

Наноразмерные лекарственные средства: особенности оценки безопасности

*Е. М. Бовина¹, Б. К. Романов¹, А. С. Казаков^{1,2}, Н. Ю. Вельц¹, Е. О. Журавлева¹,
Т. М. Букатина¹, Р. Н. Аляутдин¹, В. А. Меркулов¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»,
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

Резюме. Наноразмерные лекарственные средства отличаются особыми физико-химическими, биологическими, фармакокинетическими параметрами. Эти свойства могут использоваться для обеспечения адресной доставки препаратов, пролонгирования их эффекта и уменьшения побочного действия. Важной задачей, требующей внимания, остается изучение потенциальных рисков, возникающих при терапии такими препаратами. **Цель работы:** анализ требований отечественных и зарубежных регуляторных органов, предъявляемых к безопасности наноразмерных лекарственных средств. В работе представлена классификация наиболее перспективных наносистем, содержащих лекарственные средства, и проведен анализ существующих подходов к оценке безопасности наноразмерных лекарственных средств в России и за рубежом. Показано, что при оценке безопасности наряду со свойствами активной субстанции необходимо учитывать особенности наносистемы (полимерного покрытия, носителя и т. д.), связанные с ее размерами, характером распределения в организме, зарядом наночастиц, способностью к индукции окислительного стресса. Проанализированы отечественные и зарубежные нормативные документы, регламентирующие процедуру оценки безопасности наноразмерных лекарственных средств. **Выводы:** несмотря на наличие рекомендаций регуляторных органов, необходимо дальнейшее совершенствование требований к регистрации и оценке безопасности наноразмерных лекарственных средств. Необходимо расширение нормативной базы, регламентирующей разработку, контроль качества, эффективности и безопасности применения в медицине наноматериалов с учетом структурных особенностей активной субстанции и наноносителей.

Ключевые слова: безопасность лекарственных средств; нанопрепараты; наночастицы; наноноситель; липосомы; направленный транспорт лекарств

Для цитирования: Бовина ЕМ, Романов БК, Казаков АС, Вельц НЮ, Журавлева ЕО, Букатина ТМ, Аляутдин РН, Меркулов ВА. Наноразмерные лекарственные средства: особенности оценки безопасности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):127–138. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-127-138>

***Контактное лицо:** Бовина Евгения Михайловна; bovinaem@expmed.ru

Nanoscale Therapeutic System: Safety Assessment Features

*Е. М. Bovina¹, В. К. Romanov^{1,2}, А. С. Kazakov¹, Н. Ю. Velts¹, Е. О. Zhuravleva¹,
Т. М. Bukatina¹, Р. Н. Alyautdin¹, В. А. Merkulov¹

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

²Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russian Federation

Abstract. Nanoscale drugs differ in special physicochemical, biological, pharmacokinetic parameters. These properties can be used to provide targeted delivery, prolong the action of drugs, as well as reduce their side effects. An important problem that needs attention is the study of the potential risks arising from the treatment of such drugs. The **aim** of the study: analysis of the requirements of domestic and foreign regulators for the safety of nanoscale drugs. The paper presents the classification of the most promising nanosystems containing drugs, and an analysis of the existing principles for assessing their safety in Russia and abroad has been carried out. It was shown that when assessing the safety of nano-sized drugs,

along with the properties of the active substance, it is necessary to take into account the properties of the nanosystem (polymer coating, carrier, etc.), related to its size, distribution pattern, charge of nanoparticles, and ability to induce oxidative stress. Domestic and foreign regulatory documents governing the procedure for assessing the safety of pharmacological substances derived from nanotechnology was analyzed. **Conclusions:** Despite the availability of recommendations from regulatory authorities, further improvement of the requirements for registration and safety assessment of nanoscale drugs is necessary. Further development of the regulatory framework governing the development, quality, efficiency and safety of nanomaterials in medicine is necessary, taking into account the structural issues of the active substance and nano-carriers.

Key words: drug safety; nanomedicines; nanoparticles; nanocarrier; liposomes; drug targeting

For citation: Bovina EM, Romanov BK, Kazakov AS, Velts NY, Zhuravleva EO, Bukatina TM, Alyautdin RN, Merkulov VA. Nanoscale therapeutic system: safety assessment features. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):127–138. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-127-138>

*Corresponding author: Evgenia M. Bovina; bovinaem@expmed.ru

Изучение и использование нанотехнологий для создания лекарственных средств в настоящее время является перспективным и быстро развивающимся направлением медицинской химии и фармакологии [1, 2]. Применение нанотехнологий в медицине позволяет осуществлять раннюю диагностику заболеваний, обеспечивать адресную доставку препаратов к мишени и повышает эффективность терапии по сравнению с уже существующими методами лечения. Тем не менее оценка безопасности является неотъемлемой частью разработки, изучения и применения новых наноразмерных лекарственных средств [1].

Первый в мире нанопрепарат — Doxil® (липосомальная пегилированная форма доксорубина со сниженной токсичностью) был зарегистрирован в 1995 г. в США [3]. К 2019 г. объем инвестиций в разработку нанопрепаратов прогнозировался на уровне 178 млрд долларов [4]. На фармацевтический рынок выведено более ста нанопрепаратов с различными показаниями: химиотерапевтические препараты доксорубина [5], паклитаксела (AbraXane®) [6], противогрибковые препараты амфотерицина В [7] и др. Продажи одного только препарата AbraXane® по нескольким онкологическим показаниям за 2015 г. были оценены в 967 млн долларов [8].

Особые физико-химические (растворимость, реакционная способность и др.) и фармакокинетические свойства (биодоступность, абсорбция, распределение, метаболизм и выведение) нанопрепаратов, обусловленные их размерными характеристиками, требуют тщательного изучения эффективности таких лекарственных средств и соотношения польза-риск при их применении [1].

Негативные последствия применения некоторых нанопрепаратов, например недостаточная эффективность или тяжесть побочных эффектов, могут стать поводом к прекращению обращения и клинических испытаний таких лекарственных средств [9].

Таким образом, несмотря на потенциальную пользу наноразмерных лекарственных средств,

оценка их эффективности и безопасности требует особых подходов, учитывающих специфику их структуры и свойств.

Цель работы: анализ требований отечественных и зарубежных регуляторных органов, предъявляемых к безопасности наноразмерных лекарственных средств.

ВИДЫ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИХ НОСИТЕЛЕЙ

Можно выделить основные типы наиболее часто используемых наноразмерных лекарственных средств и их носителей [10–12] (табл. 1): неорганические наночастицы (Fe_3O_4 , TiO_2 , ZnO , SiO_2 и др.); липосомы; конъюгаты полимер—лекарственное средство, белок—лекарственное средство и полимер—белок; мицеллы (блок-сополимерные мицеллы); нанокристаллы; вирусные носители лекарственных препаратов.

Неорганические наночастицы, в частности наночастицы оксидов металлов, — одни из самых распространенных наноматериалов [13–17]. Оксид железа (Fe_3O_4) [13] и диоксид кремния (SiO_2) [14] широко применяются для терапевтических целей, включая таргетную (адресную) доставку лекарств; оксид железа (Fe_3O_4) [13] и комплексы редкоземельных элементов, в частности гадолиния (Gd) [15], — для диагностических целей в качестве контрастных средств для магнитно-резонансной томографии (МРТ). Наночастицы оксида цинка (ZnO) используются при производстве солнцезащитных кремов, пищевых добавок, пигментов и биосенсоров [16]. Наноразмерная форма диоксида титана (TiO_2) находит применение в качестве пигмента, загустителя и поглотителя ультрафиолетовых лучей в составе косметических средств и средств по уходу за кожей, а также как вспомогательное средство для облегчения интеграции искусственных медицинских имплантатов в костную ткань [17].

Липосомы — липидные везикулы, состоящие из одного или нескольких фосфолипидных бисло-

Таблица 1. Примеры наноразмерных лекарственных средств, разрешенных к применению в некоторых странах

Table 1. Incomplete list of regulatory approved nanomedicines for use in some countries

Препарат [Производитель]	Тип наноразмерного лекарственного средства или носителя	Показания к применению	Год регистрации (регуляторный орган)
Feraheme® (ферумокситол) [AMAG Pharmaceuticals, Inc]	Неорганические наночастицы	Железодефицитная анемия	2007 (FDA)
Doxil®/Caelyx™ (доксорубин) [Johnson & Johnson]	Липосомы	СПИД-ассоциированная саркома Капоши, рак молочной железы, рак яичников, множественная миелома	1995 (FDA)
Pegasys® (пегилированный интерферон альфа-2а) [Hoffmann-La Roche]	Конъюгат полимер—белок	Хронический гепатит В, С	2002 (FDA)
Abraxane® (паклитаксел) [Abraxis BioScience, LLC/Celgene Corporation]	Конъюгат белок—лекарственное средство (альбумин-связанные наночастицы)	Метастазирующий рак молочной железы, рак печени, немелкоклеточный рак легкого, метастазирующий рак поджелудочной железы	2005 (FDA)
Estrasorb (эстрадиол) [Novavax]	Мицеллы	Вазомоторный синдром при менопаузе	2003 (FDA)
Xerlion (палиперидон) [Johnson & Johnson]	Нанокристаллы	Шизофрения	2011 (EMA)
Oncorine™ (H101) [Shanghai Sunway Biotech Co., Ltd]	Онколитический рекомбинантный аденовирус	Опухоли головы и шеи	2005 (CFDA)

Примечание. FDA — Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration); EMA — Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency); CFDA — Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств в Китае (China Food and Drug Administration).

ев, разделенных водной фазой, используемые для адресной доставки лекарственных средств. Эта структура была открыта в середине 60-х годов прошлого века при изучении роли фосфолипидов в свертывании крови [18]. Липосомы являются одним из наиболее распространенных типов наноносителей, используемых в системах для адресной доставки лекарственных средств [19–21]. Кроме того, разрабатываются так называемые «флипосомы» — липосомы со встроенными в липидный бислой веществами — молекулярными переключателями, реагирующими, к примеру, на изменение pH среды или температурных условий в заданной области. В результате изменения внешних условий (pH или температуры) происходит конформационный переход молекулярного переключателя, что приводит к разрыву липидного бислоя и высвобождению инкапсулированного вещества [21]. В настоящее время проводятся клинические испытания термочувствительных липосом с доксорубином (ThermoDox®), высвобождающих активную субстанцию при локальном нагреве тканей сверхвысокочастотным излучением [20].

Конъюгаты полимер—лекарственное средство, белок—лекарственное средство и полимер—белок представляют собой молекулы действующего вещества лекарственного средства, связанные с полимерными или белковыми структурами. Конъюгирование с макромолекулярными носителями изменяет скорость выведения препарата из организма и обеспечивает возможность его высвобождения в течение длительного времени. Кроме того, это ограничивает поглощение лекарственного средства клетками в процессе эндоцитоза, тем самым способствуя адресной доставке. Поскольку в качестве носителя используются в основном хорошо растворимые белки и полимеры, применение таких конъюгатов также позволяет решить проблему растворимости низкостворимых лекарственных средств [22].

Мицеллярные наноразмерные лекарственные средства представляют собой коллоидные блок-полимерные амфифильные таргетные наноразмерные носители с инкапсулированным действующим веществом. Полимерные мицеллы часто служат в качестве переносчиков гидрофобных сое-

динений, улучшая растворимость лекарственного средства. Использование наночастиц с относительно высокой молекулярной массой обеспечивает более продолжительную циркуляцию препарата в крови. При доставке лекарственного средства в целевую ткань мицеллы способны распадаться на более низкомолекулярные структуры, что позволяет удалять составляющие мицеллу поверхностно-активные вещества из организма [23].

Нанокристаллы — кристаллы, размеры которых по одному или нескольким измерениям лежат в наноразмерном диапазоне. Нанокристаллические лекарственные средства имеют преимущества по сравнению с макроаналогами, связанные с переходом вещества в наноразмерный диапазон: улучшение растворимости, повышение биодоступности без использования вспомогательных веществ [24].

Наиболее распространенными наноразмерными носителями на основе вирионов являются ретровирусы, аденовирусы и аденоассоциированные вирусы. Основным преимуществом вирусных векторов является их высокая эффективность как инструментов для доставки генетического материала в клетки тканей. Так, в препаратах Glybera (алипоген типарвовек) компании UniQure [25] и Luxturna (воретиген непарвовек) компании Novartis [26], предназначенных для лечения заболеваний, вызванных наследуемым дефектом (мутацией) гена в организме пациента, доставка рабочей копии генов осуществляется с помощью аденоассоциированного вирусного вектора.

ПОЛЬЗА И РИСК ПРИМЕНЕНИЯ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Преимущества использования наноразмерных лекарственных средств

Снижение токсичности. Применение нанопрепаратов открывает широкие возможности для решения проблем, связанных с токсичностью лекарственных средств.

Доксорубин эффективен в отношении значительного числа видов злокачественных новообразований, включая лейкемию, лимфому, рак молочной железы, матки, яичников и легких [27]. Однако, как и большинство химиотерапевтических препаратов, доксорубин обладает высокой токсичностью. Побочные эффекты включают тяжелую миелосупрессию, тошноту и рвоту, поражение слизистых оболочек и кожи (стоматит, алоpecia, тяжелое местное повреждение тканей и гиперпигментация вен) [28]. Наиболее опасным побочным действием доксорубина является кумулятивная дозозависимая кардиотоксичность, следствием которой может стать необратимая стойкая сердечная недостаточность [29]. Одним

из возможных путей снижения токсичности доксорубина является использование для его переноса наноразмерных транспортных систем, например липосом. Это позволяет уменьшить не только эффективную дозу лекарственного средства, но и нежелательные реакции при его применении [28, 29].

Адресная доставка. Наноразмерные системы применяются для доставки лекарственных средств к определенным тканям и обеспечения контролируемого высвобождения действующих веществ [11]. В качестве носителей могут применяться липосомы, мицеллы, вирусы [12, 19, 23].

Первые попытки использовать липосомы для адресной доставки лекарственных средств (пенициллин, актиномицин D) были предприняты группой Грегори Грегориадиса [19]. Механизм адресной доставки липосом связан с повышенной проницаемостью тканей органов, которые имеют прерывистый эндотелий (например, печень, селезенка и костный мозг) и тканей в местах инфекции или воспаления [30]. В опухолевых тканях вследствие ускоренного роста увеличивается проницаемость кровеносных сосудов, что позволяет липосомам выходить в интерстиций и накапливаться в области поражения [30]. Конъюгирование липидного слоя липосомы и полиэтиленгликоля (пегилирование) позволяет также увеличить время циркуляции препарата в крови за счет предотвращения опсонизации — взаимодействия наночастицы с усиливающими фагоцитоз белками ретикуло-эндотелиальной системы [31]. Кроме того, разработаны методы активной адресной доставки лекарственного средства с помощью присоединения к носителям лигандов, которые связываются со специфическими молекулярными и макромолекулярными сигналами на поверхности клеток-мишеней [32].

Минимизация использования вспомогательных веществ (солубилизаторов). Для повышения растворимости паклитаксела (действующее вещество препарата Taxol®) ранее применялось полиэтиоксилированное касторовое масло (Stemorphor®EL). Однако этот растворитель цитотоксичен и вызывает тяжелые реакции гиперчувствительности [6]. Таким образом, высокая системная токсичность лекарственных средств, содержащих подобные растворители, требует снижения дозы действующего вещества, что приводит к уменьшению эффективности препаратов.

Разработка наносистем, содержащих химиотерапевтические агенты, позволила отказаться от использования токсичных солубилизирующих веществ. Примером такой системы является препарат Abraxan® (наб-паклитаксел компании Celgene), содержащий нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином. В исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что альбумин

регулировал процессы трансэндотелиального переноса компонентов плазмы, и присутствие этого компонента в препарате *Абрахан*[®] стимулировало транспорт паклитаксела через слой клеток эндотелия. Исследователями была высказана гипотеза о том, что улучшение трансэндотелиального транспорта, опосредованного транспортером альбумина *gp-60*, способствует накоплению паклитаксела в опухоли. Лучшая переносимость препарата *Абрахан*[®] по сравнению с паклитакселом, солюбилизированным *Стеморфог*[®]EL, позволяет вводить *Абрахан*[®] пациентам в значительно более высокой дозе, достигая большей эффективности [6].

Факторы потенциальной токсичности наноразмерных лекарственных препаратов

Морфологические особенности наноструктур. Очень высокая удельная поверхность наноматериалов увеличивает их адсорбционную емкость, реакционную способность и каталитические свойства [33]. Это может приводить, в том числе, к увеличению продукции свободных радикалов и активных форм кислорода и далее к повреждению биологических структур (липиды, белки, нуклеиновые кислоты, в частности, ДНК) [34]. Известно, что в зависимости от размера наночастицы по-разному адсорбируют белки плазмы и взаимодействуют с иммунными клетками [35]. Таким образом, некоторые типы наночастиц способны проявлять цитотоксические свойства, вызывать воспалительные или аллергические реакции.

Различия в размерах наночастиц даже в несколько нанометров приводят к значительным изменениям реакций воспалительного и окислительного стресса [36]. Свободнорадикальная/окислительная активность нанопрепаратов может стать причиной генотоксичности, воспаления и фиброза, активации ассоциированных клеточных сигнальных путей [34]. В нескольких исследованиях было показано, что окислительный стресс, индуцированный наночастицами металлов и их оксидов, приводил к возникновению интерстициального воспаления легких, повреждению головного мозга [37, 38]. Наночастицы меди, серебра и алюминия в исследованиях *in vitro* и *in vivo* показали способность преодолевать гематоэнцефалический барьер после внутривенного введения и оказывать нейротоксическое действие [39]. В эксперименте введение наночастиц металлов усугубляло когнитивный дефицит, вызванный тепловым стрессом, вызвало нарушение гематоэнцефалического барьера и образование отеков головного мозга.

В работе М. Di Gioacchino с соавт. [40] показано, что наночастицы металлов и углеродные наночастицы (фуллерены и нанотрубки) обладают выраженной иммуномодулирующей активностью,

индуцируя как иммуностимуляцию, так и иммуносупрессию. Накапливаясь в лимфатических узлах, наночастицы могут вызывать измененный иммунный ответ или даже аутоиммунную реакцию, провоцировать аллергическую сенсibilизацию, модулировать продукцию цитокинов и воспалительные процессы. По данным некоторых исследователей, чем меньше размер наночастицы, тем больше вероятность поляризации М1-макрофагов и, как следствие, активации синтеза цитокинов, индукции воспаления и усиления цитотоксичности [41].

Особые наноразмерные структуры — нанотрубки — являются привлекательной транспортной системой, в том числе для онкологических лекарственных препаратов, в связи с легкостью функционализации поверхности нанотрубок [42]. Эта особенность позволяет модифицировать стенки нанотрубок сразу несколькими функциональными группами, например для одновременного таргетирования и улучшения биосовместимости.

Однако было обнаружено, что интратрахеальное введение противоопухолевого препарата, носителем активного вещества в котором были нанотрубки, привело к развитию тяжелой пневмонии [43]. Авторами работы было высказано предположение, что токсическое воздействие углеродных нанотрубок могло быть следствием формы наноносителя, а не материала, из которого он изготовлен, и токсичность нанопрепаратов может, таким образом, зависеть от их морфологических особенностей. Похожий механизм токсичности наблюдался у наночастиц асбеста. Было обнаружено, что чем выше аспектное отношение сторон, тем более токсична частица. Рак легких связывается с наличием в легких асбестовых волокон длиной более 10 мкм, мезотелиома — волокон длиной более 5 мкм, асбестоз — волокон длиной более 2 мкм [44]. Показано также, что потенциально используемые для визуализации и диагностики наночастицы золота диаметром 1,4 нм проявляли токсичность, тогда как частицы диаметром 15 нм токсических свойств не проявляли [45].

Токсичность вспомогательных веществ: носителя, поверхностно-активного вещества, солюбилизатора. При попадании в организм нанопрепараты могут подвергаться деградации в организме с высвобождением непосредственно действующего вещества, материала носителя, поверхностно-активного вещества (ПАВ), солюбилизатора и других вспомогательных веществ. В некоторых случаях при разрушении наноразмерной системы вспомогательные вещества могут вызывать биологические реакции, которые не характерны для нанопрепарата, не подвергнувшегося деградации.

В работе С. Маурас с соавт. [46] испытания на клетках линии *HaCaT* показали выраженные

различия в токсичности ПАВ в порядке TPGS1500 > Solutol®HS15 > Полисорбат 20 > Полисорбат 80 > Cremophor®EL > Simulsol®4000. Кроме того, использование полисорбатов приводило к наиболее быстрому высвобождению действующего вещества: >75% ибупрофена высвобождалось в течение 4 часов, в то время как при использовании Simulsol®4000 за тот же период высвобождалось только 40–50%. Таким образом, показано, что ПАВ имеют собственную токсичность, а для липидных нанокапсул, покрытых ПАВ, выбор сурфактанта значительно влиял на высвобождение лекарственного средства (ибупрофена).

В работе R. Kedmi с соавт. [47] были исследованы липидные наночастицы с положительным, отрицательным или нейтральным зарядом. Показано, что после внутривенного введения все исследованные положительно заряженные наночастицы оказывали гепатотоксическое действие, а наночастицы 1,2-диолеил-3-триметиламмонийпропана с положительным зарядом индуцировали системную токсичность, экспрессию цитокинов Th1 и активировали ответ интерферонов I типа. Выработка цитокинов вызывает системную реакцию, что является нежелательным эффектом и может существенно изменять соотношение польза-риск в отношении разрабатываемого наноразмерного лекарственного средства. Липидные наночастицы с отрицательным и нейтральным зарядом не оказывали токсического действия.

Полиалкилцианоакрилатные наночастицы являются перспективными носителями для доставки лекарств к опухолям [48]. Однако известно, что полиалкилцианоакрилаты могут разрушаться с высвобождением токсичных соединений, в частности формальдегида. Способность к деградации снижается с увеличением длины алкильной цепи в результате стерических затруднений и увеличения молекулярной массы [49]. В исследованиях [50, 51] показано, что наночастицы полибутилцианоакрилата, покрытые полисорбатом 80, позволяют осуществить транспорт лоперамида и тубокурарина через гематоэнцефалический барьер. Важно отметить, что свободный тубокурарин не проникает через гематоэнцефалический барьер, но введение полибутилцианоакрилатных наночастиц с тубокурарином, покрытых полисорбатом 80, вызывало такие нежелательные реакции, как эпилептические припадки и судороги.

Таким образом, при оценке риска применения нанопрепарата следует рассматривать токсичность как наноразмерной терапевтической системы в целом, так и отдельных ее составляющих.

Недостаточная эффективность нанопрепаратов. В связи с недостаточной эффективностью

или тяжестью побочных эффектов было прекращено обращение и клинические испытания нескольких нанопрепаратов [9]. Из пяти нанопрепаратов суперпарамагнитного оксида железа: ферумоксид (Feridex®, Berlex Laboratories), ферукарботран (Resovist®, Bayer Healthcare), ферумокстран-10 (AMI-227 или Code-7227, Combidex®, AMAG Pharma; Sinerem®, Guerbet), NC100150 (Clariscan®, Nycomed; VSOP C184, Ferropharm), разработанных и клинически испытанных как контрастные вещества для МРТ, только Resovist® в настоящее время доступен в нескольких странах. Четыре остальных препарата были выведены с рынка, в том числе вследствие недостаточной диагностической ценности [9]. В частности, в многоцентровом клиническом исследовании ферумокстрана-10, включавшем 296 пациентов с раком простаты, частота ложноположительных результатов составила 24,1%, что привело к ненужному хирургическому вмешательству [52].

В связи с недоказанной эффективностью нанопрепарата Rova-T (ровалпитузумаб теизрин компании AbbVie), конъюгата антитело—лекарственное средство, нацеленного на опухолевый антиген DLL3, была остановлена III фаза его клинических испытаний. В группе пациентов, получавших Rova-T, показатели выживаемости оказались ниже, чем у пациентов в контрольной группе¹.

Липосомальные наноформы цисплатина (Li-PlatCs, липоплатин, L-NDDP и SPI-77) продемонстрировали меньшую токсичность, чем свободный цисплатин, но не продемонстрировали повышенную эффективность [53]. Поскольку существуют другие, менее нефротоксичные альтернативы цисплатину (например, карбоплатин), дальнейшая разработка липосомального цисплатина считается неперспективной. Исследования нескольких липосомальных форм паклитаксела (например, EndoTAG-1 и LEP-ETU) были прекращены после успешного выведения на рынок альбумин-связанных наноразмерных форм этого действующего вещества [4].

Таким образом, при оценке соотношения польза-риск, возможных преимуществ и токсических эффектов, возникающих при применении наноразмерных систем, содержащих лекарственные средства, необходимо учитывать изменения структуры, физико-химических свойств и биологического действия, связанные с наноразмерами частиц.

РЕКОМЕНДАЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ

Большинство зарегистрированных нанопрепаратов представляют собой наноразмерные системы, содержащие лекарственные субстанции, уже разрешенные к медицинскому применению. Од-

¹ Phase 3 Trial of Rova-T as Second-line Therapy for Advanced Small-Cell Lung Cancer (TAHOE Study) Halted. <https://news.abbvie.com/news/phase-3-trial-rova-t-as-second-line-therapy-for-advanced-small-cell-lung-cancer-tahoe-study-halted.htm>

нако в связи с изменением физико-химических свойств и биологических эффектов веществ при переходе в наноразмерный диапазон эффективность и токсичность таких нанопрепаратов также отличаются. Поэтому установление биоэквивалентности, например, липосомальной формы препарата с уже зарегистрированной ненаноразмерной формой не может заменить данные, полученные в ходе доклинических и/или клинических исследований, но может оправдать уменьшение количества таких исследований².

В Российской Федерации нет законодательно закрепленного определения наночастиц, однако существует определение нанотехнологий. «Нанотехнологии являются технологиями целенаправленного получения и использования частиц материалов нанометрового размера — до 100 нм в одном измерении с заданными структурой и свойствами»³.

В «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств», имеющем рекомендательный характер, наночастицами называются «высокодисперсные, гомогенные по структуре частицы размером менее 100 нм хотя бы в одном измерении, характеризующиеся физико-химическими свойствами, отсутствующими у исходных материалов (измененные термодинамические характеристики: температура, фазовые переходы, форма кривых плавления; каталитическая активность; химическая реакционная способность; квантовые эффекты — оптический, электрический, магнитный, кристаллографический и т. д.)»⁴. Нанопрепаратами называются «лекарственные формы или средства медицинского назначения, содержащие наночастицы»⁵.

Экспериментальная оценка общетоксического действия фармакологических веществ и средств медицинского назначения, содержащих наночастицы, базируется на общих принципах доклинической лабораторной практики в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 23 августа 2010 г. № 708 н «Об утверждении Правил лабораторной практики».

Основными документами, регламентирующими объем, схему и процедуру изучения безопасности фармакологических веществ, полученных на основе нанотехнологии, являются:

- Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;

- Федеральный закон от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»;

- Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 19 июля 2007 г. № 224 «О санитарно-эпидемиологических экспертизах, обследованиях, исследованиях, испытаниях и токсикологических, гигиенических и иных видах оценок»;

- Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 23 июля 2007 г. № 54 «О надзоре за продукцией, полученной с использованием нанотехнологий и содержащей наноматериалы»;

- Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 31 октября 2007 г. № 79 «Об утверждении Концепции токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов»;

- Методические рекомендации МР 1.2.2566-09 «Оценка безопасности наноматериалов *in vitro* и в модельных системах *in vivo*». Введены в действие 10 декабря 2009 г.;

- Методические рекомендации МР 1.2.2522-09 «Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека». Введены в действие 2 июля 2009 г.;

- Методические рекомендации МР 1.2.2639-10 «Использование методов количественного определения наноматериалов на предприятиях нанопромышленности». Введены в действие 24 мая 2010 г.

Согласно концепции токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов (утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 31 октября 2007 г. № 79) оценка безопасности наноматериалов предполагает обязательное изучение:

- взаимодействия наноматериалов с липидами, белками, нуклеиновыми кислотами (ДНК, РНК), клеточными мембранами, рибосомами, ферментами, цитохромами P-450 в системах *in vitro*;

- механизмов проникновения наноматериалов через биомембраны, связывания с мембранными рецепторами в системе *in vitro*;

- изменения характеристик наночастиц (гидрофильности/гидрофобности, адсорбционных

² Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product (EMA/CHMP/806058/2009/Rev. 02). EMA; 2013.

³ Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 23 июля 2007 г. № 54 «О надзоре за продукцией, полученной с использованием нанотехнологий и содержащей наноматериалы».

⁴ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

⁵ Там же.

характеристик, способности к образованию ассоциатов) в составе модельных систем, воспроизводящих различные среды организма (желудочное и кишечное содержимое, кровь, лимфа, желчь, моча и т.д.);

- в моделях *in vitro* выживаемости пробиотических микроорганизмов нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта в присутствии наноматериалов;

- отдаленных эффектов (мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, канцерогенность);

- влияния наноматериалов на экспрессию генов и генотоксичность, протеомный профиль, метаболический профиль и потенциальную аллергенность, развитие апоптоза;

- процессы всасывания наноматериалов в желудочно-кишечном тракте на моделях *in situ* и *in vivo*.

Также необходимым является определение следующих параметров:

- острой, подострой, субхронической и хронической токсичности и изучение распределения наноматериалов по органам и тканям;

- органотоксичности (нейротоксичность, гепатотоксичность, кардиотоксичность, иммунотоксичность, нефротоксичность и др.);

- I и II фазы метаболизма ксенобиотиков и системы антиоксидантной защиты;

- влияния наноматериалов на микробиоценоз желудочно-кишечного тракта.

Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) также не установило нормативные определения «наноматериалов», «наноразмеров» или других связанных терминов, но в 2014 г. опубликовало документ, содержащий руководящие принципы, касающиеся важности характеристики наноматериалов⁶. Также с 2017 г. разрабатывается проект руководства для промышленности, касающийся непосредственно лекарственных препаратов (в том числе биопрепаратов), содержащих наноматериалы.

При отнесении препарата к наноразмерным FDA рассматривает два вопроса⁷:

1) имеет ли разработанный продукт по меньшей мере один внешний размер или внутреннюю или поверхностную структуру в наноразмерном диапазоне (приблизительно от 1 до 100 нм);

2) проявляет ли разработанный продукт свойства или эффекты, включая физические или химические свойства или биологические эффекты,

связанные с его размерами, даже если эти размеры выходят за пределы наноразмерного диапазона, до 1 мкм.

При регистрации нанопрепарата FDA запрашивает обоснование выбора конкретного наноматериала с учетом безопасности, эффективности, производительности, качества или влияния использованных нанотехнологий на здоровье населения. Кроме того, решающее значение для оценки безопасности и эффективности могут иметь пути введения, дозировка лекарственного средства и поведение в различных биологических системах, включая конкретные ткани и органы. Такая оценка включает анализ конкретных тестов (традиционных, модифицированных или новых), которые могут быть необходимы для определения физико-химических свойств и биологических эффектов нанотехнологического продукта. К примеру, уже существует стандартный метод испытаний для оценки цитотоксичности наноматериалов с использованием анализа при помощи колориметрического МТТ-теста (Американское общество по испытаниям и материалам — American Society for Testing and Materials, ASTM E2526–08 (2013)) [33].

Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) подготовило научные рекомендации⁸ по регистрации и оценке безопасности нанопрепаратов. Они объединяют руководства по четырем типам препаратов:

- липосомальные (2013 г.);

- нанопрепараты с поверхностным покрытием (2013 г.);

- нанокolloидные препараты на основе железа (2015 г.);

- блок-сополимерные мицеллярные нанопрепараты (2014 г.).

В этих документах рассмотрены особенности каждого типа нанопрепаратов и приведены рекомендации по оценке их безопасности. Например, при регистрации нанопрепарата с полимерным покрытием рекомендуется наличие следующих сведений о проведенных этапах оценки безопасности:

- полная характеристика материала покрытия: состав, контроль этапа нанесения покрытия, механизм нанесения покрытия, включая определение процессов, происходящих при адгезии/конъюгации нековалентно и ковалентно связанных покрытий;

- определение физико-химической природы поверхности вещества, на которое наносится покрытие;

⁶ Guidance for Industry Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology. Biotechnology Law Report. 2011;30(5). <https://doi.org/10.1089/blr.2011.9814>

⁷ Там же.

⁸ The European Medicines Agency's scientific guidelines on nanomedicines help medicine developers prepare marketing authorisation applications for human medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-nanomedicines>

- определение потенциального влияния неоднородности покрытия на безопасность и эффективность продукта;

- определение ориентации и конформационного состояния любого лиганда в наноразмерных лекарственных средствах с активным таргетированием остатком на поверхности;

- учет стабильности покрытия при хранении и использовании;

- определение *in vitro* физико-химической стабильности покрытия в условиях предполагаемого использования препарата;

- определение воздействия различных материалов покрытия/поверхности на фармакокинетику и биораспределение нанопрепарата *in vivo*;

- характеристика биораспределения высвобождаемого материала покрытия и его возможный метаболизм.

Анализ рекомендаций отечественных и зарубежных регуляторных органов показывает, что в настоящее время не существует гармонизированных требований к оценке безопасности применения наноразмерных лекарственных средств. В Российской Федерации отсутствуют законодательно закреплённые определения понятий «наноразмерные лекарственные средства», «наноразмерные препараты»; рекомендации по выбору методов исследования специфических свойств систем, содержащих наночастицы. Кроме того, несмотря на наличие обширных требований к изучению безопасности наноразмерных лекарственных средств, отсутствуют рекомендации по оценке введения/высвобождения действующего вещества из систем, содержащих наноразмерные носители, а также оценке распределения наноразмерного лекарственного средства в организме.

В зарубежных нормативных актах также законодательно не закреплёны единые определения понятий, связанных с наноразмерными лекарственными препаратами. Однако при оценке безопасности применения наноразмерных препаратов в законодательстве европейских государств учитываются специфические типы наночастиц (например, с покрытием, липосомальные формы), что значительно влияет на выбор необходимых исследований. При этом уже разработаны и применяются некоторые специфические для нанопрепаратов стандартизированные методы и процедуры анализа.

Необходимо отметить, что не все стандартные методы анализа применимы к наноразмерным материалам [34]. В частности, наноразмерные объекты могут агрегировать, осаждаться, демонстрировать различную динамику диффузии и др. Например, тест Эймса для оценки мутагенности

соединений не может быть использован для анализа наночастиц [54]. Различные нанообъекты способны напрямую взаимодействовать с используемыми в анализе бактериями путем прикрепления или проникновения через бактериальную мембрану. Кроме того, было обнаружено, что колориметрический анализ МТТ имеет большую погрешность в случае исследования систем, содержащих углеродные нанотрубки [55]. Авторы предполагают, что углеродные нанотрубки агрегируют с образующимися в результате анализа кристаллами формазана, что препятствует их солубилизации и точным колориметрическим показаниям. Таким образом, для оценки безопасности применения наноразмерных препаратов необходима не только разработка специальных методик анализа наноспецифических свойств, но и тщательная валидация существующих стандартных процедур исследования различных типов наночастиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время разрабатывается значительное число новых наноразмерных лекарственных средств и систем доставки нанопрепаратов. В России и за рубежом представлены отдельные регуляторные рекомендации для наноразмерных лекарственных средств, однако на данный момент не существует гармонизированных определений и законодательных актов, регулирующих процесс оценки их безопасности. Недостаточно разработаны методы обнаружения и распределения наноматериалов в биологических тканях. Необходима разработка эталонных наноматериалов, представляющих основные типы нанопрепаратов, используемых в медицинской практике, методов анализа наноспецифических свойств и критериев качества. Кроме того, необходима обязательная оценка безопасности вспомогательных веществ, содержащихся в составе наноразмерных лекарственных систем.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. № 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhao M, Liu M. New avenues for nanoparticle-related therapies. *Nanoscale Res Lett.* 2018;13:136. <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2548-8>
2. Vallabani NVS, Singh S. Recent advances and future prospects of iron oxide nanoparticles in biomedicine and diagnostics. *3 Biotech.* 2018;8(6):279. <https://doi.org/10.1007/s13205-018-1286-z>
3. Rafiyath SM, Rasul M, Lee B, Wei G, Lamba G, Liu D. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis. *Exp Hematol Oncol.* 2012;1(1):10. <https://doi.org/10.1186/2162-3619-1-10>
4. Ventola CL. Progress in nanomedicine: approved and investigational nanodrugs. *PT.* 2017;42(12):742–55.
5. Storm G, van Bloois L, Steerenberg PA, van Etten E, de Groot G, Crommelin DJA. Liposome encapsulation of doxorubicin: pharmaceutical and therapeutic aspects. *J Control Release.* 1989;9(3):215–29. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(89\)90090-4](https://doi.org/10.1016/0168-3659(89)90090-4)
6. Desai N, Trieu V, Yao Z, Louie L, Ci S, Yang A, et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. *Clin Cancer Res.* 2006;12(4):1317–24. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1634>
7. Manandhar KD, Yadav TP, Prajapati VK, Kumar S, Rai M, Dube A, et al. Antileishmanial activity of nano-amphotericin B deoxycholate. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(2):376–80. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn189>
8. Havel HA. Where are the nanodrugs? An industry perspective on development of drug products containing nanomaterials. *AAPS J.* 2016;18(6):1351–3. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-9970-6>
9. Wang YX. Current status of superparamagnetic iron oxide contrast agents for liver magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol.* 2015;21(47):13400–2. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i47.13400>
10. Duncan R, Gaspar R. Nanomedicine(s) under the microscope. *Mol Pharm.* 2011;8(6):2101–41. <https://doi.org/10.1021/mp200394t>
11. Gupta R, Xie H. Nanoparticles in daily life: applications, toxicity and regulations. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2018;37(3):209–30. <https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2018026009>
12. Steinmetz NF. Viral nanoparticles as platforms for next-generation therapeutics and imaging devices. *Nanomedicine.* 2010;6(5):634–41. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2010.04.005>
13. Tran S, DeGiovanni PJ, Piel B, Rai P. Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery. *Clin Transl Med.* 2017;6:44. <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0175-0>
14. Chen F, Hableel G, Zhao ER, Jokerst JV. Multifunctional nanomedicine with silica: role of silica in nanoparticles for theranostic, imaging, and drug monitoring. *J Colloid Interface Sci.* 2018;521:261–79. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.02.053>
15. Li T, Duan E-Y, Liu C-J, Ma J-G, Cheng P. Application of Gd(III) complexes for magnetic resonance imaging and the improvement of relaxivities via nanocrystallization. *Inorg Chem Commun.* 2018;98:111–4. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2018.10.012>
16. Siddiqi KS, Ur Rahman A, Tajuddin, Husen A. Properties of zinc oxide nanoparticles and their activity against microbes. *Nanoscale Res Lett.* 2018;13:141. <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2532-3>
17. Ribeiro AR, Gemini-Piperni S, Travassos R, Lemgruber L, Silva RC, Rossi AL, et al. Trojan-like internalization of anatase titanium dioxide nanoparticles by human osteoblast cells. *Sci Rep.* 2016;6:23615. <https://doi.org/10.1038/srep23615>
18. Bangham AD, Haydon DA. Ultrastructure of membranes: biomolecular organization. *Br Med Bull.* 1968;24(2):124–6. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a070612>
19. Gregoriadis G. Drug entrapment in liposomes. *FEBS Lett.* 1973;36(3):292–6. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(73\)80394-1](https://doi.org/10.1016/0014-5793(73)80394-1)
20. Kneidl B, Peller M, Winter G, Lindner LH, Hosann M. Thermosensitive liposomal drug delivery systems: state of the art review. *Int J Nanomedicine.* 2014;9(1):4387–98. <https://doi.org/10.2147/IJN.S49297>
21. Veremeeva PN, Bovina EM, Grishina IV, Lapteva VL, Palyulin VA, Zefirov NS. Synthesis of amphiphilic diacyl derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one. *Mendeleev Commun.* 2018;28(1):25–6. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.01.006>
22. Duncan R, Kopeček J. Soluble synthetic polymers as potential drug carriers. In: *Polymers in Medicine. Advances in Polymer Science, vol 57.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1984. P. 51–101. https://doi.org/10.1007/3-540-12796-8_10
23. Mandal A, Bisht R, Rupenthal ID, Mitra AK. Polymeric micelles for ocular drug delivery: from structural frameworks to recent preclinical studies. *J Control Release.* 2017;248:96–116. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.01.012>
24. Junghanns JU, Müller RH. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications. *Int J Nanomedicine.* 2008;3(3):295–309. <https://doi.org/10.2147/IJN.S595>
25. Stroes ES, Nierman MC, Meulenberg JJ, Franssen R, Twisk J, Henny CP, et al. Intramuscular administration of AAV1-lipoprotein lipase S447X lowers triglycerides in lipoprotein lipase-deficient patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(12):2303–4. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.175620>

26. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10097):849–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31868-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31868-8)
27. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S, Hernandez-Bousard T, McLeod H, Klein TE, Altman RB. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(7):440–6. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32833ffb56>
28. Barenholz Y. Doxil® — the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. *J Control Release*. 2012;160(2):117–34. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.020>
29. Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol*. 2013;65(2):157–70. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01567.x>
30. Banerjee K, Banerjee S, Mandai M. Liposomes as a drug delivery system. In: Prokopovich P, ed. *Biological and Pharmaceutical Applications of Nanomaterials*. CRC Press; 2015. P. 53–100.
31. Kreuter J, Alyautdin RN. Using nanoparticles to target drugs to the central nervous system. In: Begley DJ, Bradbury MW, Kreuter J, eds. *The blood-brain barrier and drug delivery to the CNS*. New York: Marcel Dekker; 2000. P. 205–23.
32. Zylberberg C, Matosevic S. Pharmaceutical liposomal drug delivery: a review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape. *Drug Deliv*. 2016;23(9):3319–29. <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1177136>
33. Soares S, Sousa J, Pais A, Vitorino C. Nanomedicine: principles, properties, and regulatory issues. *Front Chem*. 2018;6:360. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00360>
34. Manke A, Wang L, Rojanasakul Y. Mechanisms of nanoparticle-induced oxidative stress and toxicity. *Biomed Res Int*. 2013;2013:942916. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/942916>
35. Aggarwal P, Hall JB, McLeland CB, Dobrovolskaia MA, McNeil SE. Nanoparticle interaction with plasma proteins as it relates to particle biodistribution, biocompatibility and therapeutic efficacy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61(6):428–37. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.03.009>
36. Hussain S, Boland S, Baeza-Squiban A, Hamel R, Thomassen LCJ, Martens JA, et al. Oxidative stress and proinflammatory effects of carbon black and titanium dioxide nanoparticles: role of particle surface area and internalized amount. *Toxicology*. 2009;260(1–3):142–9. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.04.001>
37. Dick CA, Brown DM, Donaldson K, Stone V. The role of free radicals in the toxic and inflammatory effects of four different ultrafine particle types. *Inhal Toxicol*. 2003;15(1):39–52. <https://doi.org/10.1080/08958370304454>
38. Shrivastava R, Raza S, Yadav A, Kushwaha P, Flora SJS. Effects of sub-acute exposure to TiO₂, ZnO and Al₂O₃ nanoparticles on oxidative stress and histological changes in mouse liver and brain. *Drug Chem Toxicol*. 2014;37(3):336–47. <https://doi.org/10.3109/01480545.2013.866134>
39. Sharma HS, Sharma A. Nanoparticles aggravate heat stress induced cognitive deficits, blood-brain barrier disruption, edema formation, and brain pathology. *Prog Brain Res*. 2007;162:245–73. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)62013-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)62013-X)
40. Di Gioacchino M, Petrarca C, Lazzarin F, Di Giampaolo L, Sabbioni E, Boscolo P, et al. Immunotoxicity of nanoparticles. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(1 suppl):65S–71S.
41. Miao X, Leng X, Zhang Q. The current state of nanoparticle-induced macrophage polarization and reprogramming research. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):336. <https://doi.org/10.3390/ijms18020336>
42. Zhang W, Zhang Z, Zhang Y. The application of carbon nanotubes in target drug delivery systems for cancer therapies. *Nanoscale Res Lett*. 2011;6:555. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-6-555>
43. Muller J, Huaux F, Moreau N, Misson P, Heilier JF, Delos M, et al. Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;207(3):221–31. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.01.008>
44. Lippmann M. Effects of fiber characteristics on lung deposition, retention, and disease. *Environ Health Perspec*. 1990;88:311–7. <https://doi.org/10.1289/ehp.9088311>
45. Wolfram J, Zhu M, Yang Y, Shen J, Gentile E, Paulino D, et al. Safety of nanoparticles in medicine. *Curr Drug Targets*. 2015;16(14):1671–81. <https://doi.org/10.2174/1389450115666140804124808>
46. Maupas C, Moulari B, Béduneau A, Lamprecht A, Pellequer Y. Surfactant dependent toxicity of lipid nanocapsules in HaCaT cells. *Int J Pharm*. 2011;411(1–2):136–41. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.03.056>
47. Kedmi R, Ben-Arie N, Peer D. The systemic toxicity of positively charged lipid nanoparticles and the role of Toll-like receptor 4 in immune activation. *Biomaterials*. 2010;31(26):6867–75. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.05.027>
48. Kattan J, Droz JP, Couvreur P, Marino JP, Boutan-Laroze A, Rougier P, et al. Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of doxorubicin carried by polyisohexylcyanoacrylate nanoparticles. *Invest New Drugs*. 1992;10(3):191–9. <https://doi.org/10.1007/BF00877245>
49. Vezin WR, Florence AT. *In vitro* heterogeneous degradation of poly(*n*-alkyl α -cyanoacrylates). *J Biomed Mater Res*. 1980;14(2):93–106. <https://doi.org/10.1002/jbm.820140202>
50. Alyautdin RN, Petrov VE, Langer K, Berthold A, Kharkevich DA, Kreuter J. Delivery of loperamide across the blood-brain barrier with polysorbate 80-coated polybutylcyanoacrylate nanopar-

- ticles. *Pharm Res.* 1997;14(3):325–8. <https://doi.org/10.1023/A:1012098005098>
51. Alyautdin RN, Tezиков ЕВ, Ramge P, Kharkevich DA, Begley DJ, Kreuter J. Significant entry of tubocurarine into the brain of rats by adsorption to polysorbate 80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles: an *in situ* brain perfusion study. *J Microencapsul.* 1998;15(1):67–74. <https://doi.org/10.3109/02652049809006836>
52. Wang YX. Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application. *Quant Imaging Med Surg.* 2011;1(1):35–40. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2011.08.03>
53. Stathopoulos G. Liposomal cisplatin: a new cisplatin formulation. *Anticancer Drugs.* 2010;21(8):732–6. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32833d9adf>
54. Clift MJ, Raemy DO, Endes C, Ali Z, Lehmann AD, Brandenberger C, et al. Can the Ames test provide an insight into nano-object mutagenicity? Investigating the interaction between nano-objects and bacteria. *Nanotoxicology.* 2013;7(8):1373–85. <https://doi.org/10.3109/17435390.2012.741725>
55. Wörle-Knirsch M, Pulskamp K, Krug HF. Oops they did it again! Carbon nanotubes hoax scientists in viability assays. *Nano Letters.* 2006;6(6):1261–8. <https://doi.org/10.1021/nl060177c>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Бовина Евгения Михайловна. *Evgenia M. Bovina.* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1803-7691>

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент. *Boris K. Romanov,* Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

Казаков Александр Сергеевич, канд. мед. наук. *Alexander S. Kazakov,* Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент. *Nataliya Y. Velts,* Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Журавлева Евгения Олеговна. *Eugeniya O. Zhuravleva.* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5165-3808>

Букатина Татьяна Михайловна, канд. мед. наук. *Tatyana M. Bukatina,* Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор. *Renad N. Alyautdin,* Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, профессор. *Vadim A. Merkulov,* Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Статья поступила 28.03.2019

После доработки 24.07.2019

Принята к печати 19.08.2019

Article was received 28 March 2019

Revised 24 July 2019

Accepted for publication 19 August 2019