

DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-1-43-57
УДК 615.074

КЛЕТОЧНЫЕ НОСИТЕЛИ КАК СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ОБЗОР)

О. В. Тринева^{1*}, А. Д. Халахакун¹, А. И. Сливкин¹

¹ – ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», 394006, Россия, г. Воронеж, Университетская пл., 1

*Контактное лицо: Тринева Ольга Валерьевна. E-mail: trineevaov@mail.ru

Статья получена: 26.10.2018. Статья принята к печати: 11.01.2019

Резюме

Введение. Системы доставки лекарственных средств (СДЛС) определяются как системы, которые доставляют оптимальное количество лекарственного средства (ЛС) к целевой мишени, повышают эффективность лечения и уменьшают неблагоприятные последствия. Регулирование скорости высвобождения ЛС и доведение на конкретные ткани, где необходимы действующие вещества, являются основными целями СДЛС. Разработка систем для целенаправленной, органоспецифичной и контролируемой доставки лекарственных, профилактических и диагностических средств представляет собой в настоящее время актуальную область исследования для фармации и медицины. Особый интерес уделяется актуальной проблеме возрастания частоты проявлений побочных действий лекарственных препаратов (ЛП). Побочное действие ЛП, их малая эффективность нередко объясняются труднодоступностью препаратов непосредственно в мишень.

Текст. В настоящее время адресной доставкой химиотерапевтических веществ и СДЛС полностью изменяется тактика и подходы в медикаментозном лечении рака, позволяющие понижать побочные эффекты препарата и в целом увеличивать эффективность курса лечения. В настоящей работе приведено обобщение и систематизация сведений об адресных СДЛС противоопухолевого действия, описанных в научной литературе и используемых в фармации и медицине. Большинство рассмотренных в данном обзоре методов получения клеточных форм токсичных ЛС пока находится на стадии разработки, а некоторые методы постепенно находят практическое применение за рубежом в медицине и др. областях. Винкристин (VCR) и винбластин (VBL) являются наиболее широко используемыми и эффективными ЛС в химиотерапевтической практике. Несмотря на их эффективность против различных онкологических заболеваний, имеется ряд вредных побочных действий, которые ограничивают широкое применения этих препаратов.

Заключение. Существует возможность использования клеточных носителей (КН) в качестве системы доставки VCR и VBL. В научных публикациях пока отсутствуют данные о применении КН для инкапсулирования VCR и VBL. Поэтому актуальны исследования, посвященные возможности применения КН для уменьшения побочных эффектов, улучшения эффективности и разработки лекарственных форм доставки VCR и VBL в патологические очаги. Данная тематика в настоящее время активно разрабатывается сотрудниками кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета Воронежского госуниверситета.

Ключевые слова: направленный транспорт лекарственных веществ, клеточные носители, системы доставки лекарственных средств, винкристин, винбластин.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Для цитирования: Тринева О. В., Халахакун А. Д., Сливкин А. И. Клеточные носители как системы доставки противоопухолевых лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2019; 8(1): 43–57.

CELL CARRIERS AS SYSTEMS OF DELIVERY OF ANTITUMOR DRUGS (REVIEW)

O. V. Trineeva^{1*}, A. J. Halahakoon¹, A. I. Slivkin¹

¹ – Voronezh State University, 1, University Sq., Voronezh, 394006, Russia

*Corresponding author: Olga V. Trineeva. E-mail: trineevaov@mail.ru

Received: 26.10.2018. Accepted: 11.01.2019

Abstract

Introduction. Drug delivery systems are defined as systems that deliver the optimal amount of a drug to a target target, increase the effectiveness of treatment, and reduce adverse effects. Regulation of the rate of release of drugs and bringing to specific tissues where active ingredients are needed are the main objectives of drug delivery systems. The development of systems for targeted, organ-specific and controlled delivery of medicinal, prophylactic and diagnostic agents is currently a relevant area of research for pharmacy and medicine. Of particular interest is the actual problem of increasing the frequency of manifestations of side effects of drugs. The side effect of drugs, their low efficiency is often explained by the inaccessibility of drugs directly to the target.

Text. Currently, targeted delivery of chemotherapeutic agents and drug delivery systems has completely changed the tactics and approaches in the drug treatment of cancer, allowing to reduce the side effects of the drug and generally increase the effectiveness of the course of treatment. This paper summarizes and systematizes information about targeted systems for drug delivery of antitumor activity, described in the scientific literature and used in pharmacy and medicine. Most of the methods for obtaining cellular forms of toxic drugs discussed in this review are still at the development stage, and some methods are gradually finding practical application abroad in medicine and other fields. Vincristine (VCR) and vinblastine (VBL) are the most widely used and effective drugs in chemotherapeutic practice. Despite their effectiveness against various oncological diseases, there are a number of harmful side effects that limit the widespread use of these drugs.

Conclusion. There is the possibility of using cellular carriers as a VCR and VBL delivery system. In scientific publications, there is still no data on the use of cellular carriers for encapsulating VCR and VBL. Therefore, relevant studies are devoted to the possibility of using cellular carriers to reduce side effects, improve efficiency, and develop dosage forms for the delivery of VCR and VBL to pathological foci. This topic is currently being actively developed by members of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology, Pharmaceutical Faculty, Voronezh State University.

Keywords: directional transport of medicinal substances, cellular carriers, drug delivery systems, vincristine, vinblastine.

Conflict of interest: no conflict of interest.

For citation: Trineeva O. V., Halahakoon A. J., Slivkin A. I. Cell carriers as systems of delivery of antitumor drugs. *Drug development & registration.* 2019; 8(1): 43–57.

ВВЕДЕНИЕ

Системы доставки лекарственных средств (СДЛС) определяются как системы, которые доставляют оптимальное количество лекарственного средства (ЛС) к

целевой мишени, повышают эффективность лечения и уменьшают неблагоприятные последствия [1]. Регулирование скорости высвобождения ЛС и адресная их доставка к патологическим тканям и органам являют-

ся основными целями СДЛС. СДЛС предназначены для контролирования концентрации ЛС, необходимой для тканей-мишеней.

Разработка систем для целенаправленной, органоспецифичной и контролируемой доставки лекарственных, профилактических и диагностических средств, представляет собой в настоящее время актуальную область исследования для фармации и медицины. Особый интерес уделяется актуальной проблеме возрастания частоты проявлений побочных действий лекарственных препаратов (ЛП): аллергических реакций, токсического действия больших доз, появления устойчивости на терапевтическую дозу, угнетения иммунитета. Побочное действие ЛП, их малая эффективность нередко объясняются трудной доступностью препаратов непосредственно в мишень.

Целью настоящей работы является обобщение и систематизация сведений об адресных СДЛС противоопухолевого действия, описанных в научной литературе и используемых в фармации и медицине.

Классификация СДЛС

СДЛС можно разделить на три типа: искусственные, естественные (биологические) и гибридные. Также можно условно подразделять на три поколения на основе их хронологического появления и физического размера:

1. Носители лекарственных веществ (ЛВ) первого поколения (микрокапсулы, микросферы – размером от 1 мкм до 2 мкм), которые затем выпускают в виде различных лекарственных форм: порошков, таблеток, капсул, суспензий, эмульсий и др. В фармацевтической технологии микрокапсулирование стало применяться с конца 50-х – начала 60-х гг. XX века.
2. Носители ЛВ второго поколения (нанокапсулы, наночастицы, нанотрубы, дендримеры, липосомы, полимерные конъюгаты и др.) размером менее 1 мкм, объединенные в одну группу под названием коллоидных носителей. Нанокапсулы предназначены для парентерального введения вблизи определенного органа или ткани. Размер менее 100 нм [2–6].
3. Носители ЛВ третьего поколения с применением нанотехнологии, биотехнологии, генной инженерии и других областей науки (антитела [14–17], гликопротеиды [18, 19], клеточные маркеры и рецепторы [10, 20–23], вирусы и онколитические вирусы [24, 25] и др.), которые открывают новые возможности обеспечения высокого уровня избирательного действия и направленной доставки ЛВ.

СДЛС можно классифицировать по различным признакам, характеристикам, материалам, технологии получения, механизму действия и др. Например, липосомы можно классифицировать по строению на униламеллярные, олиголамеллярные мультламеллярные. Также по технологии и механизму: стелс-липосомы, стимулу чувствительности (pH-чувствительные липосомы, термочувствительные липосомы, ферменточувствительные, магнитные поля – чувствительные, ультразвук-чувствительные и др.) [26], иммунолипосо-

мы, липосомы с контролируемым высвобождением и др. [27–29].

Адресная доставка лекарственных средств относится к преимущественным накоплениям препарата в целевой зоне, которая не зависит от способа и пути введения препарата. С другой стороны, таргетная терапия или таргетная медицина, означает специфическое взаимодействие между лекарственным средством и его рецептором на молекулярном уровне. Эффективные целевые системы доставки лекарств подразумевают четыре основных требования: сохранить терапевтическую дозу, избежать предварительной деградации препарата, направленность к мишени и высвобождение инкапсулированного препарата.

Технология, применяемая в СДЛС может быть классифицирована на три области: технология высвобождения, технология таргетинга (мишене-направленность) и контролируемость мембранного транспорта. В настоящее время доступны три контролируемых технологии высвобождения:

1. Периодическое высвобождение – постоянное количество препарата выделяется с постоянным интервалом времени;
2. Высвобождение по принципу обратной связи – препарат высвобождается по команде от физического сигнала;
3. Непрерывное высвобождение – лекарство высвобождается с постоянной скоростью.

Два типа таргетинговых технологий доступны. Один из них активного типа, в котором используется сигнальный пептид, реакции антиген-антитело и рецептор-лиганд. Другой тип пассивного таргетинга при эффекте повышенной проницаемости и удерживания (EPR – *enhanced permeation and retention*) вблизи злокачественных опухолей [12, 30–34].

Наноразмерные СДЛС (1–250 нм) способны изменить терапию различных заболеваний благодаря, в первую очередь, повышенной способности преодолевать различные биологические барьеры, увеличению времени полувыведения и адресной доставке ЛС. В настоящее время известны 5 нанотехнологических платформ, использующихся для адресной доставки лекарственных веществ, различающиеся по физико-химической структуре: полимеросомы, нанооболочки, дендримеры, полимерные мицеллы и конъюгаты полимер-лекарственное вещество [33, 35–36].

В настоящее время исследователи создали наносистемы, которые имеют несколько специфичных создаваемых функций в одном носителе (такие как, пролонгированность действия с контролем высвобождения, целенаправленность действия, стелс-липосомы, стимулочувствительные и др.), получившие название «мультифункциональные наносистемы для доставки ЛС» [37–39]. Ученые предполагают, что они могут значительно повысить эффективность многих терапевтических и диагностических протоколов.

Липосомальные носители для доставки противоопухолевых препаратов

Липосомы, как лекарственная форма обладают многочисленными преимуществами, по сравнению с другими традиционными лекарственными формами. Наиболее значимые из них: уникальная способность доставки ЛП внутрь клеток; биосовместимость; отсутствие или минимальные возможности появления аллергических реакций (липосомы невидимки – стелс-липосомы); защита ЛП от деградации в организме; улучшение фармакокинетического профиля ЛП и повышение их терапевтической эффективности; снижение общетоксического действия на организм; универсальность и способность к модифицированию структуры липосомы к задаваемым ей специфическим свойствам [17, 29, 44–50].

Наноносители в доставке противоопухолевых препаратов

Достижением нанотехнологии в доставке лекарств является способность манипулировать молекулами и надмолекулярными структурами с запрограммированными функциями. Нанолипосомы, полимерные мицеллы, нано-эмульсии [52], ниосомы, дендимеры, нанотрубы, наночастицы теперь называются «**нано-транспортными средствами – nanovehicles**» [53–54], а также программирование нескольких функций в одном носителе, превращает его в многофункциональный носитель, который называют «**мульти-функциональным носителем – multifunctional carrier**» [33, 39, 55–57].

В настоящее время с использованием нанотехнологии имеется огромная возможность для получения новых СДЛС, а также совершенствование уже существующих систем. К преимуществам наносистемных препаратов относятся [31, 33, 34, 53, 56, 58–62]:

- защита препарата от преждевременной деградации [33, 60];
- предотвращение преждевременного взаимодействия с биологической средой [33, 56, 63];
- увеличение абсорбции лекарства в специфичную ткань (например, солидные опухоли) [31, 33, 59];
- контролирование фармакокинетических свойств препарата и его распределения в ткани [31, 58, 59, 62];
- улучшение внутриклеточного проникновения [31, 32, 62, 64];
- возможность преодолевать множественную лекарственную устойчивость опухолей (магнитные наночастицы, иммунолипосомы, нанолипосомы и др.) [61, 65–69].

Некоторые исследователи применяли СДЛС (липосомы, наночастицы, мицеллы и др.) для противоопухолевых терпено-индольных алкалоидов (ТИА) – винкристина сульфата (VCR) и винбластина сульфата (VBL) с целью повышения эффективности, биодоступности и снижения побочного действия с помощью це-

ленаправленной доставки препарата. В таблице 1 приведена краткая информация о некоторых системах, которые применялись для доставки VCR и VBL.

Клеточные носители (КН) в доставке ЛС

СДЛС на основе клеток наиболее близки к идеальным системам доставки. Биологические носители, такие как форменные элементы крови и др. аутологичные клетки, могут обойти иммунные барьеры и защитные системы в организме и обеспечить ряд преимуществ, включая длительное время циркуляции, хорошую способность к биологическому разложению, наличие поверхностных лигандов и гибкую морфологию, приблизительное постоянство физических характеристик всех носителей и легкость манипулирования их свойствами и др. Среди систем доставки на основе клеток можно выделить две категории:

1. Трансдуцированные клетки (с определенными генами или векторами);
2. Клеточные носители, которые могут быть загружены ЛС или терапевтическими средствами. В этой категории особо интересны клетки-носители, которые могут высвобождать содержащееся ЛС в кровотоке или на выбранных участках, или могут нацеливать ЛС на другие соответствующие клетки в организме.

К настоящему времени исследованными клеточными носителями являются клетки бактерий и животные клетки. Бактериальные клетки использовались в качестве препаратов неживых клеточных оболочек из грамтрицательных клеток, лишенных цитоплазматического содержимого, при сохранении морфологии и поверхностных антигенных структур [84]. Различные клетки были трансдуцированы выбранными генами и с разными векторами. Обычно перенос гена осуществляют для введения гена, экспрессирующего флуоресцентный белок, для отслеживания поведения клетки *in vivo* или для коррекции генетического дефекта (то есть мутации или деления гена) или для того, чтобы сделать клетку-мишень восприимчивой к действию выбранного ЛС.

Аутологичные клетки крови, как носители ЛС

Аутологичные клетки (*autologous cells*) [греч. *autos* – сам и *logos* – разум, слово, мысль] – это клетки, взятые от определенного конкретного организма, культивированные, возможно генетически модифицированные и вновь введенные в организм-донор. Эритроциты, как известно, являются универсальными природными носителями у всех млекопитающих, птиц, членистоногих и др. видов, выполняющими жизненно важную транспортную функцию доставки кислорода в клетки. Эритроциты – это врожденные природные транспортеры в организме. В начале 70-х гг. XX века были попытки использовать эритроциты (собственные клетки крови) в качестве носителей ЛС [7, 85–92]. Основной проблемой, возникающей при использовании биоразлагаемых материалов или естественных кле-

Таблица 1. Некоторые системы доставки терпено-индольных алкалоидов (ТИА)

Table 1. Some delivery systems of terpene-indole alkaloids (TIA)

| Материал и тип | Авторы | Форма и препараты | Размер | Применения |
|---|----------|--|------------|---|
| Poly(lactic-co-glycolic acid) PLGA\PEG (Полиэтиленгликоль) | [70] | Фолиевая кислота и пептид конъюгирован PLGA-PEG бифункциональные наночастицы | ~250 нм | MCF-7 cell |
| | [71] | Декстран сульфат-PLGA гибридные наночастицы – VCR DS-(PLGA/NP)-VCR | ~128 нм | MCF-7/ADR (Модель клеток рака молочной железы с множественной лекарственной устойчивостью) |
| | [37] | Многофункциональные PLGA-PEG-PS-нано-образование с VCR | ~95 нм | MCF-7/ADR |
| | [46] | Дистеароил фосфатидилэтаноламина-ПЭГ-липосомы (DSPE-PEG)-VCR | ~100 нм | RM-1 простаты опухолевых клеток; DBA/2 мышей; мышей BDF1 |
| | [72] | Декстран сульфат-твердые липидные наночастицы комплекс –VCR | 100~169 нм | MCF-7 |
| Липосомы | [47] | VCR liposome injection (Marqibo®) сфингомиелин/холестерин (SM/Chol) нанолипосомы – VCR | ~100 нм | Rag2M мышей; неходжкинские лимфомы; глиобластомы; лимфому из клеток мантии; бигль собака |
| | [73] | Фосфолипон 100H/холестерин/PEG2000 -VCR | 110~130 нм | Мыши |
| | [74] | Сфингомиелин/липосомы холестерина (SM/Chol) – VCR | ~115±25 нм | Опухолевые клетки P388 у мышей и человеческие опухолевые клетки A431 |
| | [24, 75] | Дистеароилфосфатидилхолин (DSPC)/холестерин – VCR | 0,1~2 мкм | клетки лейкоза L1210 у мышей |
| | [76] | Яичный сфингомиелин (ESM) / холестерин / PEG2000-керамиды / кверцетин (72,5: 17,5: 5: 5) липосом – VCR | – | клетки MDA-MB-231 |
| | [77] | Анти-HER2-иммунолипосомы [Chol-(DSPC)-(PEG-DSPE)- anti-HER2 scFv F5] липосом – VBL | 76~102 нм | <i>in vitro</i> на линии HER2-гиперэкспрессией карциномы клетки 2009 молочной железы человека SKBR3 и BT474-M2 клетки; <i>in vivo</i> BT474-M2 ксенотрансплантаты у мышей |
| Мульти-функциональные липосомы | [78] | Таргетинговые конъюгаты полиэтиленimina-полиэтиленгликоля-холестерина (CHOL-PEG2000-PEI) и вапроотида сукцината D-α-токоферил полиэтиленгликоля 1000 (TPGS1000-VAP) – VNB/ Тетраандрин | ~ 100 нм | Клетки глиомы и стволовые клетки глиомы |
| pH-чувствительные липосомы | [79] | Дирахидоилфосфохолин (DAPC)/ dibehenoylphosphocholine (DBPC) системе – VCR | ~ 100 нм | <i>In vitro</i> |
| Магнитные липосомы | [80] | Магнитные липосомы из димиристоилфосфатидилхолин\димиристоилтриметиламмоний пропан \ холестерин \ 1,2-димиристоил-Sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин -VBL | 105~267 нм | B16F10 клетки меланомы <i>in vivo</i> у мышей |
| Эмульсия | [81] | Субмикронная эмульсия, VCR-олеиновая кислота ионный комплекс (VCR-OA) | 145~170нм | MCF-7 клетки мышей |
| Наночастицы | [82] | Поли(бутилцианоакрилат) наночастицы изменены внешне с Pluronic® F127 | – | Raji клетки (клетки из культивируемых клеток линии лимфобластоидных человека, полученные от пациента с лимфомой Беркитта) |
| Трансферсомы (везикулярные системы для трансдермальной доставки ЛС) | [49] | VCR – трансферсомы | ~63 нм | Мыши |
| Ниосомы (везикулы из неионногенных ПАВ) | [71] | Наносомальный – VCR | – | Мыши |
| Наночастицы | [83] | Наночастицы бычьего сывороточного альбумина конъюгированного с фолиевой кислотой [FA-BSANPs – VBL] | 156,6 нм | Новые обобщающие исследование <i>in vitro, in vivo</i> |

ток в качестве носителей ЛС является то, что они будут удалены из организма с помощью ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) [86]. Но при помощи современных технологических подходов, таких как нанотех-

нологии, биотехнологии, иммунологии можно найти решения данных проблем. Например, пегилирование (PEGylation) мембраны эритроцитов делает их невидимыми для макрофагов [75].

Системы доставки, в которых используются собственные клетки организма, наиболее выгодны с точки зрения биологической совместимости, а также технологически и экономически. Среди них в качестве транспортных средств предполагается использование эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Отдельным направлением, сформировавшимся в результате изучения возможности транспортировки ЛС к патологическому очагу, является разработка систем доставки, в которых в качестве носителей используются естественные контейнеры – форменные элементы крови человека или животных, непокрытые соответствующими антителами к клеткам-мишеням [42]. Методы, предполагающие использование аутологичных клеток крови для модификации их свойств с целью создания внутриклеточного депо препарата и осуществления направленного транспорта, объединяют под общим названием «**экстракорпоральная фармакотерапия**». Получаемые при этом клетки обозначаются термином «**фармакоциты**» [93].

Эритроциты, как и другие КН, могут быть модифицированы для улучшения фармакокинетики и фармакодинамики многих ЛС [87, 88, 90, 94–97]. Для многих ЛС было продемонстрировано успешное инкубирование препаратов как внутрь эритроцитов, так и на внешнюю поверхность, включая противовоспалительные, антимикробные, антитромботические, противоопухолевые, ферменты, гормоны, белки и др. [87–90, 94, 98–100].

Эритроциты как система доставки ЛС

Первые попытки по загрузке химических веществ в эритроцитах были сделаны в 1953 г. Гардосом, который пытался загрузить АТФ в «пост-гемолитические плазменные мембраны эритроцитов «эритроцитарные тени» – *erythrocyte ghosts*» [42]. В 1959 г. Марсден и Остлинг сообщили о накоплении декстрана с молекулярной массой от 10 до 250 кДа, в пост-гемолитические плазменные мембраны эритроцита (ПГПМЭ). Четырнадцать лет спустя Garret M. Ihler et al. успешно инкапсулировал β-глюкозидазу и β-галактозидазу в эритроцитах, а также Zimmermann et al. в 1973 г. впервые опубликовали отчеты о загрузке терапевтических агентов в ПГПМЭ в целях доставки, и термин «носители эритроцитов» был использован в первый раз в 1979 г., чтобы описать препараты, которые загружали в эритроциты [86].

Доставка ЛВ с помощью эритроцитов становится все более популярной областью с постепенным перемещением из лаборатории в клинику [87]. В последние годы было опубликовано несколько обзоров, которые хорошо иллюстрируют события и различные области применения эритроцитарных систем [89, 90]. С позиции экстракорпоральной фармакотерапии, направленный транспорт ЛВ эритроцитами представляет собой наиболее перспективный способ использования самых многочисленных клеток крови – эритроцитов, с целым рядом желательных морфологических и физио-

логических характеристик. Эритроциты могут быть использованы в качестве носителей в двух направлениях [94, 96, 100]:

- ✓ Доставка к органу/ткани-мишени. Используется для таргетинга только мембрана («тени») эритроцитов. Наиболее эффективны такие КН при опухолевых заболеваниях печени, селезенки (модифицированные эритроциты захватываются и лизируются макрофагами этих органов) и легких (модифицированные эритроциты секвестрируются к капиллярах малого круга кровообращения, что обеспечивает повышенную концентрацию ЛВ в патологическом очаге). Их получают путем вымывания цитоплазмы клетки гипотоническим раствором, и после введения препарата в клетку, форму эритроцитов восстанавливают. Такие эритроциты называются пост-гемолитическими плазменными мембранами эритроцитов «*erythrocytes ghost*».
- ✓ Для непрерывного или пролонгированного высвобождения ЛВ из эритроцита, могут быть использованы в виде непрерывной или пролонгированной системы высвобождения.

Существуют различные методы для инкапсуляции ЛС в эритроциты. Они остаются в циркулирующей кровотоке на длительные периоды времени (до 120 дней) и высвобождают захваченные ЛВ с медленной и постоянной скоростью.

Целенаправленная доставка «таргетинг» ЛС к РЭС (макрофаги, печеночные клетки Купфера, альвеолярные макрофаги легкого, моноциты периферической крови и сосудистые эндотелиальные клетки) или другие органы, или ткани путем различных манипуляций (внешнего магнитного поля, ультразвука и др.) [107, 108] – еще одна важная стратегия, использующая эритроциты в качестве носителей [109, 110]. Значительная часть эритроцитов-носителей, которые подверглись некоторым структурным изменениям в процессе инкапсуляции, будут задерживаться органами РЭС, главным образом печенью и селезенкой, в течение короткого периода времени после введения в организм. Следовательно, часть инкапсулированного препарата быстро истощается в РЭС. Эта стратегия подходит для лечения конкретных болезненных состояний, в том числе печеночных опухолей и метастаз.

Преимущества и недостатки эритроцитов как КН [106, 109, 111]. *Преимущества:*

- ✓ Высокая степень биосовместимости, особенно когда аутологичные клетки используются для инкапсулирования ЛС в качестве носителя, и в результате полной биоразлагаемости КН отсутствуют токсичные продукты.
- ✓ Препараты, инкапсулированные в эритроцитах, не проявляют их фармакологические и токсикологические эффекты, пока не достигнут РЭС, что значительно уменьшает появление частоты побочных действий. Это значимо в случае применения препаратов с выраженной токсичностью, таких как противоопухолевые, аминогликозидные антибиотики и др. [96].

- ✓ Малая вероятность появления нежелательных иммунных реакций против инкапсулированных препаратов.
 - ✓ При инкапсулировании антинеопластических средств в КН (эритроциты) предоставляется существенная защита организма от нежелательных эффектов от этих препаратов.
 - ✓ Возможность пролонгирования действия препаратов, так как КН (эритроциты) могут циркулировать в кровотоке значительно долгое время.
 - ✓ КН могут предоставить защиту против инактивации для инкапсулированного ЛС от эндогенных факторов.
 - ✓ Возможность модификации фармакокинетических и фармакодинамических параметров препарата.
 - ✓ Возможность поддержания постоянной терапевтической дозы на протяжении длительного периода, значительное увеличение интервала дозирования препарата.
 - ✓ Возможность инкапсулирования относительно большого количества препарата в малые объемы эритроцитов.
- К недостаткам относятся:
- ✓ Основными проблемами, возникающими при использовании биоразлагаемых материалов или натуральных клеток как переносчиков ЛВ, заключается в том, что они элиминируются в естественных условиях по РЭС, в результате изменения структуры КН. Но этот недостаток можно устранить при помощи разработанной оптимальной технологии инкапсулирования, позволяющей сохранить морфологические и физико-химические параметры эритроцитов, близкими к физиологическим.
 - ✓ Возможно быстрое высвобождение инкапсулированных ЛС. Но этот недостаток можно устранить при помощи различных линкеров (конъюгация ЛП с белковым вектором может быть осуществлена с помощью полиэтиленгликолевого или полипептидного линкера).
 - ✓ Необходимость специальных условий для сохранения инкапсулированных КН (температура, pH среды, время хранения).

При использовании эритроцитов в качестве носителя для ЛС нужно уделять внимание некоторым факторам, таким как: возможность эритроцитов пройти через капилляры патологического очага, возможность целенаправленной доставки, возможность улучшения биосовместимости и минимализация токсичности инкапсулированного препарата, возможность минимализировать потерю инкапсулированного ЛС до достижения целевого места, возможность высвобождения инкапсулированного препарата с постоянной скоростью или контролируемым высвобождением.

Т. П. Генинг в своем автореферате «эритроциты млекопитающих в направленном транспорте БАВ» отмечает, что органоспецифичность клеточных носителей, полученных из форменных элементов крови, не

покрытых соответствующими антителами к органу мишени, будет определяться в первую очередь свойствами форменных элементов, способностью лейкоцитов мигрировать в очаг воспаления, эритроцитов фиксироваться эритрофагоцитирующими клетками, в основном печени и селезенки, способностью тромбоцитов к адгезии на поврежденных участках (внутренний слой артерии или вены) сосуда.

Основные методы инкапсулирования ЛВ в эритроцитах

Для инкапсулирования ЛВ или других БАВ применяются различные методы (рисунок 1).



Рисунок 1. Методы включения (инкапсулирования) ЛВ в эритроциты [86, 94, 98, 100, 110]

Figure 1. Methods of incorporation (encapsulation) of LP in erythrocytes [86, 94, 98, 100, 110]

В их числе: физические (метод электрического импульса), химические (химическая пертурбация эритроцитов или мембран) и осмотические методы (гипотонический гемолиз, гипотоническое разведение, гипотонический лизис с предварительным набуханием и др.) [86, 87, 94, 105, 110].

Метод гипотонического лизиса [86, 94, 98, 100, 109, 110]

Является самым распространенным из вышеперечисленных методов. Известны три вариации процедур гипотонического лизиса: метод гипотонического разведения, метод предварительного гипотонического набухания до выпуклости и метод гипотонического диализа. Эти процедуры основаны на физико-химических особенностях эритроцитов. Сам метод основан на способности эритроцитов к претерпеванию обратимого набухания в гипотоническом растворе. Эритроциты имеют исключительную способность к обратимым изменениям формы с или без сопровождающего изменение объема и для обратимой деформации под напряжением. Увеличение объема приводит к первоначальному изменению формы от двояковыпуклой к сферической. Это изменение связано с отсутствием избыточной мембраны; следовательно, площадь поверхности клетки фиксирована. Клетки приобретают сферическую форму для размещения дополнитель-

ного объема, сохраняя при этом постоянную площадь поверхности. Прирост объема составляет примерно 25–50%. В этот момент (как раз перед лизисом клеток), некоторые переходные поры 200–500 Å генерируются на мембране. После лизиса клеток, клеточное содержание истощается. Остаток называется пост-гемолитическими плазменными мембранами эритроцита. Через образовавшиеся поры вещества поступают из внешней среды внутрь эритроцитов (рисунок 2). При восстановлении тоничности раствора до исходного уровня, целостность поврежденной мембраны эритроцитов может восстанавливаться.

Гипотоническое разведение (Hypotonic dilution)

Гипотоническое разведение было первым методом для инкапсуляции химических веществ в эритроциты и является самым простым и быстрым. Тоничность раствора восстанавливается путем добавления гипертонического буфера. Полученную смесь затем центрифугируют, супернатант отбрасывают и осадок промывают изотоническим буферным раствором [94]. Основные недостатки этого метода включают низкую эффективность инкапсулирования препаратов (1–8%) и значительную потерю гемоглобина и других компонентов клетки. Этот метод является быстрым и простым, особенно для препаратов с низкой молекулярной массой. Гипотоническое разведение используют для загрузки ферментов, таких как β-галактозидаза, β-глюкозидаза, аспарагиназа [90, 95] и аргиназа, а также глюкокортикоидов, таких как дексаметазон [95], бронхорасширяющего средства – сальбутамола. Eva Pitt *et al.* использовали модифицированный метод гипотонического разведения для инкапсулирования ЛВ в эритроциты, что позволило увеличить эффективность % лекарственной загрузки до 30 с 35–50% восстановлением клеток.

Метод предварительного гипотонического набухания (Hypotonic pre-swelling) [86, 94, 98, 100, 110]

Этот метод впервые был разработан М. С. Recheiteiner в 1975 г и изменен Jenner *et al.* для инкапсулирования ЛВ. Методика основана на контролируемом набухании эритроцитов в гипотоническом буферном растворе. Эритроциты набухают в гипотоническом растворе (0,6% NaCl) при 0 °C 5 мин до 150% от нормального объема, при этом эритроциты не повреждаются. Потом набухшие эритроциты центрифугируют при низких оборотах. Супернатант отбрасывают и повторно проводят набухание один раз, и клетки затем осаждают. Лизис обнаруживают исчезновением четкой границы между клеточной фракцией и супернатантом после центрифугирования. Тоничность клеточной смеси восстанавливается в точке лизиса путем добавления вычисленного количества гипертонического буфера. Затем клеточную суспензию инкубируют при 37 °C гипотоническим раствором препарата для инкапсулирования, после восстанавливают тоничность раствора для восстановления цельности эритроцитов (рисунок 3).

Этот метод проще и быстрее, чем другие методы, наносит минимальное повреждение клеткам. Препараты, инкапсулированные в эритроциты с использованием этого метода: аспарагиназа, циклофосфамид, кортизол-21-фосфат, антитрипсин, метронидазол, левотиросин, метотрексат, инсулин, эналаприлат и изоиазид и др.

Компания EryDel SpA является собственником технологии «Red Cell Loader» – полностью автоматизированного прикроватного биомедицинского оборудования «EryDex System» для инкапсуляции эритроцитов методом гипотонического предварительного набухания, разработанного в 1998 г. Magnani *et al.* [91]. Система EryDex (EDS) используется для загрузки дексаметазона натрия фосфата (DSP) в аутологичные эритро-

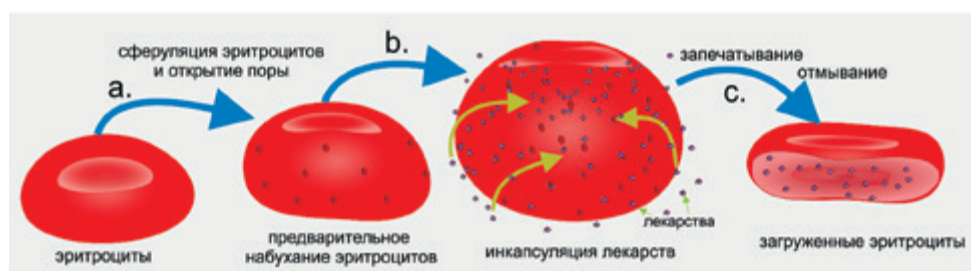


Рисунок 2. Основные этапы метода гипотонического лизиса эритроцитов [3, 86, 94].

а – эритроциты помещают в солевой раствор с пониженной ионной силой; б – лизис; предшествует набухание клеток до достижения критического объема и давления. При этом мембрана эритроцита лопается с образованием пор, которые в зависимости от условий могут иметь размеры от десятков ангстрем до 1,0–2,0 мкм; с – при восстановлении тоничности раствора до исходного уровня (0,9%) целостность поврежденной мембраны эритроцитов восстанавливается

Figure 2. The main stages of the method of hypotonic lysis of erythrocytes [3, 86, 94]. a

a – Erythrocytes are placed in saline with reduced ionic strength; b – lysis; preceded by swelling of the cells to achieve a critical volume and pressure. At the same time, the erythrocyte membrane bursts with the formation of pores, which, depending on the conditions, can range in size from tens of angstroms to 1.0–2.0 μm; c – When restoring the tonicity of the solution to the initial level (0.9%), the integrity of the damaged erythrocyte membrane is restored

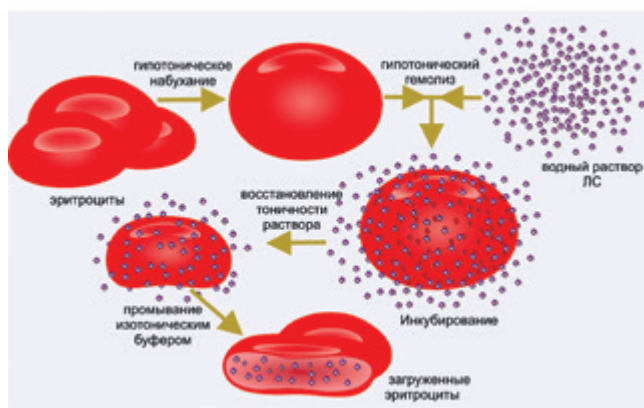


Рисунок 3. Схема основного этапа метода предварительного гипотонического набухания [7, 86, 94]

Figure 3. Scheme of the main stage of the method of preliminary hypotonic swelling [7, 86, 94]

циты, создавая конечный продукт EDS (EDS-EP), который вводится один раз в месяц пациенту. Компания утверждает, что EDS был использован у 204 пациентов в клинических исследованиях и не был связан с типичными побочными эффектами кортикостероидов, несмотря на длительное применение [112].

Метод гипотонического диализа [86, 87, 94, 98, 100, 110]

В процессе изотонизации получают буферную суспензию эритроцитов со значением гематокрита 70–80% и помещают в стандартную диализную сумку с 10–20 кратным объемом гипотонического буфера. Смесь перемешивают медленно в течение 2 часов. Тоничность диализной сумки восстанавливается путем прямого добавления расчетного количества гипертонического буфера в окружающую среду или путем замены окружающей среды. Препарат может быть загружен либо растворением в изотоническом буфере в начале процедуры, либо путем добавления препарата в диализную сумку после завершения перемешивания. Нагруженные клетки имеют тот же период полураспада циркуляции, что и у нормальных клеток. Кроме того, этот метод имеет высокую эффективность инкапсулирования, около 30–50%, восстановления клетки 70–80%, высокую нагрузочную способность и возможности автоматизации и контроля переменных процесса [86]. В настоящее время существует полная автоматизированная система для инкапсулирования эритроцитов. В 2006 г. компания ERYTECH Pharma разрабатывала аппарат под названием «ERYcaps», который обеспечивает инкапсулирование эритроцитов ЛС из стандартного упакованного эритроцита, поставляемого банками крови, с соблюдением GMP. Путем централизованного производственного процесса можно обрабатывать объем 250–350 мл упакованных эритроцитов, и процедура занимает примерно 3 часа с созданием нагруженных клеток, способных продлить период полураспада активных макромолекул [91].

Elena Zocchi et al. провели исследования на печени, направляя эритроциты, инкапсулированные доксорубицином, для понятия возможности повышения терапевтического индекса препарата в мышинной метастатической модели [87]. Исследование было предпринято, чтобы определить, являются ли печень и легкие органами-мишенями для препарата, может ли привести к увеличению противоопухолевой активности против метастазов, локализованных в этих органах. При инкапсулировании доксорубицина в эритроцитах, они применяли метод гипотонического диализа, и для высвобождения инкапсулированного ЛС применили изотонический метод высвобождения. При проведении экспериментов авторами обнаружено, что доксорубицин, инкапсулированный в эритроциты при помощи глутаральдегида (в настоящее время запрещен для введения в состав ЛП), при внутривенном введении препарата существенно повышает печеночное и легочное поглощение у мышей. В результате этой процедуры доказано, что нацеливание и концентрирование в печени до 70% от введенной дозы, по сравнению с 6%, когда вводился свободный препарат. Легочное поглощение также увеличилось с 1–6% от введенной дозы.

Метод электро-инцерции или электро-инкапсуляции [86, 94, 98, 100, 110]

В 1973 году Zimmermann *et al.* пытался опробовать электрический импульсный метод к инкапсуляции биоактивных молекул. Также данный метод известен как электропорация, он основан на наблюдении за электрическим током, приводящим к необратимым изменениям в мембране эритроцитов. В 1977 г. Yow Tsong и Kinosita предложили использовать переходной электролиз для генерации желательной проницаемости мембраны для загрузки ЛС в эритроциты. Сущность метода заключается в том, что суспензию эритроцитов вместе с включаемым веществом в изотоническом растворе помещают в пульсирующее электрическое поле напряженностью до 20 кВ/см при длительности импульсов от нано- до микросекунд. Превышение трансмембранного потенциала критической величины 1 В приводит к временному образованию пор в клеточной мембране. В соответствующей среде перфорация клеток идет без гемолиза, позволяя готовить эритроцитарные носители, длительно живущие *in vivo*. Преимуществом метода является возможность инкапсулировать нерастворимые в цитоплазме компоненты.

Метод эндоцитозной загрузки [86, 94, 98, 100, 110]

Этот метод описал Schrier *et al.* в 1975 г. Метод основан на том, что под действием определенных фармакологических агентов происходит инвагинация участка мембраны эритроцита с последующим обра-

зованием в цитоплазме мембранных пузырьков с внеклеточным содержимым. Многие ЛП также способны включаться внутрь эритроцитов и по обычным транспортным механизмам.

В результате экспериментальных исследований учёные обнаружили, что включение ЛП в клеточные носители имеет ряд ценных преимуществ. Это прежде всего целенаправленная доставка ЛС в определенные органы и ткани с созданием в них высокой терапевтической концентрации, что значительно снижает возможность возникновения различных побочных реакций от проникновения препаратов в здоровые органы. Ряд ЛС при парентеральном введении связывается с белками, что исключается при включении их в «транспортники». Препараты при обычных методах введения практически всегда изменяют выраженность иммунологических процессов в организме. В настоящее время исследователи фокусируют свое внимание на инкапсуляции противоопухолевых препаратов в эритроцитах или наноэритрозомах (*nanoerythrocytes*) [106, 113–116], эритроциты как переносчики циркулируют *in vivo* в сердечно-сосудистой системе, с возможностью целенаправленной доставки к органам и тканям (печень и селезенка), и возможностью нести большее количество инкапсулированных препаратов.

Zhiguan Wu et al. [108] показали в своем исследовании, что магнитные наночастицы можно инкапсулировать (погружать) в эритроциты методом гипотонически разбавленного инкапсулирования при минимальном повреждении клеточной мембраны в эритроцитах, и при использовании внешнего магнитного поля и ультразвуковых манипуляций управлять инкапсулированными эритроцитами. Это доказывает, что метод можно применять *in vivo* и *in vitro* в биомедицинской области [108].

Aaron C. Anselmo et al. [117] в проведенных исследованиях показали, что сферические наночастицы полистирола – NPs (200 или 500 нм диаметром), адсорбированного на поверхности эритроцитов (NPs-RBC), способны в высокой степени накапливаться легче, чем свободные наночастицы, минуя печень и селезенку. Эти методы могут применяться для получения наночастицы более биоразлагаемой с возможностью ее применения в качестве носителя доставки противоопухолевых ЛС при лёгочном раке.

Che-Ming J. Hu et al. [118] в проведенных исследованиях создали системы полимерных наночастиц, замаскированных на поверхности эритроцитов для пролонгированной циркуляции в кровотоке. Установили на основе нелинейной модели элиминации первый очевидный период полураспада (то есть 50% частиц удаляются) мембраны эритроцита, покрытой наночастицами ПЭГ, равный 9,6 ч и 6,5 ч.

Независимо от фармакокинетических моделей, наночастицы, адсорбированные на поверхности мембраны (RBC-мембранное покрытие) имеют более длительный элиминационный полураспад, который

предполагает, что RBC-мембраны с покрытием превосходят в замедлении в естественном клиренсе по сравнению с обычным ПЭГ-стелс покрытием. Результаты этого исследования показывают возможности применения таких модификаций для защиты СДЛС и самого ЛС от разрушения РЭС. Mathieu Laurencin et al. [107] в проведенных экспериментах показали многофункциональность эритроцитов, покрытых магнитными наночастицами ($\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$), и возможность применения для доставки контрастных агентов, противоопухолевых ЛС и др.

Действие инкапсулированных эритроцитов на опухоли

Как рассматривалось в данном обзоре, КН обладают полезными свойствами, которые имеют важное значение при химиотерапии. В настоящее время при остром лимфобластном лейкозе применяются эритроциты в качестве носителя для L-аспергиназы. GRASPA™ [111, 119] является эритроцитарным препаратом, инкапсулированным L-аспергиназой, который применяют против острого лимфобластного лейкоза. Инкапсулированный в эритроциты адриамицин показывает значительно меньшую токсичность (кардиотоксичность) в химиотерапии [111].

Поверхностно модифицированные эритроциты могут использоваться в качестве целенаправленной доставки ЛС. Так же возможно использование таргетинговой доставки ЛС в органы ретикулоэндотелиальной системы на примере инкапсулированного актиномицина Д. 2-фтор-Ара-АМФ (флударабин) [120] является фторированным аналогом аденина, который является полезным при лечении хронической лимфоцитарной лейкемии. Инкапсуляция флударабина в человеческих эритроцитах *in vitro* приводит к пролонгации действия препарата до нескольких дней. Это свойство может быть использовано для медленного высвобождения в лечении злокачественной лимфомы.

Antonio De Flora et al. доказали, что инкапсулированный в человеческих эритроцитах 5-фтор-2'-5'-дезоксинуридина монофосфат (FdUMP) может быть использован в качестве биореактора для запрограммированного на адресную доставку противоопухолевого препарата 5-фтор-2V-дезоксинуридина (FdUrd) в печень.

Fazoil I. Ataullakhanov et al. доказали, что рубомицин, инкапсулированный в эритроциты обладает выраженным противоопухолевым эффектом против модели P388 опухолевых клеток у крысы.

Ферро-жидкость с неорганическими наночастицами магнетита (Fe_3O_4) с сильно выраженными магнитными свойствами, заполняемая в эритроциты с различными ЛС (противовоспалительные, противоопухолевые и др.) на этапе производства, позволяет использовать подобные лекарственные формы в качестве магнитно-управляемых при приложении внешнего магнитного поля [109, 110].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время адресной доставкой химиотерапевтических веществ и СДЛС полностью изменяется тактика и подходы в медикаментозном лечении рака, позволяющие понижать побочные эффекты препарата и в целом увеличивать эффективность курса лечения. Большинство рассмотренных в данном обзоре методов получения клеточных форм токсичных ЛС пока находится на стадии разработки, а некоторые методы постепенно находят практическое применение за рубежом в медицине и др. областях.

VCR и VBL являются наиболее широко используемыми и эффективными ЛС в химиотерапевтической практике. Несмотря на их эффективность против различных онкологических заболеваний, имеется ряд вредных побочных действий, которые ограничивают широкое применение этих препаратов. Как рассмотрено в данном обзоре, существует возможность использования КН в качестве системы доставки VCR и VBL. В научных публикациях пока отсутствуют данные о применении КН для инкапсулирования VCR и VBL. Поэтому актуальны исследования, посвященные возможности применения КН для уменьшения побочных эффектов, улучшения эффективности и разработки лекарственных форм доставки VCR и VBL в патологические очаги. Данная тематика в настоящее время активно разрабатывается сотрудниками кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета Воронежского государственного университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tsuchida K. Drug Delivery Systems for Cancer Treatment // Encyclopedia of Cancer / ed. M. Schwab. – Elsevier. 2002; 1: 1160–1162.
2. Полковникова Ю. А., Леньшин А. С., Середин П. В. Исследования по разработке наночастиц с афобазолом на основе пористого кремния. *Биофармацевтический журнал*. 2017; 9(2): 43–47.
3. Полковникова Ю. А., Леньшин А. С., Середин П. В., Минаков Д. А. Адсорбция и десорбция лекарственных препаратов на наночастицы кремния. *Экология. Экономика. Информатика. Серия: Системный анализ и моделирование экономических и экологических систем*. 2017; 1(2): 448–452.
4. Полковникова Ю. А. Использование пористого кремния в качестве перспективного носителя лекарственных веществ. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2017; 4: 124–129.
5. Полковникова Ю. А. и др. Изучение процесса осаждения и высвобождения винпоцетина из системы адресной доставки лекарственного вещества на основе наночастиц пористого кремния. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2016; 3: 120–125.
6. Постнов В. Н., Наумышева Е. Б., Королев Д. В., Галагудза М. М. Наноразмерные носители для доставки лекарственных препаратов. *Биотехносфера*. 2013; 6(30): 16–27.
7. Ивонин А. Г. и др. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы. *Известия Коми научного центра УрО РАН*. 2012; 1(9): 46–55.
8. Brannon-Peppas L., Blanchette J. O. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2004; 56: 1649–1659. DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.033.
9. Feng N. et al. Delivery of vincristine sulfate-conjugated gold nanoparticles using liposomes: a light-responsive nanocarrier with enhanced antitumor efficiency. *International Journal of Nanomedicine*. 2015; 10: 3081–3095. DOI: 10.2147/IJN.S79550.
10. Tiwari G. et al. Drug delivery systems: An updated review. *Int. J. Pharm. Investig.* 2012; 2(1): 2–11. DOI: 10.4103/2230-973X.96920.
11. Liu Z. et al. Drug Delivery with Carbon Nanotubes for *In vivo* Cancer Treatment. *Cancer Research*. 2008; 68(16): 6652–6660. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1468.
12. Farokhzad O. C., Langer R. Impact of Nanotechnology on Drug Delivery. *ACS Nano*. 2009; 3(1): 16–20. DOI: 10.1021/nn900002m.
13. Babu A. et al. Nanoparticle-Based Drug Delivery for Therapy of Lung Cancer: Progress and Challenges. *Journal of Nanomaterials*. 2013; 2013: 11 p. DOI: 10.1155/2013/863951.
14. Tolcher A. W. et al. A phase 1 study of anti-TGFβ receptor type-II monoclonal antibody LY3022859 in patients with advanced solid tumors. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2017; 65(3): 589–595. DOI: 10.1007/s00280-017-3245-5.
15. Yamazaki N. et al. Phase 1 study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced solid tumors. *Investigational New Drugs*. 2016; 34(3): 347–354. DOI: 10.1007/s00280-016-3237-x.
16. Terheyden P., Becker J. C. New developments in the biology and the treatment of metastatic Merkel cell carcinoma. *Current Opinion in Oncology*. 2017; 1. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000363.
17. Torchilin V. P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2005; 4(2): 145–160. DOI: 10.1038/nrd1632.
18. Camacho K. M., Menegatti S., Mitragotri S. Low-molecular-weight polymer–drug conjugates for synergistic anticancer activity of camptothecin and doxorubicin combinations. *Nanomedicine*. 2016; 11(9): 1139–1151. DOI: 10.2217/nmm.16.33.
19. He R., Yin C. Trimethyl chitosan based conjugates for oral and intravenous delivery of paclitaxel. *Acta Biomaterialia*. 2017; February: 355–356. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.02.012.
20. Park J. W. et al. Anti-HER2 immunoliposomes: enhanced efficacy attributable to targeted delivery. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2002; 8(4): 1172–1181.
21. Yang T. et al. Antitumor effect of paclitaxel-loaded PEGylated immunoliposomes against human breast cancer cells. *Pharmaceutical Research*. 2007; 24(12): 2402–2411. DOI: 10.1007/s11095-007-9425-y.
22. Onishi H. et al. CD24 Modulates Chemosensitivity of MCF-7 Breast Cancer cells. *Anticancer Research*. 2017; 37(2): 561–566.
23. Weissferdt A. et al. Expression of PD-1 and PD-L1 in thymic epithelial neoplasms. *Modern Pathology*. 2017: 1–8. DOI: 10.1038/modpathol.2017.6.
24. Gardeck A. M., Sheehan J., Low W. C. Immune and viral therapies for malignant primary brain tumors. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2017; 17(4): 457–474. DOI: 10.1080/14712598.2017.1296132.
25. Foreman P. M. et al. Oncolytic Virotherapy for the Treatment of Malignant Glioma. *Neurotherapeutics*. 2017: 1–12. DOI: 10.1007/s13311-017-0516-0.
26. Lee Y., Thompson D. H. Stimuli-responsive liposomes for drug delivery. *Wiley interdisciplinary reviews. Nanomedicine and nanobiotechnology*. 2017: 1450. DOI: 10.1002/wnan.1450.
27. Baryshnikova M. A., Baryshnikov A. Y. Immunoliposomes and their targets // *Russian Journal of General Chemistry*. 2013; 83(12): 2565–2570.
28. Karanth H., Murthy R. S. R. pH-Sensitive liposomes-principle and application in cancer therapy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2007; 59(4): 469–483. DOI: 10.1211/jpp.59.4.0001.
29. Weissig V., Weissig V. Liposomes Methods and Protocols Volume 1: *Pharmaceutical Nanocarriers: Methods in Molecular Biology*. V. 605. Totowa, NJ: Humana Press, 2010; 559.
30. Bae Y. H., Park K. Targeted drug delivery to tumors: Myths, reality and possibility. *Journal of Controlled Release*. 2011; 153(3): 198–205.
31. Grobmyer S. R., Moudgil B. M., Grobmyer S. R., Moudgil B. M. Cancer Nanotechnology: Methods and Protocols: *Methods in Molecular Biology*. V. 624. Totowa, NJ: Humana Press, 2010; 396.

32. Prokop A. Intracellular Delivery: Fundamentals and Applications: Fundamental Biomedical Technologies. V. 5. Dordrecht: Springer Netherlands, 2011; 888.
33. De Villiers M. M. et al. Nanotechnology in Drug Delivery. New York, NY: Springer New York. 2009; 681.
34. Torchilin Vladimir P., de Villiers M. M., Aramwit P., Kwon G. S. Nanotechnology for Intracellular Delivery and Targeting. *Nanotechnology in Drug Delivery*. New York, NY: Springer New York, 2009: 313–346.
35. Alexis F. et al. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Molecular pharmaceuticals*. 2008; 5(4): 505–515. DOI: 10.1021/mp800051m.
36. Riggio C. et al. Nano-Oncology: Clinical Application for Cancer Therapy and Future Perspectives. *Journal of Nanomaterials*. 2011; 2011: 1–10. DOI: 10.1155/2011/164506.
37. Zhang P. et al. Multifunctional nanoassemblies for vincristine sulfate delivery to overcome multidrug resistance by escaping P-glycoprotein mediated efflux. *Biomaterials*. 2011; 32(23): 5524–5533. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.04.022.
38. Pan U. N. [et al. Protein-Based Multifunctional Nanocarriers for Imaging, Photothermal Therapy, and Anticancer Drug Delivery. *ACS applied materials & interfaces*. 2016. DOI: 10.1021/acsami.6b06099.
39. Torchilin V. P. Multifunctional nanocarriers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2006; 58(14): 1532–1555. DOI: 10.1016/j.addr.2006.09.009.
40. Барсуков Л. И. Липосомы. *Соросовский образовательный журнал*. 1998; 10: 2–9.
41. Ткаченко Б. И. Функции клеток крови. Гемостаз. Регуляция кровотока основы трансфузиология // Нормальная физиология человека. М.: Медицина. 2005: 309–345.
42. Швец В. И. и др. От липосом семидесятых к нанобиотехнологии XXI века. *Российские Нанотехнологии*. 2008; 3(11–12): 52–66.
43. Akbarzadeh A. et al. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Research Letters*. 2013; 8(1): 102. DOI: 10.1186/1556-276X-8-102.
44. Elbayoumi T. A., Torchilin V. P. Current Trends in Liposome Research. *Liposomes Methods and Protocols*. V. 1: Pharmaceutical Nanocarriers / eds. V. Weissig, Department. Totowa, NJ: Humana Press Inc., 2010: 1–29.
45. Immordino M. L., Cattel L. Stealth Liposomes: Review of the Basic Science, Rationale and Clinical Applications, Existing and Potential Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential. 2016; April: 297–315.
46. Cui J. et al. Development of Pegylated Liposomal Vincristine Using Novel Sulfolbutyl Ether Cyclodextrin Gradient: Is Improved Drug Retention Sufficient to Surpass DSPE-PEG-Induced Drug Leakage. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011; 100(7): 2835–2848. DOI: 10.1002/jps.22496.
47. Silverman J. A., Deitcher S. R. (Vincristine sulfate liposome injection) improves the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vincristine. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2013; 71(3): 555–564. DOI: 10.1007/s00280-012-2042-4.
48. Vila-Caballer M. et al. A pH-sensitive stearyl-PEG-poly(methacryloyl sulfadimethoxine)-decorated liposome system for protein delivery: An application for bladder cancer treatment. *Journal of Controlled Release*. 2016; 238: 31–42. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.07.024.
49. Guo X., Szoka F. C. Steric stabilization of fusogenic liposomes by a low-pH sensitive PEG-dioltho ester-lipid conjugate. *Bioconjugate chemistry*. 2001; 12(2): 291–300. DOI: 10.1021/bc000110v.
50. Zhang Y. Stealth Liposomes: the silent nanobombers. *Preclinical Formulation – Trends in Bio/Pharmaceutical Industry*. 2008; 4: 19–24.
51. Bawa R. FDA and Nano: Baby Steps, Regulatory Uncertainty and the Bumpy Road Ahead. *Handbook of Clinical Nanomedicine Law, Business, Regulation, Safety, and Risk* / eds. R. Bawa, G. F. Audette, B. E. Reese. – Boca Raton, FL: CRC Press, 2016: 339–384.
52. Singh Y. et al. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2017; 252: 28–49. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.03.008.
53. Brewer E., Coleman J., Lowman A. Emerging Technologies of Polymeric Nanoparticles in Cancer Drug Delivery. *Journal of Nanomaterials*. 2011; 2011: 1–10. DOI: 10.1155/2011/408675.
54. Missailidis S. Anticancer-therapeutic. *West Sussex: A John Wiley & Sons, Ltd., Publication*. 2008: 410.
55. Fernandez-Fernandez A., Manchanda R., McGoron A. J. Theranostic applications of nanomaterials in cancer: Drug delivery, image-guided therapy, and multifunctional platforms. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2011; 165: 1628–1651. DOI: 10.1007/s12010-011-9383-z
56. Ochubiojo M. et al. Nanotechnology in Drug Delivery. *Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems* / ed. A. D. Sezer. – Rijeka, Croatia: InTech, 2012: 69–106. DOI: 10.5772/51384.
57. Niemirowicz K., Car H. Nanocarriers in modern drug delivery systems. *Chemik*. 2012; 66(8): 875–881.
58. Lim E. K. et al. Chitosan-based intelligent theragnosis nanocomposites enable pH-sensitive drug release with MR-guided imaging for cancer therapy. *Nanoscale research letters*. 2013; 8: 467. DOI: 10.1186/1556-276X-8-467.
59. Schäfer-Korting M. et al. Drug Delivery: Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin, Heidelberg: Springer, 2010; 197: 506.
60. Peer D. et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nature Nanotechnology*. 2007; 2(12): 751–760. DOI: 10.1038/nnano.2007.387.
61. Perche F., Torchilin V. P. Recent trends in multifunctional liposomal nanocarriers for enhanced tumor targeting. *Journal of drug delivery*. 2013; 2013: 32 p. DOI: 10.1155/2013/705265.
62. Vlerken L. E., Vyas T. K., Amiji M. M. Poly(ethylene glycol)-modified Nanocarriers for Tumor-targeted and Intracellular Delivery. *Pharmaceutical Research*. 2007; 24(8): 1405–1414. DOI: 10.1007/s11095-007-9284-6.
63. Slivkin A. I. et al. DNA-Based hybrid liquid crystalline nano organometallic composites for targeted drug delivery in neutron capture therapy. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2017; 9(6): 74. DOI: 10.22159/ijpps.2017v9i6.17991.
64. Suh J. et al. PEGylation of nanoparticles improves their cytoplasmic transport. *International journal of nanomedicine*. 2007; 2(4): 735–741.
65. Acharya S., Sahoo S. K. PLGA nanoparticles containing various anticancer agents and tumour delivery by EPR effect. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2011; 63(3): 170–183. DOI: 10.1016/j.addr.2010.10.008
66. Dobson J. Magnetic nanoparticles for drug delivery. *Drug Development Research*. 2006; 67(1): 55–60. DOI: 10.1002/ddr.20067.
67. Wanga C. et al. Folic acid-conjugated liposomal vincristine for multidrug resistant cancer therapy. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013; 8(2): 118–127. DOI: 10.1016/j.ajps.2013.07.015.
68. Chomoucka J. et al. Magnetic nanoparticles and targeted drug delivering. *Pharmacological Research*. 2010; 62(2): 144–149. DOI: 10.1016/j.phrs.2010.01.014.
69. Peer D. et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nature Nanotechnology*. 2007; 2(12): 751–760. DOI: 10.1038/nnano.2007.387.
70. Avendano C., Menéndez J. C. Anticancer drugs targeting tubulin and Microtubules. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs. Elsevier, Boulevard*. 2015: 359–387.
71. Ling G. et al. Development of novel self-assembled DS-PLGA hybrid nanoparticles for improving oral bioavailability of vincristine sulfate by P-gp inhibition. *Journal of Controlled Release*. 2010; 148(2): 241–248. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.08.010.
72. Aboutaleb E. et al. Improved brain delivery of vincristine using dextran sulfate complex solid lipid nanoparticles: optimization and in vivo evaluation. *Journal of biomedical materials research. Part A*. 2014; 102(7): 2125–2136. DOI: 10.1002/jbm.a.34890.
73. Zucker D. et al. Characterization of PEGylated nanoliposomes co-remotely loaded with topotecan and vincristine: Relating structure and pharmacokinetics to therapeutic efficacy. *Journal of Controlled Release*. 2012; 160(2): 281–289. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.10.003.
74. Leonetti C. et al. In vivo administration of liposomal vincristine sensitizes drug-resistant human solid tumors. *International Journal of Cancer*. 2004; 110(5): 767–774. DOI: 10.1002/ijc.20174.
75. Garratty G. Modulating the red cell membrane to produce universal/stealth donor red cells suitable for transfusion. *Vox sanguinis*. 2008; 94(2): 87–95. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2007.01003.x.
76. Wong M. Y., Chiu G. N. C. Liposome formulation of co-encapsulated vincristine and quercetin enhanced antitumor activity in a

- trastuzumab-insensitive breast tumor xenograft model. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 2011; 7(6): 834–840.
77. Noble C. O. et al. Characterization of highly stable liposomal and immunoliposomal formulations of vincristine and vinblastine. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2009; 64(4): 741–751. DOI: 10.1007/s00280-008-0923-3.
78. Li X. et al. Multifunctional targeting vinorelbine plus tetrandrine liposomes for treating brain glioma along with eliminating glioma stem cells. *Oncotarget*. 2016; 7(17). Available at: www.impactjournals.com/oncotarget/ (accessed: 12.02.2016).
79. Boman N. L. Optimization of the retention properties of vincristine in liposomal systems. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Biomembranes*. 1993; 1152(2): 253–258.
80. Dandamudi S., Campbell R. B. The drug loading, cytotoxicity and tumor vascular targeting characteristics of magnetite in magnetic drug targeting. *Biomaterials*. 2007; 28(31): 4673–4683. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.07.024.
81. Zhang T. et al. A novel submicron emulsion system loaded with vincristine-oleic acid ion-pair complex with improved anticancer effect: In vitro and in vivo studies. *International Journal of Nanomedicine*. 2013; 8: 1185–1196. DOI: 10.2147/IJN.S41775.
82. Tan R. et al. Preparation of vincristine sulfate-loaded poly (butylcyanoacrylate) nanoparticles modified with pluronic F127 and evaluation of their lymphatic tissue targeting. *Journal of drug targeting*. 2014; 22(6): 509–517. DOI: 10.3109/1061186X.2014.897708.
83. Abid K. et al. Simultaneous determination of Vincristine and Vinblastine in *Vinca rosea* leaves by High Performance Thin Layer Chromatography. *International journal of drug development and reaserch*. 2013;5(3): 341–348.
84. Elbayoumi T. A., Torchilin V. P. Current Trends in Liposome Research // Liposomes Methods and Protocols. Volume 1: Pharmaceutical Nanocarriers / ed. V. Weissig, Department. Totowa, NJ: Humana Press Inc. 2010: 1–29.
85. Sun Y. et al. Advances of blood cell-based drug delivery systems. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2017; 96: 115–128. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.07.021.
86. Gupta A. et al. Cell Based Drug Delivery System through Resealed Erythrocyte – A Review. *Blood Cells*. 2010; 2(1): 23–30.
87. Zocchi E. et al. Encapsulation of doxorubicin in liver-targeted erythrocytes increases the therapeutic index of the drug in a murine metastatic model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989; 86(6): 2040–2044.
88. Rossi L. et al. Engineering erythrocytes for the modulation of drugs and contrasting agents pharmacokinetics and biodistribution. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016; 106: 73–87. DOI: 10.1016/j.addr.2016.05.008.
89. Godfrin Y. Erythrocytes as a drug delivery system. *Innovations in Pharmaceutical Technology*. 2009; 28: 60–62.
90. Magnani M., Rossi L. Approaches to erythrocyte-mediated drug delivery. *Expert opinion on drug delivery*. 2014; 11(5): 677–87. DOI: 10.1517/17425247.2014.889679.
91. Pierigè F. et al. Reengineering red blood cells for cellular therapeutics and diagnostics. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2017: 1454. DOI: 10.1002/wnan.1454.
92. Sah A. K. et al. Resealed erythrocytes: A Novel carrier for drug targeting. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2011; 3(2): 550–565.
93. Горбачёв В. И., Зарубин М. В. Экстракорпоральная фармакотерапия: реалии и перспективы. Available at: <https://refdb.ru/look/2591162.html>. (accessed: 10.1.2017).
94. Magnani M., Landes R. Erythrocyte Engineering for Drug Delivery and Targeting. Texas, U.S.A.: *Eurekah.com*, 2002: 151.
95. Xu P., Wang R., Wang X. J. Ouyang Recent advancements in erythrocytes, platelets, and albumin as delivery systems. *OncoTargets and therapy*. 2016; 9: 2873–2884. DOI: 10.2147/OTT.S104691.
96. Villa C. H. et al. Red blood cells: Supercarriers for drugs, biologicals, and nanoparticles and inspiration for advanced delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016; 106: 88–103. DOI: 10.1016/j.addr.2016.02.007.
97. Wu Y. W., Goubran H., Seghatchian J., Burnouf T. Smart blood cell and microvesicle-based Trojan horse drug delivery: Merging expertise in blood transfusion and biomedical engineering in the field of nanomedicine. *Transfusion and Apheresis Science*. 2016; 54(2): 309–318. DOI: 10.1016/j.transci.2016.04.013.
98. Jadhav K. R. et al. Drug, enzyme and peptide delivery using erythrocytes as drug carrier. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2012; 12(1): 79–88.
99. Villa C. H. et al. Erythrocytes as Carriers for Drug Delivery in Blood Transfusion and Beyond. *Transfusion medicine reviews*. 2017; 31(1): 26–35. DOI: 10.1016/j.tmr.2016.08.004.
100. Ravilla S. Erythrocytes as Carrier for Drugs, Enzymes and Peptides. *Journal of applied pharmaceutical science*. 2012; 2(4): 166–176.
101. Википедия. Эритроциты. *Википедия*. Available at: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Эритроциты>. (accessed: 15.03.2017).
102. Ross M. H., Pawlina W. Blood. *A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*, 6th Edition / Ed. M. H. Ross, W. Pawlina. Wolter Kluwer, 2011: 270–313.
103. Muzykantov V. R. Drug delivery by red blood cells: vascular carriers designed by mother nature. *Expert opinion on drug delivery*. 2010; 7(4): 403–427. DOI: 10.1517/17425241003610633.
104. Pierigè F., Serafini S., Rossi L., Magnani M. Cell-based drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 2008; 60(2): 286–295.
105. Kumar A., Verma M., Jha K. Resealed Erythrocytes as a Carrier for Drug Targeting: A Review. *Thepharmajournal.Com*. 2011; 3(2): 550–565.
106. Patel R. P., Patel M. J., Patel N. F. An overview of resealed erythrocyte drug delivery. *Journal of Pharmacy Research*. 2009; 2(6): 1008–1012.
107. Laurencin M. et al. Human erythrocytes covered with magnetic core-shell nanoparticles for multimodal imaging. *Advanced healthcare materials*. 2013; 2(9): 1209–1212. DOI: 10.1002/adhm.201200384.
108. Zhiguang Wu et al. Turning erythrocytes into functional micromotors. *ACS Nano*. 2014; 8(12): 12041–12048. DOI: 10.1021/nn506200x.
109. Hamidi M. et al. Applications of carrier erythrocytes in delivery of biopharmaceuticals. *Journal of Controlled Release*. 2007; 118(2): 145–160. DOI: 10.1016/j.jconrel.2006.06.032.
110. Patel P. D. et al. Drug loaded erythrocytes: as novel drug delivery system. *Current pharmaceutical design*. 2008; 14(1): 63–70. DOI: 10.2174/138161208783330772.
111. Jangde R. An Overview of Resealed Erythrocyte for Cancer Therapy. *Asian J. Res. Pharm. Sci*. 2011; 1(4): 83–92.
112. EryDelSPA. EryDex System. *EryDelSPA*. Available at: http://www.erydel.com/public/sitemin/Attest_study_start_up.pdf. (accessed: 10.02.2017).
113. Banerjee N., Singh S. Nanoerythrocytes – Dawn of A New Era in Carrier Mediated Targeted Drug Delivery. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 2013; 4(2): 436–455.
114. Hu C. M. J., Fang R. H., Zhang L. Erythrocyte-inspired delivery systems. *Advanced Healthcare Materials*. 2012; 1(5): 537–547.
115. Nangare K. A., Powar S. D., Payghan S. A. Nanoerythrocytes: Engineered Erythrocytes as a Novel Carrier for the Targeted Drug Delivery. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2016; 10(3): 231–233.
116. Saurabh K. V. et al. Review Article Drug Targeting By Erythrocytes: A Carrier System. 2013; 2(2): 144–156.
117. Anselmo A. C. et al. Option on Red Blood Cells. *ACS Nano*. 2013; 7(12): 11129–11137. DOI: 10.1021/nn404853z.
118. Hu C. J. et al. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011; 108(27): 10980–10985. DOI: 10.1073/pnas.1106634108.
119. National Institute for Health Research (NIHR) Horizon Scanning Centre. Erythrocyte encapsulated asparaginase (GRASPA) for acute lymphoblastic leukaemia – second line. *National Institute for Health Research (NIHR) Horizon Scanning Centre*. 2015: 1–9.
120. Pierigè F. et al. Cytotoxic activity of 2-Fluoro-ara-AMP and 2-Fluoro-ara-AMP-loaded erythrocytes against human breast carcinoma cell lines. *International journal of oncology*. 2010; 37(1): 133–142. DOI: 10.3892/ijo_00000661.

REFERENCES

1. Tsuchida K. Drug Delivery Systems for Cancer Treatment // Encyclopedia of Cancer / ed. M. Schwab. – Elsevier. 2002; 1: 1160–1162.
2. Polkovnikova Yu. A., Len'shin A. S., Seredin P. V. Research on the development of nanoparticles with afobazole based on porous silicon. *Biopharmaceutical journal*. 2017; 9(2): 43–47 (In Russ.).
3. Polkovnikova Yu. A., Len'shin A. S., Seredin P. V., Minakov D. A. Adsorption and desorption of drugs on silicon nanoparticles. *Ecology. Economy. Computer science. Series: System Analysis and Modeling of Economic and Ecological Systems*. 2017; 1(2): 448–452. (In Russ.).
4. Polkovnikova Yu. A. The use of porous silicon as a promising carrier of medicinal substances. *Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2017; 4: 124–129 (In Russ.).
5. Polkovnikova Yu. A. et al. Study of the process of precipitation and release of vinpocetine from the system of targeted drug delivery based on porous silicon nanoparticles. *Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2016; 3: 120–125 (In Russ.).
6. Postnov V. N., Naumysheva E. B., Korolev D. V., Galagudza M. M. Nanoscale carriers for drug delivery. *Biotechnosfera*. 2013; 6(30): 16–27 (In Russ.).
7. Ivonin A. G. et al. Directed transport of drugs: the current state of the issue and prospects. *Komi Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2012; 1(9): 46–55 (In Russ.).
8. Brannon-Peppas L., Blanchette J. O. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2004; 56: 1649–1659. DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.033.
9. Feng N. et al. Delivery of vincristine sulfate-conjugated gold nanoparticles using liposomes: a light-responsive nanocarrier with enhanced antitumor efficiency. *International Journal of Nanomedicine*. 2015; 10: 3081–3095. DOI: 10.2147/IJN.S79550.
10. Tiwari G. et al. Drug delivery systems: An updated review. *Int. J. Pharm. Investig.* 2012; 2(1): 2–11. DOI: 10.4103/2230-973X.96920.
11. Liu Z. et al. Drug Delivery with Carbon Nanotubes for *In vivo* Cancer Treatment. *Cancer Research*. 2008; 68(16): 6652–6660. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1468.
12. Farokhzad O. C., Langer R. Impact of Nanotechnology on Drug Delivery. *ACS Nano*. 2009; 3(1): 16–20. DOI: 10.1021/nn900002m.
13. Babu A. et al. Nanoparticle-Based Drug Delivery for Therapy of Lung Cancer: Progress and Challenges. *Journal of Nanomaterials*. 2013; 2013: 11 p. DOI: 10.1155/2013/863951.
14. Tolcher A. W. et al. A phase 1 study of anti-TGF β receptor type-II monoclonal antibody LY3022859 in patients with advanced solid tumors. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2017; 65(3): 589–595. DOI: 10.1007/s00280-017-3245-5.
15. Yamazaki N. et al. Phase 1 study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced solid tumors. *Investigational New Drugs*. 2016; 34(3): 347–354. DOI: 10.1007/s00280-016-3237-x.
16. Terheyden P., Becker J. C. New developments in the biology and the treatment of metastatic Merkel cell carcinoma. *Current Opinion in Oncology*. 2017; 1. DOI: 10.1097/COO.0000000000000363.
17. Torchilin V. P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2005; 4(2): 145–160. DOI: 10.1038/nrd1632.
18. Camacho K. M., Menegatti S., Mitragotri S. Low-molecular-weight polymer–drug conjugates for synergistic anticancer activity of camptothecin and doxorubicin combinations. *Nanomedicine*. 2016; 11(9): 1139–1151. DOI: 10.2217/nnm.16.33.
19. He R., Yin C. Trimethyl chitosan based conjugates for oral and intravenous delivery of paclitaxel. *Acta Biomaterialia*. 2017; February: 355–356. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.02.012.
20. Park J. W. et al. Anti-HER2 immunoliposomes: enhanced efficacy attributable to targeted delivery. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2002; 8(4): 1172–1181.
21. Yang T. et al. Antitumor effect of paclitaxel-loaded PEGylated immunoliposomes against human breast cancer cells. *Pharmaceutical Research*. 2007; 24(12): 2402–2411. DOI: 10.1007/s11095-007-9425-y.
22. Onishi H. et al. CD24 Modulates Chemosensitivity of MCF-7 Breast Cancer cells. *Anticancer Research*. 2017; 37(2): 561–566.
23. Weissferdt A. et al. Expression of PD-1 and PD-L1 in thymic epithelial neoplasms. *Modern Pathology*. 2017: 1–8. DOI: 10.1038/modpathol.2017.6.
24. Gardeck A. M., Sheehan J., Low W. C. Immune and viral therapies for malignant primary brain tumors // *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2017; 17(4): 457–474. DOI: 10.1080/14712598.2017.1296132.
25. Foreman P. M. et al. Oncolytic Virotherapy for the Treatment of Malignant Glioma. *Neurotherapeutics*. 2017: 1–12. DOI: 10.1007/s13311-017-0516-0.
26. Lee Y., Thompson D. H. Stimuli-responsive liposomes for drug delivery. *Wiley interdisciplinary reviews. Nanomedicine and nanobiotechnology*. 2017: 1450. DOI: 10.1002/wnan.1450.
27. Baryshnikova M. A., Baryshnikov A. Y. Immunoliposomes and their targets. *Russian Journal of General Chemistry*. 2013; 83(12): 2565–2570.
28. Karanth H., Murthy R. S. R. pH-Sensitive liposomes-principle and application in cancer therapy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2007; 59(4): 469–483. DOI: 10.1211/jpp.59.4.0001.
29. Weissig V., Weissig V. Liposomes Methods and Protocols Volume 1: *Pharmaceutical Nanocarriers: Methods in Molecular Biology*. V. 605. Totowa, NJ: Humana Press, 2010; 559.
30. Bae Y. H., Park K. Targeted drug delivery to tumors: Myths, reality and possibility. *Journal of Controlled Release*. 2011; 153(3): 198–205.
31. Grobmyer S. R., Moudgil B. M., Grobmyer S. R., Moudgil B. M. Cancer Nanotechnology: Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology. V. 624. Totowa, NJ: Humana Press, 2010; 396.
32. Prokop A. Intracellular Delivery: Fundamentals and Applications: Fundamental Biomedical Technologies. V. 5. Dordrecht: Springer Netherlands, 2011; 888.
33. De Villiers M. M. et al. Nanotechnology in Drug Delivery. New York, NY: Springer New York. 2009; 681.
34. Torchilin Vladimir P., de Villiers M. M., Aramwit P., Kwon G. S. Nanotechnology for Intracellular Delivery and Targeting. *Nanotechnology in Drug Delivery*. New York, NY: Springer New York, 2009: 313–346.
35. Alexis F. et al. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Molecular pharmaceutics*. 2008; 5(4): 505–515. DOI: 10.1021/mp800051m.
36. Riggio C. et al. Nano-Oncology: Clinical Application for Cancer Therapy and Future Perspectives. *Journal of Nanomaterials*. 2011; 2011: 1–10. DOI: 10.1155/2011/164506.
37. Zhang P. et al. Multifunctional nanoassemblies for vincristine sulfate delivery to overcome multidrug resistance by escaping P-glycoprotein mediated efflux. *Biomaterials*. 2011; 32(23): 5524–5533. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.04.022.
38. Pan U. N. [et al. Protein-Based Multifunctional Nanocarriers for Imaging, Photothermal Therapy, and Anticancer Drug Delivery // *ACS applied materials & interfaces*. 2016. DOI: 10.1021/acsami.6b06099.
39. Torchilin V. P. Multifunctional nanocarriers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2006; 58(14): 1532–1555. DOI: 10.1016/j.addr.2006.09.009
40. Barsukov L. I. Liposomes. *Soros Educational Journal*. 1998; 10: 2–9. (In Russ.).
41. Tkachenko B. I. Functions of blood cells. Hemostasis. Regulation of blood formation basics transfusiology. *Normal human physiology*. Moscow: *Medicine*. 2005: 309–345. (In Russ.).
42. Shvec V. I. et al. From the seventies liposomes to nanobiotechnology of the XXI century. *Russian Nanotechnologies*. 2008; 3(11–12): 52–66 (In Russ.).
43. Akbarzadeh A. et al. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Research Letters*. 2013; 8(1): 102. DOI: 10.1186/1556-276X-8-102.
44. Elbayoumi T. A., Torchilin V. P. Current Trends in Liposome Research. *Liposomes Methods and Protocols*. V. 1: Pharmaceutical Nanocarriers / eds. V. Weissig, Department. Totowa, NJ: Humana Press Inc., 2010: 1–29.
45. Immordino M. L., Cattel L. Stealth Liposomes: Review of the Basic Science, Rationale and Clinical Applications, Existing and Potential Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential. 2016; April: 297–315.

46. Cui J. et al. Development of Pegylated Liposomal Vincristine Using Novel Sulfolbutyl Ether Cyclodextrin Gradient: Is Improved Drug Retention Sufficient to Surpass DSPE-PEG-Induced Drug Leakage. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011; 100(7): 2835–2848. DOI: 10.1002/jps.22496.
47. Silverman J. A., Deitcher S. R. (Vincristine sulfate liposome injection) improves the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vincristine. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2013; 71(3): 555–564. DOI: 10.1007/s00280-012-2042-4.
48. Vila-Caballer M. et al. A pH-sensitive stearyl-PEG-poly(methacryloyl sulfadimethoxine)-decorated liposome system for protein delivery: An application for bladder cancer treatment. *Journal of Controlled Release*. 2016; 238: 31–42. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.07.024.
49. Guo X., Szoka F. C. Steric stabilization of fusogenic liposomes by a low-pH sensitive PEG-dioltho ester-lipid conjugate. *Bioconjugate chemistry*. 2001; 12(2): 291–300. DOI: 10.1021/bc000110v.
50. Zhang Y. Stealth Liposomes: the silent nanobombers. *Preclinical Formulation – Trends in Bio/Pharmaceutical Industry*. 2008; 4: 19–24.
51. Bawa R. FDA and Nano: Baby Steps, Regulatory Uncertainty and the Bumpy Road Ahead. *Handbook of Clinical Nanomedicine Law, Business, Regulation, Safety, and Risk* / eds. R. Bawa, G. F. Audette, B. E. Reese. – Boca Raton, FL: CRC Press, 2016: 339–384.
52. Singh Y. et al. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2017; 252: 28–49. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.03.008.
53. Brewer E., Coleman J., Lowman A. Emerging Technologies of Polymeric Nanoparticles in Cancer Drug Delivery. *Journal of Nanomaterials*. 2011; 2011: 1–10. DOI: 10.1155/2011/408675.
54. Missailidis S. Anticancer-therapeutic. *West Sussex: A John Wiley & Sons, Ltd., Publication*. 2008: 410.
55. Fernandez-Fernandez A., Manchanda R., McGoron A. J. Theranostic applications of nanomaterials in cancer: Drug delivery, image-guided therapy, and multifunctional platforms. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2011; 165: 1628–1651. DOI: 10.1007/s12010-011-9383-z.
56. Ochubiojo M. et al. Nanotechnology in Drug Delivery. *Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems* / ed. A. D. Sezer. – Rijeka, Croatia: InTech, 2012: 69–106. DOI: 10.5772/51384.
57. Niemirowicz K., Car H. Nanocarriers in modern drug delivery systems. *Chemik*. 2012; 66(8): 875–881.
58. Lim E. K. et al. Chitosan-based intelligent theragnosis nanocomposites enable pH-sensitive drug release with MR-guided imaging for cancer therapy. *Nanoscale research letters*. 2013; 8: 467. DOI: 10.1186/1556-276X-8-467.
59. Schäfer-Korting M. et al. Drug Delivery: Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin, Heidelberg: Springer, 2010; 197: 506.
60. Peer D. et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nature Nanotechnology*. 2007; 2(12): 751–760. DOI: 10.1038/nnano.2007.387.
61. Perche F., Torchilin V. P. Recent trends in multifunctional liposomal nanocarriers for enhanced tumor targeting. *Journal of drug delivery*. 2013; 2013: 32 p. DOI: 10.1155/2013/705265.
62. Vlerken L. E., Vyas T. K., Amiji M. M. Poly(ethylene glycol)-modified Nanocarriers for Tumor-targeted and Intracellular Delivery. *Pharmaceutical Research*. 2007; 24(8): 1405–1414. DOI: 10.1007/s11095-007-9284-6.
63. Slivkin A. I. et al. DNA-Based hybrid liquid crystalline nano organometallic composites for targeted drug delivery in neutron capture therapy. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2017; 9(6): 74. DOI: 10.22159/ijpps.2017v9i6.17991.
64. Suh J. et al. PEGylation of nanoparticles improves their cytoplasmic transport. *International journal of nanomedicine*. 2007; 2(4): 735–741.
65. Acharya S., Sahoo S. K. PLGA nanoparticles containing various anticancer agents and tumour delivery by EPR effect. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2011; 63(3): 170–183. DOI: 10.1016/j.addr.2010.10.008.
66. Dobson J. Magnetic nanoparticles for drug delivery. *Drug Development Research*. 2006; 67(1): 55–60. DOI: 10.1002/ddr.20067.
67. Wanga C. et al. Folic acid-conjugated liposomal vincristine for multidrug resistant cancer therapy. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013; 8(2): 118–127. DOI: 10.1016/j.ajps.2013.07.015.
68. Chomoucka J. et al. Magnetic nanoparticles and targeted drug delivering. *Pharmacological Research*. 2010; 62(2): 144–149. DOI: 10.1016/j.phrs.2010.01.014.
69. Peer D. et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nature Nanotechnology*. 2007; 2(12): 751–760. DOI: 10.1038/nnano.2007.387.
70. Avendano C., Menéndez J. C. Anticancer drugs targeting tubulin and Microtubules. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs. Elsevier, Boulevard*. 2015: 359–387.
71. Ling G. et al. Development of novel self-assembled DS-PLGA hybrid nanoparticles for improving oral bioavailability of vincristine sulfate by P-gp inhibition. *Journal of Controlled Release*. 2010; 148(2): 241–248. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.08.010.
72. Aboutaleb E. et al. Improved brain delivery of vincristine using dextran sulfate complex solid lipid nanoparticles: optimization and in vivo evaluation. *Journal of biomedical materials research. Part A*. 2014; 102(7): 2125–2136. DOI: 10.1002/jbm.a.34890.
73. Zucker D. et al. Characterization of PEGylated nanoliposomes co-remotely loaded with topotecan and vincristine: Relating structure and pharmacokinetics to therapeutic efficacy. *Journal of Controlled Release*. 2012; 160(2): 281–289. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.10.003.
74. Leonetti C. et al. In vivo administration of liposomal vincristine sensitizes drug-resistant human solid tumors. *International Journal of Cancer*. 2004; 110(5): 767–774. DOI: 10.1002/ijc.20174.
75. Garratty G. Modulating the red cell membrane to produce universal/stealth donor red cells suitable for transfusion. *Vox sanguinis*. 2008; 94(2): 87–95. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2007.01003.x.
76. Wong M. Y., Chiu G. N. C. Liposome formulation of co-encapsulated vincristine and quercetin enhanced antitumor activity in a trastuzumab-insensitive breast tumor xenograft model. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 2011; 7(6): 834–840.
77. Noble C. O. et al. Characterization of highly stable liposomal and immunoliposomal formulations of vincristine and vinblastine. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2009; 64(4): 741–751. DOI: 10.1007/s00280-008-0923-3.
78. Li X. et al. Multifunctional targeting vinorelbine plus tetrandrine liposomes for treating brain glioma along with eliminating glioma stem cells. *Oncotarget*. 2016; 7(17). Available at: www.impactjournals.com/oncotarget/ (accessed: 12.02.2016).
79. Boman N. L. Optimization of the retention properties of vincristine in liposomal systems. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Biomembranes*. 1993; 1152(2): 253–258.
80. Dandamudi S., Campbell R. B. The drug loading, cytotoxicity and tumor vascular targeting characteristics of magnetite in magnetic drug targeting. *Biomaterials*. 2007; 28(31): 4673–4683. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.07.024.
81. Zhang T. et al. A novel submicron emulsion system loaded with vincristine-oleic acid ion-pair complex with improved anticancer effect: In vitro and in vivo studies. *International Journal of Nanomedicine*. 2013; 8: 1185–1196. DOI: 10.2147/IJN.S41775.
82. Tan R. et al. Preparation of vincristine sulfate-loaded poly (butylcyanoacrylate) nanoparticles modified with pluronic F127 and evaluation of their lymphatic tissue targeting. *Journal of drug targeting*. 2014; 22(6): 509–517. DOI: 10.3109/1061186X.2014.897708.
83. Abid K. et al. Simultaneous determination of Vincristine and Vinblastine in Vinca rosea leaves by High Performance Thin Layer Chromatography. *International journal of drug development and reaserch*. 2013;5(3): 341–348.
84. Elbayoumi T. A., Torchilin V. P. Current Trends in Liposome Research // Liposomes Methods and Protocols Volume 1: Pharmaceutical Nanocarriers / ed. V. Weissig, Department. Totowa, NJ: Humana Press Inc. 2010: 1–29.
85. Sun Y. et al. Advances of blood cell-based drug delivery systems. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2017; 96: 115–128. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.07.021.

86. Gupta A. et al. Cell Based Drug Delivery System through Resealed Erythrocyte – A Review. *Blood Cells*. 2010; 2(1): 23–30.
87. Zocchi E. et al. Encapsulation of doxorubicin in liver-targeted erythrocytes increases the therapeutic index of the drug in a murine metastatic model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989; 86(6): 2040–2044.
88. Rossi L. et al. Engineering erythrocytes for the modulation of drugs and contrasting agents pharmacokinetics and biodistribution. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016; 106: 73–87. DOI: 10.1016/j.addr.2016.05.008.
89. Godfrin Y. Erythrocytes as a drug delivery system. *Innovations in Pharmaceutical Technology*. 2009; 28: 60–62.
90. Magnani M., Rossi L. Approaches to erythrocyte-mediated drug delivery. *Expert opinion on drug delivery*. 2014; 11(5): 677–87. DOI: 10.1517/17425247.2014.889679.
91. Pierigè F. et al. Reengineering red blood cells for cellular therapeutics and diagnostics. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2017: 1454. DOI: 10.1002/wnan.1454.
92. Sah A. K. et al. Resealed erythrocytes: A Novel carrier for drug targeting. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2011; 3(2): 550–565.
93. Gorbachyov V. I., Zarubin M. V. Ehkstrakorporal'naya farmakoterapiya: realii i perspektivy. Available at: <https://refdb.ru/look/2591162.html>. (accessed: 10.1.2017) (In Russ.).
94. Magnani M., Landes R. Erythrocyte Engineering for Drug Delivery and Targeting. Texas, U.S.A.: *Eurekah.com*, 2002: 151.
95. Xu P., Wang R., Wang X. J. Ouyang Recent advancements in erythrocytes, platelets, and albumin as delivery systems. *OncoTargets and therapy*. 2016; 9: 2873–2884. DOI: 10.2147/OTT.S104691.
96. Villa C. H. et al. Red blood cells: Supercarriers for drugs, biologicals, and nanoparticles and inspiration for advanced delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016; 106: 88–103. DOI: 10.1016/j.addr.2016.02.007.
97. Wu Y. W., Goubran H., Seghatchian J., Burnouf T. Smart blood cell and microvesicle-based Trojan horse drug delivery: Merging expertise in blood transfusion and biomedical engineering in the field of nanomedicine. *Transfusion and Apheresis Science*. 2016; 54(2): 309–318. DOI: 10.1016/j.transci.2016.04.013.
98. Jadhav K. R. et al. Drug, enzyme and peptide delivery using erythrocytes as drug carrier. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2012; 12(1): 79–88.
99. Villa C. H. et al. Erythrocytes as Carriers for Drug Delivery in Blood Transfusion and Beyond. *Transfusion medicine reviews*. 2017; 31(1): 26–35. DOI: 10.1016/j.tmr.2016.08.004.
100. Ravilla S. Erythrocytes as Carrier for Drugs, Enzymes and Peptides. *Journal of applied pharmaceutical science*. 2012; 2(4): 166–176.
101. Wikipedia. Red blood cells. *Wikipedia*. Available at: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Эритроциты>. (accessed: 15.03.2017).
102. Ross M. H., Pawlina W. Blood. *A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*, 6th Edition / Ed. M. H. Ross, W. Pawlina. Wolter Kluwer, 2011: 270–313.
103. Muzykantov V. R. Drug delivery by red blood cells: vascular carriers designed by mother nature. *Expert opinion on drug delivery*. 2010; 7(4): 403–427. DOI: 10.1517/17425241003610633.
104. Pierigè F., Serafini S., Rossi L., Magnani M. Cell-based drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 2008; 60(2): 286–295.
105. Kumar A., Verma M., Jha K. Resealed Erythrocytes as a Carrier for Drug Targeting: A Review. *Thepharmajournal.Com*. 2011; 3(2): 550–565.
106. Patel R. P., Patel M. J., Patel N. F. An overview of resealed erythrocyte drug delivery. *Journal of Pharmacy Research*. 2009; 2(6): 1008–1012.
107. Laurencin M. et al. Human erythrocytes covered with magnetic core-shell nanoparticles for multimodal imaging. *Advanced healthcare materials*. 2013; 2(9): 1209–1212. DOI: 10.1002/adhm.201200384.
108. Zhiguang Wu et al. Turning erythrocytes into functional micromotors. *ACS Nano*. 2014; 8(12): 12041–12048. DOI: 10.1021/nn506200x.
109. Hamidi M. et al. Applications of carrier erythrocytes in delivery of biopharmaceuticals. *Journal of Controlled Release*. 2007; 118(2): 145–160. DOI: 10.1016/j.jconrel.2006.06.032.
110. Patel P. D. et al. Drug loaded erythrocytes: as novel drug delivery system. *Current pharmaceutical design*. 2008; 14(1): 63–70. DOI: 10.2174/138161208783330772.
111. Jangde R. An Overview of Resealed Erythrocyte for Cancer Therapy. *Asian J. Res. Pharm. Sci.* 2011; 1(4): 83–92.
112. EryDelSPA. EryDex System. *EryDelSPA*. Available at: http://www.erydel.com/public/sitemin/Attest_study_start_up.pdf. (accessed: 10.02.2017).
113. Banerjee N., Singh S. Nanoerythrocytes – Dawn of A New Era in Carrier Mediated Targeted Drug Delivery. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 2013; 4(2): 436–455.
114. Hu C. M. J., Fang R. H., Zhang L. Erythrocyte-inspired delivery systems. *Advanced Healthcare Materials*. 2012; 1(5): 537–547.
115. Nangare K. A., Powar S. D., Payghan S. A. Nanoerythrocytes: Engineered Erythrocytes as a Novel Carrier for the Targeted Drug Delivery. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2016; 10(3): 231–233.
116. Saurabh K. V. et al. Review Article Drug Targeting By Erythrocytes: A Carrier System. 2013; 2(2): 144–156.
117. Anselmo A. C. et al. Option on Red Blood Cells. *ACS Nano*. 2013; 7(12): 11129–11137. DOI: 10.1021/nn404853z.
118. Hu C. J. et al. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011; 108(27): 10980–10985. DOI: 10.1073/pnas.1106634108.
119. National Institute for Health Research (NIHR) Horizon Scanning Centre. Erythrocyte encapsulated asparaginase (GRASPA) for acute lymphoblastic leukaemia – second line. *National Institute for Health Research (NIHR) Horizon Scanning Centre*. 2015: 1–9.
120. Pierigè F. et al. Cytotoxic activity of 2-Fluoro-ara-AMP and 2-Fluoro-ara-AMP-loaded erythrocytes against human breast carcinoma cell lines. *International journal of oncology*. 2010; 37(1): 133–142. DOI: 10.3892/ijo_00000661.