

Ю. М. КРАСНОПОЛЬСКИЙ

СОЗДАНИЕ В УКРАИНЕ ТЕХНОЛОГИЙ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ИНГРЕДИЕНТОВ, ЛЕКАРСТВЕННЫХ И ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЛИПИДОВ

В Украине в течение 45 лет (1975-2020) проводились биотехнологические и бионанотехнологические исследования, направленные на получения липидных фармакологически активных ингредиентов и создание диагностических и лекарственных препаратов. Фосфолипиды и гликолипиды являются важными участниками биологических реакций. Используя технологические методы липидной химии и биотехнологии, предложены методы получения высокоочищенных фосфолипидных и ганглиозидных ингредиентов. Авторами изучены физико-химические и биологические свойства фосфолипидов и ганглиозидов. Подтверждена структура выделенных липидных веществ. Исследования биологической активности ганглиозидов, проведенные на ряде моделей, подтвердили их высокую биологическую активность: противовирусную, репаративную ционную, иммуностимулирующую. Проведенные исследования позволили создать ряд диагностических липидных антигенов и лекарственных препаратов, производство которых реализовано в Украине и других государствах. В Украине впервые в СНГ были разработаны липосомальные формы лекарственных препаратов, проявляющие противоопухолевые, антиоксидантные, противовоспалительные, мембранопротекторные фармакологические свойства. Сфера применения биотехнологий в этой области расширяется и уже сейчас может представлять интерес для практической медицины и бизнеса. И хотя проблемы в этой области еще далеки от завершения, уже сейчас очевидно, что это направление позволит в перспективе поднять на новый уровень разработки методов для диагностики и лечения болезней человека. Необходимо отметить, что биотехнологические исследования в области липидов и липосомальных форм являются основой этого направления. Наноформы лекарственных препаратов, в частности, липосомы, могут решать вопросы придания известным активным фармакологическим ингредиентам новых уникальных свойств, что в свою очередь повышает терапевтическую эффективность. На кафедре биотехнологии, биофизики и аналитической химии НТУ «ХПИ» продолжаются исследования, направленные на получения липосомальных лекарственных препаратов на основе гидрофобных антиоксидантов.

Ключевые слова: технология, активные фармацевтические ингредиенты, антигены, фосфолипиды, ганглиозиды, липосомы.

Ю. М. КРАСНОПОЛЬСЬКИЙ

СТВОРЕННЯ В УКРАЇНІ ТЕХНОЛОГІЙ ОДЕРЖАННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ, ЛІКАРСЬКИХ ТА ДІАГНОСТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІПІДІВ

В Україні протягом 45 років (1975-2020) проводилися біотехнологічні та біонанотехнологічні дослідження, направлені на отримання ліпідних фармакологічно активних інгредієнтів і створення діагностичних і лікарських препаратів. Фосфоліпіди і гліколіпіди є важливими учасниками біологічних реакцій. Використовуючи технологічні методи ліпідної хімії та біотехнології, запропоновані методи отримання високоочищених фосфоліпідних і гангліозидних інгредієнтів. Авторами вивчені фізико-хімічні та біологічні властивості фосфоліпідів і гангліозидів. Підтверджена структура виділених ліпідних речовин. Дослідження біологічної активності гангліозидів, проведені на ряді моделей, підтвердили їх високу біологічну активність: антивірусну, репаративну, імуностимулюючу. Проведені дослідження дозволили створити ряд діагностичних ліпідних антигенів і лікарських препаратів, виробництво яких реалізовано в Україні та інших державах. В Україні вперше в СНД були розроблені ліпосомальні форми лікарських препаратів, що проявляють протипухлинні, антиоксидантні, протизапальні, мембранопротекторні фармакологічні властивості. Сфера застосування біотехнологій в цій області розширюється і вже зараз може представляти інтерес для практичної медицини і бізнесу. І хоча проблеми в цій галузі ще далекі від завершення, вже зараз очевидно, що цей напрям дозволить в перспективі підняти на новий рівень розробки методів для діагностики і лікування хвороб людини. Необхідно відзначити, що біотехнологічні дослідження в області ліпідів і ліпосомальних форм є основою цього напрямку. Наноформи лікарських препаратів, зокрема, ліпосоми, можуть вирішувати питання надання відомим активним фармакологічним інгредієнтам нових унікальних властивостей, що в свою чергу підвищує терапевтичну ефективність. На кафедрі біотехнології, біофизики і аналітичної хімії НТУ «ХПІ» тривають дослідження, спрямовані на отримання ліпосомальних лікарських препаратів на основі гідрофобних антиоксидантів.

Ключові слова: технологія, активні фармацевтичні інгредієнти, антигени, фосфоліпіди, гангліозини, ліпосоми.

YU. KRASNOPOLSKY

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGIES FOR OBTAINING ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS, MEDICINAL AND DIAGNOSTIC PREPARATIONS BASED ON LIPIDS IN UKRAINE

In Ukraine, for 45 years (1975-2020), biotechnological and bionanotechnological studies were conducted to obtain lipid active pharmaceutical ingredients and create diagnostic and medicinal products. Phospholipids and glycolipids are important participants in biological reactions. Methods for obtaining highly purified phospholipid and ganglioside ingredients are proposed using technological methods of lipid chemistry and biotechnology. The authors have studied physicochemical and biological properties of phospholipids and gangliosides. The structure of the isolated lipid substances was confirmed. The studies of biological activity of the gangliosides with a number of models have confirmed their high biological activity: antiviral, reparative, immunostimulating. The studies allowed for creation a number of diagnostic lipid antigens and drugs, that were implemented in production in Ukraine and other countries. For the first time in CIS in Ukraine, liposomal forms of preparations having antitumor, antioxidant, anti-inflammatory and membrane-protective pharmacological properties have been developed. The scope of biotechnology application in this field is constantly expanding and is of interest to practical medicine and business now. And while the issues in this area are still far from over, it is already obvious that this line of research will allow for raising to a new level the development of methods of diagnosis and treatment of human diseases in the future. It should be noted that biotechnological studies lipids and liposomal forms are the basis of this line of research. Nanoforms of pharmaceuticals, in particular liposomes, can solve the problem of giving new unique properties to known active pharmaceutical ingredients and

© Ю. М. Краснополяский, 2020

consequently increase therapeutic efficacy. Research on obtaining liposomal drugs based on hydrophobic antioxidants is carried out at the Department of Biotechnology, Biophysics and Analytical Chemistry, NTU "KhPI".

Keywords: technology, active pharmaceutical ingredients, antigens, phospholipids, gangliosides, liposomes.

*Памяти Учителя и Друга
академика РАН Виталия Ивановича Швеца*

В течение 45 лет в Украине проводятся работы по созданию диагностических и лекарственных препаратов на основе обширной группы природных биологически активных соединений, объединенных общим названием «фосфолипиды» (PH) [1].

Мы остановимся на нескольких аспектах проведенных работ: разработка технологий получения физиологически активных липидов и их характеристика; исследование иммунохимической активности липидов и создание липидных диагностических препаратов; исследование биологической активности фосфо и гликолипидов и создание лекарственных препаратов; разработка технологической платформы получения искусственных биологических мембран – липосом (Ls) и создание лекарственных Ls-форм препаратов.

1 Создание технологических схем получения липидных фармакологически активных ингредиентов (АФИ).

1.1 Разработка технологий получения PH.

Уникальность строения природных PH, в молекулах которых одновременно находятся гидрофобные и полярные фрагменты, предопределяет их незаменимую роль во многих важнейших биологических процессах. В качестве компонентов клеточных мембран PH распространены во всех типах живых организмов. В качестве примеров прикладного использования фундаментальных данных о биологической роли PH далее приводятся сведения о создании и внедрении PH субстанций [2-4].

Первоочередной задачей явилось получение ряда PH субстанций [5]. Работы проводились с 1975 года. В настоящее время существует два подхода решения проблем доступности этих соединений. Во-первых, химический или биотехнологический (ферментативный) синтезы и сочетание этих методов. Во-вторых, выделение PH фракций и их смесей из природного сырья с использованием биотехнологических приемов. Нами использован второй путь – получение PH решается выделением их из природных объектов с использованием биотехнологических приемов. В 1977–1994 г.г. на Харьковском предприятии «Биолек» реализованы промышленные методы выделения большинства PH и гликолипидов: яичного фосфатидилхолина (EPC); дифосфатидилглицерина (DPG) из сердечной мышцы крупного рогатого скота (KPC) и клеток дрожжей; фосфатидилинозитолов (PHI) из пекарских дрожжей и микобактерий; фосфатидилсерина (PHS); фосфатидилэтанолamina (PHEA); сфингомиелина (SM) из мозга KPC; лизофосфатидилхолина (LPC), фосфатидилглицерина (PHG), фосфатидной кислоты (PHA) и ряда других.

В качестве сырья для производства PH использовали: ткани животных, растений, биомассу бактерий и дрожжей. Нами показано, что серьезной проблемой

при выборе источника сырья является гомогенность PH и их жирнокислотного состава. Ряд природных сырьевых источников не отличаются стандартностью жирнокислотного и липидного состава, что требует особого похода к очистке липидов и их стандартизации. Эти факторы должны учитываться при сертификации промышленных партий PH. Были сформулированы требования к каждой стадии технологического процесса получения как смесей PH, так и индивидуальных соединений – предложены несколько принципиальных подходов для получения PH:

1 – обогащение PH смеси можно проводить путем переосаждения отдельных компонентов в виде солей, например, при выделении DPG использовали его осаждение в виде бариевой соли, а при выделении PC использовали его способность образовывать аддукты с ионами кадмия. Этот прием позволяет обогатить PH смесь PC до 95% без использования хроматографических методов. Очистка DPG позволяет получить продукт 90% чистоты;

2 – впервые предложено получать анионные PH за счет использования адсорбента, позволяющего сочетать элементы аффинной и ионообменной хроматографии. Определена система растворителей для элюирования липидов. Использование аминсорбентов (например, кремнеземные носители с аминокислотными группами (аминосилохром 350/80)) позволило разделить семейство PHИ мозга на моноPHИ, диPHИ и триPHИ высокой степени чистоты. Необходимо отметить, что применение аминсорбентов позволило получать высокоочищенные PH (PHИ, DPHG, PHG и др.) из природных источников. Так, из пекарских дрожжей получали моноPHИ, а из сердечной мышцы KPC выделяли DPG с чистотой не менее 98% и 95%, соответственно. Преимуществом этого метода является возможность крупномасштабного производства PH. Кроме того, данная схема предусматривает совмещенное производство нескольких PH [6-9];

3 – предложены методы выделения, объединяющие методы экстракции и хроматографии, из мозга KPC: PHEA, PHS, SM [10-13];

4 – для получения PH с индивидуальным набором жирнокислотных остатков на первой стадии мягким щелочным гидролизом удаляют жирнокислотные остатки, затем проводят реакцирование ангидридом или хлорангидридом нужной кислоты. Замену холинного остатка на глицерин, серин, инозит проводят с использованием препарата фосфолипазы D. PHA получена из EPC путем гидролиза фосфолипазой D (количество примесей других PH не превышает 5,0%). LPC получен из EPC путем гидролиза фосфолипазой A₂ (количество примесей PH не превышает 3,0%).

Изучены физико-химические свойства полученных PH. Наличие характерных функциональных групп в PH было доказано с помощью ИК- и ПМР-спектроскопии [14]. Были также определены углы оптического вращения и проведено изучение методом

ТСХ в различных системах растворителей. Проведено изучение жирнокислотного состава РН в различных положениях. Определены продукты окисления липидов. РН не содержали токсических и пирогенных продуктов.

Хорошо известно, что ряд производных РН являются важными участниками биологических реакций. Выделение этих соединений из природных источников весьма затруднительно. Более перспективным представляется полусинтетический подход к получению РН соединений на основе доступного природного ЕРС либо путем химического синтеза, либо при помощи ферментативных реакций с использованием фосфолипаз. На ключевых стадиях нами использовались ферменты РН метаболизма – фосфолипазы А₂, D и С. Так, был получен 1,2-диацил-sn-глицерин с использованием иммобилизованной фосфолипазы С из *Bacillus cereus*. При использовании фосфолипазы А₂ получены лизоРН. Одним из важнейших компонентов агрегации тромбоцитов человека является фактор активации тромбоцитов (FAT). Для его получения использовали РН-фракцию из сердца КРС, не содержащую анионных РН. Суммарную фракцию РН гидрировали в присутствии катализатора платины в среде органического растворителя, деацилировали образующийся продукт в среде органического растворителя метанольным раствором щелочи и полученный алкилРС ацетилировали уксусным ангидридом [15]. В тесте агрегации тромбоцитов подтверждена активность FAT, которая не уступает природному соединению. Структура, выделенного РН подтверждена методами ИК-спектроскопии и ТСХ в присутствии стандарта. Во всех системах полученный препарат FAT мигрирует в соответствии с известной хроматографической подвижностью. Выделены также РН фракции из природных источников, обладающие эмульгирующей и стабилизирующей активностью в биологически активных эмульсиях (БАЭ).

Все предложенные препараты по качественным характеристикам находились на уровне РН известных мировых производителей, таких как «Sigma», «Lipoid» и др. Изучено влияние на биологическую активность РН строения молекулы и заряда, степени ненасыщенности жирнокислотных остатков и продуктов перекисного окисления РН и других факторов. Исследования были направлены на получение продуктов, соответствующих следующим требованиям: высокая степень очистки от балластных компонентов, возможность их использования в составе лекарственных средств, стабильность в процессе хранения и стандартность, высокий выход [16-19].

1.2 Разработка технологий получения ганглиозидов.

После рассмотрения методов выделения РН необходимо остановиться еще на одной группе физиологически активных липидов – гликолипидах, в частности, ганглиозидах (G). G локализуются, в основном, на поверхности мембран клеток и играют важную роль в межклеточных взаимодействиях, в том числе, и в иммунологических процессах. Известно, что в опу-

холевой клетке нарушен обмен G, некоторые могут использоваться в качестве маркеров (GD₂, GD₃, GM₃) и антигенов опухолей человека и животных. Установлено, что G являются высокоэффективными антигенами для получения моноклональных антител. Известно, что G играют важную роль в процессах клеточной дифференцировки, рецепции некоторых гормонов, бактериальных токсинов. G могут использоваться как основа для получения диагностических систем и лекарственных форм [20, 21]. Для изучения биологической активности G было необходимо разработать лабораторные и промышленные технологии их выделения. С использованием различных методов очистки, включая хроматографические, нами были получены высокоочищенные фракции G: мозга КРС (идентифицированы GM₂, GT_{1b}, GM₁, GD_{1a}, GD_{1b}) и селезенки (GT_{1b}, GM₁, GD_{1a}, GD_{1b}). Из эритроцитов лошади получен G – GM₃-NeuGc, из которого путем химической модификации был получен G – GM₃-NeuAc [22-24]. Впервые установлено, что в состав олигосахаридной части GM₃-(GM₃-NeuGc) из эритроцитов лошади входит остаток N-гликолилнейраминной кислоты, а церамид содержит, в основном, сфингозин 20:1 и жирную кислоту 24:0. [25]. Вероятно структура определяет фармакологическую активность экзогенного G. Полученные нами индивидуальные G были исследованы на различных биологических моделях:

1. При частичной гепатоэктомии у крыс обнаружено, что G – GM₃ из эритроцитов лошади усиливает пролиферацию гепатоцитов при индуцированном гепатите, причем, способность GM₃ увеличивать включение [3H]тимидина в ДНК не зависела от типа остатка нейраминной кислоты: NeuNAc или NeuNGc. Введение крысам с частичной гепатоэктомией GM₃-NeuGc приводило к двукратному увеличению специфической радиоактивности ДНК по сравнению с контролем. Влияние GM₃ было специфичным, т.к. суммарные G мозга КРС, содержащие GM₁, GD_{1a}, GD_{1b}, GT_{1b}, GQ, демонстрировали отсутствие влияния на пролиферацию клеток, а липиды эритроцитов, из которых был удален GM₃, не влияли на пролиферативную активность клеток [26, 27].

2. Исследована специфичность взаимодействия столбнячного токсина с индивидуальными G. При исследовании G со степенью чистоты не менее 95,0%: GT_{1b}, GM₁, GD_{1a}, GD_{1b}, GM₃ установлено, что наиболее специфичным рецептором для токсина является GT_{1b}. Обнаружена более высокая константа связывания токсина с этим G. Предложен метод аффинной хроматографии с использованием в качестве лиганда GT_{1b}, что позволило повысить концентрацию токсина в 100-150 раз, а количество белка снижено в 180-220 раз [28,29]. Метод был внесен в технологический регламент получения очищенного концентрированного столбнячного анатоксина.

3. Исследовано влияние G и РН на чувствительность опухолевых клеток к цитостатическому и мембранотоксическому действию селезеночных эффекторов. Клетки-мишени (КМ) обрабатывали раствором G и РН-Ls. Обработка КМ РНЕА вызывала повышение

их чувствительности в мембранотоксическом тесте при концентрации липида 200 и 20 мкг/мл. При этих же концентрациях наблюдалось повышение чувствительности опухолевых клеток и в цитостатических тестах. DPG и EPC как в мембранотоксическом, так и в цитостатическом тесте не повышали чувствительности КМ к селезеночным эффекторам. Обработка КМ препаратами мозговых G приводила к выраженному снижению их чувствительности к спленоцитам. Использование комбинации «EPC – мозговые G» приводило к резкому повышению чувствительности КМ по отношению к клеткам эффекторам. Этот эффект зависел от дозы G. Комбинация PHEA – G мозга повышали чувствительность КМ к спленоцитам в мембранотоксическом тесте в меньшей степени, чем комбинация EPC – G мозга. В цитотоксическом тесте повышение чувствительности КМ при использовании комбинации PHEA – G было менее выражено, чем при использовании одного PHEA [30]. Установлено, что один EPC, введенный в мембрану опухолевой КМ, не влияет на её чувствительность к цитотоксическому и мембранотоксическому действию селезеночных эффекторов, а смесь G мозга снижает чувствительность КМ. Впервые показано, что введение в мембрану КМ EPC и смеси мозговых G существенно повышает чувствительность КМ к цитотоксическому и мембранотоксическому действию селезеночных эффекторов. G мозга понижают, а тимусные – повышают чувствительность опухолевой клетки к мембранотоксическому действию селезеночных эффекторов. Повышение чувствительности в основном обусловлено введением в мембрану ненасыщенных жирных кислот и отчасти различием в строении полярных головок G. Можно предположить, что в настоящей работе повышение чувствительности опухолевой клетки к цитотоксическому и мембранотоксическому действию селезеночных эффекторов также связано в основном с изменением её мембраны под влиянием ненасыщенных жирных кислот EPC и что существенным условием воздействия эффекторов КМ являются свойства углеводных головок G мозга, встроенных в мембрану КМ.

4. На модели инфекции, вызванной вирусом бешенства CVS, на мышцах было изучено ингибирование активности G [31]. G выделяли из мозга, селезенки и эритроцитов КРС. Ингибирование вируса суммарной фракцией G мозга существенно усиливает выживаемость животных. Так, при низких значениях LD_{50} (от 50 до 100) мыши не погибали при концентрации 20-30 мкг на одну мышшь, в то время как для ингибирования вируса с активностью до 7000 LD_{50} необходимо было увеличение концентрации G до 75 мкг на мышшь. Животных выдерживали в течение 1-2 месяцев после заражения смесью вируса и G. Мыши, которым вводили только вирус, погибали на 6-8 сутки. G селезенки и эритроцитов, взятые в тех же пропорциях, что и мозговые не дают сколько-нибудь существенного защитного действия. Летальность при различных значениях LD_{50} составляет от 80 до 100%. Таким образом, нами продемонстрирована высокая антивирусная активность G мозга КРС.

5. На модели гриппозной инфекции изучена роль G в противовирусной активности. Известно, что некоторые препараты липидной природы способны активизировать *in vitro* и *in vivo* пролиферацию лимфоцитов, синтез интерлейкина и образование поливалентных киллеров. Поскольку в защите против вирусных инфекций ведущую роль играют клеточные механизмы иммунитета, исследовано действие липидных иммуномодуляторов на развитие и течение экспериментальной гриппозной пневмонии.

Опыты поставлены на мышцах линии BALB/c, которых заражали интраназально рекомбинантным штаммом R₉₄, полученным в результате скрещивания лабораторного штамма A/PR8/34 с эпидемическим вирусом гриппа А (Филиппины 2/82), циркулирующим среди больных людей. Рекомбинант R₉₄ имел антигенные свойства эпидемического вируса, обладая при этом способностью вызывать гибель белых мышей от генерализованной инфекции после введения в дозе Ig 3,5 LD_{50} . На 3-5, 6-8 и 9-10 сутки после заражения животным вводили внутривенно, подкожно и комбинировано смеси полисиалоганглиозидов (GT и GQ), выделенных нами из мозга *Raja clavata*, (1-3 мкг/мышшь) и EPC (2-6 мкг/мышшь). Одной группе вводили только EPC (6 или 10 мкг/мышшь). GT и GQ содержали насыщенные моноеновые жирные кислоты, а в препарате PC ненасыщенные полиеновые жирные кислоты. Показано, что введение мышам в фазе развивавшейся гриппозной пневмонии липидных иммуномодуляторов предупреждало гибель 85% животных при заражающей дозе вируса 10 LD_{50} и 30% животных при дозе вируса 100 LD_{50} . Подкожное введение препарата было столь эффективным, как и комбинированное. Макроскопически у контрольных мышшей, павших после заражения наблюдалась двухсторонняя тотальная геморрагическая пневмония. У мышшей, выживших после введения препарата и умерщвленных на 21 сутки после заражения, в легких определялись отдельные массивные очаги геморрагической пневмонии. На 51 день легкие практически восстановили свой нормальный вид [32]. Таким образом, в экспериментах на мышцах BALB/c при гриппозной пневмонии средней тяжести, а также при тяжелой форме пневмонии, вызванной вирусом гриппа, удалось добиться предупреждения гибели и выздоровления животных, несмотря на обширность поражения легочной ткани. Можно полагать, что в процессе выздоровления участвовали специфические иммунологические механизмы, о чем свидетельствует иммунологическая память, сохранившаяся в течение 2 месяцев после первичного заражения и последующего введения препарата подопытным животным.

Исследования биологической активности G, проведенные на других моделях, также подтвердили их высокую биологическую активность [33-35].

1.3 Разработка технологии получения РН – эмульгаторов БАЭ, содержащих ПФОС.

При использовании БАЭ, в частности, эмульсий на основе перфторорганических соединений (ПФОС) в качестве газопереносящей среды возможен непосредственный контакт наночастиц эмульсии с различ-

ными биологическими структурами и в первую очередь с белками и липидами плазмы или непосредственно с клеточными мембранами. Первичным этапом взаимодействия эмульсии ПФОС с биологическими структурами является их взаимное связывание, приводящее к изменению свойств и уменьшению концентрации. По-видимому, развитая поверхность эмульсии ПФОС способна связывать разнообразные соединения, однако наибольший интерес имеет адсорбция белков и фосфолипидов в силу их поверхностно-активных свойств и высокой концентрации в плазме. Учитывая способность БАЭ связывать большие количества РН при их относительно низкой концентрации (около 1,5 мг/мл РН в плазме) становится очевидным, что эмульсия ПФОС попадая в кровь, выведет из русла значительные количества РН, изменив при этом сложные пути липидного обмена. Более того, известно, что отсутствие РН в кровезамещающей эмульсии ПФОС сопровождается выведением из русла крови до 75% тромбоцитов с ингибированием агрегационной способности оставшихся и повреждением ткани легких.

Перечисленные нежелательные эффекты легко предотвратить, вводя в кровезамещающую эмульсию РН, которые в количественном и качественном отношении тождественны РН, адсорбированным на поверхности эмульсии ПФОС в эксперименте. Нами проведены исследования направленные на получение липидного компонента для эмульсии ПФОС. Разработчиками была предложена схема определения оптимального состава РН смеси: проведение кровезамещения животным эмульсией ПФОС без РН; отделение эмульсии и связанных с ней РН крови; выделение РН из эмульсии ПФОС; определение состава РН, связанных с эмульсией ПФОС; подбор смеси РН в процессе её выделения из различных природных источников; приготовление эмульсии ПФОС с различными РН; биологический контроль установленной РН смеси; Разработка методов контроля и стандартизации РН компонента.

Первоочередной задачей было определение оптимального состава липидной смеси, которая обладает высокой эмульгирующей активностью и стабильностью. С этой целью нами получены высокоочищенные и минимально окисленные липидные соединения. Из липидов составляли липидные смеси в разных соотношениях и концентрациях, которые испытывали в составе биологически активных эмульсий. В работе были использованы аналоги липидов, входящих в состав биологических мембран человека и находящиеся в плазме крови: ЕРС, РНЕА, (мозг КРС и эритроциты), РНІ (мозг КРС, пекарские дрожжи), SHM, PHS (мозг КРС), LPC (получен из ЕРС), Chol (мозг КРС).

Установлено, что оптимальный состав для эмульсии ПФОС представлен 60% РС, 20% РНЕА и 20% Chol. В данную смесь добавляли от 0,5% до 2,5% SHM, PHS, LPC. Присутствие в смеси указанных РН компонентов не изменяла свойств эмульсий [36-38]. Наиболее адекватной для целей приготовления «искусственной крови» на основе эмульсии ПФОС ока-

залась указанная смесь РН. Использование её в количестве 0,2% (2 мг/мл) как компонента при приготовлении эмульсии ПФОС положительно сказывалось на состоянии животных после кровезамещения. Не наблюдалось уменьшения уровня РН в плазме. Разработанная технология получения липидного компонента указанного состава. Полученный продукт представляет собой раствор, который содержит 18-21% РНЕА, 47-55% ЕРС, 15-18% Chol, 6-8% SHM 2-4% LPC, 1-2% нейтральных липидов [39-41]. В этой смеси в незначительных количествах присутствует LPC, влияние которого на эффективность применения не установлена. Эмульсию липидов готовили путем диспергирования 5% липидов в 0,9% растворе натрия хлорида при высоком давлении до частиц с размером от 140 до 200 нм. Полученная БАЭ апиrogenна и нетоксична, что позволило использовать её в составе эмульсий ПФОС.

Проведено изучение влияния на биологическую активность РН строения молекулы и ее заряда, степени ненасыщенности жирнокислотных остатков и продуктов перекисного окисления РН и других факторов. На основе полученных данных, разработана технология получения РН эмульгатора, который обеспечивает стабильность БАЭ и не вызывает побочных действий при внутривенном введении. Изучены физико-химические и медико-биологические свойства разработанного липидного эмульгатора. Предложена схема для удаления из липидного эмульгатора водорастворимых примесей и эндотоксинов [39-41].

2 Иммунохимическая активность липидов. Создание антигенов для диагностики *in vitro*.

После создания в Украине технологий получения РН субстанций и необходимостью организации производства высокоспецифичных и чувствительных антигенов (Ag) для диагностики инфекционных заболеваний, в частности сифилиса, начата разработка Ag на основе иммунохимически активных РН.

Хорошо известно, что при ряде инфекционных заболеваний и патологических состояний обнаруживаются противоллипидные антитела (Ig). Ig к РН встречаются у больных сифилисом, хроническими гепатитами С и В, туберкулезом, лейшманиозом, лептоспирозом и другими инфекциями [42]. Обнаружены Ig к РС, РНЕА, PHS, PHG, DPHG, РНІ. Есть сведения о Ig к РН у человека при аутоиммунных заболеваниях: антиРН синдроме, действие которого направлено против основных РН клеточных мембран и естественно против собственных клеток и тканей организма. Первоначально мы приступили к разработке липидных Ag для диагностики сифилиса. Для этого проведено изучение РН состава различных трепонем, что связано с тем, что именно при трепонемозах возникают противоллипидные Ig. Из трепонем были выделены различные фракции липидов и изучены их иммунохимические свойства. В ходе анализа результатов иммунохимической реакции, используемой для серодиагностики сифилиса, всегда возникает вопрос: почему антитела против DPG появляются у больных сифилисом или другими трепонемозами? Это, может быть, обусловлено структурой мембраны трепонемы, кото-

рая содержит DPG, PHEA, SPM, PC, Chol, PHS, нейтральные липиды, в то время как PC и Chol отсутствуют у большинства микроорганизмов. Вполне вероятно, что именно наличие в мембране трепонемы – DPG, PC и Chol вызывает у больных появление противоллипидных антител, специфичных к DPG. По-видимому, липидный Ag можно считать специфичным при диагностике сифилиса, т.к. по своей специфичности эти Ag не уступают белковым, полученным из тканевой или культуральной трепонемы. Для определения оптимального состава Ag нами были использованы, полученные в препаративных количествах DPG, PHEA, SPM, PC, Chol, PHS, из которых получали смеси различных липидов. Определение проводили в известной реакции преципитации с сыворотками больных сифилисом. Установлено, что высокой активностью обладал Ag, состоящий из DPG, PH и Chol, выделенные из природных источников. С помощью методов ПМР, [^{31}P]ЯМР, дифференциальной сканирующей калориметрии, электронной микроскопии изучена структура Ag и установлено, что препарат представляет собой многослойные везикулы, состоящие из большого числа бислоевых PH мембран с максимальным количеством DPG на поверхности бислоя при весовом соотношении последнего и PC от 1:9 до 1:6. Это стало одной из основных предпосылок конструирования высокоспецифичных и чувствительных Ag для диагностики сифилиса. Нарушение бислоевых структур Ag под действием PHEA, LPC, продуктов перекисного окисления липидов, как следует из спектров [^{31}P]ЯМР, приводит к появлению участков с гексагональной структурой, что в свою очередь вызывает неспецифические реакции при диагностике сифилиса. Показано, что DPG входит в состав частиц Ag в виде доменов, по-видимому, играющих роль Ag детерминант в структуре антигена, что сближает его с биологическими мембранами, в составе которых найден DPG, чаще всего располагающийся в виде доменов. На основании полученных данных созданы высокоспецифичные и чувствительные Ag для диагностики сифилиса, заменившие все существовавшие в Украине для этой цели липидные Ag. В настоящее время Ag указанного состава и структуры (кардиолипидные Ag – к/Ag) выпускаются и используются в Украине и России. Для осуществления их выпуска в промышленном масштабе использованы ранее разработанные способы получения PH. Предложенная структура к/ Ag представлена PC бислоевыми мембранами, в бислое которых располагается DPG. Для придания структуре «жесткости» в состав мембраны вводили Chol.

Применение к/Ag для диагностики сифилиса является не единственным примером диагностики различных заболеваний с помощью липидных антигенов Ag. Нами был изучен состав PH микобактерий туберкулеза штаммов: T-3480 и Dt/st (PHEA (26,0-35,7%), PHG (3,3-5,0%), PHI (13,0-15,5%), манноPHI (15,5-20,%), DPG (15,8-17,8%), неидентифицированные PH (7,0-9,6%) [43, 44]. Ag фракции микобактерий идентифицированы как PHI и манноPHI с высокой иммунохимической активностью. В состав Ag нами были

введены PC и Chol в установленных соотношениях. Показано, что манноPHI не дают перекрестных реакций с Ig против PHI, что вероятно свидетельствует о связи Ag активности с остатками маннозы, в то время как для PHI и других представителей PH – PHG, DRHG – антигенную активность связывают с частью молекулы PH, включающую фосфатидильный остаток с $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OH})$ -группировкой, присоединенной по метиленовой группе к фосфату. С помощью метода [^{31}P]ЯМР, дифференциальной сканирующей калориметрии, электронной микроскопии изучена структура антигена и показано, что Ag представляет собой многослойные везикулы, состоящие из большого числа бислоевых PH мембран с максимальным количеством манноPHI на поверхности бислоя при весовом соотношении последнего и PC 1:1. Введение Chol между молекулами PH придает всей липидной структуре значительную «жесткость», а также увеличивает размеры липидной структуры. Как видно из полученных данных эта структура очень близка к структуре к/Ag. Впервые нами показано, что PH-Ag микобактерий проявляет активность в реакциях *in vivo* на животных, предварительно сенсibilизированных культурой микобактерий [45-49]. Также изучена Ag активность липидов гонококка (PG, PHEA, DPG, а также ряд неидентифицированных PH) [50]. Обнаружено, что липидный Ag, выделенный из гонококка в смеси с Chol (соотношение липидов и Chol – 1:3), выявляет Ig в крови больных различными формами гонореи. Вводимый в Ag PC практически лишает его активности. Вероятно, PC вызывает изменение структуры AG, при этом уменьшается количество Ag детерминант иммунохимически активных липидов (PG, DPG) на поверхности Ag.

На примере к/Ag изучено влияние жирнокислотного состава и степени окисленности PH на структуру мембраны. Для изучения влияния жирнокислотного состава PH на иммунохимическую активность Ag были выделены DPG и PC из разных источников. Указанные PH определяют высокие иммунохимические свойства Ag для диагностики сифилиса. DPG трепонемы и дрожжевых клеток в основном представлены насыщенными жирными кислотами. В них присутствуют $\text{C}_{14:0}$, $\text{C}_{16:0}$, $\text{C}_{16:1}$, в то время как в препарате из сердечной мышцы большая часть жирных кислот представлена $\text{C}_{18:2}$. Ag изучали в указанных реакциях с сыворотками больных различными формами сифилиса и сыворотками здоровых людей, преимущественно доноров. Различий в иммунохимической активности DPG, выделенных из сердечной мышцы, трепонемы и дрожжевых клеток, не обнаружено. Ag отличались высокой специфичностью и чувствительностью. По-видимому, степень насыщенности жирных кислот не определяет иммунохимической активности в реакциях. Вероятно, для серодиагностики сифилиса в составе Ag можно использовать DPG, выделенный из любого указанного источника. Ag, состоящий из дрожжевого PC и DPG из трех указанных источников, в реакциях с комплементом отличался низкой иммунохимической активностью. В реакции преципитации такие Ag оказались вообще не-

пригодными, в них образовывались крупные конгломераты, которые легко было принять за комплекс Ag – Ig, учитываемый в этой реакции как положительный результат. Установлено, что РС с насыщенными связями в жирных кислотах образует отличные от бислоя структуры. Последнее приводит к нарушению взаимодействия DPG с поверхностью мембраны, а это в свою очередь значительно снижает иммунохимическую активность Ag [51]. В липидных Ag, используемых для массовой серодиагностики сифилиса, можно использовать DPG разной степени насыщенности. РС, являющийся обязательным компонентом Ag, должен содержать в основном ненасыщенные жирные кислоты. Оптимальным является использование DPG сердечной мышцы крупного рогатого скота и ЕРС, полученных в промышленных масштабах [52]. Впервые установлено, что увеличение степени окисленности Ag ухудшает его иммунохимические свойства. Кроме того, степень окисленности DPG влияет на иммунохимическую активность Ag меньше, чем степень окисленности РС. Это может быть связано с тем, что липидный Ag проявляет высокие иммунохимические свойства только при бислойной упаковке РН, а нарушение такой упаковки приводит к неспецифическим результатам. Так как РС в смеси РН составляет 83-90%, то, вероятно, именно этот РН обеспечивает в большей степени бислойную упаковку Ag. Проведены исследования иммунохимических свойств липидов [42, 53, 54]. К сожалению, несмотря на активность липидных антигенов в медицинскую практику вошел только к/Ag для диагностики сифилиса.

3. Создание липосомальных форм лекарственных препаратов.

Создание Ls систем является перспективным направлением фармацевтической технологии [55-58]. Применение Ls в качестве носителей лекарственных веществ позволяет повысить селективность их действия и снизить токсичность [59-62] при лечении злокачественных образований и внутриклеточных инфекций, когда оптимизация биораспределения сильнодействующих препаратов является решающим фактором для повышения их результативности и улучшения качества жизни пациента.

Наши многолетние исследования направлены на создание разноплановых Ls препаратов, исследование их фармакологических и физико-химических свойств, возможность клинического использования [63-69].

Ls обладают рядом преимуществ: пролонгируют действие введенного в организм АФИ; изменяют фармакокинетику АФИ, существенно повышая их фармакологическую эффективность; защищают лекарственные вещества от деградации; защищают здоровые клетки от токсического действия лекарственных препаратов; способны увеличивать биодоступность АФИ. Необходимо также отметить высокую эффективность Ls при использовании их в качестве адъювантов составе вакцин [60]. Значительное количество Ls препаратов представлено цитостатиками [60]. Высокая токсичность противоопухолевых препаратов лимитирует их применение в клинике и требует создания оригинальных форм доставки, которые

способны снизить токсическое влияние на организм человека. Одним из способов снижения токсичности является Ls форма противоопухолевых препаратов.

Показано, что эффективность использования Ls определяется их способностью оптимизировать фармакокинетику и биораспределение АФИ [60]. Возможность контролируемого применения лекарственных веществ предопределяет перспективность Ls препаратов. Важным преимуществом использования Ls является гибкость технологий их создания, позволяющая варьировать свойствами носителей лекарственных препаратов в зависимости от характера и локализации очага патологии.

В настоящее время существует четыре основных технологии получения Ls: 1) Ls технология Stealth; 2) технология непигелированных Ls; 3) технология DepoFoam; 4) технология термочувствительных Ls.

На мировом фармацевтическом рынке присутствует 45 Ls препаратов, причем 5 из них реализованы с нашим участием [60], которые с 1989 по 2007 г.г. (таблица 1) выпускаются на Харьковском предприятии «Биолек». Они конкурентны с зарубежными образцами, но, к сожалению, эти препараты представлены только на украинском рынке. Так, был сконструирован и внедрен первый отечественный Ls препарат антигипоксического действия – «Липин»; противоопухолевый препарат «Липодокс» – Ls форма доxorубина гидрохлорида (Dox); гепатопротектор – Ls форма препарата Антраль – «Лиолив»; Ls форма биофлавоноида кверцетина (Quer) – «Липофлафон», используемый в офтальмологии (глазные капли) и в кардиологии (инъекции) [70-75]. С 2010 по 2019 г.г. были предложены технологии получения Ls форм: иринокана гидрохлорида (Ir) [76], цитохрома C [77-82], доцетаксела (Doc) [83, 84], рифабутина [85], которые находятся на разных стадиях продвижения и использования в практической медицине и др. Кафедра биотехнологии, биофизики и аналитической химии НТУ «ХПИ» занимается созданием Ls препаратов. С 2008 г по 2020 на кафедре были разработаны технологии получения Ls форм липофильных антиоксидантов (коэнзима Q10 и куркумина (Cur), канд. фарм. н. Шахмаев А.Е., аспирант Пилипенко Д.М.) с использованием метода липидной пленки [86-91]. Необходимо отметить, что во всех разработанных препаратах в качестве мембранообразующего РН использован ЕРС, полученный по разработанной нами технологии. Разработанные технологические схемы были апробированы на фармацевтических предприятиях Украины. Все предложенные препараты получены по технологии непигелированных Ls. Следует упомянуть «Аминофосфатид», представляющий дисперсию, состоящую из сульфоллипидов спинного мозга КРС. Было обнаружено, что эти Ls предотвращают комплемент-зависимый гемолиз [92-95]. Дальнейшие исследования на модельных системах открыли, что фармакофором является гидрофобный скелет с двумя отрицательными зарядами на расстоянии около 1,4 нм [96].

В ходе работ по созданию лекарственных Ls препаратов был накоплен значительный опыт по их разработке и промышленному производству. Данные

об эффективности и безопасности Ls препаратов, полученные на лабораторном уровне, часто не поддаются воспроизводству в условиях промышленного производства. Это в значительной степени объясняется тем, что физико-химические свойства Ls, полученных в малом масштабе, не воспроизводятся в условиях промышленного получения. Хотя размеры и электрический заряд Ls измеряются и достаточно четко указываются в методах, в большинстве разработок по получению Ls однородность липидных компонентов, экспозиция биохимически важных функциональных

групп на наружной поверхности Ls, фиксированная толщина водного слоя, число липидных бислоев и т.д. зависит от масштаба производства. Кроме того, свойства Ls во многом определяются присутствием в них Chol, жирнокислотным составом PH, наличием тех или иных доменов липидов в структуре мембраны. Стабильность Ls в значительной степени зависит от режимов замораживания и лиофилизации, жирнокислотного состава PH (должны быть минимально окислены по двойным связям), размера и заряда Ls.

Таблица 1 – Характеристика предложенных липосомальных лекарственных форм

Название препарата и способ введения	Назначение препарата	Состав	Метод получения	Стадия реализации
Липин, инъекционный, в/в	Кардиология и пульмонология	ЕРС, лактоза	I	Зарегистрирован в Украине 1991 г.
Липодокс, инъекционный, в/в	Онкология	Dox, ЕРС, Chol, лактоза	II	Зарегистрирован в Украине 1994 г.
Лиолив, инъекционный, в/в	Гепатопротектор	Антраль, ЕРС, лактоза	I	Зарегистрирован в Украине 2003 г.
Липофлавор, инъекционный, в/в	Кардиология	Quer, ЕРС, лактоза	I	Зарегистрирован в Украине 2006 г.
Липофлавор, глазные капли	Офтальмология	Quer, ЕРС, лактоза	I	Зарегистрирован в Украине 2007 г.
Цитохром С, инъекционный, в/в; глазные капли	Кардиология, офтальмология	Цитохром С, ЕРС, DPHG, лактоза	III	Доклинические и клинические исследования
Иринотанк, инъекционный, в/в	Онкология	Ig, ЕРС, Chol, лактоза	II	Доклинические и клинические исследования
Рифампицин, инъекционный, в/в	Лечение туберкулезной инфекции	Рифампицин, SPE, лактоза	I	Доклинические и клинические исследования
Доцетаксел, инъекционный, в/в	Онкология	Dox, ЕРС, DPG, лактоза	I	Доклинические и клинические исследования

* I – гидратация липидной пленки, гомогенизация высокого давления; II – гидратация липидной пленки, гомогенизация высокого давления, метод химического градиента; III – гидратация липидной пленки, гомогенизация высокого давления, химическая связь.

4. Технологические аспекты получения липосом. Нами предложена технологическая платформа получения Ls лекарственных препаратов различной направленности [97-102].

Получение Ls проводят при растворении PH в водном растворителе. При этом образуются структуры, похожие на «капусту», – крупные многослойные везикулы (large multilamellar vesicle), достигающие размера нескольких микрон (как это было показано нами при разработке к/Ag для диагностики сифилиса). Полученные многослойные везикулы путем обработки экструзией превращаются в малые однослойные везикулы (small unilamellar vesicle) – Ls, образованные единственным бислоем, с размером от 30 нм до 200 нм.

Предложенная схема получения Ls препаратов сводится к следующим стадиям:

– **получение липидной пленки**, содержащей липофильный АФИ (при температуре 37-43 °С в и при упаривании раствора в вакууме);

– **получение многослойных везикул** (эмульгирование пленки в соответствующем буферном растворе; при получении везикул необходимо учитывать ряд факторов: температуру, величину рН и ионную силу буфера, концентрацию липидов, соотношение липидов и АФИ, физико-химические свойства, используе-

мых компонентов);

– **получение Ls** по одному из известных методов (экструзия, ультразвуковая обработка, инъекция и др.). **Экструзия** является одним из наиболее используемых методов получения Ls. Данный процесс осуществляется в гомогенизаторах высокого давления, в результате происходит разрушение крупных мицелл при пропускании липидной эмульсии под высоким давлением через специальный клапан при температуре выше фазового перехода PH, используемых в составе Ls. Преимуществом этого метода является стандартность состава Ls, высокая производительность метода, минимальное окисление и гидролиз PH, сохранность АФИ, стабильность Ls. Существенное значение имеет наличие стандартного промышленного оборудования для работ под высоким давлением и получение препарата в асептических условиях в закрытом режиме, при этом в ходе процесса возможен контроль значений температуры и давления. Технология с использованием экструзии позволяет получить Ls стандартного состава, представленные частицами с размером 30-200 нм как до лиофилизации, так и после лиофилизации. Количество циклов экструзии является критичным, поскольку нами установлено, что в ходе работ нередко увеличение цикличности или давления приводит к нестабильности Ls, увеличению их

размеров или слиянию. Контроль процесса экструзии необходимо оценивать по размеру Ls, и при увеличении этого параметра процесс прекращают. При получении Ls препаратов использовалось давление от 500 до 1500 атм в зависимости от состава Ls. Конкретное значение величины давления должно устанавливаться в каждом конкретном случае с учетом использования липидного состава, химической структуры АФИ, величины рН, заряда и т.д. Важным фактором является введение криопротекторов в состав препаратов. Определяющее значение при этом имеют химическая структура криопротектора, его концентрация, форма введения и момент введения в процессе экструзии, т.е. при каком уже присутствующем в препарате размере Ls производить его добавление, т.к. некоторые протекторы углеводной природы (например, лактоза или трегалоза) могут на первом этапе привести к нежелательному изменению размера Ls и снизить включение в них АФИ. При этом особое внимание нужно уделять достижению необходимого размера Ls и исключению их агрегации;

– **включение АФИ в Ls** может реализоваться несколькими методами:

1) образованием липидной пленки с включением в неё липофильной АФИ с последующей гидратацией в водной среде;

2) гидратация липидной пленки водным или буферным раствором, содержащим АФИ;

3) методом химического градиента ионов, который включает получение липидной пленки и её гидратацию буферным раствором, содержащим компоненты, реагирующие путем обмена ионов или комплексообразования с АФИ. После получения Ls внешний буфер заменяют на нейтральный. При добавлении АФИ к таким Ls, он за счет диффузии проходит во внутренне пространство наночастиц через рН мембрану и связывается с компонентами внутреннего буфера. После связывания внутри Ls, активное вещество теряет способность выходить во внешний буфер, тем самым, смещая равновесие «вещество внутри Ls ↔ вещество снаружи Ls» в сторону инкапсулированной формы;

4) использование АФИ, который может взаимодействовать с компонентами мембраны Ls с образованием комплекса за счет образования химической связи между компонентом бислоя Ls и АФИ (табл.1); В качестве примера приводим метод получения Ls формы иринотекана гидрохлорида с градиентом рН (рис 1). В качестве мембраны Ls использовали ЕРС и Chol в установленных соотношениях и концентрациях. Липидную пленку гидратировали буферным раствором с рН около 2,0. Ls получали методом экструзии. Были получены Ls с размерами около 150 нм. Затем внешний кислый буфер заменяли на нейтральный фосфатный буфер. Замена наружного буфера проводится методом ультрафильтрации. Определяющими условиями при проведении процесса являются: температура, объемы раствора для промывания и нейтрального буфера, ионная сила растворов. При добавлении к таким Ls – водного раствора Ig в концентрации от 1 до 5 мг/мл, цитостатик за счет диффузии

проходит во внутренне пространство Ls через Chol-PC мембрану и связывается с компонентами внутреннего буфера. После связывания внутри Ls, Ig теряет способность «возвращения» во внешний буфер, тем самым, смещая равновесие «Ig внутри Ls ↔ Ig снаружи Ls» в сторону инкапсулированной формы. Определяющими при включении субстанции в Ls являются: температура и величина рН проведения процесса, ионная сила и время взаимодействия компонентов и ряд других факторов [103-106]. С целью стабилизации продукта его подвергают лиофилизации в присутствии криопротектора. В качестве криопротекторов исследовали растворы лактозы или трегалозы в различных концентрациях – от 3 до 8%. Включение Ig в Ls составляет от 85 до 95% (до лиофилизации) и 80-85% после лиофилизации.

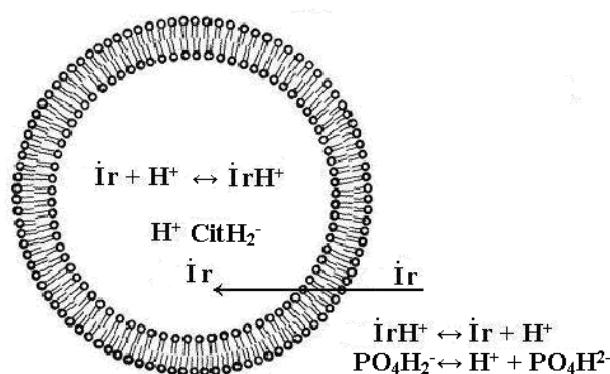


Рисунок 1 – Схема процесса инкапсуляции Ig в Ls при создании «градиента рН» на липидной мембране

– **отделение не включенного в липосомы АФИ** (методами диафильтрации, ультрафильтрации, гель-хроматографии и др.);

– **осветляющая и стерилизующая фильтрация** (через каскад мембранных фильтров от 1,2 мкм до 0,22 мкм);

– **разлив препарата в емкости; замораживание, лиофилизация, герметизация препарата в атмосфере инертного газа.** Проведение процесса лиофилизации определяется рядом факторов: величиной и зарядом Ls, рН составом и физико-химическими свойствами вводимого в них вещества, структурой бислоя и другими факторами. Вследствие этого, режим лиофилизации необходимо определять для каждого предлагаемого препарата;

– **контроль Ls препарата.** При изучении качественных показателей Ls препаратов (как в процессе изготовления, так и готового препарата) мы исходили из определения трех групп показателей:

I – показатели, характеризующие свойства АФИ препарата (Dос, антраля, Queg, амфотерицина В, Dос, коэнзима Q10, Cиг и др.), вспомогательных веществ: липидов (РС, DPG, Chol и др.), криопротекторов и стабилизаторов (лактоза, трегалоза, витамин Е и др.);

II – показатели качества, характеризующие готовую форму препарата (стерильность, величина рН, аномальная токсичность, пирогенность (эндотоксины));

III – показатели, характеризующие свойства Ls (включение АФИ, размер, zeta-потенциал Ls и др.). Испытания должны затрагивать те свойства продукта, которые подвержены изменениям при хранении и могут влиять на качество готового препарата, причем методы количественного определения должны позволять характеризовать стабильность. Особое внимание необходимо уделять профилю новых продуктов, образующихся при деградации (разложении) компонентов препарата. В этом случае новые продукты разложения необходимо квалифицировать. Так, например, должны быть идентифицированы и указаны граничные количества образующихся примесей, например, для РС (ЛРН или свободные жирные кислоты), для Дос (агликоны или другие продукты разложения). Испытания должны указать на те свойства, которые подвержены изменению при технологии получения препаратов или при их хранении и могут влиять на качество Ls препаратов, их эффективность и безопасность применения. Важным вопросом является разработка метода определения количества включенного в Ls лекарственного средства, причем такие определения должны проводиться как в процессе изготовления Ls их лиофилизации, так и при хранении препарата в течение срока его годности. Этот вопрос должен решаться для каждого вида Ls непосредственно исследователем, при этом валидация является обязательным условием его использования. Предложены основные принципы стандартизации и контроля Ls лекарственных средств [107, 108].

В Украине накоплен значительный объем данных об эффективности Ls лекарственных препаратов: Ls форма ЕРС «Липин» используется в пульмонологии, кардиологии, акушерстве, стоматологии и других направлениях медицины [109-117], Ls форма Дос – «Липодокс» используется при лечении опухолевых заболеваний: лимфогранулематоза, неходжкинских лимфом [118-123]; Ls формы Антраля – «Лиолив» – гепатопротектор [124-126]; Ls форма Quer – «Липофлавон» используется в офтальмологии и кардиологии [127-134].

Сфера применения бионанотехнологий в этой области расширяется и уже сейчас может представлять интерес для практической медицины и бизнеса. И хотя проблемы в этой области еще далеки от завершенных, уже сейчас очевидно, что это направление позволит в перспективе поднять на новый уровень разработки методов для диагностики и лечения болезней человека, и при этом необходимо отметить, что биотехнологические исследования в области фосфолипидов и липосомальных форм являются основой этого направления [60, 135].

В заключение необходимо отметить, что представленные данные получены за период с 1975 по 2020 г.г. несколькими группами ученых и специалистов-технологов: группа сотрудников ЗАО «Биолек»: д. фарм. наук., проф. Сенников Г.А. (1938-1991) д. фарм. н. Краснопольский Ю.М., Гольбец И.И. (1930-1991), Темиров Ю.П., к. хим. н. Орлова Г.Л., Пинчук А.Н., Мезин И.А., Мензелева Р.Ф., Иванова Н.Н., Прохоров В.В., Кацай А.Л., д. фарм. н. Стадниченко

А.В. и др.; группа д. биол. н., проф., академик АМН Украины Стефанова А.В. (1950-2007), д. хим. н. Григорьева А.С., канд. хим. н. Коначович Н.Ф., д. ф. н. Соловьев А.И., д. фарм. н. Хромов А.С. и др.; группа д. хим. н., проф. академик РАН Швеца В.И. (1936-2019), д. хим. н., проф. Каплун А.П., Степанов А.Е., Василенко И.А., к. хим. н., доц. Сорокоумова Г.М. и др.

Список литературы

1. Швеца В.И., Северин Е.С., Кубатиев А.А. и др. Фундаментальные и прикладные исследования в области липидологии. *НБИКС-Наука. Технология*. 2018. Т. 2, № 5. С. 107-120.
2. Швеца В.И., Краснопольский Ю.М. Липиды в лекарственных препаратах. *Хим.-фарм. ж.* 1987. № 1. С. 17-26.
3. Швеца В.И., Краснопольский Ю.М. Липиды в лекарственных препаратах. *Вестник АМН СССР*. 1990. № 6. С. 19-28.
4. Швеца В.И., Краснопольский Ю.М., Степанов А.Е. Биотехнологические направления в создании лекарственных и диагностических препаратов липидной природы. *Вопр. мед. химии*. 1997. Т. 43, № 5. С. 416-424.
5. Степанов А.Е., Краснопольский Ю.М., Швеца В.И. *Физиологически активные липиды*. М.: Наука. 1991. 136 с.
6. Межова И.В., Швеца В.И., Клящицкий Б.А. и др. Авт. свидетельство СССР. № 1284981. *Способ выделения анионных фосфолипидов*. 1987.
7. Клящицкий Б.А., Межова И.В., Старкова Э.П., Краснопольский Ю.М., Новый хроматографический метод препаративного выделения фосфатидилинозита и других анионных фосфолипидов. *Антибиотики и химиотерапия*. 1988. Т. 33, № 6. С. 429-431.
8. Клящицкий Б.А., Межова И.В., Старкова Э.П. и др. Препаративное выделение анионных фосфолипидов из природных источников с использованием хроматографии на адсорбентах, содержащих первичные аминогруппы. *Биотехнология*. 1989. Т.5, № 1. С. 27-36.
9. Klyashchitsky B.A., Mezova I.V., Krasnopolsky Yu. M., Shvets V.I. Preparative isolation of Polyphosphoinositides and other Anionic phospholipids from Natural Sources Using Chromatography on Adsorbents Containing Primary Amino Groups. *Biotechnology and applied Biochemistry*. 1991. V. 14. P. 180-192.
10. Межова И.В., Швеца В.И., Клящицкий Б.А. и др. Авт. свидетельство СССР. № 1284981. *Способ выделения анионных фосфолипидов*. 1987.
11. Мензелева Г.К., Мензеев Р.Ф., Сенников Г.А. и др. Авт. свидетельство СССР. № 1615915. *Способ получения фосфатидилэтанолamina*. 1990.
12. Мензелева Г.К., Мензеев Р.Ф., Темиров Ю.П. и др. Авт. свидетельство СССР. № 1558215. *Способ получения фосфатидилсерина*. 1988.
13. Пинчук А.Н., Швеца В.И., Сенников Г.А., Краснопольский Ю.М. Авт. свидетельство СССР. № 1624741. *Способ получения сфингомиелина*. 1988.
14. Краснопольский Ю.М. *Исследование роли липидов и белков в иммунохимических реакциях: авт. дис. на соиск. уч. канд. хим. н.* Москва, 1981. 23 с.
15. Куликов В.И., Костромина Л.Ю., Иванова Н.Н., Краснопольский Ю.М. Авт. свидетельство СССР. № 1483900. *Способ получения фактора активации тромбоцитов*. 1989.
16. Василенко И. А., Краснопольский Ю.М., Сенников Г.А., Швеца В.И. Проблемы и перспективы производства фосфолипидов. *Хим.-фарм. ж.* 1998. Т.32, № 5. С. 9-15.
17. Швеца В. И., Сенников Г.А., Гольбец И.И. та ін. Одержання очищеного лецитину. *Фармац. ж.* 1977. № 4. С.79-81.
18. Мезин И.А., Мензеев Р.Ф., Мензелева Г.К. и др. Комплексное препаративное получение липидных препаратов из мозговой ткани. *Биол. мемб.* 1992. Т. 9, № 3. С. 301-307.
19. Mezin I.A., Menzeleeva G.K., Menzeleev R.F. et al. Complex Preparative isolation of lipids from bovine brain. *Biol. Membr.* 1992. V. 6. N 3. P. 395-406.
20. Краснопольский Ю.М., Сенников И.Г., Мензеев Р.Ф., Швеца В.И. Гангліозиди у складі лікарських засобів. *Фармац. ж.* 1992. № 1. С. 49-55.
21. Дудниченко А.С., Мензеев Р.Ф., Краснопольский Ю.М. Гангліозиди як опухольові антигени. *Експерим. онкологія*. 1994.

- № 16. С. 297-304.
22. Menzelev R.F., Krasnopolsky Yu.M., Zvonkova E.N., Svetz V.I. Preparative separations of ganglioside GM3 by high-performance liquid chromatography. *J. of Chromatography*. 1994. V. 678. P. 183-187.
 23. Мензелев Р.Ф., Мензелева Г.К., Темиров Ю.П. и др. Патент № 2065306 РФ. *Способ получения ганглиозида GM3*. 1993.
 24. Мензелев Р.Ф., Мензелева Г.К., Темиров Ю.П. и др. Патент № 2371 України. *Спосіб одержання ганглиозида GM3*. 1994.
 25. Мензелев Р.Ф., Смирнова Г.П., Чекарева Н.В. и др. Ганглиозид GM3 из эритроцитов лошади: структура и влияние на пролиферацию клеток. *Биоорганическая химия*. 1993. Т. 19, № 8. С. 817-824.
 26. Божков А.И., Краснополяский Ю.М., Асадова М.К. и др. Влияние экзогенных липидов на функциональную активность печени при экспериментальном гепатите. *Вопр. мед. химии*. 1993, № 1. С.41-43.
 27. Мензелев Р.Ф., Смирнова Г.П., Чекарева Н.В. и др. Ганглиозид GM3 из эритроцитов лошади: структура и влияние на пролиферацию клеток. *Биоорганическая химия*. 1993. Т. 19, № 8. С. 817-824.
 28. Мезин И.А., Мензелев Р.Ф., Мензелева Г.К. и др. Авт. свидетельство СССР. № 1647960. *Способ получения ганглиозидов*. 1991.
 29. Мезин И. А., Мензелев Р.Ф., Звонкова Е.Н. и др. Очистка столбчатого токсина аффинной хроматографией на обращено-фазовых сорбентах с адсорбированными ганглиозидами. *Биотехнология*. 1992. № 4. С. 22-25.
 30. Богдашин И.В., Швеи В.И., Краснополяский Ю.М., Фукс Б.Б. Исследование действия некоторых ганглиозидов и фосфолипидов на чувствительность опухолевых клеток к цитостатическому и мембранотоксическому действию селезеночных эффекторов. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1985. Т. 50, № 8. С. 237-239.
 31. Краснополяский Ю.М., Швеи В.И. Исследования действия некоторых ганглиозидов на резистентность мышей к вирусу шешенства. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1987. № 12. С. 698-699.
 32. Константинова И.В., Подчерняева Р.Я., Швеи В.И. и др. Эффект липидных иммуномодуляторов/ганглиозидов и фосфолипидов при экспериментальной гриппозной инфекции у мышей. *Клеточные основы противооп. иммунитета. Гибридомы. Тезисы докл. Всесоюзного симпозиума М.*, 1985. С. 40-42.
 33. Shifman M.I., Shulyak L.I., Krasnopolsky Y.M. The effect of gangliosides upon recovery of function of aspartate/glutamatergic synapses in striatum after lesion of rat sensorimotor cortex. *2nd international symposium – Transplantation and Regeneration in Central Nervous system, Czechoslovakia*, 1989. P. 86.
 34. Дудниченко А.С., Мензелев Р.Ф., Краснополяский Ю.М. Ганглиозиды как опухолевые антигены. *Эксперим. онкология*. 1994. № 16. С. 297-304.
 35. Мензелев Р.Ф., Божков А.И., Звонкова Е.Н. и др. Усиление пролиферации клеток печени ганглиозидом GM3. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1995. № 4. С. 427-430.
 36. Сенников Г.А., Темиров Ю.П., Гольбец И.И. и др. Липиды – эмульгаторы биологически активных эмульсий. *Фторуглеродные газопереносящие среды*. Пушино, 1984. С. 115-119.
 37. Темиров Ю.П., Краснополяский Ю.М., Сенников Г.А. та ін. Липіди – емульгатори біологічно активних емульсій. *Фармацевт. ж.* 1984. № 6. С. 42-45.
 38. Темиров Ю.П., Краснополяский Ю.М., Сенников Г.А. та ін. Липіди – емульгатори біологічно активних емульсій. *Фармацевт. ж.* 1985. № 4. С. 59-61.
 39. Хлябич Г.Н., Сенников Г.А., Темиров Ю.П. и др. Авт. свидетельство СССР. № 1062923. *Способ получения фосфолипидов*. 1983.
 40. Сенников Г.А., Краснополяский Ю.М., Орлова Г.Л. и др. Авт. свидетельство СССР. № 1497807. *Способ получения фосфолипидов*. 1989.
 41. Оксинюид О.Э., Захаров В.А., Сидяров Д.П. и др. Патент № 2026072 РФ. *Средство для стимуляции репаративных процессов*. 1995.
 42. Швеи В.И., Краснополяский Ю.М. Основные направления иммунохимии липидов. *Укр. биохим. ж.* 1984. Т.56, № 3, С. 254-263.
 43. Краснополяский Ю.М., Гольбец И.И., Сенников Г.А. и др. Антигенная активность фосфолипидов микобактерий. *Пробл. тубер.* 1985. № 11. С. 55-58.
 44. Краснополяский Ю.М., Гольбец И.И., Орлова Г.Л. и др. Авт. свидетельство № 1218523 СССР. *Способ получения антигена из микобактерий*. 1985.
 45. Гольбец И.И., Краснополяский Ю.М., Орлова Г.Л. и др. О химическом составе производственных липидных кардиолипидных антигенов. *Химия и технология органических производств. Межевзювский сборник*. 1977. Т. 7, № 2. С. 24-26.
 46. Сенников Г.А., Гольбец И.И., Краснополяский Ю.М., Орлова Г.Л. Хімічні критерії в оцінці якості кардіоліпінного антигену, що використовується у серодіагностиці сифілісу. *Фармацевт. ж.* 1977. № 3. С. 57-60.
 47. Сенников Г.А., Швеи В.И., Резникова Л.С. и др. Изучение оптимального состава кардиолипидного антигена для серодиагностики сифилиса. *Вест. дерматол. и венерол.* 1978. № 7. С. 48-52.
 48. Василенко И.А., Чупин В.В., Краснополяский Ю.М. и др. Взаимосвязь структуры и свойств кардиолипидного антигена. *Хим-фарм. ж.* 1981. Т. 15, № 2. С. 14-18.
 49. Краснополяский Ю.М., Орлова Г.Л., Гольбец И.И. и др. Конструирование липидных диагностических препаратов. *Хим-фарм. ж.* 1983. Т. 17, № 4. С. 401-410.
 50. Краснополяский Ю.М., Гольбец И.И., Сенников Г.А., Швеи В.И. Липидный состав гоноккока Нейссера. *Вест. дерматол. и венерол.* 1982. № 12. С. 36-38.
 51. Краснополяский Ю.М., Гольбец И.И., Орлова Г.Л. и др. Влияние жирнокислотного состава и степени окисленности липидов на иммунохимическую активность кардиолипидных антигенов. *Вест. дерматол. и венерол.* 1986. № 8. С. 51-56.
 52. Швеи В.И., Краснополяский Ю.М., Степанов А.Е. Биотехнологические направления в создании лекарственных и диагностических препаратов липидной природы. *Вопр. мед. химии*. 1997. Т. 43, № 5. С. 416-424.
 53. Краснополяский Ю.М., Орлова Г.Л., Гольбец И.И. и др. К вопросу об иммуногенности липидов. *Химия и технология органических производств. Межевзювский сборник*. 1979. Т. 9, № 2. С. 80-85.
 54. Краснополяский Ю.М., Гольбец И.И., Сенников Г.А., Швеи В.И. Иммунохимия липидов. *Хим.-фарм. ж.* 1981. Т. 15, № 7, С. 13-25.
 55. Bubake U., Doppalapudi S., Kommineni N., Khan W. Liposomal Formulation in clinical use: An updated Review. *Pharmaceutics*. 2017. V.9, № 2. P. 12-26.
 56. Eldem T., Eldem B. Ocular drug, Gene and Cellular Delivery Systems and Advanced Therapy Medicinal Products. *Turk J. ophthalmol.* 2018. V. 48. P. 132-141.
 57. Dubald M., Bourgeois S., Andrieu V., Fessi H. Ophthalmic Drug Delivery Systems for Antibiotherapy A Review. *Pharmaceutics*. 2018. V. 10, № 1. P. 10-41.
 58. Krasnopolskii Yu.M., Grigor'eva A.S., Katsai A.G. et al. Technologies and perspectives of liposomal Drug Application in clinical practice. *Rossiiskie Nanotekhnologii*. 2017. V. 12, № 7–8. P. 449-458.
 59. Краснополяский Ю.М., Дудниченко А.С., Швеи В.И. *Фармацевтическая биотехнология: Бионанотехнология в фармации и медицине*. Х.: НТУ «ХПИ», 2011. 227 с.
 60. Швеи В.И., Краснополяский Ю.М., Сорокоумова Г.М. *Липосомальные формы лекарственных препаратов: технологические особенности получения и применение в клинике*. М.: Ремедиум, 2016. 200 с.
 61. Стадниченко А.В., Дудниченко А.С., Краснополяский Ю.М. *Липосомальные противоопухолевые препараты*. Х.: «Мадрид», 2018. 256 с.
 62. Пилипенко Д.М., Звягинцева О.В., Краснополяский Ю.М. *Нанобиотехнологические формы гидрофобных антиоксидантов: научные основы получения, фармакологические и терапевтические свойства: в монографии «Актуальные проблемы биотехнологии и биоинженерии»* Х.: «Мадрид», 2019. С. 9-72.
 63. Краснополяский Ю.М. *У истоков нового направления фармакологии – липосомафармакологии*. В кн. *Олександр Стефанов, Людина, яка виправдала покликання*. К.: «Авиценна», 2010. С. 82-84.
 64. Krasnopolskii Y.M., Balabanyan V.Y., Shobolov D.L., Shvets V.I. Prospective clinical Applications of Nanosized Drugs. *Russian J. of General Chemistry*. 2013. V. 83, № 12. P. 2524-2540.
 65. Shvets V.I., Kaplun A.P., Krasnopolsky Yu.M. et al. From Liposomes of the 1970s to 21st Century Nanobiotechnology.

- Nanotechnologies in Russia*. 2008. V.3, № 11-12. P. 643-655.
66. Каплун А.П., Ле Банг Шон, Краснополяский Ю.М., Швець В.И. Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ. *Вопр. мед. химии*. 1999. Т. 45, № 1. С. 3-12.
 67. Grigoryeva G.S., Stefanov A.V., Konakhoych N.F., et al. Physical-chemical grounds of the membrane tropic factors in mechanism of the liposomal medicines action. *International liposome society "Progress in drug and vaccine delivery"* London, 2005. P. 50-54.
 68. Grigoryeva G.S., Stefanov A.V., Konakhoych N.F., Krasnopolsky Yu.M., Pasechnikova N.V. Liposomal formulation for application on ophthalmology. *International liposome society "Progress in drug and vaccine delivery"* London, 2006. P. 38-39.
 69. Швець В.И., Сорокоумова Г.М., Лютик А.И. и др. Научная школа академика В.И. Швеца. Бионанофармацевтические технологии инновационных лекарственных препаратов направленного действия и подготовка кадров. *Тонкие хим. технол.* 2017. Т. 12, № 6. С. 5-31.
 70. Григор'єва А.С., Коначович Н.Ф., Стефанов А.В. и др. Патент № 46528 України. *Спосіб отримання ліпосомального гепатопротекторного засобу*. 2005.
 71. Стефанов А.В., Теміров Ю.П., Краснополяский Ю.М. Патент № 5654 України. *Спосіб одержання ліпосомального препарату*. 1994.
 72. Григор'єва А.С., Коначович Н.Ф., Стефанов А.В. и др. Патент № 46528 України. *Спосіб отримання ліпосомального гепатопротекторного засобу*. 2005.
 73. Григор'єва Г.С., Краснополяский Ю.М., Коначович Н.Ф., Пасечникова Н.В. Патент № 111762 України. *Спосіб отримання фармакологічно активного ліпосомального засобу, що містить кверцетин*. 2016.
 74. Шоболов Д.Л., Краснополяский Ю.М., Ульянов А.М. и др. Евразийский патент № 021352 *Способ получения липосомальной формы кверцетина*. 2015.
 75. Дудниченко А.С., Теміров Ю.П., Швець В.И., Краснополяский Ю.М. Патент № 64591 України. *Спосіб одержання ліпосомальної форми протистулінного антибіотика*. 2006.
 76. Шоболов Д.Л., Краснополяский Ю.М., Ульянов А.М. и др. Евразийский патент № 023179. *Способ получения липосомальной формы иринотекана*. 2016.
 77. Григор'єва Г.С., Кацай О.Г., Краснополяский Ю.М., та ін. Патент № 118583 України. *Спосіб отримання фармакологічно активної ліпосомальної композиції, що містить цитохром С, та ліпосомальна композиція, отримана таким способом*. 2019.
 78. Шоболов Д.Л., Краснополяский Ю.М., Ульянов А.М. и др. Евразийский патент № 022183. *Способ получения липосомальной формы Цитохрома С*. 2015.
 79. Katsai O., Ruban O., Krasnopolskiy Y. "Quality-by-Design" approach to the development of a dosage form the liposomal delivery system of cytochrome C. *Pharmakeftiki*. 2018. Т. 30, № 1. P. 76-87.
 80. Katsai O.G., Ruban O.A., Krasnopolskiy Y.M. Preparation and in-vivo evaluation of cytochrome C-containing liposomes. *Pharmazie. An International J. of Pharmaceutical Sciences*. 2017. V. 72, № 12. P. 736-740.
 81. Кацай О.Г., Рубан О.А., Краснополяский Ю.М. Влияние состава липосом на степень инкапсуляции и размер частиц при создании липосомальной формы цитохрома С. *Scientific J. ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. Т. 4, № 8. С. 32-36.
 82. Пилипенко Д., Кацай А.Г., Прохоров В.В. и др. Исследования антиаритмической активности липосомальной формы цитохрома С. *Scientific J. ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. Т. 3, № 7. С. 54-57.
 83. Krasnopolsky Y.M., Dudnichenko A.S. Experimental study of liposomal docetaxel incorporation and stability. *Experimental Oncology*. 2017. V. 39, № 2. P. 121-123.
 84. Шоболов Д.Л., Краснополяский Ю.М., Ульянов А.М. и др. Евразийский патент № 022182. *Способ получения липосомальной формы доцетаксела*. 2015.
 85. Шоболов Д.Л., Краснополяский Ю.М., Ульянов А.М. и др. Евразийский патент № 023080. *Способ получения ингаляционной липосомальной формы рифабутина*. 2016.
 86. Shakhmaiev A.E., Gorbach T.V., Vobritskaya L.A., Krasnopolsky Yu.M. Preparation and cardioprotective effect analysis of liposomal coenzyme Q10. *The Pharma Innovation J*. 2015 V. 4, № 9. P. 22-26.
 87. Шахмаев А.Е., Волчик И.В., Краснополяский Ю.М. Изучение фармакологической активности препарата, содержащего гидрофобные биологически активные компоненты. *Укр. биофарм. ж.* 2013. № 4. С. 40-44.
 88. Шахмаев А.Е., Горбач Т.В., Волчик И. В., Краснополяский Ю.М. Створення ліпосомальної форми гідрофобного антиоксиданту убіхінону. *Фармаком*. 2014. № 3. С. 27-35.;
 89. Shakhmaiev A.E., Gorbach T.V., Vobritskaya L.A., Krasnopolsky Yu.M. Preparation and cardioprotective effect analysis of liposomal coenzyme Q10. *The Pharma Innovation J*. 2015. V. 4, № 9. P. 22-26.
 90. Pylypenko D.M., Gorbach T.V., Katsai O.G. et al. A Study of Oxidative Stress Markers when Using the Liposomal Antioxidant Complex. *Pharmakeftiki*. 2019. V. 31, № 1. P. 40-47.
 91. Pylypenko D., Prochorov V., Dudnichenko O., Krasnopolsky Y. Nanobiotechnological obtaininig of liposomal forms of antioxidant preparations based on bioflavonoide. *Scientific J. ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. Т. 6, № 22. P. 11-15.
 92. Иванова Н.Н., Краснополяский Ю.М., Сенников Г.А., Швець В.И. Изучение оптимального состава фосфолипидной смеси, обладающей антигемолитической активностью. *Вопр. мед. химии*. 1984. Т. 30, № 2. С. 71-74.
 93. Иванова Н.Н., Краснополяский Ю.М., Сенников Г.А. Антигемолитическая активность липосом. В сб. «Липосомы, применение в биологии и медицине». Наука, 1985. С. 73-77.
 94. Каплун А.П. Бурделев О.О., Иванова Н.Н. и др. Ингибирование комплемент-зависимого гемолиза липосомами, содержащими цереброзидсульфат. *Биоорг. хим.* 2000. Т. 26, № 1. С. 68-77.
 95. Ivanova N.N., Kaplun A.P., Krasnopolsky Yu.M. et al. The inhibition of complement-dependent hemolysis by liposomes. *Fifth international conference. Liposome advances*. 2001. P. 102.
 96. Kaplun A.P., Ivanova N.N., Krasnopolsky Yu.M. et al Hard charged liposomes ingibit complement induced haemolysis. *The 24-th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials procedign*. Stockholm, 1997. P. 757-758.
 97. Краснополяский Ю.М., Степанов А.Е., Швець В.И. Технологические аспекты получения липосомальных препаратов в условиях GMP. *Биофармац. ж.* 2009. Т. 1, № 3. С. 18-29.
 98. Краснополяский Ю.М., Степанов А.Е., Швець В.И. Липидная технологическая платформа для создания новых лекарственных форм и транспорта фармацевтических субстанций. *Биофармац. ж.* 2011. Т. 3, № 2. С. 10-18.
 99. Shvets V.I., Kaplun A.P., Krasnopolsky Yu.M. et al From Liposomes of the 1970s to 21st Century Nanobiotechnology. *Nanotechnologies in Russia*. 2008. V.3, № 11-12. P. 643-655.
 100. Краснополяский Ю.М., Швець В.И. Технологические принципы получения липосомальных лекарственных препаратов и их применение в клинике. *Нанотехнол. и охрана здоровья* 2013. Т. 5, № 2(15). С. 10-18.
 101. Yu.M. Krasnopolskii, A.S. Grigor'eva, A.G. Katsai et al. Technologies and perspectives of liposomal Drug Application in clinical practice. *Rossiiskie Nanotekhnologii*. 2017. V. 12, № 7-8. P. 449-458.
 102. Лескова Г.Ф., Краснополяский Ю.М., Крижановский Г.М., Швець В.И. Лечебное действие липосом при геморрагическом шоке (экспериментальное исследование). *Пат. физиология и эксперим. терапия*. 2012. № 4. С. 88-93.
 103. Стадниченко А.В., Краснополяский Ю.М., Швець В.И. Технология получения липосомальных форм Иринотекана (Обзор). *Биофармац. ж.* 2014. Т. 6, № 6. 3-9.
 104. Стадниченко А.В., Краснополяский Ю.М., Швець В.И., Ярних Т.Г. Исследование стабильности Иринотекана при использовании различных методов активной загрузки липосом. *Scientific J. ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2016. V. 2(2). С. 30-35.;
 105. Stadnichenko O.V., Krasnopolsky Yu. M., Yarnykh T.G. Experiment planning at the pharmaceutical development of Liposomal cytostatics. *Укр. биофарм. ж.* 2017. Т. 53, № 6. С.24-28.
 106. Stadnichenko O.V., Krasnopolsky Yu. M., Yarnykh T.G. et al. The Concept "Quality by Design" in development of Liposomal cytostatics. *Research J. Pharm and Tech*. 2020. V.13, № 2. P. 674 – 678.
 107. Борщевский Г.И., Товмасян Е.К., Краснополяский Ю.М., Гризодуб А.И. Стандартизация липосомальных лекарственных средств. *Фармаком*. 2013. № 2. С. 5-11.
 108. Krasnopolsky Yu.M., Stepanov A.E., Shvets V.I. Analysis of Risk Factors Under Production of Preparation Based on Biotechnology. *Third Russian Symposium with International Participation BIOPHARMA-2011: from science to industry*. Tel Aviv, Israel.

2011. P. 12-13.
109. Стефанов А.В., Помаров В.П., Минсеймик Д.А. и др. Биологический эффект липосом при гипоксических состояниях различной этиологии. *Вестник АМН СССР* 1991. № 6. С. 47-51.
110. Кешичан Е.С., Краснополский Ю.М., Титова Л.Г., Нисан Л.Г. Применение препарата Липин для коррекции газообмена в легких у новорожденных детей, перенесших продленную искусственную вентиляцию легких. *2-й Российс. Национальный конгресс «Человек и лекарство»*, Москва, 1995. С. 162-163.
111. Акімова І.К., Говоруха І.Г., Стефанов О.В., Якубенко О.Д. Липін у комплексному лікуванні вагітних жінок з пізнім гестозом. *Ліки*. 1995. №5. С. 39-43.
112. Хромов О.С., Стефанов О.В., Жукова А.В., Долман Л.Б. Використання лецитинових липосом для попередження порушень серцевої діяльності при розвитку гнійної інфекції. *Ліки*. 1995. № 5. С. 35-38.
113. Зубаренко О.В., Кравченко Л.Г., Лотин Н.Г. и др. Застосування Липіну при гострих захворюваннях нижніх дихательних шляхів у дітей. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2004. № 3. С. 68-69.
114. Крутикова М. С. Влияние фосфатидилхолиновых липосом на показатели окислительной модификации белков при гипоксии у больных циррозом печени. *Крымский ж. эксперим. и клинич. мед.* 2011. Т. 1, № 2. С. 41-43.
115. Бабай О.Н., Зубкова А.Ф., Краснополский Ю.М. Эффективность применения «Липина» в комплексном лечении генерализованного пародонтита. *Стоматология*. 2003. Т. 5, № 61. С. 34-35.
116. Аветіков Д.С., Ерошенко Г.А. Ву Вент Куанг. Цитологічне обґрунтування доцільного застосування наноканул фосфатидилхоліну в комплексному лікуванні хворих на одонтогенні флегмони дна порожнини рота. *Клінічна медицина. Світ медицини та біології*. 2014. Т. 4, № 46. С. 12-15.
117. Хромов А.С., Липосомальные препараты – реализация нанотехнологии в медицине. *Фармакол. та лікарс. токсикологія*. 2016. Т. 2, № 48. С. 14-23.
118. Дранов О.Л., Дудниченко А.С., Бутенко К.А. та ін. Липосомальні форми цитостатиків – новий напрямок в хіміотерапії раку. *Вісник фармації*. 1994. № 3. С. 88-92.
119. Дранов А.Л., Дудниченко А.С., Мезин И.А. та ін. Эффективность липосомальных форм цитостатиков. *Бюл. эксперимен. биол. и мед.* 1996. № 1. С. 85-88.
120. Дудниченко А.С., Шальков Ю.Л., Куцый А.С., Краснополский Ю.М. Первый опыт применения липосом для региональной химиотерапии запущенного рака желудочно-кишечного тракта. *Труды ХМИ*. 1994. С. 126-130.
121. Пономарева О.В., Киндзельский Л.П., Кулик Г.И. Липосомальная форма доксорубина гидрохлорида «Липодокс» в лечении лимфогранулематоза и неходжкинских лимфом. *Врачебное дело*. 2001. № 1. С. 112-117.
122. Пономарева О.В., Кулик Г.И., Бондарук О.С. и др. Липосомальная форма доксорубина (Липодокс) в лечении больных раком молочной железы. *Онкология*. 2004. Т. 6. С. 211-214.
123. Півнюк В.М., Тимовська Ю.О., Пономарева О.В. и др. Використання липосомальних форм хіміопрепаратів у хворих на резистентний до доксорубіну рак молочної залози. *Онкологія*. 2007. Т. 9, № 2. С. 120-124.
124. Кундиев Ю.И., Григорьева А.С., Горбань Л.Н. и др. Влияние металлолипосом на структурно-функциональное состояние клеток in vitro и in vivo. *Докл. АНУ*, 1994. №4. С. 154-159.
125. Шупер В.А., Шупер С.В., Рыкова Н.Б. и др. Эффективность применения препарата Лиолив в комплексной терапии хронических гепатитов различной этиологии. *Укр. мед. альманах*. 2008. Т. 11, №6. С. 194-197.
126. Бардер Е.Г. Біохімічні зміни функціонального стану печінки в сироватці крові шурфв після введення цитостатичного препарату оксаліплатину та їх корекції липосомальним препаратом «Ліолів». *Вісник укр. мед. стомат. академії*. 2018. Т. 18, № 1. С. 162-165.
127. Пасечникова Н.В., Горшкова Р.А., Гайдамака Т.Б. Предварительная оценка противовоспалительного действия препарата «Липофлафон» у пациентов после экстракапсулярной экстракции катаракты. *Офтальм. ж.* 2005. № 3. С. 23-25.
128. Пасечникова Н.В., Горшкова Р.А. Клинико-биохимическое обоснование применения препарата «Липофлафон» у больных возрастной катарактой после операции экстракции катаракты и имплантации продуктов перекисного окисления. *Укр. мед. альманах*. 2006. Т. 9, № 1. С. 219-221.
129. Петруня А.М., Спектор А.В. Эффект применения глазных капель и инъекционной формы препарата Липофлафон у больных непролиферативной диабетической ретинопатией. *Офтальм. ж.* 2007. № 2. С. 36-39.
130. Иванов Н.В., Ярошева Н.А. Применение модифицированного способа лечения диабетической ретинопатии. *Таврический мед.-биол. вестник*. 2010. Т. 13, № 1. С. 72-78.
131. Антипова С.В., Шепилов О.Д., Рябцева О.Д. Опыт применения Липофлавона для предупреждения развития кардиологических осложнений у больных операбельным раком молочной железы, получавших лечение антрациклинами. *Проблеми сучасної мед. науки та освіти*. 2009. № 2. С. 44-46.
132. Храпай Е.В. Липофлафон повышает регенерацию нервных волокон в условиях экспериментальной модели травмы периферического нерва. *Актуал. проблеми сучасної мед.* 2010. Т. 10, № 1. – С. 116-119.
133. Рафалюк С.Я., Гайдамака Т.Б. Эффективность биофлавоноида кверцетину в лікуванні герпетичного кератиту у хворих із синдромом сухого ока. *Офтальм. ж.* 2018. № 5. С. 15-19.
134. Ткаченко О.Е., Коваленко В.М., Шаяхметова Г.Н. та ін. Эффективность сумисного застосування метформіну та Липофлавону за умов метаболічного синдрому шурфв. *Фармакол. та лікар. токсикологія*. 2019. Т. 13, № 4. С. 293-301.
135. Григорьева А.С., Кацай А.Г., Коначович Н.Ф. и др. Наномедицина в Украине: 25 лет применения липосомальных лекарственных препаратов. *Фармаком*. 2016. № 1. С. 41-46.

References (transliterated)

- Shvets V.I., Severin E.S., Kubatiev A.A. et al. Fundamentalnye i prikladnye issledovaniya v oblasti lipidologii. *NBKS-Nauka. Tehnologiya*. 2018. vol. 2, no. 5. pp. 107-120.
- Shvets V.I., Krasnopol'skiy Yu.M. Lipidy v lekarstvennykh preparatah. *Him.-farm. J.* 1987. no. 1. p. 17-26.
- Shvets V.I., Krasnopol'skiy Yu.M. Lipidy v lekarstvennykh preparatah. *Vestnik AMN SSSR*. 1990. no. 6. p. 19-28.
- Shvets V.I., Krasnopol'skiy Yu.M., Stepanov A.E. Biotechnologicheskie napravleniya v sozdaniі lekarstvennykh i diagnosticheskikh preparatov lipidnoy prirody. *Vopr. med. himii*. 1997. vol. 43, no. 5. pp. 416-424.
- Stepanov A.E., Krasnopol'skiy Yu.M., Shvets V.I. *Fiziologicheskii aktivnye lipidy*. M.: Nauka. 1991. 136 p.
- Mezhova I.V., Shvets V.I., Klyaschickiy B.A. et al. *Sposob vydeleniya anionnykh fosfolipidov*. Avt. svidetel'stvo SSSR. no. 1284981. 1987.
- Klyaschickiy B.A., Mezhova I.V., Starkova E.P., Krasnopol'skiy Yu.M., Novyy hromatograficheskii metod preparativnogo vydeleniya fosfatidilinozita i drugih anionnykh fosfolipidov. *Antibiotiki i himioterapiya*. 1988. vol. 33, no. 6. pp. 429-431.
- Klyaschickiy B.A., Mezhova I.V., Starkova E.P. et al. Preparativnoe vydelenie anionnykh fosfolipidov iz prirodnykh istochnikov s ispolzovaniem hromatografii na adsorbentah, soderzhaschih pervichnye aminogruppy. *Biotechnologiya*. 1989. vol. 5, no. 1. pp. 27-36.
- Klyaschitskiy B.A., Mezhova I.V., Krasnopol'skiy Yu. M., Shvets V.I. Preparative isolation of Polyphosphoinositides and other Anionic phospholipids from Natural Sources Using Chromatography on Adsorbents Containing Primery AminoGroups. *Biotechnology and applied Biochemistry*. 1991. vol. 14. pp. 180-192.
- Mezhova I.V., Shvets V.I., Klyaschickiy B.A. et al. *Sposob vydeleniya anionnykh fosfolipidov*. Avt. svidetel'stvo SSSR. no. 1284981. 1987.
- Menzeleeva G.K., Menzeleev R.F., Sennikov G.A. et al. *Sposob polucheniya fosfatidiletanolamina*. Avt. svidetel'stvo SSSR. no. 1615915. 1990.
- Menzeleeva G.K., Menzeleev R.F., Temirov Yu.P. et al. *Sposob polucheniya fosfatidilserina*. Avt. svidetel'stvo SSSR. no. 1558215. 1988.
- Pinchuk A.N., Shvets V.I., Sennikov G.A., Krasnopol'skiy Yu.M. *Sposob polucheniya sfingomielina*. Avt. svidetel'stvo SSSR. no. 1624741. 1988.
- Krasnopol'skiy Yu.M. *Issledovanie roli lipidov i belkov v immunohimicheskikh reaekciyah: avt. dis. na soisk. uch. kand. him.*

- n. Moskva, 1981. 23 p.
15. Kulikov V.I., Kostromina L.Yu., Ivanova N.N., Krasnopolskiy Yu.M. *Sposob polucheniya faktora aktivatsii trombocitov*. Avt. svidetelstvo SSSR. no. 1483900. 1989.
 16. Vasilenko I. A., Krasnopolskiy Yu.M., Sennikov G.A., Shvets V.I. Problemy i perspektivy proizvodstva fosfolipidov. *Him.-farm. J.* 1998. vol. 32, no. 5. pp. 9-15.
 17. Shvets V. I., Sennikov G.A., Golbec I.I. et al. Odezhanaya ochischenogo lecitinu. *Farmac. J.* 1977. no. 4. pp.79-81.
 18. Mezin I.A., Menzeleev R.F., Menzeleeva G.K. et al. Kompleksnoe preparativnoe poluchenie lipidnykh preparatov iz mozgovoy tkani. *Biol. Membr* 1992. vol. 9, no. 3. pp. 301-307.
 19. Mezin I.A., Menzeleeva G.K., Menzeleev R.F. et al. Complex Preparative isolation of lipids from bovine brain. *Biol. Membr.* 1992. vol. 6. no. 3. pp. 395-406.
 20. Krasnopolskiy Yu.M., Sennikov I.G., Menzeleev R.F., Shvets V.I. Gangliozidi u skladi likarskih zasobiv. *Farmaz. J.* 1992. no. 1. pp. 49-55.
 21. Dudnichenko A.S., Menzeleev R.F., Krasnopolskiy Yu.M. Gangliozidy kak opuholevye antigeny. *Eksp. onkologiya.* 1994. no. 16. pp. 297-304.
 22. Menzeleev R.F., Krasnopolskiy Yu.M., Zvonkova E.N., Svetz V.I. Preparative separations of gangliozide GM₃ by high-performance liquid chromatography. *J. of Chromatography.* 1994. vol. 678. pp. 183-187.
 23. Menzeleev R.F., Menzeleeva G.K., Temirov Yu.P. et al. Sposob polucheniya gangliozida GM₃. Patent no. 2065306 RF. 1993.
 24. Menzeleev R.F., Menzeleeva G.K., Temirov Yu.P. et al. *Sposib oderzhannya gangliozida GM₃*. Patent no. 2371 Ukraine 1994.
 25. Menzeleev R.F., Smirnova G.P., Chekareva N.V. et al. Gangliozid GM₃ iz eritrocitov lozhadi: struktura i vliyanie na proliferatsiyu kletok. *Bioorgan. himiya.* 1993. vol. 19, no. 8. pp. 817-824.
 26. Bozhkov A.I., Krasnopolskiy Yu.M., Asadova M.K. et al. Vliyanie ekzogenykh lipidov na funktsionalnyu aktivnost pecheni pri eksperimentalnom gepatite. *Vopr. med. himii.* 1993, no. 1. p. 41-43.
 27. Menzeleev R.F., Smirnova G.P., Chekareva N.V. et al. Gangliozid GM₃ iz eritrocitov lozhadi: struktura i vliyanie na proliferatsiyu kletok. *Bioorgan. himiya.* 1993. vol. 19, no. 8. pp. 817-824.
 28. Mezin I.A., Menzeleev R.F., Menzeleeva G.K. et al. *Sposob polucheniya gangliozidov*. Avt. svidetelstvo SSSR. no. 1647960. 1991.
 29. Mezin I. A., Menzeleev R.F., Zvonkova E.N. et al. Ochistka stolbnyachnogo toksina affinnoy hromatografiei na obraschenofazovykh sorbentah s adsorbiruyannymi gangliozidami. *Biotehnologiya.* 1992. no. 4. pp. 22-25.
 30. Bogdashin I.V., Shvets V.I., Krasnopolskiy Yu.M., Fuks B.B. Issledovanie deystviya nekotorykh gangliozidov i fosfolipidov na chuvstvitelnost opuholevykh kletok k citostateskomu i membranotoksicheskomu deystviyu selezenochnykh effektorov. *Bul. eksperim. biol. i med.* 1985. vol. 50, no. 8. pp. 237-239.
 31. Krasnopolskiy Yu.M., Shvets V.I. Issledovaniya deystviya nekotorykh gangliozidov na rezistentnost myshey k virusu beshestva. *Bul. eksperim. biol. i med.* 1987. no. 12. pp. 698-699.
 32. Konstantinova I.V., Podchernyaeva R.Ya., Shvets V.I. et al. Effekt lipidnykh immunomodulyatorov/gangliozidov i fosfolipidov pri eksperimentalnoy grippoznoy infekcii u myshey. *Kletochnye osnovy protivooop. immuniteta. Gibruidny. Tezisy dokl. Vsesoyuznogo simpoziuma.* M., 1985. pp. 40-42.
 33. Shifman M.I., Shulyak L.I., Krasnopolskiy Yu.M. The effect of gangliosides upon recovery of function of aspartate/glutamatergic synapses in striatum after lesion of rat sensorimotor cortex. *2nd international symposium – Transplantation and Regeneration in Central Nervous system*, Czechoslovakia, 1989. pp. 86.
 34. Dudnichenko A.S., Menzeleev R.F., Krasnopolskiy Yu.M. Gangliozidy kak opuholevye antigeny. *Eksp. onkologiya.* 1994. no. 16. pp. 297-304.
 35. Menzeleev R.F., Bozhkov A.I., Zvonkova E.N. et al. Usilenie proliferatsii kletok pecheni gangliozidom GM₃. *Bul. eksperim. biol. i med.* 1995. no. 4. pp. 427-430.
 36. Sennikov G.A., Temirov Yu.P., Golbec I.I. et al. Lipidy – emulgatory biologicheski aktivnykh emulsiy. *Ftoruglerodnye gazoperenosyashchie sredy*. Puschino, 1984. pp. 115-119.
 37. Temirov Yu.P., Krasnopolskiy Yu.M., Sennikov G.A. et al. Lipidi – emulgatory biologichno aktivnykh emulsiy. *Farmatsev. J.* 1984. no. 6. pp. 42-45.
 38. Temirov Yu.P., Krasnopolskiy Yu.M., Sennikov G.A. et al. Lipidi – emulgatory biologichno aktivnykh emulsiy. *Farmatsev. J.* 1985. no. 4. pp. 59-61.
 39. Hlyabich G.N., Sennikov G.A., Temirov Yu.P. et al. *Sposob polucheniya fosfolipidov*. Avt. svidetelstvo SSSR. no. 1062923. 1983.
 40. Sennikov G.A., Krasnopolskiy Yu.M., Orlova G.L. et al. Avt. svidetelstvo SSSR. no. 1497807. *Sposob polucheniya fosfolipidov*. 1989.
 41. Oksinozd O.E., Zaharov V.A., Sidlyarov D.P. et al. *Sredstvo dlya stimulyatsii reparativnykh processov*. Patent no. 2026072 RF. 1995.
 42. Shvets V.I., Krasnopolskiy Yu.M. Osnovnye napravleniya immunohimii lipidov. *Ukr. biohim. J.* 1984. T.56, no. 3., pp. 254-263.
 43. Krasnopolskiy Yu.M., Golbec I.I., Sennikov G.A. et al. Antigennaya aktivnost fosfolipidov mikobakteriy. *Probl. tuber.* 1985. no. 11. pp. 55-58.
 44. Krasnopolskiy Yu.M., Golbec I.I., Orlova G.L. et al. Avt. svidetelstvo SSSR no. 1218523. *Sposob polucheniya antigena iz mikobakteriy*. 1985.
 45. Golbec I.I., Krasnopolskiy Yu.M., Orlova G.L. et al. O himicheskom sostave proizvodstvennykh lipidnykh kardioliipinovykh antigenov. *Himiya i tehnologiya organicheskikh proizvodstv. Mezhdvuzovskiy sbornik.* 1977. vol. 7, no. 2. pp. 24-26.
 46. Sennikov G.A., Golbets I.I., Krasnopolskiy Yu.M., Orlova G.L. Himichni kriterii v otsinti yakosti kardioliipinovogo antigena, scho vikoristovuetsya u serodiagnostitsi sifilisu. *Farmatsev. J.* 1977. no. 3. pp. 57-60.
 47. Sennikov G.A., Shvets V.I., Reznikova L.S. et al. Izuchenie optimalnogo sostava kardioliipinovogo antigena dlya serodiagnostiki sifilisu. *Vest. dermatol. i venerol.* 1978. no. 7. pp. 48-52.
 48. Vasilenko I.A., Chupin V.V., Krasnopolskiy Yu.M. et al. Vzaimosvyaz struktury i svoystv kardioliipinovogo antigena. *Him.-farm. J.* 1981. vol. 15, no. 2. pp. 14-18.
 49. Krasnopolskiy Yu.M., Orlova G.L., Golbec I.I. et al. Konstruirovaniye lipidnykh diagnosticheskikh preparatov. *Him.-farm. J.* 1983. vol. 17, no. 4. pp. 401-410.
 50. Krasnopolskiy Yu.M., Golbec I.I., Sennikov G.A., Shvets V.I. Lipidnyy sostav gonokokka Neyssera. *Vest. dermatol. i venerol.* 1982. no. 12. pp. 36-38.
 51. Krasnopolskiy Yu.M., Golbec I.I., Orlova G.L. et al. Vliyanie zhirkokislotochnogo sostava i stepeni oksislennosti lipidov na immunohimicheskuyu aktivnost kardioliipinovykh antigenov. *Vest. dermatol. i venerol.* 1986. no. 8. pp. 51-56.
 52. Shvets V.I., Krasnopolskiy Yu.M., Stepanov A.E. Biotehnologicheskie napravleniya v sozdaniye lekarstvennykh i diagnosticheskikh preparatov lipidnoy prirody. *Vopr. med. himii.* 1997. vol. 43, no. 5. pp. 416-424.
 53. Krasnopolskiy Yu.M., Orlova G.L., Golbec I.I. et al. K voprosu ob immunogenosti lipidov. *Himiya i tehnologiya organicheskikh proizvodstv. Mezhdvuzovskiy sbornik.* 1979. vol. 9, no. 2. pp. 80-85.
 54. Krasnopolskiy Yu.M., Golbec I.I., Sennikov G.A., Shvets V.I. Immunohimiya lipidov. *Him.-farm. J.* 1981. vol. 15, no. 7. p. 13-25.
 55. Bubake U., Doppalapudi S., Kommineni N., Khan W. Liposomal Formulation in clinical use: An updated Review. *Pharmaceutics.* 2017. V.9, no. 2. pp. 12-26.
 56. Eldem T., Eldem B. Ocular drug, Gene and Cellular Delivery Systems and Advanced Therapy Medicinal Products. *Turk J. ophthalmol.* 2018. vol. 48. pp. 132-141.
 57. Dubald M., Bourgeois S., Andrieu V., Fessi H. Ophthalmic Drug Delivery Systems for Antibiotherapy A Review. *Pharmaceutics.* 2018. vol. 10, no. 1. pp. 10-41.
 58. Krasnopolskiy Yu.M., Grigor'eva A.S., Katsai A.G. et al. Technologies and perspectives of liposomal Drug Application in clinical practice. *Rossiiskie Nanotekhnologii.* 2017. vol. 12, no. 7-8. P. 449-458.
 59. Krasnopolskiy Yu.M., Dudnichenko A.S., Shvets V.I. *Farmatsevicheskaya biotehnologiya: Bionanotekhnologiya v farmatsii i medicine*. Kharkov.: NTU «KhPI», 2011. 227 p.
 60. Shvets V.I., Krasnopolskiy Yu.M., Sorokoumova G.M., *Liposomalnye formy lekarstvennykh preparatov: tehnologicheskie osobennosti polucheniya i primenenie v klinike*. M.: Remedium, 2016. 200 p.
 61. Stadnichenko A.V., Dudnichenko A.S., Krasnopolskiy Yu.M. *Liposomalnye protivopuholevye preparaty*. Kharkov.: «Madrid», 2018. 256 p.
 62. Pilipenko D.M., Zvyaginceva O.V., Krasnopolskiy Yu.M. *Nanobiotehnologicheskie formy gidrofobnykh antioksidantov:*

- nauchnye osnovy polucheniya, farmakologicheskie i terapevicheskie svoystva: v monografii «Aktualnye problemy biotekhnologii i bioinzhenerii» Kharkov.: «Madrid», 2019. pp. 9-72.
63. Krasnopolskiy Yu.M. *U istokov novogo napravleniya farmakologii – liposomofarmakologii. V kn. Odeksandr Stefanov, Lyudina, yaka vipravdala poklikannya. Kiev: «Avicenna», 2010. pp. 82-84.*
 64. Krasnopolskii Y.M., Balabanyan V.Y., Shobolov D.L., Shvets V.I. Prospective clinical Applications of Nanosized Drugs. *Russian J. of General Chemistry*. 2013. vol. 83, no. 12. pp. 2524-2540.
 65. Shvets V.I., Kaplun A.P., Krasnopolsky Yu.M. et al. From Liposomes of the 1970s to 21st Century Nanobiotechnology. *Nanotechnologies in Russia*. 2008. V.3, no. 11-12. pp. 643-655.
 66. Kaplun A.P., Le Bang Shon, Krasnopolskiy Yu.M., Shvets V.I. Liposomy i drugie nanochasticy kak sredstvo dostavki lekarstvennyh veshchestv. *Vopr. med. himii*. 1999. vol. 45, no. 1. pp. 3-12.
 67. Grigoryeva G.S., Stefanov A.V., Konakhoych N.F. et al. Physical-chemical grounds of the membrane tropic factors in mechanism of the liposomal medicines action. *International liposome society "Progress in drug and vaccine delivery"* London, 2005. pp. 50-54.
 68. Grigoryeva G.S., Stefanov A.V., Konakhoych N.F., Krasnopolsky Yu.M., Pasechnikova N.V. Liposomal formulation for application on ophthalmology. *International liposome society "Progress in drug and vaccine delivery"* London, 2006. pp. 38-39.
 69. Shvets V.I., Sorokoumova G.M., Lyutik A.I. et al. Nauchnaya shkola akademika V.I. Shveca. Bionanofarmaceuticheskie tehnologii innovatsionnyh lekarstvennyh preparatov napravlenogo deystviya i podgotovka kadrov. *Tonkie him. tehnol.* 2017. vol. 12, no. 6. pp. 5-31.
 70. Grigoryeva A.S., Konakhoych N.F., Stefanov A.V. et al. *Sposib otrymannia liposomalnoho hepatoprotektornoho zasobu*. Patent no. 46528 Ukraine. 2005.
 71. Stefanov A.V., Temirov Yu.P., Krasnopolskiy Yu.M. *Sposib oderzhanntia liposomalnoho preparatu*. Patent no. 5654 Ukraine. 1994.
 72. Grigoryeva A.S., Konakhoych N.F., Stefanov A.V. et al. *Sposib otrymannia liposomalnoho hepatoprotektornoho zasobu*. Patent no. 46528 Ukraine. 2005.
 73. Grigoryeva H.S., Krasnopolskiy Yu.M., Konakhoych N.F., Pasechnikova N.V. *Sposib otrymannia farmakologichno aktyvnoho liposomalnoho zasobu, shcho mistyt kvartsetyn*. Patent no. 111762 Ukraine. 2016.
 74. Shobolov D.L., Krasnopolskiy Yu.M., Ulyanov A.M. et al. Evraziyskiy patent no. 021352 *Sposob polucheniya liposomalnoy formy kvercetina*. 2015.
 75. Dudnychenko A.S., Temirov Yu.P., Shvets V.I., Krasnopolskiy Yu.M. *Cposib oderzhanntia liposomalnoi formy protypukhlynnoho antybiotyka*. Patent no. 64591 Ukraine. 2006.
 76. Shobolov D.L., Krasnopolskiy Yu.M., Ulyanov A.M. et al. *Sposob polucheniya liposomalnoy formy irinotekana*. Evraziyskiy patent no. 023179. 2016.
 77. Grigoryeva H.S., Katsai O.H., Krasnopolskiy Yu.M. et al. *Sposib otrymannia farmakologichno aktyvnoi liposomalnoi kompozitsii, shcho mistyt tsytokhrom C, ta liposomalna kompozitsiia, otrymana takym sposobom*. Patent no. 118583 Ukraine. 2019.
 78. Shobolov D.L., Krasnopolskiy Yu.M., Ulyanov A.M. et al. *Sposob polucheniya liposomalnoy formy Citohroma C*. Evraziyskiy patent no. 022183. 2015.
 79. Katsai O., Ruban O., Krasnopolskiy Y. "Quality-by-Design" approach to the development of a dosage form the liposomal delivery system of cytochrome C. *Pharmakeftiki*. 2018. T. 30, no. 1. pp. 76-87.
 80. Katsai O.G., Ruban O.A., Krasnopolskiy Y.M. Preparation and in-vivo evaluation of cytochrome C-containing liposomes. *Pharmazie. An International J. of Pharmaceutical Sciences*. 2017. vol. 72, no. 12. pp. 736-740.
 81. Katsai O.G., Ruban O.A., Krasnopolskiy Yu.M. Vliyanie sostava liposom na stepen inkapsulyatsii i razmer chastic pri sozdani liposomalnoy formy citohroma C. *Scientific J. ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. vol. 4, no. 8. pp. 32-36.
 82. Pilipenko D., Katsai A.G., Prohorov V.V. et al. Issledovaniya antiaritmicheskoy aktivnosti liposomalnoy formy citohroma C. *Scientific J. ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. vol. 3, no. 7. pp. 54-57.
 83. Krasnopolsky Y.M., Dudnichenko A.S. Experimental study of liposomal docetaxel incorporation and stability. *Experimental Oncology*. 2017. vol. 39, no. 2. pp. 121-123.
 84. Shobolov D.L., Krasnopolskiy Yu.M., Ulyanov A.M. et al. *Sposob polucheniya liposomalnoy formy docetaksela*. Evraziyskiy patent no. 022182. 2015.
 85. Shobolov D.L., Krasnopolskiy Yu.M., Ulyanov A.M. et al. *Sposob polucheniya ingalyatsionnoy liposomalnoy formy rifabutina*. Evraziyskiy patent no. 023080. 2016.
 86. Shakhmaiev A.E., Gorbach T.V., Bobritskaya L.A., Krasnopolskiy Yu.M. Preparation and cardioprotective effect analysis of liposomal coenzyme Q10. *The Pharma Innovation J*. 2015 V. 4, no. 9. pp. 22-26.
 87. Shakhmaiev A.E., Volchik I.V., Krasnopolskiy Yu.M. Izuchenie farmakologicheskoy aktivnosti preparata, sodержaschego gidrofobnye biologicheski aktivnye komponenty. *Ukr. biofarm. J*. 2013. no. 4. pp. 40-44.
 88. Shakhmaiev A.Ye, Horbach T.V., Volchik I. V. Krasnopolskiy Yu.M. Stvorennia liposomalnoi formy hidrofobnoho antyoksydantu ubikhinonu. *Farmakom*. 2014. no. 3. pp. 27-35.;
 89. Shakhmaiev AE., Gorbach TV., Bobritskaya LA., Krasnopolskiy Yu.M. Preparation and cardioprotective effect analysis of liposomal coenzyme Q10. *The Pharma Innovation J*. 2015. vol. 4, no. 9. pp. 22-26.
 90. Pylypenko D.M., Gorbach T.V., Katsai O.G. et al. A Study of Oxidative Stress Markers when Using the Liposomal Antioxidant Complex. *Pharmakeftiki*. 2019. vol. 31, no. 1. pp. 40-47.
 91. Pylypenko D., Prochorov V., Dudnichenko O., Krasnopolskiy Y. Nanobiotechnological obtaininig of liposomal forms of antioxidant preparations based on bioflavonoide. *Scientific J. ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. vol. 6, no. 22. P. 11-15.
 92. Ivanova N.N., Krasnopolskiy Yu.M., Sennikov G.A., Shvets V.I. Izuchenie optimalnogo sostava fosfolipidnoy smesi, obladayuschey antigelimolicheskoy aktivnostyu. *Vopr. med. himii*. 1984. vol. 30, no. 2. pp. 71-74.
 93. Ivanova N.N., Krasnopolskiy Yu.M., Sennikov G.A. Antigelimolicheskaya aktivnost liposom. *V sb. «Liposomy, primenenie v biologii i medicene»*. Nauka, 1985. pp. 73-77.
 94. Kaplun A.P. Burdelev O.O., Ivanova N.N. et al. Ingibirovanie komplement-zavisimogo gemoliza liposomami, sodержaschimi cerebrozidsulfat. *Bioorg. him*. 2000. vol. 26, no. 1. pp. 68-77.
 95. Ivanova N.N., Kaplun A.P., Krasnopolskiy Yu.M. et al. The inhibition of complement-dependent hemolysis by liposomes. *Fifth international conference. Liposome advances*. 2001. pp. 102.
 96. Kaplun A.P., Ivanova N.N., Krasnopolskiy Yu.M et al. Hard charged liposomes ingibit complement induced haemolysis. *The 24-th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials procudign*. Stockholm, 1997. pp. 757-758.
 97. Krasnopolskiy Yu.M., Stepanov A.E., Shvets V.I. Tehnologicheskie aspekty polucheniya liposomalnyh preparatov v usloviyah GMP. *Biofarmac. J*. 2009. vol. 1, no. 3. pp. 18-29.
 98. Krasnopolskiy Yu.M., Stepanov A.E., Shvets V.I. Lipidnaya tehnologicheskaya platforma dlya sozdaniya novykh lekarstvennyh form i transporta farmaceuticheskikh substanciy. *Biofarmac. J*. 2011. vol. 3, no. 2. pp. 10-18.
 99. Shvets V.I., Kaplun A.P., Krasnopolskiy Yu.M. et al. From Liposomes of the 1970s to 21st Century Nanobiotechnology. *Nanotechnologies in Russia*. 2008. V.3, no. 11-12. pp. 643-655.
 100. Krasnopolskiy Yu.M., Shvets V.I. Tehnologicheskie principy polucheniya liposomalnyh lekarstvennyh preparatov i ih primenenie v klinike. *Nanotehnol. i ohrana zdorovya* 2013. vol. 5, no. 2(15). pp. 10-18.
 101. Yu.M. Krasnopolskii, A.S. Grigor'eva, A.G. Katsai et al. Technologies and perspectives of liposomal Drug Application in clinical practice. *Rossiiskie Nanotehnologii*. 2017. vol. 12, no. 7-8. P. 449-458.
 102. Leskova G.F., Krasnopolskiy Yu.M., Krizhanovskiy G.M., Shvets V.I. Lechebnoe deystvie liposom pri gemorragicheskom shoke (eksperimentalnoe issledovanie). *Pat. fiziologiya i eksperim. terapiya*. 2012. no. 4. pp. 88-93.
 103. Stadnichenko A.V., Krasnopolskiy Yu.M., Shvets V.I. Tehnologiya polucheniya liposomalnyh form Irinotekana (Obzor). *Biofarmac. J*. 2014. vol. 6, no. 6. pp. 3-9.
 104. Stadnichenko A.V., Krasnopolskiy Yu.M., Shvets V.I., Yarnykh T.G. Issledovanie stabilnosti Irinotekana pri ispolzovanii razlichnyh metodov aktivnoy zagruzki liposom. *Scientific J. ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2016. vol. 2(2). pp. 30-35.;
 105. Stadnichenko O.V., Krasnopolskiy Yu. M., Yarnykh T.G.

- Experiment planning at the pharmaceutical development of Liposomal cytostatics. *Ukr. biofarm. J.* 2017. vol. 53, no. 6. pp. 24-28.
106. Stadnichenko O.V., Krasnopol'skiy Yu. M., Yarnykh T.G. et al. The Concept "Quality by Design" in development of Liposomal cytostatics. *Research J. Pharm and Tech.* 2020. V.13, no. 2. pp. 674 – 678.
107. Borschevskiy G.I., Tovmasyan E.K., Krasnopol'skiy Yu.M., Grizodub A.I. Standartizatsiya liposomalnykh lekarstvennykh sredstv. *Farmakom.* 2013. no. 2. pp. 5-11.
108. Krasnopol'skiy Yu.M., Stepanov A.E., Shvets V.I. Analysis of Risk Factors Under Production of Preparation Based on Biotechnology. *Third Russian Symposium with International Participation BIOPHARMA-2011: from science to industry.* Tel Aviv, Israel. 2011. pp. 12-13.
109. Stefanov A.V., Pomarov V.P., Minseymik D.A et al. Biologicheskii effekt liposom pri gipoksicheskikh sostoyaniyakh razlichnoy etiologii. *Vestnik AMN SSSR.* 1991. no. 6. p. 47-51.
110. Keshichyan E.S., Krasnopol'skiy Yu.M., Titova L.G., Nisan L.G. Primenenie preparata Lipin dlya korrektsii gazoobmena v legkikh u novorozhdennykh detey, perenesshih prodlennuyu iskusstvennuyu ventilyatsiyu legkikh. *2-y Rossiys. Nacionalnyy kongress «Chelovek i lekarstvo»*, Moskva, 1995. pp. 162-163.
111. Akimova I.K., Hovorukha I.H., Stefanov O.V., Yakubenko O.D. Lipin u kompleksnomu likuvanni vahitnykh zhinok z piznim hestozom. *Liku.* 1995. no.5. pp. 39-43.
112. Khromov O.S., Stefanov O.V., Zhukova A.V., Doloman L.B. Vykorystannya letsytynovykh liposom dlia poperedzhennia porushen sertsevoi diialnosti pry rozvytku hniinoi infektsii. *Liku.* 1995. no. 5. pp. 35-38.
113. Zubarenko O.V., Kravchenko L.H., Lotyn N.H. et al. Zastosuvannya Lipinu pry hostrykh zakhvoriuvanniakh nyzhnykh dykhatelnykh shliakhiv u ditei. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekologhiia.* 2004. no. 3. pp. 68-69.
114. Krutikova M. S. Vliyanie fosfatidilholinovykh liposom na pokazateli oksislitelnoy modifikatsii belkov pri gipoksii u bolnykh cirrozom pecheni. *Krymskiy J. eksperim. i klinich. med.* 2011. vol. 1, no. 2. pp. 41-43.
115. Babay O.N., Zubkova A.F., Krasnopol'skiy Yu.M. Effektivnost primeneniya «Lipina» v kompleksnom lechenii generalizovannogo parodontita. *Stomatologiya.* 2003. vol. 5, no. 61. pp. 34-35.
116. Avet'kov D.S., Eroshenko H.A. Vu Vent Kuanh. Tsytolohichne obhruntuvannya dotsilnoho zastosuvannya nanokapsul fosfatydylkholinu v kompleksnomu likuvanni khvorykh na odontohenni flehmony dna porozhnyy rota. *Klinichna medytsyna. Svit medytsyny ta biolohii.* 2014. vol. 4, no. 46. pp. 12-15.
117. Hromov A.S., Liposomalnye preparaty – realizatsiya nanotehnologii v medicine. *Farmakol. ta likars. toksikologhiia.* 2016. vol. 2, no. 48. pp. 14-23.
118. Dranov O.L., Dudnychenko A.S., Butenko K.A. et al. Liposomalni formy tsytostatykov – novyi napriamok v khimioterapii raku. *Visnyk farmatsii.* 1994. no. 3. pp. 88-92.
119. Dranov A.L., Dudnychenko A.S., Mezin I.A., Menzeleev R.F., Krasnopol'skiy Yu.M., Shvets V.I. Effektivnost liposomalnykh form citostatykov. *Bul. eksperimen. biol. i med.* 1996. no. 1. pp. 85-88.
120. Dudnichenko A.S., Shalkov Yu.L., Kucy A.S., Krasnopol'skiy Yu.M. Pervyy opyt primeneniya liposom dlya regionalnoy himioter. zapuschennoho raka zheludochno-kishechnoho trakta. *Trudy HMI.* 1994. C. 126-130.
121. Ponomareva O.V., Kindzelskiy L.P., Kulik G.I. Liposomalnaya forma doksorubicina gidrohlorida «Lipodoks» v lechenii limfогranulematoza i nehodzhkinskiy limfom. *Vrachebnoe delo.* 2001. no. 1. pp. 112-117.
122. Ponomareva O.V., Kulik G.I., Bondaruk O.S. et al. Liposomalnaya forma doksorubicina (Lipodoks) v lechenie bolnykh rakom molochnoy zhelezy. *Onkologiya.* 2004. vol. 6. pp. 211-214.
123. Pivniuk V.M., Tymovska Yu.O., Ponomareva O.V. et al. Vykorystannya liposomalnykh form khimioterapii v khvorykh na rezystentnyi do doksorubitsinu rak molochnoi zalozy. *Onkologiya.* 2007. vol. 9, no. 2. pp. 120-124.
124. Kundiev Yu.I., Grigoreva A.S., Gorban L.N. et al. Vliyanie metalloliposom na strukturno-funktsionalnoe sostoyanie kletok in vitro i in vivo. *Dokl. ANU,* 1994. no.4. p. 154-159.
125. Shuper V.A., Shuper C. V., Rykova N.B. et al. Effektivnost primeneniya preparata Lioliv v kompleksnoy terapii hronicheskikh gepatitov razlichnoy etiologii. *Ukr. med. almanah.* 2008. vol. 11, no.6. pp. 194-197.
126. Barder E.H. Biokhimichni zminy funktsionalnoho stanu pechinky v syrovatsi krovi shchuriv pislia vvedennia tsytostatychnoho preparatu oksaliplatynu ta yikh korektsii liposomalnym preparatom «Lioliv». *Visnyk ukr. med. stomat. akademii.* 2018. vol. 18, no. 1. pp. 162-165.
127. Pasechnikova N.V., Gorshkova R.A., Gaydamaka T.B. Predvaritel'naya ocenka protivovospalitel'nogo deystviya preparata «Lipoflavon» u pacientov posle ekstrakapsulyarnoy ekstraktsii katarakty. *Oftalm. J.* 2005. no. 3. pp. 23-25.
128. Pasechnikova N.V., Gorshkova R.A. Kliniko-biokhimicheskoe obosnovanie primeneniya preparata «Lipoflavon» u bolnykh vozrastnoy katarakty posle operatsii ekstraktsii katarakty i implantatsii produktov perekisnogo oksiseniya. *Ukr. med. almanah.* 2006. vol. 9, no. 1. pp. 219-221.
129. Petrunya A.M., Spektor A.V. Effekt primeneniya glaznykh kapel i inektsionnoy formy preparata Lipoflavon u bolnykh neproliferativnoy diabeticheskoy retinopatiy. *Oftalm. J.* 2007. no. 2. pp. 36-39.
130. Ivanova N.V., Yarosheva N.A. Primenenie modifitsirovannogo sposoba lecheniya diabeticheskoy retinopatii. *Tavricheskiy med.-biol. vestnik.* 2010. vol. 13, no. 1. pp. 72-78.
131. Antipova C.V., Shepilov O.D., Ryabceva O.D. Opyt primeneniya Lipoflavona dlya preduprezhdeniya razvitiya kardiologicheskikh oslozhneniy u bolnykh operabelnym rakom molochnoy zhelezy, poluchavshih lechenie antraciklinami. *Problemy suchasnoy med. nauky ta osvity.* 2009. no. 2. pp. 44-46.
132. Hrapay E.V. Lipoflavon povyshaet regeneratsiyu nervnykh volokon v usloviyakh eksperimentalnoy modeli travmy perifericheskogo nerva. *Aktual. problemy suchasnoy med.* 2010. vol. 10, no. 1. pp. 116-119.
133. Rafaliuk S.Ya., Haidamaka T.B. Efektyvnist bioflavonoida kvartsetynu v likuvanni herpetychnoho keratytu u khvorykh iz sindromom sukhoho oka. *Oftalm. J.* 2018. no. 5. pp. 15-19.
134. Tkachenko O.E., Kovalenko V.M., Shaiakhmetova H.N. et al. Efektyvnist sumisnogo zastosuvannya metforminu ta Lipoflavonu za umov metabolichnoho syndromu shchuriv. *Farmakol. ta likar. toksykologhiia.* 2019. vol. 13, no. 4. pp. 293-301.
135. Grigoreva A.S., Katsai A.G., Konahovich N.F. et al. Nanomedicina v Ukraine: 25 let primeneniya liposomalnykh lekarstvennykh preparatov. *Farmakom.* 2016. no. 1. pp. 41-46.

Поступила (received) 15.03.2020

Відомості про авторів / Сведения об авторах / About the Authors

Краснопольський Юрій Михайлович (Краснопольский Юрий Михайлович, Krasnopol'skiy Yuriy) – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри біотехнології, біофізики та аналітичної хімії, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна; ORCID: 0000-0003-3469-5827. e-mail: yuriykrasnopol'skiy@gmail.com.