

Для цитирования: Ольховский И.А., Зуков Р.А., Столяр М.А., Li S. Проблемы и перспективы использования наноразмерных терапевтических молекулярных композиций в онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 140–162. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-140-162

For citation: Olkhovskiy I.A., Zukov R.A., Stolyar M.A., Li S. Challenges and prospects of using nanoscale therapeutic molecular compositions in oncology. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 140–162. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-140-162

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОРАЗМЕРНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПОЗИЦИЙ В ОНКОЛОГИИ

И.А. Ольховский^{1,2,3}, Р.А. Зуков⁴, М.А. Столяр¹, S. Li⁵

¹ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»

Россия, 660036, г. Красноярск, ул. Академгородок, 50

²Красноярский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
гематологии» Минздрава России

Россия, 660036, г. Красноярск, ул. Академгородок, 50, стр. 45

³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1

⁴КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»
Россия, 660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16

⁵Лаборатория Китайской академии наук по изучению биомедицинских эффектов наноматериалов
и нанобезопасности, Наноцентр передового опыта Китайской академии наук Национального центра
нанонауки и технологий

Китай, 100190, г. Пекин, ул. Чжунгуаньцунь Бэйитяо, 11

Аннотация

Актуальность. Развитие технологий конструирования наноразмерных частиц позволило разработать множество экспериментальных молекулярных композиций, демонстрирующих высокий потенциал для улучшения традиционных подходов в лечении злокачественных новообразований. Вместе с тем, лишь единичные препараты успешно проходят третью фазу клинических исследований и получают одобрение для использования в практической деятельности. Анализ преимуществ и недостатков отдельных наноконструкций, проблемы их широкого медицинского применения, а также тенденции дальнейшего развития этого перспективного направления представляют несомненный интерес как для экспериментальной, так и для клинической онкологии. **Материал и методы.** Проанализированы результаты поиска по научным базам данных PubMed, Medline, по научной электронной библиотеке eLibrary.ru, а также в базе данных регистрации клинических исследований <https://clinicaltrials.gov> по следующим ключевым словам: nanoparticles, nanomaterials, nanomedicines и cancer (наночастицы, наноматериалы и нанолекарства при раке). Для данного обзора литературы подобраны 62 актуальные статьи зарубежных и отечественных авторов, опубликованные за период с 2015 по 2025 г. **Результаты.** Преимущества наноразмерных молекулярных композиций во многом обусловлены их способностью к избирательному накоплению в области опухолевого роста, что позволяет обеспечивать целенаправленную доставку противоопухолевых средств и ведет к повышению терапевтической эффективности. Существующие проблемы практического применения данной группы препаратов связаны с обеспечением их стабильности и безопасности, а также с высокой вариабельностью локальных условий микроокружения опухолевых клеток. **Заключение.** Перспективные направления разработки наноразмерных препаратов сосредоточены на интеграции различных химических компонентов и адресных молекул-лигандов для контролируемой целевой доставки как таргетных противоопухолевых, так и иммуномодулирующих средств.

Ключевые слова: наноматериалы, наночастицы, наноразмерные композиции, злокачественные новообразования.

CHALLENGES AND PROSPECTS OF USING NANOSCALE THERAPEUTIC MOLECULAR COMPOSITIONS IN ONCOLOGY

I.A. Olkhovskiy^{1,2,3}, R.A. Zukov⁴, M.A. Stolyar¹, S. Li⁵

¹Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
50/45, Akademgorodok St., Krasnoyarsk, 660036, Russia

²Krasnoyarsk branch of the National Medical Research Center for Hematology
50/45, Akademgorodok St., Krasnoyarsk, 660036, Russia

³V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
1, P. Zeleznyak St., 660022, Krasnoyarsk, Russia

⁴A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center
16, Pervaya Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia

⁵CAS Key Laboratory for Biomedical Effects of Nanomaterials and Nanosafety, CAS Center of Excellence in Nanoscience, National Center for Nanoscience and Technology
11, Zhongguancun Beiyitiao St., Beijing, 100190, China

Abstract

Background. Advances in nanoparticle design technologies have enabled the development of numerous experimental molecular compositions that demonstrate high potential for improving traditional approaches to cancer treatment. However, only a few drugs successfully complete phase III clinical trials and receive approval for clinical use. Analysis of the advantages and disadvantages of nanomedicines, the challenges of their widespread medical application, and further development of this promising field are of undoubted interest to both experimental and clinical oncology. **Material and Methods.** The results of a search in the scientific databases PubMed, Medline, in the scientific electronic library eLibrary.ru, as well as in the clinical trials registration database <https://clinicaltrials.gov> were analyzed for the following queries – keywords: nanoparticles, nanomaterials, nanomedicines and cancer (nanoparticles, nanomaterials and nanomedicines for cancer). For this literature review, 60 relevant articles by international and domestic authors published between 2015 and 2025 were selected. **Results.** Nanosized molecular compositions offer advantages in cancer therapy primarily through selective tumor accumulation, which enables targeted delivery of antitumor agents and leads to increased therapeutic efficacy. The existing challenges in practical application of this group of drugs are associated with ensuring their stability and safety, as well as with the high variability of the tumor cell microenvironment. **Conclusion.** The prospects of nanodrug development focus on integrating various nanomaterials with targeted ligands to deliver antitumor and immunomodulatory agents directly to tumors, with a focus on personalized strategies that consider individual tumor characteristics.

Key words: nanomaterials, nanoparticles, nanoscale compositions, cancer.

Введение

Одним из наиболее перспективных направлений повышения эффективности терапии злокачественных новообразований (ЗНО) признается развитие технологий, основанных на использовании наноразмерных (10–200 нм) систем, состоящих из комплекса молекул действующего лекарственного средства, связанных с «транспортными» наноразмерными частицами (nanocarriers), а также с молекулами лиганда, обладающего специфическим сродством к определенным мишеням в случае систем активной адресной доставки. Такие наноразмерные системы обозначаются англоязычными терминами nanoparticles, nanomaterials или Drug Delivery System, а также более конкретными для целей диагностики – nanosensors и для лечебного воздействия – nanomedicines. В русскоязычном варианте более приемлем термин наноразмерные композиции или конструкции (НК). Преимущества терапевтических НК обеспечиваются целенаправленной доставкой лекарственных средств в опухолевую ткань, что ведет к повышению терапевтической эффективности и снижению

токсичности по отношению к нормальным тканям. Ряд недавно опубликованных обзорных статей охватывает широкий спектр вопросов разработки, экспериментального тестирования и клинического использования НК для улучшения противоопухолевой терапии [1–7]. Об уровне интереса к этой проблеме свидетельствует нарастающий объем публикаций, индексируемых в международных базах данных: за последние 7 лет их количество превысило 50 тыс., в том числе в 2024–25 гг. (за 1,5 года) опубликовано 10,5 тыс. статей.

История разработки средств адресной доставки лекарств насчитывает несколько десятилетий. Первым из одобренных FDA для клинического применения препаратом НК была липосомальная форма доксорубицина. За прошедшие годы были описаны многочисленные молекулярно-инженерные варианты НК с различными лекарственными веществами и адресными лигандами в комплексе с наноразмерными транспортерами: белками плазмы крови, полимерными молекулами, сложными углеводами, синтетическими пептидами, мицеллярными и липосомальными струк-

турами, модифицированными биологическими мембранами клеток, нуклеиновыми кислотами, а также с различными неорганическими наночастицами (табл. 1). Особый интерес представляют НК, чувствительные к стимулам («умные» НК) [4], физические или химические свойства которых могут значительно изменяться в ответ на изменения в окружающей среде или под действием внешних стимулов, что может обеспечить максимально безопасную направленную доставку лекарств к клеткам-мишеням ЗНО и даже в отдельные внутриклеточные органеллы [7].

Вместе с тем, имеются существенные барьеры трансляции экспериментальных результатов, и в реальной клинической практике до сих пор используются лишь единичные НК. В настоящее время в мире для лечения ЗНО получено одобрение только для 15 НК, при этом около 80 новых противоопухолевых НК проходят оценку в более чем 250 клинических испытаниях [4, 5]. В данном обзоре обобщены современные достижения и проблемные вопросы разработки и клинического использования НК для лечения ЗНО.

Особенности микроокружения опухолевых клеток

Микросреда злокачественного новообразования (МСЗНО) (англ.: tumor microenvironment (TME)) представляет собой сложную экологическую сеть, в которой клоны опухолевых клеток взаимодействуют с окружающими их немалигнизированными клетками и межклеточными структурными элементами. Поскольку именно в этой локальной зоне происходят основные патогенетические процессы канцерогенеза, изучение уникальных особенностей МСЗНО является важной отправной точкой для разработки эффективных противоопухолевых препаратов.

В МСЗНО вовлечены многочисленные клетки: фибробласты, адипоциты, тромбоциты, эндотелиальные клетки сосудов и различные клетки иммунной системы (табл. 2) [8–10]. Благодаря сложному взаимодействию эти компоненты образуют самоподдерживающуюся сеть, которая способствует пролиферации, инвазии и метастазированию опухоли. В этой динамичной системе злокачественные клетки перепрограммируют («обучают») свое микроокружение, реконструируя сосудистую архитектуру и внеклеточный матрикс, чтобы оптимизировать условия выживания опухоли. МСЗНО характеризуется тремя основными патофизиологическими процессами: гипоксией, хроническим воспалением и подавлением противоопухолевых иммунологических реакций.

Атипичная пролиферация опухолевых клеток в МСЗНО приводит к локальному нарушению кровообращения. Гипоксическая среда вызывает экспрессию индуцированных гипоксией транскрипционных факторов (HIF1a, HIF2a) и фак-

тора роста эндотелия сосудов (VEGF) [11, 12], что приводит к образованию многочисленных кровеносных сосудов, неспособных, однако, обеспечить равномерную перфузию и предотвратить дальнейшее формирование локальных гипоксических локусов. Фактор HIF участвует во множестве иммуносупрессивных сигнальных путей, способствуя поляризации макрофагов в проонкогенный фенотип M2, подавляя активность НК-клеток и одновременно увеличивая в злокачественных клетках экспрессию PD-1 и систем активного выброса лекарств из цитоплазмы. Повышенная экспрессия HIF часто ассоциируется с более высокой смертностью пациентов при ЗНО [11]. В связи с этим закономерен интерес исследователей к разработке селективных ингибиторов HIF. В обзоре [13] представлено более 30 различных НК, содержащих малую интерферирующую или антисмысловую РНК для селективного подавления экспрессии HIF.

Ассоциированные с МСЗНО клетки секретируют цитокины, хемокины и факторы роста, формируют хронический провоспалительный потенциал, который действует как катализатор прогрессирования ЗНО, способствуя ремоделированию внеклеточного матрикса, ангиогенезу и подавлению иммунитета [8, 9, 11]. Соответственно, цель применения НК, кроме прямого цитотоксического действия на опухолевые клетки, включает также подавление индуцируемых гипоксией патологических процессов в МСЗНО и восстановление иммунного контроля.

Механизмы проникновения НК в зону МСЗНО

Из-за атипичного ангиогенеза сосудистая структура в МСЗНО отличается от структуры нормальных сосудов. Опухолевые кровеносные сосуды имеют большие межэндотелиальные промежутки с размерами пор от 100 до 2 000 нм, уменьшенный гладкомышечный слой и низкую функциональность рецепторов сосудистого напряжения, что облегчает проникновение НК через стенки сосудов в МСЗНО. Кроме того, в солидных опухолях лимфатические сосуды часто слабо развиты и разрежены, что приводит к нарушению лимфодренажа и нарушению оттока НК. Данный феномен повышенной проницаемости и задержки (ППЗ) (англ. – enhanced permeability and retention effect – EPR) служит основной причиной пассивного накопления НК в МСЗНО [1–6, 8, 14]. В то же время малые молекулы с коротким временем циркуляции не имеют таких преимуществ.

Упомянутый выше липосомальный препарат доксорубицина Doxil® является классическим примером использования эффекта ППЗ. В Doxil® используются липосомы, покрытые полиэтиленгликолем, что увеличивает время их циркуляции в кровотоке, при этом повышается накопленная концентрация препарата в МСЗНО.

Таблица 1/Table 1

Варианты структурных компонентов наноразмерных молекулярных конструкций целевой доставки и стимулы высвобождения действующих веществ

Variants of structural components of nanoscale molecular target delivery constructs and stimuli for the release of active substances

Химическая основа транспортной системы/ Chemical basis of nanocarriers	Полисахаридные полимеры – дендримеры, хитозан, мицеллы; Липидные (липосомы, SLNs); биологические мембраны клеток (эритроциты, тромбоциты, химерные мембраны), микровезикулы; Белки (альбумин, трансферрин); Синтетические пептидные конструкции; ДНК-оригами; Неорганические наночастицы углерода (графен, наноалмазы, нанотрубки), кремния (мезопористые материалы), металлов (золота, серебра, железа, меди и др.), магнитные оксиды железа; черный фосфор; металлоорганические соединения; Гибридные и топологически гетерогенные наночастицы/ Polysaccharide polymers – dendrimers, chitosan, micelles; Lipids (liposomes, SLNs); biological cell membranes (erythrocytes, platelets, chimeric membranes), microvesicles; Proteins (albumin, transferrin); Synthetic peptide structures; DNA origami; Inorganic nanoparticles of carbon (graphene, nanodiamonds, nanotubes), silicon (mesoporous materials), metals (gold, silver, iron, copper, etc.), magnetic iron oxides; black phosphorus; organometallic compounds; Hybrid and topologically heterogeneous nanoparticles
Действующие вещества (полезная нагрузка)/ Active ingredients (payload)	Хемотерапевтические препараты (доксорубин, цисплатин); Таргетные препараты (навитоклакс, трастузумаб, паклитаксель, гемцитабин и др.); Ингибиторы иммунных точек; агонисты IL-2 и рецептора TGF-β; Пептидные и ДНК вакцины; матричные РНК; Антисмысловые, микроРНК и кольцевые circРНК/ Chemotherapeutic drugs (doxorubicin, cisplatin); Targeted drugs (navitoclax, trastuzumab, paclitaxel, gemcitabine, etc.); Immune point inhibitors; IL-2 and TGF-β receptor agonists; Peptide and DNA vaccines; mRNA; Antisense, microRNA and circRNA.
Адресные молекулы (лиганды к клеточным мишеням)/ Targeted molecules (ligands to cellular targets)	Антитела (к EGFR, VEGF, HER2, FGFR3, к Р-гликопротеину (P-gp) и др.); Аптамеры (к PSMA, к муцину MUC1, аптамер AS1411, аптамер протеинтирозинкиназы PTK 7, AptHER2, AraHH001 и др.); Пептидные лиганды (RGD, C16Y, Angiopep-2, RHAMM-таргет-пептиды и др.); Модификации фолиевой кислоты; модификации трансферрина; Бактериальные мембраны/ Antibodies (to EGFR, VEGF, HER2, FGFR3, to P-glycoprotein (P-gp), etc.); Aptamers (to PSMA, to mucin MUC1, aptamer AS1411, aptamer of protein tyrosine kinase PTK 7, AptHER2, AraHH001, etc.); Peptide ligands (RGD, C16Y, Angiopep-2, RHAMM-target peptides, etc.); Folic acid modifications; transferrin modifications; Bacterial membranes.
Чувствительность к стимулам освобождения действующих веществ/ Sensitivity to stimuli for the release of active substances	Эндогенные условия микроокружения: pH; окислительно-восстановительный потенциал; специфически повышенная ферментативная активность (металлопероксидазы, катепсин В, урокиназа, фосфолипаза и др.); повышенная локальная температура Экзогенные стимулы: лазерное световое, ультрафиолетовое, инфракрасное или ионизирующее облучение; ультразвук; электромагнитные поля/ Endogenous conditions of the microenvironment: pH; oxidation-reduction potential; specifically increased enzymatic activity (metal peroxidase, cathepsin B, urokinase, phospholipase, etc.); increased local temperature. Exogenous stimuli: laser light, ultraviolet, infrared or ionizing radiation; ultrasound; electromagnetic fields.

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Компоненты межклеточной среды злокачественной опухоли (МСЗНО)

Components of the tumor microenvironment (TME)

Компонент/ Component	Гетерогенность в МСЗНО/ Heterogeneity in TME	Роль в канцерогенезе/ Role in carcinogenesis
Опухолевые клетки/ Tumor cells	Стволовые опухолевые клетки/ Tumor stem cells Активно пролиферирующие/ Actively proliferating Сенильные опухолевые клетки/ Senile tumor cells	Генетическая нестабильность; Атипичная пролиферативная активность; Секреция провоспалительных цитокинов; Активация ангиогенеза; Перепрограммирование (обучение) функций окружающих клеток; Метаболический «симбиоз»/ Genetic instability; Atypical proliferative activity; Secretion of proinflammatory cytokines; Activation of angiogenesis; Reprogramming (training) of functions of surrounding cells; Metabolic «symbiosis»
Опухолеассоциированные фибробласты/ Cancer-associated fibroblasts – CAFs	CAF, сдерживающие прогрессию опухоли; CAF, способствующие прогрессии опухоли; CAF, активно секретирующие цитокины; CAF, ремоделирующие внеклеточный матрикс/ CAFs inhibiting tumor progression; CAFs promoting tumor progression; CAFs actively secreting cytokines; CAFs remodeling the extracellular matrix	Бимодальное влияние. Поддержание пролиферативной сигнализации; Активация ангиогенеза и метастазирования; Воспаление; Избегание иммунного повреждения; Перепрограммирование клеточного метаболизма и формирование метаболического симбиоза/ Bimodal influence. Maintenance of proliferative signaling; Activation of angiogenesis and metastasis; inflammation; avoidance of immune damage; reprogramming of cellular metabolism and formation of metabolic symbiosis
Опухолеассоциированные макрофаги/ Tumor-associated macrophages – TAMs	Стимулирующий рост опухоли (M2 CD163+CD86+); Ингибирующий рост опухоли (M1 CD64+CD80+)/ Stimulating tumor growth (M2 CD163+CD86+); Inhibiting tumor growth (M1 CD64+CD80+)	Бимодальное влияние. Фагоцитируют дебрис разрушенных клеток; Продуцируют цитолитические ферменты; Способствуют деградации внеклеточного матрикса; Секретируют провоспалительные цитокины; Усиливают ангиогенез; M2 – основной проопухолевый компонент в МСЗНО/ Bimodal effect. Phagocytose debris of destroyed cells; Produce cytolytic enzymes; Promotes degradation of the extracellular matrix; Secrete proinflammatory cytokines; Enhances angiogenesis; M2 is the main protumor component in TME
Дендритные клетки (ДК), ассоциированные с опухолью/ Tumor-associated dendritic cells (DCs)	Плазмацитоидные ДК Обычные ДК Воспалительные ДК/ Plasmacytoid DCs Conventional DCs Inflammatory DCs	Опосредуют развитие иммуносупрессии в опухоли; Индуктируют активность клеток Th2, способствующих атителообразованию; Ингибируют функцию CD8+ Т клеток киллеров/ Mediate the development of immunosuppression in the tumor; Induce Th2 cell activity that promotes antibody formation; Inhibit the function of CD8+ T-cell killers
Нейтрофилы/Neutrophils	Стимулирующий рост опухоли (N2); Ингибирующий рост опухоли (N1); Незрелые нейтрофилы (NI); Нейтрофилы, активно продуцирующие интерфероны (NISG)/ Stimulating tumor growth (N2); Inhibiting tumor growth (N1); Immature neutrophils (NI); Neutrophils actively producing interferons (NISG)	Бимодальное влияние. Секреция интерферонов; Усиление ангиогенеза; Воспалительная активация и продукция АФК; Неспецифическое иммуносупрессивное действие; Поддержка метастазирования/ Bimodal effect. Secretion of interferons; Enhancement of angiogenesis Inflammatory activation and ROS production; Non-specific immunosuppressive effect; Support of metastasis

Продолжение таблицы 2/Continuation of Table 2

Цитотоксические лимфоциты/ Cytotoxic Lymphocytes	T-лимфоциты/ T lymphocytes CD8+ CTL	Основной противоопухолевый компонент в МСЗНО. Вызывают апоптоз, некроз и остановку роста, высвобождая INF-γ и другие цитотоксические цитокины; создавая противоопухолевую среду/ The main antitumor component in TME, induce apoptosis, necrosis and growth arrest by releasing INF-γ and other cytotoxic cytokines; creating an antitumor environment
Регуляторные лимфоциты/ Regulatory Lymphocytes	T-лимфоциты: nTregs, iTregs, T2-MZP/ T-Lymphocytes: nTregs, iTregs, T2-MZP	Стимулирование роста опухоли. Подавляют противоопухолевое иммунное действие эффекторных Т-клеток, NK-клеток и DCs; Секретируют ингибирующие цитокины IL-10, TGF-β; Создают иммуносупрессивную среду/ Stimulation of tumor growth. Suppress the antitumor immune action of effector T cells, NK cells and DCs; Secrete inhibitory cytokines IL-10, TGF-β; create an immunosuppressive environment
Тромбоциты/ Platelets	Костномозговой или легочной генерации; Функциональные субпопуляции (прокоагулянтные, агрегационные, иммунокомпетентные)/ Platelets of bone marrow or lung generation; Functional subpopulations (procoagulant, aggregation, immunocompetent)	Бимодальное действие. Участие в презентации неоантигенов; Инициация тромбоза сосудов опухоли; Образование гетероагрегатов с опухолевыми клетками, защита от иммунной атаки; Способствуют метастазированию/ Bimodal action. Participation in the presentation of neoantigens; Initiation of tumor vessel thrombosis; Formation of hetero aggregates with tumor cells, protection from immune attack; Promote metastasis
Миелоидные супрессорные клетки/ Myeloid-derived suppressor cells -MDSCs	M-MDSCs, PMN-MDSCs, eMDSCs	Индукуют неспецифическую супрессию иммунитета; Подавляют активность Т-киллеров и NK-клетки; Индуцируют антигенспецифическую толерантность Т-клеток; Вырабатывают цитокины, которые поддерживают ангиогенез опухоли; дифференцируется в TAM в условиях гипоксии; Способствуют развитию резистентности к терапии/ Induce non-specific suppression of immunity; suppresses the activity of T-killers and NK cells; induce antigen-specific tolerance of T-cells; produce cytokines that support tumor angiogenesis; differentiate into TAM under hypoxic conditions, promote the development of resistance to therapy
Стволовые мезенхимальные клетки/ Mesenchymal stem cells	Дифференцируется в мезенхимальные ткани, такие как костная, хрящевая и жировая ткани, васкулогенная мимикрия/ Differentiates into mesenchymal tissues such as bone, cartilage and adipose tissue, vasculogenic mimicry	Основной компонент стромальных клеток в ТМЕ. Формируют преметастатическую нишу; Способствуют злокачественности процесса/ The main component of stromal cells in the TME and form a premetastatic niche; contribute to the malignancy of the process.
Эндотелиальные клетки/ Endothelial cells	—	Содействует поддержанию опухоли. Секретирует ангиокринные факторы, молекулы адгезии; Взаимодействует с опухолевыми клетками посредством секреции микровезикул/ Promote tumor maintenance. Secretes angiocrine factors, adhesion molecules; interacts with tumor cells through secretion of microvesicles.
Адиipoциты/ Adipocytes	—	Обеспечение энергетического резерва; Секреция экзосом, цитокинов, хемокинов и гормонов, способствующих иммуносупрессии и прогрессированию рака/ Providing energy reserves; secreting exosomes, cytokines, chemokines and hormones that promote immunosuppression and cancer progression.

Окончание таблицы 2/End of Table 2

Нейроэндокринные клетки/ Neuroendocrine cells	—	Стимулирование пролиферативной сигнализации; Секреция нейротрансмиттеров, включая CgA, хромофильный и вазоактивный полипептид; Регулирование миграции и активности NK-клеток/ Stimulation of proliferative signaling; secretion of neurotransmitters including CgA, chromophilic and vasoactive polypeptide; regulation of NK cell migration and activity.
Внеклеточные везикулы/ Extracellular vesicles	Экзосомы, микровезикулы, апоптотические тельца/ Exosomes, microvesicles, apoptotic bodies	Бимодальное влияние на опухоль; Межклеточный перенос биологически активных молекул; Участие в регуляции сигнальных путей, пролиферации, устойчивости к лекарственным препаратам; Перепрограммирование стромальных клеток для создания ниши для выживания/ Bimodal effect on tumor Intercellular transfer of biologically active molecules. Involved in regulation of signaling pathways, proliferation, drug resistance; reprogramming of stromal cells to create a niche for survival.
Межклеточный матрикс/ Extracellular matrix	Неклеточная трехмерная сеть, включающая коллаген, эластин, фибронектин, протеогликаны, ламинины и гликопротеины/ A noncellular three-dimensional network that includes collagen, elastin, fibronectin, proteoglycans, laminins, and glycoproteins	Участие в передаче межклеточных сигналов роста и пролиферации, ингибирование апоптоза. Может способствовать развитию опухоли, улучшая рост и метастазирование/ Participation in the transmission of intercellular growth and proliferation signals, inhibition of apoptosis. May promote tumor development, improving growth and metastasis.

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Отдельные НК могут высвобождать лекарственные средства в зависимости от pH среды, оставаясь стабильными в нейтральной среде кровотока, но «разгружать» свою терапевтическую нагрузку в умеренно кислых условиях МСЗНО [4, 15]. Некоторые НК используют включенные в их состав протеолитические ферменты для воздействия на внеклеточный матрикс опухоли и его ремодулирование, способствуя более выраженному накоплению лекарственных средств в опухолевых тканях и повышению их терапевтической эффективности [4, 16].

Вместе с тем, известно, что проявление феномена ППЗ весьма гетерогенно. Он существенно различается между разными пациентами, типами опухолей и даже между первичными опухолями и их метастазами у одного и того же пациента. Соответственно, пассивное накопление и терапевтическая эффективность НК также сильно различаются от опухоли к опухоли и от пациента к пациенту. Зачастую несопадающие результаты экспериментальной терапии рака, полученные на моделях животных, могут объясняться существенными различиями в строении и размерах тела, а также гемодинамическими и морфологическими особенностями солидных опухолей у человека [8, 14, 17].

Новые подходы к использованию НК для терапии ЗНО заключаются в учете локальных особенностей проявления ППЗ для выбора препарата с оптимальным химическим транспортером, его размером и геометрической формой [17], равно как и возможности параллельной визуализации

распределения НК в МСЗНО. Перспективные направления связаны с использованием дополнительных механизмов проникновения НК к опухолевым клеткам посредством трансэндотелиального переноса, использованием в качестве транспортеров модифицированных эндогенных клеток или неиммунотогенных бактерий [14, 18].

В отличие от механизмов пассивного накопления НК, активные способы нацеливания сопряжены с модификацией их поверхности специфическими молекулами-лигандами, которые могут адресно связываться с рецепторами-мишенями на клетках, что еще больше снижает токсичность для нормальных тканей и повышает терапевтическую эффективность [1–6]. Например, присоединение к поверхности НК модифицированных молекул фолиевой кислоты, преимущественно связывающихся с фолатными рецепторами FR-beta, сверхэкспрессируемыми примерно в 40 % солидных опухолей человека, позволяет увеличить эффективность доставки НК с цитостатиком в МСЗНО [6]. В. Dutta et al. аналогично использовали НК с модифицированными антителами к HER2 для нацеливания на HER2-позитивные опухолевые клетки [19]. В качестве специфичных к различным опухолевым клеткам лигандов хорошие перспективы продемонстрировали RHAMM-таргет-пептиды, которые одновременно обладают и отчетливым противоопухолевым действием [20]. Наиболее перспективные стратегии предполагают разработку гибридных НК, сочетающих разные химические основы транспортных частиц и комбинацию лиган-

дов для активного нацеливания для максимального использования различных механизмов накопления в МСЗНО [4, 6].

Классификация НК в зависимости от химической основы (табл. 1)

Полимерные НК

Полимерные НК – наноразмерные структуры, состоящие из природных полимеров или синтетических материалов, таких как полимолочная кислота и полиэтиленгликоль [21]. Такие НК могут принимать разные формы: полимерные мицеллы, дендримеры, конъюгаты полимер-лекарственных средств и полимерные везикулы, каждая из которых имеет свои особенности и область применения. Полимерные мицеллы имеют гидрофобную сердцевину, которая инкапсулирует гидрофобные лекарственные средства, и гидрофильную оболочку, которая улучшает растворимость в воде. Дендримеры обладают разветвленной древовидной структурой, начинающейся с основной молекулы или мономера. Их поверхностные функциональные группы могут быть химически модифицированы для присоединения лекарственных средств, лигандов-мишеней или флуоресцентных зондов. В процессе синтеза дендримеров обеспечивается точный контроль над такими свойствами, как масса, размер, форма и характеристики поверхности. Конъюгаты полимер-лекарственного НК включают химическое присоединение лекарственных средств к полимерным носителям через сложноэфирные, пептидные или амидные связи. Эти связи спроектированы таким образом, чтобы разрушаться при определенных физиологических условиях для контролируемого высвобождения молекул лекарственного средства. Полимерные НК обладают хорошей биосовместимостью и низкой токсичностью. Примером может служить НК-препарат южнокорейской компании Genexol-PM® – первый полимерно-мицеллярный препарат паклитаксела, одобренный для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), рака молочной железы, яичников и поджелудочной железы [21].

Несмотря на существующие достижения, полимерные НК сталкиваются с проблемами, которые препятствуют их клиническому применению, включая плохой фармакокинетический контроль, расхождение между доклиническими и клиническими результатами и трудности в их крупномасштабном производстве, что требует дальнейших исследований.

Липидные НК

Липидные НК, такие как упомянутый выше Doxil®, состоят из молекул фосфолипидов с гидрофильными головками и гидрофобными хвостами. Когда эти молекулы образуют липосомы, гидрофильные головки выстраиваются вдоль внутренней и внешней поверхностей бислоя, в то

время как гидрофобные «хвосты» группируются в центре бислоя. Размер таких НК обычно составляет от десятков до сотен нанометров. Водное ядро липидных НК обеспечивает защитную среду для инкапсуляции гидрофильных лекарственных средств. Липофильные лекарственные средства встраиваются в гидрофобные «хвосты» бислоя, оптимизируя кинетику высвобождения за счет регулирования липидного состава.

S.A. Dilliard et al. [22] сообщают о разработке липидных НК, селективно воздействующих на отдельные органы и ткани. Они использовали различные составы и соотношения липидных компонентов НК, чтобы обеспечить их взаимодействие со специфическими белками в крови, предотвращая накопление в печени и достигая целевой доставки модифицированной РНК в такие органы, как селезенка и легкие. Вместе с тем, к недостаткам липосом относятся недостаточная загрузка лекарственным веществом, его быстрое высвобождение, а также недостаточная стабильность в кровотоке [5].

В отличие от традиционных липосом, ионизируемые липидные НК построены на основе липидов с уникальной структурой мицеллярного ядра и, как правило, состоят из четырех ключевых компонентов: ионизируемые катионные липиды (а) для образования комплекса с отрицательно заряженными нуклеиновыми кислотами (б), фосфолипиды (в) как структурная основа НК и холестерин (г) для стабильности и более эффективного слияния НК с мембранами клеток. Характер и степень ионизации липосомальной оболочки позволяют более селективно направлять действующее вещество [23].

Липидные НК активно используются для экспериментальной терапии, основанной на малых интерферирующих РНК (миРНК). Описан препарат НК (siFAK + CRISPR-LNPs), созданный на основе мультиплексных дендримерных липидных структур для совместной доставки миРНК киназы фокальной адгезии, мРНК Cas9 и sgRNA для редактирования генома в опухолевых клетках [24].

В целом, липидные НК применимы в широком спектре терапевтических средств – от традиционных цитостатиков до передовых модификаций нуклеиновых кислот и инструментов для редактирования генов, что определяет перспективность их дальнейшей разработки.

НК на основе нативных клеточных мембран

Система доставки лекарств с использованием НК на основе биологических мембран стала объектом исследований благодаря своей хорошей биосовместимости, низкой иммуногенности. В отличие от искусственных липосом, мембраны клеток изначально имеют полезные для дальнейшего инжиниринга рецепторные белки. Опухолевые клетки, которые экспрессируют CD47 на поверхности своей мем-

браны, опосредуют сигналы иммунным клеткам «не ешь меня» за счет взаимодействия с «белком регуляции сигнала α » («SIRP α ») на макрофагах, не давая им распознавать опухолевые клетки. Основываясь на этом, L. Rao et al. [25] разработали генно-инженерные везикулы мембранных клеток макрофагов (gCM), содержащих большое количество молекул SIRP α CV1, способных конкурентно связываться с CD47 опухолевых клеток, тем самым снижать их подавляющее действие на макрофаги, обращая вспять иммунное уклонение. Кроме того, авторы дополнительно инкапсулировали в эти везикулы магнитные наночастицы. Полученный в итоге препарат НК «gCM-MN» под влиянием внешнего магнитного поля концентрируется в зоне МСЗНО, где ионы железа генерируют активные формы кислорода (АФК), вызывая обратную поляризацию макрофагов М2 к фенотипу М1, тем самым усиливая противоопухолевые терапевтические эффекты.

Поскольку стабильность эритроцитов в циркуляции также во многом обусловлена наличием на их мембранах ингибирующих фагоцитоз молекул, НК с эритроцитарными мембранами также обладают значительно увеличенным периодом полураспада в крови. D. Wang et al. [26] разработали гибридные НК с сульфидом меди и химерным мембранным покрытием (DCU@[RBC-B16]), в котором были объединены мембраны эритроцитов и клеток меланомы B16 для создания гибридной мембраны. Наночастицы DCU@[RBC-B16] затем были нагружены доксорубином, что, как и в случае с Doxil[®], привело к усилению его воздействия на опухоль.

Тромбоциты, которые играют ключевую роль не только в гемостазе, но и в регуляции воспаления и иммунных реакций, обладают идеально подходящими способностями проникать в МСЗНО, контактировать и образовывать гетероагрегаты с эндотелиальными клетками сосудов, иммунными и опухолевыми клетками [27]. Первый описанный препарат, покрытый мембраной тромбоцитов TRAIL-Dox-PM-NV с поверхностным лигандом к индуцирующему апоптоз фактору некроза опухоли (TRAIL) и нагруженный доксорубином, поражал опухолевые клетки как в первичных очагах, так и циркулирующие в крови [28]. Недавно описано очередное успешное использование НК на основе модифицированных тромбоцитов: препарат DASA + ATO@PLT доставляет дазатиниб и атовакуон в МСЗНО опухоли печени. Одновременно продемонстрирована способность DASA + ATO@PLT ремоделировать МСЗНО и уменьшать степень гипоксии в опухоли [29]. Другой препарат модифицированных тромбоцитов nano-Erda@PLT показал возможность избирательно вызывать пироптоз клеток рака мочевого пузыря за счет таргетного воздействия на рецептор FGFR [30].

Микровезикулярные мембраны также рассматриваются в качестве потенциальных платформ для

НК. К таким везикулам, окруженным мембраной родительской клетки, относятся также экзосомы, секретируемые разными клетками в нормальных условиях, и апоптотические тельца, образующиеся во время клеточного апоптоза. Согласно экспериментальным и доклиническим данным, применение микровезикул как универсальных транспортеров для НК может заменить синтетические липосомы, благодаря их естественной роли в физиологии тканей, увеличенному периоду полураспада и низкому иммунному воздействию [31, 32].

Разработана система доставки химиотерапевтических препаратов с использованием экзосом, полученных из опухолевых клеток путем экзоцитоза и инкапсуляции пористых кремниевых наночастиц (E-PSiNPs) для целенаправленной химиотерапии. E-PSiNPs обладают высокой способностью воздействовать на опухолевые клетки и стволовые опухолевые клетки. НК препарат DOX@E-PSiNPs, содержащий доксорубин, усиливает проникновение препарата в сосудистую сеть опухоли и его концентрацию в опухолевых тканях, тем самым повышая эффективность химиотерапии [33].

В целом, НК на основе мембранных систем продемонстрировали хорошую эффективность в терапевтических целях в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo*, однако их разработка сталкивается с рядом проблем. На текущий момент база данных клинических испытаний (clinicaltrials.gov) содержит чуть более 80 записей для диагностических и терапевтических целей при раке на основе биомембран по сравнению с более чем 200 активными клиническими испытаниями прочих НК. Внедрение биомембранных препаратов сдерживается вариативностью источников биомембран, недостаточной стандартизацией и сложностью масштабирования производства, при этом гидрофильные молекулы в отличие от гидрофобных должны быть перенесены в биомембранные носители с помощью механических или химических воздействий, влияющих на нативность биологических мембран. В настоящее время для оптимизации нацеливания и повышения эффективности применяются мостиковые молекулы, РНК-аптамеры и химерные мембраны, при этом наиболее значимым подходом остается специфическая инженерия поверхности мембранных частиц [цит. по 32].

НК на основе альбумина и синтетических пептидов

Человеческий сывороточный альбумин, являясь белком плазмы крови с длительным периодом полураспада *in vivo*, обладает хорошей биосовместимостью и гидрофильностью, оптимальной для доставки лекарственных средств в составе НК. Модификация поверхности или инкапсуляция лекарственного средства в альбуминовые НК предотвращает быстрое выведение препарата из цир-

куляции и способствует его накоплению в МСЗНО за счет феномена ППЗ. Более того, кислотная среда быстро пролиферирующих опухолевых клеток может способствовать лучшему распределению и стабильности наночастиц альбумина. Альбумин за счет своих природных эпитопов, рецепторы для которых высоко экспрессируются во многих опухолевых клетках, позволяет использовать естественный механизм транспорта лекарственного средства в цитоплазму путем его интернализации вместе с альбумином. Альбумин также может быть конъюгирован в НК с другими молекулами-мишенями (например, антителами, пептидами) для дальнейшего повышения специфичности в адресной доставке к опухолевым клеткам.

Еще в 2005 г. НК препарат AbraXane®, содержащий паклитаксел, связанный с альбумином, был одобрен FDA для лечения рака молочной железы. Позднее его применение было распространено на НМРЛ и рак поджелудочной железы. В ноябре 2019 г. для клинического применения также одобрен Фуагто®, препарат сиролимуса, связанный с альбумином, для лечения запущенных злокачественных периваскулярных эпителиоидноклеточных опухолей [34]. Опыт клинического применения этих препаратов демонстрирует преимущества альбумина в качестве носителя НК для доставки лекарств. Благодаря достижениям в области биотехнологий системы доставки на основе альбумина будут играть все более важную роль в медицине, о чем свидетельствует большая доля альбуминовых НК среди всех НК, включенных в клинические испытания.

Изменяя аминокислотную последовательность и пространственное расположение пептидных цепочек, можно разрабатывать различные молекулярные конструкции. При определенных условиях пептиды могут самостоятельно собираться в упорядоченные наноструктуры, такие как нановолокна, нанотрубки и наносферы. Это свойство самосборки может быть использовано для создания носителей лекарств, которые инкапсулируют низкомолекулярные лекарственные средства, повышая их стабильность и обеспечивая контролируемое высвобождение. Многочисленные экспериментальные примеры противоопухолевой эффективности различных пептидных НК представлены в обзоре [35].

Вместе с тем, выполнение сложных химических модификаций пептидных цепей в результате изменения размера и поверхностных зарядов может повлиять на биосовместимость НК, вызывая образование антител, воспаление, а также отложение плохо деградируемых молекул в тканях. Для того чтобы самоорганизующиеся пептидные НК были клинически приемлемыми, необходимо дополнительно улучшать технологии производства, профили их безопасности и эффективности *in vivo*.

НК на основе молекул нуклеиновых кислот

Основной принцип ДНК-оригами заключается в самосборке множества нитей ДНК. Высокая управляемость, хорошая биосовместимость и функциональная универсальность молекул ДНК делают их перспективными носителями для доставки лекарственных средств. С помощью программируемых методов гибридизации ДНК этим молекулам можно легко придать заданные формы (палочковидная, треугольная, пятиугольная, тетраэдрическая, октаэдрическая и икосаэдрическая), а также модифицировать их функциональными элементами, включая аптамеры, связывающиеся с белками и противоопухолевыми препаратами. Это подчеркивает значительный потенциал НК на основе ДНК как эффективных средств для адресной доставки [36].

Тетраэдрические формы ДНК представляют собой типичную многогранную наноструктуру, позволяя ее модифицировать четырьмя способами: прикреплением к вершинам, закреплением на ребрах, заключением в капсулу внутри каркасообразной структуры или интегрированием в структуру двойной спирали посредством комплементарного сопряжения. Q. Fan et al. изготовили вдыхаемую pH-чувствительную ДНК-тетраэдрическую НК (CP@TDN) для доставки иммуномодулирующих CpG-олигонуклеотидов и нацеленных на PD-L1 ДНК-аптамеров. В кислой среде МСЗНО богатый С-основаниями pH-чувствительный участок ДНК изменяет свою пространственную структуру, и это конформационное изменение освобождает apt-PD-L1 (антагонистический ДНК-аптамер, нацеленный на PD-L1). Свободный apt-PD-L1 затем связывается с PD-L1 на поверхности опухолевых клеток, запуская иммунную активацию, что в итоге способствует лечению метастатического рака легких [37]. Такие молекулы могут также высвобождаться через взаимодействие с комплементарными нуклеиновыми кислотами или под действием ферментов, селективно разрезающих ДНК в определенной последовательности цепочки нуклеотидов [38]. НК на основе ДНК-оригами обладают такими преимуществами, как простая самосборка, стабильные механические свойства, хорошая биосовместимость и устойчивость к нуклеазам. Такие НК перспективны не только в адресной доставке лекарств, но и для применения в биосенсорах, разделении и анализе клеток, технологиях биоизображения. Однако риски того, что тетраэдрические ДНК могут вызывать побочные эффекты *in vivo*, требуют дальнейшего изучения.

НК на основе неорганических наночастиц

Неорганические наночастицы подразделяются на несколько типов в зависимости от химической структуры: металлические наночастицы, оксидные наночастицы и магнитные наноматериалы [1–6, 40]. Эти наночастицы обладают уникальными

физико-химическими свойствами, такими как настраиваемый размер, форма и характеристики поверхности, а также исключительными оптическими и электромагнитными параметрами. В настоящее время несколько препаратов НК на основе металлических наночастиц проходят доклинические и клинические испытания [39]. В качестве компонентов НК наиболее часто используют золото, серебро, железо и медь.

Среди неорганических наночастиц наночастицы золота широко изучаются из-за их универсальности в синтезе, которая включает такие формы, как наносферы, нанооболочки и наностержни. НК на основе золота могут быть функционализированы присоединением на поверхности определенных соединений, чтобы специфически воздействовать на опухолевые клетки и доставлять лекарственные препараты, а их свойства фототермической активации позволяют при близком контакте уничтожать опухолевые клетки.

Наночастицы диоксида кремния характеризуются регулируемой пористой структурой и высокой удельной поверхностью, что также широко используется для доставки лекарственных средств. Эти наночастицы применяются для создания НК с депонированными терапевтическими средствами, включая цисплатин, доксорубин, пептидные препараты, белковые препараты и нуклеиновые кислоты [39].

Одними из наиболее пригодных для медицинских целей считают НК на основе оксидов железа (superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs)) – магнетита и маггемита [4, 40]. Оксиды железа малотоксичны, широко распространены в живых системах и могут метаболизироваться клетками. Однако главная особенность магнитных наночастиц – их восприимчивость к внешним электромагнитным полям, что может обеспечить управление движением магнитных НК и их направленную доставку. Кроме того, электромагнитное воздействие способно нагреть (в методе гипертермии) или активировать фотохимические процессы (в методе фототермии). Одним из примеров успешного использования оксидов железа служит препарат NanoTherm® для магнитной гипертермии глиобластомы [<https://www.nanothermtx.com/>].

Также описаны противоопухолевые pH-чувствительные магнитные «наногранаты» (PMN), состоящие из самоорганизующихся наночастиц оксида железа и pH-чувствительных полимерных лигандов [40]. Они использовались для визуализации небольших опухолей (<3 мм) с помощью pH-чувствительной T1 МРТ и флуоресцентной визуализации. При этом была отмечена хорошая фотодинамическая терапевтическая эффективность в гетерогенных опухолях с высокой лекарственной устойчивостью.

Хотя применение магнитных НК в медицине пока не соответствует начальным ожиданиям, тем

не менее уже доказана практическая возможность реализации направленной магнитной доставки лекарств и методов магнитной гипертермии. Важным преимуществом оксидных наночастиц является их способность детектироваться методами МРТ. Сочетание диагностического и терапевтического потенциала таких НК отвечает современному запросу в медицине [40].

Черный фосфор является наиболее стабильным аллотропом фосфора, его атомы находятся в состоянии гибридизации sp^3 , что приводит к образованию сморщенных слоев, которые укладываются вертикально и притягиваются друг к другу слабыми ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями. Благодаря этому он обладает сильными фототермическими свойствами при воздействии ближнего инфракрасного излучения, что открывает широкий спектр применения в качестве компонента наночастиц для фотоакустической визуализации и терапии злокачественных новообразований (ЗНО) [4].

Квантовые точки обычно представляют собой трехслойную наноразмерную конструкцию из полупроводникового ядра, оболочки и покрывающего вещества. Характеризуются широким спектром поглощения, узкими полосами излучения и высокой фотостабильностью, что позволяет широко использовать их в биологической визуализации. В экспериментальной терапии ЗНО наиболее часто используются квантовые точки с графеновым покрытием из-за их хорошей биосовместимости. Различные лиганды, в том числе пептиды, фолиевая кислота и крупные белки, могут быть присоединены к поверхности квантовых точек для активного нацеливания к клеткам-мишеням. Благодаря своей естественной флуоресценции такие НК особенно хорошо подходят для визуализации клеток. С использованием CISE в качестве ядра, ZnS в качестве оболочки, лигирования марганцем и фолиевой кислотой недавно получена многофункциональная НК – $CuInSe_2@ZnS:Mn$, которая обладает высокой эффективностью флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне (до 31,2 %) и высокой контрастностью при МРТ, позволяя выявлять минимальные метастатические очаги [41]. Вместе с тем, основным препятствием разработки таких НК является отсутствие оптимизированного процесса производства квантовых точек. Кроме того, в случае потери защитной оболочки освободившиеся металлические ядра таких НК могут вызывать серьезные токсические последствия.

Металлорганические конструкции (англ.: metal-organic framework (MOF)) состоят из органических молекул, создающих оболочку вокруг ионов щелочноземельных или редкоземельных металлов. Поскольку в клетках рака толстой кишки наблюдается накопление H_2S за счет гиперэкспрессии цистатионин-β-синтазы, что действует как аутокринный и паракринный фактор, стимулирующий дальнейшее размножение раковых клеток,

разработан комплексный препарат НК Cu-MOF (HKUST-1), активируемый H_2S , для синергичного воздействия фототермической терапии инфракрасного диапазона и химиотерапии. Эта «включающая» стратегия, основанная на эндогенных биомаркерах, для освобождения терапевтических средств на месте может значительно упростить создание эффективных НК [42]. К сожалению, многие подобные НК при системном введении оказались недостаточно стабильными в организме, кроме того, токсичность ионов металлов ограничила их применение для доставки лекарств.

Современные тенденции в конструировании НК предполагают создание топологически неоднородных композиций, например, таких как биметаллические «частицы Януса», НК с функционально дифференцированным ядром и оболочкой, а также гибридные НК, состоящие из разных химических носителей. Преимущества топологически неоднородных НК заключаются в сочетании сильных сторон разных платформ и обеспечении лучшего контроля загрузки и высвобождения отдельных лекарственных препаратов, а также в улучшении способности преодолевать биологические барьеры [4].

Примеры использования НК для улучшения лучевой терапии ЗНО

НК активно разрабатываются для улучшения эффективности лучевой терапии, с этой целью в основном используют металлические сенситизаторы с высоким атомным номером, такие как золото, гадолиний, титан, гафний и тантал. В последнее время появилось много сообщений о различных новых радиочувствительных подходах с помощью наноматериалов, усиливающих генерацию АФК, усиленное потребление внутриклеточного восстановленного глутатиона (GSH), преодоление гипоксии опухоли и различных синергических способах радиотерапии. Наиболее перспективным направлением признается разработка НК, реагирующих на стимулы, в том числе их комбинацию рН/ROS/GSH или X-ray/ROS/GSH [43].

Ярким примером лучевой сенситизации является использование НК-препарата NBTXR3, на основе наночастиц диоксида гафния, который одобрен для лечения местнораспространенной саркомы мягких тканей. Внутриопухолевое введение NBTXR3 и последующее облучение вызывают обширную гибель опухолевых клеток и инициируют адаптивные иммунные реакции на высвобождающиеся при разрушении опухолевых клеток антигены [44]. Еще одной многообещающей разработкой является AVPt@HP@M, рН-чувствительный НК препарат. Полимер дофамин, интегрированный с наночастицами Pt (Pt@HP), обладает каталазной активностью, которую можно использовать для преобразования эндогенного H_2O_2 в O_2 , устраняя гипоксию в МСЗНО. Благодаря мезопористым оболочкам Pt@HP эффективно поглощает апоптин

(AP) и вертепорфин (VP). В сочетании с лучевой терапией он оказывает радиосенсибилизирующий эффект с помощью нескольких стратегий, включая устранение гипоксии, усиление апоптоза опухоли, а также индуцированного радиацией фотодинамического эффекта. Препарат значительно повышает уровень внутриклеточных АФК и, изменяя метаболизм пуринов, нарушает механизмы восстановления ДНК, не вызывая заметной системной токсичности [45].

Фотодинамическая терапия является эффективной неинвазивной терапевтической стратегией, которая может преобразовывать кислород в высокоцитотоксичный синглетный кислород посредством возбуждающего неионизирующего облучения и фотосенсибилизаторов. Фотодинамические свойства ряда содержащих металлы НК были описаны выше. Однако выраженный фотодинамический эффект существенно увеличивает локальное потребление кислорода, что ведет к гипоксии и активации HIF. Чтобы преодолеть опухоль-ассоциированную гипоксию и далее достичь нацеленного на опухоль синергетичного воздействия, была сконструирована биоразлагаемая кислород-производящая НК (Ini@PM-HP), которая состоит из пористого металлоорганического каркаса (PCN-224(Mn)), ингибитора полимеразы (PARP) (Инипариб) (поли АДФ-рибоза) и модифицированной полидофамином гиалуроновой кислоты (HA-PDA). Поскольку гиалуроновая кислота специфически связывается с переэкспрессированными рецепторами (CD44) на опухолевой клетке, Ini@PM-HP предпочитает накапливаться после внутривенной инъекции в МСЗНО, где инипариб может высвобождаться, нарушая восстановление повреждений ДНК и способствуя апоптозу. В то же время хелатирование Mn и производного порфирина (Mn-TCPP) может генерировать O_2 *in situ* путем реакции с эндогенным H_2O_2 [46].

Отдельным направлением разработки НК является их использование с целью повышения эффективности хирургических пособий за счет визуализации злокачественных клеток в операционном поле для лучшего контрастирования края резекции [47].

Использование НК в криохирургии

Криохирургия в онкологии – хирургическая методика, основанная на замораживании опухолевой ткани. Она является минимально инвазивной и имеет меньше побочных эффектов, чем традиционная резекция. Однако недостаточное замораживание опухоли и неизбежное повреждение окружающих тканей ограничивают ее эффективность. Нанокриохирургия – сочетание криогенной биомедицины и нанотехнологий. Ее принцип заключается в предварительном введении раствора наночастиц, регулирующих процесс замораживания, для максимальной теплоотдачи, быстрого снижения темпе-

ратуры с целью увеличения образования ледяных кристаллов, повреждающих опухолевые клетки. Кроме того, с помощью НК потенциально можно регулировать направление и интенсивность роста повреждающего «ледяного шара».

Для защиты прилегающей здоровой ткани во время криохирургии используются НК на основе липосом со свойствами изменения фазы перехода физического состояния жидкость/кристалл. Такие НК обладают большой латентной теплоемкостью и низкой теплопроводностью, что делает их идеальными при криохирургии [цит. по 5].

Применение НК для повышения эффективности иммунотерапии

Фундаментальным принципом иммунотерапии опухолей является активация иммунной системы за счет повышения ее способности распознавать опухолеспецифические антигены и формирования достаточного пула эффекторных иммунокомпетентных клеток, способных уничтожать злокачественные клетки. Иммунологический противоопухолевый надзор обеспечивается адекватным локальным кровоснабжением тканей и оптимальным взаимодействием иммунокомпетентных клеток, участвующих в контакте с генетически перерожденными клетками. Иммуносупрессивный характер МСЗНО определяется нарушенной васкуляризацией, гипоксией, ацидозом, провоспалительным цитокиновым профилем и высокой долей иммунных клеток, толерантных к злокачественным клеткам [1, 2, 4, 5, 9, 10].

Существует несколько подходов в иммунотерапии, направленных на активацию иммунной системы против опухолевых клеток с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ), противоопухолевых вакцин, генетически модифицированных лимфоцитов с химерными антигенными рецепторами (CAR-T-клетки) и модуляторами иммунокомпетентных клеток.

Ингибиторы иммунных контрольных точек являются одними из наиболее эффективных и широко используемых стратегий противоопухолевой иммунотерапии, демонстрируя значительную эффективность при различных видах ЗНО. Ингибиторы иммунных контрольных точек блокируют иммуносупрессивные сигнальные пути, тем самым восстанавливая способность иммунной системы распознавать опухолевые клетки. Несмотря на эти преимущества, терапевтическая эффективность традиционных ИКТ часто ограничена из-за неоптимальной целевой доставки, аутоиммунных осложнений и возникновения резистентности. Доставка ИКТ с помощью НК предлагает решение этих проблем. Разработаны НК, которые обеспечивают доставку комбинированных агентов, таких как малые интерферирующие РНК (миРНК), для прямого подавления синтеза белков внутриклеточных сигнальных путей «контрольных точек»

и для перепрограммирования клеток иммунного микроокружения в МСЗНО [48].

Y. Liu et al. [49] разработали наночастицы Ru@ICG-BLZ, способные реполяризовать макрофаги в направлении фенотипа M1, тем самым восстанавливая их противоопухолевую активность. Эти наночастицы обладают хорошей способностью к загрузке лекарственного средства, и при попадании в МСЗНО высвобожденный препарат BLZ-945 специфически ингибирует сигнальный путь CSF-1/CSF-1R, что приводит к фенотипическому сдвигу макрофагов от M2 типа к противоопухолевому типу M1. НК Ru@ICG-BLZ также увеличивают секрецию макрофагами оксида азота и IL-12, усиливая противоопухолевый иммунный ответ. Кроме того, эти НК индуцируют фототермическую абляцию солидных опухолей с минимальным повреждением окружающих тканей.

Аналогичным образом действует иммунотерапия, направленная на лимфоциты Treg, которые ограничивают активность эффекторных Т-клеток киллеров и НК-клеток в МСЗНО. Sato et al. использовали фотоиммунотерапию в ближнем инфракрасном диапазоне для избирательного снижения уровня Treg посредством нацеливания на их мембранный белок CD25. Эта стратегия устраняла функциональные ограничения со стороны Treg и приводила к активации CD8⁺ Т-киллеров и НК-клеток, восстанавливая локализованный противоопухолевый иммунитет в МСЗНО [50].

Разработка противоопухолевых вакцин представляет собой одно из самых перспективных направлений в иммунотерапии рака, НК при этом могут быть полезны для целевой доставки антигенов в презентующие их клетки. Противоопухолевые вакцины включают клеточно-опосредованные (дендритные) вакцины, пептидные вакцины, а также вакцины, основанные на внедрении в клетки специфических последовательностей нуклеиновых кислот ДНК или мРНК для эндогенного синтеза антигенов-мишеней [51]. Несмотря на многообещающие ранние результаты, применение дендритных вакцин сталкивается со значительными проблемами. Их производство является трудоемким и дорогостоящим, а их эффективность при опухолях на поздних стадиях остается ограниченной.

Несколько противоопухолевых дендритноклеточных вакцин одобрены для клинического применения. Известные примеры включают HybriCell для лечения меланомы (2004), DCVax-Brain для лечения глиобластомы (2007) и Sipuleucel-T для лечения рака предстательной железы (2010) [5]. Десятки дендритных вакцин проходят клинические испытания I–II фазы [52].

Исследование ATALANTE-1 является рандомизированным контролируемым клиническим исследованием III фазы, включающим для HLA-A2-позитивных пациентов с прогрессирующим НМРЛ, резистентных к ИКТ. В нем оценивали

эффективность пептидной вакцины OSE2101 в сравнении со стандартной химиотерапией. Было показано, что OSE2101 значительно увеличивает медиану общей выживаемости при вторичной резистентности к ИКТ, при удовлетворительном профиле токсичности [53].

Достижения в области технологий секвенирования нуклеиновых кислот позволяют прогнозировать характеристики опухолеспецифических неоантигенов путем идентификации мутаций в опухолевых экзонах и аномальных процессов транскрипции и трансляции мРНК, что позволяет разрабатывать поливалентные персонализированные вакцины. Опубликованы результаты пилотного клинического исследования NCT02956551, в котором после предварительного полногеномного секвенирования ДНК и РНК в образцах опухоли легких пациентов с помощью биоинформационного анализа были рассчитаны оптимальные аминокислотные последовательности различных опухолеспецифических неоантигенов. Синтезированные на этом основании пептиды *ex vivo* внедряли в антиген-презентирующие клетки для получения персональной Neo-DCVac вакцины. Продemonстрировано, что Neo-DCVac значительно улучшает результаты лечения распространенного рака легких [54].

Для производства персонализированных вакцин также используют технологии непосредственного внедрения в клетки специально синтезированной РНК для инициации синтеза эндогенных белков, содержащих эпитопы антигенов, специфичных для конкретной опухоли [55–57]. Эти белки в дальнейшем перерабатываются в пептиды через лизосомальные пути и представляются молекулами HLA для распознавания CD4+ и CD8+ Т-клеткам и В-клеткам. Различные липидные НК могут использоваться для внедрения РНК в клетки-мишени [55, 57]. мРНК-противоопухолевые вакцины обладают рядом преимуществ перед другими типами вакцин. Во-первых, не проникая в клетки-мишени мРНК быстро гидролизуются РНКазами, предотвращая их накопление в организме и сводя к минимуму возможные побочные эффекты. Искусственные мРНК могут одновременно кодировать несколько опухолевых антигенов, формируя комплексный ответ. В отличие от ДНК-вакцин, которые для эффективности должны проникать в ядро клетки, мРНК-вакцины функционируют в цитоплазме и не интегрируются в геном хозяина. Это устраняет риск мутаций, связанных с интеграцией генома, что теоретически делает вакцины на основе мРНК более безопасными, чем вакцины на основе ДНК.

C.D. Palmer et al. [58] исследовали (NCT03639714) персонализированную гетерологичную неоантигенную вакцину, сочетающую аденовирус шимпанзе (ChAd68) и самоамплифицирующуюся мРНК (samRNA), в сочетании с ИКТ для пациентов с запущенными метастатическими солидными

опухолями. Показано, что комбинированная терапия безопасна и способна вызывать устойчивый иммунный ответ.

Для более длительной циркуляции и лучшей эффективности были предложены варианты использования кольцевых молекул РНК (circRNA) и двухцепочечных РНК (dsRNA), которые повышают стабильность молекул и эффективность экспрессии белковых продуктов [59, 60].

В 2023 г. опубликованы результаты I фазы клинических испытаний персонализированной мРНК-вакцины Цевумеран (Autogene cevumeran) в комплексной терапии рака поджелудочной железы. Это тип индивидуальной неоантигенспецифической иммунотерапии на основе липоплексной НК, содержащий модифицированную мРНК, с транскриптами, которые кодируют до 20 неоантигенов, идентифицированных в удаленной опухоли. Исследование показало, что у 50 % пациентов развились специфические Т-клеточные иммунные реакции. Примечательно, что ни у одного из этих пациентов не было рецидива опухоли в течение 18 мес [61]. Компания BioNTech в сотрудничестве с Genentech анонсировала старт II фазы клинических испытаний и расширение показаний к использованию вакцины (NCT05968326; NCT04486378; NCT03815058; NCT03289962).

Значительным прорывом в терапии меланомы признана недавно одобренная FDA комбинация ингибитора ИКТ пембролизумаба и липидной НК mRNA-4157/V940, включающей 34 последовательности мРНК неоантигенов опухоли [62]. В 2024 г. фармацевтические компании инициировали третью фазу клинических испытаний данной комбинации для терапии НМРЛ. Успех мРНК-вакцин в этих испытаниях подчеркивает их высокий терапевтический потенциал, устраняющий ограничения традиционных низкомолекулярных препаратов

Проблемные вопросы и перспективы клинического использования НК

В связи с бурным развитием нанотехнологий ежегодно возрастает и объем исследований, направленных на разработку противоопухолевых НК. Однако лишь небольшая часть новых НК доходит до клинических испытаний. Согласно данным официальной регистрации (<https://clinicaltrials.gov>), только 24 терапевтических НК находятся на III фазе клинических испытаний (табл. 3) и лишь несколько препаратов одобрено к клиническому применению (табл. 4). Каждая отдельная НК имеет особые проблемы в своей клинической практике, но большинство сталкиваются с похожими проблемами, которые можно разделить на биологические, технологические и связанные с дизайном исследования [4, 5].

Биологические проблемы включают торможение биораспределения препарата из-за образования морфологических барьеров для проникновения в

Зарегистрированные с 2008 г. клинические исследования (третья фаза) препаратов НК
Clinical trials (phase III) of nanocomposities registered since 2008

Таблица 3/Table 3

Название НК препара- рага/ Name of NCs	Компания/ Company	Тип НК/действующее вещество/ дизайн использования/ NC type/active ingredient/design of use	Показания/ Indications	№ регистрации на clinicalTrial.gov/ Registration No.	Год начала ис- следования/ Data of study start	Год послед- него отчета/ Data of last report	Статус по послед- нему отчету/ Status as of last report)
NC 105	Nippon Kayaku Co., Ltd	Полимерная мицелла с паклитак- селом/ Polymeric micelle with paclitaxel	Метастатический или рецидивный рак молочной железы/ Metastatic or recurrent breast cancer	NCT01644890	2012	2019	Завершено/ Completed
		Наноуглеродные частицы для кон- трастирования во время операции/ Nanocarbon Particles for Contrast Enhancing During Surgical Resec- tion	Папиллярный рак щитовид- ной железы/ Papillary Thyroid Cancer	NCT06791005	2025	2025	Набор участни- ков/ Recruiting
Наночастицы углерода (наноал- маз)/ Carbon nanopar- ticles (nanodia- mond)	Hospital of Xi'an Jiaotong Univer- sity	Наноуглеродные частицы для кон- трастирования во время операции/ Nanocarbon Particles for Contrast Enhancing During Surgical Resec- tion	Колоректальный рак/ Colorectal Cancer	NCT04759820	2021	2023	Не указан/ Not specified
Наночастицы углерода/ Nanocarbon Par- ticles	Fudan University	Наночастицы	Рак молочной железы/ Breast cancer II-III B T1-4- N1-2M0	NCT00397761	2006	2021	Отозвано/ Withdrawn
Abraxane	Medstar Health Research Institute	Nanoparticle Albumin-Bound Pacli- taxel в сочетании с капецитабином/ Nanoparticle Albumin-Bound Pacli- taxel in combination with Capecit- abine	Рак молочной железы/ Breast cancer Luminal B/ HER-2	NCT03799692	2018	2019	Не указан/ None
Abraxane	Fudan University	Nanoparticle Albumin-Bound Pacli- taxel в сочетании с карбоплатином/ Nanoparticle Albumin-Bound Pa- clitaxel in combination with Carbo- platin	Рак молочной железы трине- гативный/ Triple negative breast cancer	NCT03799679	2018	2019	Не указан/ None
Abraxane (Nab-P)	Fudan University	Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel в сочетании с циклофос- фамидом/ Nanoparticle Albumin-Bound Pacli- taxel in combination with cyclophos- phamide	Злокачественные опухоли гепато-билиарной области и поджелудочной железы/ Malignant tumors of the hepa- tobiliary region and pancreas	NCT04060472	2019	2023	Не указан/ None
Abraxane (Nab-P)	Dong Wang, Third Military Medical Univer- sity	Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel в сочетании с оксалипла- тином/ Nanoparticle Albumin-Bound Pacli- taxel in combination with oxaliplatin					

Продолжение таблицы 3/Continuation of Table 3

Абрахана (Nab-P) Наночастицы суперпарамагнетика/ Superparamagnetic nanoparticles	German Breast Group	Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel в сочетании с неадьювантной химиотерапией/ Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel in combination with neoadjuvant chemotherapy	Первая линия терапии рака молочной железы/ First line therapy for breast cancer	NCT01583426	2012	2020	Завершено/ Completed
	Uppsala University	Подкожное введение наночастиц оксида железа перед операцией/ Subcutaneous administration of iron oxide nanoparticles before surgery	Детекция сторожевых лимфоузлов при оперативном лечении рака молочной железы/ Detection of sentinel lymph nodes during surgical removal of breast tumors	NCT04722692	2020	2023	Набор участников/ Recruiting
JNJ-90301900 (NBTXR3)	Johnson & Johnson Enterprise Innovation Inc	Суспензия инертных кристаллических частиц оксида гафния, предназначенная для генерации свободных радикалов кислорода и уничтожения раковых клеток после облучения/ A suspension of inert crystalline hafnium oxide particles designed to generate oxygen free radicals and kill cancer cells after ionizing radiation	Сенсибилизация к радиотерапии опухолей головы и шеи/ Sensitization to radiotherapy of head and neck tumors	NCT04892173	2021	2025	Набор участников/ Recruiting
Nab-paclitaxel	National Cancer Institute (NCI)	Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel в сравнении с иксабепилоном и бевацизумабом/ Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel in compared with ixabepilone and bevacizumab	Локальный рецидив рака молочной железы (IIIC и IV)/ Local recurrence of breast tumor (IIIC and IV)	NCT00785291	2008	2022	Завершено/ completed
Ferrotran® Ferumoxtran-10	Saving Patients' Lives Medical B.V.	Наночастицы оксида железа/ Iron Oxide Nanoparticles	Контрастирование метастазов в лимфоузлах при раке предстательной железы/ Contrasting Lymph Node Metastases in Prostate Cancer	NCT04261777	2020	2024	Продолжается/ Active, not recruiting
Абрахана (Nab Paclitaxel)	Shanghai Henlius Biotech	Nanoparticle Albumin Bound (Nab) Paclitaxel в сочетании с карбоплатином/ Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel in combination with carboplatin	Первая линия терапии немелкоклеточного рака легкого/ In the first line of non-small cell lung cancer	NCT04033354	2019	2023	Продолжается/ Active, not recruiting
NABPLAGEM	University Health Network, Toronto	Nanoparticle, Albumin-bound Paclitaxel is an albumin-stabilized nanoparticle	Рак поджелудочной железы с мутациями в генах <i>BRCA1/2</i> или <i>PALB2</i> / Pancreatic cancer with mutations in the <i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> genes	NCT06783140	2025	-	Подготовка Study Start, Actual

Окончание таблицы 3/End of Table 3

Abraxane (Nab-P)	Shengjing Hospital	Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel, проспективное исследование/ Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel, prospective study	Тринегативный рак молочной железы/ Triple negative breast cancer	NCT04137653	2021	2021	Набор участников/ Recruiting
		Nanoparticle Albumin Bound (Nab) Paclitaxel в сочетании с карлизумабом/ Nanoparticle Albumin Bound (Nab) Paclitaxel in combination with carilizumab	Локальная аденокарцинома желудка/ Localized gastric adenocarcinoma	NCT05610332	2022	–	Подготовка Study Start, Actual
		Nanoparticle Albumin Bound (Nab) Paclitaxel в сочетании с гемцитамином и цисплатином/ Nanoparticle Albumin Bound (Nab) Paclitaxel in combination with gemcitamine and cisplatin	Впервые выявленный рак билиарной системы/ Newly diagnosed biliary cancer	NCT03768414	2019	2024	Продолжается/ Active, not recruiting
NBTXR3	Nanobiotix	Суспензия инертных кристаллических частиц оксида гафния/ Suspension of inert crystalline particles of hafnium oxide	Сенсибилизация при радиотерапии сарком мягких тканей/ Sensitization in radiotherapy for soft tissue sarcoma	NCT02379845	2012	2021	Завершено/ Completed

Примечание: таблица составлена авторами.
Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Лекарственные препараты на основе НК в онкологической практике
NK-based medicines in oncological practice

Название препарата/ Name of the drug	Химическая основа НК/ Chemical basis NC	Лекарственное вещество/ Medicinal substance	Компания- производитель/ Manufacturer	Показания/ Indications	Год выпуска на рынок/ Year for market
Лекарственные препараты, допущенные для клинического применения/Medicines approved for clinical use					
Doxil	Липосомы + полиэтиленгликоль (ПЭГ)/ Liposomes + polyethyleneglycol (PEG)	Доксорубин/ Doxorubicin	Janssen	Рак яичников/ Ovarian cancer	1995
	Липосомы/Liposomes	Даунорубин/ Daunorubicin	Galen US Inc	Саркома Капоши/ Kaposi's sarcoma	1996
Eligard	Полимерная НЧ на основе полимолочно-гликолевой кислоты/Polymer NP based on polylactic-glycolic acid	Леупролидина ацетат/ Leuprolidine acetate	Tolmar	Рак предстательной железы/ Prostate cancer	2002

Продолжение таблицы 4/Continuation of Table 4

Abraxane	Наночастицы альбумина/ Albumin Nanoparticles	Паклитаксель/ Paclitaxel	Celgene	Рак молочной железы/ Breast cancer	2005
Genexol PM	Полимерная НЧ на основе метоксиполи(этиленгликоль)-поли(лактоид)/ Polymeric nanoparticle based on methoxy-poly(ethylene glycol)-poly(lactide)	Паклитаксель/ Paclitaxel	Samyang Corporation	Рак молочной железы/ Breast cancer	2007
Mepract	Липосомы/ Liposomes	Мифамуртид/ mifamuride tripeptide phosphatidylethanolamine)	Takeda France SAS	Остеосаркома/ Osteosarcoma	2009
Feraheme	Супермагнитные наночастицы Fe ₃ N ₂ O ₄ с полисахаридной оболочкой/ Supermagnetic Fe ₃ N ₂ O ₄ nanoparticles with a polysaccharide shell	Ферумокситол/ Ferumoxitol	COVIS/Sandoz	Железодифицитная анемия и МРТ-контраст/ Iron deficiency anemia and MRI contrast	2009/2021
Marqibo	Липосомы/ Liposomes	Винкристин/ Vincristine	Talon Therapeutics Inc.	Острый лимфолейкоз/ Acute lymphocytic leukemia	2012
Onivyde	Липосомы/ Liposomes	Иринотекан/Irinotecan	Merrimack	Рак поджелудочной железы/ Pancreatic cancer	2015
Vyxeos	Липосомы/ Liposomes	Цитарабин + даунорубин/ Cytarabine + daunorubicin	Jazz Pharmaceuticals plc	Острый миелолейкоз/ Acute myelogenous leukemia	2017
Примеры аутологичных противоопухолевых вакцин, одобренных для клинических исследований/ Examples of autologous tumor vaccines approved for clinical trials					
HybriCell	Гибридные аутологичные дендритные клетки, слитые с клетками меланомы/ Hybrid autologous dendritic cells fused with melanoma cells)	Неоантигены, специфичные для опухолевых клеток пациентов/ Neoantigens specific to patient tumor cells	Jose Alexandre Barbuto	Меланома/ Melanoma	2004
DCVax-Brain	Аутологичные антигенпрезентирующие клетки, активированные лизатом опухолевых клеток/ Autologous antigen-presenting cells activated by tumor cell lysate)/	Неоантигены, специфичные для опухолевых клеток пациентов/ Neoantigens specific to patient tumor cells	Northwest Biotherapeutics, Inc	Глиобластома/ Glioblastoma	2007

Аутологичные антигенпрезентирующие клетки, активированные PA2024 (слигтый протеин из простатической кислотой фосфатазы и GM-CSF/Autologous antigen-presenting cells activated by PA2024 (a fusion protein of prostatic acid phosphatase and GM-CSF	Sipuleucel-T	Неоантигены, специфичные для опухолевых клеток пациентов/Neoantigens specific to patient tumor cells	Dendreon Corporation,	Рак предстательной железы/ Prostate cancer	2010
Аутологичные антигенпрезентирующие клетки, активированные Липоплекс с мРНК/Autologous antigen presenting cells activated Lipoplex (SLNs) with mRNA	Цевумеран/Autogene cevumeran	До 20 неоантигенов опухолевых клеток пациентов/ Up to 20 neoantigens of tumor cells of patients	BioNTech + Genentech	Рак поджелудочной железы/ Pancreatic cancer	2023
Липоплекс (SLNs) с мРНК/Lipoplex (SLNs) with mRNA	НК mRNA-4157/V940	34 мРНК транскрипта неоантигенов опухолевых клеток пациентов/ 34 mRNA neoantigen's transcripts of tumor cells	Moderna + Merck	Меланома/ Melanoma	2023

Примечание: таблица составлена авторами.
Note: created by the authors.

МСЗНО, а также весьма вариабельные механизмы деградации НК в организме. В случае внутривенного введения могут наблюдаться существенные вариации в удержании НК лекарственного средства и, соответственно, уровне его проникновения к целевым клеткам. Вероятно, магнитные НК могут быть использованы для преодоления этой проблемы при использовании трехмерных магнитных полей для управления их движением в организме.

Несмотря на то, что НК состоят из исходно биобезопасных материалов, конструкция в целом может приобретать плохо прогнозируемую токсичность из-за таких факторов, как размер и форма частиц, общая площадь поверхности, растворимость и агломерация. Известно, что НК могут оседать в нормальных тканях с воспалительными, окислительными и цитотоксическими последствиями. Здоровые клетки часто страдают от свободных радикалов, генерируемых НК, содержащими металл. Варианты НК с более биосовместимыми веществами, такими как хитозан, и материалами, которые распадаются после облучения инфракрасным светом, могут стать потенциальным решением.

Еще одна проблема биораспределения НК – это их поглощение фагоцитирующими макрофагами. Попытки покрытия НК материалами, которые предотвращают образование «короны» за счет собственных белков крови, не показали существенных результатов. В настоящее время для влияния на функцию макрофагов и перепрограммирование в МСЗНО в качестве стратегии защиты от неспецифического фагоцитоза выбраны воздействия НК на сигнальные пути «не ешь меня: CD47-SIRPα».

Технологические проблемы относятся к возможностям масштабирования производства. Большинство НК, которые используются в исследованиях *in vivo* и *in vitro*, обычно производятся небольшими партиями, а масштабирование довольно часто технологически сложно осуществимо либо очень затратно. Прогнозирование клинической эффективности на этапе конструирования НК с учетом технологических возможностей производства является наиболее сложной задачей. Использование математического моделирования на основе экспериментальных результатов при имитации биологических параметров МСЗНО, например в модели «органы-на-чипах», а также потенциала систем искусственного интеллекта в анализе накопленной базы знаний могут улучшить прогнозы эффективности и производительности НК уже на начальном уровне разработки.

Проблемы дизайна клинических исследований, такие как размер популяции, цель и время воздействия, могут в значительной степени нивелировать потенциально позитивный эффект препаратов. Серьезной проблемой является то, что до сих пор НК практически никогда не используются в качестве терапии первой линии, где могли бы максимально проявиться их терапевтические эффекты, а в

случае применения принципов персонализированной медицины должны исполняться требования к особому формату клинического исследования единственного случая ($n=1$). При этом для индивидуального прогнозирования альтернативных вариантов терапии необходимо учитывать множество факторов, таких как коморбидность, генетические особенности пациента и его опухоли, анализ прошлых медицинских историй и т.д.

Заключение

Разработка и внедрение в клиническую практику НК определяют перспективные тренды развития лечения ЗНО, дополняя и улучшая традиционные подходы хирургических методов, химиотерапии, лучевой терапии и иммунотерапии. Использование НК повышает стабильность противоопухолевых средств в циркуляции, обеспечивает их контролируемое высвобождение в зоне МСЗНО и позволяет воздействовать на противоопухолевый иммунный ответ. Вместе с тем, по сравнению с огромным количеством экспериментальных исследований в клинической практике используется только несколько препаратов на основе НК. Существующие

проблемы практического применения НК связаны с необходимостью решения вопросов их более долговременной стабильности в организме, дальнейшим повышением эффективности и преодолением развития резистентности. Присущая некоторым материалам-носителям и продуктам их разложения токсичность создает дополнительные проблемы с безопасностью. Во многом решение этих проблем зависит от правильного выбора подходящих материалов-носителей для НК в конкретной клинической ситуации, оптимизации и масштабирования производственных технологий. Ключевая область будущих исследований будет сосредоточена на интеграции противоопухолевых препаратов и фотосенсибилизаторов в многофункциональные НК, что позволит использовать синергетические методы лечения. Немаловажную роль НК играют в технологиях производства противоопухолевых вакцин, в том числе для трансмембранного переноса пептидов и нуклеиновых кислот. Разработка эффективных, безопасных и многофункциональных НК является важнейшей перспективной задачей современной фармакологии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fan D., Cao Y., Cao M., Wang Y., Cao Y., Gong T. Nanomedicine in cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 8(1): 293. doi: 10.1038/s41392-023-01536-y.
2. Становая А., Жогла В., Галец-Буй И., Лозникова С., Шербин Д. Наночастицы в терапии злокачественных новообразований. Наука и инновации. 2023; 1(4): 77–83. [Stanovaya A., Zhogla V., Galets-Buy I., Loznikova S., Shcherbin D. Nanoparticles in the treatment of malignant neoplasms. *Science and Innovations.* 2023; 1(4): 77–83. (in Russian).] doi: 10.29235/1818-9857-2023-04-77-83. EDN: SECHOR.
3. Egwu C.O., Alope C., Orwe K.T., Umoke C.I., Nwafor J., Eyo R.A., Chukwu J.A., Ufebe G.O., Ladokun J., Audu D.T., Agwu A.O., Obasi D.C., Okoro C.O. Nanomaterials in Drug Delivery: Strengths and Opportunities in Medicine. *Molecules.* 2024; 29(11): 2584. doi: 10.3390/molecules29112584.
4. Sun L., Liu H., Ye Y., Lei Y., Islam R., Tan S., Tong R., Miao Y.B., Cai L. Smart nanoparticles for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 8(1): 418. doi: 10.1038/s41392-023-01642-x.
5. Gavas S., Quazi S., Karpiński T.M. Nanoparticles for Cancer Therapy: Current Progress and Challenges. *Nanoscale Res Lett.* 2021; 16(1): 173. doi: 10.1186/s11671-021-03628-6.
6. Yao Y., Zhou Y., Liu L., Xu Y., Chen Q., Wang Y., Wu S., Deng Y., Zhang J., Shao A. Nanoparticle-Based Drug Delivery in Cancer Therapy and Its Role in Overcoming Drug Resistance. *Front Mol Biosci.* 2020; 7: 193. doi: 10.3389/fmolb.2020.00193.
7. Liu X., Li M., Woo S. Subcellular Drug Distribution: Exploring Organelle-Specific Characteristics for Enhanced Therapeutic Efficacy. *Pharmaceutics.* 2024; 16(9): 1167. doi: 10.3390/pharmaceutics16091167.
8. Sharifi M., Cho W.C., Ansariesfahani A., Tarharoudi R., Malekisarvar H., Sari S., Bloukh S.H., Edis Z., Amin M., Gleghorn J.P., Hagen T.L.M.T., Falahati M. An Updated Review on EPR-Based Solid Tumor Targeting Nanocarriers for Cancer Treatment. *Cancers (Basel).* 2022; 14(12): 2868. doi: 10.3390/cancers14122868.
9. Anderson N.M., Simon M.C. The tumor microenvironment. *Curr Biol.* 2020; 30(16): R921–R925. doi: 10.1016/j.cub.2020.06.081.
10. Tie Y., Tang F., Wei Y.Q., Wei X.W. Immunosuppressive cells in cancer: mechanisms and potential therapeutic targets. *J Hematol Oncol.* 2022; 15(1): 61. doi: 10.1186/s13045-022-01282-8.
11. Ciepla J., Smolarczyk R. Tumor hypoxia unveiled: insights into microenvironment, detection tools and emerging therapies. *Clin Exp Med.* 2024; 235. doi: 10.1007/s10238-024-01501-1.
12. Джалилова Д.Ш., Макарова О.В. HIF-опосредованные механизмы взаимосвязи устойчивости к гипоксии и опухолевого роста (обзор). Биохимия. 2021; 86(10): 1403–22. [Dzhalilova D.S., Makarova O.V. HIF-dependent mechanisms of relationship between hypoxia tolerance and tumor development. *Biochemistry.* 2021; 86(10): 1403–22. (in Russian).] doi: 10.31857/S0320972521100018. EDN: XCYACK.
13. Yan Y., Li H., Yao H., Cheng X. Nanodelivery Systems Delivering Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha Short Interfering RNA and Antisense Oligonucleotide for Cancer Treatment. *Front. Nanotechnol.* 2022; 4: 932976–93. doi: 10.3389/fnano.2022.932976.
14. Zi Y., Yang K., He J., Wu Z., Liu J., Zhang W. Strategies to enhance drug delivery to solid tumors by harnessing the EPR effects and alternative targeting mechanisms. *Adv Drug Deliv Rev.* 2022; 188: 114449. doi: 10.1016/j.addr.2022.114449.
15. Ding H., Tan P., Fu S., Tian X., Zhang H., Ma X., Gu Z., Luo K. Preparation and application of pH-responsive drug delivery systems. *J Control Release.* 2022; 348: 206–38. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.05.056.
16. Wang X., Zhang H., Chen X., Wu C., Ding K., Sun G., Luo Y., Xiang D. Overcoming tumor microenvironment obstacles: Current approaches for boosting nanodrug delivery. *Acta Biomater.* 2023; 166: 42–68. doi: 10.1016/j.actbio.2023.05.043.
17. Sharifi M., Cho W.C., Ansariesfahani A., Tarharoudi R., Malekisarvar H., Sari S., Bloukh S.H., Edis Z., Amin M., Gleghorn J.P., Hagen T.L.M.T., Falahati M. An Updated Review on EPR-Based Solid Tumor Targeting Nanocarriers for Cancer Treatment. *Cancers (Basel).* 2022; 14(12): 2868. doi: 10.3390/cancers14122868.
18. Gholami A., Mohkam M., Soleimanian S., Sadraei M., Lauto A. Bacterial nanotechnology as a paradigm in targeted cancer therapeutic delivery and immunotherapy. *Microsyst Nanoeng.* 2024; 10: 113. doi: 10.1038/s41378-024-00743-z.
19. Dutta B., Barick K.C., Hassan P.A. Recent advances in active targeting of nanomaterials for anticancer drug delivery. *Adv Colloid Interface Sci.* 2021; 296: 102509. doi: 10.1016/j.cis.2021.102509.
20. Акентьева Н.П., Топунов А.Ф. Роль пептидов в тераностике онкологических заболеваний: монография. М., 2021. 172 с. [Akentieva N.P., Topunov A.F. The role of peptides in theranostics of oncological diseases. Moscow, 2021. 172 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-907366-48-0. EDN: HLNAQM.
21. Beach M.A., Nayanathara U., Gao Y., Zhang C., Xiong Y., Wang Y., Such G.K. Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery. *Chem Rev.* 2024; 124(9): 5505–616. doi: 10.1021/acs.chemrev.3c00705.
22. Dilliard S.A., Cheng Q., Siegwart D.J. On the mechanism of tissue-specific mRNA delivery by selective organ targeting nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021; 118(52): e2109256118. doi: 10.1073/pnas.2109256118.
23. Liu C., Zhang L., Zhu W., Guo R., Sun H., Chen X., Deng N. Barriers and Strategies of Cationic Liposomes for Cancer Gene Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020; 18: 751–64. doi: 10.1016/j.omtm.2020.07.015.
24. Zhang D., Wang G., Yu X., Wei T., Farbiak L., Johnson L.T., Taylor A.M., Xu J., Hong Y., Zhu H., Siegwart D.J. Enhancing CRISPR/Cas gene editing through modulating cellular mechanical properties for cancer therapy. *Nat Nanotechnol.* 2022; 17(7): 777–87. doi: 10.1038/s41565-022-01122-3.

25. Rao L., Zhao S.K., Wen C., Tian R., Lin L., Cai B., Sun Y., Kang F., Yang Z., He L., Mu J., Meng Q.F., Yao G., Xie N., Chen X. Activating Macrophage-Mediated Cancer Immunotherapy by Genetically Edited Nanoparticles. *Adv Mater.* 2020; 32(47): e2004853. doi: 10.1002/adma.202004853.
26. Wang D., Dong H., Li M., Cao Y., Yang F., Zhang K., Dai W., Wang C., Zhang X. Erythrocyte-Cancer Hybrid Membrane Camouflaged Hollow Copper Sulfide Nanoparticles for Prolonged Circulation Life and Homotypic-Targeting Photothermal/Chemotherapy of Melanoma. *ACS Nano.* 2018; 12(6): 5241–52. doi: 10.1021/acsnano.7b08355.
27. Li S., Lu Z., Wu S., Chu T., Li B., Qi F., Zhao Y., Nie G. The dynamic role of platelets in cancer progression and their therapeutic implications. *Nat Rev Cancer.* 2024; 24(1): 72–87. doi: 10.1038/s41568-023-00639-6.
28. Li X., Hu L., Tan C., Wang X., Ran Q., Chen L., Li Z. Platelet-promoting drug delivery efficiency for inhibition of tumor growth, metastasis, and recurrence. *Front Oncol.* 2022; 12: 983874. doi: 10.3389/fonc.2022.983874.
29. Huang H., Wang X., Gao Z., Bao H., Yuan X., Chen C., Xia D., Wang X. A Platelet-Powered Drug Delivery System for Enhancing Chemotherapy Efficacy for Liver Cancer Using the Trojan Horse Strategy. *Pharmaceutics.* 2024; 16(7): 905. doi: 10.3390/pharmaceutics16070905.
30. Tian J., Gao M., Zhu J., Xu H., Ji H., Xia D., Wang X. Platelets camouflaged nanovehicle improved bladder cancer immunotherapy by triggering pyroptosis. *Theranostics.* 2024; 14(17): 6692–707. doi: 10.7150/thno.99040.
31. Wang J., Zhu M., Nie G. Biomembrane-based nanostructures for cancer targeting and therapy: From synthetic liposomes to natural biomembranes and membrane-vesicles. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021; 178: 113974. doi: 10.1016/j.addr.2021.113974.
32. Zocchi M.R., Tosetti F., Benelli R., Poggi A. Cancer Nanomedicine Special Issue Review Anticancer Drug Delivery with Nanoparticles: Extracellular Vesicles or Synthetic Nanobeads as Therapeutic Tools for Conventional Treatment or Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2020; 12(7): 1886. doi: 10.3390/cancers12071886.
33. Yong T., Zhang X., Bie N., Zhang H., Zhang X., Li F., Hakeem A., Hu J., Gan L., Santos H.A., Yang X. Tumor exosome-based nanoparticles are efficient drug carriers for chemotherapy. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 3838. doi: 10.1038/s41467-019-11718-4.
34. Qu N., Song K., Ji Y., Liu M., Chen L., Lee R.J., Teng L. Albumin Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems. *Int J Nanomedicine.* 2024; 19: 6945–80. doi: 10.2147/IJN.S467876.
35. Delfi M., Sartorius R., Ashrafzadeh M., Sharifi E., Zhang Y., de Berardinis P., Zarrabi A., Varma R.S., Tay F.R., Smith B.R., Makvandi P. Self-assembled peptide and protein nanostructures for anti-cancer therapy: Targeted delivery, stimuli-responsive devices and immunotherapy. *Nano Today.* 2021; 38: 101119. doi: 10.1016/j.nantod.2021.101119.
36. Hong F., Zhang F., Liu Y., Yan H. DNA Origami: Scaffolds for Creating Higher Order Structures. *Chem Rev.* 2017; 117(20): 12584–640. doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00825.
37. Fan Q., Li Z., Yin J., Xie M., Cui M., Fan C., Wang L., Chao J. Inhalable pH-responsive DNA tetrahedron nanoplateform for boosting anti-tumor immune responses against metastatic lung cancer. *Biomaterials.* 2023; 301: 122283. doi: 10.1016/j.biomaterials.2023.122283.
38. Zhang T., Tian T., Zhou R., Li S., Ma W., Zhang Y., Liu N., Shi S., Li Q., Xie X., Ge Y., Liu M., Zhang Q., Lin S., Cai X., Lin Y. Design, fabrication and applications of tetrahedral DNA nanostructure-based multifunctional complexes in drug delivery and biomedical treatment. *Nat Protoc.* 2020; 15(8): 2728–57. doi: 10.1038/s41596-020-0355-z.
39. Hheidari A., Mohammadi J., Ghodousi M., Mahmoodi M., Ebrahimi S., Pishbin E., Rahdar A. Metal-based nanoparticle in cancer treatment: lessons learned and challenges. *Front Bioeng Biotechnol.* 2024; 12: 1436297. doi: 10.3389/fbioe.2024.1436297.
40. Гуляев Ю.В., Таранов И.В., Хомутов Г.Б., Кокиаров Ю.А. Магнитные наночастицы оксидов железа в медицинской радиоэлектронике. *Журнал радиоэлектроники.* 2023; 12. [Gulyaev Yu.V., Taranov I.V., Khomutov G.B., Koksharov Yu.A. Magnetic nanoparticles of iron oxides in medical radioelectronics. *Journal of Radio Electronics.* 2023; 12. (in Russian)]. doi: 10.30898/1684-1719.2023.12.6. EDN: EQVDUB.
41. Li Y., Zhang P., Tang W., McHugh K.J., Kershaw S.V., Jiao M., Huang X., Kalytchuk S., Perkinson C.F., Yue S., Qiao Y., Zhu L., Jing L., Gao M., Han B. Bright, Magnetic NIR-II Quantum Dot Probe for Sensitive Dual-Modality Imaging and Intensive Combination Therapy of Cancer. *ACS Nano.* 2022; 16(5): 8076–94. doi: 10.1021/acsnano.2c01153.
42. Li Y., Zhou J., Wang L., Xie Z. Endogenous Hydrogen Sulfide-Triggered MOF-Based Nanoenzyme for Synergic Cancer Therapy. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2020; 12(27): 30213–20. doi: 10.1021/acsmi.0c08659.
43. Xiao W., Zhao L., Sun Y., Yang X., Fu Q. Stimuli-Responsive Nanoradiosensitizers for Enhanced Cancer Radiotherapy. *Small Methods.* 2024; 8(1): e2301131. doi: 10.1002/smt.202301131.
44. Bonvalot S., Rutkowski P.L., Thariat J., Carrere S., Ducassou S., Sunyach M.P., Agoston P., Hong A., Mervoyer A., Rastrelli M., Moreno V., Li R.K., Tiangco B., Herraes A.C., Gronchi A., Mangel L., Sy-Ortin T., Hohenberger P., de Baère T., Le Cesne A., Helfre S., Saada-Bouid E., Borkowski A., Anghel R., Co A., Gebhart M., Kantor G., Montero A., Loong H.H., Vergès R., Lapeire L., Dema S., Kacso G., Austen L., Moureau-Zabotto L., Servois V., Wardelmann E., Terrier P., Lazar A.J., Bovée J.V.M.G., Le Pêcheux C., Papai Z. NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act. In. Sarc): a multicentre, phase 2-3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 8: 1148–59. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30326-2.
45. Gong L., Zhang Y., Zhao J., Zhang Y., Tu K., Jiao L., Xu Q., Zhang M., Han S. All-In-One Biomimetic Nanoplateform Based on Hollow Polydopamine Nanoparticles for Synergistically Enhanced Radiotherapy of Colon Cancer. *Small.* 2022; 18(41): e2205198. doi: 10.1002/smll.202205198.
46. Feng L., Chen M., Li R., Zhou L., Wang C., Ye P., Hu X., Yang J., Sun Y., Zhu Z., Fang K., Chai K., Shi S., Dong C. Biodegradable oxygen-producing manganese-chelated metal organic frameworks for tumor-targeted synergistic chemo/photothermal/ photodynamic therapy. *Acta Biomater.* 2022; 138: 463–77. doi: 10.1016/j.actbio.2021.10.032.
47. van Keulen S., Hom M., White H., Rosenthal E.L., Baik F.M. The Evolution of Fluorescence-Guided Surgery. *Mol Imaging Biol.* 2023; 25(1): 36–45. doi: 10.1007/s11307-022-01772-8.
48. Mainini F., Eccles M.R. Lipid and Polymer-Based Nanoparticle siRNA Delivery Systems for Cancer Therapy. *Molecules.* 2020; 25(11): 2692. doi: 10.3390/molecules25112692.
49. Liu Y., Wen Y., Chen X., Zhu X., Yu Q., Gong Y., Yuan G., Liu J., Qin X. Inflammation-responsive functional Ru nanoparticles combining a tumor-associated macrophage repolarization strategy with phototherapy for colorectal cancer therapy. *J Mater Chem B.* 2019; 7(40): 6210–23. doi: 10.1039/c9tb01613a.
50. Sato K., Sato N., Xu B., Nakamura Y., Nagaya T., Choyke P.L., Hasegawa Y., Kobayashi H. Spatially selective depletion of tumor-associated regulatory T cells with near-infrared photoimmunotherapy. *Sci Transl Med.* 2016; 8(352): 352ra110. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf6843.
51. Liu T., Yao W., Sun W., Yuan Y., Liu C., Liu X., Wang X., Jiang H. Components, Formulations, Deliveries, and Combinations of Tumor Vaccines. *ACS Nano.* 2024; 18(29): 18801–33. doi: 10.1021/acsnano.4c05065.
52. Laureano R.S., Sprooten J., Vanmeerbeerk I., Borras D.M., Govaerts J., Naulaerts S., Berneman Z.N., Beuselink B., Bol K.F., Borst J., Coosemans A., Datsi A., Fučíková J., Kinget L., Neyns B., Schreibeit G., Smits E., Sorg R.V., Spisek R., Thielemans K., Tuytens S., de Vleeschouwer S., de Vries I.J.M., Xiao Y., Garg A.D. Trial watch: Dendritic cell (DC)-based immunotherapy for cancer. *Oncoimmunology.* 2022; 11(1): 2096363. doi: 10.1080/2162402X.2022.2096363.
53. Besse B., Felip E., Garcia Campelo R., Cobo M., Mascaux C., Madroszyk A., Cappuzzo F., Hilgers W., Romano G., Denis F., Viteri S., Debieve D., Galetta D., Baldini E., Razaq M., Robinet G., Maio M., Delmonte A., Roch B., Masson P., Schuette W., Zer A., Remon J., Costantini D., Vasseur B., Dziadziuszko R., Giaccone G. ATALANTE-1 study group. Randomized open-label controlled study of cancer vaccine OSE2101 versus chemotherapy in HLA-A2-positive patients with advanced non-small-cell lung cancer with resistance to immunotherapy: ATALANTE-1. *Ann Oncol.* 2023; 34(10): 920–33. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.006.
54. Ding Z., Li Q., Zhang R., Xie L., Shu Y., Gao S., Wang P., Su X., Qin Y., Wang J., Fang J., Zhu Z., Xia X., Wei G., Wang H., Qian H., Guo X., Gao Z., Wang Y., Wei Y., Xu Q., Xu H., Yang L. Personalized neoantigen pulsed dendritic cell vaccine for advanced lung cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6(1): 26. doi: 10.1038/s41392-020-00448-5.
55. Sun H., Zhang Y., Wang G., Yang W., Xu Y. mRNA-Based Therapeutics in Cancer Treatment. *Pharmaceutics.* 2023; 15(2): 622. doi: 10.3390/pharmaceutics15020622.
56. Старостина Е.В., Низоленько Л.Ф., Карпенко Л.И., Ильичев А.А. Противораковые мРНК-вакцины на основе неоантигенов. *Сибирский онкологический журнал.* 2024; 23(6): 149–58. [Starostina E.V., Nizolenko L.F., Karpenko L.I., Ilyichev A.A. Antitumor mRNA vaccines based on neoantigens. *Siberian Journal of Oncology.* 2024; 23(6): 149–58. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-149-158. EDN: YKGUBZ.
57. Aikins M.E., Xu C., Moon J.J. Engineered Nanoparticles for Cancer Vaccination and Immunotherapy. *Acc Chem Res.* 2020; 53(10): 2094–2105. doi: 10.1021/acs.accounts.0c00456.
58. Palmer C.D., Rappaport A.R., Davis M.J., Hart M.G., Scallan C.D., Hong S.J., Gitlin L., Kraemer L.D., Kounlavouris S., Yang A., Smith L., Schenk D., Skoberne M., Taqechel K., Marrali M., Jaroslavsky J.R., Ngeen C.N., Maloney E., Zhou R., Navarro-Gomez D., Greene A.C., Grotenbreg G., Greer R., Blair W., Cao M.D., Chan S., Bae K., Spira A.I., Roychowdhury S., Carbone D.P., Henick B.S., Drake C.G., Solomon B.J., Ahn D.H., Mahipal A., Maron S.B., Johnson B., Rousseau R., Yelensky R., Liao C.Y., Catenacci D.V.T., Allen A., Ferguson A.R., Jooss K. Individualized, heterologous chimpanzee adenovirus and self-amplifying mRNA

neoantigen vaccine for advanced metastatic solid tumors: phase 1 trial interim results. *Nat Med.* 2022; 28(8): 1619–29. doi: 10.1038/s41591-022-01937-6.

59. Li H., Peng K., Yang K., Ma W., Qi S., Yu X., He J., Lin X., Yu G. Circular RNA cancer vaccines drive immunity in hard-to-treat malignancies. *Theranostics.* 2022; 12(14): 6422–36. doi: 10.7150/thno.77350.

60. Tockary T.A., Abbasi S., Matsui-Masai M., Hayashi A., Yoshinaga N., Boonstra E., Wang Z., Fukushima S., Kataoka K., Uchida S. Comb-structured mRNA vaccine tethered with short double-stranded RNA adjuvants maximizes cellular immunity for cancer treatment. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023; 120(29): e2214320120. doi: 10.1073/pnas.2214320120.

61. Rojas L.A., Sethna Z., Soares K.C., Olcese C., Pang N., Patterson E., Lihm J., Ceglia N., Guasp P., Chu A., Yu R., Chandra A.K., Waters T., Ruan J., Amisaki M., Zeboudj A., Odgerel Z., Payne G., Derhovanessian E., Müller F., Rhee I., Yadav M., Dobrin A., Sadelain M., Luksza M., Cohen N., Tang L., Basturk O., Gönen M., Katz S., Do R.K., Epstein A.S., Momtaz P., Park W., Sugarman R., Varghese A.M., Won E., Desai A., Wei A.C., D'Angelica M.I., Kingham T.P., Mellman I., Merghoub T., Wolchok J.D., Sa-

hin U., Türeci Ö., Greenbaum B.D., Jarnagin W.R., Drebin J., O'Reilly E.M., Balachandran V.P. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature.* 2023; 618(7963): 144–50. doi: 10.1038/s41586-023-06063-y.

62. Weber J.S., Carlino M.S., Khattak A., Meniawy T., Ansstas G., Taylor M.H., Kim K.B., McKean M., Long G.V., Sullivan R.J., Faries M., Tran T.T., Cowey C.L., Pecora A., Shaheen M., Segar J., Medina T., Atkinson V., Gibney G.T., Luke J.J., Thomas S., Buchbinder E.I., Healy J.A., Huang M., Morrissey M., Feldman I., Sehgal V., Robert-Tissot C., Hou P., Zhu L., Brown M., Aanur P., Meehan R.S., Zaks T. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *Lancet.* 2024; 403(10427): 632–44. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00268-7.

Поступила/Received 05.06.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 16.06.2025

Принята к публикации/Accepted 01.11.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ольховский Игорь Алексеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; директор, Красноярский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; доцент кафедры кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 6043-6126. ORCID: 0000-0003-2311-2219.

Зуков Руслан Александрович, доктор медицинских наук, главный врач, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 3632-8415. ORCID: 0000-0002-7210-3020.

Столяр Марина Александровна, лаборант, ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 1258-1072. ORCID: 0000-0002-8037-9844.

Li Suping, Лаборатория Китайской академии наук по изучению биомедицинских эффектов наноматериалов и нанобезопасности, Наноцентр передового опыта Китайской академии наук Национального центра нанонауки и технологий (г. Пекин, Китай). ORCID: 0000-0002-0294-8861.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ольховский Игорь Алексеевич: концепция и дизайн, анализ литературы, сбор данных, написание текста статьи.

Зуков Руслан Александрович: анализ литературы по теме обзора.

Столяр Марина Александровна: написание и редактирование статьи.

Li Suping: разработка концепции научной работы, анализ публикаций, написание текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-15-00094, <https://rscf.ru/project/25-15-00094/>.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Igor A. Olkhovskiy, MD, PhD, Senior Researcher, Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Director, Krasnoyarsk branch of the National Medical Research Center for Hematology; Assistant Professor, Department of Cardiology, Functional and Clinical Laboratory Diagnostics, Institute of Postgraduate Education, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID: 0000-0003-2311-2219.

Ruslan A. Zukov, MD, DSc, Chief Physician, A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center; Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a PO Course, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7210-3020.

Marina A. Stolyar, Laboratory Assistant, Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Krasnoyarsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8037-9844.

Suping Li, CAS Key Laboratory for Biomedical Effects of Nanomaterials and Nanosafety, CAS Center of Excellence in Nanoscience, National Center for Nanoscience and Technology (Beijing, China). ORCID: 0000-0002-0294-8861

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Igor A. Olkhovskiy: conception and design, analysis of the literature, writing of the manuscript, data collection.

Ruslan A. Zukov: analysis of the literature on the topic of the review.

Marina A. Stolyar: writing of the manuscript, editing.

Suping Li: study conception, analysis of the literature, writing of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This research was funded by the Russian Science Foundation No. 25-15-00094, <https://rscf.ru/project/25-15-00094/>.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.