

## **ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ ЭФФЕКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ВКЛЮЧЕНИЕМ КЛАССИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ В НАНОКОНТЕЙНЕРЫ**

**В.И. Шве́ц<sup>1,2,3,\*</sup>, академик РАН, заведующий кафедрой<sup>1</sup>,**

**А.И. Лютик<sup>1</sup>, старший научный сотрудник**

<sup>1</sup>кафедра Биотехнологии и бионанотехнологии МИТХТ им. М.В. Ломоносова,  
Москва, 119571 Россия

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН,  
Москва, 125315 Россия

<sup>3</sup>ООО «Технология лекарств», г. Химки, Московская область, 141400 Россия

\*Автор для переписки, e-mail: shvetsviiv@gmail.com

**Р**ассмотрены биофармацевтические технологии на основе фосфолипидов и их применение в разработке медицинских препаратов нового поколения с использованием наноконтейнеров разного типа. Представлено современное состояние исследований, проводимых научным коллективом под руководством академика В.И. Швеца, в этой области.

**Ключевые слова:** фосфолипиды, химический и биотехнологический синтез, лекарственные субстанции, наноконтейнеры, липосомальные лекарственные препараты, медицинская биотехнология.

В шестидесятые годы прошлого столетия усилиями академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Героя Социалистического труда профессора Н.А. Преображенского, известного советского ученого в области лекарственных средств и витаминов, в Советском Союзе было создано перспективное направление исследований в области живых систем – физико-химическая биология, одним из основных разделов которого была биоорганическая химия, посвященная изучению биологически активных веществ, в том числе для использования их в практической медицине. Среди основных природных биологически активных веществ, которые активно исследовались многочисленными научными и технологическими коллективами в Советском Союзе, были липиды. Эти работы касались изучения химических, физических, биологических, физиологических и фармакологических свойств липидов, в том числе фосфолипидов. Усилия ученых и технологов были также направлены на создание синтетических и биотехнологических методов их получения с возможностью практического использования путем конструирования на этой основе эффективных диагностических и лекарственных препаратов и их дальнейшего применения в практической медицине.

Основой наших исследований в области липидов была химическая липидология [1], и главным направлением вначале был выбран химический синтез отдельных липидов. Так, нами одними из первых был осуществлен синтез глюкозаминилфосфатидилинозита, структурного компонента гликофосфолипида, обеспечивающего в клетке специфические механизмы функционирования важнейших мембранных белков. Проведение этих работ характеризовалось высоким фундаментальным и прикладным уровнем, что было признано в Советском Союзе и за рубежом [2–6]. Одним из подтверждений признания отмеченных работ было присуждение в 1985 году коллективу, представляющему несколько научных школ, работающих в СССР в различных направлениях липидной тематики, Государственной премии СССР за цикл работ «Структура и функции липидов», опубликованных в 1965–1983 годах [7]. Коллектив, награжденный этой премией, состоял из представителей научных школ Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (академик Е.М. Крепс, Н.Ф. Аврова), Института биоорганической химии РАН (член-корр. РАН Л.Д. Бергelson, Э.В. Дятловская, Ю.Г. Молотковский) [8], Московского университета тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова (академик РАМН В.И. Шве́ц) [9].

Технологические разработки в области липидов школы В.И. Швеца еще в советские времена были использованы для получения на Харьковском предприятии «Биолек» фосфолипидов практически всех классов выделением из природных источников (Ю.М. Краснопольский, Г.А. Сенников) [10–15]. Как наиболее значимые следует отметить получение фосфатидилхолина из яичных желтков и кардиолипина из бычьих сердец [10, 11].

В основу настоящей статьи взят заказной пленарный доклад, озвученный на Международной научно-практической конференции «Химия, био- и нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности», Крым, г. Щелково, 10–13 июня 2013 г.

Эти технологии легли в основу создания целого ряда диагностических систем, среди которых следует особо выделить кардиолипидный антиген, использовавшийся в масштабах СССР для диагностики сифилиса [16, 17]. В таблице приводится номенклатура фосфолипидных препаратов, выпускавшихся промышленным способом на Харьковском предприятии «Биолек».

В ходе этих работ был сформирован успешный научно-технический коллектив, среди участников которого хотелось бы выделить Ю.М. Краснопольского, Г.А. Сенникова, Ю.П. Темирова, И.И. Гольбец, Т.Л. Орлову, Н.Н. Иванову. В процессе научно-технологической работы велась образовательная деятель-

ность со студентами нашей кафедры и ряда вузов Харькова. Результатом этой деятельности была организация чрезвычайно квалифицированного и работоспособного коллектива в области химии, биотехнологии, технологии фосфолипидов и создания диагностических и лекарственных препаратов на основе последних на базе Харьковского предприятия «Биолек». К сожалению, после распада СССР многие из членов упомянутого коллектива покинули Харьков. Однако сейчас они очень продуктивно работают в подобных лабораториях в США, Канаде, Франции, Англии, Германии, Голландии. Оставшиеся в Харькове продолжали и продолжают работать в области теоретической и прикладной липидологии.

Номенклатура фосфолипидных препаратов, выпускавшихся промышленным способом на предприятии «Биолек» (г. Харьков)

| №  | Препарат              | Источник выделения                             | Примеси, % | Метод выделения                                                                                                                            |
|----|-----------------------|------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Фосфатидилхолин       | Яичный желток                                  | 5–8        | Осаждение суммарного экстракта липидов солями тяжелых металлов                                                                             |
| 2. | Фосфатидил-этаноламин | Мозг крупного рогатого скота или яичный желток | 3–5        | Экстракция суммарных фосфолипидов с последующей хроматографической очисткой                                                                |
| 3. | Фосфатидилсерин       | Мозг крупного рогатого скота                   | 3–5        | Осаждение суммарного экстракта липидов солями тяжелых металлов с последующей очисткой на DEAE-сефадексе А 25                               |
| 4. | Фосфатидилинозит      | Пекарские дрожжи                               | 3–6        | Экстракция суммарных липидов с последующей очисткой на сорбенте, содержащем аминокислоты                                                   |
| 5. | Дифосфатидил-глицерин | Сердечная мышца крупного рогатого скота        | 5–10       | Осаждение суммарных липидов органическими растворителями и солями тяжелых металлов с последующей хроматографической очисткой на силикагеле |
| 6. | Сфингомиелин          | Мозг крупного рогатого скота                   | 3–5        | Экстракция суммарных липидов органическими растворителями с последующей очисткой на силикагеле                                             |
| 7. | Фосфатидная кислота   | Яичный фосфатидилхолин                         | 2–4        | Получена из яичного фосфатидилхолина путем его гидролиза фосфолипазой D                                                                    |
| 8. | Лизофосфатидилхолин   | Яичный фосфатидилхолин                         | 2–4        | Получен из яичного фосфатидилхолина путем его гидролиза фосфолипазой A <sub>2</sub>                                                        |
| 9. | Фракция ганглиозидов  | Мозг крупного рогатого скота                   | 3–5        |                                                                                                                                            |

В дальнейшем после присуждения Государственной премии СССР коллектив ведущей научной школы академика РАМН В.И. Швеца активно и успешно продолжал работы в области получения с помощью химического и биотехнологического синтеза, а также выделения из природных источников биологически активных

соединений, создания и технологического получения на этой основе лекарственных и диагностических средств [18–35]. Одним из главных направлений этой научной деятельности является конструирование новых лекарственных и диагностических средств за счет включения биологически активных веществ в такие нано-

носители, как липосомы и другие липидные наночастицы.

Работа всегда носила комплексный характер с привлечением целого ряда биологических, медицинских, технологических организаций РАН, РАМН, среди которых следует особо выделить Институт общей патологии и патофизиологии РАМН (НИИ ОПП РАМН), возглавляемый академиком А.А. Кубатиевым – научным консультантом и участником работ Института по тематике медицинской нанобиотехнологии.

Отмеченные исследования явились основой для создания В.И. Швецом и В.П. Торчилиным в 1990 году программы биотехнологического конструирования эффективных лекарственных препаратов путем загрузки липосом, полученных на основе упомянутых фосфолипидов, классическими препаратами для лечения социально значимых болезней [36]. В.П. Торчилин – известный советский специалист мирового класса в области медицинской липидной биотехнологии, в девяностые годы заведовал лабораторией в Кардиологическом научном центре РАМН, лауреат Ленинской премии СССР. В настоящее время Владимир Петрович Торчилин – профессор Центра фармацевтической биотехнологии и нанотехнологии университета Northwestern (США, Бостон). Эта программа в конце 1990-х годов начала реализовываться на Харьковском предприятии «Биолек». Были созданы технологии получения лекарственных липосомальных препаратов, исследованы их фармакологические свойства и получено разрешение на их практическое использование [29]. Были внедрены и появились в аптеках Украины следующие препараты: липодокс (липосомальный доксорубин, противоопухолевый препарат) [37], липин (липосомальный фосфатидилхолин, антигипоксический препарат) [38, 39], лиолив (липосомальный антраль, гепатопротекторный препарат) [40], липофлавон (липосомальный кверцетин, кардиологический препарат, в виде капель – офтальмологический препарат) [41]. Разработка других препаратов находилась на стадии успешных доклинических и клинических испытаний: липосомальные фторурацил, цисплатин [42, 43], доцетаксел<sup>1</sup> (противоопухолевые препараты), липосомальный фосфатидилхолин (аналог известного гепатопротекторного препарата эссенциале) [44].

На предприятии «Биолек» с 1980 по 1995 гг. производился выпуск фосфолипидов – фосфатидилхолина и кардиолипина, эмульгаторов для биологически активных эмульсий: для парентерального питания, производства кровезаменителей, антигенов для диагностики инфекционных заболеваний, липосомальных лекарст-

венных препаратов (липидов, липодокс, лиолив, липофлавон для кардиологии и офтальмологии). Общий объем выпуска препаратов составлял более 8 млн. долларов США; с 1988 по 1992 гг. предприятием производился выпуск липидов (фосфатидилинозита, сфингомиелина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, ганглиозидов и др.) на общую сумму 418000 рублей<sup>2</sup>. К сожалению, после распада СССР производство фосфолипидных и липосомальных препаратов на Харьковском предприятии «Биолек» практически прекратило свое существование.

В процессе различных стадий разработки находились и другие липосомальные препараты, среди которых можно упомянуть: церебролизидсульфат (препарат для лечения гемолитической болезни новорожденных) [45], глюкозаминоглюкан, дексаметазон (офтальмологические препараты) [46, 47], липосомальный яичный фосфатидилхолин (препарат для коррекции геморрагического шока) [48], липосомальный хлорофиллит (антибактериальный препарат) [49], липосомальная антиангиогенная фармацевтическая композиция на основе доксорубина [50], липосомальные дофамин (препарат для лечения болезни Паркинсона) [51–53], рифампицин, изониазид, рифабутин (противотуберкулезные препараты) [54, 55].

Следует упомянуть и другие наши разработки в области создания лекарственных липосомальных препаратов: противоопухолевый антибиотик гелиомицин [56], семакс – противоинсультный препарат [57], цефтриаксон – препарат для заживления ран [58], гонадотропин – препарат для лечения стероидогенеза [59], водорастворимые тетрапиррольные фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии рака [60], десферал – противохламидийный препарат [61], карбамазепин – препарат для лечения эпилепсии [62].

Уровень работ нашей ведущей научной школы был высоко оценен научной общественностью: в 2006 г. (НШ-5799.2006.4), 2008 г. (НШ-903.2008.4), 2010 г. (НШ-3468.2010.4), 2012 г. (НШ-4169.2012.4) коллектив стал победителем конкурса грантов Президента РФ «Ведущая научная школа». Так, в 2006 году в рейтинговом списке<sup>3</sup> среди 255 победителей этого конкурса по всем отраслям знаний наш коллектив был пятым в компании выдающихся российских ученых, среди которых следует упомянуть Нобелевского лауреата академика Ж.И. Алферова, а среди двадцати «Ведущих научных школ» по приоритетному направлению «Живые системы» – вторым [63].

<sup>1</sup>В 2007 г. в патентное ведомство Украины была отправлена заявка на выдачу патента: Швеи В.И., Краснопольский Ю.М., Сеникова И.Г. Способ получения липосомальной формы доцетаксела.

<sup>2</sup>Письмо Вице-президента по науке и качеству ООО «Биолек» Ю.М. Краснопольского от 18 июля 2007 г.

<sup>3</sup>Список организаций, получивших право на заключение государственных контрактов по конкурсу ФЦНТП для научных школ в 2006 г. (всего 255): 1. акад. Пономарев-Степной Н.Н. (результат экспертизы 398 баллов); 2. акад. Алферов Ж.И. – 397 баллов; 3. акад. Чупахин О.Н. – 397 баллов; 4. акад. Месяц Г.А. – 396 баллов; 5. акад. РАМН Швеи В.И. – 395 баллов.

К настоящему времени научным коллективом под руководством В.И. Швеца получен ряд принципиально новых результатов в области нанотехнологических приемов создания новых лекарственных препаратов. Прежде всего, найдены новые эффективные наносистемы для доставки: полимерные наночастицы (полиалкилцианоакрилаты, полилактиды [30–33, 64], сферические аморфные наночастицы из три-терпеноидов бересты [34, 35, 65–68].

Также можно отметить следующие интересные данные, полученные в период 1995–2012 гг. [30–35].

Так, использование лекарств в виде наночастиц может приводить к значительному увеличению фармакологического эффекта за счет разных факторов. Это, прежде всего, преодоление гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с помощью наночастиц, что особенно важно при доставке препаратов в мозг. Например, в процессе конструирования препарата для лечения болезни Паркинсона было показано, что содержащее липосом, нагруженных дофамином, проходит через ГЭБ практически в 100 раз лучше, чем отдельные молекулы дофамина.

Другим важным фактором является уменьшение токсичности лекарственных средств в составе наночастиц. Нахождение субстанции в наночастицах снижает ее токсичность прежде всего вследствие эффекта «пассивного нацеливания». Так, полимерные наносферы с доксорубицином не проникают в сердце и, таким образом, кардиотоксичность, характерная для данной субстанции, значительно уменьшается.

Следует отметить еще одно важное преимущество наночастиц – защита субстанции от преждевременной деградации. Лекарственная субстанция, заключенная в наночастицы, высвобождается постепенно, что приводит к пролонгированию ее действия. Так, липосомальный баларпан в два раза быстрее заживляет повреждение роговицы, чем баларпан в виде раствора. Данный эффект вносит существенный вклад в увеличение эффективности действия наночастицы дофамина по сравнению с классическим препаратом – введение дофамина в наночастицы увеличивает время действия препарата в 2–3 раза.

Одна из самых острых проблем современной фармакологии – плохая растворимость лекарственных субстанций при физиологических условиях. Для увеличения биодоступности (преодоление мембранных барьеров) вещество должно быть довольно гидрофобным и, следовательно, плохо растворимым в водных средах. Наночастицы существенным образом увеличивают концентрацию субстанции в растворе за счет образования с ней растворимых комплексов. Так, нам удалось увеличить концентрацию бетулиновой кислоты на два порядка путем включения ее в липосомы и в 1500

раз путем введения ее в наночастицы из три-терпеноидов из бересты и фосфатидилхолина.

Еще одним важным моментом в исследовании возможности эффективного использования наночастиц лекарственных субстанций, изучением которого активно занимаются в коллективе В.И. Швеца, является адресная доставка наночастиц. Данный подход предполагает присоединение к наночастице «молекулярного адреса», имеющего сродство к макромолекулам на поверхности клеток-мишеней.

Адресная доставка внутри клетки – следующая задача, решение которой может на порядок увеличить эффективность действия лекарств. Проблемы, которые необходимо для этого исследовать – это свойства pH-чувствительных наносфер и термочувствительных липосом, технология создания которых также разработана в коллективе, возглавляемом В.И. Швецом.

Из самых последних полученных результатов коллектива следует отметить следующие. В 2012 г. показано, что липосомальный кардиолипин подавляет рост и вызывает гибель клеток *Mycobacterium tuberculosis*, что открывает перспективы в создании нового противотуберкулезного препарата на этой основе [69, 70]. В настоящее время предприятие «Самсон-Мед» планирует работы по внедрению данного препарата.

Из других результатов этого направления следует отметить разработки по нахождению альтернативных типов наночастиц – в частности, чрезвычайно доступных сферических аморфных наночастиц (САНЧ) из бересты [65–68], которым не характерны многие отрицательные свойства липосом. Эти наночастицы нетоксичны, их размеры находятся в интервале 20–200 нм, т.е. они пригодны для внутривенного введения. Их свойства не меняются при хранении, по крайней мере, в течение года. Было показано, что в САНЧ можно инкорпорировать гидрофобные субстанции (доксорубин, рифампицин, диэтилстильбэстрол, силимарин, диклофенак и др.). В дальнейшем эти результаты можно будет использовать для создания технологических методов получения наносомальных препаратов с нагрузкой указанными субстанциями. Кроме того, в экспериментах на мышах была продемонстрирована активность САНЧ как иммунохимических адъювантов на сплит-вакцинах против гриппа H5N1 и гепатита В (на основе поверхностного антигена этого вируса HBsAg), что, естественно, может найти широкое применение при конструировании и внедрении на их основе вакцин [71].

Все отмеченные разработки представляют значительный фундаментальный и прикладной интерес в плане применения положений нанобиотехнологии для создания современных лекарственных, диагностических и вакцинных

препаратов на базе повышения эффективности классических препаратов названных направлений включением их в наноконтейнеры.

Как уже отмечалось, производство липидов, необходимых для получения лекарственных наноформ и липосомальных лекарственных препаратов, на Харьковском предприятии «Био-лек» практически остановлено. В связи с этим нами неоднократно предпринимались попытки реанимировать харьковские промышленные технологии на территории РФ. Однако в течение длительного времени они были безрезультатными. Только в 2011 г. удалось сдвинуть эту проблему с места. Был заключен контракт с Минпромторгом РФ на работу «Создание технологической платформы по разработке и производству инновационных лекарственных препаратов на основе липосомальной системы доставки» для внедрения в производство липосомальных лекарственных препаратов для лечения рака, туберкулеза, создания кардиопротекторов<sup>4</sup>. В плане реализации этого проекта в 2012 г. создана технологическая установка по производству липосомальных препаратов на ООО «Технология лекарств». Полученное финансирование дало возможность довести до реализации технологии получения лекарственных препаратов с загрузкой следующих классических субстанций: кверцетин, цитохром *c*, рифабутин, оксалиплатин, доцетаксел [72–76]. Вся эта работа была проведена на ООО «Технология лекарств» харьковской командой под руководством Ю.М. Краснопольского. Далее планируется масштабирование этих разработок на заводе «РФарм» в Ярославле. В 2012 г. все эти препараты прошли доклинические исследования.

В то же время нашими усилиями в 2012 г. на Санкт-Петербургском предприятии по производству вакцин и сывороток ООО «Самсон-Мед» реализовано производство сырьевой основы для получения липосомальных препаратов: фосфатидилхолина из яичных желтков, кардиолипина из сердечной мышцы и кардиолипинового антигена для серодиагностики сифилиса и определены новые планы создания на

этих предприятиях липосомальных лекарственных препаратов<sup>5</sup>.

Организационной основой функционирования ведущей научной школы академика В.И. Швеца является Научно-образовательный центр (НОЦ) «Биофармацевтические технологии», в состав которого входят МИТХТ, Институт молекулярной генетики РАН, НИИ ОПП РАМН, Опытное биотехнологическое производство ИБХ РАН, Гематологический научный центр РАМН, ЗАО «Биокад», ООО «Технология лекарств», НПО «Микроген», Санкт-Петербургское предприятие по производству вакцин и сывороток ООО «Самсон-Мед». НОЦ является участником технологических платформ «Медицина будущего» и «Биотех-2030». В составе НОЦ работают 7 докторов наук (2 академика, 1 чл.-корр. РАН), 16 кандидатов наук (7 доцентов), 11 аспирантов, 10 студентов. В процессе деятельности НОЦ постоянно ведется учебная, методическая, организационная работа по подготовке бакалавров, магистров, специалистов, кандидатов и докторов наук, по программам послевузовской подготовки и переподготовки кадров в области биотехнологии, бионанотехнологии, биофармацевтической технологии. Подготовленные кадры активно участвуют в описанных фундаментальных и технологических исследованиях по конструированию и созданию лекарственных нанопрепаратов. Данная образовательная деятельность высоко оценена присуждением в 2007 г. премии Правительства РФ в области образовательной деятельности по биотехнологии<sup>6</sup>. Деятельность НОЦ была поддержана грантом программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы<sup>7</sup>.

В процессе деятельности НОЦ создана и в настоящее время внедряется система непрерывной подготовки, начиная со средней школы, научных и педагогических кадров для проведения фундаментальных и прикладных исследований в области биомедицины и биотехнологии (бионанотехнологии) и специалистов в области биотехнологической и биофармацевтической промышленности.

<sup>4</sup> Государственный контракт № 11411.100700.13.097 с Минпромторгом РФ от 13.09.2011 г. на выполнение научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы «Создание технологической платформы по разработке и производству инновационных лекарственных препаратов на основе липосомальной системы доставки». Шифр «2.4 Липосомы 2011».

<sup>5</sup> Каталог продукции ФГУП Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов ФМБА Минздравсоцразвития РФ, 2011 (С. 31).

<sup>6</sup> Постановлением Правительства РФ № 497 от 2 августа 2007 г. Швец Виталий Иванович и коллектив авторов удостоены премии Правительства РФ в области образования за создание научно-практической разработки «Российский инновационный учебно-научный комплекс для подготовки кадров в области биотехнологии для образовательных учреждений высшего профессионального образования».

<sup>7</sup> Научно-исследовательская работа в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. по теме: «Инновационные технологии получения новых биологически активных субстанций с повышенной эффективностью терапевтического и диагностического действия и наноразмерных лекарственных форм созданных субстанций и известных медицинских препаратов».

Данная образовательная система была поддержана грантом Минобрнауки РФ «Разработка образовательных программ и образовательных модулей по направлению развития фармацевтической промышленности «Биотехнология»<sup>8</sup>. В настоящее время вся методическая работа в области создания современной образовательной системы в биотехнологии, в том числе биофармацевтической технологии, в плане развития современной биофармацевтической промышленности РФ согласуется с реализацией программы «Фарма-2020». Эта работа проводится по многим направлениям, участниками ее являются практически все 39 кафедр биотехнологического направления технологических, фармацевтических, медицинских (кафедры фармацевтической технологии) вузов РФ. Нами созданы стандарты III поколения образовательной системы по биотехнологии, на основании которых подготовлены и внедряются программы образования по всем направлениям в биотехнологии.

В 2012 году работа нашей научной школы на тему «Технологическое производство фосфолипидов и получение на их основе лекарст-

венных и диагностических препаратов средствами нанобиотехнологии» представлялась на соискание международной премии в области нанотехнологий Rusnanoprize 2012 по направлению «Медицина, фармакология и биотехнология». По результатам экспертизы ведущих российских и зарубежных специалистов она оказалась среди четырех основных номинантов<sup>9</sup> – из России (два представителя, в том числе представленная работа лаборатории В.И. Швеца) и США (два представителя, в том числе работы лаборатории В.П. Торчилина) на получение премии, имея самый высокий балл оценочной экспертизы.

В 2013 году представленная совместная заявка вместе с В.П. Торчилиным была признана победителем конкурса на получение мега-гранта поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых [77], по направлению «Медицинские биотехнологии» на работу по теме «Мультифункциональные самоорганизующиеся нанопрепараты для комбинированной диагностики и терапии лекарственно-устойчивых форм рака».

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Кейтс М. Техника липидологии. М.: Мир, 1975. 322 с.
2. Parthasarathy R., Eisenberg J.V. Biochemistry, stereochemistry, and nomenclature of inositol phosphates // In: ACS Symposium Series 463 "Inositol Phosphates and Derivatives. Synthesis, Biochemistry and Therapeutic Potential". American Chemical Society, Washington, DC, 1991. P. 1–19.
3. Kaufmann F., Massy D.J., Pirson W., Wyss P. Synthesis and biological evaluation of inositol derivatives as inhibitors of phospholipase C // In: ACS Symposium Series 463 "Inositol Phosphates and Derivatives. Synthesis, Biochemistry and Therapeutic Potential". American Chemical Society, Washington, DC, 1991. P. 202–213.
4. Ward J.G., Young R. Synthesis and biological evaluation of inositol phospholipid analogues // In: ACS Symposium Series 463 "Inositol Phosphates and Derivatives. Synthesis, Biochemistry and Therapeutic Potential". American Chemical Society, Washington, DC, 1991. P. 214–228.
5. Kubiak R., Yne X., Bruzik K. Stereospecific syntheses of inositol phospholipids and their phosphorothioate analogs // In: ACS Symposium Series 718 "Phosphoinositides. Chemistry, Biochemistry and Biomedical Applications." American Chemical Society, Washington, 1998. P. 180–196.
6. Schlever G., Guedat P., Ballerean S., Schmitt L., Spiess P. Inositol phosphates. Intramolecular physico-chemical studies: Correlation with binding properties // In: ACS Symposium Series 718 "Phosphoinositides. Chemistry, Biochemistry and Biomedical Applications". American Chemical Society, Washington, 1998. P. 255–270.
7. Постановление Центрального Комитета КПСС и Совета Министров СССР от 31 октября 1985 года о присуждении Государственной премии СССР в области науки и техники за цикл работ «Структура и функции липидов», опубликованных в 1965–1983 годах.
8. Бергельсон Л.Д., Дятловицкая Э.В., Молотковский Ю.Г. Препаративная биохимия липидов. М.: Наука, 1981. 259 с.
9. Евстигнеева Р.П., Звонкова Е.Н., Серебренникова Г.А., Швеца В.И. Химия липидов. М.: Химия, 1983. 296 с.
10. Сенникова И.Г., Орлова Г.Л., Темиров Ю.П., Иванова Н.Н., Краснополянский Ю.М., Швеца В.И. Способ получения лецитина : пат. Рос. Федерация. № 2058787 С1. 1996.

<sup>8</sup>Государственный контракт от 25 июня 2012 г. № 05.РМ.11.001 Минобрнауки РФ по теме: «Разработка образовательных программ и образовательных модулей для профильных высших и средних специальных заведений по направлению развития фармацевтической промышленности «Биотехнология» для федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности РФ на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

<sup>9</sup>Шорт-лист номинантов международной премии в области нанотехнологий Rusnanoprize 2012.

11. Сенников Г.А., Гольбец И.И., Орлова Г.Л., Краснопольский Ю.М., Шве́ц В.И. Способ получения кардиолипина : а. с. СССР № 740740. 1980.
12. Мензелева Г.К., Мензелев Р.Ф., Сенников Г.А., Петров В.И., Гольбец И.И., Шве́ц В.И. Способ получения фосфатидилэтаноламина : пат. Украины № 1219. 1995.
13. Мензелева Г.К., Мензелев Р.Ф., Темиров Ю.П., Краснопольский Ю.М., Шве́ц В.И. Способ получения фосфатидилсерина : а. с. СССР № 1558215. 1991.
14. Пинчук А.Н., Сенников Г.А., Краснопольский Ю.М., Шве́ц В.И. Способ получения сфингомиелина : а. с. СССР № 1624741. 1990; пат. Украины № 1220. 1995.
15. Межова И.В., Клящицкий Б.А., Шемякова Е.А., Мирошников А.И., Сенников Г.А., Краснопольский Ю.М., Шве́ц В.И. Способ выделения анионных фосфолипидов : а. с. СССР. № 1284981. 1987; пат. Украины № 1221. 1995.
16. Сенников Г.А., Гольбец И.И., Орлова Г.Л., Краснопольский Ю.М., Шве́ц В.И. Кардиолипидовый антиген : а. с. СССР № 62927. 1978.
17. Краснопольский Ю.М., Гольбец И.И., Орлова Г.Л., Сенников Г.А., Шве́ц В.И. Способ получения антигена из микобактерий : а. с. СССР № 1218523. 1985.
18. Stepanov A.E., Shvets V.I. Formation of phosphoesterbonds in phosphoglyceride synthesis // Chem. Phys. Lipids. 1986. V. 41. № 1. P. 1–51.
19. Шве́ц В.И., Степанов А.Е., Крылова В.Н., Гулак П.В. *Мио-инозит и фосфоинозитиды* // М.: Наука, 1987. 247 с.
20. Богомолов О.В., Каплун А.П., Шве́ц В.И. Современные методы получения модифицированных глицерофосфолипидов // Успехи химии. 1988. Т. 57. С. 684–710.
21. Степанов А.Е., Краснопольский Ю.М., Шве́ц В.И. Физиологически активные липиды. М.: Наука, 1991. 135 с.
22. Shvets V.I., Stepanov A.E., Schmitt L., Spiess P., Schlever G. Synthesis and complexation properties of inositol phosphates // ACS Symposium Series 463 "Inositol Phosphates and Derivatives. Synthesis, Biochemistry and Therapeutic Potential". American Chemical Society, Washington, DC. 1991. P. 155–171.
23. Zhdanov R.I., Sukhanov V.A., Shvets V.I. Synthesis and properties of spin-labelled phospholipids (p. 297–315); Zhdanov R.I., Komarov P.G., Artemova L.G., Ritov V.B., Shvets V.I. Spin-labelled phospholipids for protein-lipid interactions (p. 317–336) // In: Bioactive Spin Labels / R.I. Zhdanov (Ed.). Berlin, New-York, London, Paris, Tokyo: Springer-Verlag, 1992. 636 p.
24. Zamyatina A.Yu., Shvets V.I. The synthesis of 1-O-(2-N-stearoyl-D-erythro-sphinganine-1-phosphoryl)-2-O-( $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-D-myo-inositol: A fragment of naturally occurring inositol-containing glycerol-phosphosphingolipids // Chem.Phys. Lipids. 1995. V. 76. № 3. P. 225–270.
25. Stepanov A.E., Shvets V.I. Synthesis of inositol-containing glycerophospholipids with natural and modified structure // ACS Symposium Series 718 "Phosphoinositides. Chemistry, Biochemistry and Biomedical Applications." American Chemical Society, Washington, 1998. P. 244–270.
26. Kaplun A.P., Bogomolov O.V., Yakunina N.B., Kuzmina Yu.V., Shvets V.I. General route to glycerophospholipids modified in the hydrophobic region // Chem. Phys. Lipids. 1998. V. 94. № 3. P. 193–208.
27. Oskolkova O.V., Hermetler A., Paltauf F., Shvets V.I. Synthesis and trans membrane exchange of pyrene-labelled liponucleotides: Ceramide phosphothymidines // Chem. Phys. Lipids. 1999. V. 99. № 1. P. 73–86.
28. Каплун А.П., Ле Банг Шон, Краснопольский Ю.М., Шве́ц В.И. Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ // Вопросы мед. химии. 1999. Т. 45. № 1. С. 3–12.
29. Дудниченко А.С., Краснопольский Ю.М., Шве́ц В.И. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике. Харьков: Издательская группа «РА-Каравелла», 2001. 143 с.
30. Шве́ц В.И. Наноструктуры – перспективные лекарственные формы // Сб. материалов XIX (82) сессии Общего собрания РАМН «Научные основы и перспективы развития онкологии» и «Нанотехнологии и наноматериалы в медицине» 20-21 декабря 2007 г.- М.: Медицина, 2008.- С. 159-179.
31. Шве́ц В.И., Каплун А.П., Краснопольский Ю.М., Степанов А.Е., Чехонин В.П. От липосом семидесятых к нанобиотехнологии 21 века // Рос. нанотехнологии. 2008. Т. 3. № 11-12. С. 52–67.
32. Шве́ц В.И. Фосфолипиды в биотехнологиях // Вестник МИТХТ. 2009. Т. 4. № 4. С. 4–25.
33. Гельперина С.Э., Шве́ц В.И. Системы доставки лекарственных веществ на основе полимерных наночастиц // Биотехнология. 2009. № 3. С. 8–24.
34. Kaplun A.P., Bezrukov D.A., Shvets V.I. Rational design of nano- and micro-size medicinal forms of biotechnologically active substances // Appl. Biochem. & Microbiol. 2011. V. 47. № 8. P. 711–717.
35. Шве́ц В.И., Кубатиев А.А., Шоболов Д.Л., Балабаньян В.Ю. Биофармацевтические технологии на основе фосфолипидов (химия, биохимия, биофизика, биотехнология, физиология, иммунология, фармакология, технологии получения лекарственных и диагностических препаратов, в том числе нанодиапазона) // Обзорный журнал по химии. 2013. Т. 3. № 3. С. 1–29.
36. Всесоюзная программа «Липосомы и их применение в биологии и медицине» (научная и научно-практическая часть программы) // Вестник Академии медицинских наук СССР. 1990. № 6. С. 4–6.

37. Шве́ц В.И., Дудниченко А.С., Краснополя́нский Ю.М., Сенникова И.Г. Способ получения противоопухолевого антибиотика : пат. Украины № 6700. 1995; № 10187. 1997; № 64591А. 2003.
38. Стефанов А.В., Темиров Ю.П., Краснополя́нский Ю.М. Способ получения липосомального препарата : пат. Украины № 5654. 1994.
39. Дубовик Е.А., Безруков Д.А., Каплун А.П., Шве́ц В.И. Способ получения липосом : пат. Рос. Федерация № 25423967. 2011.
40. Григорьева А.С., Конахович Н.Ф., Стефанов А.В., Краснополя́нский Ю.М., Темиров Ю.П. Способ получения гепатопротекторного средства : пат. Украины № 46528. 2003.
41. Стефанов А.В., Григорьева А.С., Соловьев А.Н., Хромов А.С., Конахович Н.Ф., Краснополя́нский Ю.М. Способ получения липосомального препарата, содержащего кверцетин : пат. Украины № 76393. 2006.
42. Дудниченко А.С., Шве́ц В.И., Темиров Ю.П., Краснополя́нский Ю.М. Способ получения липо-сомальной формы противоопухолевого цитостатика : пат. Украины № 10187. 1997.
43. Шве́ц В.И., Дудниченко А.С., Краснополя́нский Ю.М., Темиров Ю.П. Способ получения липосомальной формы противоопухолевого препарата (цисплатин) : пат. Украины № 66633 А. 2003.
44. Григорьева А.С., Конахович Н.Ф., Краснополя́нский Ю.М., Темиров Ю.П., Прохоров В.В., Шве́ц В.И. Гепатопротекторный препарат на основе природных фосфолипидов : заявка № 2006-01448 на выдачу патента Украины от 16.01.2007.
45. Иванова Н.Н., Петров Г.И., Сенников Г.А., Каплун А.П., Шве́ц В.И. Способ получения фосфолипидного комплекса : а. с. СССР № 1104707. 1984.
46. Каплун А.П., Багров С.Н., Новиков С.В., Лозинская О.Л., Шве́ц В.И. Препарат для лечения заболеваний и повреждений роговицы : пат. Рос. Федерация № 2172061. 2002.
47. Лепарская Н.А., Сорокоумова Г.М., Сычева Ю.В., Хорошилова-Маслова И.П., Каплун А.П., Киреев И.И., Гундорова Р.А., Нероев В.В., Шве́ц В.И. Липосомы, содержащие дексаметазон: получение, характеристика и использование в офтальмологии // Вестник МИТХТ. 2011. Т. 6. № 2. С. 37–42.
48. Лескова Г.Ф., Крыжановский Г.Н., Архипенко Ю.В., Каплун А.П., Краснополя́нский Ю.М., Шве́ц В.И. Способ применения липосом для коррекции геморрагического шока : пат. Рос. Федерация № 2191583. 2002.
49. Шве́ц В.И., Темиров Ю.П., Краснополя́нский Ю.М., Сенникова И.Г. Способ получения липо-сомального антибактериологического препарата : пат. Украины № 69303 А. 2003.
50. Быков В.А., Безруков Д.А., Дигтярь А.В., Каплун А.П., Красильникова В.В., Луценко Е.В., Луценко С.В., Фельдман Н.Б., Шве́ц В.И. Ингибитор ангиогенеза, антиангиогенная фармацевтическая композиция на его основе и способ лечения злокачественных новообразований : пат. Рос. Федерация № RU 2287341 С1. 2006.
51. Юрасов В.В., Подгорный Г.Н., Кучеряну В.Г., Кудрин В.С., Никулин В.Е., Жигальцев И.В., Сандалов Ю.Г., Каплун А.П., Крыжановский Г.Н., Шве́ц В.И. Влияние липосомальной формы L-DOPA на содержание дофамина, его метаболитов и обмен фосфолипидов в стриатуме мышей с экспериментальным синдромом Паркинсона // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1996. Т. 122. № 2. С. 614–617.
52. Юрасов В.В., Кучеряну В.Г., Кудрин В.С., Жигальцев И.В., Никулин В.Е., Сандалов Ю.Г., Каплун А.П., Шве́ц В.И. Влияние парентерального введения липосом и L-DOPA, заключенного в липосомы, на обмен дофамина и его метаболитов в стриатуме у мышей с экспериментальным паркинсоническим синдромом // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1997. Т. 123. № 2. С. 150–153.
53. Жигальцев И.В., Коломейчук С.Н., Каплун А.П., Юрасов В.В., Шве́ц В.И. Концентрирование дофамина в липосомах с помощью трансмембранного градиента концентрации сульфата аммония // Биоорганич. химия. 1999. Т. 25. № 5. С. 401–408.
54. Селищева А.А., Сорокоумова Г.М., Шве́ц В.И. Способ получения липосомальной формы изониазида : пат. № 2429841 Рос. Федерация. № 2009146717/15, заявл. 16.12.2009, опубл. 27.09.2011, Бюл. № 27. 8 с.
55. Селищева А.А., Сорокоумова Г.М., Шве́ц В.И. Способ получения капсулированной формы противотуберкулезных препаратов рифампицинового ряда : пат. № 2420287 Рос. Федерация. № 2009146716/15, заявл. 16.12.2009, опубл. 10.06.2011, Бюл. № 16. 8 с.
56. Подольская С.В., Сорокоумова Г.М., Каплун А.П., Лютик А.И., Исакова Е.Б., Шве́ц В.И. Создание липосомных препаратов антибиотика гелиомицина и их противоопухолевая активность // Вопросы биол., мед. и фарм. химии. 2004. № 3. С. 33–35.
57. Шевченко К.В., Храпко А.П., Мясоедов Н.Ф., Шве́ц В.И. Использование фосфолипидных наночастиц для повышения устойчивости семакса в различных биологических средах, обладающих протеолитической активностью // Доклады Академии наук. 2009. Т. 429. № 4. С. 554–557.

58. Курилко Н.А., Киямов А.К., Иванова М.А., Пашков Е.П., Александров М.Т., Сорокоумова Г.М., Шве́ц В.И. Действие липосом и липосомной формы цефтриаксона на заживление кожной раны крыс // Антибиотики и химиотерапия. 2009. Т. 54. № 5. С. 25–30.
59. Мензелей Р.Ф., Шве́ц В.И., Тихонов О.И. Изучение зависимости биологической активности гонадотропина от состава используемых липосом // Фармацевтический журнал. 1992. № 2. С. 60–63.
60. Решетников А.В., Жигальцев И.В., Коломейчук С.Н., Каплун А.П., Шве́ц В.И., Жукова О.С., Карменян А.В., Иванов А.В., Пономарев Г.В. Получение и некоторые свойства липосомного препарата 2,4-ди(1-метил-3-гидроксипропил)дейтеропорфирина-IX // Биоорг. химия. 1999. Т. 25. № 10. С. 782–790.
61. Рукосуева Н.В., Захарова Д.А., Безруков Д.А., Каплун А.П., Шве́ц В.И., Зигангирова Н.А., Гинцбург А.А. Липосомальная форма десферала как эффективный противохламидийный агент // Вестник МИТХТ. 2012. Т. 7. № 6. С. 22–26.
62. Прохоров Д.И., Сариев А.К., Абаймов Д.А., Воронина Т.А., Капица И.Г., Журавко А.С., Ширяева М.В., Каплун А.П., Сейфулла Р.Д. Изучение фармакодинамики и фармакокинетики наноэмульсионной формы карбамазепина в эксперименте. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2014. Т. 157. № 6. С. 712–717.
63. Севастьянов Ю.С., Рыбаков Ю.Л. Аналитико-статистические данные конкурсов ФЦНТП в 2005-2006 гг. по приоритетному направлению «Живые системы: Результаты открытого конкурса ФЦНТП для научных школ в 2006 г.» // Научные труды ФГУ НИИ РИНКЦЭ «Инноватика и экспертиза». М., 2007. С. 112–122.
64. Халанский А.С., Хекматара Т., Бернройтер К., Рубцов Б.В., Кондакова Л.И., Матчке К., Кройтер И., Глатцел М., Гельперина С.Э., Шве́ц В.И. Морфологическая оценка противоопухолевого эффекта наносомальной формы доксорубина в отношении экспериментальной глиобластомы у крыс // Биофарм. журн. 2011. Т. 3. № 2. С. 41–50.
65. Каплун А.П., Безруков Д.А., Шве́ц В.И. Рациональный дизайн нано- и микроразмерных лекарственных форм биологически активных субстанций // Биотехнология. 2010. № 6. С. 9–18.
66. Цалман А.Я., Безруков Д.А., Каплун А.П., Поручикова Л.А., Шве́ц В.И. Способ определения оптимального состава смеси для получения водных дисперсий сферических наночастиц : пат. Рос. Федерация № 2424516. 2011.
67. Каплун А.П., Безруков Д.А., Попенко В.И., Шве́ц В.И. Сферические аморфные наночастицы из тритерпеноидов бересты – новый тип субмикронных средств доставки лекарственных субстанций // Биофарм. журн. 2011. Т. 3. № 2. С. 19–28.
68. Каплун А.П., Гаврилова Л.А., Константинова С.В., Журавская А.Ю., Безруков Д.А., Еремин С.В., Попенко В.И. Сферические аморфные наночастицы из экстрактов бересты. Решение некоторых аналитических задач // Прикл. аналит. химия. 2012. № 4. С. 32–36.
69. Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Жогина Ю.А., Смирнова Д.И., Микулович Ю.Л., Сорокоумова Г.М., Черноусова Л.Н., Селищева А.А., Шве́ц В.И. Влияние экзогенного кардиолипина на рост и жизнеспособность культуры *Mycobacterium tuberculosis* H37RV *in vitro* // Доклады Академии наук. 2010. Т. 434. № 5. С. 705–708.
70. Смирнова Т.Г., Микулович Ю.Л., Андреевская С.Н., Сорокоумова Г.М., Черноусова Л.Н., Селищева А.А., Шве́ц В.И. Лизопроизводные кардиолипина подавляют жизнеспособность чувствительного и резистентного штаммов *Mycobacterium tuberculosis* // Биофарм. журн. 2011. Т. 3. № 2. С. 19–27.
71. Красильников И.В., Гамбарян А.С., Машин В.В., Лобастова А.К. Иммуногенные и протективные свойства инактивированных и живых кандидатов вакцин против высокопатогенных вирусов H5N1 // Вопросы вирусологии. 2010. № 4. С. 21–24.
72. Шоболов Д.Л., Краснопольский Ю.М., Ульянов А.М., Тарасов В.В., Балабаньян В.Ю., Шве́ц В.И. Способ получения липосомальной формы цитохрома *c* : заявка о выдаче евразийского патента на изобретение № 201201592 от 24.12.2012.
73. Шоболов Д.Л., Краснопольский Ю.М., Ульянов А.М., Тарасов В.В., Балабаньян В.Ю., Шве́ц В.И. Способ получения липосомальной формы оксалиплатина : заявка о выдаче евразийского патента на изобретение № 201201596 от 24.12.2012.
74. Шоболов Д.Л., Краснопольский Ю.М., Ульянов А.М., Тарасов В.В., Балабаньян В.Ю., Шве́ц В.И. Способ получения липосомальной формы кверцетина: заявка о выдаче евразийского патента на изобретение № 201201593 от 24.12.2012.
75. Шоболов Д.Л., Краснопольский Ю.М., Ульянов А.М., Тарасов В.В., Балабаньян В.Ю., Шве́ц В.И. Способ получения липосомальной формы доцетаксела : заявка о выдаче евразийского патента на изобретение № 201201591 от 24.12.2012.
76. Шоболов Д.Л., Краснопольский Ю.М., Ульянов А.М., Тарасов В.В., Балабаньян В.Ю., Шве́ц В.И. Способ получения ингаляционной липосомальной формы рифабутина : заявка о выдаче евразийского патента на изобретение № 201201595 от 24.12.2012.

77. Победители Третьего открытого конкурса на получение грантов, проведенного в рамках Постановления Правительства Российской Федерации от 9 апреля 2010 года № 220 // «Поиск». № 17 (1247). 25 апреля 2013. С. 7.

## **THE RESEARCH APPLICABLE TO ELABORATION OF NEW GENERATION OF EFFECTIVE MEDICINAL DRUGS USING ENCAPSULATION OF CLASSIC SUBSTANCES INTO NANOCONTAINERS**

**V.I. Shvets<sup>1,2,3,@</sup>, A.I. Lyutik<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia*

<sup>2</sup>*Scientific-Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 125315 Russia*

<sup>3</sup>*Drugs Technology Ltd., Moscow region, 141400 Russia*

@Corresponding author e-mail:shvetsvii@gmail.com

*Biopharmaceutical technologies using phospholipids for the development of a new generation of pharmaceutical formulations are considered. Industrial methods for isolating phosphatidylcholine from egg yolk and cardiolipin from the heart muscle were implemented at the Biolek company (Kharkov). The industrial production of a number of phospholipid fractions has been mastered too. The latest data concerning the application of nanocontainers for loading classic drugs during the design of modern effective drug formulations are reported. These formulations are used to improve the results of treatment, to provide the targeted drug delivery into pathological foci, to prolong the action time, and to increase the drug solubility. Among the aforementioned containers, special emphasis should be given to liposomes, nanosomal polymeric formulations based on polybutylcyanoacrylates or on polylactides, and spherical amorphous nanoparticles formed from birch bark triterpenoids. The modern state of researches performing by scientific team headed by academician V.I. Shvets is also presented.*

**Keywords:** *phospholipids, chemical and biotechnological synthesis, drug substances, nanocontainers, liposomal pharmaceutical preparations, medical biotechnology.*