

Ю. М. КРАСНОПОЛЬСЬКИЙ, Д. М. ПИЛИПЕНКО, Г. С. ГРИГОР'ЄВА

НАНОМЕДИЦИНА У ПРОТИПУХЛИННІЙ ТЕРАПІЇ

Використання ліпосомальних наночастинок як drug delivery system сьогодні є перспективним напрямком сучасної нанофармакології, зокрема у розробці протипухлинних лікарських препаратів. Ліпосомальні форми протипухлинних активних фармацевтичних інгредієнтів характеризуються зниженням токсичності, забезпеченням стабільності та підвищенням протипухлинної активності інкапсульованого у наночастинок протипухлинного агенту, пролонгованістю дії препарату. Представлені на ринку ліпосомальні протипухлинні засоби є препаратами із пасивним націлюванням, які накопичуються у клітинах шляхом пасивної дифузії пухлини завдяки EPR-ефекту судинної системи. У даному огляді представлені дані вивчення протипухлинної активності ліпосомальних препаратів, проведених українськими вченими протягом останніх десятиліть. Сьогодні доведена протипухлинна активність ліпосомальних форм терапевтичних агентів різної природи: антрациклінові антибіотики, препарати платини, напівсинтетичні похідні алкалоїдів, природні поліфенольні антиоксиданти, тощо. Так, інкапсуляція доксорубіцину гідрохлориду у ліпосоми дозволило знизити його кардіотоксичність та інші побічні ефекти, забезпечити можливість лікування резистентних до доксорубіцину пухлин. Ліпосомальні форми комплексних сполук платини, зокрема цисплатину, у порівнянні із вільними формами цитостатиків показали більшу ефективність при лікуванні резистентного до цисплатину раку яєчників. Застосування поліфенольних антиоксидантів, кверцетину та куркумін, у комплексній терапії дозволяє не лише посилити протипухлинний ефект, але й виявляють протективний ефект на здорові тканини та органи.

Ключові слова: ліпосомальні препарати; протипухлинні препарати; антиоксиданти; антрациклінові антибіотики; доцетаксел; препарати платини; іринотекан; кверцетин; куркумін.

Ю. М. КРАСНОПОЛЬСКИЙ, Д. М. ПИЛИПЕНКО, А. С. ГРИГОРЬЕВА

НАНОМЕДИЦИНА В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Использование липосомальных наночастиц как drug delivery system сегодня является перспективным направлением современной нанофармакологии, в частности, в разработке противоопухолевых лекарственных препаратов. Липосомальные формы противоопухолевых активных фармацевтических ингредиентов характеризуются снижением токсичности, обеспечением стабильности и повышением противоопухолевой активности инкапсулированного в наночастицы противоопухолевого агента, пролонгированностью действия препарата. Представленные на рынке липосомальные противоопухолевые средства являются препаратами с пассивным нацеливанием, которые накапливаются в клетках путем пассивной диффузии опухоли благодаря EPR-эффекту сосудистой системы. В данном обзоре представлены данные по изучению противоопухолевой активности липосомальных препаратов, проведенных украинскими учеными на протяжении последних десятилетий. Сегодня доказана противоопухолевая активность липосомальных форм терапевтических агентов разной природы: антрациклиновые антибиотики, препараты платины, полусинтетические производные алкалоидов, природные полифенольные антиоксиданты и т.д. Так, инкапсуляция гидрохлорида доксорубицина в липосомы позволила снизить его кардиотоксичность и другие побочные эффекты, обеспечить возможность лечения резистентных к доксорубицину опухолей. Липосомальные формы комплексных соединений платины, в частности цисплатина, по сравнению со свободными формами цитостатиков показали большую эффективность при лечении резистентного к цисплатину рака яичников. Применение полифенольных антиоксидантов, кверцетина и куркумина, в комплексной терапии позволяет не только усилить противоопухолевый эффект, но и оказывать протективный эффект на здоровые ткани и органы.

Ключевые слова: липосомальные препараты; противоопухолевые препараты; антиоксиданты; антрациклиновые антибиотики; доцетаксел; препараты платины; иринотекан; кверцетин; куркумин.

YU. KRASNOPOLSKY, D. PYLYPENKO, G. GRIGORYEVA

NANOMEDICINE IN ANTICANCER THERAPY

The use of liposomal nanoparticles as a drug delivery system today is a promising area of modern nanopharmacology, in particular in the development of antitumor drugs. Liposomal forms of antitumor active pharmaceutical ingredients are characterized by reduced toxicity, stability, and increased antitumor activity of nanoparticle-encapsulated antitumor agent, prolonged action of the drug. Commercially available liposomal anticancer drugs are passively targeted drugs that accumulate in cells by passive diffusion in tumor cells due to the EPR effect of the vascular system. This review presents data from the study of antitumor activity of liposomal drugs conducted by Ukrainian scientists in recent decades. Today, the antitumor activity of liposomal forms of therapeutic agents of various natures has been proven, among them are anthracycline antibiotics, platinum drugs, semisynthetic alkaloid derivatives, natural polyphenolic antioxidants, etc. Thus, the encapsulation of doxorubicin hydrochloride in liposomes has reduced its cardiotoxicity and other side effects, provided an opportunity to treat doxorubicin-resistant tumors. Liposomal forms of complex platinum compounds, in particular cisplatin, have been shown to be more effective than free forms of cytostatics in the treatment of cisplatin-resistant ovarian cancer. The use of polyphenolic antioxidants, quercetin and curcumin, in complex therapy can not only enhance the antitumor effect, but also have a protective effect on healthy tissues and organs.

Keywords: liposomal drugs; anticancer drugs; antioxidants; anthracycline antibiotics; docetaxel; platinum drugs; irinotecan; quercetin; curcumin.

Вступ. Інтерес до нанопродуктів, зокрема до ліпосомальних препаратів (Ls-drug) сьогодні цілком зрозумілий – ці засоби, маючи широкий спектр дії, використовуються як система доставки ліків – «Drug Delivery System» [1, 2]. Створення Ls-drug є одним із перспективних напрямків сучасної нанофармакології [2–5]. На світовому фармацевтичному ринку представлено близько 50-ти Ls-drug. З них в онкологічній практиці застосовують більше 10-ти Ls-drug з пасивним націлюванням, які містять протипухлинні фармацевтично активні інгредієнти (API) [6–8]. Ряд API (антрациклінові антибіотики, цитарабін, іринотекану гідрохлорид (Iri), вінкристин, препарати платини (Pt), мураміл-трипептиду та ін.) демонструють високу ефективність при лікуванні хворих з пухлинними захворюваннями різної локалізації. Використання Ls-drug при лікуванні раку базується на можливості покращення ефективності відомих API за рахунок зміни їх фармакокінетики, що призводить до підвищення протипухлинної активності та зниження токсичності. Повільне вивільнення API з Ls-drug забезпечує пролонгованість дії та перенесення нестабільних API, наприклад, препаратів Pt або антрациклінових антибіотиків [7].

При розробці Ls-drug великі надії покладаються на відмінності у фізіології судин нормальних та пухлинних тканин, що зумовлюють підвищений рівень поглинання пухлинними тканинами Ls-drug, які містять API. Інтерес до Ls обумовлений надією на інтенсивніше накопичення API у пухлинній тканині, яке обумовлене швидким ростом пухлини, і при цьому не відбувається повноцінного розвитку ендотелію стінок кровоносних судин пухлин [9]. У кровоносних судинах пухлин утворюються пори розміром 0,3-0,4 мкм. Крім того, величина міжклітинного інтервалу в пухлинній тканині більша, ніж у здорових тканинах. Внаслідок цього Ls з розміром менше 200–250 нм можуть проникати та накопичуватися у пухлинній тканині, що зменшує їх накопичення у здорових тканинах організму. Цей процес відомий як ефект підвищеної проникності та накопичення – EPR-ефект (Enhanced Permeability and Retention). За допомогою пасивного націлювання Ls можуть концентруватися в пухлині зазвичай через 24–48 годин завдяки ефекту судинної системи (EPR). Ряд авторів підтверджує можливість доставки Ls-drug до пухлин за допомогою EPR-ефекту і вказують на поліпшення стану пацієнтів. Інші автори вважають, що у клініці EPR-ефект у людини підтверджується меншою мірою на відміну від досліджень на тваринах (щури, миші), у яких цей ефект активно виявляється. EPR-ефект набагато більш виражений для пухлин гризунів, ніж для пухлини людини, тому що пухлини у гризунів ростуть набагато швидше за рахунок швидкого росту судин пухлини. При цьому утворюється дефектна судинна структура пухлини, через яку легше проникають Ls. Класичним прикладом пухлини людини є саркома Капоші, яка характеризується безліччю кровоносних судин і добре піддається лікуванню за допомогою Ls-drug [10, 11].

За минулі роки проведено низку досліджень з метою створення нових форм добре відомих протипухлинних API, інкапсульованих у Ls, які характеризуються вищою терапевтичною ефективністю та зниженою токсичністю порівняно з вільними формами API. Ls-drug є найбільш вивченою системою нанотехнологій, що обумовлено їх біодеградацією, високою протипухлинною ефективністю, зниженням токсичної дії API на здорові клітини. Великий обсяг досліджень пов'язаний із відносно простими методами отримання Ls та наявністю високоефективного технологічного обладнання [1–3, 8]. У даному огляді наведено дослідження українських вчених (1991–2021 рр.), спрямовані на створення Ls-drug для використання у протипухлинній терапії.

Ls-drug антрациклінових антибіотиків. Доксорубіцину гідрохлорид (Dox) – один з найефективніших цитостатиків, що використовуються в клінічній практиці для лікування хворих із злоякісними новоутвореннями лімфоїдної та кровотворної тканини, епітеліальних та сполучних ракових утворень різної локалізації. Основним недоліком антрациклінових антибіотиків є кардіотоксичність. Поясненням цьому може бути той факт, що серцева тканина збагачена мітохондріями, які містять високий рівень аніонного фосфоліпиду дифосфатидилгліцерину, який взаємодіє з позитивно зарядженим Dox. Це може привести до перекисного окиснення ліпідів у серцевій тканині. У даний час проведено вивчення механізму дії Dox на ракові клітини [12], яка починається з його пасивної дифузії через фосфоліпідну бішарову мембрану злоякісних клітин у цитоплазму, де Dox перетворюється на семіхінон і генерує активні форми кисню, викликаючи утворення вільних радикалів та окисдаційний стрес. У цитозолі Dox потрапляє в мітохондрії, викликаючи пошкодження ДНК та енергетичний стрес, в результаті чого мітохондрії вивільняють цитохром, запускаючи каскад каспаз, що призводить до загибелі клітин. Із цитозолу Dox проникає в ядро, де він інтеркалює між спіралями дволанцюжкової ДНК та інгібує ферменти топоізомерази I і II. Отримане пошкодження ДНК призводить до утворення вільних радикалів, алкілювання та активації шляху p53, інгібуючи проліферацію клітин та викликаючи апоптоз. Dox також може гіперактивувати ядерний фермент полі-АДФ-рибозо-полімераза (RAP)-1, призводячи до виснаження енергії та аутофагії.

В Україні з 1992 року розпочато роботи зі створення Ls форми Dox, проведено доклінічні [13–15] та клінічні дослідження [16, 17], які завершилися у 1998 році реєстрацією препарату під назвою «Ліподокс» [18–21]. З 1998 року розпочато використання «Ліподоксу» в клініці [22–26]. Клінічні дослідження підтвердили відносно низький рівень токсичності Ls-Dox, що дозволило застосовувати «Ліподокс» хворими на фоні вираженої загальної інтоксикації як пухлинного генезу, так і пов'язаної з супутніми патологіями. Ступінь прояву кардіотоксичності та мієлосупресії при використанні «Ліподоксу» був менш виражений. Дос-

лідники дійшли висновку, що за ефективністю «Ліподокс» перевершує вільний Dox, зокрема при лікуванні резистентних та агресивних форм злоякісних лімфом, а також при істинних рецидивах, що розвинулися у зоні виражених фіброзних змін. Зниження побічних ефектів (мієлосупресії, гематологічної токсичності, кардіотоксичності) при використанні «Ліподоксу» дозволило рекомендувати препарат у схеми лікування хворих на лімфогранулематоз та неходжкінські лімфоми. «Ліподокс» добре зарекомендував себе у хворих похилого віку із порушеннями серцевої діяльності. За рахунок невеликого діаметру (150 ± 40 нм) Ls «Ліподоксу», ймовірно, можуть проникати через стінки капілярів, що живлять пухлину, проникність яких підвищена. Після проникнення Ls у пухлину відбувається руйнування мембрани Ls і вивільнення Dox. При порівнянні ефективності та безпечності використання вільної форми Dox та «Ліподоксу» встановлено, що «Ліподокс» за рядом параметрів перевершує препарат порівняння. Так, при більш пролонгованій дії рівень гепато- та нефротоксичності «Ліподоксу» є нижчим, що дозволяє зменшити спектр протипоказань до його використання [22–26]. Проведено лікування пацієнок із резистентними до Dox формами раку молочної залози [23, 24]. У всіх випадках спостерігали позитивну динаміку. У хворих діагностували усунення плевриту, стабілізацію асцитів, зменшення кількості метастаз у лімфатичних вузлах. Імовірно Ls форма Dox дозволяє проникати молекулам препарату безпосередньо в пухлину. Повільне вивільнення Dox з Ls дозволяє уникнути виникнення пікової концентрації препарату в плазмі, що сприятливо позначається на профілі безпеки. Проведено вивчення впливу «Ліподоксу» на ефект променевої передопераційної терапії, яка проводилася через 21 день після закінчення 4 курсів неоад'ювантної хіміотерапії у двох групах жінок, хворих на місцево-поширений рак молочної залози. Проведені дослідження продемонстрували модифікуючий вплив неоад'ювантної хіміотерапії Ls-Dox при місцево-поширеному раку молочної залози.

Проведено клінічні дослідження хворих на лімфогранулематоз та неходжкінські лімфоми [18]. Схеми поліхіміотерапії хворих основної групи включали «Ліподокс», а хворим контрольної групи вводили вільну форму Dox. Застосування «Ліподоксу» забезпечувало безперервну стійку позитивну динаміку регресії лімфатичних вузлів та дозволило досягти ремісії навіть за рефрактерних форм. При лікуванні хворих на рак молочної залози показано покращення стану хворих та зниження токсичності при лікуванні «Ліподоксом». Також показано можливість подолання резистентності до вільного Dox [23–27]. Проведені дослідження продемонстрували модифікуючий вплив неоад'ювантної хіміотерапії Ls-Dox при місцево-поширеному раку молочної залози.

Клінічні дослідження підтвердили ефективність препарату «Ліподокс» у порівнянні з вільною формою Dox, що проявляється у зниженні токсичності та, що особливо важливо, «Ліподокс» дозволяє з позитивною

динамікою проводити хіміотерапію хворих з різними формами раку з резистентністю до Dox.

Ls-drug комплексних сполук платини. Препарати комплексних сполук Pt відносяться до цитостатичних засобів, які широко застосовуються при злоякісних новоутвореннях. В даний час похідними Pt, які найбільш широко застосовуються в клінічній практиці, є цисплатин (CpPt), карбоплатин і оксалиплатин (OpPt). Показаннями до застосування препаратів Pt є метастатичні пухлини яєчка, поширений рак яєчників, сечового міхура, плоскоклітинний рак голови та шиї, рак шийки матки, метастатична карцинома молочної залози, рак легень. Резистентність до препаратів Pt призводить до зниження внутрішньоклітинного накопичення цитостатика, що зумовлює велику кількість невдач у клінічній практиці. При цьому збільшення дози Pt неминує призводити до збільшення токсичних ефектів (нефротоксичність, нейротоксичність, нудота та блювання). Саме резистентність та висока токсичність комплексних сполук Pt призвели до численних спроб створення Ls форм сполук Pt та їх використання в експерименті та клініці [28–30].

В Україні у 2000–2007 роках проведено дослідження зі створення технології отримання Ls-CpPt («Ліпоплат»). Включення CpPt в Ls становило щонайменше 60 %, а після видалення вільного CpPt ультрафільтрацією – щонайменше 87 %, розмір наночастинок знаходився у межах до 180 нм [31]. Проведено доклінічні та клінічні дослідження Ls-CpPt. Визначення параметрів гострої токсичності Ls-CpPt проводили при внутрішньочеревному введенні мишам. Для вивчення протипухлинної активності використовували дві моделі пухлинного росту: саркому 180 і саркому 45. Згідно з отриманими даними максимальна доза, при якій усі миші залишаються живими, для препарату порівняння («Ебеве») становила 7,5 мг/кг та для «Ліпоплату» – 10 мг/кг. Мінімальна доза, що викликала загибель 60% мишей для препарату «Ебеве» – 10 мг/кг та 40% мишей для «Ліпоплату» – 20 мг/кг; 100 % загибель тварин викликала доза 30 мг/кг для препарату порівняння та 50 мг/кг для «Ліпоплату». Розрахунок LD_{50} становив 29,91 мг/кг для «Ліпоплату» та 13,62 мг/кг для препарату фірми «Ебеве». Також було проведено вивчення маси тіла, клінічних ознак токсичності, маси внутрішніх органів та їх мікроскопічне вивчення. При вивченні протипухлинної активності встановлено, що показники зниження росту пухлини при використанні «Ліпоплату» та препарату порівняння ідентичні для штаму саркоми 45. На стійкому до похідних Pt штамі саркоми 180 відзначено протипухлинну ефективність двох форм препаратів Pt, причому у «Ліпоплату» вона була вища (39,6 %), ніж у препараті порівняння (13,5 %). Враховуючи, що при близькій протипухлинній активності, «Ліпоплат» має практично вдвічі меншу токсичність у порівнянні з препаратом порівняння, були проведені клінічні випробування Ls-CpPt – препарату «Ліпоплат». Проведено вивчення подолання резистентності до CpPt на щурах з первинним підштамом, резистентним до CpPt, карциноми Герена. Показана більш рання та стабільна

ефективність при застосуванні «Ліпоплату» виробництва ЗАТ «Біолік». Дослідниками показана можливість подолання резистентності до СРt у Ls формі при зараженні щурів первинним підштамом (карциномою Герена), резистентним до СРt. Клінічні випробування препарату «Ліпоплат» були проведені на 30 хворих на рак яєчників III–V стадії або рецидив у порівнянні з препаратом СРt («Mili Healthcare») у вільній формі. Лікування проводили за загальноприйнятою комбінованою схемою (препарати Pt та циклофосфану). Встановлено досить високу ефективність Ліпоплату у досліджуваній групі хворих: у 46,6 % повна або часткова ремісія, у 43,4 % стабілізація пухлинного процесу, всього 90 % порівняно з ефективністю СРt (у групі СРt 40,0 %, 30,0 % і 70 % відповідно). Привертає увагу велика різниця прогресування захворювання у досліджуваних групах: при використанні «Ліпоплату» – у трьох хворих, що становить 10 %, а при використанні препарату порівняння – у 9 хворих, що становить – 30 %. У хворих контрольної групи з прогресуючим процесом через 2 місяці після проведення курсу СРt було проведено лікування «Ліпоплатом» в аналогічній дозі та режимі. Виявлено часткову ремісію у 6 хворих, стабілізацію у 2 хворих, подальше прогресування процесу у 1 хворого з метастазами в печінку. Необхідно зазначити, що термін позитивної динаміки пухлинного процесу після лікування «Ліпоплатом» у цих хворих був у межах від 2 до 8 місяців (в середньому $4,5 \pm 1,88$ місяців). Повторний курс лікування СРt (по 2 курси) у 2 хворих після отримання часткової ремісії до «Ліпоплату» знову призвів до прогресування хвороби. Повторне проведення на цьому негативному фоні 2-х курсів «Ліпоплату» забезпечував стабілізацію пухлинного процесу. Таким чином, при проведенні клінічних випробувань було встановлено, що при резистентності до вільної форми СРt використання Ls-СРt може призводити до позитивного ефекту [32, 33]. Слід зазначити, що після 2008 року в Україні припинено роботи в цьому напрямку. Ефективність Ls-СРt підтверджено та іншими авторами [34].

Одночасно зі створенням Ls-СРt проводиться розробка Ls-drug на основі Opt [35–38]. Показано, що Ls-ORt пригнічує ріст пухлини більш ефективно, ніж вільний Opt. У 2011–2017 роках нами проведено дослідження розробки технології одержання Ls-Opt [8, 39–42], а також доклінічні дослідження Ls-drug, що містять Opt. Встановлено зниження токсичності Ls-ORt у порівнянні з вільним Opt.

Ls-drug доцетакселу (Doc). Doc, ліпофільна напівсинтетична сполука групи таксоїдів, отримана з біомаси голк тиса. Doc застосовується при місцево-прогресуючому або метастазуючому раку молочної залози, легень та метастазуючій карциномі яєчників. Побічні ефекти: нейтропенія, тромбоцитопенія, стоматит, блювання, нудота, алопеція, діарея, артеріальна гіпертензія, затримка рідини в організмі, набряки. Висока токсичність Doc призвела до спроб створення Ls-Doc та його використання в експерименті та клініці. В даний час проводяться різні фази клінічних досліджень Ls-Doc.

В Україні у 2002–2007 роках проводилися роботи із створення Ls форми Doc. Проведено вивчення залежності включення Doc у Ls різного складу [2, 8]. У першій групі експериментів були отримані Ls з мембраноутворюючих ліпідів яєчного фосфатидилхоліну (ЕРС) та кардіоліпіну, кріопротектор – лактоза. Співвідношення «фосфоліпіди : Doc» становило 1 : 10, при цьому в бішар Ls було включено 80–87 % Doc (препарат «Ліпотакс»). Проведено дослідження зразків Ls-Doc на базі інституту експериментальної патології, онкології та радіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Як препарати порівняння використовували вільну форму Doc: «Таксотер» виробництва «Aventis Pharma S. A.» та «Таксолік» виробництва ЗАТ «Біолік». Дослідження були проведені на лінійних мишах C57Bl, DBA з перевитими міжнародними штамами пухлин: метастазуюча карцинома Льюїса, солідний рак Ерліха та лімфолейкоз L1210. Встановлено, що препарати вільного Doc у терапевтичній дозі пригнічували зростання основної пухлини карциноми Льюїса на 42–44 %, тоді як «Ліпотакс» пригнічував зростання пухлини на 56 %. Різниці в антиметастатичній активності «Ліпотаксу» порівняно зі вільним Doc не виявлено – середній об'єм метастазів під впливом всіх препаратів знижувався однаково на 79–77 %. Гальмування росту солідної карциноми Ерліха під впливом «Таксотера» становило 85%, «Таксоліку» – 80 %, «Ліпотаксу» – 89 %. Тривалість життя мишей лінії DBA з лімфолейкозом L1210 під впливом «Ліпотаксу» була найбільшою (79 %) у порівнянні з вільною формою Doc (67–58 %). Дослідники дійшли висновку, що «Ліпотакс» має більшу статистично достовірну протипухлинну активність. Відомо, що токсичність, яка лімітує дозу Doc, є мієлосупресією. При вивченні токсикологічних показників результат був інший: «Ліпотакс» знижував кількість лейкоцитів у порівнянні з контролем у мишей з карциномою Льюїса на 75 %, «Таксолік» – на 67 %, «Таксотер» – на 58 %. У мишей з карциномою Ерліха «Ліпотакс» знижував кількість лейкоцитів на 83,6 %, «Таксолік» – на 52 %, «Таксотер» – на 23,5 %. Тільки у мишей з лейкозом L1210 «Ліпотакс» трохи менше впливав на лімфопоез у порівнянні з референтними препаратами. Так, під впливом «Ліпотаксу» кількість лейкоцитів зменшувалася на 87,3 %, «Таксоліку» – на 92,3%, «Таксотер» – на 90,7 % [43].

У 2011–2014 роках нами запропоновано технологію отримання Ls-Doc при співвідношенні ЕРС : Doc – 18 : 1. Ls ліофілізували з лактозою, при цьому в бішар Ls було включено 96–98 % Doc [44, 46]. Проведені дослідження виявили менш виражений токсичний вплив на організм Ls-Doc за фізіологічними, біохімічними, гематологічними і патоморфологічними показниками у порівнянні з вільною формою Doc. Наприклад, кількість лейкоцитів при використанні препаратів вільного Doc знижувалася на 67–65 %, Ls-Doc – на 15–35 %; кількість еритроцитів знижено при використанні вільного Doc на 10–20 %, Ls-Doc – на 5–15 %; зниження гемоглобіну на 10–15 % при використанні вільного Doc та 3–13 % для Ls-Doc. Зменшення масо-

вих коефіцієнтів при використанні вільної форми Dос спостерігалось у тимусі на 35–40 % та селезінці на 33–35 %, а при використанні Ls-Dос – у тимусі на 25–30 %, селезінці на 20–23 % порівняно з інтактною групою тварин [46].

Ls-drug іринотекану. Iгі, також відомий як СРТ-11, являє собою водорозчинний напівсинтетичний аналог природного алкалоїда камптотецина. Він запобігає розкручуванню та реплікації ДНК за рахунок інгібування топоізомерази-1. В даний час в онкологічній практиці застосовується Ls-Iгі – «Onivude», схвалений FDA для лікування метастатичної аденокарциноми підшлункової залози у поєднанні з 5-фторурацилом. Застосування Ls-Iгі збільшує біодоступність Iгі, покращує фармакокінетичні параметри хіміотерапії, не призводять до серйозних побічних ефектів (найчастіші – нудота, блювання, діарея).

У 2011–2017 роках проведено роботу зі створення в Україні Ls-Iгі. Запропоновано технологію отримання ліофілізованого Ls-Iгі з використанням методу градієнта [40, 47–52]. Проведено доклінічні дослідження Ls-Iгі: фармакокінетика, протипухлинна активність, загальна та імунотоксичність, алергізуюча активність та ін. Отримано дозвіл на проведення клінічних досліджень Ls-Iгі.

Ls-drug кверцетину (Quer). Quer є одним з найвідоміших природних антиоксидантів, що має проти-запальну, протиракову та антиалергічну активність [53–64].

Встановлено, що протипухлинний ефект Quer може бути пов'язаний із зміною розвитку клітинного циклу, інгібуванням проліферації клітин, стимуляцією апоптозу, інгібуванням ангіогенезу; обмеженням прогресування метастазаутворення, впливом на аутофагію. Важливу роль у механізмах протипухлинної дії Quer грає інгібування проліферації пухлинних клітин, що передусім пов'язано з інгібуванням біохімічних реакцій, які зумовлюють ріст клітин і стимуляцію апоптозу. Необхідно враховувати, що апоптоз є комплексним запрограмованим процесом, що включає два основні механізми: зовнішній (рецептор-залежний) і внутрішній (мітохондріальний) сигнальні шляхи. Зовнішній шлях забезпечується лігандами та трансмембранними рецепторами смерті, які через стимуляцію внутрішньоклітинних адаптерних білків зумовлюють активацію ініціаторних каспаз, формуючи сигнальний комплекс. Експерименти *in vivo* та *in vitro* показують, що Quer має цитотоксичні властивості на раковій клітині яєчників [59, 61], молочної залози [56], легень [58], колоректального раку [61] та інших видів пухлин [57, 60, 64]. Однією з важливих особливостей Quer є вплив на механізми запального процесу, а саме на відповідні запальні ферменти: циклооксигенази, ліпоксигенази, які інгібуються Quer, а також інші медіатори запалення, включаючи простагландини та лейкотрієни. Quer стимулює в організмі підвищення протизапальних функцій. Доклінічні дослідження показали, що Quer може значно знижувати рівень запалення, включаючи NO-синтазу. У Quer виявлені протиінфекційні, антиреплікаційні властивості, у тому числі й противи-

русні. До вірусів, які зазвичай реагують на флавоноїди, відносяться аденовіруси, вірус простого герпесу, вірус японського енцефаліту, а також респіраторно-синцитіальні віруси. Необхідно відзначити високу протиалергічну дію Quer за рахунок інгібування вивільнення гістаміну з тучних клітин разом з іншими алергічними речовинами. Quer грає роль природного антигістамінного засобу. У Quer є потенціал при лікуванні та профілактиці астми та бронхіту.

Quer здатний послаблювати спричинену антрациклінами кардіотоксичність. Крім того, комбінація обробки Quer та опромінення помітно пригнічує ріст пухлини з подальшою індукцією p53.

Враховуючи всі вищевказані властивості, Quer може бути перспективним кандидатом для лікування раку, особливо у поєднанні з іншими хіміотерапевтичними препаратами, через його потенційні синергетичні властивості. Водночас застосування Quer як лікарського препарату обмежено ліпофільністю молекули і низькою біодоступністю, навіть при введенні великих доз *per os*.

Незважаючи на значну кількість доклінічних даних про ефективність Ls-Quer у різних напрямках фармакології: онкології, вірусології, кардіології та ін., на сьогоднішній день запропоновано єдиний ліцензований Ls-drug, який містить Quer – «Ліпофлавіон» [65, 66], який зареєстрований в Україні та використовуються протягом 15 років у кардіології, онкології, офтальмології та інших напрямках медицини. Препарат, розроблений українськими вченими, пройшов доклінічні [67–72] та клінічні дослідження [71–73]. В онкології «Ліпофлавіон» використовується як кардіопротектор при кардіоміопатії, що виникає внаслідок застосування Dox, з метою попередження розвитку кардіологічних ускладнень у хворих на операбельний рак молочної залози, які отримували лікування антрацикліновими антибіотиками [71–73].

Ls-drug куркуміну (Cur). Інтерес викликає природний антиоксидантом поліфенольного походження – Cur. Протиракова дія Cur продемонстрована проти багатьох видів раку: молочної залози, печінки, простати та ін. [74]. Первинний механізм дії Cur проти ракових клітин полягає у блокуванні трансляції білків, таких як Dcl-x1, та регуляції апоптозу, впливаючи на процес, контролюючи вивільнення активних форм кисню та цитохрому, регулюючи молекулярні фактори, такі як циклін, та впливаючи на клітинний цикл. З іншого боку, Cur може пошкоджувати ядерну та мітохондріальну структуру ДНК ракових клітин печінки, тим самим порушуючи їхню функцію. У порівнянні з вільним Cur, застосування Ls-Cur покращує фармакокінетику та фармакокінетику Cur, знижуючи дозу, необхідну для впливу на пухлини. Використання Ls-Cur доцільно при прийомі протипухлинних препаратів як антиоксиданта для стабілізації мембран кардіоміоцитів. Нами запропонований комплексний Ls-drug, який містить Quer та Cur. Його використання в експерименті на моделі ішемічної хвороби серця у щурів продемонструвало синергічну антиоксидантну та мембранопротекторну дію Ls-Cur/Quer [75, 76].

Враховуючи отримані дані, ми покладаємо надію на використання комплексного препарату при протипухлинній терапії.

Висновки. У клінічних дослідженнях накопичені дані, що підтверджують ефективність застосування протипухлинних Ls-drug: Dox, Pt, Iri, Doc, вінкристину та ін. Ls-drug, які містять протипухлинні АРІ, забезпечують низку переваг: захищають нормальні клітини організму від токсичної дії лікарських засобів; дозволяють зменшити множинну лікарську резистентність; Ls-drug менш токсичні, ніж розчини ліків та мають кращі фармакокінетичні параметри; дозволяють створити гідрофільну форму ліпофільних АРІ, підвищуючи тим самим їх біодоступність та ефективність.

Необхідно відзначити, що всі використовувані сьогодні Ls-drug належать до 1-го покоління Ls-drug, які проникають у пухлину за рахунок пасивного націлювання. До Ls с пасивним націлюванням можна віднести Ls *per se* [77]. Серед ліцензованих Ls-drug відсутні препарати з активним націлюванням.

Існує два основних принципи створення Ls з активним націлюванням [78–80]:

1) націлювання на рецептори пухлинних клітин та ракових тканин – це метод, заснований на кон'югуванні визначених молекул з поверхню мембрани Ls, що дозволяє їм зв'язуватися зі специфічним рецепторами ракових клітин;

2) використання мікрооточення пухлини як мішені – змінена поверхня Ls дозволяє впливати на сигнальні пептиди або інші рецептори в мікрооточенні ракових клітин. Цей активний механізм націлювання може пригнічувати ріст пухлинних клітин та метастазів, запобігати генотиповим і фенотиповим варіаціям у неоваскулярних ендотеліальних клітинах та контролювати лікарську резистентність [79]. Деякі рецептори в мікрооточенні пухлини, такі як фактор росту ендотелію судин, білок адгезії, матриксні металопротеази та інтегрини є мішенями для цього механізму.

На сьогоднішній день на другій фазі клінічних випробувань перебувають два препарати з активним націлюванням – це Ls-OPt з націлюванням за допомогою трансферину, рецептори якого експресуються на поверхні ракових клітин, і Ls-Dox – анти-HER2. До першої фази клінічних випробувань підійшли ще два Ls-drug, націлені на рецептор трансферину, які призначені для генної терапії раку: катіонні Ls з антитілом до рецептора трансферину, що несуть ген p53 (препарат SGT-53) і Ls з плазмідною ДНК RB94 (SGT-94) [81].

При розробці Ls-drug необхідно також враховувати можливість взаємодії Ls частинок з біологічними рідинами *in vivo* та *in vitro*, що призводить до адсорбції білків, які змінюють хімічні та фізичні характеристики частинок, та появи поверхневого покриття, яке в області наномедицини називають «білковою короною» [82]. На думку авторів, «білкова корона» може представляти складну проблему для спрямованої внутрішньосудинної доставки терапевтичних Ls-drug, наприклад, до пухлинних клітин, тому що Ls швидко покриваються опсонінами, включаючи комплемент,

що призводить до поглинання фагоцитарними клітинами.

В даний час проводиться розробка та вдосконалення Ls-drug. Так, лише за останні роки запропоновані оригінальні продукти: «Doxolipad» – пегільована Ls форма Dox (TLC Biopharmaceuticals B.V., Нідерланди), «Lipusu» – перша ліцензована Ls форма паклітакселу (Nanjing Luye Pharmaceutical Co.Ltd, Китай), Ls-Cрт, Ls-Doc та ін. [83–85].

Використання Drug Delivery Systems в онкології підвищує ефективність відомих АРІ за рахунок зміни їхньої фармакокінетики, що призводить до високої протипухлинної активності та зниження токсичності. Необхідно відзначити повільне вивільнення лікарського засобу з Ls, що сприяє пролонгуванню дії АРІ.

Список літератури

1. Rommasi F., Esfandiari N. Liposomal nanomedicine: applications for drug delivery in cancer therapy. *Nanoscale Research Letters*. 2021. V. 16, № 1. P. 95-104.
2. Швець В.І., Краснопольский Ю.М., Сорокоумова Г.М. *Липосомальні форми лікарських препаратів: технологічні особливості отримання та застосування в клініці*. М.: Ремедіум, 2016. 200 с.
3. Хромов А.С. Липосомальні препарати – реалізація нанотехнології в медицині. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. Т. 2, № 48. С. 14-23.
4. Krasnopolskii Yu.M., Grigor'eva A.S., Katsai A.G. et al. Technologies and perspectives of liposomal drug application in clinical practice. *Nanotechnology in Russia*. 2017. V. 12, № 7–8. P. 461-470.
5. Bubake U., Doppalapudi S., Kommineni N., Khan W. Liposomal formulation in clinical use: an updated review. *Pharmaceutics*. 2017. V.9, № 2. P. 12-26.
6. Allen T.M., Cullis P.R. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical application. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013. V. 65, № 1. P. 36-48.
7. Anchordoquy T.I., Barenholz Y., Boraschi D. et al. Mechanisms and barriers in cancer nanomedicine: addressing challenges, looking for solutions. *ACS Nano*. 2017. V. 11, № 1. P. 12-18.
8. Стадниченко А.В., Дудниченко А.С., Краснопольский Ю.М. *Липосомальні протипухлинні препарати*. Х.: «Мадрид», 2018. 256 с.
9. Golombek S.K., May J.N., Theek B., et al. Tumor targeting via EPR: strategies to enhance patient responses. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018. V. 130. P. 17-38.
10. Danhier F.J. To exploit the tumor microenvironment: Since the EPR effect fails in the clinic, what is the future of nanomedicine? *Journal of Control Release*. 2016. V. 244. P. 108-121.
11. Olusanya T.O.B., Ahmad R.R.H., Ibegbu D.M. et al. Liposomal drug delivery systems and anticancer drug. *Molecules*. 2018. V. 23, № 4. P. 907-914.
12. Franco Y.L., Vaidya T.R., Ait-Oudhia S. Anticancer and cardioprotective effects of liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer*. 2018. V. 10, № 2. P. 131-141.
13. 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.
14. Дудниченко А.С., Краснопольский Ю.М. Результаты экспериментальных исследований липосомальных форм антрациклинов и 5-фторурацила. *Экспериментальная онкология*. 1996. Т. 18, № 2. С. 125-129.

15. Краснополяский Ю.М., Дранов А.Л., Степанов А.Е., Швець В.И. Липосомальные формы цитостатиков в онкологии. *Вестник Российской Академии Медицинских Наук*. 1998. № 5. С. 35-40.
16. Шальков Ю.Л., Дудниченко А.С., Краснополяский Ю.М. Опыт и перспективы использования липосомальных форм противоопухолевых препаратов в клинической онкологии. *Клиническая хирургия*. 1995. № 5. С. 21-23.
17. Дудниченко О.С. *Липосомальні препарати та інші модифікатори при раку кишково-шлункового тракту IV стадії: автореф. дис. ... д. мед. н.*, Київ, 1996. 32 с.
18. Пономарева О.В., Киндзельский Л.П., Кулик Г.И. Липосомальная форма доксорубицина гидрохлорида «Липодокс» в лечении лимфогранулематоза и неходжкинских лимфом. *Врачебное дело*. 2001. № 1. С. 112-117.
19. Пономарева О.В., Кулик Г.И., Бондарук О.С. и др. Липосомальная форма доксорубицина (Липодокс) в лечение больных раком молочной железы. *Онкология*. 2004. Т. 6. С. 211-214.
20. Дудниченко О.С., Бутенко К.А., Краснополяский Ю.М., Теміров Ю.П. Патент України № 14629. *Спосіб одержання липосомальної форми протипухлинного препарату*. 1997.
21. Дудниченко А.С., Теміров Ю.П., Швець В.И., Краснополяский Ю.М. Патент України № 64591. *Спосіб одержання липосомальної форми протипухлинного антибіотика*. 2006.
22. Кулик Г.И., Пономарева О.В., Король В.И., Чехун В.Ф. Токсичность и противовоспалительная активность липосомальной лекарственной формы доксорубицина. *Онкология*. 2004. Т. 6, № 3. С. 207-210.
23. Анікусько М.Ф., Краснополяский Ю.М., Кулик Г.И. и др. Використання липосомальних форм для хіміотерапії у хворих на резистентний до доксорубіцину рак молочної залози. *Онкологія*. 2007. Т. 9, № 2. С. 56-61.
24. Півнюк В.М., Тимовська Ю.О., Пономарева О.В. та ін. Використання липосомальних форм хіміопрепаратів у хворих на резистентний до доксорубіцину рак молочної залози. *Онкологія*. 2007. Т. 9, № 2. С. 120-124.
25. Півнюк В.М., Пономарева О.В., Юрченко О.В. и др. Терапия пациентов со злокачественными лимфомами с использованием липосомальной формы доксорубицина: результаты 15-летнего наблюдения. *Онкология*. 2013. Т. 15, № 2. С. 136-140.
26. Белецкий В.Е., Дудниченко А.С. Отдаленные результаты лечения солидных опухолей у детей с использованием свободного и липосомального доксорубицина. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2017. № 1. С. 44-48.
27. Дудниченко А.С., Гончаров В.И., Белозор Н.В. и др. Модифицирующее влияние липосомального доксорубицина на эффект лучевой терапии. *Материалы 5 съезда онкологов и радиологов СНГ*. Ташкент, 2008. С. 473-474.
28. Аранцева Д.А., Водовозова Е.Л. Противоопухолевые препараты на основе платины и их липосомальные формы в клинических исследованиях. *Биоорганическая химия*. 2018. Т. 44, № 6. С. 619-630.
29. Zahednezhad F., Zakeri-Milani P., Mojarrad J.S., Valizadeh H. The latest advances of Cisplatin liposomal formulations: essentials for preparation and analysis. *Expert opinion on drug delivery*. 2020. V. 17, № 4. P. 523-541.
30. Liu V., Hu F., Zhao L. Effect of nano-platinum on proliferati and apoptosis of non-small cell lung cancer cells via P53 pathway. *Journal of nanoscience and nanotechnology*. 2021. V.21, № 2. P. 903-908.
31. Дудниченко О.С., Теміров Ю.П., Швець В.И. та ін. Патент України № 66633. *Спосіб одержання липосомальної форми протипухлинного препарату платини*. 2006.
32. *Звіт про створення та передачу науково-технічної продукції під назвою «Відкрите дослідження по вивченню ефективності та переносимості препарату Ліноплат - ліофілізований порошок, для приготування розчину для ін'єкцій по 0.01 г у пляшках виробництва ЗАТ «Біолік» в порівнянні з препаратом Цисплатин, концентратом для інфузії по 0.01 г у флаконах виробництва фірми «Mili Healthcare» у пацієнток на рак яєчників, первинним та рецидивом III-IV стадії, II клінічної групи»*. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького, 2007. 22 с.
33. Кулик Г.И., Чехун В.Ф., Тодор И.Н. и др. Липосомальные препараты: путь к преодолению лекарственной устойчивости к цисплатину. *Онкология*. 2009. Т. 11, № 1. С. 76-80.
34. Xu B., Zeng M., Zang J. et al. Meta-analysis of clinical trials comparing the efficacy and safety of liposomal cisplatin versus conventional nonliposome cisplatin nonsmall cell lung cancer and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Medicina*. 2018. V. 97, № 46. e13169.
35. Sarkar A. Novel platinum compounds and nanoparticles as anticancer agents. *Pharmaceutical patent analyst*. 2018. V. 7, № 1. P. 33-46.
36. Yang C., Liu H., Fu Z.X. PEG-liposomal oxaliplatin induces apoptosis in human colorectal cancer via Fas/FasL and caspase-8. *Cell biology international*. 2012. V. 36, № 3 P. 289-296.
37. Li Z., Hai Ying M. Preparation of oxaliplatin long circulating liposomes and their pharmacodynamics in mice. *Pharmaceutical Care and Research*. 2015. V. 15, № 1. P. 27-30.
38. Shi M., Fortin D., Paquette B., Sanche L. Convection – enhancement delivery of Liposomal formulation of oxaliplatin show less toxicity than oxaliplatin eyet maintains a similar medion servival time in E98 glioma-bearing rat model. *Investigational new drugs*. 2018. V. 34, № 3. P. 269-276.
39. Стадниченко О.В., Краснополяский Ю.М., Ярних Т.Г. Технологические параметры производства липосом с оксалиплатином. *Фармацевтический часопис*. 2018. № 1. С. 57-62.
40. Stadnichenko O.V., Krasnopolsky Yu. M., Yarnykh T.G. et al. The Concept “Quality by Design” in development of liposomal cytostatics. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2020. V.13, № 2. P. 674 – 678.
41. Стадниченко О.В., Краснополяский Ю.М., Ярних Т.Г. Патент України № 113456. *Спосіб отримання липосомального лікарського засобу з оксалиплатином*. 2017.
42. Шоболов Д.Л., Краснополяский Ю.М., Ульянов А.М. и др. Евразийский патент № 023757. *Способ получения липосомальной формы оксалиплатина*. 2016.
43. Краснополяский Ю.М., Дудниченко А.С., Швець В.И. *Фармацевтическая биотехнология: Бионанотехнология в фармации и медицине*. Х.: НТУ «ХПИ», 2011. С. 97-102.
44. Krasnopolsky Y.M., Dudnichenko A.S. Experimental study of liposomal docetaxel incorporation and stability. *Experimental Oncology*. 2017. V. 39, № 2. P. 121-123.
45. Шоболов Д.Л., Краснополяский Ю.М., Ульянов А.М. и др. Евразийский патент № 022182. *Способ получения липосомальной формы доцетаксела*. 2015.
46. Седова С.В., Авдеев О.И., Балабаньян В.Ю. и др. Сравнительное экспериментальное токсикологическое исследование цитостатиков из группы таксанов и их наноразмерные лекарственные формы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2013. № 4. С. 33-37.

47. Стадниченко А.В., Краснопольский Ю.М., Швец В.И., Ярних Т.Г. Исследование стабильности иринотекана при использовании различных методов активной загрузки липосом. *Scientific Journal ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2016. V. 2(2). С. 30-35.
48. Стадниченко О.В., Краснопольський Ю.М., Ярних Т.Г. Вивчення оптимальних параметрів екструзії у разі створення ліпосом із іринотеканом. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 2. С.77-82.
49. Стадниченко А.В., Краснопольский Ю.М., Швец В.И., Ярних Т.Г. Определение внутреннего объема липосом с иринотеканом. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. Т. 46. № 5. С. 64-67.
50. Стадниченко О.В., Краснопольський Ю.М., Ярних Т.Г. Дослідження складу ліпідної мембрани при створенні ліпосом з іринотеканом. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 1. С. 22-26.
51. Stadnichenko O.V., Krasnopolsky Yu. M., Yarnykh T.G. The study of liophilization parameters in the liposomal irinotecan development. *Visnik Farmacii*. 2017. V. 92, № 4. P. 45-49.
52. Шоболов Д.Л., Краснопольский Ю.М., Ульянов А.М. и др. Евразийский патент № 023179. *Способ получения липосомальной формы иринотекана*. 2016.
53. Huc I., Brovkovich V., Nanobash Vili J. et al. Bioflavonoides quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischemic-reperfusion injury: an experimental study. *The British journal of surgery*. 1998. V. 85, № 8. P. 1080-1085.
54. Moibenko A.A., Maхyutina N.P., Parchomtnko A.N. Lipoxxygenase and NO-synthase activities following acute myocardial infarction, new aspects of treatment. *III International congress of pathophysiology*. Lahti, Finland, 1998. P. 9-10.
55. Sans S., Kesteloot H., Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *European heart journal*. 1997. V. 18, № 11. P. 1231-1248.
56. Li X., Zhou N., Wang J. et al. Quercetin suppresses breast cancer stem cells (CL44+/CD24-) by inhobiting the P13K/Akt/mNOR-signaling pathway. *Life Sciences*. 2018. V. 196, № 1. P. 56-62.
57. Baby B., Antony P., Vijayan R. Interactions of quercetin with receptor tyrosine Kinases associated with human lung carcinoma. *Natural product research*. 2018. V. 34, № 24. P. 2928-2931.
58. Зверев Я.Ф. Противоопухолевая активность флавоноидов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019. Т. 18, № 2. С. 181-194.
59. Vafadar A., Shabaninejad Z., Movahedpour A. et al. Quercetin and cancer: new insights into its therapeutic effects on ovarian cancer cells. *Cell and Bioscience*. 2020. V. 10, 32.
60. Hashemzaei M., Far A.D., Yari A. et al. Anticancer and apoptosis inducing effects of quercetin in vitro and in vivo. *Oncology Report*. 2017. V. 38, № 2. P. 819-828.
61. Liu Y., Gong W., Yang Z. et al. Quercetin induces protective autophagy and apoptosis through ER-stress via the p-STAT3/Dcl-2 axis in ovarian cancer. *Apoptosis*. 2017. V. 22, № 4. P. 544-547.
62. Yang Y., Wang T., Chen D. et al. Quercetin preferentially induces apoptosis in KRAS –mutant colorectal cancer cell via JNK signaling pathways. *Cell biology international*. 2019. V. 43, № 2. P. 117-124.
63. Gong C., Yang Z., Zhang L. et al. Quercetin suppresses DNA-double-strand break repair and enhances the radiosensitivity of human ovarian cancer cells via p53 dependent endoplasmic reticulum stress pathway. *Oncotargets and therapy*. 2018. V. 11. P. 17-27.
64. Hemati M., Haghirsadat F., Vazdian F. et al. Development and characterization of a novel cationic PEGylated noisome-encapsulated forms of doxorubicin, quercetin siRNA for the treatment of cancer by using combination therapy. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2019. V. 47, № 1. P. 1295-1311.
65. Стефанов О.В., Григор'єва Г.С., Солов'єв О.І. и др. Патент України № 76393. *Спосіб отримання ліпосомального засобу, що містить кверцетин*. 2006.
66. Григор'єва Г.С., Краснопольский Ю.М., Конахович Н.Ф., Пасечникова Н.В. Патент № 111762 України. *Спосіб отримання фармакологічно активного ліпосомального засобу, що містить кверцетин*. 2016.
67. Белік Г.В., Григор'єва Г.С., Горбань Е.М., Деримедвідь Л.В. Особливості дії ліпосомальної форми кверцетину на моделі доксорубцинової кардіоміопатії. *Ліки*. 2004. № 5-6. С. 60-63.
68. Ель Аараж Ахмад, Зупанець І.А., Шебеко С.К., Отрішко І.А. Вплив комбінації кверцетину з похідним глюкозаміну на перебіг доксорубцинової кардіоміопатії у щурів. *Клінічна фармація*. 2012. Т. 16, № 3. С. 24-27.
69. Белік Г.В., Дрововоз С.М., Григор'єва Г.С. Патент України № 79900. *Спосіб корекції кардіотоксичної дії доксорубцину кверцетином*. 2007.
70. Хавич О.А. Расширение показателей для применения липосомальных средств при опухолевом росте. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. №3(49). С. 99-103.
71. 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 медицини науки та освіти*. 2009. № 2. С. 44-46.
72. Щетинина Т.А., Шепиль А.В. Оценка эффективности применения Липофлавона для предупреждения развития кардиологических осложнений у больных операбельным раком молочной железы, получающих лечение антрациклинами *Український медичинський альманах*. 2008. Т. 11, № 5. С. 207-208.
73. Узленкова Н.Є., Григор'єва Г.С., Конахович Н.Ф. та ін. Експериментальна оцінка ефективності ліпосомального препарату для профілактики пом'якшення радіаційних ускладнень. *Матеріали науково-практичної конференції товариства радіаційних онкологів. Український радіологічний журнал (Додаток)*. Полтава, 2019. С. 57-58.
74. Feng T., Wei Y., Lee R.J., et al. Liposomal curcumin and its application in cancer. *International journal of nanomedicine*. 2017. V.12. P. 6027-6044.
75. 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.
76. Pylypenko D., Gorbach T. Krasnopolsky Yu. Study of antioxidant activity of liposomal forms of quercetin and curcumin ischemic heart disease. *BioTechnologia*. 2020. V. 101, № 4. P. 273-282.
77. Григор'єва Г.С., Краснопольський Ю.М. Ліпосоми per se фармакотерапевтичний статус. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. Т. 14, № 4. С. 264-271.
78. Allen T. Ligant-targeted therapeutics in anticancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2002. V. 2, № 10. P. 750-763.
79. Liechty W.B., Peppas N.A. Expert opinion: responsive polymer nanoparticles in cancer therapy. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2012. V. 80, № 2. P. 241-246.

80. Deshpande P.P., Biswas S., Torchilin V.P. Current trends in the use of liposomes for tumor targeting. *Nanomedicine*. 2013. V. 8, № 9. P. 1509-1528.
81. Алексеева А.С. *Механизмы взаимодействия с клетками противоопухолевых липосом с липофильными пролекарствами: Дис. ... канд. хим. наук*. Москва, 2018. 105 с.
82. Ke P.C., Lin S., Parak W.L. et al. A decade of the protein corona. *ACS Nano*. 2017. V. 11, № 12. P. 11773-11776.
83. Fleishher B., Lezeau S., Werkman C. et al. In vitro to clinical translation of combinatorial, effects of doxorubicin and abemaciclib in rb-positive triple negative breast cancer: a system-based pharmacokinetic pharmacodynamic modeling approach. *Breast Cancer*. 2021. V. 19 P. 87-105.
84. Zheng J., Pan Y., Shi Q. et al. Paclitaxel liposome for injection (Lipusu) plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in the first-line treatment of locally advanced or metastatic lung squamous cell carcinoma: A multicenter, randomized, open-label, parallel controlled clinical study. *Cancer Communications*. 2022. V. 42, № 1. P. 3-6.
85. Zawilska P., Machowska M., Wisniewski K. et al. Novel pegylated liposomal formulation of docetaxel with 3-n-pentadecylphenol derivate for cancertherapy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021. V. 163. 105838.

References

1. Rommasi F., Esfandiari N. Liposomal nanomedicine: applications for drug delivery in cancer therapy. *Nanoscale Research Letters*. 2021, vol. 16, no. 1. pp. 95-104.
2. Shvets V.I., Krasnopolsky Yu.M., Sorokoumova G.M. *Liposomal forms of drugs: technological features of production and use in the clinic*. Moscow: Remedium, 2016. 200 p.
3. Khromov A.S. Liposomal drugs - implementation of nanotechnology in medicine. *Pharmacology and drug toxicology*. 2016, vol. 2, no. 48. pp. 14-23.
4. Krasnopolskii Yu.M., Grigor'eva A.S., Katsai A.G. et al. Technologies and perspectives of liposomal drug application in clinical practice. *Nanotechnology in Russia*. 2017, vol. 12, no. 7-8. pp. 461-470.
5. 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.
6. Allen T.M., Cullis P.R. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical application. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013, vol. 65, no. 1. pp. 36-48.
7. Anchordoquy T.I., Barenholz Y., Boraschi D. et al. Mechanisms and barriers in cancer nanomedicine: addressing challenges, looking for solutions. *ACS Nano*. 2017, vol. 11, no. 1. pp. 12-18.
8. Stadnichenko A.V., Dudnichenko A.S., Krasnopolsky Yu.M. *Liposomal anticancer drugs*. Kharkiv: "Madrid", 2018. 256p.
9. Golombek S.K., May J.N., Theek B., et al. Tumor targeting via EPR: strategies to enhance patient responses. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018, vol. 130. pp. 17-38.
10. Danhier F.J. To exploit the tumor microenvironment: Since the EPR effect fails in the clinic, what is the future of nanomedicine? *Journal of Control Release*. 2016, vol. 244. pp. 108-121.
11. Olusanya T.O.B., Ahmad R.R.H., Ibegbu D.M. et al. Liposomal drug delivery systems and anticancer drug. *Molecules*. 2018, vol. 23, no. 4. pp. 907-914.
12. Franco Y.L., Vaidya T.R., Ait-Oudhia S. Anticancer and cardioprotective effects of liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer*. 2018, vol. 10, no. 2. pp. 131-141.
13. Dranov O.L., Dudnichenko A.S., Butenko K.A. et al. Liposomal forms of cytostatics - a new direction in cancer chemotherapy. *News of pharmacy*. 1994, vol. 3. pp. 88-92.
14. Dudnichenko A.S., Krasnopolsky Yu.M. Results of experimental studies of liposomal forms of anthracyclines and 5-fluorouracil. *Experimental oncology*. 1996, vol. 18, no. 2. pp. 125-129.
15. Krasnopolsky Yu.M., Dranov A.L., Stepanov A.E., Shvets V.I. Liposomal forms of cytostatics in oncology. *Bulletin of Russian Academy of Medical Sciences*. 1998, vol. 5. pp. 35-40.
16. Shalkov Yu.L., Dudnichenko A.S., Krasnopolsky Yu.M. Experience and prospects for the use of liposomal forms of anticancer drugs in clinical oncology. *Clinical Surgery*. 1995, vol. 5. pp. 21-23.
17. Dudnichenko O.S. Liposomal preparations and other modifiers for stage IV gastrointestinal cancer: Abstract of Dr. med.sci. dis., Kyiv, 1996. 32 p.
18. Ponomareva O.V., Kindzelsky L.P., Kulik G.I. Liposomal form of doxorubicin hydrochloride "Lipodox" in the treatment of lymphogranulomatosis and non-Hodgkin's lymphomas. *Medical Affairs*. 2001, vol. 1. pp. 112-117.
19. Ponomareva O.V., Kulik G.I., Bondaruk O.S. et al. Liposomal form of doxorubicin (Lipodox) in the treatment of patients with breast cancer. *Oncology*. 2004, vol. 6. pp. 211-214.
20. Дудниченко О.С., Бутенко К.А., Краснопольський Ю.М., Теміров Ю.П. Пат. Україна No. 14629. *Спосіб одержання ліпосомальної форми протипухлинного препарату*. 1997.
21. Dudnichenko A.S., Temirov Y.P., Shvets V.I., Krasnopolskiy Y.M. Pat. Ukraine No. 64591. *Method for obtaining liposomal form of antitumor antibiotic*. 2006.
22. Kulik G.I., Ponomareva O.V., Korol V.I., Che-hun V.F. Toxicity and anti-inflammatory activity of the liposomal dosage form of doxorubicin. *Oncology*. 2004. T. 6, no. 3. C. 207-210.
23. Anikusko M.F., Krasnopolsky Yu.M., Kulik G.I. et al. The use of liposomal forms for chemotherapy in patients with doxorubicin-resistant breast cancer. *Oncology*. 2007, vol. 9, no. 2. pp. 56-61.
24. Pivnyuk V.M., Timovska Y.O., Ponomareva O.V. et al. Use of liposomal forms of chemotherapeutics in patients with doxorubicin-resistant breast cancer. *Oncology*. 2007, vol. 9, no. 2. pp. 120-124.
25. Pivnyuk V.M., Ponomareva O.V., Yurchenko O.V. et al. Therapy of patients with malignant lymphomas using the liposomal form of doxorubicin: results of a 15-year follow-up. *Oncology*. 2013, vol. 15, no. 2. pp. 136-140.
26. Beletsky V.E., Dudnichenko A.S. Long-term results of treatment of solid tumors in children using free and liposomal doxorubicin. *Problems of uninterrupted medical training and science*. 2017, vol. 1. pp. 44-48.
27. Dudnichenko A.S., Goncharov V.I., Belozor N.V. et al. Modifying effect of liposomal doxorubicin on the effect of radiation therapy. *Materials of the 5th Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS*. Tashkent, 2008. pp. 473-474.
28. Arantseva D.A., Vodovozova E.L. Anticancer drugs based on platinum and their liposomal forms in clinical trials. *Bioorganic chemistry*. 2018, vol. 44, no. 6. pp. 619-630.
29. Zahednezhad F., Zakeri-Milani P., Mojarrad J.S., Valizadeh H. The latest advances of Cisplatin liposomal formulations: essentials for preparation and analysis. *Expert opinion on drug delivery*. 2020, vol. 17, no. 4. pp. 523-541.
30. Liu V., Hu F., Zhao L. Effect of nano-platinum on proliferati and apoptosis of non-small cell lung cancer cells via P53 pathway. *Journal of nanoscience and nanotechnology*. 2021. V.21, no. 2. pp. 903-908.
31. Dudnichenko O.S., Temirov Y.P., Shvets V.I. et al. Pat. Ukraine No. 66633. *Method for obtaining liposomal form of platinum antitumor drug*. 2006.

32. Report on the creation and transfer of scientific and technical products entitled "Open study of the effectiveness and tolerability of the drug Lipoplat - lyophilized powder for preparation of solution for injection of 0.01 g in bottles of "Biolik" in comparison with Cisplatin, concentrate for infusion 0.01 g in vials manufactured by "Mili Healthcare" in patients with ovarian cancer, primary and recurrence of stage III-IV, clinical group II". Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, 2007. 22 p.
33. Kulik G.I., Chekhun V.F., Todor I.N. Liposomal preparations: a way to overcome drug resistance to cisplatin. *Oncology*. 2009, vol. 11, no. 1. pp. 76-80.
34. Xu B., Zeng M., Zang J. et al. Meta-analysis of clinical trials comparing the efficacy and safety of liposomal cisplatin versus conventional nonliposome cisplatin nonsmall cell lung cancer and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Medicina*. 2018, vol. 97, no. 46. e13169.
35. Sarkar A. Novel platinum compounds and nanoparticles as anticancer agents. *Pharmaceutical patent analyst*. 2018, vol. 7, no. 1. pp. 33-46.
36. Yang C., Liu H., Fu Z.X. PEG-liposomal oxaliplatin induces apoptosis in human colorectal cancer via Fas/FasL and caspase-8. *Cell biology international*. 2012, vol. 36, no. 3. pp. 289-296.
37. Li Z., Hai Ying M. Preparation of oxaliplatin long circulating liposomes and their pharmacodynamics in mice. *Pharmaceutical Care and Research*. 2015, vol. 15, no. 1. pp. 27-30.
38. Shi M., Fortin D., Paquette B., Sanche L. Convection – enhancement delivery of Liposomal formulation of oxaliplatin show less toxicity than oxaliplatin eye maintains a similar median survival time in E98 glioma-bearing rat model. *Investigational new drugs*. 2018, vol. 34, no. 3. pp. 269-276.
39. Stadnichenko O.V., Krasnopolsky Yu.M., Yarnikh T.G. Technological parameters for the production of liposomes with oxaliplatin. *Pharmaceutical Review*. 2018, vol. 1. pp. 57-62.
40. Stadnichenko O.V., Krasnopolsky Yu. M., Yarnikh T.G. et al. The Concept "Quality by Design" in development of liposomal cytostatics. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2020. V.13, no. 2. pp. 674 – 678.
41. Стадніченко О.В., Краснопольський Ю.М., Ярних Т.Г. Пат. Україна No. 113456. Спосіб отримання ліпосомального лікарського засобу з оксалиплатином. 2017.
42. Shobolov D.L., Krasnopolsky Yu.M., Ulyanov A.M. et al. Eurasian patent No. 023757. *Method for obtaining the liposomal form of oxaliplatin*. 2016.
43. Krasnopolsky Yu.M., Dudnichenko A.S., Shvets V.I. *Pharmaceutical biotechnology: Bionanotechnology in pharmacy and medicine*. Kharkiv: NTU "KhPI", 2011. pp. 97-102.
44. Krasnopolsky Y.M., Dudnichenko A.S. Experimental study of liposomal docetaxel incorporation and stability. *Experimental Oncology*. 2017, vol. 39, no. 2. pp. 121-123.
45. Shobolov D.L., Krasnopolsky Yu.M., Ulyanov A.M. et al. Eurasian patent No. 022182. *Method for obtaining the liposomal form of docetaxel*. 2015.
46. Sedova S.V., Avdeev O.I., Balabanyan V.Yu. et al. Comparative experimental toxicological study of cytostatics from the group of taxanes and their nanoscale dosage forms. *Russian biotherapeutic journal*. 2013, vol. 4. pp. 33-37.
47. Stadnichenko A.V., Krasnopolsky Yu.M., Shvets V.I., Yarnikh T.G. Study of the stability of irinotecan using various methods of active loading of liposomes. *Scientific Journal ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2016, vol. 2(2). pp. 30-35.
48. Stadnichenko O.V., Krasnopolsky Y.M., Yarnikh T.G. Study of optimal extrusion parameters in creation liposome with irinotecan. *Pharmaceutical Journal*. 2016, vol. 2. C.77-82.
49. Stadnichenko A.V., Krasnopolsky Yu.M., Shvets V.I., Yarnikh T.G. Determination of the internal volume of liposomes with irinotecan. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*. 2016, vol. 46, no. 5. pp. 64-67.
50. Stadnichenko OV, Krasnopolsky YM, Yarnikh TG Study of the composition of the lipid membrane in the creation of liposomes with irinotecan. *Pharmaceutical Review*. 2017, vol. 1. pp. 22-26.
51. Stadnichenko O.V., Krasnopolsky Yu. M., Yarnikh T.G. The study of liophilization parameters in the liposomal irinotecan development. *Visnik Farmacii*. 2017, vol. 92, no. 4. pp. 45-49.
52. Shobolov D.L., Krasnopolsky Yu.M., Ulyanov A.M. et al. Eurasian patent No. 023179. *Method for obtaining the liposomal form of irinotecan*. 2016.
53. Huc I., Brovkovych V., Nanobash Vili J. et al. Bioflavonoides quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischemic-reperfusion injury: an experimental study. *The British journal of surgery*. 1998, vol. 85, no. 8. pp. 1080-1085.
54. Moibenko A.A., Maxyutina N.P., Parchomtnko A.N. Lipoxxygenase and NO-synthase activities following acute myocardial infarction, new aspects of treatment. *III International congress of pathophysiology*. Lahti, Finland, 1998. pp. 9-10.
55. Sans S., Kesteloot H., Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *European heart journal*. 1997, vol. 18, no. 11. pp. 1231-1248.
56. Li X., Zhou N., Wang J. et al. Quercetin suppresses breast cancer stem cells (CL44+/CD24-) by inhibiting the P13K/Akt/mNOR-signaling pathway. *Life Sciences*. 2018, vol. 196, no. 1. pp. 56-62.
57. Baby B., Antony P., Vijayan R. Interactions of quercetin with receptor tyrosine Kinases associated with human lung carcinoma. *Natural product research*. 2018, vol. 34, no. 24. pp. 2928-2931.
58. Zverev Ya.F. Antitumor activity of flavonoids. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019, vol. 18, no. 2. pp. 181-194.
59. Vafadar A., Shabaninejad Z., Movahedpour A. et al. Quercetin and cancer: new insights into its therapeutic effects on ovarian cancer cells. *Cell and Bioscience*. 2020, vol. 10, 32.
60. Hashemzaei M., Far A.D., Yari A. et al. Anticancer and apoptosis inducing effects of quercetin in vitro and in vivo. *Oncology Report*. 2017, vol. 38, no. 2. pp. 819-828.
61. Liu Y., Gong W., Yang Z. et al. Quercetin induces protective autophagy and apoptosis through ER-stress via the p-STAT3/Dcl-2 axis in ovarian cancer. *Apoptosis*. 2017, vol. 22, no. 4. pp. 544-547.
62. Yang Y., Wang T., Chen D. et al. Quercetin preferentially induces apoptosis in KRAS-mutant colorectal cancer cell via JNK signaling pathways. *Cell biology international*. 2019, vol. 43, no. 2. pp. 117-124.
63. Gong C., Yang Z., Zhang L. et al. Quercetin suppresses DNA-double-strand break repair and enhances the radiosensitivity of human ovarian cancer cells via p53 dependent endoplasmic reticulum stress pathway. *OncoTargets and therapy*. 2018, vol. 11. pp. 17-27.
64. Hemati M., Haghirsadat F., Vazdian F. et al. Development and characterization of a novel cationic PEGylated noisome-encapsulated forms of doxorubicin, quercetin siRNA for the treatment of cancer dy using combination therapy. *Artificial*

- cells, nanomedicine, and biotechnology. 2019, vol. 47, no. 1. pp. 1295-1311.
65. Stefanov O.V., Grigorieva G.S., Soloviev O.I. et al. Pat. Ukraine No. 76393. *The method of obtaining liposomal agent containing quercetin*. 2006.
 66. Grigorieva G.S., Krasnopolsky Yu.M., Konakhovich N.F., Pasechnikova N.V. Pat. Ukraine No. 111762. *A method of obtaining a pharmacologically active liposomal agent containing quercetin*. 2016.
 67. Belik G.V., Grigorieva G.S., Gorban E.M., Derimedvid L.V. Peculiarities of the action of the liposomal form of quercetin on the model of doxorubicin cardiomyopathy. *Medicines*. 2004, vol. 5-6. pp. 60-63.
 68. El Aaraj Ahmad, Zupanets I.A., Shebeko S.K., Otrishko I.A. The effect of the combination of quercetin with a glucosubstitute derivative on the course of doxorubicin cardiomyopathy in rats. *Clinical pharmacy*. 2012, vol. 16, no. 3. pp. 24-27.
 69. Belik G.V., Drovovoz S.M., Grigorieva G.S. Pat. Ukraine No. 79900. *Method of correcting cardiotoxic action of doxorubicin by quercetin*. 2007.
 70. Хавич О.А. Expansion of indicators for the use of liposomal agents in tumor growth. *Pharmacology and drug toxicology*. 2016, vol. 3(49). pp. 99-103.
 71. Antipova S.V., Shepilov O.D., Ryabtseva O.D. Experience of using Lipoflavone to prevent the development of cardiac complications in patients with operable breast cancer treated with anthracyclines. *Problems of modern medicine, science and education*. 2009, vol. 2. pp. 44-46.
 72. Shchetinina T.A., Shepil A.V. Evaluation of the effectiveness of the use of Lipoflavone to prevent the development of cardiac complications in patients with operable breast cancer receiving anthracycline treatment. *Ukrainian Medical Almanac*. 2008, vol. 11, no. 5. pp. 207-208.
 73. Uzenkova N.E., Grigorieva G.S., Konakhovich N.F. et al. Experimental evaluation of the effectiveness of liposomal preparation for the prevention of mitigation of radiation complications. *Proceedings of the scientific-practical conference of the Society of Radiation Oncologists. Ukrainian Radiological Journal (Appendix)*. Poltava, 2019. pp. 57-58.
 74. Feng T., Wei Y., Lee R.J., et al. Liposomal curcumin and its application in cancer. *International journal of nanomedicine*. 2017. V.12. pp. 6027-6044.
 75. 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.
 76. Pylypenko D., Gorbach T. Krasnopolsky Yu. Study of antioxidant activity of liposomal forms of quercetin and curcumin ischemic heart disease. *BioTechnologia*. 2020, vol. 101, no. 4. pp. 273-282.
 77. Grigorieva G.S., Krasnopolsky Yu.M. Liposomes per se pharmacotherapeutic status. *Pharmacology and drug toxicology*. 2020, vol. 14, no. 4. pp. 264-271.
 78. Allen T. Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2002, vol. 2, no. 10. pp. 750-763.
 79. Liechty W.B., Peppas N.A. Expert opinion: responsive polymer nanoparticles in cancer therapy. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*. 2012, vol. 80, no. 2. pp. 241-246.
 80. Deshpande P.P., Biswas S., Torchilin V.P. Current trends in the use of liposomes for tumor targeting. *Nanomedicine*. 2013, vol. 8, no. 9. pp. 1509-1528.
 81. Alekseeva A.S. *Mechanisms of interaction with cells of antitumor liposomes with lipophilic prodrugs: candidate of chem. sci. dis.* Moscow, 2018. 105 p.
 82. Ke P.C., Lin S., Parak W.L. et al. A decade of the protein corona. *ACS Nano*. 2017, vol. 11, no. 12. pp. 11773-11776.
 83. Fleishher B., Lezeau S., Werkman C. et al. In vitro to clinical translation of combinatorial, effects of doxorubicin and abemaciclib in rb-positive triple negative breast cancer: a system-based pharmacokinetic pharmacodynamic modeling approach. *Breast Cancer*. 2021, vol. 19. pp. 87-105.
 84. Zheng J., Pan Y., Shi Q. et al. Paclitaxel liposome for injection (Lipusu) plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in the first-line treatment of locally advanced or metastatic lung squamous cell carcinoma: A multicenter, randomized, open-label, parallel controlled clinical study. *Cancer Communications*. 2022, vol. 42, no. 1. pp. 3-6.
 85. Zawilska P., Machowska M., Wisniewski K. et al. Novel pegylated liposomal formulation of docetaxel with 3-n-pentadecylphenol derivate for cancertherapy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021, vol. 163. 105838.

Надійшла (received)

Відомості про авторів / Сведения об авторах / About the Authors

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

Пилипенко Дар'я Михайлівна (Пилипенко Дарья Михайловна, Pylypenko Daria) – PhD. Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», кафедра біотехнології, біофізики та аналітичної хімії, м. Харків, Україна; ORCID: 0000-0002-4727-0476. e-mail: pdmforwork@gmail.com.

Григор'єва Ганна Савівна (Григорьева Анна Саввична, Grigoryeva Ganna) – доктор хімічних наук, професор. Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ, Україна; ORCID: 0000-0001-6144-1924.