

УДК 615.322.606

СОВРЕМЕННЫЕ НАНОНОСИТЕЛИ КАК ФАКТОР ПОВЫШЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ

© 2022 г. Я. Ф. Зверев¹, *, А. Я. Рыкунова²

¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, 656038 Россия

²Барнаульский юридический институт, Барнаул, 656038 Россия

*e-mail: zveryasha@mail.ru

Поступила в редакцию 08.09.2021 г.

После доработки 20.10.2021 г.

Принята к публикации 09.11.2021 г.

Обзор посвящен современным системам наноносителей, обеспечивающим адресную доставку флавоноидов к различным органам и системам. Флавоноиды обладают монгогранным влиянием на организм человека, включая антиоксидантную, противовоспалительную, противоопухолевую, противомикробную, антитромбоцитарную и другие виды активности. Однако низкая биодоступность флавоноидов существенно ограничивает их практическое использование. Для преодоления этого недостатка в последние годы предприняты серьезные усилия, заключающиеся в попытках разработки наноразмерных носителей флавоноидов. Особое значение это приобретает в контексте их известного противоопухолевого эффекта, позволяя таргетно воздействовать на клетки опухоли, не влияя на окружающие здоровые ткани. Использование наноносителей обеспечивает увеличенное проникновение биопрепаратов к конкретным органам с контролируемым и пролонгируемым высвобождением, что существенно увеличивает их эффективность. В обзоре суммированы сведения относительно применения фитосом, наночастиц на основе липидов, полимерных и неорганических наночастиц, проанализированы их достоинства и недостатки, подчеркивается перспектива их использования, открывающая новые возможности клинического применения флавоноидов.

Ключевые слова: флавоноиды, наночастицы, флавоноидные нанобиоматериалы, системы доставки лекарственных средств

DOI: 10.56304/S0234275822010100

Интерес к флавоноидам растет по мере накопления фактического материала о благоприятном воздействии ряда пищевых продуктов, содержащих эти соединения, на здоровье человека. Хорошо известно, что флавоноиды проявляют антиоксидантную, противовоспалительную, противоопухолевую, нейропротективную, противодиабетическую, противомикробную, антитромбогенную активность, и их применение облегчает течение различных заболеваний [1–5]. Это особенно важно

в связи с высокой доступностью и относительной дешевизной пищевых флавоноидов. Однако следует отметить, что в большинстве исследований агликоны флавоноидов или богатые полифенолами экстракты изучали в системе *in vitro*. Отсюда два основных вопроса. Во-первых, в условиях целого организма органы-мишени практически никогда не вступают в прямой контакт с агликонами флавоноидов, а лишь с их метаболитами или конъюгированными формами. Во-вторых, концентрации агликонов, которые обычно используют в экспериментах *in vitro*, практически никогда не достигаются в организме [6, 7]. Более того, за редким исключением, нативные флавоноиды (агликоны) в крови вообще определить не удастся [6–9], поэтому не существует прямой корреляции между результатами экспериментов *in vitro* и *in vivo*, а к интерпретации данных, получаемым вне организма, следует относиться с осторожностью.

Отмеченная проблема, которая зачастую сводит на нет терапевтическую эффективность фла-

Список сокращений: АФК – активные формы кислорода; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ПАВ – поверхностно-активное вещество; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ПЭГ – полиэтиленгликоль; РЭС – ретикуло-эндотелиальная система; AgNP – наночастица на основе серебра; AuNP – наночастица на основе золота; EGCG – эпигаллокатехин-3-галлат; MSN – наночастица на основе диоксида кремния; NLC – наноструктурированный липидный носитель; ПАМАМ – полиамидоамин; PCL – поликапролактон; PLA – полимолочная кислота; PLGA – полигликолиевая кислота; PNP – полимерная наночастица; PVP – поливинилпирролидон; SLN – твердая липидная наночастица.

воноидов, обусловлена главным образом их низкой биодоступностью, то есть системного кровотока и органов-мишеней достигает небольшая доля введенного препарата. Биодоступность пищевых полифенолов, как и большинства других соединений растительного происхождения, зависит от многих физико-химических и фармакокинетических факторов, в том числе от особенностей химического строения того или иного подкласса флавоноидов, их полярности, молекулярной массы, растительного матрикса, чувствительности к воздействию pH и ферментов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), степени абсорбции в тонком и толстом кишечнике. После всасывания липофильные агликоны подвергаются метаболической трансформации в тонком кишечнике, печени и почках. Конъюгированные продукты, образующиеся в результате метилирования, сульфатирования и глюкуронизации флавоноидов, после поступления в системный кровоток не обладают, как правило, выраженной биологической активностью, присущей агликонам *in vitro* [10, 11]. Например, после потребления здоровыми людьми 240 мг флавонолигнана силибина его концентрация в сыворотке крови варьировала в диапазоне от 0.18 до 0.62 мкг/мл, тогда как в секретируемой желчи колебалась в пределах 11–44 мкг/мл [12]. Подобные сложности возникают и при необходимости преодоления кожного барьера в условиях местного применения флавоноидов [13–15]. В связи с этим критически важным фактором повышения биологической активности флавоноидов является увеличение их биодоступности. Особенно актуально этот вопрос стоит в онкологической практике, где применение флавоноидов получает все большее распространение, благодаря их противоопухолевой активности [16–19]. Так возникла идея повысить эффективность проникновения флавоноидов к органам-мишеням с помощью искусственных носителей. Такой способ доставки препарата позволяет, с одной стороны, повысить проникновение и адресное влияние более высоких концентраций препарата в отношении конкретных органов, с другой стороны, снизить его воздействие на неповрежденные клетки и ткани.

Поиск литературы для подготовки данного обзора проведен с использованием поисковой системы баз данных PubMed (включая MEDLINE) и Scopus, вплоть до 01 сентября 2021 года. Отечественные работы взяты из различных открытых литературных источников, в частности из базы данных eLIBRARY. Поиск сосредоточен на системах нанодоставки флавоноидов с использованием ключевых слов: “флавоноиды”, “флавоноидные наночастицы”, “флавоноидные нанобиоматериалы”, “флавоноидные наночастицы и рак”, “флавоноидные наночастицы и воспаление”, “flavonoids”, “flavonoid nanoparticles”, “flavonoid nanobiomaterials”, “flavonoid nanoparticles and cancer”, “flavo-

noid nanoparticles and inflammation”. Ряд полифенолов (куркумин, ресвератрол и некоторые другие) был исключен из поиска. Всего было проанализировано 174 статьи с включением результатов *in vitro* и *in vivo* на русском и английском языках, в основном за последние 10 лет.

ОСНОВНЫЕ СПОСОБЫ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ФЛАВОНОИДОВ

Создание средств адресной доставки лекарственных препаратов относится к актуальным направлениям медицинской науки и практики, бурно развивающимся в последние десятилетия. Все системы доставки должны соответствовать ряду достаточно высоких требований: повышать эффективность лечения, уменьшая при этом нежелательные побочные эффекты, обладать высокой биосовместимостью, быть химически инертными и не образовывать токсических соединений в результате метаболических процессов, протекающих в организме. В настоящее время разработано много носителей лекарственных средств размером от одного до сотен нанометров, различных по природе и химическому строению [20].

В качестве средств адресной доставки флавоноидов сейчас используют в основном носители второго поколения, объединяемые в группу так называемых коллоидных носителей, имеющих размер менее 1 мкм [17]. К основным наносистемам, используемым для переноса растительных полифенолов, относятся:

1. Фитосомы
2. Наночастицы на основе липидов
 - Липосомы
 - Твердые липидные наночастицы (SLNs)
 - Наноструктурированные липидные носители (NLCs)
 - Нано- и микроэмульсии
3. Полимерные наночастицы (PNPs)
 - Наночастицы на основе полимолочной и полигликолевой кислот (PLA/PLGA)
 - Наночастицы на основе хитозана
 - Полимерные мицеллы
 - Дендримеры
 - Циклодекстрины
 - Гидрогели
4. Неорганические наночастицы
 - Наночастицы на основе золота (AuNPs)
 - Наночастицы на основе серебра (AgNPs)
 - Наночастицы на основе кремния диоксида (MSNs)

Эти наноносители мы рассмотрим применительно к адресной доставке флавоноидов. На рис. 1 приведено схематическое изображение основных наноносителей.

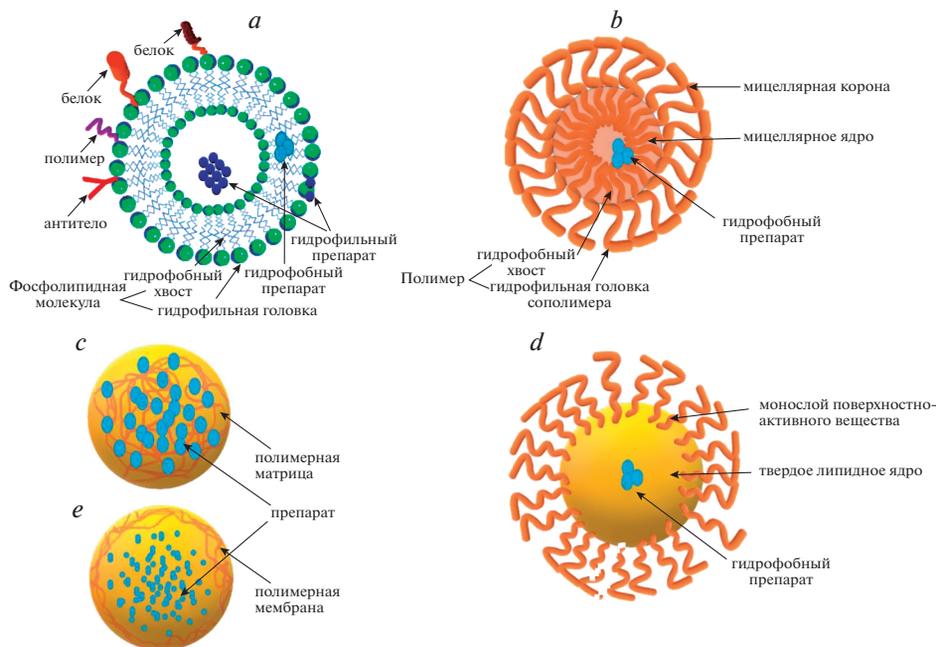


Рис. 1. Схематическое представление о наноразмерных системах доставки препаратов: липосома (a), полимерная мицелла (b), наносфера (NLC) (c), нанокapsула (NLC) (d), твердая липидная наночастица (SLN) (e). Модифицировано из [21].

Fig. 1. Schematic representation of nanoscale drug delivery systems: liposome (a), polymer micelle (b), nanosphere (NLC) (c), nanocapsule (NLC) (d), solid lipid nanoparticle (SLN) (e). Modified from [21].

Фитосомы

Фитосома представляет собой комплекс, состоящий из растительного экстракта, связанного с помощью электростатического взаимодействия как минимум с одной молекулой фосфолипида. В качестве фосфолипида обычно используют фосфатидилхолин [22]. Амфифильные свойства этой молекулы обеспечивают ее растворимость как в воде, так и в липидной среде. К тому же фосфатидилхолин является важным компонентом клеточных мембран, поэтому его комплекс в составе фитосом имеет более высокие показания биосовместимости и биодоступности и более низкую токсичность, чем для фосфатидилхолина в экстракте того же растения. В ряде случаев для образования подобного комплекса используют лецитин, основой которого являются фосфолипиды [22, 23].

В клинических испытаниях показано, что прием фитосом, содержащих силибин (основной компонент флавонолигнана силимарина), или применение того же флавоноида в комплексе с фосфатидилхолином приводит к значительно более высокой биодоступности флавоноида и его повышенной концентрации в плазме крови по сравнению с приемом только силибина [24, 25]. При применении другого комплексного препарата – Реалсила®, содержащего кроме 47 мг силибина и фосфатидилхолина витамин Е, в плазме крови 12 здоровых добровольцев концентрация флавоно-

ида составила 213 нг/мл для гранулированных фитосом и 117 нг/мл для капсулированных. В то же время этот показатель после приема гранул, содержащих 58 или 80 мг только силибина, составил лишь 18 и 5 нг/мл соответственно [12, 26]. Что касается исследования биологической активности фитосом с силибином, сообщалось, что их гепатопротективный эффект превосходит таковой при использовании только флавоноида [22, 27]. Подобное действие силибин-фосфолипидного комплекса подтверждено и в экспериментах на животных [28, 29].

Опыт создания фито-фосфолипидных комплексов в форме фитосом, как в эксперименте, так и в клинике, был распространен и на другие флавоноиды. Так, благоприятное влияние комплекса флавонола кверцетина с фосфолипидом у овариэктомизированных крыс проявилось в виде положительного метаболического эффекта – более мощного, чем у свободного кверцетина [30]. Как показано на крысиной модели, биодоступность фитосом, включавших фосфолипидный комплекс экстракта Гинкго билоба, в состав которого входили флавоноиды кверцетин, кемпферол и изорамнетин, была значительно выше, чем у чистого экстракта этого растения [31]. А в плазме крови волонтеров, которым вводили фитосомы комплекса кверцетин–лецитин, максимальная концентрация флавоноида во много раз превышала таковую для

эквивалентной дозы только кверцетина, причем без побочных эффектов [32]. В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании фитосомы, включавшие кверцетин, были исследованы на 152 амбулаторных пациентах с начальными симптомами инфекции COVID-19, подтвержденной методом ПЦР. Применение флавоноида в дозе 1000 мг в сутки дополнительно к стандартной терапии ассоциировалось со значимым снижением частоты и продолжительности госпитализации у 50% больных, существенному уменьшению числа пациентов, нуждающихся в неинвазивной кислородотерапии, и летальных исходов [33]. В экспериментах на крысах подобный кверцетин–фосфолипидный комплекс повышал биодоступность флавоноида и проявлял гепатопротективный эффект при токсическом повреждении печени [34]. Для фитосом, содержащих фосфолипидный комплекс с флавоном лютеолином, также зарегистрирован гепатопротективный эффект на крысах [35]. При внутривенном введении крысам фосфолипидного комплекса с изофлавоном пуэрарином выявлена его повышенная биодоступность по сравнению с эквивалентной дозой пуэрарина в свободном состоянии, а также его преимущественное накопление в сердце, легких и головном мозге [36]. Фитосомы с флавоном нарингенином оказались высокоэффективными препаратами в условиях ингаляционного применения на крысиной модели острого повреждения легких [37]. А нанофитосомы, загруженные экстрактом зеленого чая, в котором до 75% приходилось на долю эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG), индуцировали у крыс выраженное противовоспалительное действие, значительно превосходившее эффект свободного EGCG [38].

Без сомнения, важная роль будет принадлежать фитосомам, содержащим флавоноиды, в лечении опухолевых заболеваний. Такая форма доставки лекарственного средства, как и большинство других наноносителей, обеспечивает пролонгированное таргетное воздействие на опухоль без токсического влияния на окружающие здоровые клетки и ткани. При воздействии на клетки рака молочной железы SKBR3 силибинин–фосфолипидный комплекс ингибировал развитие этих клеток в 2–2.5 раза эффективнее свободного силибина [39]. На модели рака легких фитосомы, состоящие из смеси проантоцианидов виноградных косточек и соевого фосфолипида, в значительной степени угнетали рост злокачественной опухоли [40]. В клинических испытаниях показано, что применение фитосом, содержащих катехиновый экстракт зеленого чая с лецитином, в течение 4 недель до операции по поводу рака молочной железы ранней стадии (12 больных) снижало пролиферацию раковых клеток на фоне высокой биодоступности препарата [41].

Описан также опыт наружного применения фитосом, загруженных флавоноидами [23]. Оказалось, что фито–фосфолипидные комплексы способны легко проходить из гидрофильной в липофильную среду клеточной мембраны с последующим проникновением в клетку. Это значит, что при использовании фитосоединений в форме фитосом их чрескожный транспорт идет более эффективно. Это привело к разработке кремов на основе фитосом, содержащих комплекс фосфолипида с кверцетином, для использования при кожных заболеваниях и для предотвращения старения кожи [23, 42, 43]. Разработан матричный пластырь на основе рутин–фосфолипидного комплекса (рутин – гликозид флавонола кверцетина), который на модели отека лапы крысы проявлял противовоспалительный эффект, сопоставимый с диклофенаком [44].

Наночастицы на основе липидов

Липосомы. Липосомы начали применяться с середины 70-х годов XX века [45]. Это искусственно полученные самопроизвольно формирующиеся амфифильные сферические везикулы диаметром от 20 нм до 50 мкм, образованные одним или несколькими бислоями липидов, внутри которых заключено пространство, обычно заполненное водой с растворенными в ней веществами [16]. Важной характеристикой липосом является их амфифильность, что позволяет инкапсулировать в них водорастворимые, жирорастворимые и амфифильные соединения и при определенных условиях высвобождать. Еще одна особенность липосом – мембрана липосомы, адсорбируясь на мембране клетки, сливается с ней и поглощается клеткой путем эндоцитоза с последующим “откупориванием” липосомы и высвобождением заключенных в ней препаратов [16, 17, 21, 23, 46, 47]. К недостаткам липосом следует отнести высокую стоимость производства и низкую стабильность в кровеносном русле – из-за деградации путем лизиса клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Для увеличения стойкости и длительности циркулирования липосомных частиц их стабилизируют, покрывая полиэтиленгликолем (ПЭГ) и/или другими полимерами. ПЭГ-покрытие снижает узнаваемость липосом макрофагами и тем самым защищает их от деградации под действием РЭС и пролонгирует сосудистую циркуляцию. На мышинной модели показано, что период полураспада ПЭГилированных липосом, загруженных кверцетином, возрастает с менее чем 30 мин до 5 ч [48]. Кроме того, ПЭГилированные липосомы биосовместимы с клетками крови: они остаются во взвешенном состоянии, не прилипают к эритроцитам и лейкоцитам, не фиксируются на своей поверхности опсонины, не активируют комплемент и не вызывают гемолиз. К тому же ПЭГ по-

вышает осмотическое давление вокруг липосом, что препятствует контакту с макрофагами. В результате ПЭГилированные липосомы, длительно циркулируя в крови, накапливаются в целевых тканях в больших количествах, чем обычные липосомы [20, 24, 46–48]. Кроме того, для повышения биодоступности и эффективности липосом в их состав вводят хитозан или его соли. Будучи инкапсулированным в липосомы, хитозан за счет адгезии к слизистой оболочке ЖКТ обеспечивает более длительное высвобождение препарата и позволяет регулировать его поступление в кровотоки [20, 49–51].

Особенно перспективным выглядит применение липосом в противоопухолевой терапии. Липосомы, нагруженные флавоном лютеолином и покрытые токоферилполиэтиленгликолем сукцината (TPGS), продемонстрировали повышенную цитотоксичность и накопление в клетках легочной карциномы человека A549, трансплантированных мышам, без неблагоприятного воздействия на окружающие здоровые ткани [52]. Липосомы с лютеолином на основе лецитина более эффективно, по сравнению с тем же свободным флавоноидом, ингибировали рост раковых клеток СТ26 на мышиной модели колоректальной карциномы [53]. Подобная активность выявлена и у катехинов. Эти флавоноиды, инкапсулированные в липосомы, приготовленные с применением хитозана, показали повышенную биодоступность при пероральном введении – благодаря повышенной эффективности проникновения в эпителий кишечника [54]. Для липосом с хитозановым покрытием, нагруженных EGCG, выявлено повышенное содержание этого катехина внутри клетки в сравнении с применением свободного EGCG и продемонстрирован антипролиферативный эффект на клетках MCF-7 рака молочной железы [55]. Изофлавоноид пуэарин в липосомах с ПЭГ-покрытием в опытах *in vitro* и *in vivo* специфически проникал в клетки печени линии Hpg2 и накапливался в печени и селезенке мышей, благодаря пролонгированной циркуляции в организме и сниженной скорости элиминации. Это позволило авторам рекомендовать использование липосомной формы пуэарина для терапии алкогольных заболеваний печени [56].

Большой интерес вызывает применение липосом, нагруженных флавонолом кверцетином. Показано, что кверцетин в составе липосомного препарата Липофлафон обладает выраженным кардиопротективным, антиоксидантным, ангиопротективным и противовоспалительным действием [47]. Выраженная антиоксидантная активность кверцетина зарегистрирована и для липосомного препарата полимерного состава EUDRAGIT® [57]. Полимерное покрытие липосом обеспечивало стабильность кверцетина в жидкостях, имитирующих желудочно-кишечную среду,

и оптимальную защиту от окислительного стресса клеток кишечника человека за счет снижения продукции активных форм кислорода (АФК). Появился целый ряд публикаций относительно противоопухолевой активности липосом, нагруженных кверцетином или его комбинациями. Для кверцетина в составе нанолипосом выявлен сильный противоопухолевый эффект в отношении клеток HeLa рака шейки матки. Эти же липосомы у мышей BALB/c гораздо эффективнее ингибировали рост опухолевых клеток U14 шейки матки по сравнению со свободным кверцетином [58]. ПЭГилированные липосомы с кверцетином ингибировали *in vitro* пролиферацию клеток, индуцировали апоптоз и остановку клеточного цикла, а также снижали плотность микрососудов в клетках A2780s и A2780cp. А *in vivo* эти же липосомы подавляли рост опухоли как на цисплатинчувствительной, так и на цисплатинрезистентной моделях рака яичника у мышей. Заметим, что эффективность липосом с флавоноидом была значительно выше по сравнению со свободным кверцетином и контрольными липосомами, не нагруженными кверцетином [59]. Аналогичное действие ПЭГилированных нанолипосом с кверцетином зафиксировано и в отношении раковых клеток глиомы *in vitro* и *in vivo* [60]. Совместная загрузка липосом кверцетином и природным фитоалексином ресвератролом вызывала выраженный антиоксидантный эффект за счет скавенирования АФК в фибробластах. А на модели кожного повреждения местное применение этих липосом привело к значительному уменьшению отека и лейкоцитарной инфильтрации. Полученные данные позволили испанским исследователям предложить использование таких липосом для лечения воспаления и окислительного стресса, связанных с предраковыми и раковыми повреждениями кожи [61]. Наконец, загрузка кверцетином совместно с противоопухолевым препаратом темозоломидом полимерных липосом DSPE-PEG2000, предназначенных для проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), обеспечила эффективное их поглощение клетками глиомы U87. В то же время поглощение этими клетками обоих препаратов по отдельности было минимальным. Помимо высокой концентрации в плазме крови, *in vivo* выявлено значительное накопление липосом в мозговой ткани, что дало основание авторам считать эти полимерные липосомы эффективным наносистемой, обеспечивающим повышенную эффективность доставки препаратов к опухолям головного мозга [48].

Твердые липидные наночастицы (SLNs). В 1991 году под руководством R.H. Müller [62] был разработан революционный способ преодоления недостатков эмульсий, липосом и полимерных микро- и наночастиц, SLNs. Такая система доставки лекарственных веществ основана на включении препарата в липидное ядро, образуемое при-

родными или синтетическими липидами и свободное от органических растворителей. Основными типами подобных систем доставки являются SLNs и наноструктурированные липидные носители. SLNs представляют собой наночастицы сферической формы размером от 40 до 1000 нм, которые получают диспергированием расплавленного твердого липида в воде в присутствии эмульгатора — поверхностно-активного вещества (ПАВ), играющего роль стабилизатора. При введении SLN в фармацевтическую композицию образуется высоколипофильный матрикс, в котором растворено или диспергировано лекарство [16]. Дисперсная фаза SLN представляет собой липидную матрицу, сохраняющуюся в твердом состоянии при температуре тела и окружающей среды. В качестве липидных компонентов используют высокоочищенные моно-, ди- и триглицериды, сложные глицеридные смеси, жирные кислоты, жирные спирты, стеринны и воски. Все они обеспечивают стабильность ПАВ и составляют от 0.5 до 5% массы композиции. SLNs обладают рядом серьезных преимуществ, поскольку обеспечивают возможность контролируемого высвобождения и адресной доставки препарата. Кроме того, они устойчивы при стерилизации, биоразлагаемы, защищают лабильные соединения от химической деградации, имеют высокий профиль безопасности. Разработанные таким образом наноносители проявляют терапевтическую эффективность при различных путях введения [63].

Наряду с перечисленными преимуществами, SLNs имеют ряд недостатков. Среди них: ограниченные возможности по загрузке лекарственного препарата из-за высокой плотности твердого липидного ядра, проблемы при хранении в связи с возможным гелеобразованием дисперсной фазы, высокое содержание воды (70–90%), что может снижать стабильность [63, 64]. Тем не менее преимущества SLNs явно преобладают над их недостатками, что позволяет высказать мнение о том, что SLNs являются идеальными носителями лекарств по сравнению с другими системами доставки [65].

Наибольшее число исследований с применением флавоноидов, инкапсулированных в SLNs, относится к кверцетину. В 2009 году была опубликована одна из первых таких работ. В ней Н. Li и соавт. [66] показали, что биодоступность нагруженных кверцетином SLNs гораздо выше, чем суспензии этого же флавонола при пероральном введении крысам. В экспериментах *in vitro* с использованием искусственной кишечной жидкости биодоступность SLNs с кверцетином составила 35% в сравнении с 7% для раствора свободного флавонола [67]. Затем выяснили, что SLNs, нагруженные кверцетином, подходит не только для энтерального приема. Так, кверцетин, инкапсулированный в SLNs, предназначенные для ингаляционного введения, преимущественно распределялся в

трахеобронхиальном и легочном регионах с более глубоким проникновением в ткань легких [68, 69]. А недавно Pinheiro R. и др. [70] показали, что нагруженные кверцетином SLNs преодолевают ГЭБ и легко проникают в головной мозг. Такие SLNs на модели *in vitro* в 1.5 раза лучше, чем наночастицы без липидных носителей проникали через ГЭБ после 4 ч инкубации, причем без цитотоксического действия на клетки линии hCMC/D3. Учитывая многогранную фармакологическую активность кверцетина и главным образом его антиоксидантное действие, авторы указывают на потенциальную терапевтическую эффективность этого флавоноида в составе SLNs при нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при болезни Альцгеймера. С этим предположением согласуются данные, полученные в экспериментах с гликозидом кверцетина — рутином. Этот флавоноид, нагруженный в SLNs, проявлял выраженную антиоксидантную активность в отношении клеточной культуры U373 гемобластомы человека, превосходящую действие свободного рутина [71]. Авторами высказана мысль о целесообразности интраназального введения рутина, инкапсулированного в такие системы доставки, при нейродегенеративных заболеваниях, индуцируемых окислительным стрессом [71]. Антиоксидантная активность SLNs, нагруженных кверцетином, подтверждена и другой группой исследователей [72]. Появились сведения и о противоопухолевом эффекте кверцетина, инкапсулированного в SLNs [73]. В обработанных таким наноносителем клетках линии MCF-7 рака молочной железы человека снижалась пролиферативная активность и жизнеспособность, причем цитотоксический эффект был выражен гораздо сильнее, чем у свободного кверцетина. Интересно, что в отношении нетуморогенной клеточной линии MCF-10A подобный эффект отсутствовал. Показано, что при этом SLN-инкапсулированный флавоноид стабильно высвобождался из комплекса на протяжении 48 ч. Авторы приведенной работы, F. Niazvand и др. [73], связали обнаруженную цитотоксичность с повышенным образованием АФК, а также снижением активности антиоксидантных ферментов в опухолевых клетках под влиянием кверцетина, что вызвало их апоптоз. Кроме того, предпринимаются попытки использовать носители в комплексе с кверцетином для наружного применения. Сообщалось о повышенной эффективности этого флавоноида при местном применении — с более длительным удерживанием во всех слоях кожи человека, чем при использовании контрольного препарата с аналогичным размером частиц [74, 75].

Следует отметить, что инкапсулирование в SLNs повышает биодоступность и других флавоноидов. В качестве перспективных рассматриваются подобные композиции для EGCG. Этот катехин очень нестабилен, так как подвергается деградации в

водных растворах, особенно при изменениях pH, что приводит к потере его фармакологической активности. Введение EGCG в матрицу SLNs ограничивало высвобождение катехина в искусственно воспроизведенных желудочной и кишечной жидкостях, а также приводило к стабилизации композиции при длительном хранении [76]. Низкую токсичность и повышенную биодоступность EGCG, загруженного в SLNs, по сравнению со свободным катехином подтвердили в экспериментах *in vivo* на крысах [77]. В опытах с использованием роговицы и склеры кролика показано, что инкапсулирование EGCG в SLNs приводит к пролонгированному высвобождению флавоноида как в передних, так и в задних сегментах глаза при отсутствии раздражающего эффекта. Эту композицию рассматривают как перспективный препарат для лечения глазных болезней, связанных с окислительным стрессом и воспалением [78]. Противопухольная активность EGCG предопределила изучение этого соединения при инкапсуляции в матрицу SLNs. В экспериментах *in vitro* обнаружена антипролиферативная активность SLNs с EGCG-загрузкой в отношении пяти клеточных линий, причем с наибольшим эффектом на клетки MCF-7 рака молочной железы человека [79]. В другом исследовании показано, что по сравнению со свободным EGCG цитотоксичность комплекса EGCG–SLN была в 8.1 раза выше по отношению к клеткам MDA-MB-231 рака молочной железы и в 3.8 раза – к клеткам DU-145 рака предстательной железы человека [80].

Многообещающие результаты получены при инкапсуляции флавоноидов в SLNs. Фармакокинетическое исследование на крысах показало, что при интратрахеальной инстилляционной биодоступность этого соединения, загруженного в SLN, в 2.53 раза выше по сравнению с использованием его в виде суспензии [81, 82]. В случае флавонола мирицетина показали, что при инкапсуляции в SLNs скорость его биодegradации снизилась в 300 раз, а время его полураспада увеличилось в 4500 раз по сравнению со свободным мирицетином в физиологическом буфере [83]. Энтеральное введение SLNs с пуэрарином повысило пероральную биодоступность этого изофлавонола с возросшим его накоплением в сердце и головном мозге [84, 85]. А применение ПЭГилированных SLNs, нагруженных пуэрарином, по сравнению с другими препаратами, содержащими пуэрарин, приводило к пролонгированному высвобождению этого изофлавонола, повышенным его концентрациям в сердце и плазме крови и уменьшению размеров инфаркта миокарда у крыс [86].

Наноструктурированные липидные носители (NLCs). NLCs были разработаны как следующее поколение липидных носителей, лишенных ряда недостатков, присущих SLNs. Основное отличие заключается в структуре образующейся матрицы,

которая состоит не только из твердых, а из смеси твердых и жидких липидов (масел). Преимущество NLCs заключается в том, что наличие жидких липидов обуславливает незавершенность кристаллической структуры липидной матрицы. Это обеспечивает больше места для размещения молекул переносимого препарата и тем самым существенно увеличивает лекарственную загрузку наночастицы [63]. Кроме того, такая структура липидного матрикса предотвращает потерю препарата во время длительного хранения и снижает при этом склонность к гелеобразованию [63, 64, 70, 87–89].

Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что NLCs, нагруженные кверцетином, проявляют устойчивое высвобождение флавоноида, накапливаясь в легких, печени и почках, что важно, учитывая его противоопухолевые свойства [72, 90, 91]. А высвобождение кверцетина из NLCs при наружном применении превосходило таковое из SLNs [74]. Наружное использование кверцетина, инкапсулированного в NLCs, способствовало проникновению флавоноида в слои кожи, увеличивая его задержку в эпидермисе и дерме и проявляя здесь антиоксидантное и противовоспалительное действие [13].

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* продемонстрирована высокая биодоступность инстиллированных в NLCs флавоноидов нарингенина, байкалеина, флавонолигнана силимарина, катехина EGCG, изофлавонола генистеина. Так, уровень байкалеина в плазме крови был намного выше, чем при применении его водного раствора, а накопление в коре и стволе мозга превосходило в 7.5 и 4.7 раза, что позволяет считать эту адресную систему доставки препарата многообещающей для лечения заболеваний центральной нервной системы [92]. А пероральная абсорбция и биодоступность силимарина в NLCs у собак превосходила эти показатели для гранул силимарина более чем в 3 раза [93]. Внедрение EGCG в NLCs ограничивало высвобождение катехина в условиях искусственных желудочной и кишечной жидкостей и обеспечивало высокую стабильность при длительном хранении [94]. Загрузка же генистеина в NLCs, модифицированные гидрохлоридом хитозана, усиливала поглощение биофлавонола эпителиальными клетками хрусталика человека и его антипролиферативное действие [95]. И наконец, совместная инкапсуляция нарингенина и противоопухолевого средства оксалиплатина в NLCs значительно усиливала апоптоз клеток HT-29 рака толстой кишки человека по сравнению с эффектом только антибластомного препарата; при этом было зафиксировано существенное уменьшение активности антиапоптозных факторов и увеличение экспрессии мРНК проапоптозного фактора BID [96].

Нано- и микроэмульсии. Эмульсии представляют собой коллоидные системы, состоящие из

двух несмешивающихся жидкостей, одна из которых диспергирована в другую в виде мелких капель, при участии ПАВ, адсорбированных на поверхности образующихся капель и стабилизирующих систему; наноэмульсия является термодинамически нестабильной системой с диаметром капель до 100 нм. Микроэмульсия – термодинамически стабильная система с диаметром капель менее 200 нм. Обычно нано- и микроэмульсии классифицируют на прямые и обратные. В прямых наиболее полярная жидкость (чаще вода) является дисперсионной средой, в обратных – дисперсной фазой. Соответственно прямые нано- и микроэмульсии часто называют эмульсиями “масло-в-воде” (o/w), обратные – “вода-в-масле” (w/o). Органическая фаза обычно формируется из растительных масел (оливковое, соевое, кукурузное и др.) и/или рыбьего жира. В качестве стабилизаторов, ПАВ, используют длинноцепочечные триглицериды и фосфолипиды (соевый лецитин), белки (казеинат) или твинны (Tween 60, Tween 80). Химические характеристики позволяют считать эту систему адресной доставки идеальной для переноса лекарственных препаратов с разной растворимостью. Гидрофильные соединения загружаются в водную, а гидрофобные – в масляную фазу системы [23].

Такие системы достаточно удобны и эффективны для таргетной доставки флавоноидов. При введении наноэмульсии, содержащей кверцетин, в искусственную желудочную среду биодоступность этого флавоноида составила около 60%, что значительно превосходило показатель как инкапсулированного в SLNs (35%), так и свободного кверцетина [67]. Пероральное введение того же кверцетина мышам в составе наноэмульсии выявило значительно большую, чем для свободного кверцетина, цитотоксичность, ослабляя рост подкожной меланомы линии B16-F10 [97]. Наноэмульсия на основе соевого белка с инкапсулированными катехинами зеленого чая существенно улучшала стабильность, биодоступность и кишечную проницаемость EGCG; биодоступность катехина в 2,78 раза превышала таковую для свободного EGCG [98]. Интраназальное введение мышам мукоадгезивной хитозановой наноэмульсии, нагруженной кемпферолом, существенно повышало проницаемость слизистой оболочки, сохраняя высокую антиоксидантную активность и безопасность для слизистой оболочки носа; было зафиксировано более сильное, чем при применении свободного кемпферола, подавление жизнеспособности клеток глиомы С6 за счет индукции апоптоза [99]. Самоэмульгирующаяся наноэмульсия нарингена улучшала фармакокинетику этого флавонола, повышая скорость растворения, быстрое и полное его высвобождение [100]. А введенные в наноэмульсию нарингенин и гесперетин, нацеленные на молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), экс-

прессируемые на эпителиальных клетках, характеризовались хорошей стабильностью и устойчивым высвобождением флавоноидов при отсутствии цитотоксичности в отношении клеток эндотелия человека [101]. Эти же исследователи на модели воспаления у мышей показали, что после внутривенного введения наноэмульсии с нарингенином происходило селективное накопление этого флавонола в сердце и легких животных; при этом снижался уровень мРНК ряда медиаторов воспаления, что свидетельствовало о противовоспалительном потенциале нарингенина [102]. При наружном применении o/w-эмульсии, содержащей флавонол лютеолин, зарегистрировано ее выраженное антиоксидантное действие, а также способность стимулировать рост волос при достижении волосяных фолликулов, причем этот эффект был сопоставим с известным стимулятором роста волос миноксидилом [103].

Что касается микроэмульсии, оказалось, что кверцетин в ее составе, в отличие от свободного состояния, хорошо проникал через кожу свиньи, и этот комбинированный препарат сохранял стабильность на протяжении 12 месяцев [104]. Сходную фармакокинетику проявили микроэмульсии с гесперетином и гесперидином на коже крысы и морской свинки, где проявляли отбеливающий и противовоспалительный эффекты [15, 105].

Полимерные наночастицы (PNPs)

PNPs представляют собой коллоидные частицы сферической или неправильной формы размером от 1 до 1000 нм, для образования которых используют биосовместимые и биоразлагаемые полимеры природного или синтетического происхождения. Будучи альтернативой липосом, PNPs обладают рядом преимуществ, таких как повышенная стабильность, равномерное распределение частиц, большая нагрузка лекарственного препарата, более высокая биосовместимость и биоразлагаемость, упрощенное промышленное производство [20, 47].

Наночастицы на основе полимолочной и полигликолевой кислот. Для изготовления подобных наночастиц в качестве полимеров чаще всего используют полиэфиры: полимолочную кислоту (PLA), сополимеры молочной и гликолевой кислот (PLGA), а также поликапролактон (PCL), поливинилпирролидон (PVP) и другие. Наночастицы загружают лекарственными средствами либо путем абсорбции, либо путем конъюгирования с боковыми кислотными группами, а концевые группы полимера связывают с векторными молекулами [20, 47, 48]. Для оптимизации фармакокинетики препаратов такие наночастицы часто модифицируют добавлением других полимеров, таких как ПЭГ, хитозан и другие. ПЭГ, покрывая поверхность наночастиц, значительно улучшает их гидрофильность и стабильность, а также обеспечивает

быстрый проход сквозь слой слизи при пероральном применении. Хитозан существенно улучшает проникновение наночастиц и, взаимодействуя с отрицательно заряженными полимерами, улучшает их таргетные характеристики, способствуя адресной доставке к конкретным органам и тканям.

Для доставки флавоноидов сегодня используют PNPs на основе PLA/PLGA, хитозана, циклодекстринов, гидрогелей и дендримеров [16, 23]. Использование наночастиц PLA, PLA/PLGA и их комбинаций повышает растворимость в воде и улучшает стабильность флавоноидов. Кинетика высвобождения из таких наночастиц характеризуется первоначально быстрым выделением препарата с последующим медленным высвобождением, что позволяет контролировать этот процесс. Кроме того, сами PLA/PLGA-наночастицы способны усилить функциональную активность флавоноидов, в том числе противовоспалительную, антиоксидантную и противоопухолевую [23]. Это хорошо иллюстрируется попытками повысить противоопухолевую активность EGCG. Этот катехин, инкапсулированный в PLA/ПЭГ, в экспериментах *in vitro* и *in vivo* более чем в 10 раз эффективнее свободного EGCG усиливал апоптоз и тормозил ангиогенез — за счет повышенной биодоступности и таргетного воздействия на клетки опухоли [106]. Для профилактики и лечения рака предстательной железы были разработаны таргетные PNPs PLGA/ПЭГ с инсталляцией EGCG. Продемонстрировано их адресное связывание с опухолевыми клетками и выраженное ингибирование специфического мембранного антигена рака простаты при ограниченной системной токсичности [107]. В системе *in vitro* показано, что нагруженные кверцетином наночастицы PLA/PLGA проявляют выраженную антипролиферативную активность. Это позволило считать данный флавоноид потенциальным средством для противоопухолевой терапии [3]. Так, PLGA-наночастицы, содержащие кверцетин, защищали митохондриальную мембрану печени крыс от рака, индуцированного диэтилнитрозамином [108]. При пероральном введении крысам с моделью рака молочной железы наночастиц, нагруженных кверцетином и антиэстрогенным препаратом тамоксифеном, их биодоступность была в 3–5 раз выше, чем для каждого из ингредиентов по отдельности. Кроме того, эти наночастицы более эффективно проникали в клетки и проявляли высокую цитотоксичность по отношению к клеткам MCF-7 рака молочной железы [109]. Для наночастиц кверцетин/PLA/ПЭГ обнаружен выраженный противоопухолевый потенциал в отношении клеточной линии MDA-MB-231 рака молочной железы, что обусловлено индукцией апоптоза [110]. Наночастицы PLGA с гликозидом кверцетина, рутином, проявили противоопухолевое действие, которое обусловлено их способностью снижать инфильтрацию воспалительных

клеток и активность провоспалительных цитокинов [111]. Сходная противоопухолевая и противовоспалительная активность обнаружена и при использовании полимерных носителей PCL/ПЭГ и PLA/ПЭГ, нагруженных флавоном лютеолином [112, 113]. Композиции лютеолина с PLA/ПЭГ проявляли высокую противоопухолевую активность *in vitro*: на клетках рака легкого (линия H292) и плоскоклеточного рака головы и шеи (линия Tu212), — а *in vivo* ингибировали рост ксенотрансплантата опухоли SCCHN у мышей [114]. Отметим, что вышеупомянутые PNPs с инкапсулированными флавоноидами уже широко используют в качестве противоопухолевых средств. Так, наночастицы, нагруженные флавоном апигенином, достигали раковых клеток и активно высвобождались, угнетая *in vitro* развитие опухолевых клеток, а *in vivo* — прогрессирование индуцированной гепатокарциномы у крыс [115]. А PLGA-наночастицы, нагруженные апигенином, при наружном применении у мышей проявляли более выраженный антиканцерогенный эффект, чем тот же флавоноид в свободном виде при опухоли кожи, индуцированной ультрафиолетом и бензопиреном [116]. Наночастицы на основе PVP, нагруженные нарингенином, значительно улучшили биодоступность и постепенное высвобождение этого флавоноида, имеющего короткий период полураспада и быстро превращающийся в кристаллическую форму, плохо проникающую через мембрану. Видимо, поэтому PNPs с инсталлированным нарингенином проявили в экспериментах *in vitro* способность легко преодолевать мембранный барьер и постепенно высвободиться в клеточную культуру (80% за 12 ч) без токсического воздействия на окружающие ткани [82]. Не так давно показано, что противоопухолевое действие флавоноида хризина существенно усиливается при его инкорпорировании в наночастицы на основе PLGA. Совместное введение в эти наночастицы хризина с антибластомным препаратом доксорубицином позволило зафиксировать pH-зависимое высвобождение обоих препаратов с подавлением жизнеспособности раковых клеток линии A549 эпителия легких человека. Наблюдавшийся цитотоксический эффект превосходил действие каждого препарата в свободном виде, как и наночастиц, нагруженных каждым из указанных соединений по отдельности [117].

Наночастицы на основе хитозана. В последние годы растет интерес к PNPs, созданным на основе хитозана. Хитозан представляет собой полусинтетический полисахарид, полученный деацетилированием хитина, который широко распространен в природе. Ему свойственны такие полезные свойства, как хорошая биосовместимость, биоразлагаемость, высокая проникающая способность, нетоксичность и отсутствие иммуногенности. Хитозан обладает выраженными адгезивными свойствами

и способен обратимо раскрывать плотные межклеточные контакты, способствуя парацеллюлярному проникновению препаратов. Кроме того, хитозан легко взаимодействует с отрицательно заряженными полимерами, придавая наночастицам целевые свойства [23].

В экспериментах *in vitro* система нанодоставки, содержащая конъюгированный с фукозой хитозан, а также конъюгированный с ПЭГ комплекс хитозана с желатином, с инкапсулированным EGCG эффективно ингибировала рост раковых клеток желудка MKN-Luc, индуцируя апоптоз и снижая экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). А *in vivo* такие наночастицы значительно супрессировали развитие опухоли и снижали воспалительную реакцию в желудке и печени на модели рака желудка у мышей [118]. Сходным образом EGCG, инкорпорированный в наночастицы на основе хитозана, существенно усиливал апоптоз клеток меланомы человека [49]. Энтеральное введение мышам наночастиц с хитозаном, в состав которых входил EGCG, гораздо эффективнее подавляло рост клеток рака предстательной железы в сравнении со свободным катехином [119]. Недавно показано, что наночастицы с декстрансульфатом хитозана и введенным в их структуру нарингенином проявляют выраженное цитостатическое действие в отношении клеточной линии рака молочной железы MCF-7 [82]. Таким образом, на сегодняшний момент уже в ряде исследований продемонстрировано, что наночастицы на основе хитозана и других ингредиентов повышают биодоступность и терапевтическую (в первую очередь противоопухолевую) эффективность лекарственных препаратов [120].

Полимерные мицеллы, состоящие из амфифильных молекул, представляют собой новый тип самособирающихся коллоидных наноносителей и привлекают сегодня большое внимание как многообещающие системы адресной доставки лекарств. Мицеллы состоят из гидрофобного ядра с инкорпорированными препаратами и гидрофильной короны. Корона, защищая ядро, позволяет избежать взаимодействия с компонентами крови и разрушения мицеллы компонентами РЭС, а также повышает время циркуляции наносистемы. Мицеллообразующие структуры включают гидрофобные и гидрофильные полимеры [21, 23]. Наиболее удобны полимерные мицеллы для адресной доставки противоопухолевых препаратов в связи с небольшим размером частиц (<100 нм), что позволяет им избирательно таргетировать опухоль, перемещаясь от стенки кровеносного сосуда в раковые клетки. Будучи чувствительными к факторам окружающей среды (в первую очередь к низкому рН в опухоли), полимерные мицеллы быстро разлагаются с целевым высвобождением инкорпорированных препаратов [21, 23, 121, 122].

Смешанные полимерные мицеллы, инкорпорированные флавоном апигенином, продемонстрировали цитотоксичность в отношении опухолевых клеток линии HepG2 и MCF-7 [123]. Наномицеллы на основе PLGA/PCL, нагруженные лютеолином, поддерживали цитотоксичность этого флавонола в отношении клеток рака молочной железы 4T1 и карциномы толстой кишки C-26 [112]. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [124]. Морин, инкорпорированный в смешанные полимерные мицеллы, в 3.6 раза эффективнее проникал в клетки Caco-2 по сравнению с тем же флавоном в свободном состоянии, что обусловлено повышением его биодоступности отчасти за счет усиления парацеллюлярного транспорта [125]. А при применении нарингенина в составе полимерных мицелл различной амфифильной структуры в экспериментах *in vitro* и *in vivo* значительно повышались его растворимость, биодоступность, биодеградируемость и проникновение в клетки кишечного эпителия по сравнению со свободно используемым флавоном [82]. Наномицеллы, содержащие кверцетин, сохраняли стабильность в отношении клеток Caco-2 в моделируемых желудочной и кишечной жидкостях независимо от значения рН. В то же время противоопухолевая активность кверцетина в составе мицелл значительно возрастала по сравнению со свободным препаратом в отношении клеток A549 рака легкого на мышинной модели [126]. Недавно показано, что полимерные наномицеллы на основе PCL/ПЭГ, нагруженные лютеолином, гораздо сильнее ингибируют рост клеток глиобластомы, как *in vitro* в отношении клеток GL261, так и при внутривенном введении мышам, по сравнению со свободным лютеолином. Авторы связывают этот эффект с усилением апоптоза опухолевых клеток [127].

Дендримеры – это полидисперсные трехмерные древоподобно разветвленные радиальносимметричные полимеры, структура коры которых представляет собой полость, содержащую тот или иной флавоноид. Ветви же могут быть модифицированы или быть в комплексе с другими соединениями [20, 23, 47, 128]. Наиболее широко используют дендримеры полиамидамина (РАМАМ). При использовании гибридных наночастиц кремния и РАМАМ для загрузки проантоцианидинами высвобождение препаратов продолжалось 6 суток, а цитотоксичность через 134 ч достигала 87.9% в отношении клеток нейробластомы без токсического воздействия на нормальные клетки [129]. В исследовании *in vitro* с нагрузкой РАМАМ генераций 3 и 4 (РАМАМ-G3 и РАМАМ-G4 соответственно) изофлавоном генистеином доказана эффективная загрузка наноносителей и образование стабильных комплексов [130].

Циклодекстрины – природные циклические олигосахариды, продуцируемые при расщеплении целлюлозы. Они образуют полые пирамидаль-

ные структуры в виде усеченного конуса, соединенные с помощью глюкозных остатков через гликозидные связи. Гидрофобные внутренние полости циклодекстринов используют для инкапсуляции лекарственных препаратов [23, 47]. Проведенные в последние годы исследования с загрузкой циклодекстринов флавоноидами дали перспективные результаты относительно повышения растворимости в воде последних, их стабильности и биодоступности [131]. Что касается фармакологической активности таких комплексов, для байкалеина, генистеина, гесперидина, галангина и рутина выявлено антиоксидантное, антипролиферативное, противовоспалительное, антибактериальное и ангиогенное действие [131–135].

Гидрогель представляет собой трехмерный пористый, удерживающий форму, химически или физически сшитый, растворимый в воде полимер. К характеристикам гидрогеля относятся механическая стойкость, способность к набуханию и удерживание влаги. Внедрение в гидрогели лекарственных препаратов позволяет максимально доставить их к целевому органу, что наиболее важно при воздействии на опухолевую ткань, а также при наружном применении для заживления повреждений кожи [16, 23]. Гель, приготовленный на основе карбопола с добавлением флавонона рингенина, проявлял выраженную противовоспалительную и антиоксидантную активность на поврежденной ультрафиолетом коже у мышей. Зафиксировано уменьшение воспалительного отека, продукции провоспалительных цитокинов, гидроперекисей липидов и супероксидного аниона. Применение геля поддерживало уровень экспрессии мРНК клеточных антиоксидантов и фактора транскрипции Nrf2 [136]. В клиническом исследовании применение гидрогеля, содержащего кверцетин, для лечения кожных ран нижних конечностей у 58 больных сахарным диабетом, безуспешно лечившихся методом механической компрессии, привело в течение месяца к полному заживлению ран у 9 пациентов и улучшению состояния у других [137]. Аналогичные результаты были получены на моделях сахарного диабета у крыс и мышей при применении гидрогелей с кверцетином и экстрактом, содержащем смесь флавоноидов [138, 139].

Неорганические наночастицы

К этой группе носителей относятся наноструктуры на основе ряда металлов (золото, серебро, платина, титан), а также диоксида кремния. Часто такие частицы имеют кремниевое ядро и внешнюю оболочку, сформированную атомами металла. Использование таких нанопереносчиков позволяет эффективно доставлять активные молекулы лекарств к целевым органам сквозь различные биоло-

гические барьеры, а также изменять их активность, в ряде случаев за счет синергетического эффекта.

Наночастицы на основе золота (AuNPs) наиболее широко используют среди металлических наночастиц, благодаря ряду полезных характеристик этого металла. AuNPs имеют размер от 1 до 100 нм и различные конфигурации, при этом они отрицательно заряжены, легко взаимодействуют с переносимыми биологическими молекулами, беспрепятственно проникают в целевые органы и считаются нетоксичными [23]. Правда, здесь следует с вниманием отнестись к предостережениям о возможной отдаленной токсичности AuNPs, способных в условиях длительного потребления накапливаться в ткани печени и почек и, возможно, оказывать неблагоприятное воздействие [20, 140]. И все же за последние годы проведены многочисленные исследования, касающиеся эффективности конъюгатов AuNPs с лекарственными средствами. Последние конъюгируют с AuNPs за счет ковалентных и нековалентных взаимодействий. Показано, что ПЭГилованные AuNPs высокоэффективны в доставке гидрофобных препаратов. Такие системы, конечно, выглядят весьма перспективными для использования в противоопухолевой терапии [47, 141]. Так, кверцетин, конъюгированный с AuNPs, быстрее того же флавонола в свободном состоянии замедлял рост индуцированной опухоли молочной железы у крыс, а *in vitro* инактивировал жизнеспособность клеток рака молочной железы, их ангиогенез и метастазирование [142]. Впоследствии в той же лаборатории показано, что этот эффект кверцетина, конъюгированного с AuNPs, обусловлен активацией апоптоза [143]. К.-W. Ren и соавт. [144] обнаружили, что AuNPs, конъюгированные с кверцетином, при добавлении PLGA эффективно подавляли пролиферацию клеток рака печени, их миграцию и образование колоний, усиливали апоптоз, ускоряя расщепление каспаз-9 и -3 и индуцируя высвобождение цитохрома с. Аналогичный эффект кверцетина с AuNPs и PLGA наблюдали в отношении клеток нейроглиомы и рака шейки матки человека [145, 146]. Кроме того, кверцетин, конъюгированный с AuNPs, подавлял воспаление микроглиальных клеток, индуцированное липополисахаридом, и ингибировал регулируемые циклооксигеназой-2 синтез и высвобождение простагландина E₂ и оксида азота, а также мРНК провоспалительных цитокинов [147]. В сравнении со свободным EGCG и контрольными цитрат-золотыми наночастицами, этот катехин, конъюгированный с AuNPs, гораздо эффективнее ингибировал рост раковых клеток линий PC3 и MDA-MB-231 [24], а AuNPs, связанные с EGCG, угнетали рост опухолевых клеток MBT-2 на модели рака мочевого пузыря у мышей, стимулируя каспазный каскад через белки семейства Bcl в митохондриальном пути апоптоза. Кроме того, при введении такой композиции непосредственно в опухолевую зону

регистровали активацию сигналинга клеточного иммунитета – в отличие от перорально введенного мышам свободного EGCG [148, 149]. Аналогичный эффект был зафиксирован для AuNPs/EGCG, подавлявших рост клеток РС-3 опухоли предстательной железы и клеток меланомы B16F10 [150, 151]. Группой ученых из Индии [152] показано, что EGCG, конъюгированный с AuNPs, оказывает избирательное цитотоксическое действие на клетки асцитной карциномы Эрлиха и рака молочной железы MCF-7, но не на нормальные гепатоциты мышей. В опухолевых клетках AuNPs/EGCG активировали апоптоз за счет увеличения образования АФК и истощения механизма антиоксидантной защиты гепатоцитов. Наконец, наноконкомпозит, составленный из фукозилированного карбоксиметилхитозана и AuNPs/EGCG, подавлял деление опухолевых клеток желудка в большей степени, чем тот же катехин в свободном состоянии. На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что наночастицы с полифенолами зеленого чая в целом и EGCG в частности могут стать основой для разработки лекарственных средств с оптимизированной целевой доставкой, повышенной биодоступностью и терапевтической эффективностью – при минимальной токсичности [152]. Противоопухолевое действие обнаружено не только у кверцетина и EGCG. Не так давно показано, что флавонол кемпферол, конъюгированный с AuNPs, таргетирует ядра клеток линии A549 рака легких и разрушает их [153]. А известный гепатопротектор – флавоноид гесперетин, – будучи конъюгирован с ПЭГилованными AuNPs, в течение 16 недель оказывал более сильный противоопухолевый эффект, чем свободный гесперетин, в отношении экспериментальной опухоли печени у крыс [154].

Наночастицы на основе серебра (AgNPs). На сегодня известно, что AgNPs сами по себе обладают противовоспалительной, антибактериальной, противоопухолевой и другими видами фармакологической активности [155, 156]. Флавонол мирицетин, конъюгированный с AgNPs, обладал выраженной противомикробной активностью, а также антиоксидантными свойствами [157]. Аналогичные характеристики описаны для флавонола апигенина в составе AgNPs. В экспериментах на мышах регистрировали высокую противоопухолевую активность апигенина в комплексе с AgNPs за счет усиления апоптоза, а также его антибактериальное действие, превосходившее эффект цитрата натрия в составе тех же AgNPs [158]. При сравнении фармакологической активности AgNPs и AuNPs в комплексе с тетрафосфатом лютеолина продемонстрировано их противомикробное и противогрибковое действие, более выраженное для AgNPs [159]. А гибридные наночастицы серебра и золота с кверцетином проявляли противомикробную активность, индуцируя окислительный стресс в клетках

грамположительных и грамотрицательных бактерий [160].

Наночастицы на основе диоксида кремния. Диоксид кремния (кремнезем) в виде коллоидных мезопористых микрочастиц (MSNs) сегодня применяется в качестве наночастицы для адресной доставки лекарственных препаратов. Наноструктурированные кремнеземы обладают рядом достоинств. Они нетоксичны, биосовместимы, подвергаются биодеградации в средах организма, обладают большой удельной поверхностью, что позволяет дозировать используемые препараты, инкапсулированные в мезопоры образующейся матрицы [20, 161, 162]. Диоксид кремния для переноса флавоноидов, как правило, используют при формировании гибридных наночастиц, чаще в комплексе с полимерными молекулами, с образованием органо-неорганических наночастиц [163].

Для загруженных кверцетином MSNs, функционализированных аминогруппами, показано зависимость от pH и уровня глутатиона высвобождение флавонола [164]. В других экспериментах с кверцетином обнаружили, что инкапсуляция этого флавонола в MSNs, конъюгированные с фолиевой кислотой, приводит к повышению его биодоступности и более эффективному поглощению клетками рака молочной железы, что индуцирует их апоптоз и, как следствие, противоопухолевый эффект препарата [165]. В экспериментах по местному применению кверцетина в MSNs, функционализированных аминопропилом, наблюдали усиленное проникновение флавоноида в слои кожи с ингибированием пролиферации клеток JR8 меланомы человека [166]. Важно подчеркнуть, что в ряде экспериментальных исследований показано, что кверцетин, инкапсулированный в MSNs, проявляет противоопухолевый эффект, повышает эффективность других методов лечения, в частности лучевой терапии [167], а также действие других антибластных препаратов. Так, совместная загрузка MSNs кверцетином с паклитакселом преодолела проблему множественной лекарственной устойчивости по отношению к последнему при воздействии на клетки MCF-7 рака молочной железы [168]. Аналогичное действие наблюдали при совместном применении кверцетина и доксорубина в отношении клеток HCT-8 колоректального рака человека [169, 170]. Отметим, что использование такого метода адресной доставки повышало эффективность действия и других флавоноидов. Применение мирицетина, загруженного совместно с фолиевой кислотой в MSNs, приводило к высвобождению и поглощению флавонола клетками A549 рака легкого и NCI-H1299 немелкоклеточной карциномы легкого. Накопление мирицетина происходило в зонах опухоли с заметным снижением жизнеспособности указанных клеток за счет стимуляции апоптоза [171]. Противоопухолевое действие об-



Рис. 2. Схематическое представление универсального наноносителя и его характеристики (модифицировано из [174]).
Fig. 2. Schematic representation of a universal nanocarrier and its characteristics (modified from [174]).

наружено также для катехина EGCG и изофлаво- на генистеина [172, 173]. При инкорпорировании генистеина в ПЭГирированные MSNs выявлено антиоксидантное и антипролиферативное действия

в отношении клеток HT29 рака толстой кишки. Интересно, что генистеин в составе композитных наночастиц индуцировал гибель клеток за счет од- новременной активации двух процессов: апопто-

Таблица 1. Размеры загруженных флавоноидами наночастиц, исследованных в экспериментах с использованием животных моделей
Table 1. Sizes of flavonoid-loaded nanoparticles investigated in experiments using animal models

Класс флавоноидов	Флавоноид	Формуляция	Средний размер наночастиц, нм
Флавонолы	Кверцетин	PNPs (PLGA)	270.0
		PNPs (PLA-ПЭГ)	155.3
		PNPs (PCL-ПЭГ)	34.8
		PNPs с хитозаном	468.0
		AuNPs	5.2
		AuNPs (PLA)	106.7
Флавоны	Лютеолин	PNPs (PLA-ПЭГ)	115.0
	Апигенин	PNPs (PLGA)	101.3
	Апигенин (+ 5-Фторурацил)	Липосомы	105.0
Флаван-3-олы (Катехины)	EGCG	PNPs (PLA-ПЭГ)	285.0
		PNPs с хитозаном	203.5
		PNPs с хитозаном-ПЭГ	395.0
		SLN	114.5
		AuNPs	50.0
		AuNPs	64.7
Флаваноны	Нарингенин	Липосомы с EUDRAGIT E100	430.0
		PNPs (PLA-EUDRAGIT)	90.0
Изофлавоны	Генистеин	PNPs (PCL)	181.8
		PNPs (PLGA)	225.7
	Генистеин (+ Плюмбагин)	Липосомы (ПЭГ2000)	100.0

Примечание: В таблицу вошли данные из работ [19, 21, 89].
Note: The table includes data from [19, 21, 89].

за и аутофагии, — тогда как тот же изофлавоон в свободном состоянии лишь слабо индуцировал апоптоз [173]. Полученные результаты позволили авторам высказать предположение, согласно которому генистеин, инкапсулированный в наночастицы, может быть использован в ближайшем будущем как альтернативный лекарственный препарат для терапии колоректального рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая обзор, проиллюстрируем схему, отражающую основные методы использования наночастиц для загрузки различными лекарственными препаратами, в том числе флавоноидами (рис. 2).

Кроме того, приведем суммированные нами данные относительно состава и размеров наночастиц, применяемых для адресной доставки флавоноидов (табл. 1).

Еще раз подчеркнем, что флавоноиды обладают целым рядом полезных качеств, составляя основу так называемой “средиземноморской диеты”. Однако низкая биодоступность и стабильность значительно ограничивают их клиническое использование. Применение наноразмерных носителей для адресной доставки лекарственных препаратов призвано преодолеть эти недостатки, поставив под контроль таргетное высвобождение и действие флавоноидов [174]. В этой связи дальнейшее внедрение нанотехнологий в фармакологию и фармацевтическую технологию, без сомнения, открывает перспективы новых стратегий лечения различных заболеваний.

Перспективность применения наночастиц для адресной доставки лекарственных средств, обладающих низкой биодоступностью, в том числе флавоноидов, не вызывает сомнений. К сожалению, на сегодняшний день описанные в обзоре многообещающие системы доставки флавоноидов воспроизведены в основном в экспериментах *in vitro* и, в меньшей степени, с использованием животных моделей. Убеждены, что проведенные в ближайшем будущем крупные клинические исследования внесут ощутимый вклад в повышение эффективности и безопасности новых методов лечения ряда заболеваний человека, а также в дальнейшее развитие фармакологии и лекарственной технологии в целом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдралилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино, Synchronbook, 2013, 310 с. <http://biophenols.ru/wp/wp-content/uploads/2013/11/Tarakhovsky.pdf>

2. Зверев Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Антиоксидантная и противовоспалительная активность. *Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2017, 15(4), 5–13. <https://doi.org/10.17816/RCF1545-13>
3. Зверев Я.Ф. Антитромбоцитарная активность флавоноидов. *Вопросы питания*, 2017, 86(6), 6–20.
4. Зверев Я.Ф. Антитромботическая активность флавоноидов. *Растительные ресурсы*, 2018, 54(7), 171–189.
5. Зверев Я.Ф. Противоопухолевая активность флавоноидов. *Бюллетень сибирской медицины*, 2019, 18(2), 181–194. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-181-194>
6. Kroon P.A., Clifford M.N., Crozier A., et al. How should we assess the effects of exposure to dietary polyphenols *in vitro*? *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 80(1), 15–21. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.1.15>
7. Landete J.M. Updated knowledge about polyphenols: functions, bioavailability, metabolism, and health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2012, 52(10), 936–948. <https://doi.org/10.1080/10408398.2010.513779>
8. Manach C., Williamson G., Morand C., et al. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies 1–3. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, 81(Suppl. 1), 230S–242S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.230S>
9. Williamson G., Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies 1–4. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, 81(Suppl. 1), 243S–255S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.243S>
10. Зверев Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Особенности и проблемы фармакокинетики. *Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2017, 15(2), 4–11. <https://doi.org/10.17816/RCF1524-11>
11. Kopustinskiene D.M., Jakstas V., Savickas A., Bernatoniene J. Flavonoids as anticancer agents. *Nutrients*, 2020, 12(2), 457. <https://doi.org/10.3390/nu12020457>
12. Bijak M. Silybin, a major bioactive component of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaernt.) — chemistry, bioavailability, and metabolism. *Molecules*, 2017, 22(11), 1942. <https://doi.org/10.3390/molecules22111942>
13. Guo C.-Y., Yang C.-F., Li Q.-L., et al. Development of quercetin-loaded nanostructured lipid carrier formulation for topical delivery. *Int. J. Pharm.*, 2012, 430(1–2), 292–298. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.03.042>
14. Shen L.-N., Zhang Y.-T., Wang Q., et al. Enhanced *in vitro* and *in vivo* skin deposition of apigenin delivered using ethosomes. *Int. J. Pharm.*, 2014, 460(1–2), 280–288. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.11.017>

15. Nagula R.L., Waikar S. Recent advances in topical delivery of flavonoids: a review. *J. Control. Release*, 2019, 296, 190–201. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.01.029>
16. Олтаржевская Н.Д., Кричевский Г.Е., Коровина М.А. и др. Методы доставки лекарств при лечении онкологических заболеваний. *Biomedical chemistry: research and methods*, 2019, 2(1), e00089. <https://doi.org/10.18097/bmcrmm00089>
17. Тринева О.В., Халахакун А.Д., Сливкин А.И. Клеточные носители как системы доставки противоопухолевых лекарственных средств (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*, 2019, 8(1), 43–57. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-8-1-43-57>
18. Dobrzynska M., Napierala M., Florek E. Flavonoid nanoparticles: a promising approach for cancer therapy. *Biomolecules*, 2020, 10(9), 1268. <https://doi.org/10.3390/biom10091268>
19. Aiello P., Consalvi S., Poce G. et al. Dietary flavonoids: nano delivery and nanoparticles for cancer therapy. *Semin. Cancer Biol.*, 2021, 69, 150–165. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.029>
20. Постнов В.Н., Наумышева Е.Б., Королев Д.В., Галагудза М.М. Наноразмерные носители для доставки лекарственных препаратов. *Биотехносфера*, 2013, 30(6), 16–27.
21. Жилкина В.Ю., Марахова А.И., Кезимана П., Блынская Е.В. Фитосомы – инновационная технология доставки растительных компонентов. *Успехи современного естествознания*, 2015, 11, 31–34.
22. Lu M., Qiu Q., Luo X., et al. Phyto-phospholipid complexes (phytosomes): a novel strategy to improve the bioavailability of active constituents. *Asian J. Pharm. Sci.*, 2019, 14(3), 265–274. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.05.011>
23. Yang B., Dong Y., Wang F., Zhang Y. Nanoformulations to enhance the bioavailability and physiological functions of polyphenols. *Molecules*, 2020, 25, 4613. <https://doi.org/10.3390/molecules25204613>
24. Barzaghi N., Crema F., Gatti G., et al. Pharmacokinetic studies on IdB 1016, a silybin-phosphatidylcholine complex, in healthy human subjects. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 1990, 15(4), 333–338. <https://doi.org/10.1007/BF03190223>
25. Loguercio C., Festi D. Silybin and the liver: from basic research to clinical practice. *World J. Gastroenterol.*, 2011, 17(18), 2288–2301. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i18.2288>
26. Usman M., Ahmad M., Madni A.U. In-vivo kinetics of silymarin (milk thistle) on healthy male volunteers. *Trop. J. Pharm. Res.*, 2009, 8(4), 311–316.
27. Tedesco D., Steidler S., Galletti S., et al. Efficacy of silymarin-phospholipid complex in reducing the toxicity of aflatoxin B1 in broiler chicks. *Poult. Sci.*, 2004, 83, 1839–1843. <https://doi.org/10.1093/ps/83.11.1839>
28. Chi C., Zhang C.S., Liu Y., et al. Phytosome-nanosuspensions for silybin-phospholipid complex with increased bioavailability and hepatoprotection efficacy. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2020, 144, 105212. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105212>
29. Abd El-Fattah A.I., Fathy M.M., Ali Z.Y., et al. Enhanced therapeutic benefit of quercetin-loaded phytosome nanoparticles in ovariectomized rats. *Chem. Biol. Interact.*, 2017, 271, 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.04.026>
30. Chen Z.P., Sun J., Chen H.X. Comparative pharmacokinetics and bioavailability studies of quercetin, kaempferol and isorhamnetin after oral administration of Ginkgo biloba extracts, Ginkgo biloba extract phospholipid complexes and Ginkgo biloba extract solid dispersions in rats. *Fitoterapia*, 2010, 81(8), 1045–1052. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2010.06.028>
31. Riva A., Ronchi M., Petrangolini G., et al. Improved oral absorption of quercetin from quercetin phytosome[®], a new delivery system based on food grade lecithin. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 2019, 44(2), 169–177. <https://doi.org/10.1007/s13318-018-0517-3>
32. Pietro F., Derosa G., Maffioli P., et al. Possible therapeutic effects of adjuvant quercetin supplementation against early-stage COVID-19 infection: a prospective, randomized, controlled and open-label study. *Int. J. Gen. Med.*, 2021, 14, 2359–2366. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S318720>
33. Zhang K., Zhang M., Liu Z. Development of quercetin-phospholipid complex to improve the bioavailability and protection effects against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in SD rats. *Fitoterapia*, 2016, 113, 102–109.
34. Khan J., Saraf S., Saraf S. Preparation and evaluation of luteolin-phospholipid complex as an effective drug delivery tool against GaIN/LPS induced liver damage. *Pharm. Dev. Technol.*, 2016, 21, 475–486. <https://doi.org/10.3109/10837450.2015.1022786>
35. Li Y., Pan W.S., Chen S.L., et al. Pharmacokinetic, tissue distribution and excretion of puerarin and puerarin-phospholipid complex in rats. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2006, 32(4), 413–422. <https://doi.org/10.1080/03639040600559123>
36. Yu Z., Liu X., Chen H., Zhu L. Naringenin-loaded dipalmitoylphosphatidylcholine phytosome dry powders for inhaled treatment of acute lung injury. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.*, 2020, 33(4), 194–204. <https://doi.org/10.1089/jamp.2019.1569>
37. Shariare M.H., Afnan K., Iqbal F., et al. Development and optimization of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) nano phytosome using design of experiment (DoE) and their *in vivo* anti-inflammatory studies. *Molecules*, 2020, 25(22), 5453. <https://doi.org/10.3390/molecules25225453>
38. Mahmoodi N., Motamed N., Paylakhi S.H., Mahmoodi N.O. Comparing the effect of silybin and silybin

- advanced (TM) on viability and HER2 expression on the human breast cancer SKBR3 cell line by no serum starvation. *Iran J. Pharm. Res.*, 2015, 14, 521–530.
39. Mao J.T., Xue B.Y., Smoake J., et al. MicroRNA-19a/b mediates grape seed procyanidin extract-induced anti-neoplastic effects against lung cancer. *J. Nutr. Biochem.*, 2016, 34, 118–125.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.05.003>
 40. Lazzeroni M., Guerrieri-Gonzaga A., Gandini S., et al. A presurgical study of lecithin formulation of green tea extract in women with early breast cancer. *Cancer Rev. Res.*, 2017, 10, 363–369.
<https://doi.org/10.1158/1940-6207.CARP-16-0298>
 41. Awasthi R., Kulkarni G., Pawar V.K. Phytosomes: an approach to increase the bioavailability of plant extracts. *Int. J. Pharm. Sci.*, 2011, 3(2), 1–3.
 42. Damle M., Mallya R. Development and evaluation of a novel delivery system containing phytophospholipid complex for skin aging. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2016, 17(3), 607–617.
<https://doi.org/10.1208/s12249-015-0386-x>
 43. Kalita B., Das M.K. Rutin-phospholipid complex in polymer matrix for long-term delivery of rutin via skin for the treatment of inflammatory diseases. *Artif. Nanomed. Biotechnol.*, 2018, 46(Suppl1), 41–56.
<https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1411931>
 44. Georgiadis G., Swain C.P., Wills E.J., et al. Drug-carrier potential of liposomes in cancer chemotherapy. *Lancet*, 1974, 1, 1313–1316.
 45. Ивонин А.Г., Пименов Е.В., Оборин В.А. и др. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы. *Известия Коми научного центра УрО РАН*, 2012, 1(9), 46–55.
 46. Кулакова И.И., Лисичкин Г.В., Яковлев Р.Ю., Селезнев Н.Г. Направленный транспорт лекарственных средств: от идеи до внедрения. Учебно-методическое пособие. Рязань ОТС и ОП, 2018, 104 с.
 47. Sezgin-Bayindir Z., Losada-Barreiro S., Bravo-Diaz C., et al. Nanotechnology-based drug delivery to improve the therapeutic benefits of NRF2 modulators in cancer therapy. *Antioxidants* (Basel), 2021, 10(5), 685.
<https://doi.org/10.3390/antiox10050685>
 48. Hu J., Wang J., Wang G., et al. Pharmacokinetics and antitumor efficacy of DSPE-PEG2000 polymeric liposomes loaded with quercetin and temozolomide: analysis of their effectiveness in enhancing the chemosensitization of drug-resistant glioma cells. *Int. J. Mol. Med.*, 2016, 37(3), 690–702.
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2458>
 49. Siddiqui I.A., Bharali D.J., Nihal M., et al. Excellent anti-proliferative and pro-apoptotic effects of (–)-epigallocatechin-3-gallate encapsulated in chitosan nanoparticles on human melanoma cell growth both *in vitro* and *in vivo*. *Nanomedicine*, 2014, 10, 1619–1626.
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.05.007>
 50. Caddeo C., Pons R., Carbone C., et al. Physico-chemical characterization of succinyl chitosan-stabilized liposomes for the oral co-delivery of quercetin and resveratrol. *Carbohydr. Polym.*, 2017, 157, 1853–1861.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.11.072>
 51. Dag D., Guner S., Oztop M.H. Physicochemical mechanisms of different biopolymers (lysozyme, gum arabic, whey protein chitosan) absorption on green tea extract loaded liposomes. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2019, 138, 473–482.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.106>
 52. Li J., Cheng X., Chen Y., et al. Vitamin E TPGS modified liposomes enhance cellular uptake and targeted delivery of luteolin: An *in vivo/in vitro* evaluation. *Int. J. Pharm.*, 2016, 512, 262–272.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.08.037>
 53. Wu G.X., Li J., Yue J.Q., et al. Liposome encapsulated luteolin showed enhanced antitumor efficacy to colorectal carcinoma. *Mol. Med. Rep.*, 2018, 17, 2456–2464.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8185>
 54. Ezzat H.M., Elnaggar Y.S.R., Abdallah O.Y. Improved oral bioavailability of the anticancer drug catechin using chitosomes: design, *in-vitro* appraisal and *in-vivo* studies. *Int. J. Pharm.*, 2019, 565, 488–498.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.05.034>
 55. de Pace E.C.C., Liu X., Sun M., et al. Anticancer activities of (–)-epigallocatechin-3-gallate encapsulated nanoliposomes in MCF7 breast cancer cells. *J. Liposome Res.*, 2013, 23, 187–196.
<https://doi.org/10.3109/08982104.2013.788023>
 56. Zhao Y.-Z., Zhang L., Gupta P.K., et al. Puerarin, liver-targeted therapy for alcohol-induced liver disease. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2016, 17(6), 1376–1382.
<https://doi.org/10.1208/s12249-015-0427-5>
 57. Caddeo C., Gabriele M., Fernández-Busquets X., et al. Antioxidant activity of quercetin in Eudragit-coated liposomes for intestinal delivery. *Int. J. Pharm.*, 2019, 565, 64–69.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.05.007>
 58. Li J., Shi M., Ma B., et al. Antitumor activity and safety evaluation of nanoparticle-based delivery of quercetin through intravenous administration in mice. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.*, 2017, 77, 803–810.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.191>
 59. Long Q., Xie Y., Huang Y., et al. Induction of apoptosis and inhibition of angiogenesis by PEGylated liposomal quercetin in both cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant ovarian cancers. *J. Biomed. Nanotechnol.*, 2013, 9(6), 965–975.
<https://doi.org/10.1166/jbn.2013.1596>
 60. Gang W., Jie W.J., Ping Z.L., et al. Liposomal quercetin: evaluating drug delivery *in vitro* and biodistribution *in vivo*. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2012, 9(6), 599–613.
<https://doi.org/10.1517/17425247.2012.679926>
 61. Caddeo C., Nacher A., Vassallo A., et al. Effect of quercetin and resveratrol co-incorporated in liposomes against inflammatory/oxidative response associated with

- skin cancer. *Int. J. Pharm.*, 2016, 513(1–2), 153–163. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.09.014>
62. Müller R.H., Mäder K., Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of the art. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2000, 50(1), 161–177. [https://doi.org/10.1016/s0939-6411\(00\)00087-4](https://doi.org/10.1016/s0939-6411(00)00087-4)
63. Dhiman N., Awasthi R., Sharma B., et al. Lipid nanoparticles as carriers for bioactive delivery. *Front. Chem.*, 2021, 9, 580118. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.580118>
64. Ghasemiyeh P., Mohammadi-Samani S. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as novel drug delivery systems: Applications, advantages and disadvantages. *Res. Pharm. Sci.*, 2018, 13(4), 288–303. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.235156>
65. Srivastava S., Sharma V., Bhushan B., et al. Nanocarriers for protein and peptide delivery: recent advances and progress. *J. Res. Pharm.*, 2021, 25, 99–116. <https://doi.org/10.29228/jrp.1>
66. Li H., Zhao X., Ma Y., et al. Enhancement of gastrointestinal absorption of quercetin by solid lipid nanoparticles. *J. Control. Release*, 2009, 133(3), 238–244. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.10.002>
67. Aditya N.P., Macedo A.S., Doktorovova S., et al. Development and evaluation of lipid nanocarriers for quercetin delivery: a comparative study of solid lipid nanoparticles (SLN), nanostructured lipid carriers (NLC), and lipid nanoemulsions (LNE). *Lwt. Food Sci. Technol.*, 2014, 59, 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2014.04.058>
68. Scalia S., Haghi M., Losi V., et al. Quercetin solid lipid microparticles: a flavonoid for inhalation lung delivery. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2013, 49(2), 278–285. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.03.009>
69. Silva L.F.C., Kasten G., de Campos C.E.M., et al. Preparation and characterization of quercetin-loaded solid lipid microparticles for pulmonary delivery. *Powder Technol.*, 2013, 239, 183–192. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2013.01.037>
70. Pinheiro R.G.R., Granja A., Loureiro J.A., et al. Quercetin lipid nanoparticles functionalized with transferrin for Alzheimer's disease. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2020, 148, 105314. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105314>
71. De Gaetano F., Cristiano M.C., Venuti V., et al. Rutin-loaded solid lipid nanoparticles: characterization and *in vitro* evaluation. *Molecules*, 2021, 26(4), 1039. <https://doi.org/10.3390/molecules26041039>
72. Talarico L., Consumi M., Leone G., et al. Solid lipid nanoparticles produced via a coacervation method as promising carriers for controlled release of quercetin. *Molecules*, 2021, 26(9), 2694. <https://doi.org/10.3390/molecules26092694>
73. Niazvand F., Orazizadeh M., Khorsandi L., et al. Effects of quercetin-loaded nanoparticles on MCF-7 human breast cancer cells. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(4), 114. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.04.014>
74. Bose S., Michniak-kohn B. Preparation and characterization of lipid based nanosystems for topical delivery of quercetin. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2013, 48(3), 442–452. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.12.005>
75. Han S.B., Kwon S.S., Jeong Y.M., et al. Physical characterization and *in vitro* skin permeation of solid lipid nanoparticles for transdermal delivery of quercetin. *Int. J. Cosmet. Sci.*, 2014, 36(6), 588–598. <https://doi.org/10.1111/ics.12160>
76. Frias I., Neves A.R., Pinheiro M., Reis S. Design, development, and characterization of lipid nanocarriers-based epigallocatechin gallate delivery system for preventive and therapeutic supplementation. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2016, 10, 3519–3528. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S109589>
77. Ramesh N., Mandal A.K.A. Pharmacokinetic, toxicokinetic, and bioavailability studies of epigallocatechin-3-gallate loaded solid lipid nanoparticle in rat model. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2019, 45(9), 1506–1514. <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1634091>
78. Fangueiro J.F., Calpena A.C., Clares B., et al. Biopharmaceutical evaluation of epigallocatechin gallate-loaded cationic lipid nanoparticles (EGCG-LNs): *in vivo*, *in vitro* and *ex vivo* studies. *Int. J. Pharm.*, 2016, 502(1–2), 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.02.039>
79. Silva A.M., Martins-Gomes C., Fangueiro J.F., et al. Comparison of antiproliferative effect of epigallocatechin gallate when loaded into cationic solid lipid nanoparticles against different cell lines. *Pharm. Dev. Technol.*, 2019, 24(10), 1243–1249. <https://doi.org/10.1080/10837450.2019.1658774>
80. Radhakrishnan R., Kulhari H., Pooja D., et al. Encapsulation of biophenolic phytochemical EGCG within lipid nanoparticles enhances its stability and cytotoxicity against cancer. *Chem. Phys. Lipids*, 2016, 198, 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2016.05.006>
81. Peng J., Tong Y., Ying L., et al. Naringenin-loaded solid lipid nanoparticles: preparation, controlled delivery, cellular uptake, and pulmonary pharmacokinetics. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2016, 10, 911–925. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S97738>
82. Bhia M., Motallebi M., Abadi B., et al. Naringenin nano-delivery systems and their therapeutic applications. *Pharmaceutics*, 2021, 13(2), 291. <https://doi.org/10.3390/ph13020291>
83. Gaber D.M., Nafee N., Abdallah O.Y. Myricetin solid lipid nanoparticles: stability assurance from system preparation to site of action. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2017, 109, 569–580. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.08.007>
84. Luo C.F., Yuan M., Chen M.S., et al. Pharmacokinetics, tissue distribution and relative bioavailability of puerarin solid lipid nanoparticles following oral administration. *Int. J. Pharm.*, 2011, 410(1–2), 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.02.064>

85. Luo C.F., Hou N., Tian J., et al. Metabolic profile of puerarin in rats after intragastric administration of puerarin solid lipid nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine*, 2013, 8, 933–940.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S39349>
86. Dong Z., Guo J., Xing X., et al. PGD modified and PEGylated lipid nanoparticles loaded with puerarin: formation, characterization and protective effects on acute myocardial ischemia model. *Biomed. Pharmacother.*, 2017, 89, 297–304.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.029>
87. Naseri N., Valizadeh H., Zakeri-Milani P. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: structure, preparation and application. *Adv. Pharm. Bull.*, 2015, 5(3), 305–313.
<https://doi.org/10.15171/apb.2015.043>
88. Mu H., Holm R. Solid lipid nanocarriers in drug delivery: characterization and design. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2018, 15(8), 771–785.
<https://doi.org/10.1080/17425247.2018.1504018>
89. Borges A., de Freitas V., Mateus N., et al. Solid lipid nanoparticles as carriers of natural phenolic compounds. *Antioxidants* (Basel), 2020, 9(10), 998.
<https://doi.org/10.3390/antiox9100998>
90. Jain A.S., Shah S.M., Nagarsenker M.S., et al. Lipid colloidal carriers for improvement of anticancer activity of orally delivered quercetin: formulation, characterization and establishing *in vitro-in vivo* advantage. *J. Biomed. Nanotechnol.*, 2013, 9(7), 1230–1240.
<https://doi.org/10.1166/jbn.2013.1636>
91. Liu L., Tang Y., Gao C., et al. Characterization and biodistribution *in vivo* of quercetin-loaded cationic nanostructured lipid carriers. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2014, 115, 125–131.
92. Tsai M.-J., Wu P.-C., Huang Y.-B., et al. Baicalein loaded in tocol nanostructured carriers (tocol NLCs) for enhanced stability and brain targeting. *Int. J. Pharm.*, 2012, 423(2), 461–470.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.009>
93. Shangguan M., Lu Y., Qi J., et al. Binary lipids-based nanostructured lipid carriers for improved oral bioavailability of silymarin. *J. Biomater. Appl.*, 2014, 28(5), 887–896.
<https://doi.org/10.1177/0885328213485141>
94. Frias I., Neves A.R., Pinheiro M., Reis S. Design, development, and characterization of lipid nanocarriers-based epigallocatechin gallate delivery system for preventive and therapeutic supplementation. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2016, 10, 3519–3528.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S109589>
95. Zhang W., Liu J., Zhang Q., et al. Enhanced cellular uptake and anti-proliferating effect of chitosan hydrochlorides modified genistein loaded NLC on human lens epithelial cells. *Int. J. Pharm.*, 2014, 471(1–2), 118–126.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.05.030>
96. Raeisi S., Chavoshi H., Mohammadi M., et al. Naringenin-loaded nano-structured lipid carrier fortifies oxaliplatin-dependent apoptosis in HT-29 cell line. *Process Biochem.*, 2019, 83, 168–175.
<https://doi.org/10.1016/j.procbio.2019.05.013>
97. Dora C.L., Silva L.V.C., Mazzrino L., et al. Oral delivery of a high quercetin payload nanosized emulsion: *in vitro* and *in vivo* activity against B16-F10 melanoma. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2016, 16(2), 1275–1281.
<https://doi.org/10.1166/jnn.2016.11675>
98. Bhushani J.A., Karthik P., Anandharamkrishnan C. Nanoemulsion based delivery system for improved bioaccessibility and Caco-2 cell monolayer permeability of green tea catechins. *Food Hydrocoll.*, 2016, 56, 372–382.
<https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.12.035>
99. Colombo M., Figueiró F., de Fraga Dias A., et al. Kaempferol-loaded mucoadhesive nanoemulsion for intranasal administration reduces glioma growth *in vitro*. *Int. J. Pharm.*, 2018, 543(1–2), 214–223.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.055>
100. Khan A.W., Kotta S., Ansari S.H., et al. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of the poorly water-soluble grapefruit flavonoid naringenin: design, characterization, *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Drug Deliv.*, 2015, 22(4), 552–561.
<https://doi.org/10.3109/10717544.2013.878003>
101. Fuior E.V., Deleanu M., Constantinescu C.A., et al. Functional role of VCAM-1 targeted flavonoid-loaded lipid nanoemulsions in reducing endothelium inflammation. *Pharmaceutics*, 2019, 11(8), 392.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11080391>
102. Fuior E.V., Mocanu C.A., Deleanu M., et al. Evaluation of VCAM-1 targeted naringenin/indocyanine green-loaded lipid nanoemulsions as theranostic nanoplat-forms in inflammation. *Pharmaceutics*, 2020, 12(11), 1066.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111066>
103. Shin K., Choi H., Song S.K., et al. Nanoemulsion vehicles as carriers for follicular delivery of luteolin. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, 2018, 4(5), 1723–1729.
<https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.8b00220>
104. Censi R., Martena V., Hoti E., et al. Permeation and skin retention of quercetin from microemulsions containing Transcutol®P. *Drug Dev. Industr. Pharm.*, 2012, 38(9), 1128–1133.
<https://doi.org/10.3109/03639045.2011.641564>
105. Tsai Y.-H., Lee K.-F., Huang Y.-B., et al. *In vitro* permeation and *in vivo* whitening effect of topical hesperetin microemulsion delivery system. *Int. J. Pharm.*, 2010, 388(1–2), 257–262.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.12.051>
106. Siddiqui I.A., Adhami V.M., Bharali D.J., et al. Introducing nanochemoprevention as a novel approach for cancer control: proof of principle with green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Res.*, 2009, 69(5), 1712–1716.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3978>
107. Sanna V., Singh C.K., Jashari R., et al. Targeted nanoparticles encapsulating (–)-epigallocatechin-3-

- gallate for prostate cancer prevention and therapy. *Sci. Rep.*, 2017, 7, 41573.
<https://doi.org/10.1038/srep41573>
108. Ghosh A., Ghosh D., Sarkar S., et al. Anticarcinogenic activity of nanoencapsulated quercetin in combating diethylnitrosamine-induced hepatocarcinoma in rats. *Eur. J. Cancer Prev.*, 2012, 21(1), 32–41.
<https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e32834a7e2b>
109. Jain A.K., Thanki K., Jain S. Co-encapsulation of tamoxifen and quercetin in polymeric nanoparticles: implications on oral bioavailability, antitumor efficacy, and drug-induced toxicity. *Mol. Pharm.*, 2013, 10(9), 3459–3474.
<https://doi.org/10.1021/mp400311j>
110. Sharma G., Park J., Sharma A.R., et al. Methoxy poly(ethylene glycol)-poly(lactide) nanoparticles encapsulating quercetin act as an effective anticancer agent by inducing apoptosis in breast cancer. *Pharm. Res.*, 2015, 32(2), 723–735.
<https://doi.org/10.1007/s11095-014-1504-2>
111. Pandey P., Rahman M., Bhatt P.C., et al. Implication of nano-antioxidant therapy for treatment of hepatocellular carcinoma using PLGA nanoparticles of rutin. *Nanomedicine (Lond.)*, 2018, 13(8), 849–870.
<https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0306>
112. Qiu J.F., Gao X., Wang B.L., et al. Preparation and characterization of monomethoxy poly(ethylene glycol)-poly(ϵ -caprolactone) micelles for the solubilization and *in vitro* delivery of luteolin. *Int. J. Nanomedicine*, 2013, 8, 3061–3069.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S45062>
113. Tawornchat P., Pattarakankul T., Palaga T., et al. Polymerized luteolin nanoparticles: synthesis, structure elucidation, and anti-inflammatory activity. *ACS Omega*, 2021, 6(4), 2846–2855.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05142>
114. Majumdar D., Jung K.-H., Zhang H., et al. Luteolin nanoparticle in chemoprevention – *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Prev. Res. (Phila)*, 2014, 7(1), 65–73.
<https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0230>
115. Bhattacharya S., Mondal L., Mukherjee B., et al. Apigenin loaded nanoparticle delayed development of hepatocellular carcinoma in rats. *Nanomedicine*, 2018, 14(6), 1905–1917.
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.05.011>
116. Das S., Das J., Samadder A., et al. Efficacy of PLGA-loaded apigenin nanoparticles in Benzo[a]pyrene and ultraviolet-B induced skin cancer of mice: mitochondria mediated apoptotic signaling cascades. *Food Chem. Toxicol.*, 2013, 62, 670–680.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.09.037>
117. Jabbari S., Ghamkhari A., Javadzadeh Y., et al. Doxorubicin and chrysin combination chemotherapy with novel pH-responsive poly[(lactide-co-glycolic acid)-block-methacrylic acid] nanoparticle. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2018, 46, 129–137.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.05.006>
118. Lin Y.H., Chen Z.R., Lai C.H., et al. Active targeted nanoparticles for oral administration of gastric cancer therapy. *Biomacromolecules*, 2015, 16(9), 3021–3032.
<https://doi.org/10.1021/acs.biomac.5b00907>
119. Khan N., Bharali D.J., Adhemi V.M., et al. Oral administration of naturally occurring chitosan-based nanoformulated green tea polyphenol EGCG effectively inhibits prostate cancer cell growth in a xenograft model. *Carcinogenesis*, 2014, 35(2), 415–423.
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgt321>
120. Jiang Y., Jiang Z., Ma L., Huang Q. Advances in nanodelivery of green tea catechins to enhance the anticancer activity. *Molecules*, 2021, 26(11), 3301.
<https://doi.org/10.3390/molecules26113301>
121. Gao G.H., Li Y., Lee D.S. Environmental pH-sensitive polymeric micelles for cancer diagnosis and targeted therapy. *J. Control. Release*, 2013, 169, 180–184.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.11.012>
122. Ghosh B., Biswas S. Polymeric micelles in cancer therapy: state of the art. *J. Control. Release*, 2021, 332, 127–147.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.02.016>
123. Zhai Y.J., Guo S.S., Liu C.H., et al. Preparation and *in vitro* evaluation of apigenin-loaded polymeric micelles. *Colloid Surf. A*, 2013, 429, 24–30.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2013.03.051>
124. Qing W., Wang Y., Li H., et al. Preparation and characterization of copolymer micelles for the solubilization and *in vitro* release of luteolin and luteoliside. *APPS Pharm. Sci. Tech.*, 2017, 18(6), 2095–2101.
<https://doi.org/10.1208/s12249-016-0692-y>
125. Choi Y.A., Yoon Y.H., Choi K., et al. Enhanced oral bioavailability of morin administered in mixed micelle formulation with PluronicF127 and Tween80 in rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 2015, 38(2), 208–217.
<https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00508>
126. Tan B.-J., Liu Y., Chang K.-L., et al. Perorally active nanomicellar formulation of quercetin in the treatment of lung cancer. *Int. J. Nanomedicine*, 2012, 7, 651–661.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S26538>
127. Wu C., Xu Q., Chen X., Liu J. Delivery luteolin with folacin-modified nanoparticle for glioma therapy. *Int. J. Nanomedicine*, 2019, 14, 7515–7531.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S214585>
128. Fox L.J., Richardson R.M., Briscoe W.H. PAMAM dendrimer-cell membrane interactions. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 2018, 257, 1–18.
<https://doi.org/10.1016/j.cis.2018.06.005>
129. Yesil-Celiktas O., Pala C., Cetin-Uyanikgil E.O., Sevimli-Gur C. Synthesis of silica-PAMAM dendrimer nanoparticles as promising carriers in Neuro blastoma cells. *Anal. Biochem.*, 2017, 519, 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.ab.2016.12.004>
130. Chanphai P., Tajmir-Riahi H.A. Binding analysis of antioxidant polyphenols with PAMAM nanoparticles. *J. Biomed. Struct. Dyn.*, 2018, 36(13), 3487–3495.
<https://doi.org/10.1080/07391102.2017>

131. *Suvarna V., Gujar P., Murahari M.* Complexation of phytochemicals with cyclodextrin derivatives – an insight. *Biomed. Pharmacother.*, 2017, 88, 1122–1144. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.157>
132. *Zhou Q., Zhong L., Wei X., et al.* Baicalein and hydropropyl- γ -cyclodextrin complex in poloxamer thermal sensitive hydrogel for vaginal administration. *Int. J. Pharm.*, 2013, 454(1), 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.07.006>
133. *Corciova A., Ciobanu C., Poiata A., et al.* Inclusion complexes of hesperidin with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. Physico-chemical characterization and biological assessment. *Dig. J. Nanomater. Biostruct.*, 2014, 9, 1623–1637.
134. *Danciu C., Soica C., Oltean M., et al.* Genistein in 1 : 1 inclusion complexes with ramified cyclodextrins: theoretical, physicochemical and biological evaluation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2014, 15(2), 1962–1982. <https://doi.org/10.3390/ijms15021962>
135. *Paczkowska M., Mizera M., Piotrowska H., et al.* Complex of rutin with β -cyclodextrin as potential delivery system. *PLoS One*, 2015, 10(3), e120858. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120858>
136. *Martinez R.M., Pinho-Ribeiro F.A., Steffen V.S., et al.* Topical formulation containing naringenin: efficacy against ultraviolet B irradiation-induced skin inflammation and oxidative stress in mice. *PLoS One*, 2016, 11(1), e0146296. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146296>
137. *Gallelli G., Cione E., Serra R., et al.* Nano-hydrogel embedded with quercetin and oleic acid as a new formulation in the treatment of diabetic foot ulcer: a pilot study. *Int. Wound J.*, 2020, 27(2), 485–490. <https://doi.org/10.1111/iwj.13299>
138. *Jee J.-P., Pangeni R., Jha S.K., et al.* Preparation and in vivo evaluation of a topical hydrogel system incorporating highly skin-permeable growth factor, quercetin, and oxygen carriers for enhanced diabetic wound-healing therapy. *Int. J. Nanomedicine*, 2019, 14, 5449–5475. <https://doi.org/10.2147/IJN.S213883>
139. *Soares R.D., Campos M.G.N., Ribeiro G.P., et al.* Development of a chitosan hydrogel containing flavonoids extracted from *Passiflora edulis* leaves and the evaluation of its antioxidant and wound healing properties for the treatment of skin lesions in diabetic mice. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2020, 108(3), 654–662. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36845>
140. *Хлебцов Н.Г., Дыкман Л.А.* Биораспределение и токсичность золотых наночастиц. *Российские нанотехнологии*, 2011, 6(1–2), 39–59.
141. *Peng J., Liang X.* Progress in research of gold nanoparticles in cancer management. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(18), e15311. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015311>
142. *Balakrishnan S., Bhat F.A., Singh P.R., et al.* Gold nanoparticle-conjugated quercetin inhibits epithelial-mesenchymal transition, angiogenesis and invasiveness via EGFR/VEGFR-2-mediated pathway in breast cancer. *Cell Prolif.*, 2016, 49(6), 678–697. <https://doi.org/10.1111/cpr.12296>
143. *Balakrishnan S., Mukherjee S., Das S., et al.* Gold nanoparticles-conjugated quercetin induces apoptosis via inhibition of EGFR/PI3K/Akt-mediated pathway in breast cancer cell lines (MCF-7 and MDA-MD-231). *Cell Biochem. Funct.*, 2017, 35(4), 217–231. <https://doi.org/10.1002/cbf.3266>
144. *Ren K.-W., Li Y.-H., Wu G., et al.* Quercetin nanoparticles display antitumor activity via proliferation inhibition and apoptosis induction in liver cancer cells. *Int. J. Oncol.*, 2017, 50(4), 1299–1311. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.3886>
145. *Lou M., Zhang L.-N., Ji P.-G., et al.* Quercetin nanoparticles induced autophagy and apoptosis through AKT/ERK/Caspase-3 signaling pathway in human neuroglioma cells: *in vitro* and *in vivo*. *Biomed. Pharmacother.*, 2016, 84, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.08.055>
146. *Luo C.-L., Liu Y.-Q., Wang P., et al.* The effect of quercetin nanoparticle on cervical cancer progression by inducing apoptosis, autophagy and anti-proliferation via JAK2 suppression. *Biomed. Pharmacother.*, 2016, 82, 595–605. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.029>
147. *Ozidal Z.D., Sahmetlioglu E., Narin I., Cumaoglu A.* Synthesis of gold and silver nanoparticles using flavonoid quercetin and their effects on lipopolysaccharide induced inflammatory response in microglial cells. *3 Biotech.*, 2010, 9(6), 212. <https://doi.org/10.1007/s13205-019-1739-z>
148. *Hsieh D.-S., Wang H., Tan S.-W., et al.* The treatment of bladder cancer in a mouse model by epigallocatechin-3-gallate-gold nanoparticles. *Biomaterials*, 2011, 32(30), 7633–7640. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.06.073>
149. *Hsieh D.-S., Lu H.-C., Chen C.-C., et al.* The preparation and characterization of gold-conjugated polyphenol nanoparticles as a novel delivery system. *Int. J. Nanomedicine*, 2012, 7, 1623–1633. <https://doi.org/10.2147/IJN.S30060>
150. *Shukla R., Chanda N., Zambre A., et al.* Laminin receptor specific therapeutic gold nanoparticles (198AuNP-EGCg) show efficacy in treating prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, 109(31), 12426–12431. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121174109>
151. *Chen C.-C., Hsieh D.-S., Huang K.-J., et al.* Improving anticancer efficacy of (–)-epigallocatechin-3-gallate gold nanoparticles in murine B16F10 melanoma cells. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2014, 8, 459–474. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S58414>
152. *Mukherjee S., Ghosh S., Das D.K., et al.* Gold-conjugated green tea nanoparticles for enhanced anti-tumor activities and hepatoprotection – synthesis, characterization and *in vitro* evaluation. *J. Nutr. Biochem.*, 2015, 26(11), 1283–1297. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.06.003>

153. Govindaraju S., Roshini A., Lee M.-H., Yun K. Kaempferol conjugated gold nanoclusters enabled efficient for anticancer therapeutics to A549 lung cancer cells. *Int. J. Nanomedicine*, 2019, 14, 5147–5157. <https://doi.org/10.2147/IJN.S209773>
154. Gokuladhas K., Jayakumar S., Rajan B., et al. Exploring the potential role of chemopreventive agent, hesperetin conjugated pegylated gold nanoparticles in diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in male Wistar albino rats. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2016, 31(2), 171–184. <https://doi.org/10.1007/s12291-015-0520-2>
155. Mousavi S.M., Hashemi S.A., Ghasemi Y., et al. Green synthesis of silver nanoparticles toward bio and medical applications: review study. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, 2018, 46(Suppl. 3), S855–S872. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1517769>
156. Mikhailova E.O. Silver nanoparticles: mechanism of action and probable bio-application. *J. Funct. Biomater.*, 2020, 11, 84. <https://doi.org/10.3390/jfb11040084>
157. Li Z., Ma W., Ali I., et al. Green and facile synthesis and antioxidant and antibacterial evaluation of dietary myricetin-mediated silver nanoparticles. *ACS Omega*, 2020, 5(50), 32632–32640. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05002>
158. Zarei M., Karimi E., Oskoueian E., et al. Comparative study on the biological effects of sodium citrate-based and apigenin-based synthesized silver nanoparticles. *Nutr. Cancer*, 2021, 73(8), 1511–1519. <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1801780>
159. Osonga F.J., Akgul A., Yazgan I., et al. Size and shape-dependent antimicrobial activities of silver and gold nanoparticles: a model study as potential fungicides. *Molecules*, 2020, 25(11), 2682. <https://doi.org/10.3390/molecules25112682>
160. Bhatia E., Banerjee R. Hybrid silver-gold nanoparticles suppress drug resistant polymicrobial biofilm formation and intracellular infection. *J. Mater. Chem. B*, 2020, 8(22), 4890–4898. <https://doi.org/10.1039/d0tb00158a>
161. Douroumis D., Onyesom I., Maniruzzaman M., Mitchell J. Mesoporous silica nanoparticles in nanotechnology. *Crit. Rev. Biotechnol.*, 2012, 1–17. <https://doi.org/10.3109/07388551.2012.685860>
162. AbouAitah K., Lojkowski W. Delivery of natural agents by means of mesoporous silica nanospheres as a promising anticancer strategy. *Pharmaceutics*, 2021, 13(2), 143. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020143>
163. Ilhan-Ayisigi E., Yesil-Celiktas O. Silica-based organic-inorganic hybrid nanoparticles and nanoconjugates for improved anticancer drug delivery. *Eng. Life Sci.*, 2018, 18(12), 882–892. <https://doi.org/10.1002/elsc.201800038>
164. AbouAitah K.E.A., Farghali A.A., Swiderska-Sroda A., et al. Mesoporous silica materials delivery system: pH/glutathione-responsive release of poorly water-soluble pro-drug quercetin from two and three-dimensional pore-structure nanoparticles. *J. Nanomed. Nanotechnol.*, 2016, 7(2), 1–12.
165. Sarkar A., Ghosh S., Chowdhury S., et al. Targeted delivery of quercetin loaded mesoporous silica nanoparticles to the breast cancer cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 2016, 1860, 2065–2075. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.07.001>
166. Sapino S., Ugazio E., Gastaldi L., et al. Mesoporous silica as topical nanocarriers for quercetin: characterization and *in vivo* studies. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2015, 89, 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.11.022>
167. Huang C., Chen T., Zhu D., Huang Q. Enhanced tumor targeting and radiotherapy by quercetin loaded biomimetic nanoparticles. *Front. Chem.*, 2020, 8, 225. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00225>
168. Liu M., Fu M., Yang X., et al. Paclitaxel and quercetin co-loaded functional mesoporous silica nanoparticles overcoming multidrug resistance in breast cancer. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2020, 196, 111284. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111284>
169. Fang J., Zhang S., Xue X., et al. Quercetin and doxorubicin co-delivery using mesoporous silica nanoparticles enhance the efficacy of gastric carcinoma chemotherapy. *Int. J. Nanomedicine*, 2018, 13, 5113–5126. <https://doi.org/10.2147/IJN.S170862>
170. Shao M., Chang C., Liu Z., et al. Polydopamine coated hollow mesoporous silica nanoparticles as pH-sensitive nanocarriers for overcoming multidrug resistance. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2019, 183, 110427. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110427>
171. Song Y., Zhou B., Du X., et al. Folic acid (FA)-conjugated mesoporous silica nanoparticles combined with MRP-1 siRNA improves the suppressive effects of myricetin on non-small cell lung cancer (NSCLC). *Biomed. Pharmacother.*, 2020, 125, 109561. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109561>
172. Ding J., Yao J., Xue J., et al. Tumor-homing cell-penetrating peptide linked to colloid mesoporous silica encapsulated (–)-epigallocatechin-3-gallate as drug delivery system for breast cancer therapy *in vivo*. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2015, 7(32), 18145–18155. <https://doi.org/10.1021/acsaami.5b05618>
173. Pool H., Campos-Vega R., Herrera-Hernández M.G., et al. Development of genistein-PEGylated silica hybrid nanomaterials with enhanced antioxidant and antiproliferative properties on HT29 human colon cancer cells. *Am. J. Transl. Res.*, 2018, 10(8), 2306–2323.
174. Desai P., Thumma N.J., Wagh P.R., et al. Cancer chemoprevention using nanotechnology-based approaches. *Front. Pharmacol.*, 2020, 11, 323. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00323>

Modern Nanocarriers as a Factor in Increased Bioavailability and Pharmacological Activity of Flavonoids

Ya. F. Zverev^{a, *} and A. Ya. Rykunova^b

^a*Altai State Medical University, Barnaul, 656038 Russia*

^b*Barnaul Law Institute, Ministry of Internal Affairs of Russia, Barnaul, 656038 Russia*

**e-mail: zveryasha@mail.ru*

Abstract—The review is devoted to modern systems of nanocarriers that ensure the targeted delivery of flavonoids to various organs and systems. Flavonoids have wide range of effects on the human body due to their antioxidant, anti-inflammatory, antitumor, antimicrobial, antiplatelet and other types of activity. However, the low bioavailability of flavonoids significantly limits their practical application. To overcome this disadvantage, serious efforts have been made in recent years to develop nanoscale carriers for flavonoids. This is particularly important in view of the known antitumor effect of these compounds, which allows them to target tumor cells without affecting surrounding healthy tissues. Nanocarriers provide increased penetration of biologicals to specific organs with controlled and prolonged release, which markedly improves their effectiveness. The review summarizes data on the use of phytosomes, lipid-based nanoparticles, as well as polymeric and inorganic nanoparticles; their advantages and drawbacks are analyzed; the prospect of their use is discussed that opens up new possibilities for the clinical application of flavonoids.

Keywords: flavonoids, nanoparticles, flavonoid nanobiomaterials, drug delivery systems