

АДРЕСНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ В ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Х. Хумаири¹, О.В. Островский¹, Е.В. Зыкова¹, Д.Л. Сперанский²

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

²ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»

В статье представлен анализ исследований, систематизирующий состояние и направления развития в создании систем адресной доставки противоопухолевых препаратов применительно к лечению рака молочной железы. Последовательно рассмотрены системы доставки, сконструированные на основе естественных и искусственных липосом, наночастиц различной природы, полимеры, а также дендримерные структуры. Применительно к каждому классу платформ представлены сведения об особенностях строения и функциональных свойств носителей, об успешных примерах их использования для лечения рака молочной железы на различных стадиях доклинических и клинических испытаний. Указаны наиболее вероятные направления прогресса в разработке новых систем адресной доставки противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: системы доставки лекарств, адресная терапия, наномедицина, липосомы, наночастицы, дендримеры, рак молочной железы.

DOI 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-12-16

TARGETED DRUG DELIVERY SYSTEMS IN BREAST CANCER CHEMOTHERAPY

A.H. Al-Humairi¹, O.V. Ostrovsky¹, E.V. Zyкова¹, D.L. Speransky²

¹FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation;

²SBIH «Volgograd regional clinical oncology center»

The article presents a review, systematizing the state and directions of development in the fabrication of targeted drug delivery systems in relation to the treatment of breast cancer. Drug delivery systems constructed on the basis of natural and artificial liposomes, nanoparticles of various nature, polymers, and dendrimer structures are consistently considered. For each class of platforms, information is provided on the features of the structure and functional properties of carriers, on successful examples of their use for the treatment of breast cancer at various stages of preclinical and clinical trials. The most probable directions to achieve a progress in the development of new systems for targeted delivery of antitumor drugs are shown.

Key words: drug delivery systems, targeted therapy, nanomedicine, liposomes, nanoparticles, dendrimers, breast cancer.

Злокачественные новообразования являются одной из главных причин смертности от заболеваний, а рак молочной железы относится к наиболее опасным видам рака среди женщин. Пятилетняя выживаемость женщин с диагнозом метастатического рака молочной железы составляет чуть менее 30 % [6].

Несмотря на то, что для лечения рака используется множество подходов, включая хирургические и лучевые, химиотерапия активно используется на всех стадиях лечения рака молочной железы, в том числе в составе комбинированных схем. Для метастатического рака химиотерапия становится методом выбора [25].

Будучи одним из наиболее эффективных способов лечения, химиотерапия имеет ряд объективных недостатков и ограничений, самым критичным из которых является развитие лекарственной устойчивости. В основе возникновения этого феномена лежат особенности васкуляризации и трехмерной организации опухолевой ткани, ограничивающие поступление препарата к раковым клеткам за счет гидродинамических (насосных) и биохимических (не насосных) механизмов. Сами

химиопрепараты обладают относительно низкой селективностью в отношении раковых клеток [10, 15].

Как итог, ключевые цитотоксические препараты (доксорубин, винорелбин, гемцитабин, паклитаксел, пеметрексед, соли платины, этопозид и иринотекан), используемые для лечения метастатического рака молочной железы, имеют умеренную эффективность, с продолжением лечения обычно наблюдается прогрессирование рака на фоне развития лекарственной устойчивости. Попытка преодолеть эту ситуацию путем повышения дозы лимитирована токсическими эффектами препаратов на здоровые клетки во многих органах и тканях [18, 19, 21, 22].

Вектор развития в повышении эффективности химиотерапии злокачественных опухолей находится в рамках так называемой персонализированной точной медицины (precision personified medicine). В настоящее время в этом направлении доминируют два основных подхода: использование адресной (таргетной) терапии, когда лекарству сообщается максимальная аффинность к опухолевой клетке, и разработка специальных систем доставки (DDSs), что также позволяет

лекарственному агенту более точно попасть к опухолевой клетке. Используя эти подходы, удается уменьшить дозировку препарата и его побочные эффекты в отношении неопухолевых тканей, сохранив или даже увеличив химиотерапевтическую активность. Отдельное звучание в системе развития DDSs имеют наноматериалы и нанотехнологии, включающие в себя дополнительно технологии визуализации и профилирования биомаркеров опухоли [3, 20].

Основные преимущества при использовании DDSs состоят в увеличении времени циркуляции препарата, уменьшении неспецифического поглощения при увеличении накопления в ткани опухоли, а также стимуляции эндцитозного поглощения опухолевыми клетками [23].

В рамках настоящего обзора мы поставили цель систематизировать имеющиеся на настоящий момент сведения о DDSs применительно к лечению метастатического рака молочной железы, обращая внимание на физико-химические особенности взаимодействия носителя и основного лекарственного препарата, а также на преимущества и ограничения каждого из подходов к созданию DDSs.

В последние десятилетия было разработано несколько видов носителей, включая липосомы, мицеллярные наночастицы, везикулы, линейные полимеры и дендритные структуры [13, 14, 30, 32]. В таком порядке они и будут рассмотрены в статье.

Средства доставки на основе липосом

Любые носители лекарств должны обладать рядом свойств: быть нетоксичными и биосовместимыми, обладать высокой способностью проникать сквозь клеточные мембраны, доставлять лекарственные препараты без потери их фармакологических свойств. Всем этим критериям в полной мере отвечают носители, сконструированные на основе липосом. Подобные системы для доставки противоопухолевых лекарств разрабатываются в течение уже почти 50 лет и обеспечивают достаточно высокое накопление лекарств в опухолях при минимальных эффектах в отношении здоровых клеток. Свыше 20 препаратов успешно применяются в клинической практике, среди них липосомальный доксорубин (Doxil/Caelyx) и липосомальный даунорубин (DaunoXome) являются лидерами в этом классе противоопухолевых препаратов [33].

Например, при лечении метастатического рака молочной железы липосомальным доксорубином в сочетании с метатрексатом (группа LD/M) против стандартной схемы (группа D/M) у 297 рандомизированных больных эффективность лечения (43 %) и среднее время до прогрессирования заболевания (5,1–5,5 мес.) не различались, в то время как кардиотоксический эффект регистрировался в группе LD/M в 3,5 раза реже, чем в группе D/M.

За этот период ряд объективных недостатков липосом (захват макрофагами, окисляемость, ферментация)

были во много преодолены разнообразными физико-химическими и биохимическими модификациями, такими как добавление полиэтиленгликоля (пегилирование), полисахаридов, адресных пептидов и антител, формирование амидных, тиоэфирных и дисульфидных связей и др. Современные липосомы создают со свойствами pH- и термочувствительности, что способствует активному высвобождению препарата непосредственно в опухолевую клетку [19].

Модификации путем включения в состав липосом целевых молекул стартовали с моноклональных антител к антигену HER2. В настоящее время используется более десятка антител и пептидов. Еще одним подходом в применении липосомных композиций для направленной доставки препаратов является создание липосом с инкапсулированным магнитным веществом, что позволяет управлять их распределением в организме посредством внешнего магнитного поля [21, 22, 33].

Определенные надежды связывают с использованием естественных нанолипосом (экзосом), которые участвуют в презентации антигенов, иммунном ответе, межклеточной сигнализации, транспорте РНК и протеинов. Их модификация может привести к созданию эффективного переносчика лекарственных средств, сконструированного на принципах биомиметичности [5, 44].

В целом, технологии на основе липосомальных композиций еще далеко не исчерпали себя, и в этом направлении следует в ближайшие годы ожидать определенных успехов, в особенности – в отношении систем доставки со встроенными адресными пептидами.

Наночастицы и нановезикулы

В настоящее время в качестве носителей для лекарственных препаратов используется достаточно широкий спектр наночастиц: полимерные мицеллы (переносчики гидрофобных лекарственных препаратов), углеродные и перфторуглеродные наночастицы, неорганические наночастицы (металлы и оксиды металлов, оксиды кремния), квантовые точки и полупроводниковые нано-кристаллы, магнитные наночастицы [38].

Инкапсуляция молекул терапевтического препарата в наночастицы может улучшить их биодоступность, биораспределение, а также может улучшить интернализацию в клетку-мишень. Преимущества наночастиц ярко проявляются в ткани опухоли в связи с их физико-химическими особенностями: наличием тканевого ацидоза, местной гипертермии и сдвига окислительно-восстановительного потенциала [40].

Перспективными наноразмерными носителями являются кремний и кремнеземы. В настоящее время на основе наночастиц мезопористого кремнезема наночастицы (MSNs) разработаны системы доставки

на принципах функционализированной поверхности, содержащие адресные молекулы, такие как антитела, аптамеры, пептиды, фолиевую кислоту, гиалуроновую кислоту и др. Аналогично исследованию липосом, эти системы были адаптированы под условия управления изменениями pH, температуры, магнитного поля и окислительно-восстановительного потенциала в тканях опухоли [2, 27, 43].

Одним из дополнительных преимуществ является высокая емкость полых MSNs, что значительно уменьшает массовую долю переносчика в общей структуре лекарственного препарата и обеспечивает его более высокую биобезопасность. Препараты на основе MSNs (химиопрепарат – доксорубин) успешно испытаны в таргетной терапии на клетках мышиной карциномы молочной железы [14, 15, 24].

На основе MSNs разработана и успешно протестирована на клетках рака молочной железы система доставки азидотимидина, использующая технологии молекулярного импринтинга и нанесение магнитного нанослоя Fe_3O_4 для управления проникновением в опухолевые ткани [9, 11].

Углеродные наночастицы также претендуют на роль переносчиков химиопрепаратов. Известно три способа применения нанотрубок для доставки и высвобождения лекарственных веществ: сорбция молекул препарата сетью нанотрубок, химическое присоединение лекарства к функционализированной поверхности стенке нанотрубок и помещение молекул внутрь их просвета. Функционализированные однослойные углеродные нанотрубки с успехом использованы для адресной доставки в опухоль доксорубина [39] и тамоксифена [7].

Перспективными материалами из этой группы для рассматриваемых целей являются также графен и композиции на основе наноалмазов [29, 41].

Работы по созданию магнитных систем на основе наночастиц для адресной доставки лекарственных веществ ведутся по трем основным направлениям: инкапсулирование ферромагнетиков и лекарств в различные оболочки, формирование полимерной оболочки на магнитной поверхности и фиксация препаратов на поверхности магнитного носителя. Основой магнитных носителей являются металлы (чаще всего – железо) и их оксиды [14].

Судя по приведенным данным, разработка систем доставки лекарств с помощью наночастиц имеет на настоящий момент максимальный потенциал для ускоренного развития.

Использование в качестве носителей полимеров

Для создания полимерных систем доставки лекарств используются альбумин, полимолочная и полигликолевая кислоты, полиэтиленгликоль (ПЭГ), поликапролактон и др., а также их различные сополимеры. Полимерные частицы обладают рядом

преимуществ: биологической и функциональной совместимостью, а также способностью к биодegradации. Комбинация с полимерами значительно уменьшает токсичность химиопрепаратов за счет снижения захвата здоровыми клетками [8, 21, 22].

Так, связанный с альбумином паклитаксел (абраксан) имел диаметр, сравнимый с диаметром липосомальных препаратов (130 нм), был одобрен управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA США для лечения метастатического рака молочной железы в 2005 г. и успешно зарекомендовал себя в клинической практике. В исследовании 460 пациенток с метастатическим раком молочной железы эффективность абраксана составила 33 % против 19 % в группе сравнения, отмечена лучшая переносимость препарата [36].

При разработке противораковых препаратов используются конструкции (конъюгаты), где белковый вектор через линкер связан с лекарственным препаратом. В качестве транспортных белков могут использоваться альфа-фетопроtein, а также ряд полимеров, имеющих высокую pH-чувствительность. Попадая в опухолевую ткань, имеющую сниженные значения pH, такие комплексы активно высвобождают активный химиопрепарат [43].

Полиакриламидные гибридные наногели, содержащие наночастицы золота и метотрексат, предлагается использовать для эффективной химиотерапии рака молочной железы. Гели были синтезированы путем микроэмульсионной полимеризации с последующим восстановлением золота и химическим модифицированным метотрексатом. Размер наночастиц золота находился в пределах от 3 до 7 нм [21, 22, 26].

Одной из эффективных молекул-носителей, появившихся в последнее десятилетие, стал хитозан, полученный из хитина ракообразных. Благодаря своим размерам, наночастицы хитозана (CH-NP) легко усваиваются клетками и могут адресно доставлять в них лекарства. Это повышает специфичность комплексов на основе CH-NP, в связи с чем они получили широкое использование при химиотерапии различных типов рака. В слабокислой среде опухолевой ткани аминогруппа хитозана протонируется, что приводит к набуханию CH-NPs и быстрому высвобождению препарата [4, 28].

Хорошим примером является модификация CH-NP фолиевой кислотой, поскольку раковые клетки экспрессируют ее мембранные рецепторы [34]. Была использована стратегия двойной инкапсуляции паклитаксела и тимоквинона, что в итоге привело к созданию эффективного комплекса для терапии рака молочной железы [35].

Следует признать, что разработка эффективных носителей противоопухолевых препаратов на основе полимеров еще только вступает в пору завоевания клинического признания.

Средства доставки на основе нанодендримеров

В качестве отдельного класса высокомолекулярных соединений можно выделить полимеры с сильно разветвленной древообразной структурой, получившие название «дендримеры». Эти наноструктуры характеризуются высокой упорядоченностью, поливалентностью, способностью к самосборке, химической стабильностью, низкой цитотоксичностью и растворимостью. Дендримеры состоят из центрального активного ядра, внутренних слоев из повторяющихся ветвящихся единиц и поверхностных функциональных групп. Каждый слой дендримера называют «поколением» (G). Уникальная трехмерная архитектура и макромолекулярные характеристики делают дендримеры идеальными кандидатами на роль систем для доставки лекарств путем их инкапсуляции внутрь комплекса или ковалентной конъюгации на поверхности [1, 12].

К настоящему времени существует несколько систем доставки лекарственных средств на основе некоторых дендримеров, таких как поли(амидоамин) (PAMAM), поли(пропиленимин) (PPI) и поли(L-лизин) (PLL) [18], достигших клинических испытаний. Например, пегилированный конъюгат PLL дендример-доцетаксел (DEP компании Starpharma Holdings Ltd.) проходит клинические испытания в отношении применения при раке легких, молочной железы и простаты [14, 17].

В своем исследовании Y.-Y. Jiang и соавт. [16] метотрексат соединяли с пегилированным или непегилированным PAMAM поколения 4 (G4) посредством комплексообразования препарата в дендритной архитектуре. Комплекс дольше циркулировал в кровотоке и обладал большей противоопухолевой активностью в метастатической модели рака молочной железы у мышей. Сходные результаты были получены при создании конъюгата PAMAM с галловой кислотой на клеточных культурах линии MCF-7 [31].

Несмотря на прогресс в этой области, использование дендримеров в качестве носителей лекарственных средств не привело к заметному прогрессу в клинике по сравнению с огромными исследовательскими усилиями и сопутствующее финансирование. Одним из наиболее важных ограничений является то, что большинство широко используемых дендримеров не поддаются разложению в физиологической среде, что приведет к серьезным побочным эффектам, вызванным накоплением не поддающихся разложению искусственных макромолекул внутри клеток или в тканях [37].

Выход видится в разработке комплексных платформ, которые бы содержали стимуляторы биодegradации дендримеров после выполнения ими функции доставки лекарственного препарата, но это является предметом грядущих исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, создание систем адресной доставки противоопухолевых препаратов применительно к лечению рака молочной железы отражает общий прогресс медицинских нанотехнологий, и представляет собой динамически развивающийся комплекс из нескольких направлений.

Продолжается разработка комплексов доставки на основе естественных и искусственных липосом, в рамках этого направления разрешено к применению несколько эффективных препаратов, в том числе липосомальный доксорубин (Doxil/Caelyx) и липосомальный даунорубин (DaunoXome).

Использование наночастиц кремния, металлов, углерода относится к перспективным направлениям, хотя основные находки ученых здесь еще не привели к созданию коммерческих продуктов.

Полимерные платформы для переноса противоопухолевых средств являются очень перспективными, существуют разрешенные к применению препараты для лечения рака молочной железы (например абраксан), в ближайшее время их присутствие в клинической практике станет более заметным.

Дендримеры относятся к наиболее противоречивым и, в то же время, притягательным кандидатам на роль переносчиков противоопухолевых лекарственных средств. Успех их продвижения во многом связан с проблемой биодegradации в организме, на чем сосредоточены современные прикладные исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abasi E., Fekri Aval S., Akbarzadeh A., et al. Dendrimers: Synthesis, applications, and properties. *Nanoscale Res. Lett.*, 2014, vol. 9, e247. DOI: 10.1186/1556-276X-9-247.
2. Alswieleh A.M. Modification of mesoporous silica surface by immobilization of functional groups for controlled drug release. *J. Chem.*, 2020, vol. 2020, e9176257. DOI: 10.1155/2020/9176257.
3. Arnedos M., Vicier C., Loi S., Lefebvre C. Precision medicine for metastatic breast cancer limitations and solutions. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2015, vol. 12, pp. 693–704.
4. Aruna U., Rajalakshmi R., Vinesha I.M.Y.V., et al. Role of chitosan nanoparticles in cancer therapy. *Int. J. Innov. Pharm. Res.*, 2013, vol. 4 (3), pp. 318–324.
5. Barile L., Vassalli G. Exosomes: therapy delivery tools and biomarkers of diseases. *Pharmacol. Ther.*, 2017, vol. 174, pp. 63–78. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.020.
6. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 2018, vol. 68, pp. 394–424.
7. Chen C., Hou L., Zhang H., Zhu H. Single-walled carbon nanotubes mediated targeted tamoxifen delivery system using asparagine-glycine-arginine peptide. *J. Drug Target.*, 2013, vol. 21 (9), pp. 209–821.
8. Cho H.J., Yoon I.S., Yoon H.Y., et al. Polyethylene glycol conjugated hyaluronic acid-ceramide self-assembled nanoparticles for targeted delivery of doxorubicin. *Biomaterials*, 2012, vol. 33, pp. 1190–1200.
9. DeSantis, C.E., et al. Cancer statistics for African Americans, 2016: Progress and opportunities in reducing racial disparities. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2016, vol. 66 (4), pp. 290–308.

10. Feng T., Zhao Y. Clinical anticancer drugs for cancer treatment, in nanomaterial-based drug delivery carriers for cancer therapy, 2017, Springer, pp. 7-13. DOI: 10.1007/978-981-10-3299-8_2.
11. Hassanpour A., Irandust M., Soleimani E., Zhaleh H. Increasing the anticancer activity of azidothymidine toward the breast cancer via rational design of magnetic drug carrier based on molecular imprinting technology. *Mater. Sci. Eng.*, 2019, e109771. DOI: 10.1016/j.msec.2019.109771.
12. Hsu H.J., Bugno J., Lee S.R., Hong S., Dendrimer-based nanocarriers: A versatile platform for drug delivery. *WIREs. Nanomed. Nanobiotechnol.*, 2017, vol. 9, e1409.
13. Huang D., Wu D. Biodegradable dendrimers for drug delivery. *Mater. Sci. Eng.*, 2018, vol. 90. DOI: 10.1016/j.msec.2018.03.002.
14. Huang L., Liu J., Gao F., et al. Dual-responsive, hyaluronic acid targeted drug delivery system based on hollow mesoporous silica nanoparticles for cancer therapy. *J. Mater. Chem. B*, 2018, vol. 6 (28), pp. 1–3. DOI: 10.1039/C8TB00989A.
15. Huang P., Wang D., Su Y., et al. Combination of small molecule prodrug and nanodrug delivery: amphiphilic drug–drug conjugate for cancer therapy. *J. Amer. Chem. Soc.*, 2014, vol. 136(33), pp. 11748–11756. DOI: 10.1021/ja505212y.
16. Jiang Y.-Y., Tang G., Zhang L.-H., et al. PEGylated PAMAM dendrimers as a potential drug delivery carrier: In vitro and in vivo comparative evaluation of covalently conjugated drug and noncovalent drug inclusion complex. *J. Drug Target*, 2010, vol. 18, pp. 389–403. DOI: 10.3109/10611860903494203.
17. Kesharwani P., Lyer A.K. Recent advances in dendrimer-based nanovectors for tumor-targeted drug and gene delivery. *Drug Discov. Today*, 2015, vol. 20, pp. 536–547.
18. Li W.-Q., Wang Z., Hao S., et al. Mitochondria-targeting polydopamine nanoparticles to deliver Doxorubicin for overcoming drug resistance. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, vol. 9 (20), pp. 16793–16802. DOI: 10.1021/acsami.7b01540.
19. Lian B., Wei H., Pan R. Galactose modified liposomes for effective co-delivery of doxorubicin and combretastatin A4. *Int. J. Nanomed.*, 2021, vol. 16, pp. 457–467. DOI: 10.2147/IJN.S283793.
20. Lloyd K.C., Meehan T., Beaudet A. Precision medicine: Look to the mice. *Science*, 2015, Iss. 349, e390.
21. Lu R.-M., Chen M.-S., Chang D.-K., et al. Targeted drug delivery systems mediated by a novel peptide in breast cancer therapy and imaging. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8 (6), e66128. DOI: 10.1371/journal.pone.0066128.
22. Lu S., Neoh K.G., Huang G., et al. Polyacrylamide hybrid nanogels for cancer chemotherapy via co-delivery of gold nanoparticles and MTX. *J. Colloid Interface Sci.*, 2013, vol. 412, pp. 46–55.
23. Madamsetty V.S., Mukherjee A., Mukherjee S. Recent trends of the bio-inspired nanoparticles in cancer theranostics. *Front Pharmacol.*, 2019, vol. 10, e1264. DOI: 10.3389/fphar.2019.01264.
24. Narayan R., Nayak U.Y., Raichur A.M., Garg S. Mesoporous silica nanoparticles: a comprehensive review on synthesis and recent advances. *Pharmaceutics*, 2018, vol. 10, p. 118. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030118.
25. O'Shaughnessy J.A., Kaufmann M., Siedentopf F., et al. Capecitabine monotherapy: review of studies in first-line HER-2-negative metastatic breast cancer. *The Oncologist*, 2012, vol. 17, pp. 476–484.
26. Pedrosa P., Corvo M.L., Ferreira-Silva M., et al. Targeting cancer resistance via multifunctional gold nanoparticles. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20 (21), e5510. DOI: 10.3390/ijms20215510.
27. Pershina A.G., Brikunova O.Ya., Demin A.M., et al. Variation in tumor pH affects pH-triggered delivery of peptide-modified magnetic nanoparticles. *Nanomedicine*, 2021, vol. 32, e102317. DOI: 10.1016/j.nano.2020.102317.
28. Pravin P.D., Aashutosh S.U. Chitosan nanoparticles: an emerging weapon against the cancer. *MOJ Cell Sci. Rep.*, 2016, vol. 3 (1), P. 39–40. DOI: 10.15406/mojcsr.2016.03.00049.
29. Ren L., Zhang Y., Cui C., et al. Functionalized graphene oxide for anti-VEGF siRNA delivery: preparation, characterization and evaluation in vitro and in vivo. *RSC Adv*, 2017, vol. 7, pp. 20553–20566.
30. Seeta Rama R.G., Benton L., Pavitra E., et al. Multifunctional nanoparticles: recent progress in cancer therapeutics. *Chem. Commun. (Camb)*, 2015, vol. 51 (68), pp. 13248–13259.
31. Sharma A., Gautam S.P., Gupta A.K. Surface modified dendrimers: synthesis and characterization for cancer targeted drug delivery. *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, vol. 19 (11), pp. 3341–3346. DOI: 10.1016/j.bmc.2011.04.046. Epub 2011 Apr 28. PMID: 21570304.
32. Shenoy D.B., Amiji M.M. Poly(ethylene oxide)-modified poly(epsilon-caprolactone) nanoparticles for targeted delivery of tamoxifen in breast cancer. *Int. J. Pharm.*, 2005, vol. 293 (1–2), pp. 261–270. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2004.12.010.
33. Slingerland M., Guchelaar H.-J., Gelderblom H. Liposomal drug formulations in cancer therapy: 15 years along the road. *Drug Discovery Today*, 2012, vol. 17, pp. 160–166.
34. Song H., Su C., Cui W., et al. Folic acid–chitosan conjugated nanoparticles for improving tumor–targeted drug delivery. *Biomed. Res. Int.*, 2013, vol. 2013, e723158.
35. Soni P., Kaur J., Tikoo K. Dual drug–loaded paclitaxel–thymoquinone nanoparticles for effective breast cancer therapy. *J. Nanoparticle Res.*, 2015, vol. 17 (1), e18.
36. Sparreboom A., Scripture C., Trieu V.N., et al. Comparative preclinical and clinical pharmacokinetics of a cremophor-free, nanoparticle albumin-bound Paclitaxel (ABI-007) and Paclitaxel formulated in cremophor (Taxol). *Clin. Cancer Res.*, 2005, vol. 11, pp. 4136–4143.
37. Svenson S. The dendrimer paradox – high medical expectations but poor clinical translation. *Chem. Soc. Rev.*, 2015, vol. 44, pp. 4131–4144.
38. Ventola C.L. Progress in nanomedicine: approved and investigational nanodrugs. *PT*, 2017, vol. 42 (12), pp. 742–755.
39. Wang L., Shi J., Jia X. pH-Responsive drug delivery of functionalized single-walled carbon nanotubes for potential application in cancer chemo-photothermal therapy. *Pharmac. Res.*, 2013, vol. 30 (11), pp. 2757–2771.
40. Wilhelm S., Tavares A.J., Dai Q., et al. Analysis of nanoparticle delivery to tumours. *Nat. Rev. Mater.*, 2016, vol. 1, e16014. DOI: 10.1038/natrevmats.2016.14.
41. Xiao J., Duan X., Yin Q., et al. Nanodiamonds-mediated doxorubicin nuclear delivery to inhibit lung metastasis of breast cancer. *Biomaterials*, 2013, vol. 34 (37), e96489654.
42. Yan S., Zhang X., Sun Y. et al. In situ preparation of magnetic Fe₃O₄ nanoparticles inside nanoporous poly(L-glutamic acid)/chitosan microcapsules for drug delivery. *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, 2014, vol. 113, pp. 302–311.
43. Zeng X., Liu G., Tao W., et al. A drug-self-gated mesoporous antitumor nanoplatform based on pH-sensitive dynamic covalent bond. *Adv. Funct. Mater.*, 2017, vol. 27, e1605985. DOI: 10.1002/adfm.201605985.
44. Zhu Q., Heon M., Zhao Z., et al. Microfluidic engineering of exosomes: editing cellular messages for precision therapeutics. *Lab Chip*, 2018, vol. 18 (12), pp. 1690–1703. DOI: 10.1039/c8lc00246k.

Контактная информация

Хумаири Ахмед Хамид – аспирант кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: ahmed.h.mneahil@gmail.com