

Дмитриева Л.А., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С.

Современное состояние проблемы доставки лекарственных веществ с использованием эритроцитов в качестве клеток-переносчиков

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», 664003, г.Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1

Эритроциты являются перспективными переносчиками широкого круга лекарственных препаратов и других биологически активных агентов. Основная особенность и преимущества эритроцитов в качестве транспортной формы лекарства — их абсолютная биосовместимость и способность к длительной циркуляции в организме. По мере старения эти клетки подвергаются в организме естественному процессу биодеградации. Относительно инертная внутриклеточная среда защищает поставляемый препарат от инактивации различными эндогенными факторами. В настоящее время используются разнообразные методы загрузки лекарственных препаратов в эритроциты: электропорация; индуцированный эндоцитоз; осмотический пульсовый метод гемолиза; гипотонический гемолиз. Большинство из этих методов основывается на способности этих клеток обратимо деформировать свою поверхность без изменения ее площади. Включение лекарственных средств в эритроциты может осуществляться и естественным путем вследствие их сорбции на клеточной мембране. В роли объекта для направленного транспорта используются различные лекарственные препараты: антибиотики, противоопухолевые препараты, кортикостероиды, пептиды, ферменты и многие другие. Экстракорпоральная фармакотерапия с использованием эритроцитов в качестве клеток-переносчиков находит применение в лечении самых разных заболеваний. Спектр применяемых препаратов и предоставляемых возможностей достаточно широк уже сегодня, и дальнейшее развитие этого направления имеет большие перспективы. Цель обзора — дать общее представление о потенциале эритроцитов как универсальных средствах транспорта лекарственных средств для терапии различных патологических состояний.

Ключевые слова: эритроциты; лекарственные средства; направленный транспорт

Для корреспонденции: Дмитриева Людмила Аркадьевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. патофизиологии функциональных систем научно-лабораторного отдела ИНЦХТ, e-mail: scrrs.irk@gmail.com

Для цитирования: Дмитриева Л.А., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С. Современное состояние проблемы доставки лекарственных веществ с использованием эритроцитов в качестве клеток-переносчиков. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60(3): 88—94.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.01.15

Dmitrieva L.A., Pivovarov Yu.I., Kurilskaya T.E., Sergeeva A.S.

Modern state of problem of delivery of medicines with use of erythrocytes as cell-carriers

Federal State Budgetary Scientific Institution «Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology»

Erythrocytes are prospective carriers of wide range of medicines and other biologically active agents. Main peculiarity and advantage of erythrocytes as carriers of medicines is their absolute bio-compatibility and ability for long circulation in an organism. While growing old these cells undergo natural process of biodegradation. Relatively inactive endocellular environment protects carried medicine from being inactivated by different endogenous factors. At the present time different methods of loading medicines in erythrocytes are used: electroporation, induced endocytosis, osmotic pulse hemolysis, hypotonic hemolysis. Most of these methods are based on the ability of these cells for reversible deformation of the surface without changing area of surface. Introduction of medicines in erythrocytes can be conducted in natural way as a result of their sorption on cell membrane. Different medicines can be used as the objects for targeted transport: antibiotics, antineoplastic drugs, corticosteroids, peptides etc. extracorporeal pharmacotherapy with use of erythrocytes as carriers can be applied in the treatment of different diseases. Range of used medicines and provided possibilities is quite wide at a present time, but further development of this direction is very prospective. The aim of the authors was to outline a common concept of the potential of erythrocytes as universal transportation means of medicines for therapy of different pathological conditions.

Keywords: erythrocytes; medicines, targeted transport

For citation: Dmitrieva L.A., Pivovarov Yu.I., Kuril'skaya T.E., Sergeeva A.S. Modern state of problem of delivery of medicines with use of erythrocytes as cell-carriers. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2016; 60 (3): 88—94. (in Russ).

For correspondence: *Dmitriyeva Ludmila Arkadjevna*, candidate of medical sciences, senior scientific worker of the laboratory of pathophysiology of functional systems at scientific-laboratory department of ISCST, e-mail: scrs.irk@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 23.01.15

Важной составляющей успеха любой новой терапии является возможность доставки определенных молекул в клетки- и органы-мишени. Идея селективного воздействия биологически активных веществ возникла давно, но приблизиться к ее разрешению удалось лишь в современный период развития медицинской науки благодаря разработке и внедрению в клиническую практику методов направленного транспорта (НТ). НТ представляет собой способ избирательной доставки биологически активных соединений, в том числе и лекарственных средств (ЛС) к точке приложения эффекта, т.е. в охваченную патологическим процессом зону, что позволяет обеспечить максимальную концентрацию вещества в органе-мишени без значительного повышения концентрации в других органах и тканях.

Направленный транспорт может быть основан на регионарном введении ЛС, использовании различных носителей или векторов, обладающих тропностью к определенным тканям и клеткам, микроконтейнеров, в качестве которых выступают липосомы, капсулы из человеческого альбумина, а также использовании систем доставки ЛС с применением микро- и наночастиц [1—3].

Переносчики ЛС должны удовлетворять всем требованиям, которые предъявляются к любым веществам, вводимым в организм. Они должны быть нетоксичны, не иметь, или иметь минимальные побочные эффекты, быть доступными для биodeградации. Наиболее широкое распространение получили методы, связанные с использованием аутоклеток крови для модификации их свойств с целью создания внутриклеточного депо лекарственного препарата и осуществления НТ. Обработанные таким образом клетки получили название фармакоциты. В качестве фармакоцитов используют тромбоциты, лейкоциты, стволовые клетки, эритроциты [4]. Несомненными достоинствами эритроцитов являются их идеальная биосовместимость и способность к длительной циркуляции в организме. Они легко могут быть выделены из крови, где присутствуют в больших количествах. По мере старения эти клетки подвергаются в организме ес-

тественному процессу биodeградации. Относительно инертная внутриклеточная среда защищает поставляемый препарат от инактивации различными эндогенными факторами [5—7]. Существенно и то, что использование в качестве переносчиков аутологичных эритроцитов сводит к минимуму риск инфицирования пациента. Все это делает задачу разработки новых лекарственных форм на основе эритроцитов-носителей перспективной и актуальной.

Первой попыткой в реализации направленного транспорта ЛС с помощью эритроцитов было введение АТФ в так называемые эритроцитарные тени, получаемые с помощью гипотонического гемолиза [8]. Несколько позднее появились сообщения об успешном заключении внутрь эритроцитов декстранов с молекулярной массой 10—250 кДа [9]. Спустя 15 лет эритроциты были использованы в качестве носителей терапевтических препаратов уже для непосредственной доставки к органам-мишеням [10].

В настоящее время используются разнообразные методы загрузки лекарственных препаратов в эритроциты [11—13]. Большинство из этих методов основывается на способности этих клеток обратимо деформировать свою поверхность без изменения ее площади. Степень деформируемости эритроцитов связана с эластичностью мембранного цитоскелета, вязкостью цитоплазмы клетки и соотношением объема и площади поверхности [14]. Благодаря этому свойству эритроциты могут увеличивать свой объем вплоть до образования в клеточной мембране микроразрывов с размерами, позволяющими макромолекулам проникать внутрь клетки [15]. К основным методам, реализующим это свойство эритроцитарной мембраны, относятся: электропорация; индуцированный эндоцитоз; осмотический пульсовый метод гемолиза; гипотонический гемолиз.

Метод электропорации заключается в том, что клетки, помещенные в изотонический раствор, подвергаются импульсивному воздействию электрического поля высокой напряженности [11]. При этом в билипидном слое мембраны клетки возникают множественные электрические пробои, приводящие к образо-

ванию небольших пор и увеличению ее проницаемости, в результате чего вещество, находящееся в растворе начинает диффундировать внутрь клетки. При достижении равновесного состояния концентрации ЛС в инкубационной среде и внутри клетки осуществляют спонтанное закрытие пор в осмотически сбалансированной среде при 37°C. Остатки содержащегося в растворе препарата удаляют путем многократного отмывания клеток. Конечным результатом данного метода загрузки ЛС в эритроциты является их осмотический лизис, вследствие нарушения активного транспорта ионов.

Эндоцитоз — это везикулярный захват жидкостей, макромолекул или небольших частиц в клетку. Зрелые эритроциты, как правило не способны к эндоцитозу, поскольку их мембрана теряет способность к слиянию. В то же время мембранное слияние у эритроцитов можно осуществить искусственно, если обработать эритроциты мембранотропными препаратами. Подобный феномен могут вызывать несколько классов ЛС, среди которых наиболее исследован противомаларийный препарат примахин-фосфат и родственные ему 8-аминохинолоны. Загруженные примахином эритроциты приобретают сферическую форму и имеют повышенную осмотическую хрупкость и низкую устойчивость к турбулентному шоку по сравнению с нормальными клетками [16]. Обработка глутаральдегидом стабилизирует клетки, которые становятся устойчивыми к осмотическому и турбулентному шоку. *In vitro* было показано, что выделение препарата из клеток замедлялось при обработке загруженных эритроцитов глутаральдегидом. Проведенные исследования показали потенциал нагруженных примахином эритроцитов в сочетании с введением глутаральдегида, как системы доставки для профилактики и радикальной терапии малярии. Помимо примахина подобным свойством обладают винбластин, хлорпромазин и другие катионные феноксиазины, гидрокортизон, пропанол, витамин А. Такой фармакологически стимулированный эндоцитоз может использоваться для направленного введения внутрь клетки даже таких больших молекул, как ДНК.

Осмотический пульсовый метод был активно использован в клинических исследованиях группой авторов, которые поставили задачу получить эритроциты с низким сродством к кислороду [17, 18]. Для этого необходимо было включить в цитоплазму эритроцитов инозитолгексафосфат, который связывается с дезоксигемоглобином. При этом снижается сродство гемоглобина к кислороду, что, в свою очередь, приводит к его высвобождению из эритроцитов. В осмотическом пульсовом методе гемолиза клетки подвергаются короткому, но интенсивному осмотическому стрессу. Для создания временного трансмемб-

ранного осмотического градиента, позволяющего молекулам входить внутрь клетки, чаще всего используют диметилсульфоксид (ДМСО) [19]. Процедура включения вещества в клетки проводится в несколько этапов. На первом этапе эритроциты инкубируют в растворе ДМСО для достижения высоких значений осмотического давления внутри- и внеклеточной жидкости. На втором этапе суспензию клеток смешивают с изотоническим раствором, содержащим вещество, которое необходимо включить в клетки, в результате чего концентрация ДМСО во внеклеточной среде резко снижается и в системе создается временный градиент его концентрации. Под действием градиента концентрации происходит нагнетание воды из внеклеточного пространства внутрь клеток и их набухание, что приводит к временному образованию пор в клеточной мембране и увеличению ее проницаемости. На следующем этапе происходит переход вещества в клетки и частичный выход из них ДМСО, осмотическое давление внутри клеток падает, поры закрываются, вводимое вещество «запечатывается» внутри клеток. Этот механизм во многом обусловлен тем, что транспорт молекул ДМСО из клетки во внеклеточную среду идет медленнее, чем вход воды внутрь клетки. На последнем этапе, когда поток молекул ДМСО из клеток восстановит осмотический баланс, клетки возвращаются к своей исходной форме.

Достаточно высокий процент включения ЛС в эритроциты достигается с помощью гипотонического гемолиза клеток с последующим их «запечатыванием» после введения вещества. Существует несколько таких методов, основанных на одних и тех же физико-химических свойствах эритроцитов: метод разведения; метод ступенчатого гемолиза с предварительной сферуляцией клеток; диализный метод; метод Маньяни; диализно-концентрационный метод [11—13]. Суть их состоит в следующем. При помещении эритроцитов в гипотонический раствор происходит увеличение их объема до 50—75% от нормы, при этом площадь поверхности клеток остается постоянной. Эритроциты изменяют свою форму, превращаясь из нормального двояковогнутого дискоцита в сфероцит. Если далее снизить тоничность раствора путем разбавления, мембрана эритроцита разрываться с образованием больших пор. В фазе гипотонического гемолиза вещества, подлежащие включению в эритроциты из раствора поступают внутрь клеток. В следующей фазе при повышении тоничности раствора мембрана эритроцитов восстанавливает свою целостность, клетка «запечатывается», приобретая нормальную двояковогнутую форму. Все эти методы имеют свои преимущества и недостатки. Например, метод разбавления требует значительного расхода

препарата, включаемого в эритроциты, а метод ступенчатого гемолиза не обеспечивает включения достаточного количества вещества в эритроциты. Диализный метод лишен этих недостатков, но имеет некоторые свои особенности: использование эритроцитарной массы с высоким уровнем гематокрита (70%); продолжительность диализа зависит от осмотического давления диализного буферного раствора; соблюдение точного значения осмотического давления эритроцитов (~120 мОсм) после этапа гемолиза для достижения достаточного включения вещества и высокого выхода жизнеспособных «запечатанных» эритроцитов.

Метод Маньяни был разработан для получения небольшого количества «запечатанных» эритроцитов [20]. Метод включает три основные стадии: гипотонический гемолиз очищенных эритроцитов путем диализа суспензии клеток; изотоническое запечатывание клеток с «запечатывающим» раствором (аденин, инозин, глюкоза, пируват натрия); восстановление структуры и функций эритроцитов путем инкубации при 37°C в течение 30 мин. В лаборатории физической биохимии ГНЦ РАМН метод Маньяни нашел свое развитие и получил название диализно-концентрационный [11]. Используя все преимущества метода Маньяни в новом варианте удалось избежать и присущие ему недостатки, главные из которых: высокий расход предназначенного к «запечатыванию» препарата, а также заметное повреждение эритроцитов в ходе длительных и травматичных для клеток процедур. Выход «запечатанных» эритроцитов с использованием данного метода составляет 30—45%.

Описанные технологии позволяют вводить в эритроциты препараты различной природы с разной молекулярной массой. При этом, в небольшие объемы эритроцитов может быть загружено несколько терапевтических доз препарата и как показали фармакокинетические исследования, время жизни таких нагруженных эритроцитов после введения их в кровоток составляет 3—4 недели [21].

Следует отметить, что широкое внедрение существующих методов ограничено в связи с отсутствием специальной аппаратуры для введения препаратов в эритроциты, хотя разработки автоматизированных систем загрузки ЛС в клетки ведутся как в России, так и за рубежом.

Включение ЛС в выделенные из организма клетки крови может осуществляться и естественным образом вследствие сорбции на клеточной мембране или проникать внутрь клетки по обычным транспортным механизмам путем индукции этого процесса соответствующими препаратами. Имеющиеся в литературе данные позволяют заключить, что эритроциты способны сорбировать и концентрировать на своей по-

верхности различные биологически-активные молекулы и обеспечивать их доставку в клетки и органы-мишени. Поэтому для некоторых препаратов перспективным методом является метод прямой инкубации эритроцитов в среде, содержащей данный препарат. На примере антрациклиновых антибиотиков было показано, что эритроциты при инкубации в растворе рибомицина и доксорубина могут связывать антибиотик непосредственно из инкубационной среды [22, 23]. В ряде исследований показана способность эритроцитов сорбировать инсулин, глюкокортикоидные гормоны, биорегуляторные пептиды тимуса [24, 25]. Установлены наличие и характер влияния эритроцитов, несущих молекулы этих веществ, на иммунный ответ.

В роли объекта для направленного транспорта могут выступать различные лекарственные препараты. Эритроциты были успешно использованы в качестве носителей анти-ВИЧ пептидов, антисмысловых олигонуклеотидов, противоопухолевых препаратов, эритропоэтина, интерлейкина 3, системных кортикостероидов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), ферментов и многих других [26—28].

Большое количество исследований посвящено направленному транспорту антибактериальных препаратов [23, 29, 30]. Первые сообщения об успешном применении эритроцитов в качестве контейнеров для гентамицина появились в 1986 г., а для метранидазола — в 1992 г. [31, 32]. В нашей стране разработкой методик направленного транспорта антибиотиков занимались многие исследователи. При проведении экспериментальных исследований [29] был оценен показатель включения антибиотиков в тени эритроцитов при гипоосмотическом лизисе. Авторы показали, что наибольшим включением в эритроцитарные тени характеризовались антибиотики из группы аминогликозидов (канамицин, гентамицин). При изучении фармакокинетики, заключенного в эритроцитарные тени канамицина у животных с экспериментальным холестиститом по сравнению с традиционным способом введения была показана высокая эффективность антибактериальной терапии. Полученные результаты позволили обосновать применение метода направленного транспорта канамицина в тени эритроцитов для лечения гнойно-воспалительных заболеваний желчных путей.

В работах по изучению направленного транспорта эритромицина и цефтриаксона при тяжелой внегоспитальной пневмонии показано [33], что эритроциты, будучи измененными в процессе экстракорпоральной обработки антибиотиками, секвестрируются в капиллярах малого круга кровообращения, что обеспечивает повышение концентрации препарата, ассоциирован-

ного с клетками, в легочной ткани. Направленный транспорт антибактериальных препаратов у больных с тяжелой пневмонией ускоряет восстановление оксигенирующей функции легких, способствует более полноценной коррекции кислотно-основного состояния, уменьшает продолжительность клинических проявлений заболевания. Кроме того определены оптимальные параметры среды инкубации, способствующие наиболее эффективному экстракорпоральному насыщению аутоэритроцитов антибиотиками.

Во многих экспериментальных исследованиях изучена терапевтическая эффективность эритроцитов-переносчиков противоопухолевых антибиотиков. Так, использование нагруженных антрациклиновыми антибиотиками эритроцитов показало их высокую противоопухолевую активность на мышинных моделях опухолей [34]. А результаты, полученные при исследовании степени повреждения клеток, позволили сделать вывод, что эритроциты, нагруженные антрациклиновыми антибиотиками в терапевтических концентрациях по биохимическим и физиологическим параметрам близки к нативным [35]. Была изучена фармакокинетика новой лекарственной формы с использованием эритроцитов, нагруженных противоопухолевыми антибиотиками у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями [36]. Показано, что терапевтическая эффективность новой формы не уступает стандартной форме лекарства при одинаковой дозе, при этом сильно уменьшается токсическое воздействие препаратов. Введение антибиотиков подобным образом изменяет фармакокинетику ЛС, удлиняя медленную фазу их выведения. Это обеспечивает значительное пролонгирование циркуляции лекарства в крови.

При клинических исследованиях пациентам с острым лимфобластным лейкозом вводили эритроциты, инкапсулирующие L-аспарагиназу (L-ASNase). L-ASNase-загруженные эритроциты были обнаружены в сосудистых сетях на 24-й день после первой инъекции. Исследователи сообщили о сокращении количества и тяжести аллергических реакций у пациентов, получавших L-ASNase-загруженные эритроциты по сравнению с неинкапсулированной формой L-ASNase [37].

Направленный транспорт фосфоглива — гепатопротектора растительного происхождения с противовирусной активностью успешно применен с целью коррекции печеночно-клеточной недостаточности у пациентов с билиарным панкреатитом и хроническим гепатитом [38, 39]. Включение препарата в аутологичные эритроциты осуществляли методом гипотонического лизиса. Установлено, что применение НТ фосфоглива сопровождается более быстрой, чем у больных контрольной группы нормализацией показателей ин-

токсикации и цитолиза, что связано с восстановлением детоксицирующей функции печени за счет стабилизации мембран гепатоцитов и улучшения их метаболизма.

Пациентам с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и муковисцидозом вводили инкапсулированный в эритроцитах дексаметазон-21-фосфат (Dex-21-P) [40]. Dex-21-P медленно дефосфорилируется в эритроцитах с выделением в процессе циркуляции дексаметазона. Фармакокинетические анализы показали, что одиночное введение эритроцитов, нагруженных Dex-21-P (2—4 мг) достаточно для поддержания в крови обнаруживаемой концентрации дексаметазона в течение 7 сут. У пациентов с муковисцидозом фармакокинетические анализы были выполнены для более длительного периода времени и выявили обнаруживаемую концентрацию дексаметазона (0,02—0,05 спустя месяц после инфузии).

Эритроциты, несущие препарат могут быть модифицированы для связывания аутологичных иммуноглобулинов и депозиции С3b компонента компонента, при этом, они становятся селективно узнаваемыми тканевыми макрофагами и в процессе фагоцитоза таких опсонизированных эритроцитов вещество высвобождается [31]. Протестирована доставка аналогов нуклеотидов, пептидов, олигонуклеотидов. Аналоги нуклеотидов — потенциально противовирусные агенты. Эти молекулы фосфорилируются внутри макрофагов вирусными или макрофагальными ферментами. К сожалению, данные ферменты обычно недостаточно эффективны, чтобы обеспечить должную защиту, поэтому доставка аналогов нуклеозидов в фосфорилированной форме дает лучший результат, что было доказано *in vitro* и *in vivo* [41]. Получен интересный результат доставки с помощью эритроцитов аналога убиквитина. Данный пептид стабилен внутри эритроцитов и эффективно конкурирует с убиквитином в макрофагах. Наконец был исследован метод доставки олигонуклеотидов. Использован аналог РНА (пептидная нуклеиновая кислота) с эффективностью более 30%. Процент ингибирования выбранного макрофагального гена (iNOs) составил 30—40% как *in vivo*, так и *in vitro*.

В принципе, любой препарат, включая пептиды, нуклеиновые кислоты, олигонуклеотиды и т.д. может быть инкапсулирован в эритроциты, однако для ряда молекул была показана возможность быстрой диффузии через клеточную мембрану эритроцита, другие же молекулы могут быть токсичны для самих эритроцитов [13]. Важно отметить, что эритроциты — «активные» переносчики, содержащие ферменты, которые превращают препарат в действующий агент. Данное свойство позволяет разрабатывать неактивные

лекарственные формы с заряженными группами, что даст возможность избежать быстрой диффузии или токсичности. Как только такие заряженные группы будут гидролизованы эритроцитарными ферментами, препарат может диффундировать в кровяное русло или в требуемую целевую область.

В настоящее время существуют и продолжают разрабатываться различные способы модификации мембраны эритроцитов, например обработка эритроцитов химическими соединениями (глутаральдегид), использование биосовместимых полиэлектролитных эритроцитарных носителей, позволяющих регулировать профиль высвобождения инкапсулированной макромолекулы [12]. Предложен метод модификации мембран эритроцитов для направленного транспорта ЛС с помощью ультрафиолетового облучения (УФО) [15]. Показано, что УФО эритроцитов, находящихся в физиологическом растворе, содержащем гепарин, приводит к депонированию последнего внутри клеток. При этом происходит незначительное изменение их гемореологических свойств — увеличение степени их агрегации, повышение ригидности и дисферической трансформации.

Таким образом, резюмируя изложенный материал, можно утверждать, что эритроциты являются потенциальными биосовместимыми векторами для различных биоактивных веществ, в том числе и лекарственных препаратов. В настоящее время существуют различные методы, позволяющие инкапсулировать препараты в эритроциты с соответствующим выходом. Эритроциты, нагруженные ЛС, позволяют достичь разной скорости высвобождения. Кроме того, инкапсуляция в эритроцитах существенно изменяет фармакокинетические свойства препаратов. Экстракорпоральная фармакотерапия с использованием эритроцитов находит применение в лечении самых различных заболеваний. Спектр применяемых препаратов и предоставляемых возможностей достаточно широк уже сегодня, но и дальнейшее развитие этого направления имеет большие перспективы.

References

1. Postnov V.N., Naumysheva E.B., Korolyov D.V., Galagudza M.M. Nanosized pathogens for delivery of medicines. *Biotechnosfera*. 2013; 6(30): 16-27. (in Russian)
2. Caruthers S.D., Wickline S.A., Lanza G.M. Nanotechnological applications in medicine. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007; 18(1): 26-30.
3. Dutta R.C. Drug carriers in pharmaceutical design: promises and progress. *Curr. Pharm. Des.* 2007; 13(7): 761-69.
4. Karpushina I.A., Stebleva T.F., Bonitenko E.Yu. Use of methods of targeted transport of medicines in clinical practice (review of literature). *Biomeditsinskiy Zhurn.* 2004; 5: 404-8. (in Russian)
5. Gothoskar A.V., Hamidi M., Tajerzadeh H. Resealed erythrocytes: a revive. *J. Pharm. Technol.* 2004; 3: 140-58.
6. Hamidi M., Zarrin A., Foroozesh M., Mohammadi-Samani S. Applications of carrier erythrocytes in delivery of biopharmaceutical. *J. Control Release.* 2007; 118(2): 145-60.
7. Pierige F., Serafini S., Rossi L., Magnani M. Cell — based drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008; 60(2): 286-92.
8. Gardos G. Akkumulation de kalium onch durch menschliche Blufkorperchen. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 1953; 6: 191-6.
9. Marsden N.V.B., Ostling S.G. Akkumulation of dextran in human red blood cells after hemolysis. *Nature.* 1959; 184: 723-4.
10. Iher G.M., Glew R.M., Schnure F.M. Enzyme loading of erythrocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1973; 70: 2663-6.
11. Sarbash V.I., Tikhonova A.G., Vuymo T.A., Derbov A.L. Erythrocytes — the carriers of medicines. *Ros. Khim. Zhurn.* 2007; 51(1): 143-9. (in Russian)
12. Luo R., Mutukumaraswamy S., Venkatraman S.S., Neu B. Engineering of erythrocyte — based drug carriers: control of protein release and bioactivity. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2012; 23(1): 63-71.
13. Magnani M., Pierige F., Rossi L. Erythrocytes as a novel delivery vehicle for biologics: from enzymes to nucleic acid-based therapeutics. *Ther. Deliv.* 2012; 3(3): 405-411.
14. Muravyov A.V., Mikhaylova A.G., Tikhomirova I.A. Role on endocellular signal systems in the change of microheological properties of erythrocytes. *Biologich. Membrany: Zhurn. Membrannoy I Kletochnoy biologii.* 2014; 31(9): 270-6. (in Russian)
15. Levin G.Ya., Sosnina L.N. Research of rheological properties of erythrocytes modified for targeted transport of medicines. *Fyndamental. Issledovaniya.* 2013; 2: 105-9. (in Russian)
16. Talwar N.P., Jain N.K. Erythrocytes as carriers of metronidazole: In-vitro characterization. *J. Drug Dev. Industr. Pharm.* 1992; 18: 1799-812.
17. Franco R.S., Barker R., Novick S., Weiner M., Martelo O.J. Effect of inositol hexaphosphate on the transient behavior of red cells a DMC0-induced osmotic pulse. *J. Cell Physiol.* 1986; 129(2): 221-9.
18. Wise J.M., Franco R.S., Barker R., Yacko M.A., Butterfield D.A. Membrane processes associated with the osmotic pulse incorporation of inositol hexaphosphate. *Biochim Biophys Acta.* 1990; 1022(1): 87-92.
19. Franco R.S., Weiner M., Wagner K., Martelo O.J. Preparation of low-affinity red cells with dimethylsulfoxide — mediated inositol hexaphosphate incorporation: hemoglobin and ATP recovery using a continuous-flow method. *Am. J. Hematol.* 1984; 17(4): 393-400.
20. Magnani M., Rossi L., Bianchi M., Fornani G., Benatti U., Guida L. et. al. Improved metabolic properties of hexokinase-overloaded human erythrocytes. *Biochim. Biophys. Acta.* 1988; 972(1): 1-8.
21. Magnani M., Rossi L. Approaches to erythrocyte-mediated drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014; 11 (5): 677-87.
22. Ataulakhanov F.I., Kulikova E.V., Vitvitsky V.M. Reversible binding of anthracycline antibiotics to erythrocytes treated with glutaraldehyde. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 1996; 24(Pt 3): 241-4.
23. Tonetti M., Astroff B., Satterfield W., De Flora A., Benatti U., DeLoach J.R. Construction and characterization of ad-

riamycin-loaded canine red blood cells as a potential slow delivery system. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 1990; 12(6): 621-9.

24. Dmitrieva L.A., Kirdey E.G. Character and conditions of sorption of biologically active substances of erythrocytes. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. (Irkutsk)*. 1995; 3: 23-5. (in Russian)

25. Kirdey E.G., Dmitrieva L.A. Role of erythrocytes in the regulation and realization of immune response. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. (Irkutsk)*. 1995; 3: 5-8. (in Russian)

26. Provotorov V.M., Ivanova G.A. Role and place of erythrocytes in the system of targeted transport of different pharmacological agents. *Klinicheskaya Meditsina*. 2009; 9: 4-8. (in Russian)

27. Hu C.M., Fang R.H., Zhang L. Erythrocyte — inspired delivery systems. *Adv. Healthc. Mater.* 2012; 5: 532-7.

28. Millan C.G., Marinero M.L., Castaneda A.Z., Lanao J.M. Drug, enzyme and peptide delivery using erythrocytes as carriers. *J. Control Release*. 2004; 95(1): 27-49.

29. Zhumadilov Zh.Sh., Makarenkova R.V. Peculiarities of including of some antibiotics in erythrocytic shadows — system of focused delivery of chemotherapeutic preparations. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 1990; 11: 54-6. (in Russian)

30. Gutierrez M.C. Zarzuelo Castaneda A., Gonzales Lopez F., Sayalero Marinero M.L., Lanao J.M. Pharmacokinetics and biodistribution of amikacin encapsulated in carrier erythrocytes. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 61(2): 375-81.

31. Eichler H.G., Gasic S., Bauer K., Korn A. In vivo clearance of antibody-sensitized human drug carrier erythrocytes. *J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1986; 40: 300-3.

32. Talwar N.P., Jain N.K. Erythrocytes as carriers of metronidazole: In-vitro characterization. *J. Drug Dev. Industr. Pharm.* 1992; 18: 1799-812.

33. Minaeva O.V. Optimization of method of targeted transport of erythromycin and ceftriaxone at grave community-acquired pneumonia: abstract of medical candidate's thesis. Saransk; 2008. (in Russian)

34. Pyataev N.A., Meltsaeв G.G., Skopin P.I., Minaeva O.V., Шукин С.А. Targeted transport of antineoplastic chemotherapeutic agents: modern technologies and prospects of development. *Povolzhskiy Onkologicheskii vestnik*. 2012; 2: 60-71. (in Russian)

35. Skorokhod O.A. Garmaeva T.T., Vitvitsky V.M., Isaev V.G., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. et. al. Pharmacokinetics of erythrocyte-bound daunorubicin in patients with acute leukemia. *Med. Sci. Monit.* 2004; 10(4): 155-64.

36. Tikhonova A.G., Aleksandrovich Yu.G., Vuy-mo T.A., Sinauridze E.I., Ataulakhanov F.I. Erythrocytes — the carriers of anthracycline antibiotics. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2008; 7: 91-4. (in Russian)

37. Bahmani B., Bacon D., Anvari B. Erythrocyte-derived photo-theranostic agents: hybrid nano-vesicles containing indocyanine green for near infrared imaging and therapeutic applications. *Sci. Rep.* 2013; 3: 2180.

38. Belokonova O.N., Konoplya A.I., Pokrovskiy M.V., Gavrilyuk V.P., Dolgareva S.A. Disorders of albumen-lipid spectrum of erythrocytes membranes at the experimental acute drug-induced hepatopathy, correction with different forms of «Phosphoglyph» preparation. *Fundamentalnye Issledovaniya*. 2011; 11(3): 481-4. (in Russian)

39. Charyshkin A.L., Midlenko O.V., Midlenko V.I., Charyshkin A.L. Targeted transport of medicines in complex treatment of patients with gallstone pancreatitis in combination with HCV-infection. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2010; 6: 80-4. (in Russian)

40. Rossi L., Serafini S., Cenerini L., Picardi F., Bigi L., Panzani I. et. al. Erythrocyte-mediated delivery of dexamethasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Biotech. Appl. Biochem.* 2001; 33: 85-9.

41. Rossi L., Serafini S., Pierige F., Antonelli A., Cesari A., Fraternali A. et al. Erythrocyte-based drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2005; 2(2): 311-22.

Сведения об авторах:

Пивоваров Юрий Иванович, доктор мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии функциональных систем научно-лабораторного отдела ИНЦХТ

Курильская Татьяна Ефимовна, доктор мед. наук, зав. лаб. патофизиологии функциональных систем научно-лабораторного отдела ИНЦХТ

Сергеева Анна Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. патофизиологии функциональных систем научно-лабораторного отдела ИНЦХТ