

УДК 577.32

# Адресные нанолипосомы для доставки бор-фенилаланина к HER2-положительным клеткам

Г. М. Прошкина<sup>1\*</sup>, Е. И. Шрамова<sup>1,2</sup>, А. Б. Миркасымов<sup>1</sup>, И. Н. Завестовская<sup>2,3,4</sup>, С. М. Деев<sup>1,2,3,4,5</sup><sup>1</sup>Государственный научный центр Институт биоорганической химии им. академиков

М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, 117997 Россия

<sup>2</sup>Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Москва, 119991 Россия<sup>3</sup>Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123098 Россия<sup>4</sup>Московский инженерно-физический институт, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, 115409 Россия<sup>5</sup>Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск, 430005 Россия

\* E-mail: gmb@ibch.ru

Поступила в редакцию 17.06.2025

Принята к печати 17.07.2025

DOI: 10.32607/actanaturae.27722

**РЕФЕРАТ** Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – это интенсивно развивающаяся область лучевой терапии онкологических заболеваний, основанная на накоплении в опухолевых клетках радиочувствительного изотопа  $^{10}\text{B}$  с последующим облучением опухоли тепловыми нейтронами. Широкое использование БНЗТ в клинической практике сдерживается низким накоплением препаратов, содержащих  $^{10}\text{B}$ , в опухоли или их высокой токсичностью для организма. Данная работа посвящена получению опухоль-специфичных препаратов липосом, загруженных 4-L-борфенилаланином (4-L- $^{10}\text{BPA}$ ), для использования в БНЗТ. По данным спектрофотометрии и масс-спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой, включение 4-L- $^{10}\text{BPA}$  в липосомы составило ~ 120 000 молекул на липосому. Специфичность липосом к рецептору второго типа эпидермального фактора роста человека (HER2) определялась наличием на внешней поверхности липосом белка на основе анкириновых повторов DARPIn\_9-29, высоко-специфичного к HER2. Установлено, что DARPIn-модифицированные липосомы связываются с HER2-сверхэкспрессирующими клетками и эффективно интернализуются в цитоплазму клеток. Способность липосом, функционализированных DARPIn, специфически доставлять большие количества 4-L- $^{10}\text{BPA}$  в раковые клетки, возможно, откроет новые перспективы для БНЗТ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** бор-нейтронозахватная терапия, HER2-специфическая терапия, липосомы, 4-L- $^{10}\text{BPA}$ .  
**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** БНЗТ – бор-нейтронозахватная терапия; HER2 (human epidermal growth factor receptor II) – рецептор второго типа эпидермального фактора роста человека; 4-L- $^{10}\text{BPA}$  – 4-L-борфенилаланин с изотопом  $^{10}\text{B}$ .

## ВВЕДЕНИЕ

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – метод терапии злокачественных опухолей, при котором радиочувствительный изотоп  $^{10}\text{B}$ , предварительно накопленный в опухоли, подвергается нейтронному облучению. При поглощении нейтронов  $^{10}\text{B}$  происходит ядерная реакция с большим выделением энергии, что вызывает гибель клетки:  $^{10}\text{B} + ^1_0\text{n} \rightarrow ^4_2\text{He}(\alpha) + ^7_3\text{Li} + 2.4 \text{ МэВ}$  [1]. Теоретически, в результате данной реакции должны погибать только клетки, содержащие  $^{10}\text{B}$ , поскольку  $\alpha$ -частицы и ядра лития характеризуются быстрым торможением и малым пробегом в тканях организма (5–9 мкм), что приблизительно равно диаметру клетки. Таким образом, цитотоксический эффект

должен проявляться в непосредственной близости к месту реакции [2]. Сейчас БНЗТ находится в стадии интенсивного развития – ведутся разработки как по созданию компактных ускорителей пучка нейтронов, так и по созданию  $^{10}\text{B}$ -содержащих препаратов, обладающих биосовместимостью и стабильностью *in vivo* [3].

В настоящее время из препаратов, одобренных для клинического применения в БНЗТ, доступно только одно соединение – производное фенилаланина с атомом  $^{10}\text{B}$ , 4-бор-L-фенилаланин (4-BPA). Так, в Японии 4-L- $^{10}\text{BPA}$  зарегистрирован с 2020 года в качестве средства для лечения локально рецидивирующего рака головы и шеи под торговым названием Borofalan (Steboronine®) [4].

Проблемы, приводящие к ограниченному использованию 4-L-<sup>10</sup>BPA, связаны с низкой степенью накопления вещества в раковых клетках и его низкой растворимостью в воде.

Доставка 4-L-<sup>10</sup>BPA в опухолевые клетки осуществляется по механизму активного транспорта через переносчики L-аминокислот, главным образом через LAT-1 [5, 6], и не зависит от pH и концентрации ионов Na<sup>+</sup>. LAT-1, представляющий собой гетеродимерный трансмембранный белок, осуществляет транспорт в клетку нейтральных аминокислот с разветвленными боковыми цепями (валин, лейцин, изолейцин), а также ароматических аминокислот (триптофан, тирозин) [7–9]. Сверхэкспрессия данного транспортера характерна для многих видов опухолей [10] и может рассматриваться как мишень для адресной доставки 4-L-<sup>10</sup>BPA. Однако проблема накопления 4-L-<sup>10</sup>BPA в раковой клетке связана с тем, что L-аминотранспортеры работают по принципу антипорта: при уменьшении внеклеточной концентрации L-<sup>10</sup>BPA происходит эффлюкс внутриклеточного L-<sup>10</sup>BPA с заменой на другой внеклеточный субстрат, например, тирозин [11]. Этот механизм препятствует достижению внутриопухолевых концентраций бора (20–50 мкг <sup>10</sup>B/г опухоли, ~ 10<sup>9</sup> атомов <sup>10</sup>B /клетка), необходимых для эффективной БНЗТ [12].

Также клиническое применение 4-L-<sup>10</sup>BPA сильно осложняется низкой растворимостью (0.6 г/л) данного вещества в растворах с нейтральным значением pH. Для увеличения растворимости 4-L-<sup>10</sup>BPA Mori Y. с соотр. предложили использовать комплекс 4-L-<sup>10</sup>BPA с моносахаридами [13]. На сегодняшний день стандартным методом клинического применения 4-L-<sup>10</sup>BPA для БНЗТ является внутривенное введение комплекса 4-L-<sup>10</sup>BPA с D-фруктозой или сорбитолом. Однако стоит отметить, что этот способ не является идеальным: так, пациенту с массой тела 60 кг системно вводят 1 л раствора, содержащего 30 г 4-L-<sup>10</sup>BPA и 31.5 г D-сорбитола. Столь высокая нагрузка приводит к побочным эффектам в виде гипогликемии, развития печеночной и почечной недостаточности у лиц с наследственной непереносимостью фруктозы (как следствие метаболизма сорбитола), а также к возникновению гематурии, развивающейся на фоне кристаллизации 4-L-<sup>10</sup>BPA в моче [4, 14, 15].

Таким образом, разработка новых формуляций борсодержащих веществ, позволяющих повысить эффективность накопления лекарств в опухоли и уменьшить побочные эффекты, является приоритетом фундаментальных медицинских исследований в рамках развития БНЗТ.

Липосомы, в силу отсутствия собственной токсичности, способности инкапсулировать большое ко-

личество лекарственного препарата как в водную, так и в гидрофобную фазу, а также в силу возможности модификации внешней поверхности лигандами, специфичными к опухоли-ассоциированным антигенам, для активного таргетинга, рассматриваются как эффективные средства доставки лекарств [16].

Ранее нами была разработана система получения нанолипосом (~ 100 нм), внешняя поверхность которых модифицирована адресным модулем, специфичным к рецептору эпидермального фактора роста человека второго типа (HER2), а внутренняя водная среда содержит большое количество (до 10 000 молекул на липосому) белковых токсинов [17–19] или пептидо-нуклеиновых кислот [20]. В данной работе этот подход использован для получения HER2-специфичных липосом, загруженных 4-L-<sup>10</sup>BPA.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Получение DARPIn-модифицированных липосом, загруженных 4-L-<sup>10</sup>BPA

Навески 4-L-<sup>10</sup>BPA (Katchem, Чехия) 10 и 15 мг (каждая в трех повторях) растворяли в 300 мкл воды Milli-Q и смешивали с раствором D-фруктозы (Sigma, США) в молярном соотношении 1:1. Далее постепенно (в течение 10–15 мин) добавляли по каплям 1 М NaOH до полного растворения 4-L-<sup>10</sup>BPA, pH раствора при этом был равен 10–10.5. Затем с помощью концентрированной 1 М HCl постепенно доводили pH до 8.0. К полученному раствору добавляли смесь фосфолипидов, приготовленную из гранул L-α-фосфатидилхолина (40%), фосфатидилэтаноламина (16%) и фосфатидилинозитола (11%) (Avanti Polar Lipids), до конечной концентрации 4 г/л, подвергали 5-кратной процедуре быстрого замораживания-оттаивания и продавливали с помощью экструдера через фильтр с диаметром пор 100 нм. Чтобы избавиться от невключенного в липосомы комплекса BPA–D-фруктоза, смесь липосом пропускали по колонке NAP-5, уравновешенной буфером 100 мМ NaPi pH 8.0. Далее для введения SH-групп липосомы модифицировали 2-иминотиолоном (Merck, ФРГ), после чего конъюгировали SH-содержащие липосомы с DARPIn\_9-29, модифицированным гетерофункциональным билинкером sulfo-EMSC (Thermo Fisher Scientific, США), как описано в [17].

Гидродинамический размер и ζ-потенциал адресных и безадресных борсодержащих липосом определяли с помощью анализатора Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Великобритания). Перед измерением образцы, находящиеся в растворе 150 мМ NaCl, 20 мМ NaPi pH 7.5, разбавляли водой в 25 раз. Значения ζ-потенциала рассчитывали с использованием приближения Смолуховского.

Для использования в методах конфокальной микроскопии и проточной цитометрии DARP-Lip(BPA) конъюгировали с гидроксисукцинимидным эфиром AF-488 (Lumiprobe, Россия) по протоколу производителя.

### Количественное определение содержания бора в липосомах

Загрузку 4-L-<sup>10</sup>BPA в адресные липосомы определяли с помощью масс-спектрометра с индуктивно-связанной плазмой ICP-MS (NexION 2000, PerkinElmer). Для этого 50 мкл образца липосом растворяли в 300 мкл царской водки, выдерживали в течение 1 ч при 70°C, добавляли 1200 мкл воды Milli-Q и анализировали с помощью ICP-MS. Концентрацию липосом определяли спектрофотометрически как описано в [17], записывая спектр поглощения в кварцевой кювете на спектрофотометре Ultrospec 7000 (GE) в диапазоне 210–800 нм.

### Клеточные культуры

В работе использовали клеточные линии карциномы яичников (SKOV-3) и шейки матки (Hela) человека. Клетки культивировали при 37°C во влажной атмосфере в 5% среде RPMI 1640 («ПанЭко», Россия), содержащей 2 мМ L-глутамина («ПанЭко»), 10% фетальной бычьей сыворотки (Gibco, США) и антибиотик (10 ЕД/мл пенициллина, 10 мкг/мл стрептомицина, «ПанЭко»).

### Проточная цитометрия

Для оценки способности связывания DARP-Lip(BPA) с рецептором HER2 200 000 клеток SKOV-3 и Hela инкубировали в полной ростовой среде в течение 10 мин при 37°C с различными концентрациями (350 или 150 нМ) DARP-Lip(BPA)-AF488 (концентрация указана по красителю; концентрация DARPin-модифицированных липосом составляла 1 и 0.5 нМ соответственно). После окончания инкубации клетки трижды промывали PBS и анализировали на приборе NovoCyte 3000.

Для возбуждения флуоресценции AF488 использовали лазер с длиной волны 488 нм, флуоресценцию детектировали в канале 530 ± 30 нм (канал FITC).

### Конфокальная микроскопия

Изучение связывания адресного модуля в составе DARP-Lip(BPA) с рецептором HER2 на поверхности клеток SKOV-3, для которых характерна сверхэкспрессия данного рецептора, проводили с использованием конфокальной микроскопии. Около 3500 клеток линии SKOV-3 высевали в лунки 96-луночного планшета со стеклянным дном (Eppendorf) и культивировали в течение ночи. На следую-

щий день к клеткам добавляли 250 нМ конъюгата DARP-Lip(BPA)-AF488 (концентрация указана по красителю), инкубировали в течение 20 или 120 мин. Ядра окрашивали 10 нМ Hoechst 33342 (10 мин при 37°C). Клетки трижды промывали PBS, добавляли среду FluoroBright (Gibco) и анализировали с помощью конфокального микроскопа LSM 980 (Carl Zeiss, ФРГ), используя масляный иммерсионный объектив 63× Plan-Apochromat. Флуоресценцию Hoechst 33342 возбуждали лазером с длиной волны 405 нм, детектировали при 410–520 нм, AF488 возбуждали лазером с длиной волны 488 нм и детектировали при 497–562 нм.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

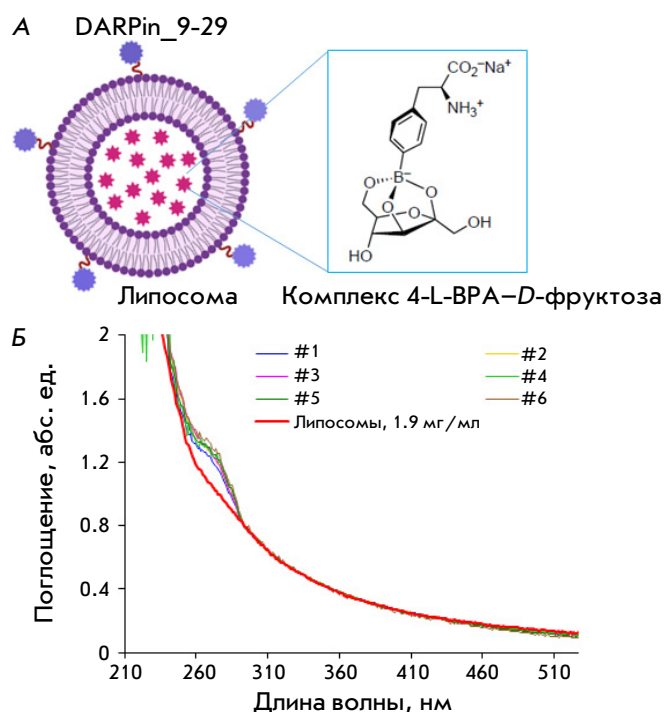
### Получение и характеристика HER2-специфичных липосом, загруженных 4-L-<sup>10</sup>BPA

Низкая растворимость 4-L-<sup>10</sup>BPA в воде, низкое накопление в опухолевой ткани и быстрое выведение из кровотока являются основными проблемами при использовании 4-L-<sup>10</sup>BPA в БНЗТ. Для решения этих задач разрабатываются различные носители для 4-L-<sup>10</sup>BPA, которые позволили бы повысить совместимость данного вещества с водными средами, увеличить накопление в целевой ткани и пролонгировать циркуляцию в кровотоке [21, 22]. Липосомы диаметром 100–200 нм являются наиболее часто используемыми средствами доставки лекарств, поскольку, проникнув через фенестрированный эндотелий стенок кровеносных сосудов опухоли, способны накапливаться в подлежащей опухолевой ткани [23].

В качестве мишени для нацеливания липосом на раковые клетки был выбран опухоль-ассоциированный антиген HER2, повышенная экспрессия которого характерна для многих опухолей эпителиального происхождения человека [24]. В современной медицинской практике онкомаркер HER2 является терапевтической мишенью для моноклональных антител (Пертузумаб, Трастузумаб) и ингибиторов киназ (Лапатаиниб) при HER2-положительных опухолях молочной железы [24].

В качестве векторной молекулы, направляющей нанолипосомы к заданному опухоль-ассоциированному антигену, мы использовали скаффолдный белок на основе анкириновых повторов DARP<sub>in</sub>\_9-29 (Designed Ankyrin Repeat Protein). DARP<sub>in</sub>\_9-29 представляет собой миметик антитела, способный к высокоспецифичному взаимодействию с субдоменом I рецептора HER2 ( $K_D = 3.8$  нМ) [25].

Загрузку 4-L-<sup>10</sup>BPA в липосомы осуществляли в составе комплекса с D-фруктозой в молярном соотношении 1:1 (рис. 1А). Для проверки воспроизводимости методики загрузки 4-L-<sup>10</sup>BPA в липосомы



**Рис. 1.** DARPin-модифицированные липосомы, содержащие комплекс 4-L-<sup>10</sup>BPA–D-фруктоза. А – схематическое изображение DARP-Lip(BPA). Внутренняя среда липосом загружена комплексом 4-L-<sup>10</sup>BPA–D-фруктоза. Внешняя поверхность модифицирована HER2-специфичным скаффолдным белком DARPin\_9-29. Б – спектры поглощения DARPin-модифицированных образцов #1–6, содержащих 4-L-<sup>10</sup>BPA, и спектр поглощения пустых липосом с концентрацией 1.9 мг/мл (красная кривая)

получали шесть образцов липосом с 4-L-<sup>10</sup>BPA, начиная со стадии навески 4-L-<sup>10</sup>BPA.

Спектры поглощения образцов #1–6 DARPin-модифицированных липосом, загруженных 4-L-<sup>10</sup>BPA, имеют характерный пик при 270 нм, обусловленный поглощением включенного <sup>10</sup>BPA. В спектре поглощения пустых липосом, полученных из суспензии фосфолипидов с концентрацией 1.9 мг/мл (красная кривая на рис. 1Б), пик при 270 нм отсутствует. В остальном спектры пустых и загруженных липосом совпадают. Ранее мы установили, что молярная концентрация суспензии немодифицированных липосом с концентрацией 1 мг/мл равна 1.1 нМ [17]. Для DARPin\_9-29 характерно слабое поглощение на 280 нм, так как молекула белка бедна ароматическими кислотными остатками (пять остатков фенилаланина и нет остатков триптофана). Поэтому наличие DARPin на поверхности липосом не вносит изменений в липосомный спектр поглощения. Таким образом, молярная концентрация липосом в образцах #1–6 равна 2.09 нМ.

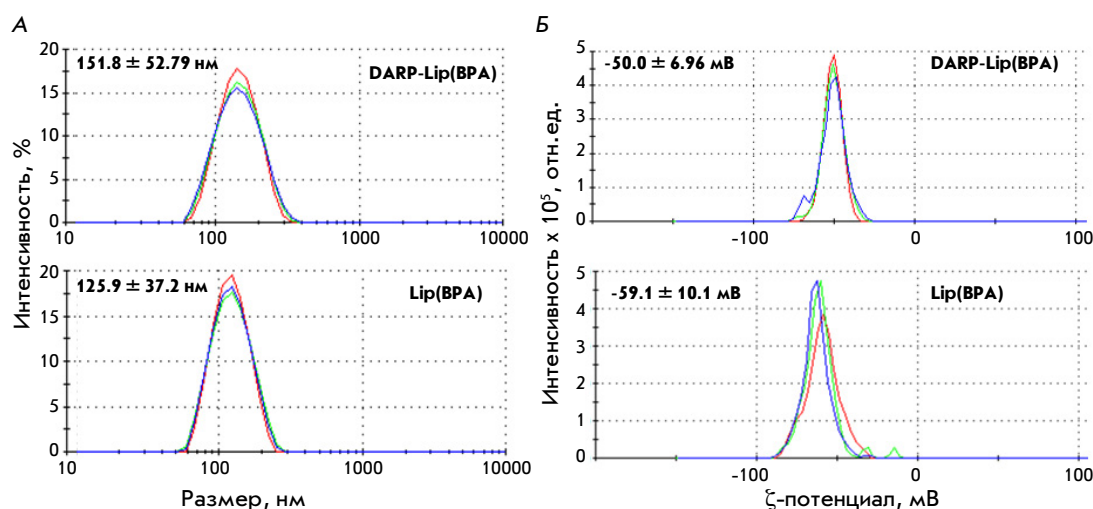
Количественное содержание бора в липосомах определяли с помощью ICP-MS. Концентрация бора

в образцах липосом не зависела от исходной навески (что, возможно, указывает на максимально возможную заполненность водной фазы комплексом BPA–D-фруктоза в липосоме) и составила в среднем  $258 \pm 44$  мкМ, что соответствует  $(1.2 \pm 0.2) \times 10^5$  молекул 4-L-<sup>10</sup>BPA на липосому.

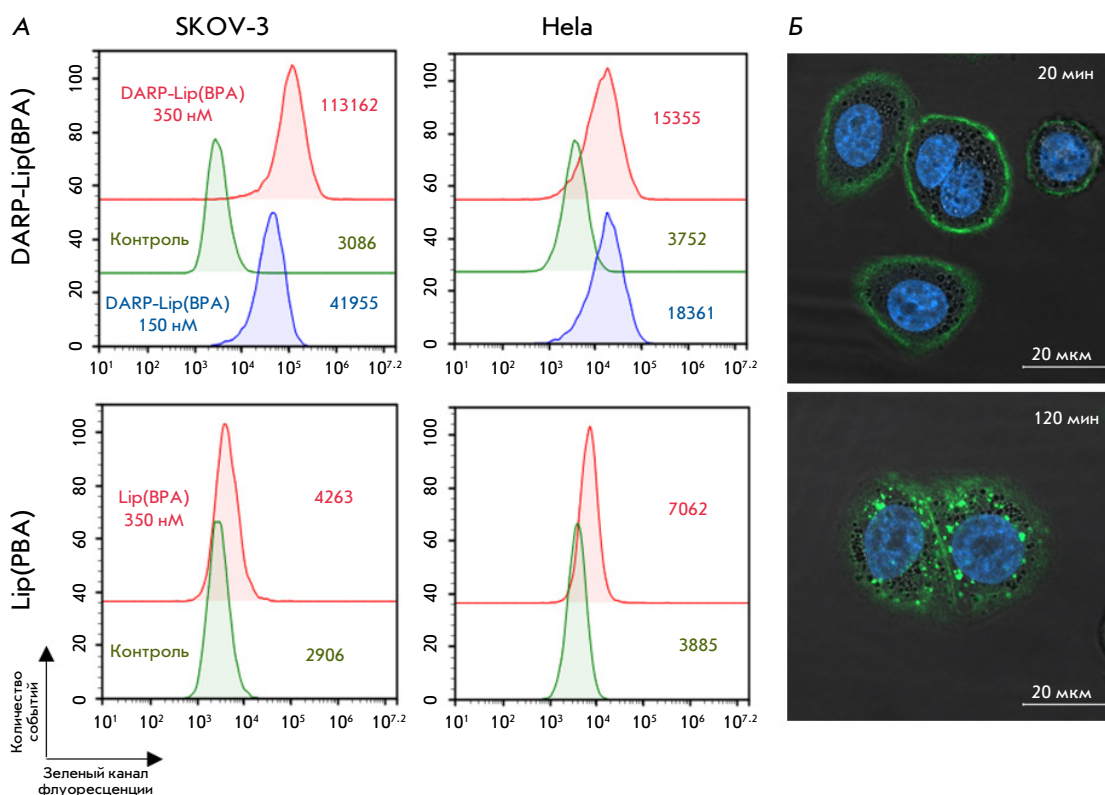
Размер и  $\zeta$ -потенциал 4L-<sup>10</sup>BPA-содержащих липосом, модифицированных и немодифицированных DARPin\_9-29, измеряли методами динамического и электрофоретического светорассеяния. Конъюгация липосом с DARPin\_9-29 приводит к увеличению их гидродинамического диаметра от  $125.9 \pm 37.2$  до  $151.80 \pm 52.79$  нм (рис. 2А) и изменению  $\zeta$ -потенциала с  $-59.1 \pm 10.1$  на  $-50.0 \pm 6.96$  мВ (рис. 2Б). Отрицательный  $\zeta$ -потенциал липосом свидетельствует о стабильности образца и отсутствии склонности к агрегации.

### Анализ специфичности взаимодействия DARP-Lip(BPA) с рецептором HER2 *in vitro*

Способность адресного модуля DARPin\_9-29, находящегося на поверхности 4L-<sup>10</sup>BPA-содержащих липосом, взаимодействовать с рецептором HER2 на поверхности клеток изучали двумя независимыми методами – проточной цитометрией и конфокальной микроскопией (рис. 3). Поскольку DARP-Lip(BPA) не обладают собственной флуоресценцией, липосомы перед использованием в вышеупомянутых оптических методах анализа конъюгировали с флуоресцентным красителем AF-488-NH. В эксперименте использовали две линии опухолевых клеток человека: линию карциномы яичников SKOV-3, для которой характерен повышенный уровень рецептора HER2 на поверхности клеток ( $10^6$  рецепторов на клетку), и линию карциномы шейки матки Hela, которая характеризуется нормальным (для всех тканей эпителиального происхождения) уровнем HER2 ( $10^4$  рецепторов на клетку). Клетки SKOV-3 и Hela инкубировали с DARP-Lip(BPA)/AF488 в двух концентрациях – 150 и 350 нМ, как описано в «Экспериментальной части». Данные проточной цитометрии свидетельствуют о том, что взаимодействие DARP-Lip(BPA) с клетками является HER2-специфичным. Так, в случае HER2-сверхэкспрессирующих клеток SKOV-3 увеличение концентрации DARP-Lip(BPA)/AF488 в клеточной суспензии приводит к увеличению сдвига интенсивности флуоресценции относительно контроля (зеленая кривая): в ~13.6 раза для концентрации DARP-Lip(BPA)/AF488, равной 150 нМ (синяя кривая), и в ~36.9 раза для концентрации DARP-Lip(BPA)/AF488, равной 350 нМ (красная кривая) (рис. 3А, левая верхняя диаграмма). При этом интенсивность флуоресценции клеток Hela практически не зави-



**Рис. 2.** Характеристика гидродинамического диаметра и  $\zeta$ -потенциала  $^{10}$ BPA-содержащих липосом, модифицированных и немодифицированных DARPin\_9-29. А – гидродинамический размер DARP-Lip(BPA) и Lip(BPA). Б –  $\zeta$ -потенциал DARP-Lip(BPA) и Lip(BPA)



**Рис. 3.** Взаимодействие DARP-Lip(BPA) с рецептором HER2 *in vitro*. А – оценка специфичности взаимодействия DARP-Lip(BPA) (верхние диаграммы) и Lip(BPA) (нижние диаграммы) с HER2-положительными клетками SKOV-3 и клетками Hela с нормальным уровнем экспрессии HER2 методом проточной цитометрии. На диаграммах указана средняя интенсивность флуоресценции в зеленом канале для клеток, не обработанных DARP-Lip(BPA) (зеленая кривая), и клеток, обработанных DARP-Lip(BPA) в концентрации 150 нМ (синяя кривая) и 350 нМ (красная кривая). Б – изучение взаимодействия DARP-Lip(BPA) с клетками SKOV-3 методом конфокальной микроскопии. На фото указано время инкубации клеток с DARP-Lip(BPA) до съемки. Ядра окрашены Hoechst 33342

сит от концентрации DARP-Lip(BPA)/AF488 в среде, отличаясь от контроля (зеленая линия) в 4 и 5 раз для 150 нМ (синяя кривая) и 350 нМ (красная кривая) DARP-Lip(BPA)/AF488 соответственно

(рис. 3А, правая верхняя диаграмма). Это объясняется отсутствием свободных HER2-рецепторов на поверхности клеток Hela, доступных для взаимодействия с DARP-Lip(BPA). Безадресные липосо-

мы, загруженные 4-L-<sup>10</sup>BPA, не приводят к сдвигу интенсивности флуоресценции как в случае клеток SKOV-3, так и в случае Hela, что говорит о DARPIn-опосредованном взаимодействии липосом с клетками (рис. 3А, нижний ряд диаграмм).

Специфичность связывания DARP-Lip(BPA) с рецептором HER2 на поверхности раковых клеток подтвердили также с помощью конфокальной микроскопии. Так, после 20-минутной инкубации клеток SKOV-3 с DARP-Lip(BPA)/AF-488 наблюдалось характерное окрашивание клеточной мембраны (рис. 3Б, верхнее фото). При дальнейшей инкубации клеток с DARP-Lip(BPA) происходит интернализация липосом в течение 120 мин, о чем свидетельствуют зеленые пиксели в цитоплазме (рис. 3Б, нижнее фото).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для эффективной БНЗТ необходимо, чтобы в раковой клетке накопилось ~ 10<sup>9</sup> атомов <sup>10</sup>B [12].

Применимость 4-L-<sup>10</sup>BPA в БНЗТ ограничена его низкой растворимостью в воде и низким накоплением в клетке. В данном исследовании предложен способ получения наноразмерных HER2-специфичных липосом, внутренняя среда которых содержит большие количества (~120 000 молекул/липосома) 4-L-<sup>10</sup>BPA. Исследования *in vitro* показали, что полученные липосомы эффективно взаимодействуют с HER2-рецептором на поверхности раковых клеток и эффективно интернализуются. Полагаем, что способность липосом, функционализированных DARPIn, специфически доставлять большие количества 4-L-<sup>10</sup>BPA в раковые клетки позволит преодолеть проблему низкого накопления 4-L-<sup>10</sup>BPA и, возможно, откроет новые перспективы для БНЗТ. ●

*Работа выполнена при финансовой поддержке  
Российского научного фонда (№ 24-62-00018  
«Перспективные комбинированные технологии  
нейтрон-захватной терапии»).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nakamura H. // Methods Enzymol. 2009. V. 465. P. 179–208. doi: 10.1016/S0076-6879(09)65010-2
- Barth R.F., Vicente M.G., Harling O.K., Kiger W.S., 3rd, Riley K.J., Binns P.J., Wagner F.M., Suzuki M., Aihara T., Kato I., et al. // Radiat. Oncol. 2012. V. 7. P. 146. doi: 10.1186/1748-717X-7-146
- Dymova M.A., Taskaev S.Y., Richter V.A., Kuligina E.V. // Cancer Commun. (London). 2020. V. 40. № 9. P. 406–421. doi: 10.1002/cac2.12089
- Kanno H., Nagata H., Ishiguro A., Tsuzuranuki S., Nakano S., Nonaka T., Kiyohara K., Kimura T., Sugawara A., Okazaki Y.? et al. // Oncologist. 2021. V. 26. № 7. P. e1250–e1255. doi: 10.1002/onco.13805
- Wongthai P., Hagiwara K., Miyoshi Y., Wiriyaesermkul P., Wei L., Ohgaki R., Kato I., Hamase K., Nagamori S., Kanai Y. // Cancer Sci. 2015. V. 106. № 3. P. 279–286. doi: 10.1111/cas.12602
- Detta A., Cruickshank G.S. // Cancer Res. 2009. V. 69. № 5. P. 2126–2132. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2345
- Mastroberardino L., Spindler B., Pfeiffer R., Skelly P.J., Loffing J., Shoemaker C.B., Verrey F. // Nature. 1998. V. 395. № 6699. P. 288–291. doi: 10.1038/26246
- Prasad P.D., Wang H., Huang W., Kekuda R., Rajan D.P., Leibach F.H., Ganapathy V. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999. V. 255. № 2. P. 283–288. doi: 10.1006/bbrc.1999.0206
- Kanai Y., Segawa H., Miyamoto K., Uchino H., Takeda E., Endou H. // J. Biol. Chem. 1998. V. 273. № 37. P. 23629–23632. doi: 10.1074/jbc.273.37.23629
- Yanagida O., Kanai Y., Chairoungdua A., Kim D.K., Segawa H., Nii T., Cha S.H., Matsuo H., Fukushima J., Fukasawa Y., et al. // Biochim. Biophys. Acta. 2001. V. 1514. № 2. P. 291–302. doi: 10.1016/S0005-2736(01)00384-4
- Nomoto T., Inoue Y., Yao Y., Suzuki M., Kanamori K., Takemoto H., Matsui M., Tomoda K., Nishiyama N. // Sci. Adv. 2020. V. 6. № 4. P. eaaz1722. doi: 10.1126/sciadv.aaz1722
- Barth R.F., Coderre J.A., Vicente M.G., Blue T.E. // Clin. Cancer Res. 2005. V. 11. № 11. P. 3987–4002. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0035
- Mori Y., Suzuki A., Yoshino K., Kakihana H. // Pigment Cell Res. 1989. V. 2. № 4. P. 273–277. doi: 10.1111/j.1600-0749.1989.tb00203.x
- Laakso J., Ruokonen I., Lapatto R., Kallio M. // Radiat. Res. 2003. V. 160. № 5. P. 606–609. doi: 10.1667/rr3067
- Henriksson R., Capala J., Michanek A., Lindahl S.A., Salford L.G., Franzen L., Blomquist E., Westlin J.E., Bergenheim A.T., Swedish Brain Tumour Study G. // Radiother. Oncol. 2008. V. 88. № 2. P. 183–191. doi: 10.1016/j.radonc.2006.04.015
- Liu P., Chen G., Zhang J. // Molecules. 2022. V. 27. № 4. P. 1372. doi: 10.3390/molecules27041372
- Deyev S., Proshkina G., Baryshnikova O., Ryabova A., Avishai G., Katrivas L., Giannini C., Levi-Kalishman Y., Kotlyar A. // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2018. V. 130. P. 296–305. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.06.026
- Shramova E., Proshkina G., Shipunova V., Ryabova A., Kamyshevsky R., Konevega A., Schulga A., Kononova E., Tegin G., Deyev S. // Cancers (Basel). 2020. V. 12. № 10. P. 3014. doi: 10.3390/cancers12103014
- Shipunova V.O., Shramova E.I., Schulga A.A., Shilova M.V., Deyev S.M., Proshkina G.M. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2020. V. 46. P. 1156–1161. doi: 10.1134/S1068162020060308
- Proshkina G., Shramova E., Ryabova A., Katrivas L., Giannini C., Malpici D., Levi-Kalishman Y., Deyev S., Kotlyar A. // Cancers (Basel). 2022. V. 14. № 19. P. 4806. doi: 10.3390/cancers14194806
- Dai L., Liu J., Yang T., Yu X., Lu Y., Pan L., Zhou S., Shu D., Liu Y., Mao W., et al. // Nat. Commun. 2025. V. 16. № 1. P. 1329. doi: 10.1038/s41467-025-56507-4
- Li J., Sun Q., Lu C., Xiao H., Guo Z., Duan D., Zhang Z., Liu T., Liu Z. // Nat. Commun. 2022. V. 13. № 1. P. 2143. doi: 10.1038/s41467-022-29780-w
- Maruyama K., Ishida O., Takizawa T., Moribe K. // Adv. Drug Deliv. Rev. 1999. V. 40. № 1–2. P. 89–102. doi: 10.1016/S0169-409X(99)00042-3
- Iqbal N., Iqbal N. // Mol. Biol. Int. 2014. V. 2014. P. 852748. doi: 10.1155/2014/852748
- Steiner D., Forrer P., Pluckthun A. // J. Mol. Biol. 2008. V. 382. № 5. P. 1211–1227. doi: 10.1016/j.jmb.2008.07.085