

**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ
В ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ
(обзор литературы)**

М.Б. ПАЦЕНКО*, В.Ю. БАЛАБАНЬЯН**, С.Э. ГЕЛЬПЕРИНА***

* ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого Министерства обороны РФ»,
пос. Новый – госпиталь, п/о Архангельское, Красногорский р-н, Московская обл., 143421, Россия

** ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
Ленинские горы, д.1, Москва, 119991, Россия

*** ООО «Технология лекарств», ул. Рабочая д.2А, Химки, Московская обл., 141400, Россия

Аннотация. В обзоре представлено современные взгляды на возможности использования наноструктур в улучшении лечения пациентов с внутрибольничной инфекцией. В настоящее время антибиотики различных классов широко применяются для лечения бактериальных инфекций. Однако антимикробная терапия существенно осложняется резистентностью возбудителей к антибактериальным препаратам. Кроме того, недостаточная селективность действия антибиотиков приводит к возникновению побочных эффектов со стороны различных органов и систем. Повысить эффективность антибактериальной терапии и снизить нежелательные побочные эффекты представляется возможным путем создания наноразмерных лекарственных форм антибактериальных препаратов. Наноразмерные (коллоидные) носители лекарственных веществ, и в особенности наночастицы, обладают такими уникальными физико-химическими свойствами, как малые размеры, позволяющие им доставлять антибиотики в клетки-мишени, высокая удельная поверхность, возможность функционализации поверхности для осуществления направленного транспорта в целевые клетки и/или органы. Представлены подробные механизмы взаимодействия патогенной флоры и наноматериалов с мембранами клеток и органелл, что позволяет определить дальнейшие направления развития научного поиска. Акцентируется внимание на комплексном мультидисциплинарном подходе в развитии современных медицинских технологий в лечении пациентов с бактериальными осложнениями. Можно полагать, что использование наноразмерных форм антибактериальных препаратов позволит в определенной мере преодолеть проблему резистентности возбудителей к антимикробным препаратам.

Ключевые слова: бактерии; дендримеры, липосомы; противобактериальные антибиотики; полимерные наночастицы; твёрдые липидные наночастицы; резистентность к антимикробным препаратам.

**PERSPECTIVES OF THE APPLICATION OF NANOTECHNOLOGIES IN TREATMENT
OF BACTERIAL INFECTIONS (literature review)**

M.B. PACENKO*, V.Y. BALABANYAN**, S.E. GELPERINA***

* FSBI «"3 Central Military Clinical Hospital named after AA Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, vil. New – hospital, Arkhangelskoe, Krasnogorskiy district, Moscow region, 143421, Russia

** FSBEI HE "Lomonosov Moscow state University", Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991, Russia

*** ООО "Technology of drugs", Rabochaya Str., 2A, Khimki, Moscow region, 141400, Russia

Abstract. The review presents the modern views on the possibility of using nanostructures in improving the treatment of patients with nosocomial infection. Currently, antibiotics of various classes are widely used to treat bacterial infections. However, antimicrobial therapy is significantly complicated by the resistance of pathogens to antibacterial drugs. In addition, the insufficient selectivity of the action of antibiotics leads to the occurrence of side effects from various organs and systems. Increase the effectiveness of antibiotic therapy and reduce unwanted side effects is possible by creating nanoscale medicinal forms of antibacterial drugs. Nanoscale (colloidal) carriers of medicinal substances, and in particular nanoparticles, possess such unique physico-chemical properties as small sizes that allow them to deliver antibiotics to target cells, a high specific surface area, the possibility of surface functionalization for directional transport to target cells and / or organs. Detailed mechanisms of interaction of pathogenic flora and nanomaterials with membranes of cells and organelles are presented, which allows to determining the further directions of development of scientific search. The attention is focused on the complex multidisciplinary approach to the development of modern medical technologies in the treatment of patients with bacterial complications. It can be assumed that the use of nanosized forms of antibacterial drugs will allow to overcome to a certain extent the problem of resistance of pathogens to antimicrobial drugs.

Key words: bacteria; dendrimers, liposomes; antibacterial antibiotics; polymeric nanoparticles; solid lipid nanoparticles; resistance to antimicrobial drugs.

В настоящее время антимикробная терапия инфекционных заболеваний существенно осложняется резистентностью возбудителей к антимикробным препаратам. Рост устойчивости к антимикробным препаратам отмечен как среди возбудителей нозокомиальных, так и среди возбудителей внебольничных инфекций. По данным НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России существенную опасность представляет рост резистентности к антибиотикам четырех наиболее проблемных бактериальных возбудителей внутрибольничных инфекций: *Pseudomonas Aeruginosa* [8], *Acinetobacter Baumannii* [5], *Klebsiella Pneumoniae* [6], *Staphylococcus Aureus* [3]. Резистентность к антибиотикам имеет большое социально-экономическое значение и в развитых странах рассматривается как угроза национальной безопасности. Инфекции, вызванные резистентными штаммами микроорганизмов, отличаются более тяжелым течением, чаще требуют госпитализации и увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, ухудшают прогноз для пациентов. При неэффективности стартовой антибактериальной терапии клиницисты должны использовать альтернативные режимы терапии, которые характеризуются более высокой стоимостью, нередко худшим профилем безопасности, и не всегда доступны. Все это приводит к увеличению прямых и непрямых экономических затрат, а также к распространению резистентных штаммов микроорганизмов в обществе.

XX век ознаменовался стремительными победами над бактериальными инфекциями благодаря развитию эры антибиотиков, которую открыл пенициллин и продолжили новые классы антибактериальных препаратов – цефалоспорины, аминогликозиды, карбапенемы, фторхинолоны и др. Однако за последние 30 лет не было разработано и внедрено в клиническую практику ни одного антибиотика с принципиально новым механизмом действия, за исключением линезолида (класс оксазолидиноны) и даптомицина, но за это же время резистентность некоторых возбудителей к отдельным антибиотикам полностью исключила возможность их применения в настоящее время. Кроме того, существенную проблему составляют инфекции, вызываемые внутриклеточными возбудителями. Одна из основных причин заключается в том, что многие антибиотики недостаточно хорошо проникают через клеточные мембраны и обладают низкой активностью внутри клеток, а, значит, их действие на внутриклеточные бактерии оказывается недостаточно выраженным. Кроме того, недостаточная селективность действия антибактериальных препаратов приводит к выраженным побочным эффектам, в ряде случаев существенно лимитирующих их клиническое применение.

Для решения обозначенных проблем были предложены альтернативные стратегии доставки противомикробных средств. Одной из наиболее перспективных технологий, привлекающей все большее внимание исследований, считают разработку лекарственных форм антибактериальных препаратов на основе наночастиц, выполняющих функцию носителя.

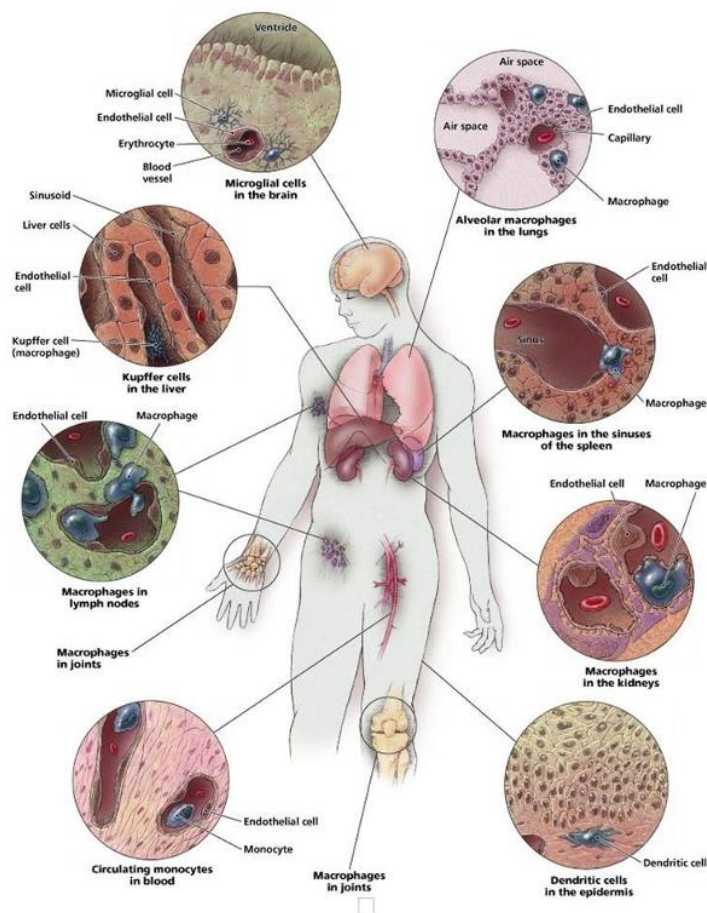
Возможность применения различных наночастиц для доставки лекарственных веществ в целевые клетки/органы широко изучается на протяжении последних десятилетий [21, 25, 27, 30]. Фармацевтическая нанотехнология подразумевает использование в качестве носителей частицы размером до 1000 нм, при этом в качестве систем доставки лекарственных препаратов наиболее эффективны частицы с размером от 100 до 500 нм. Подобные частицы пригодны для внутрисосудистого введения и, вместе с тем, обладают оптимальной для удерживания лекарственных веществ удельной поверхностью. Включением лекарственных веществ в наночастицы посредством физической инкапсуляции, адсорбции или химической конъюгации можно добиться значительного улучшения фармакокинетических свойств по сравнению с традиционными лекарственными формами. В частности, были выявлены многие преимущества наносомальных лекарственных форм, включая улучшение растворимости лекарств, увеличение продолжительности времени циркуляции в системном кровотоке, контролируемое (в том числе и пролонгированное) высвобождение лекарственных веществ, повышение селективности действия лекарственных препаратов вследствие их преимущественного накопления в органах и клетках [14, 26]. Более того, наночастицы способны доставлять включенные в них лекарственные препараты в макрофаги, которые зачастую являются нишей для выживания патогенных микроорганизмов при внутриклеточных инфекциях.

Попав в кровеносное русло, наночастицы следуют по пути других коллоидных частиц – чужеродных (например, бактерии) и эндогенных (например, мертвые клетки): они захватываются специализированными клетками – макрофагами, локализованными преимущественно в печени, селезенке, а также в других органах *ретикулоэндотелиальной системы* (РЭС) (рис. 1) [17].

После фагоцитоза макрофагами и наночастицы, и патогенные микроорганизмы оказываются в фагосомах, которые, в свою очередь, сливаются с лизосомами, образуя фаголизосомы. В этих внутриклеточных органеллах микроорганизмы подвергаются инактивации (деградации) под действием лизосомальных ферментов. Однако многие микроорганизмы могут избегать переваривания в макрофагах, «ускользая» из фагосом, ингибируя слияние фагосом и лизосом, препятствуя действию лизосомальных ферментов или противодействуя оксидативным и неоксидативным киллерным механизмам. Эти защитные

механизмы усложняют уничтожение внутриклеточных патогенов, в результате чего развиваются трудно излечимые инфекционные заболевания – от стафилококковых инфекций до туберкулеза [11]. Таким образом, в случае внутриклеточных инфекций макрофаги являются мишенью для антибиотикотерапии. Механизмы антибактериального действия фагоцитов и защитных механизмов бактерий схематично представлены на рис. 2.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что при внутривенном введении нагруженных антибиотиком наночастиц внутриклеточные концентрации его в макрофагах могут значительно превышать концентрации, достигаемые при введении его в стандартной лекарственной форме [4, 19]. Феномен пассивного транспорта наноразмерных носителей в макрофаги лежит в основе высокой эффективности наносомальных форм антибиотиков, наблюдаемой при лечении внутриклеточных инфекций [1, 7]. Судьба наночастицы при поглощении ее макрофагом, а также возможные пути взаимодействия частицы с клеткой, схематично показаны на рис. 3, 4.



Copyright © 2006 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Рис. 1. Макрофаги ретикулоэндотелиальной системы

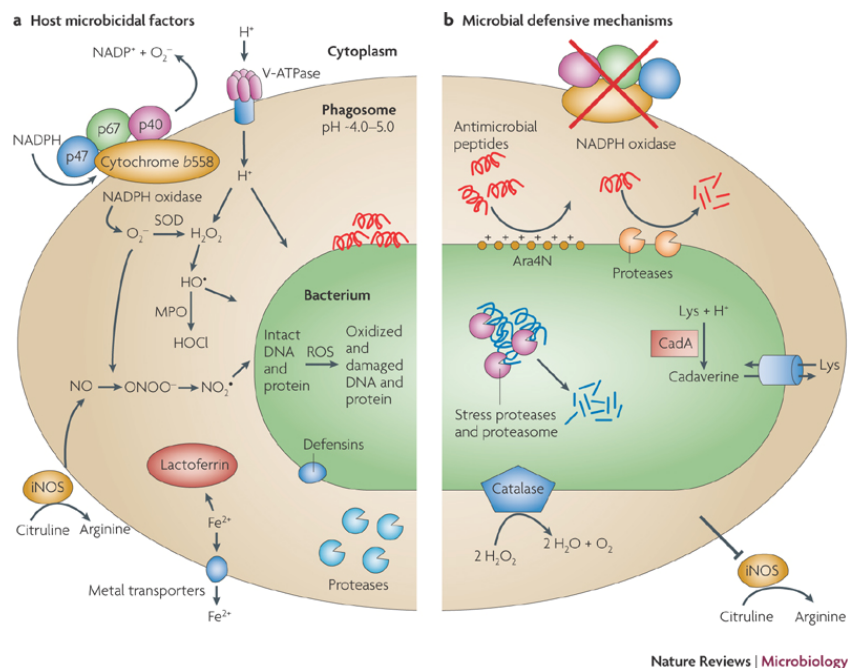


Рис. 2. Компоненты антибактериального действия фагоцитов и защитные механизмы бактерий [5]

Механизмы бактерицидного действия фагоцитов (а): действие *NOX2* (известна также как *CYBB*) *NADPH*-оксидазы, индуцируемой *NO* синтазы (*iNOS*), механизмы захвата и выделения железа, такие как лактоферрин и протеин 1, связанный с естественной резистентностью макрофага (*NRAMP1*; известен также как *SLC11A1*), а также антимикробные пептиды и белки, способные повышать проницаемость клеточной стенки бактерий и разрушать их.

Защитные механизмы бактерий (b) включают модификацию поверхности для предотвращения контакта с антимикробными пептидами или ее разрушения, выделение ферментов, таких как каталаза, которые дезактивируют токсичные для бактерии вещества, выделяемые макрофагом или предотвращают образование белковых комплексов, которые синтезируют активные соединения азота (*RNS*) и кислорода (*ROS*), обладающие выраженным бактерицидным действием.

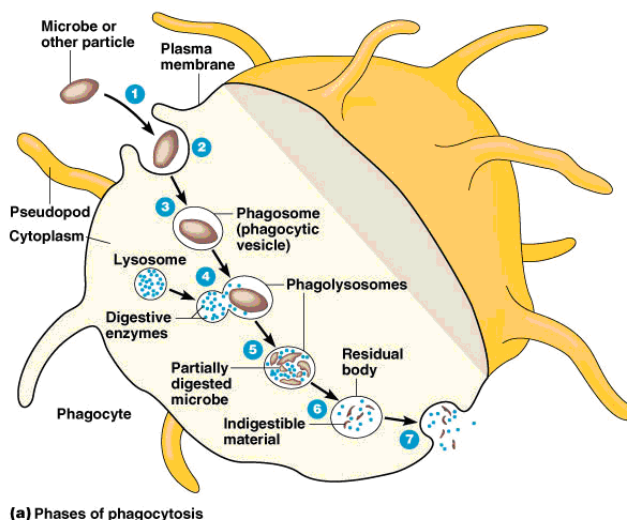


Рис. 3. Взаимодействие наночастицы и макрофага: 1) хемотаксис и контакт частицы с фагоцитом; 2) инвагинация клеточной мембраны и захват частицы; 3) образование фагосомы; 4) слияние фагосомы с лизосомой и образование фаголизосомы; 5) деградация частицы под действием лизосомальных ферментов; 6) формирование остаточного тела и 7) выведение остаточного тела из клетки

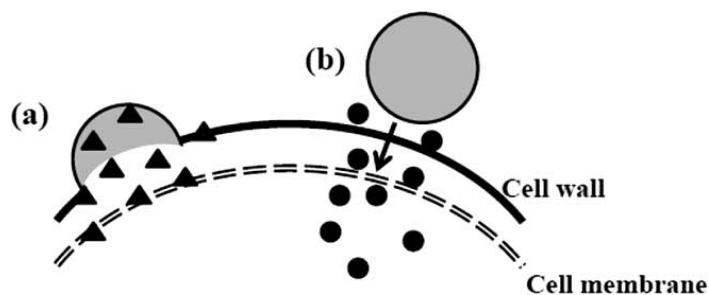


Рис. 4. Возможные механизмы доставки антибиотика в клетку с помощью коллоидных (наноразмерных) носителей: (а) нагруженная антибиотиком наночастица сливается с клеточной мембраной и выделяет антибиотик внутрь клетки (характерен в основном для липосом); (b) наночастица адсорбируется на клеточной мембране и выделяет антибиотик вблизи клетки, образуя таким образом депо, которое обеспечивает высокую локальную концентрацию антибиотика и способствует его усиленному проникновению в клетку

Структура различных типов наноразмерных носителей, используемых для доставки антибактериальных препаратов, схематически показана на рис.5.

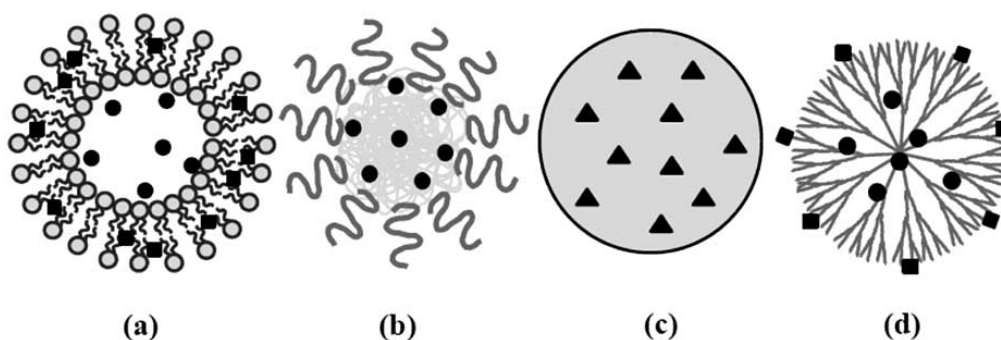


Рис. 5. Схематическое изображение различных типов наноразмерных носителей, применяемых для доставки антибактериальных препаратов: (а) липосома, (b) полимерная наночастица со стерически стабилизированной поверхностью, (c) наночастица из твердых липидов, (d) дендример [31]

Наиболее изученными коллоидными носителями лекарственных веществ являются липосомы, представляющие собой липидные везикулы (пузырьки) с мембраной, состоящей из амфифильных липидных молекул. Уникальная структура липосом – липидная мембрана, окружающая водную полость – позволяет включать как гидрофобные, так и гидрофильные антибиотики без модификации их химической структуры.

Ковалентная модификация поверхности липосом *полиэтиленгликолем* (ПЭГ) позволяет получить липосомы второго поколения – так называемые «стелс-липосомы». Фрагменты молекул ПЭГ образуют на поверхности липосом объемный гидрофильный слой, который позволяет замедлить распознавание липосом макрофагами *ретикулоэндотелиальной системы* (РЭС) путем пространственного ингибирования гидрофобных и электростатических взаимодействий липосом с белками плазмы, опосредующих захват коллоидных частиц макрофагами. Этот феномен, получивший название «стелс-эффекта» или «эффекта стерической стабилизации», позволяет продлить время циркуляции липосом в кровотоке. «Стелс-липосомы» применяют в тех случаях, когда возбудитель инфекции циркулирует в крови или в случае необходимости доставить лекарство в орган за пределами РЭС.

На настоящий момент липосомы являются наиболее широко используемой системой доставки противомикробных лекарственных средств. Липосомальная лекарственная форма амфотерицина В – «Амбизом» (*AmBisome®*, США) широко применяется в клинической практике для лечения инфекций, вызванных *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, и других грибковых инфекций у пациентов с нейтропенией, висцеральным лейшманиозом и метилмалоновой ацидезией [29]. «Амбизом» присоединяется к наружной стенке гриба *Candida glabrata*, после чего происходит выделение амфотерицина В и разрушение клеточной мембраны гриба. Опыт клинического применения показал, что «Амбизом» обладает улучшенной фармакокинетикой, сниженной нефротоксичностью, более высокой терапевтической эффективностью [9].

Одной из отличительных характеристик липосом является структура их липидного бислоя, которая сходна с клеточными мембранами, что позволяет липосомам сливаться с бактериальными мембранами и выделять лекарство непосредственно во внутриклеточную среду клетки-хозяина или самой бактерии. Слияние мембран липосом и бактерий – это быстрый процесс, обусловленный нековалентными взаимодействиями, такими как ван-дер-ваальсовы силы и гидрофобные взаимодействия, что способствует минимизации свободной энергии системы. Это свойство липосом может способствовать преодолению резистентности микроорганизмов к антибиотикам. Одним из механизмов резистентности является эффлюкс антибиотиков – преимущественное выведение противомикробных средств из клеток белками-переносчиками, расположенными в бактериальных мембранах [16]. При слиянии липосом с клеточными мембранами в клетку бактерии одновременно поступает значительная доза лекарственного содержимого липосом, что, вероятно, может подавить резистентность бактерий к антимикробным препаратам путем подавления активности эффлюксных насосов.

Примером успешного использования феномена слияния мембран для внутриклеточной доставки антибактериальных средств являются липосомы, нагруженные полимиксином *B*, который широко применяется для лечения инфекций, вызванных *Pseudomonas Aeruginosa*. Однако его системное применение ограничено из-за выраженных токсических эффектов таких как нефро- и ототоксичность. Инкапсуляция полимиксина *B* в липосомы значительно снижает побочные эффекты препарата и повышает активность в отношении резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* [24]. Показано, что липосомальная форма полимиксина *B* действует на *Pseudomonas aeruginosa* по механизму слияния мембран [2].

Одним из путей совершенствования технологии создания липосомальных препаратов является создание систем направленного действия. Так, присоединение к поверхности липосомы направляющих лигандов-векторов, таких как антитела, сегменты антител, аптамеры, пептиды и низкомолекулярные лиганды, позволяет достичь избирательного связывания с клеточными мембранами бактерий или инфицированными клетками и последующего высвобождения антибактериального препарата, что повышает селективность действия такой системы.

В отличие от липосом полимерные наночастицы представляют собой твердотельные субмикронные частицы, ядро которых состоит из природных или синтетических полимеров. В зависимости от способа получения и фармакологического назначения активный ингредиент может быть инкапсулирован внутри полимерного ядра частицы, адсорбирован на ее поверхности или присоединен к поверхности ковалентной связью [2].

Антибиотики могут либо включаться в наночастицы в процессе полимеризации, либо ковалентно связываться с поверхностью наночастиц уже после образования последних.

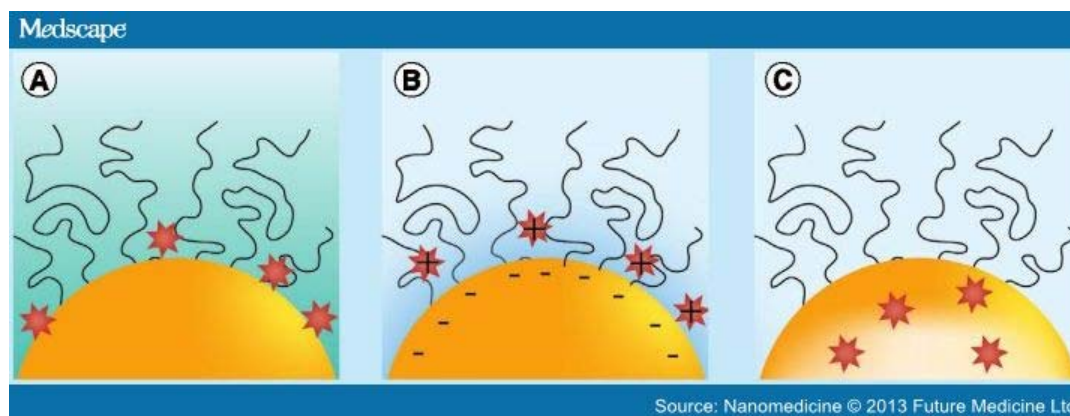


Рис. 6. Способы физического (нековалентного) включения лекарственного вещества в наночастицы: (А) гидрофобное взаимодействие с поверхностью частиц, (В) электростатическое взаимодействие с поверхностью частиц, (С) инкапсулирование в процессе получения частиц [22]

Многочисленные эксперименты показали, что включение различных антибиотиков в полимерные наночастицы приводит к повышению их специфической активности. Например, было показано, что нагруженные амфотерицином В наночастицы из поли-ε-капролактона, покрытые полуксамером–188, обладают большей терапевтической эффективностью в отношении *Leishmania Donovanii* по сравнению с традиционной лекарственной формой этого антибиотика [15]. Наночастицы, нагруженные левофлоксацином, проявили высокую антибактериальную активность в отношении биопленок *Escherichia Coli* и *Pseudomonas Aeruginosa* [12, 13]. Важным фактором антибактериального действия наносомальной формы в отношении биопленок оказался двухфазный профиль выделения левофлоксацина: первоначальное массивное высвобождение антибиотика позволила создать его высокую концентрацию в месте действия, в

то время как последующая фаза медленного высвобождения способствовала поддержанию его терапевтических концентраций.

Твердые липидные наночастицы (ТЛН) как платформа для доставки антибактериальных препаратов привлекает внимание исследователей с 1990-ых годов. ТЛН обычно представляют собой корпускулярные системы с диаметром от 50 нм до 1000 нм [28].

Одним из примеров применения ТЛН является создание лекарственных формы тобрамицина для перорального применения. Скорость всасывания тобрамицина клетками кишечника низкая, поскольку *P*-гликопротеин (*Pgp*), АТФ-зависимые эффлюксные насосы, находящиеся на щеточной каемке тонкой кишки, активно выводят этот препарат из клеток. Введение тобрамицина в состав ТЛН позволяет обойти *Pgp*, поскольку частицы проникают через оболочки кишечника посредством эндоцитоза, а не пассивной диффузии [18]. После интернализации посредством эндоцитоза ТЛН высвобождают тобрамицин внутри клеток.

Одной из перспективных систем доставки антибактериальных препаратов являются дендримеры, которые благодаря сильноветвленной структуре характеризуются чрезвычайно высоким соотношением площади поверхности и размера и позволяют достичь высокой степени взаимодействия с микроорганизмами *in vivo* [23]. *Полиамидоамин* (РАМАМ) является одним из самых изученных типов дендримеров, применяемых для доставки противомикробных средств, поскольку характеризуется высокой плотностью функциональных групп, делающих дендример более гидрофильным и легче вступающим в конъюгацию с антибактериальными средствами. Установлено, что нагруженные солями серебра дендримеры РАМАМ обладают значительной активностью в отношении микроорганизмов *Staphylococcus Aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa* и *Escherichia Coli* [20].

Приведенные выше данные позволяют заключить, что наночастицы являются эффективным средством оптимизации как фармакокинетики, так и фармакодинамики антибактериальных препаратов. Фармацевтические нанотехнологии открывают новые интересные возможности для химиотерапии различных инфекционных заболеваний. Способность наночастиц доставлять антибиотики в клетки-мишени (макрофаги), а также в очаги инфекции позволяет повысить их активность/эффективность и селективность действия. Гибкость технологии обеспечивается разнообразием материалов, применяемых для формирования наноразмерных носителей, включая природные и синтетические полимеры, липиды и пр. Такое разнообразие позволяет не только инкапсулировать лекарственные вещества с разными физико-химическими свойствами, но и создавать наносомальные формы для разных путей введения – перорального, внутривенного или ингаляционного.

Современный уровень технологии позволяет создавать системы доставки, которые, в зависимости от поставленной цели, могут выделять активный ингредиент при достижении клетки-мишени или в процессе циркуляции. Очевидно также, что носитель должен обладать значительной емкостью и обеспечивать контролируемое выделение активного ингредиента. Важным свойством наночастиц является способность повышать растворимость и скорость растворения трудно растворимых субстанций, повышая таким образом их биодоступность.

Предпосылкой для успешного создания наносомальных препаратов является также изучение токсикологических аспектов их применения, которым до настоящего времени уделялось мало внимания. В этой связи необходимо отметить, что в соответствии с современными представлениями о безопасности, идеальный носитель должен, прежде всего обладать способностью к биodeградации, определяющей возможность его выведения из организма.

Непростая эпидемиологическая ситуация в мире диктует необходимость развития новых технологий, которые позволят создавать новые средства лечения, в том числе, высокоэффективные и безопасные лекарства. Можно полагать, что разработка наноразмерных форм антибиотиков займет свое место в этой сфере и станет ресурсосберегающей альтернативой поиску новых молекул, поскольку позволяет оптимизировать параметры известных лекарственных субстанций и придавать им новые свойства. Вероятно, фармацевтическая нанотехнология будет развиваться в направлении повышения селективности носителей путем дальнейшего совершенствования векторизованных наночастиц, способных узнавать микроорганизмы и инфицированные клетки.

Сложность и увлекательность поставленной задачи предопределяет мультидисциплинарный характер этой технологии, поскольку для ее решения потребуются объединенные усилия экспертов в области физических, химических и биомедицинских наук.

Литература

1. Ванчугова Л.В., Максименко О.О., Шипуло Е.В., Любимов И.И., Стукалов Ю.В., Свешников П.Г., Бикетов С.Ф., Хейфец Л.Б., Гельперина С.Э. Разработка наносомальной формы стрептомицина и изучение её активности на модели септической инфекции мышей // Антибиот. химиотер. 2005. Т.50, №10-11. С. 13–19.

2. Гельперина С.Э., Швец В.И. Системы доставки лекарственных веществ на основе полимерных наночастиц // Биотехнология. 2009. Т.3. С. 8–13
3. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» 2013-2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. № 1(1). С. 57–62.
4. Скидан И.Н., Гельперина С.Э., Северин С.Е., Гуляев А.Е. Повышение антибактериальной активности рифампицина в отношении внутриклеточных инфекций с помощью биodeградируемых наночастиц. // Антибиот. Химиотер. 2003. Т. 48, №1. С. 23–26.
5. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» 2013-2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. № 1(1). С. 42–48.
6. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» 2013-2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. № 1(1). С. 49–56.
7. Шипуло Е.В., Любимов И.И., Максименко О.О., Ванчугова Л.В., Оганесян Е.А., Свешников П.Г., Бикетов С.Ф., Северин Е.С., Хейфец Л.Б., Гельперина С.Э. Получение и исследование наносомальной формы моксифлоксацина на основе полибутилцианоакрилата // Хим.-фарм. журнал. 2008. Т.42. С. 43–47.
8. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» 2013-2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. № 1(1). С. 37–41.
9. Adler-Moore J. Proffitt R.T. AmBisome: liposomal formulation, structure, mechanism of action and pre-clinical experience // J. Antimicrob. Chemother. 2002. № 49, Suppl 1. P. 21–30.
10. Alipour M., Halwani M., Omri A., Suntres Z.E. Antimicrobial effectiveness of liposomal polymyxin B against resistant Gram-negative bacterial strains // Int. J. Pharm. 2008. № 355. P. 293–298.
11. Bakker-Woudenberg I. A. J. M. Delivery of antimicrobials to infected tissue macrophages // Adv. Drug Deliv. Rev. 1995. № 17. P. 5–20.
12. Cheow W.S., Chang M.W., Hadinoto K. Antibacterial Efficacy of Inhalable Levofloxacin-Loaded Polymeric Nanoparticles Against *E. coli* Biofilm Cells: The Effect of Antibiotic Release Profile // Pharm Res. 2010. №27. P. 1597–1609.
13. Cheow W.S., Hadinoto K. Enhancing encapsulation efficiency of highly water-soluble antibiotic in poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles: Modifications of standard nanoparticle preparation methods // Colloid Surf A. 2010. №370. P. 79–86.
14. Davis M.E., Chen Z.G., Shin D.M. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer // Nat Rev Drug Discov. 2008. № 7. P. 771–782.
15. Espuelas M. S.; Legrand P.; Loiseau P. M.; Bories C.; Barratt G.; Irache J. M. In vitro antileishmanial activity of amphotericin B loaded in poly(epsilon-caprolactone) nanospheres // J. Drug Target. 2002. № 10. P. 593–599.
16. Fischbach M.A., Walsh C.T. Antibiotics for emerging pathogens // Science. 2009. № 325. P. 1089–1093.
17. Flannagan R.S., Cosío G., Grinstein S. Antimicrobial mechanisms of phagocytes and bacterial evasion strategies // Nature Rev Microbiol. 2009. №7. P. 355–366.
18. Jain D.; Banerjee R. Comparison of ciprofloxacin hydrochloride loaded protein, lipid, and chitosan nanoparticles for drug delivery // J. Biomed. Mater. Res. B. 2008. № 86. P. 105–112.
19. Kisich K.O., Gelperina S., Higgins M.P., Wilson S., Shipulo E., Oganesyanyan E., Heifets L. Encapsulation of moxifloxacin within poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles enhances efficacy against intracellular *Mycobacterium tuberculosis* // Int. J. Pharm. 2007. V. 345, №1-2. P. 154–162
20. Ma M.; Cheng Y.; Xu Z.; Xu P.; Qu H.; Fang Y.; Xu T.; Wen L. Evaluation of polyamidoamine (PAMAM) dendrimers as drug carriers of anti-bacterial drugs using sulfamethoxazole (SMZ) as a model drug // Eur. J. Med. Chem. 2007. № 42. P. 93–98.
21. Malinovskaya Y., Melnikov P., Baklaushev V. Delivery of doxorubicin-loaded nanoparticles into U87 human glioblastoma cells // Int J. Pharm. 2017. P. 77–90.
22. Meyers J. D., Doane T., Burda C., Basilion J. P. Nanoparticles for Imaging and Treating Brain Cancer // Nanomedicine. 2013. №8(1). P. 123–143.
23. Mignani S., Kazzouli S., Bousmina M., Majoral J.P. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: A concise overview // Adv Drug Deliv Rev. 2013. №15;65(10). P. 1316–1330.

24. Mugabe C.; Halwani M.; Azghani A. O.; Lafrenie R. M.; Omri A. Mechanism of enhanced activity of liposome-entrapped aminoglycosides against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob // Agent-sChemother*. 2006. № 50. P. 2016–2222.
25. Nandakumar V. High glycolic poly (DL lactic co glycolic acid) nanoparticles for controlled release of meropenem // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2013. V. 67, №. 5. C. 431–436.
26. Peer D.; Karp J.M.; Hong S.; Farokhzad O.C.; Margalit R.; Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy // *Nat Nanotechnol*. 2007. № 2. P. 751–760.
27. Shaker M. A., Shaaban M. I. Formulation of carbapenems loaded gold nanoparticles to combat multi-antibiotic bacterial resistance: In vitro antibacterial study // *International Journal of Pharmaceutics*. 2017. V. 525, № 1. C. 71–84.
28. Souto E.B., Müller R.H. Lipid nanoparticles: effect on bioavailability and pharmacokinetic changes // *HandbExpPharmacol*. 2010. №(197). P. 115–141. DOI: 10.1007/978-3-642-00477-3_4.
29. Walsh T. J.; Goodman J. L.; Pappas P.; Bekersky I.; Buell D. N.; Roden M.; Barrett J.; Anaissie E. J. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2001. № 45. P. 3487–3496.
30. Wohlfart S., Gelperina S., Kreuter J. Transport of drugs across the blood-brain barrier by nanoparticles // *J. Controlled Release*. 2012. №161. P. 264–273.
31. Zhang L., Pornpattananangku D., Hu C.M., Huang C.M. Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery // *Curr Med Chem*. 2010. №17(6). P. 585–594.

References

1. Vanchugova LV, Maksimenko OO, Shipulo EV, Lyubimov II, Stukalov YV, Sveshnikov PG, Bikitov SF, Kheyfets LB, Gel'perina SE. Razrabotka nanosomal'noy formy streptomitsina i izuchenie ee aktivnosti na modeli septicheskoy infektsii myshey [Development nanosomal forms of streptomycin and the study of its activity in the model of septic infection of mice]. *Antibiot. khimioter*. 2005;50(10-11):13-9. Russian.
2. Gel'perina SE, Shvets VI. Sistemy dostavki lekarstvennykh veshchestv na osnove poli-mernykh nanochastits [System of delivery of medicinal substances based on poly-dimensional nanoparticles]. *Biotehnologiya*. 2009;3:8-13. Russian.
3. Romanov AV, Dekhnich AV, Sukhorukova MV. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov *Staphylococcus aureus* v statsionarakh Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiolo-gicheskogo issledovaniya «Marafon» 2013-2014 [antibiotic resistance of nosocomial strains of *Staphylococcus aureus* in hospitals of Russia: results of multicenter epidemiological study Marathon 2013-2014]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2017;1(1):57-62. Russian.
4. Skidan IN, Gel'perina SE, Severin SE, Gulyaev AE. Povyshenie antibakterial'noy aktivnosti rifampitsina v otноshenii vnutrikletochnykh infektsiy s pomoshch'yu biodegradiruemykh nanochastits [Increasing AK antibacterial activity of rifampicin against intracellular infections using biodegradable nanoparticles]. *Antibiot. Khimioter*. 2003;48(1):23-6. Russian.
5. Sukhorukova MV, Eydel'shteyn MV, Skleenova EYu. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov *Acinetobacter* spp. v statsionarakh Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «Marafon» 2013-2014 [antibiotic resistance of nosocomial strains *Acinetobacter* spp. in hospitals of Russia: results of multicenter epidemiological study Marathon 2013-2014]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2017;1(1):42-8. Russian.
6. Sukhorukova MV, Eydel'shteyn MV, Skleenova EYu. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov *Enterobacteriaceae* v statsionarakh Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «Marafon» 2013-2014. [antibiotic resistance of nosocomial strains *Enterobacteriaceae* in hospitals of Russia: results of multicenter epidemiological study Marathon 2013-2014] *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2017;1(1):49-56. Russian.
7. Shipulo EV, Lyubimov II, Maksimenko OO, Vanchugova LV, Oganessian EA, Sveshnikov PG, Bikitov SF, Severin ES, Kheyfets LB, Gel'perina SE. Poluchenie i issledovanie nanosomal'noy formy moksifloksatsina na osnove polibutirtsianoakrilata [Receive and study nanosomal formulations of moxifloxacin-based polybutylcyanoacrylate]. *Khim.-farm. zhurnal*. 2008;42:43-7. Russian.
8. Eydel'shteyn MV, Sukhorukova MV, Skleenova EYu. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov *Pseudomonas aeruginosa* v statsionarakh Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «Marafon» 2013-2014 [antibiotic resistance of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals of Russia: results of multicenter epidemiological study Marathon 2013-2014]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2017;1(1):37-41. Russian.
9. Adler-Moore J; Proffitt RT. AmBisome: liposomal formulation, structure, mechanism of action and pre-clinical experience. *J. Antimicrob. Chemother*. 2002;49: 21-30.

10. Alipour M, Halwani M, Omri A, Suntries ZE. Antimicrobial effectiveness of liposomal polymyxin B against resistant Gramnegativebacterial strains. *Int. J. Pharm.* 2008;355:293-8.
11. Bakker-Woudenberg IA. J. M. Delivery of antimicrobials to infected tissue macrophages. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1995;17:5-20.
12. Cheow WS, Chang MW, Hadinoto K. Antibacterial Efficacy of Inhalable Levofloxacin-Loaded Polymeric Nanoparticles Against E. coli Biofilm Cells: The Effect of Antibiotic Release Profile. *Pharm Res.* 2010;27:1597-609.
13. Cheow WS, Hadinoto K. Enhancing encapsulation efficiency of highly water-soluble antibiotic in poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles: Modifications of standard nanoparticle preparation methods. *Colloid Surf A.* 2010;370:79-86.
14. Davis ME, Chen ZG, Shin DM. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7:771-82.
15. Espuelas MS, Legrand P, Loiseau PM, Bories C, Barratt G, Irache JM. In vitro antileishmanial activity of amphotericin B loaded in poly(epsilon-caprolactone) nanospheres. *J. Drug Target.* 2002;10:593-9.
16. Fischbach MA; Walsh CT. Antibiotics for emerging pathogens. *Science.* 2009;325:L1089-93.
17. Flannagan RS, Cosío G, Grinstein S. Antimicrobial mechanisms of phagocytes and bacterial evasion strategies. *Nature Rev Microbiol.* 2009;7:355-66.
18. Jain D, Banerjee R. Comparison of ciprofloxacin hydrochlorideloaded protein, lipid, and chitosan nanoparticles for drug delivery. *J. Biomed. Mater. Res. B* 2008;86:105-12.
19. Kisich KO, Gelperina S, Higgins MP, Wilson S, Shipulo E, Oganessian E, Heifets L. Encapsulation of moxifloxacin within poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles enhances efficacy against intracellular Mycobacterium tuberculosis. *Int. J. Pharm.* 2007;345(2):154-62
20. Ma M; Cheng Y; Xu Z; Xu P; Qu H; Fang Y; Xu T; Wen L. Evaluation of polyamidoamine (PAMAM) dendrimers as drug carriers of anti-bacterial drugs using sulfamethoxazole (SMZ) as a model drug. *Eur. J. Med. Chem.* 2007;42:93-8.
21. Malinovskaya Y, Melnikov P, Baklaushev V. Delivery of doxorubicin-loaded nanoparticles into U 87 human glioblastomacells. *Int. Journal of Pharmaceutics* 524;(2017):77-90.
22. Meyers JD, Doane T, Burda C, Basilion JP. Nanoparticles for Imaging and Treating Brain Cancer. *Nanomedicine.* 2013;8(1):123-43.
23. Mignani S, Kazzouli S, Bousmina M, Majoral JP. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: A concise overview. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(10):1316-30.
24. Mugabe C; Halwani M; Azghani AO; Lafrenie RM; Omri A. Mechanism of enhanced activity of liposome-entrapped aminoglycosides against resistant strains of Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50:2016-22.
25. Nandakumar V. High glycolic poly (DL lactic co glycolic acid) nanoparticles for controlled release of meropenem. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2013;67(5):431-6.
26. Peer D; Karp JM; Hong S; Farokhzad OC; Margalit R; Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol.* 2007;2:751-60.
27. Shaker MA, Shaaban MI. Formulation of carbapenems loaded gold nanoparticles to combat multi-antibiotic bacterial resistance: In vitro antibacterial study. *International Journal of Pharmaceutics.* 2017;525(1):71-84.
28. Souto EB, Müller RH. Lipid nanoparticles: effect on bioavailability and pharmacokinetic changes. *HandbExpPharmacol.* 2010;(197):115-41. DOI: 10.1007/978-3-642-00477-3_4.
29. Walsh TJ; Goodman JL; Pappas P; Bekersky I; Buell DN; Roden M; Barrett J; Anaissie EJ. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with Aspergillus species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001;45:3487-96.
30. Wohlfart S, Gelperina S, Kreuter J. Transport of drugs across the blood-brain barrier by nanoparticles. *J. Controlled Release.* 2012;161:264-73.
31. Zhang L, Pornpattananangku D, Hu CM, Huang CM. Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery. *Curr Med Chem.* 2010;17(6):585-94.

Библиографическая ссылка:

Паценко М.Б., Балабаньян В.Ю., Гельперина С.Э. Перспективы применения нанотехнологий в лечении бактериальных инфекций (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 7-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/7-2.pdf> (дата обращения: 24.01.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15959.