

УДК 615.4

DOI 10.24412/2312-2935-2025-5-109-125

РАЗРАБОТКА МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ ФТОРУРАЦИЛА С НАНОЧАСТИЦАМИ

А.М. Мельников¹, А.Ю. Петров¹, М.А. Уймин², В.И. Русанова¹, В.И. Павлова¹

*ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург*

*²ФГБУН «Институт физики металлов имени М.Н. Михеева Уральского отделения
Российской академии наук», г. Екатеринбург*

Введение: 5-Фторурацил (5-ФУ) является важным противораковым препаратом, который используется для лечения различных типов рака, таких как рак молочной железы, легких, головы и шеи, кожи, а также желудочно-кишечного тракта. Для повышения эффективности 5-ФУ разработаны различные стратегии, такие как комбинированная терапия с модуляторами ферментов и создание производных урацила. Инновационные системы доставки с использованием химических препаратов, лекарственного растительного сырья и наночастиц, в качестве узлов в металлоорганическом каркасе играют всё большую роль в создании новых лекарственных форм.

Цель: настоящей статьи является разработка мягкой лекарственной формы 5-ФУ, с грибами мейтаки и нано частицами серебра.

Материалы и методы: в работе были использованы методы спектрофотометрии, сканирующей электронной микроскопии. Объектами исследования являлись фторурацил, гриб мейтаки, наночастицы серебра вспомогательные вещества.

Результаты: в работе был описан процесс «зеленого» синтеза наночастиц серебра с помощью экстракта из грибов Мейтаке, разработана технология изготовления наночастиц.

Обсуждения: структура наночастиц серебра, полученная путем «зеленого» синтеза доказывалась методом сканирующей спектроскопии и была в пределах от 50 до 100 нм. Мягкая лекарственная форма создавалась на основе 5-ФУ, экстракта гриба мейтаки и наночастиц. Технологическая схема включала стадии создания наночастиц, как основы металлоорганического каркаса. Количественное содержание действующего вещества (5-ФУ) в мягкой лекарственной форме проводилось спектрофотометрическим методом и соответствовало 5% изучены метрологические характеристики.

Выводы: была разработана мягкая лекарственная форма на основе 5-фторурацила с наночастицами.

Ключевые слова: 5-фторурацил, мягкая лекарственная форма, наночастицы, грибы Майтаки

DEVELOPMENT OF A MILD DOSAGE FORM BASED ON FLUOROURACIL WITH NANOPARTICLES

A.M. Melnikov¹, A. Yu. Petrov¹, M.A. Uimin², V.I. Rusanova², V.I. Pavlova¹

¹*Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg*

²*M.N. Mikheev Institute of Metal Physics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg*

Introduction: 5-Fluorouracil (5-FU) is an important anti-cancer drug that is used to treat various types of cancer such as breast, lung, head and neck, skin, and gastrointestinal cancers. Various strategies have been developed to increase the effectiveness of 5-FU, such as combination therapy with enzyme modulators and the creation of uracil derivatives. Innovative delivery systems using chemicals, medicinal plant raw materials and nanoparticles as nodes in the organometallic framework are playing an increasingly important role in the creation of new dosage forms.

Objective: of this article is to develop a mild dosage form of 5-FU, with meitaki mushrooms and nano silver particles.

Materials and methods: The methods of spectrophotometry and scanning electron microscopy were used in the work. The objects of the study were fluorouracil, meitaki mushroom, silver nanoparticles and auxiliary substances.

Results: The paper describes the process of "green" synthesis of silver nanoparticles using an extract from Meitake mushrooms, and develops a technology for manufacturing nanoparticles.

Discussions: the structure of silver nanoparticles obtained by "green" synthesis was proved by scanning spectroscopy and ranged from 50 to 100 nm. The mild dosage form was created on the basis of 5-FU, meitaki mushroom extract and nanoparticles. The technological scheme included the stages of creating nanoparticles as the basis of an organometallic framework. The quantitative content of the active substance (5-FU) in a mild dosage form was carried out by the spectrophotometric method and corresponded to 5%. Metrological characteristics were studied.

Conclusions: A mild dosage form based on 5-fluorouracil with nanoparticles has been developed.

Keywords: 5-fluorouracil, mild dosage form, nanoparticles, Maitaki mushrooms

Введение. 5-Фторурацил (5-ФУ) является важным противораковым препаратом, который используется для лечения различных типов рака [1], таких как рак молочной железы, легких, головы и шеи, кожи, а также желудочно-кишечного тракта. Впервые он был синтезирован в 60-х годах 19 века, но до сих пор не потерял свою актуальность. Для повышения эффективности 5-ФУ разработаны различные стратегии, такие как комбинированная терапия с модуляторами ферментов и создание производных 5-ФУ. Мягкие лекарственные формы могут быть гомогенными, гетерогенными и комбинированными по типу дисперсных систем. К мягким лекарственным формам относят

гели, кремы, линименты, мази и пасты. Гели представляют собой коллоидную дисперсию, кремы — многофазную систему, линименты обладают свойством текучести при температуре тела, мази состоят из однофазной основы с растворёнными или диспергированными фармацевтическими субстанциями, а пасты содержат значительное количество (более 25%) тонкоизмельчённых твёрдых веществ.

В разных странах существуют разные лекарственные формы на основе фторурацила. В РФ очень распространен раствор для внутрисосудистого и внутрисполостного введения 50 мг/мл [2]. За рубежом это крем с такой же концентрацией и выпускается под торговыми названиями Efudex Cream 5 %, Carac 5 mg/1g, Fluoroplex Cream 1% и другие. Также существуют и композиции на основе фторурцила с другими лекарственными средствами. Например, фторурацил (5мг/г) + салициловая кислота (100 мг/г), фторурацил (0,5 г/100 г) + диметилсульфоксид (8 г/100 г) + салициловая кислота (10 г/100 г) и множество других. Однако, несмотря на широкое применение, лекарственные формы на основе 5-фторурацила имеют недостатки. Они имеют короткий период полураспада и плохо распределяются в организме. 5-ФУ требует высоких доз для достижения терапевтического эффекта, что, в свою очередь, увеличивает риск токсичности и возникновения серьезных побочных эффектов. В работе [3] описано, что для усиления эффекта 5-ФУ используется лейковорин (LV), химиопротектор, подавляющий побочные эффекты, вызванные 5-ФУ. Доказано, что в сочетании с 5-ФУ (LV) улучшает выживаемость пациентов и частоту опухолевого ответа [4]. Адьювантная химиотерапия рекомендуется всем здоровым пациентам с раком толстой кишки II-III стадии с признаками высокого риска. При метастатических заболеваниях обычно используются препараты, направленные на ангиогенез, такие как бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт или препараты, воздействующие на рецепторы эпидермального фактора роста. 5-ФУ остается одним из наиболее эффективных и часто используемых препаратов для лечения метастатического колоректального рака, при этом большинство пациентов получают несколько последовательных схем лечения, основанных на оральных препаратах 5-фторурацила. В работе [5] изучается потенциал длительного приема добавок кальция для улучшения противоопухолевого эффекта 5-фторурацила (5-ФУ) без токсичности при первичном колоректальном раке [6]. Жизнеспособность клеток колоректального рака (CRC) определяли после обработки 5-FU. Результаты показали, что комбинированное лечение снижало клоногенность клеток

CRC и повышало противоопухолевую эффективность *in vivo*, включая некроз опухоли. В исследовании использовали комбинированную терапию 5ФУ с ферментами, такими как гимерацил (конкурентный ингибитор дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), позволяющему поддерживать более высокую концентрацию 5-ФУ в организме, улучшая его терапевтические эффекты.

Другой концепцией улучшения растворимости является создание трейсеров, увлекающих лекарственный препарат в глубь поражения. В качестве таких трейсеров часто рассматривают нано частицы [7], которые способны создавать металлоорганические каркасы (МОК) [8]. МОК создаются путем интеграции металлических узлов с органическими линкерами для формирования высокопористых структур, подходящих для доставки лекарств [9], в связи с этим являются очень перспективными способами доставки лекарств.

В статье [10] описывается 5-фторурацил (5-ФУ) - широко используемое химиотерапевтическое средство с широким спектром действия. Однако его применение имеет ограничения, что привело к разработке новых производных 5-FU и дихлоруксусной кислоты (DCA) в качестве взаиморастворимых пролекарств. Эти соединения были протестированы на стабильность и антипролиферативную активность в различных клеточных линиях и тканях. Новые пролекарства показали более высокую цитотоксическую активность по отношению к моделям рака и более низкую по отношению к моделям нормальных клеток, чем исходный 5-FU. Стратегии повышения цитотоксичности и терапевтической эффективности включают комбинацию терапии с модуляторами ферментов, такими как гимерацил, или синтез производных 5-ФУ. Ингибитор митохондриальной пируватдегидрогеназной киназы (DCA), продемонстрировал многообещающий противоопухолевый эффект, но его эффективность ограничена низкой стабильностью и плохим переносом через клеточную мембрану. В связи с этим, актуальными являются исследования по созданию новых лекарственных форм на основе 5-ФУ с улучшенной всасываемостью и эффективностью, и инновационными способами доставки.

Современным методом повышения всасываемости и улучшения эффективности лекарственных препаратов является совмещение химического компонента с природным. В качестве природной составляющей часто используются лекарственные растения или грибы. Одним из перспективных грибов является гриб майтаке.

Гриб майтаке (*Grifola frondosa*), или "гриб счастья", действительно представляет собой уникальное сочетание источника биологически активных веществ [11]. Майтаке содержит бета-глюканы — полисахариды, которые играют ключевую роль в стимуляции иммунной системы [12]. Эти соединения способны активировать макрофаги, натуральные киллеры (NK-клетки) и другие компоненты иммунной защиты, что делает гриб перспективным средством для поддержания здоровья и профилактики заболеваний. Исследования показывают, что экстракты майтаке могут обладать противораковыми свойствами. Бета-глюкан D-фракция, выделенная из этого гриба, демонстрирует способность ингибировать рост опухолей и усиливать эффективность химиотерапии при одновременном снижении ее побочных эффектов [13]. Также Майтаке богат антиоксидантами, из группы фенольных соединений и витаминов группы В, которые помогают нейтрализовать свободные радикалы и защищать клетки от окислительного стресса [14]. Это может способствовать замедлению процессов старения и снижению риска хронических заболеваний. Майтаке регулирует уровень сахара в крови и улучшает чувствительность к инсулину. Это делает его потенциально полезным для людей с диабетом 2 типа или метаболическим синдромом. В традиционной азиатской медицине майтаке использовался как адаптоген — средство, помогающее организму справляться со стрессом, восстанавливать баланс и повышать общую жизненную силу [15]. Современные исследования подтверждают его способность поддерживать гомеостаз и улучшать устойчивость к стрессовым факторам [16]. Гриб содержит соединения, которые могут способствовать снижению уровня холестерина и триглицеридов, а также улучшать кровообращение. Это может быть полезно для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Вводить гриб в состав лекарственных форм целесообразно в виде водного растительного экстракта. В настоящей работе проводится исследование по созданию мягкой лекарственной формы на основе фторурацила с экстрактом гриба майтаке и наночастицами серебра, полученными методом зеленого синтеза и используемых в качестве трейсера для ЛП.

Целью данной работы является разработка мягкой лекарственной формы на основе 5-фторурацила с инновационной системой доставки лекарственного препарата.

Материалы и методы. В качестве методов были использованы методы спектрофотометрии, сканирующей электронной микроскопии.

Оборудование. Сканирующий электронный микроскоп (СЭМ) ПЭ-СЭМ Tescan MIRA3 LMU, спектрофотометр (СФ-2000), центрифуга вортекс Комбиспин "FVL-2400N". Объекты исследования являлись фторурацил (П N016004/01), мейтаки (производитель ООО «Для здоровья»), гидроксид натрия (ГОСТ 4328-77), нитрат серебра (хч ГОСТ 1277-75), трилон Б (ГОСТ 10652-73), гидроксипропилцеллюлоза (ГОСТ 33310-2015), глицерин (ГОСТ 6824-96), полиэтиленгликоль - 400 (ТУ 2483-167-05757587-2000), этанол (ЛП-№(008208)-(РГ-RU), вода очищенная (ФС.2.2.0020), полиэтиленгликоль - 4000 (ТУ 2483-008-71150986-2006), аскорбиновая кислота (ЛП-№(007308)-(РГ-RU).

Результаты. На первом этапе создания мягкой лекарственной формы получали наночастицы серебра (Рис. 1).



Рисунок 1. Процесс «зеленого» синтеза наночастиц серебра с помощью экстракта Мейтаке

Процесс образования наночастиц с помощью растительного экстракта можно представить тремя основными фазами, в числе которых - активация (восстановление ионов металлов), рост (конгломерация частиц, Оствальдовское созревание) и конечная фаза (принятие наночастицами окончательной формы [17].

Для синтеза наночастиц серебра использовали смесь грибов мейтаки с аскорбиновой кислотой в соотношении 80:20. Смесь измельчали до однородной массы и готовили экстракт гриба мейтаки при нагревании до 80⁰С и перемешивании со скоростью 400 об/мин. Одной из ключевой фазой реакции данного исследования можно обозначить реакцию серебряного зеркала. Реакция серебряного зеркала представляет собой химическую реакцию, при которой ионы серебра восстанавливаются до металлического серебра (Рис. 2).

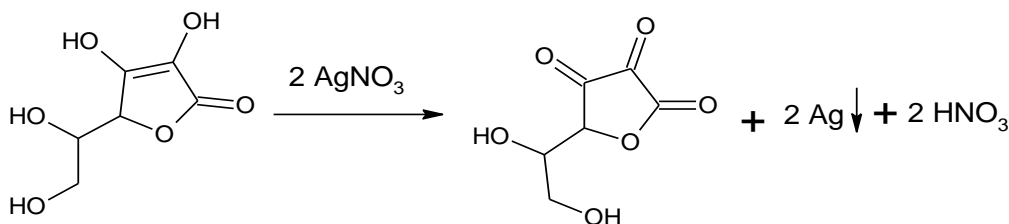
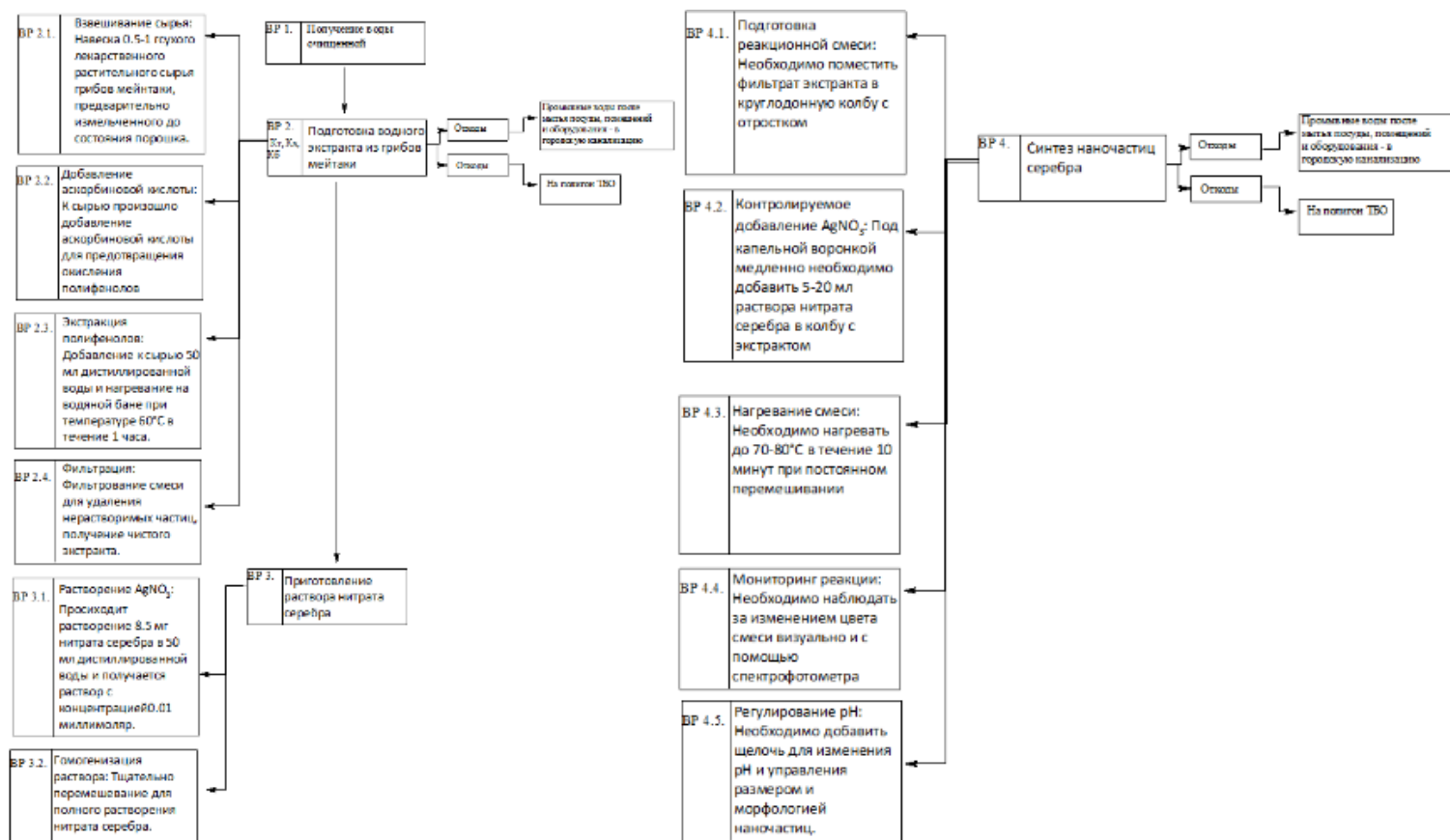


Рисунок 2. Реакция окисления аскорбиновой кислоты нитратом серебра

В ходе реакции аскорбиновая кислота окисляется до дегидроаскорбиновой кислоты, одновременно восстанавливая ионы серебра до металлического серебра. Это типичный пример реакции окислительно-восстановительного типа, где аскорбиновая кислота выступает в роли восстановителя. Эта реакция приводит к образованию металлического серебра, которое осаждается в виде наночастиц.

Компоненты экстракта действовали как восстанавливающие, так и укупорочные агенты внешнего слоя nano частицы. Затем была разработана технология изготовления наночастиц (Рис. 3).



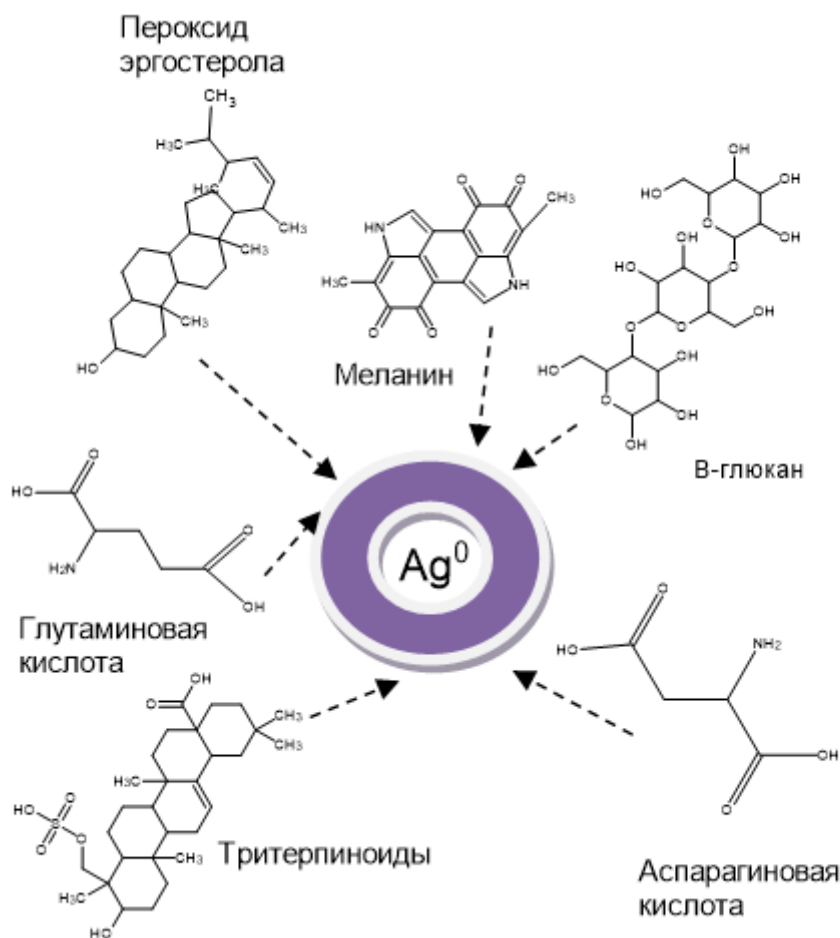


Рисунок 4. Структура nano-частиц серебра, сформированная «зеленым синтезом»

Химический анализ образца дополнительно подтверждает присутствие серебра, что видно по характерному пику на графике. Этот пик не просто показатель состава образца, он также свидетельствует о чистоте и однородности синтезированных наночастиц. Наличие этого пика на рисунке 5 является ключевым моментом, подтверждающим успешное внедрение серебряных атомов в структуру наночастиц. Соотношение эпикатехина и $AgNO_3$ 1:1 (шкала: 10 нм) (Рис. 5).

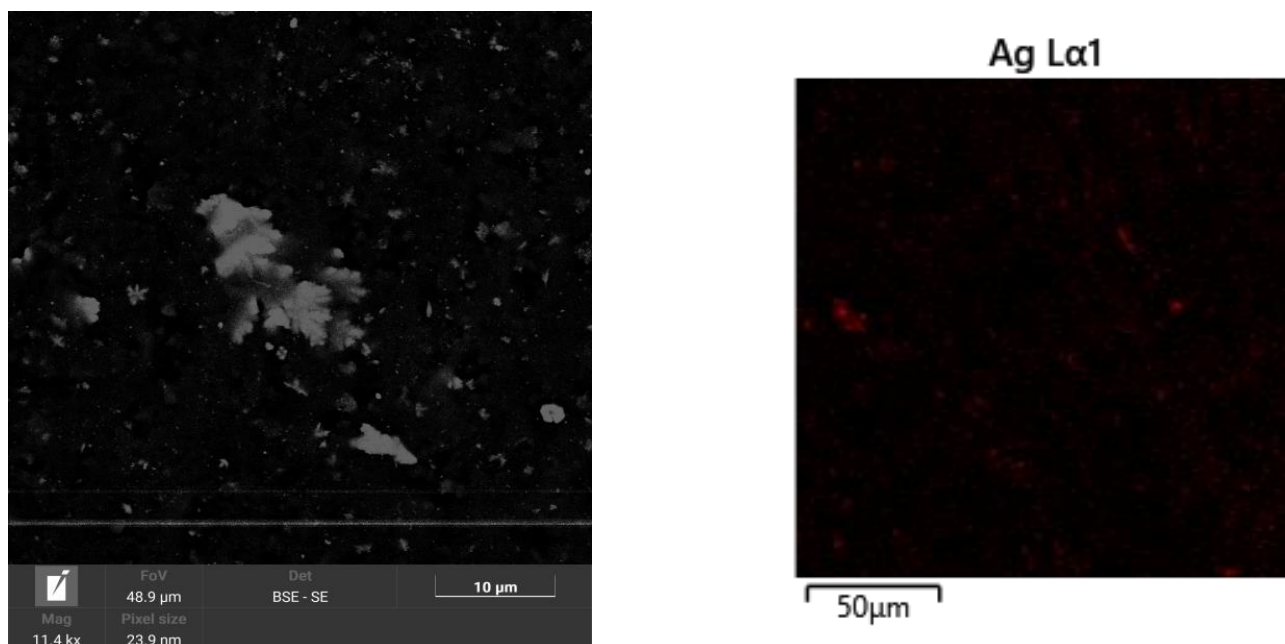


Рисунок 5. Результаты химического анализа образца мягкой лекарственной формы

А) Соотношение «зеленого компонента» и AgNO_3 1:1 (шкала: 10 нм). Б) скрининг частиц серебра в выбранном спектре (Рис. 6).

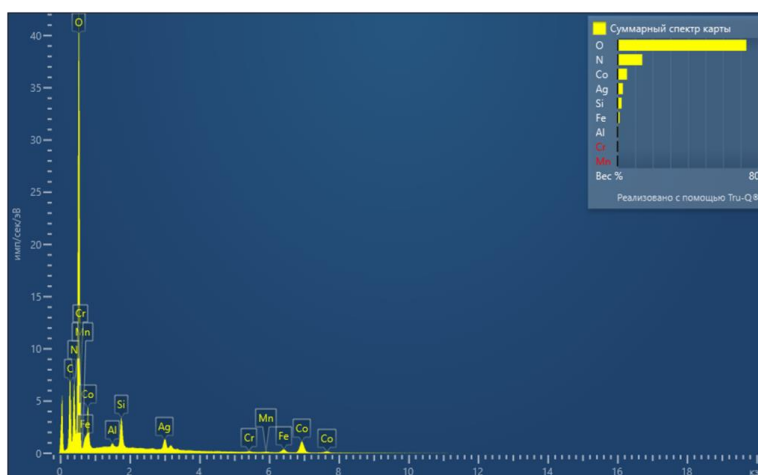


Рисунок 6. Соотношение зеленого компонента и нитрата серебра 1:1

При этом соотношении ожидается, что клетки CaT (химерных антигенных рецепторов) вступят в минимальное взаимодействие с наночастицами. Это может привести к формированию небольших агломератов на поверхности клеточной мембраны

и гибели раковых клеток. На втором этапе исследования создавалась мягкая лекарственная форма на основе фторурацила и наночастицами серебра, сформированного «зеленым синтезом». Подбор состава осуществлялся подбором вспомогательных веществ для содержания фторурацила в концентрации 5% [Табл. 1].

Таблица 1

Обоснование состава крема с фторурацилом

Ингредиент	1 (10 г)	2 (10 г)	3 (10 г)
Фторурацил (натриевая соль)	0,756 г	0,62 г	0,6 г
Гидроксипропилцеллюлоза	0,02 г	0,02 г	0,02 г
Глицерин	0,9 г	0,9 г	0,9 г
Нано частицы	1 мл	1 мл	1 мл
ПЭГ-400	5 г	5 г	3,7 г
ПЭГ-4000	1 г	0,7 г	0,7 г
ЭДТА	0,01 г	0,01 г	0,01 г
Феноксиэтанол	-	-	0,01 мл
Вода	3 мл	3 мл	3 мл
Эффекты	Мазь расслоилась, и присутствуют включения	Мазь не расслоилась, но присутствуют включения	Мазь не расслоилась, механических включений не присутствует

Таким образом, в результате исследования был выбран состав крема № 3.

В результате была подобрана композиция состава № 3 с определенной вязкостью компонентов. Состав мази содержал следующие компоненты:

5-фторурацил, натриевая соль 5% (0,5 гр на 10 гр мази), вода очищенная

Нано компонент – наночастицы серебра 0,0001%;

Вспомогательные вещества: ЭДТА, гидроксипропилцеллюлоза, глицерин, ПЭГ – 400, ПЭГ 4000, Феноксиэтанол. На рисунке 3 показана технологическая схема получения мягкой лекарственной формы (Рис. 7).

Количественное определение фторурацила в мази проводили по следующей методике: 0,1 г (точная навеска) мази фторурацила растворяли в соляной кислоте (0,1 М)

в мерной колбе на 25 мл, нагревали на водяной бане до растворения. Затем раствор перемещали в мерную колбу на 100 мл и доводили до метки 0,1М HCL. Измеряли оптическую плотность, раствор сравнения соляная кислота при $\lambda = 264$ нм.

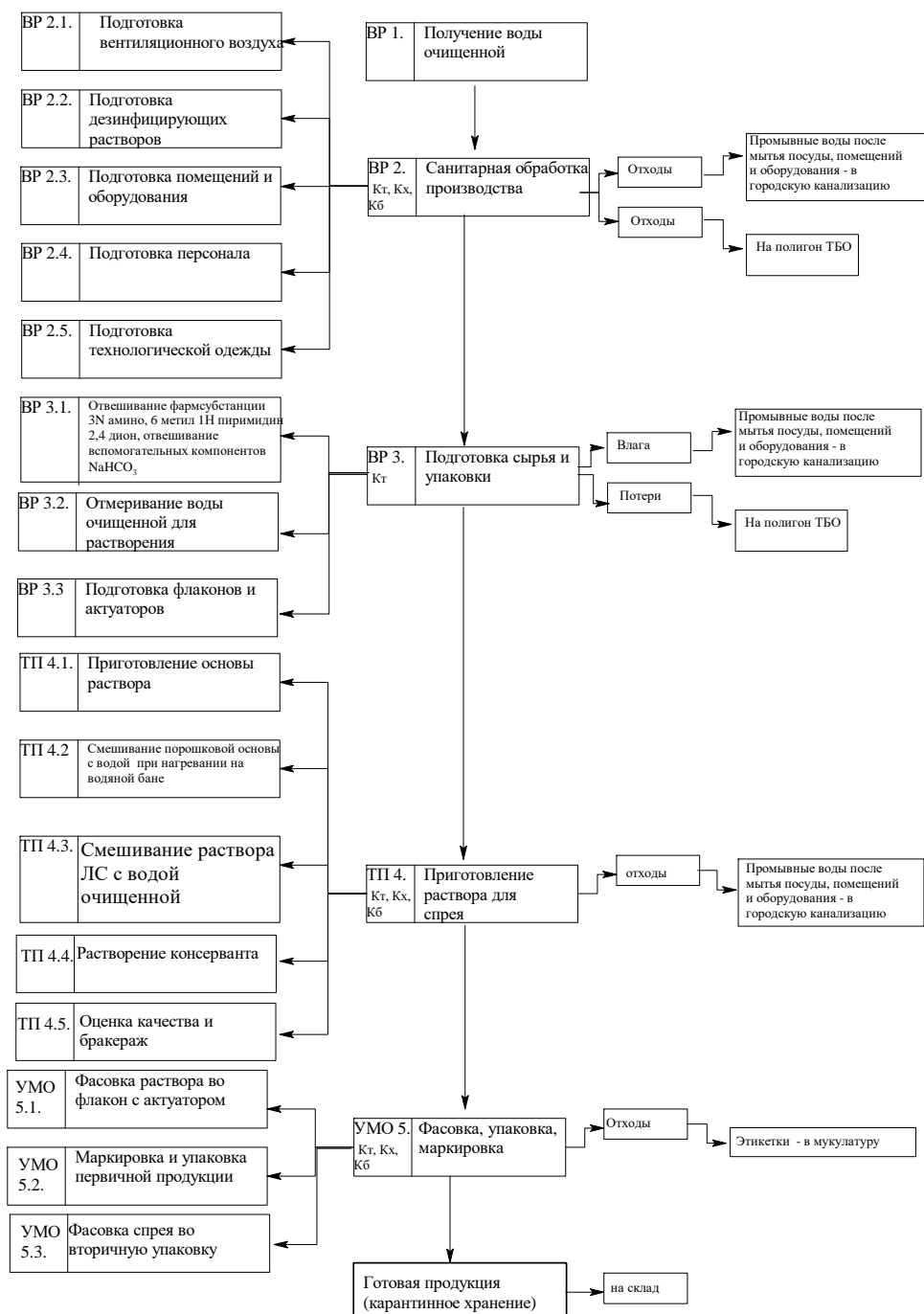


Рисунок 7. Технологическая схема получения мягкой лекарственной формы

В таких же условиях готовили раствор РСО из субстанции натриевой соли (Рис. 8).

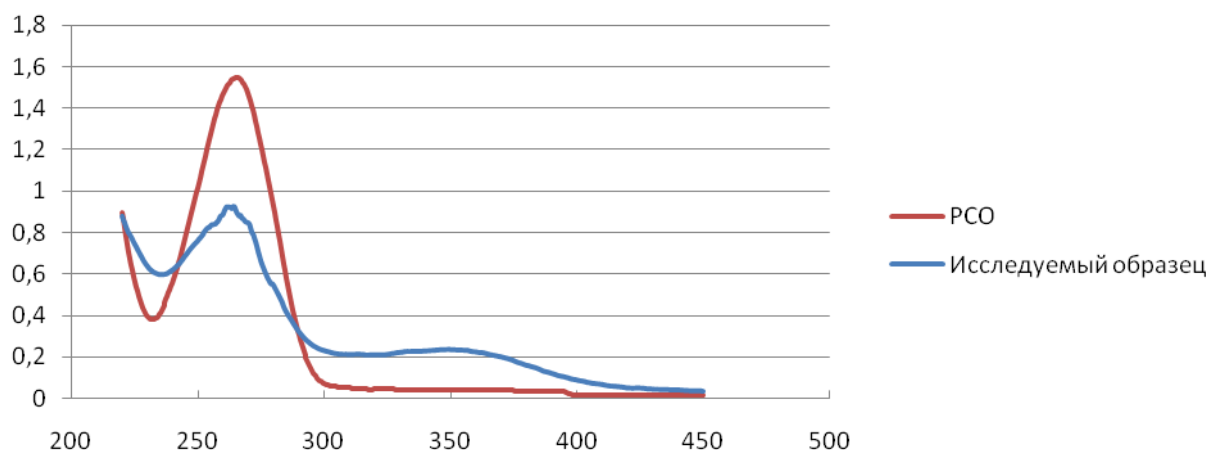


Рисунок 8. Результаты спектрофотометрии

Рисунок УФ Спектры исследуемого образца мази и рабочего стандартного образца. Затем был произведен расчет содержания фторурацила в мази с наночастицами (Рис. 9).

$$X\% = \frac{D_x * C_{ст} * 100 * P}{D_{ст} * m}$$

Рисунок 9. Расчет содержания фторурацила в мази с наночастицами

Среднее значение фторурацила в мази составило 4,95%. Затем были рассмотрены метрологические характеристики [Табл. 2].

Таблица 2

Метрологические характеристики методики количественного определения фторурацила в мази методом спектрофотометрии

$X_{ср}$	S^2	S	ΔX	$E\%$
4.95	0.04	0.1959	0.15	3.032

Строение металлоорганического каркасного комплекса на основе фторурацила и гриба мейтаки можно представить следующим образом (Рис. 10).

Из представленной модели видно, что нано частица серебра составляет структуру металлоорганического комплекса, лигандами которого служат действующие вещества гриба мейтаки (меланин, β -глюкан, аспаргиновая кислота, тритерпиноиды, глутаминовая кислота, пероксид эргостерола) и лекарственное вещество (фторурацил). Благодаря такой лекарственной нагрузке, механизмам контролируемого высвобождения

металлоорганические каркасы и лекарственные формы на их основе повышают эффективность и точность терапии.

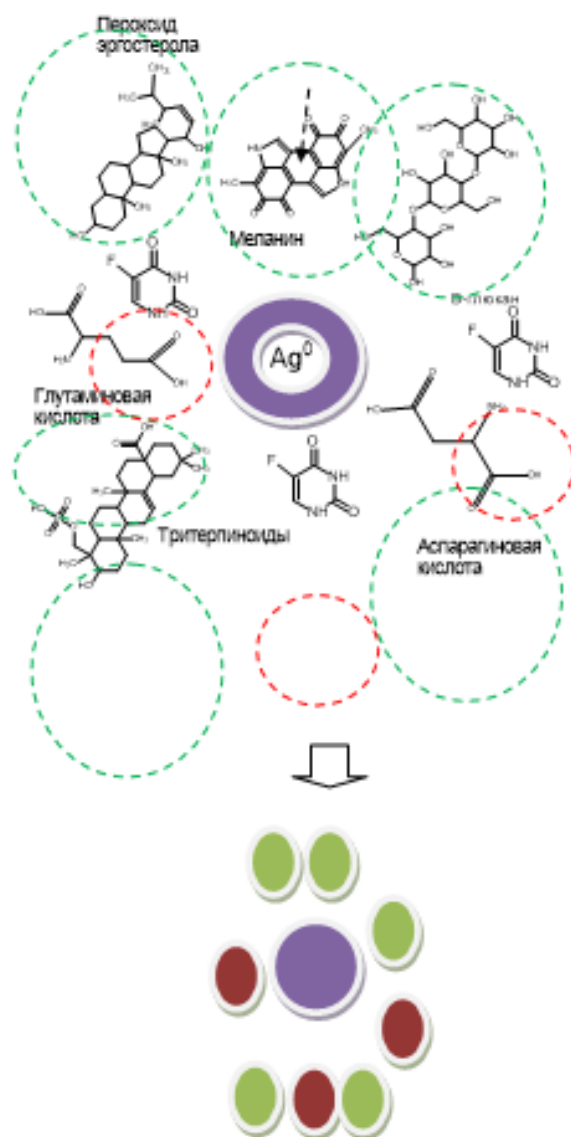


Рисунок 10. Модель металлоорганического каркасного комплекса

Таким образом, в данной статье было осуществлено получение «зеленым синтезом» наночастиц серебра, как инновационных средств доставки лекарственного препарата, сформирован на их основе металлоорганический каркасный комплекс с фторурацилом, разработана технология создания мягкой лекарственной формы 5-ФУ с

инновационными способами доставки, определено количественное содержание лекарственного препарата, предложен механизм его действия.

Список литературы

- 1) Longley, Daniel B., D. Paul Harkin, and Patrick G. Johnston. "5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies." *Nature reviews cancer* 3.5 (2003): 330-338.
- 2) Государственный реестр лекарственных средств, <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
- 3) Vodenkova, Sona, et al. "5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future." *Pharmacology & therapeutics* 206 (2020): 107447.
- 4) Teixeira, Amanda Soares, et al. "Efficacy and safety of 0.5% colchicine cream versus 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of cutaneous field cancerization: a randomized clinical trial." *Anais Brasileiros de Dermatologia* 99 (2024): 527-534.
- 5) Avendaño, Carmen, and J. Carlos Menéndez. *Medicinal chemistry of anticancer drugs*. Elsevier, 2015.
- 6) Han, Yongquan, et al. "Regulation of 5-fluorouracil-induced intestinal damage by the interleukin-23/interleukin-22 axis in chemotherapy." *International Immunopharmacology* 147 (2025): 114044.
- 7) Hasan, Nurhasni, et al. "Nanoparticle-based drug delivery system for Oral Cancer: Mechanism, challenges, and therapeutic potential." *Results in Chemistry* (2025): 102068.
- 8) Raza, Aun, and Wei Wu. "Metal-organic frameworks in oral drug delivery." *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 19.5 (2024): 100951.
- 9) Yu, Ling, et al. "Emerging frontiers in drug delivery with special focus on novel techniques for targeted therapies." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 165 (2023): 115049.
- 10) Mironiuk-Puchalska, Ewa, et al. "Development of 5-fluorouracil-dichloroacetate mutual prodrugs as anticancer agents." *Bioorganic Chemistry* 140 (2023): 106784.
- 11) Pan, Yu-Yang, et al. "Effect of Grifola frondosa 95% ethanol extract on lipid metabolism and gut microbiota composition in high-fat diet-fed rats." *Food & Function* 9.12 (2018): 6268-6278.
- 12) Zhuang, Cun, and Solomon P. Wasser. "Medicinal Value of Culinary-Medicinal Maitake Mushroom Grifola frondosa (Dicks.: Fr.) SF Gray (Aphyllophoromycetideae). Review." *International Journal of Medicinal Mushrooms* 6.4 (2004).
- 13) Chen, Alice W., et al. "Ecology, morphology, and morphogenesis in nature of edible and

medicinal mushroom *Grifola frondosa* (Dicks.: Fr.) SF Gray—Maitake (*Aphylllophoromycetideae*).
International Journal of Medicinal Mushrooms 2.3 (2000).

14) Khan, Asif, et al. "Contribution of mushroom farming to mitigating food scarcity: Current status, challenges and potential future prospects in Pakistan." *Heliyon* (2024).

15) Dewanjee, Debatri, et al. "5 *Ganoderma* in Skin." *Ganoderma: Cultivation, Chemistry, and Medicinal Applications*, Volume 2 (2024): 79.

16) Berovic, Marin, Bojana Boh, and Andrej Gregori. "Medicinal mushroom biotechnology." *Anat Physiol Biochem Int J* 7.4 (2024): 555719.

17) Джахангириан Х., Лемраски Е.Г., Вебстер Т.Дж., Рафи-Могаддам Р., Абдоллахи Ю. Обзор систем доставки лекарств на основе нанотехнологий и зеленой химии: зеленая наномедицина. *Международная наномедицина*. 12 апреля 2017 г.;12:2957-2978. doi: 10.2147/IJN.S127683. PMID: 28442906; PMCID: PMC5396976.

Reference

1) Longley, Daniel B., D. Paul Harkin, and Patrick G. Johnston. "5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies." *Nature reviews cancer* 3.5 (2003): 330-338.

2) Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyj credstv [The State Register of Medicines], <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (In Russian)

3) Vodenkova, Sona, et al. "5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future." *Pharmacology & therapeutics* 206 (2020): 107447.

4) Teixeira, Amanda Soares, et al. "Efficacy and safety of 0.5% colchicine cream versus 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of cutaneous field cancerization: a randomized clinical trial." *Anais Brasileiros de Dermatologia* 99 (2024): 527-534.

5) Avendaño, Carmen, and J. Carlos Menéndez. *Medicinal chemistry of anticancer drugs*. Elsevier, 2015.

6) Han, Yongquan, et al. "Regulation of 5-fluorouracil-induced intestinal damage by the interleukin-23/interleukin-22 axis in chemotherapy." *International Immunopharmacology* 147 (2025): 114044.

7) Hasan, Nurhasni, et al. "Nanoparticle-based drug delivery system for Oral Cancer: Mechanism, challenges, and therapeutic potential." *Results in Chemistry* (2025): 102068.

8) Raza, Aun, and Wei Wu. "Metal-organic frameworks in oral drug delivery." *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 19.5 (2024): 100951.

- 9) Yu, Ling, et al. "Emerging frontiers in drug delivery with special focus on novel techniques for targeted therapies." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 165 (2023): 115049.
- 10) Mironiuk-Puchalska, Ewa, et al. "Development of 5-fluorouracil-dichloroacetate mutual prodrugs as anticancer agents." *Bioorganic Chemistry* 140 (2023): 106784.
- 11) Pan, Yu-Yang, et al. "Effect of *Grifola frondosa* 95% ethanol extract on lipid metabolism and gut microbiota composition in high-fat diet-fed rats." *Food & Function* 9.12 (2018): 6268-6278.
- 12) Zhuang, Cun, and Solomon P. Wasser. "Medicinal Value of Culinary-Medicinal Maitake Mushroom *Grifola frondosa* (Dicks.: Fr.) SF Gray (Aphyllophoromycetidae). Review." *International Journal of Medicinal Mushrooms* 6.4 (2004).
- 13) Chen, Alice W., et al. "Ecology, morphology, and morphogenesis in nature of edible and medicinal mushroom *Grifola frondosa* (Dicks.: Fr.) SF Gray—Maitake (Aphyllophoromycetidae)." *International Journal of Medicinal Mushrooms* 2.3 (2000).
- 14) Khan, Asif, et al. "Contribution of mushroom farming to mitigating food scarcity: Current status, challenges and potential future prospects in Pakistan." *Heliyon* (2024).
- 15) Dewanjee, Debatri, et al. "5 *Ganoderma* in Skin." *Ganoderma: Cultivation, Chemistry, and Medicinal Applications*, Volume 2 (2024): 79.
- 16) Berovic, Marin, Bojana Boh, and Andrej Gregori. "Medicinal mushroom biotechnology." *Anat Physiol Biochem Int J* 7.4 (2024): 555719.
- 17) Djahangirian X., Lemraksi E.G., Vebster T.Dj., Rafi-Mogaddam R., Abdollahi U. Obsor system dostavki lekarstv na osnove nanotehnologiy i zelenoy himii: zelenaya nanomedicine [Review of drug delivery systems based on nanotechnology and green chemistry: green Nanomedicine]. *Mezgunarodnaya nanomedicine [International Nanomedicine]*. 12 aprelya 2017 g. [April 12, 2017]; 12:2957-2978. doi: 10.2147/IJN.S127683. PMID: 28442906; PMCID: PMC5396976 (In Russian)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

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

Информация об авторах

Александр Михайлович Мельников – аспирант 1 курса, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: alexmm2001@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9239-4419

Александр Юрьевич Петров – доктор фармацевтических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: uniitmp@yandex.ru, ORCID 0000-0002-7415-3689

Михаил Александрович Уймин – ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Институт физики металлов имени М.Н. Михеева» Уральское отделение РАН, 620137, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 18, e-mail: uimin@imp.uran.ru, ORCID 0000-0003-3906-8101

Виктория Игоревна Русанова – магистр ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: vikarus2015@mail.ru, ORCID: 0009-0009-8112-2440

Владислава Игоревна Павлова – врач-терапевт-участковый, Центральная городская клиническая больница № 3 (ЦГКБ №3), г. Екатеринбург, ул. Бебеля, 160, e-mail: vl.pv.00@bk.ru, ORCID: 0009-0000-5978-125X

Information about the authors

Aleksandr Mikhailovich Melnikov – 1st year postgraduate student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Repina St., 3, e-mail: alexmm2001@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9239-4419

Aleksandr Yuryevich Petrov – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Repina St., 3, e-mail: uniitmp@yandex.ru, ORCID 0000-0002-7415-3689

Mikhail Aleksandrovich Uimin – Leading Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution “Institute of Metal Physics named after M.N. Mikheev» Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 620137, Yekaterinburg, ul. S. Kovalevskoy, 18, e-mail: uimin@imp.uran.ru, ORCID 0000-0003-3906-8101

Victoria Igorevna Rusanova – Master of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, ul. Repina, 3, e-mail: vikarus2015@mail.ru, ORCID: 0009-0009-8112-2440

Vladislava Igorevna Pavlova – General Practitioner, Central City Clinical Hospital No. 3 (CCC No. 3), Yekaterinburg, ul. Bebelya, 160, e-mail: vl.pv.00@bk.ru, ORCID: 0009-0000-5978-125X

Статья получена: 26.06.2025 г.
Принята к публикации: 25.12.2025 г.