



УДК 547.455:547.455.62:547.458

## НАПРАВЛЕННАЯ ДОСТАВКА С ПРИМЕНЕНИЕМ УГЛЕВОДНЫХ СИСТЕМ: ОЖИДАНИЯ И РЕАЛЬНОСТЬ<sup>1</sup>

© 2021 г. Е. С. Щегривина\*, А. А. Сачкова\*, С. Д. Усова\*,  
А. В. Нючев\*, Ю. А. Грачева\*, А. Ю. Федоров\*, #

\* Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,  
Россия, 603950 Нижний Новгород, просп. Гагарина, 23

Поступила в редакцию 24.07.2020 г.

После доработки 05.08.2020 г.

Принята к публикации 07.08.2020 г.

В конце XX века мир вступил в эру высокотехнологичной и персонализированной медицины, которая характеризуется внедрением в клиническую практику таргетных препаратов. Селективная доставка лекарственных средств признана одним из самых эффективных методов повышения результативности и безопасности терапии. Данный обзор посвящен изучению возможностей использования углеводов для селективной доставки лекарственных средств, в частности в терапии онкологических заболеваний. Проанализированы работы, в которых исследовались возможности применения моно- и олигосахаридов в качестве векторных лигандов для взаимодействия с опухолевыми и тканеспецифичными рецепторами, описаны примеры конъюгирования углеводов с химиотерапевтическими агентами, агентами фотодинамической терапии, субстратами для *in vitro* и *in vivo* имиджинга. Отдельные разделы данного обзора сфокусированы на возможности использования полисахаридов в качестве наноконтейнеров для селективной доставки активных веществ, в том числе нуклеиновых кислот, а также использованию углеводов в иммунотерапии опухолей. Рассмотрены проблемы и перспективы биомедицинского применения углеводов и их миметиков в качестве векторов для адресной доставки.

*Ключевые слова:* углеводы, адресная доставка, углеводные векторы, наночастицы, гликомиметики

DOI: 10.31857/S013234232101022X

### ВВЕДЕНИЕ

Системы адресной доставки лекарств обладают значительным потенциалом для улучшения диагностических и терапевтических свойств препаратов, а также уменьшения их побочных эффектов [1]. Таргетные лекарственные средства могут избирательно доставлять терапевтические агенты в больные клетки, что способствует снижению неспецифического поглощения, приводящего к увеличению системной токсичности препарата. Это позволяет использовать терапевтические молекулы, которые неэффективны при введении в

интактном, немодифицированном виде в максимально переносимой дозе. И, наконец, нацеливающие векторы можно одновременно использовать и для создания сопутствующего диагностического агента, который даст возможность отбирать пациентов с гиперэкспрессированными целевыми рецепторами на патологических клетках.

Углеводные лиганды и гликомиметики, наряду с пептидами и антителами, являются одними из самых перспективных векторов для направленной доставки [2]. Много десятилетий назад углеводы рассматривались преимущественно с позиций энергетического обмена клеток, но к настоящему времени установлено, что они играют одну из ключевых ролей в клеточном сигналинге, распознавании и коммуникации клеток с внеклеточными компонентами и друг с другом, а также являются неотъемлемыми участниками посттрансляционных изменений белковых структур [3]. В отличие от других биополимеров – белков или нуклеиновых кислот – углеводы могут иметь нелинейную структуру [4]. Их ветвление происходит за счет наличия нескольких гидроксильных

<sup>1</sup> Дополнительная информация для этой статьи доступна по doi 10.31857/S013234232101022X для авторизованных пользователей.

Сокращения: ASGPR – асиалогликопротеиновый рецептор; ASO – антисмысловая ДНК; CAR-T – T-клетки с химерным антигенным рецептором; GalNAc – N-ацетил-D-галактозамин; HA – гиалуроновая кислота; MSC – мезенхимальные стволовые клетки; NK – натуральные киллеры; ON – олигонуклеотид; siRNA – малая интерферирующая РНК; sLe<sup>X</sup> и sLe<sup>A</sup> – изомерные тетрасахариды Sialyl Lewis X и Sialyl Lewis A; КЛ – клетки Лангерганса; ПЭГ – полиэтиленгликоль; ФДТ – фотодинамическая терапия.

# Автор для связи (эл. почта: afedorovNN@yandex.ru).

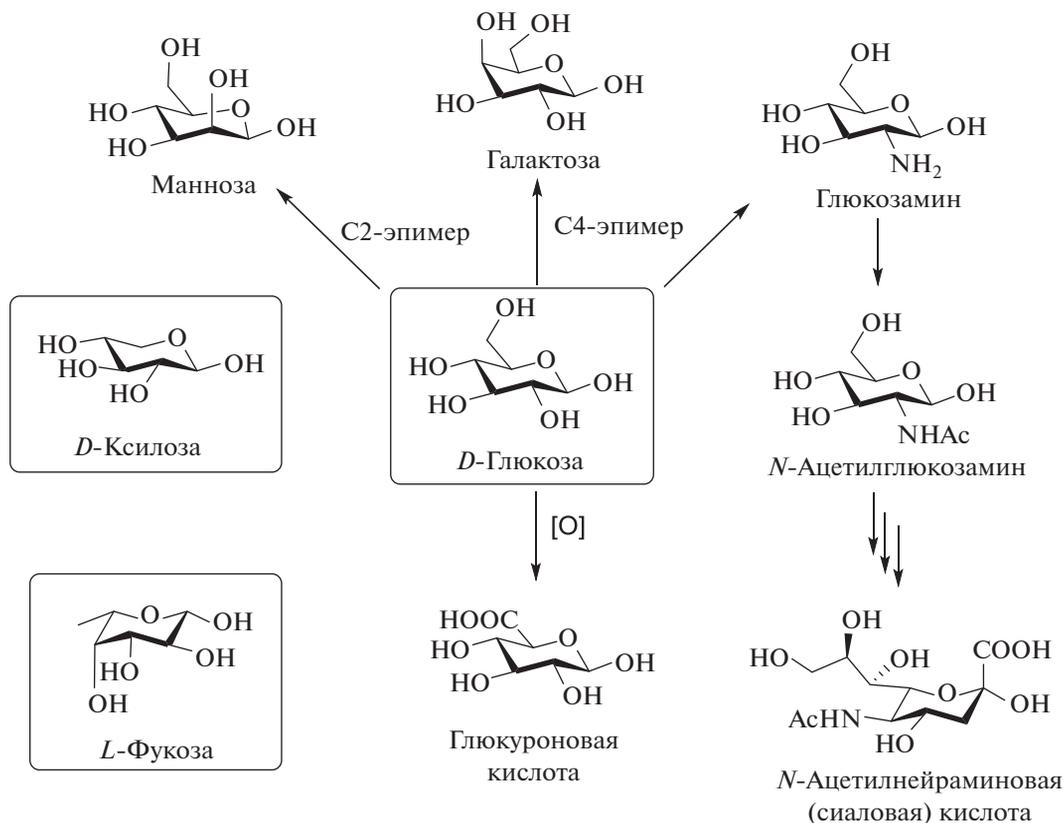


Рис. 1. Моносахариды, наиболее распространенные в клетках млекопитающих [6].

групп, что существенно увеличивает разнообразие возможных структур.

В качестве векторных компонентов углеводы имеют ряд преимуществ перед остальными природными и синтетическими материалами: 1) благодаря своему огромному структурному разнообразию, олигосахариды и их миметики обладают удивительной селективностью к белковым рецепторам; 2) структура углеводов может быть относительно легко определена; 3) они являются биосовместимыми и биоразлагаемыми материалами; 4) существует большое количество природных источников углеводов; 5) благодаря наличию множества гидроксильных групп, биосовместимые олигосахариды способны защищать терапевтические агенты или наночастицы от нежелательного взаимодействия с белками, например, предотвращая опсонизацию; 6) углеводы характеризуются хорошей растворимостью в воде и не склонны к агрегации, что является преимуществом при создании лекарств для внутривенного введения [4]. Несмотря на указанные преимущества, одной из ключевых задач остается оптимальный дизайн векторных конструкций для эффективного биологического распознавания углеводного лиганда [5].

Целью данного обзора является обобщение наиболее ярких примеров систем адресной до-

ставки с применением лигандов, содержащих моносахаридные звенья, углеводных наночастиц, а также таргетирования лектинов углеводами и гликомиметиками.

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОНОСАХАРИДОВ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В клетках млекопитающих присутствуют девять основных моносахаридов, из которых построена большая часть природных олиго- и полисахаридов: D-глюкоза, D-глюкозамин, N-ацетил-D-глюкозамин, D-галактоза, D-манноза, D-ксилоза, L-фукоза, глюкуроновая кислота и N-ацетилнейраминавая кислота, относящаяся к сиаловым моносахаридам (рис. 1) [6, 7]. Большинство указанных моносахаридов могут быть как получены из экзогенных источников с использованием транспортеров семейства SLC2A, так и синтезированы *de novo* из глюкозы.

Функции моносахаридов разнообразны. Например, D-глюкоза — основной источник энергии [8], а также субстрат для гликозилирования. D-Глюкуроновая кислота в организме человека задействована в биоконъюгировании с целью детоксикации и выведения ксенобиотиков [9]. D-Ман-

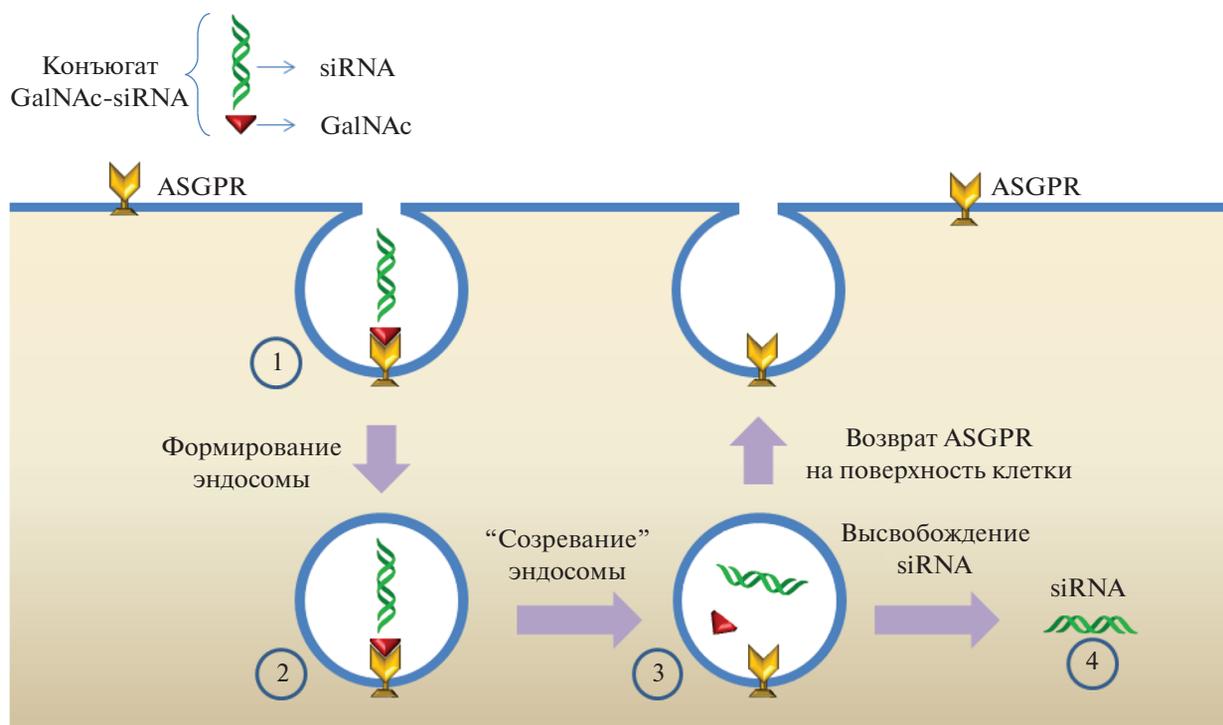


Рис. 2. Взаимодействие конъюгата GalNAc–ON с асиалогликопротеиновыми рецепторами гепатоцитов (ASGPR) [32].

ноза участвует в синтезе гликозилфосфатидилинозитола (GPI anchor) – “якоря”, помогающего белкам закрепиться в плазматической мембране. *D*-Галактоза, образующая многие гликоконъюгаты, важна для роста и развития новорожденных [7]. *N*-Ацетил-*D*-глюкозамин задействован в биосинтезе гиалуроновой кислоты, выполняющей функции формирования структуры тканей и взаимодействия с различными молекулами и рецепторами [10]. Также он вовлечен в синтез сиаловых кислот [11]. Алкилфосфатные производные *N*-ацетил-*D*-глюкозамина обладают антибактериальной и противотуберкулезной активностью [12].

Манноза [13–15], галактоза [15–17] и фукоза [15, 18] исследуются в качестве лекарственных средств при лечении врожденных нарушений гликозилирования [15, 19, 20]. При онкологических заболеваниях существует возможность химиотерапии с использованием маннозы [21], эффект которой, вероятно, основан на накоплении в клетках *D*-маннозо-6-фосфата (Man-6P), ослабляющего гликолиз и вызывающего “голодание” клеток и их смерть [22]. Применение *D*-галактозы исследуют при стероид-резистентном нефротическом синдроме (СРНС) [23]. При муковисцидозе проведение ингаляций смесью галактозы и фукозы снижает заражение легких синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*) при отсутствии значительных побочных эффектов [24].

#### GalNAc-СОДЕРЖАЩИЕ ЛИГАНДЫ В АДРЕСНОЙ ДОСТАВКЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

Некоторые лиганды, содержащие в составе моносахаридные звенья, рассматриваются в качестве векторов для доставки терапевтических агентов [23–28]. В частности, возможность направленной доставки обусловлена способностью фрагмента *N*-ацетил-*D*-галактозамина (GalNAc) к избирательному связыванию с асиалогликопротеиновыми рецепторами (ASGPR) [29]. Это рецепторы лектинов типа С, расположенные в плазматических мембранах гепатоцитов [30]. На рис. 2 приведен механизм действия биоконъюгатов GalNAc с олигонуклеотидами (ON). Достигая мембраны гепатоцита, конъюгат GalNAc–ON связывается с ASGPR (1) и оказывается в ранней эндосоме (2) через клатрин-зависимый механизм [31]. При дальнейшем “созревании” эндосомы и снижении pH происходят диссоциация комплекса GalNAc–ASGPR и распад конъюгата GalNAc–ON (3), после чего олигонуклеотид покидает эндосому (4) (рис. 2) [29, 32, 33].

Чаще всего GalNAc входит в состав биоконъюгатов в “трехантенной” форме (Tris-GalNAc), присоединенной к 3'- или к 5'-концу ON посредством фосфодиэфирной связи (рис. 3). Также GalNAc может быть включен в нуклеотидную последовательность как ненуклеозидный мономер [33, 34].

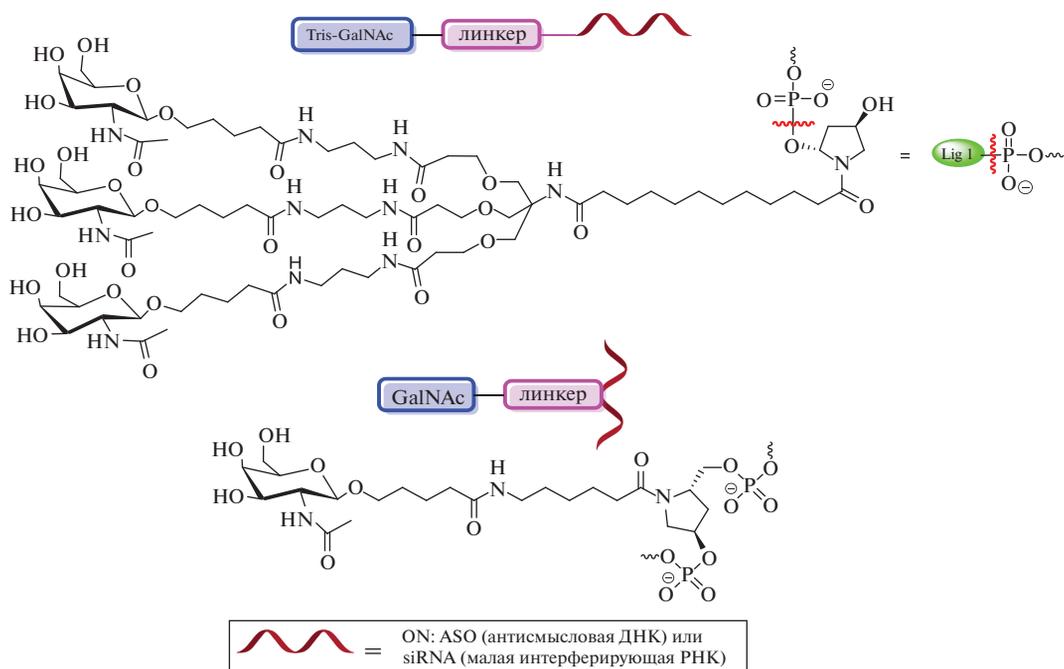


Рис. 3. Строение конъюгатов GalNAc–ON [34].

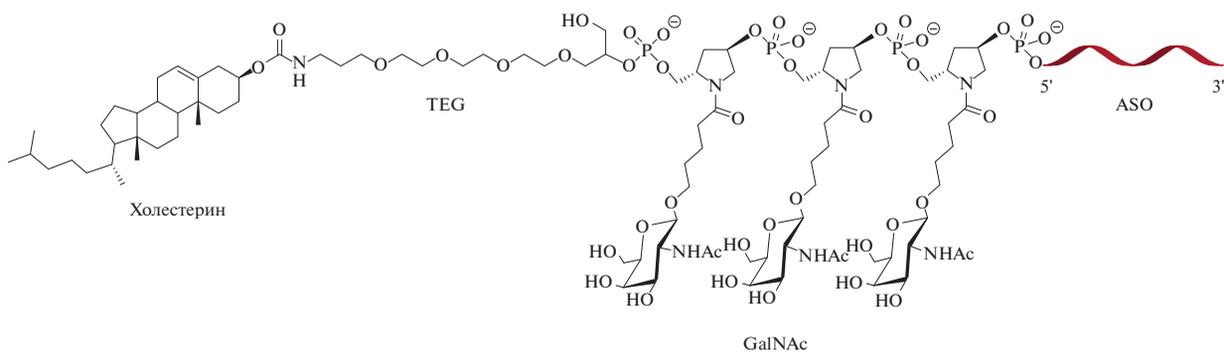


Рис. 4. Строение двойного конъюгата холестерин–GalNAc–ASO [38]. TEG – триэтиленгликоль, ASO – антисмысловая ДНК.

В настоящее время значительный интерес представляют конъюгаты GalNAc с такими ON, как антисмысловые ДНК (ASO), интерферирующие и малые интерферирующие РНК (RNAi и siRNA) [33]. ASO и RNAi представляют собой олигонуклеотидные последовательности, комплементарные гену, экспрессию которого необходимо подавить [35]. В состав биоконъюгатов входят модифицированные siRNA, где 2'-ОН-группы рибозы замещаются на фтор (2'-F) либо метоксигруппы (2'-OMe) с целью защиты siRNA от действия нуклеаз [36, 37].

Эффективным методом влияния на свойства конъюгатов GalNAc–ON служит двойное конъюгирование. Иллюстрацией к этому может являться создание амфифильного конъюгата [38],

где 5'-конец ASO модифицирован при помощи GalNAc и холестерина, связанных между собой триэтиленгликолем мостиком (рис. 4). Подобные конъюгаты направлены на подавление экспрессии гена аполипопротеина В (ApoB), что служит терапией при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии [39]. Применение конъюгата холестерин–GalNAc–ASO несколько снизило активность ASO в подавлении гена *apoB* по сравнению с конъюгатом GalNAc–ASO. Однако такой подход позволил уменьшить накопление ASO в почках, что является перспективной стратегией снижения нефротоксичности ASO.

Активность биоконъюгата можно повысить путем увеличения числа siRNA, переносимых одной единицей Tris-GalNAc. Это достигается исполь-

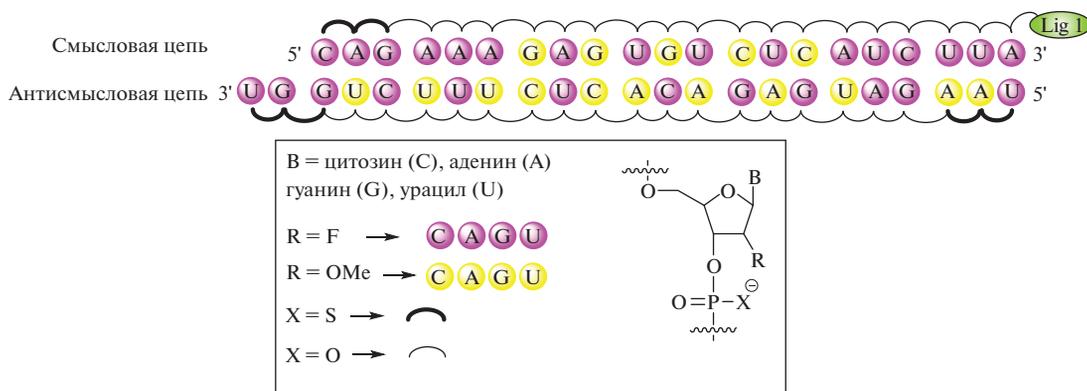


Рис. 5. Структура конъюгата в составе препарата Givosiran (GIVLAARI™) [47]. Структура Lig 1 изображена на рис. 3.

зованием “мультимерной” формы siRNA, содержащей несколько связанных между собой нуклеотидных последовательностей. Brown et al. [40] удалось создать не только конъюгаты с множественными копиями одной siRNA, но и конъюгаты, содержащие разные олигонуклеотидные последовательности, что обеспечивает подавление экспрессии нескольких генов одновременно. Был получен гетеротример, содержащий сразу три siRNA, действующие на гены фактора свертывания крови (FVII), аполипопротеина В (АpoВ) и транстиретины (TTR). Эффект “нокдаун”, оказываемый одной единицей конъюгата гетеротримера с GalNAc, сопоставим с суммарным эффектом от применения трех конъюгатов, нацеленных отдельно на FVII, АpoВ и TTR [40].

В настоящее время в разработку препаратов на основе конъюгатов GalNAc–ON вовлечено несколько фармацевтических компаний [30, 41–43], среди которых Arrowhead, Dicerna, Silence и Ionis. Компания Alnylam, ставшая первопроходцем в области препаратов на основе siRNA, перешла от исследования липосомальных частиц к конъюгатам GalNAc–ON в качестве средств доставки олигонуклеотидов к клеткам печени [41]. В 2019 г. FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) одобрило первый препарат на основе конъюгата GalNAc–siRNA – Гивосиран (Givosiran, GIVLAARI™) [44, 45]. Он является вторым одобренным FDA препаратом на основе siRNA и используется при лечении острой печеночной порфирии (АНР). Гивосиран выпускается в форме натриевой соли двухцепочечной siRNA, где 3'-конец смысловой цепи связан с лигандом, содержащим фрагмент GalNAc (рис. 5). Наличие тиофосфатных линкеров между двумя крайними субъединицами в 5'-конце смысловой цепи и 3'-, 5'-концах антисмысловой цепи способствует дополнительной защите от действия ферментов и стабильности siRNA при подкожном введении [46, 47].

Проводятся доклинические и клинические испытания препаратов [32, 41–43, 48–50], направленных на борьбу с такими заболеваниями, как гепатит В (ARO-HBV, VIR-2218, AB-729 [51]), гемофилия (Fitusiran), талассемия (IONIS-TMPRSS6-LRx, SLN124), транстиретиновый амилоидоз (Revusiran, ALN-TTRSC02) (табл. 1, данные на 01.09.2020, полная версия таблицы и структуры терапевтических агентов приведены в дополнительном файле). Перспективы применения конъюгатов GalNAc–ON в лечении локализованных в печени раковых опухолей пока неясны [52, 53]. Несмотря на некоторый прогресс в данной области [52, 54–56], возможности препаратов ограничиваются тем, что клетки опухоли слабо дифференцированы. Число рецепторов ASGPR в клетках гепатоцеллюлярной карциномы зачастую существенно ниже, чем в здоровых гепатоцитах, что снижает эффективность адресной доставки [57, 58]. Также стоит отметить, что для многих препаратов на основе GalNAc–ON остаются актуальными задачи повышения стабильности, эффективности и снижения токсического влияния на организм.

Таким образом, моносахариды сами по себе не обладают векторными свойствами, однако включение их в состав адресных лигандов для последующей конъюгации с терапевтическими агентами позволило получить ряд перспективных молекул, одна из которых уже применяется в клинической практике (препарат Гивосиран).

## УГЛЕВОДНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

Одним из распространенных методов адресной доставки является инкапсулирование терапевтического агента в наночастицы, в качестве которых могут выступать липосомы [59–64], полимерные частицы природного или синтетического происхождения [65–73], углеродные нанотрубки

**Таблица 1.** Данные о клинических испытаниях препаратов на основе конъюгатов олигонуклеотидов с лигандами направленной доставки, содержащих фрагменты GalNAc

Мишень	Заболевание	Препарат	Номер фазы испытаний, состояние	Номер испытания/ссылка
Вирус гепатита В (HBV) $\alpha$ -1-Антитрипсин (ААТ)	Гепатит В Дефицит $\alpha$ -1-антитрипсина	VIR-2218 ALN-AAT02 ARO-AAT	1, 2, активны 1, 2, активны 2, 3, идет набор пациентов	NCT03672188 NCT03767829 NCT03945292
Липопротеин (а) (Lp(a))	Сердечно-сосудистые заболевания	AMG 890	1, активна, нет набора 2, идет набор	NCT03626662 NCT04270760
Пропотеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9)	Гиперхолестеринемия	Inclisiran (ALN-PCSSC)	3, завершена	NCT03397121
Ангиотензин (AGT)	Гипертензия	IONIS-AGT-LRx	2, активна	NCT04083222

Данные сайта [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) на 01.09.2020, полную версию таблицы см. в дополнительных материалах к публикации.

ки [74–77], дендримеры [78–83], “металлические” [84–88] и вирусоподобные частицы [89, 90].

Дизайн наночастиц может являться одним из ключевых факторов успеха терапии. Основные требования для создания наночастиц включают инертность, нетоксичность и стабильность. Размер частиц и модификация их поверхности играют важную роль в механизме биотрансформации и утилизации наночастиц в организме [91, 92].

Частицы размером до 30 нм утилизируются преимущественно в почках, частицы большего размера претерпевают биodeградацию в печени либо захватываются фагоцитами [93].

Доставка инкапсулированных лекарственных средств может происходить по механизмам активного и пассивного таргетирования. Пассивная доставка наночастиц к опухолевым клеткам реализуется за счет проникновения через расширенные (100–600 нм) поры эндотелия сосудов (EPR-эффект) [94]. Активная доставка основана на связывании молекулы-лиганда, которым модифицирована поверхность наночастиц, с рецепторами, повышенно экспрессируемыми на мембранах опухолевых клеток [95–100].

Олиго- и полисахариды являются популярными скаффолдами для создания наноразмерных систем доставки различных терапевтических агентов. Созданию углеводных наночастиц посвящен ряд обзоров [4, 76, 101–103], поэтому в рамках данной статьи мы не будем останавливаться на всех вариантах углеводных наноконтейнеров и их биомедицинских приложений. На рис. 6 приведены наиболее распространенные поли- и олигосахаридные системы, применяемые для дизайна систем адресной доставки. По механизмам пассивного таргетирования функционируют системы

доставки на основе хитозана, циклодекстрина, альгината, целлюлозы и декстрана. Активными векторными свойствами обладают гликозаминогликаны, в частности гиалуроновая кислота и хондроитинсульфат.

Подавляющее большинство таких частиц обладает высокой биосовместимостью ввиду природного происхождения. Некоторые полисахариды (например, альгинат, пектин, целлюлоза, циклодекстрины) могут быть получены из растений. Ряд распространенных полисахаридов (хитозан, гиалуроновая кислота, гепарин, хондроитинсульфат) имеют животное происхождение. Амфифильность углеводов создает возможность для инкапсулирования как гидрофильных, так и липофильных субстанций. Наличие функциональных групп позволяет проводить модификацию наноконтейнеров, например, конъюгировать их с векторами селективной доставки. Разнообразие природных полисахаридов обеспечивает широкий спектр структур частиц (линейные полимеры, разветвленные, циклические), различную химическую композицию (различные моносахариды или  $\alpha/\beta$ -формы в составе одного полимера), диапазон молекулярных масс и вариативность заряда частиц (положительные, отрицательные или нейтральные).

#### УГЛЕВОДНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА, ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ И ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ, КОВАЛЕНТНО СВЯЗАННЫЕ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ АГЕНТАМИ

На начальном этапе разработки наноразмерных углеводных систем доставки акцент был

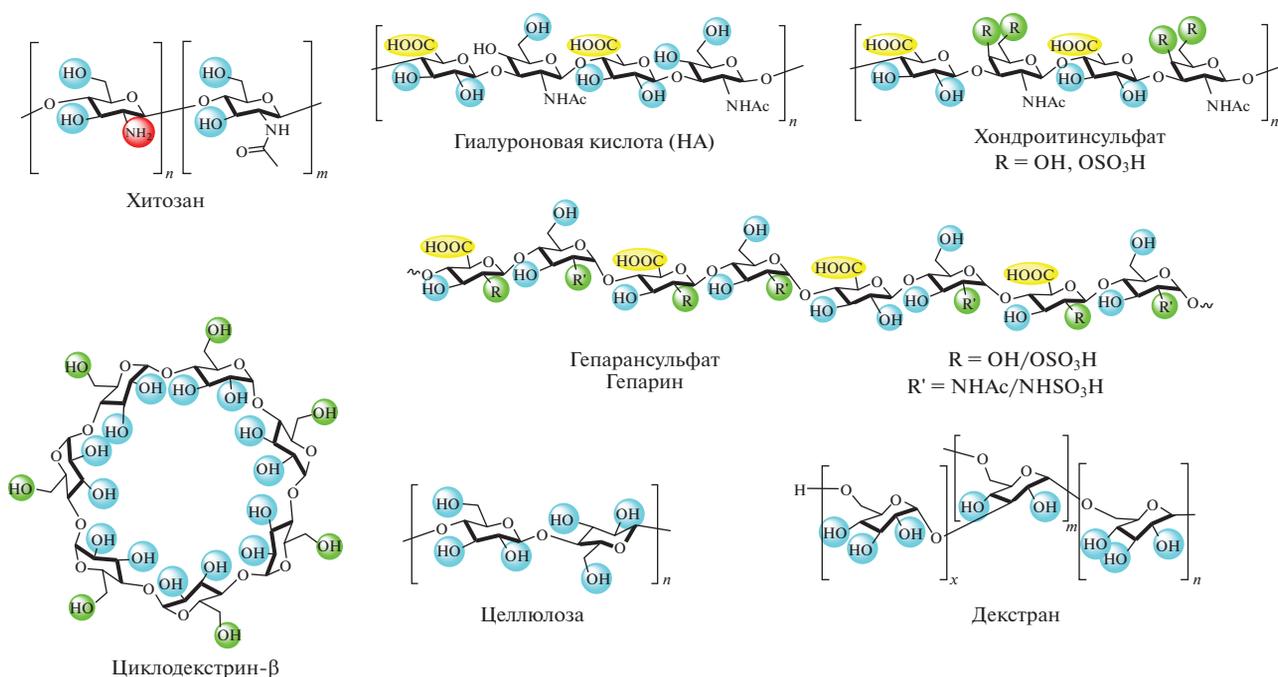


Рис. 6. Структура олиго- и полисахаридов, применяемых для создания систем адресной доставки лекарств.

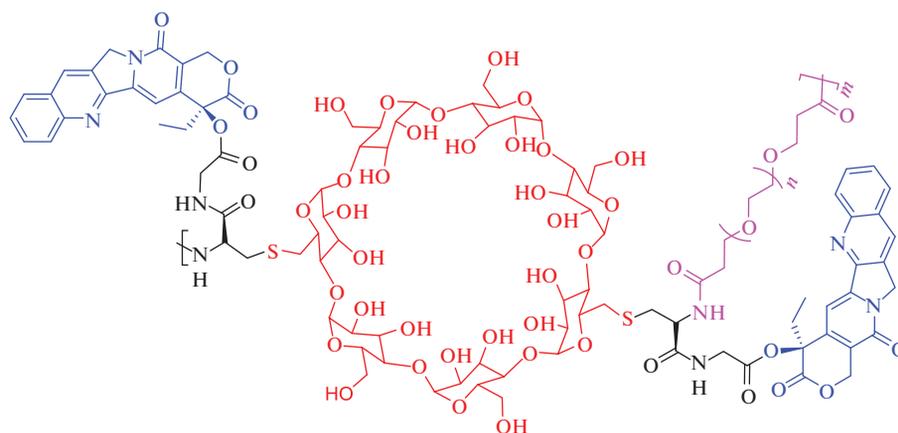


Рис. 7. Система доставки камптотецина, конъюгированного с ПЭГ-функционализированным циклодекстрином, предназначенная для терапии онкозаболеваний.

сделан на создании ковалентных конъюгатов “полисахарид – активное соединение”. В качестве терапевтических фрагментов в конъюгатах использовали доксорубин [101, 104, 105], паклитаксел [106], доцетаксел [102, 103], цисплатин, метотрексат [107], меркаптопурин [108] и многие другие цитотоксические и цитостатические препараты и агенты фотодинамической терапии (ФДТ) [109–112]. Единственным примером подобных углеводных наночастиц, в настоящее время проходящих клинические испытания, является система доставки камптотецина, в кото-

рой он ковалентно сконъюгирован с ПЭГ-модифицированным циклодекстрином [113] (рис. 7).

Повышенная концентрация частиц в пораженных тканях (уровень наночастиц и высвобожденного камптотецина через 24 и 48 ч после введения был на 4 порядка выше, чем для модельного соединения) достигается за счет пассивного таргетирования, обусловленного EPR-эффектом. Данные наночастицы продемонстрировали высокую эффективность на *in vivo* моделях и к настоящему моменту завершили 2-ю стадию клинических испытаний (ClinicalTrials.gov: NCT00333502, NCT01612546).

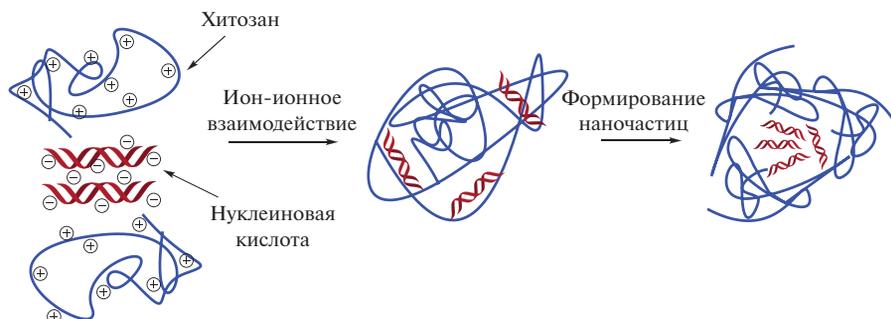


Рис. 8. Образование полиплексов нуклеиновых кислот с хитозаном.

### АДРЕСНАЯ ДОСТАВКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ, ИНКАПСУЛИРОВАННЫХ В УГЛЕВОДНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ЗА СЧЕТ НЕКОВАЛЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Существуют многочисленные примеры нековалентного включения малых молекул в полисахаридные наночастицы. Для увеличения способности к инкапсулированию и мицеллообразованию в водной среде прибегают к модификации частиц при помощи малых молекул [114–119] (стероидов [120–123], длинноцепочечных алкильных заместителей [124–129], ароматических или гетероароматических фрагментов, фолиевой кислоты [130–134]) либо синтетических или природных полимеров [135–139] (полилактид, полияблочная кислота, ПЭГ [140, 141], СРР-пептиды (cell penetrating peptides) и др.). Такая модификация позволяет решить несколько задач:

- создать участки гидрофобности на поверхности полимера, за счет чего частицы приобретают амфифильный характер и самопроизвольно образуют мицеллы в водных средах;
- увеличить время циркуляции частиц и замедлить их опсонизацию;
- производить разгрузку активного соединения в очаге патологии под действием специфических внешних стимулов: рН среды, локальное повышение температуры, магнитное или УФ-воздействие, ферментатическое расщепление;
- увеличить захват клеткой наночастиц за счет СРР-пептидов или векторов адресной доставки;
- образовать полиэлектролитные комплексы, способные к захвату и переносу заряженных молекул.

Наиболее подходящую область биомедицинских приложений для конкретного полисахарида можно определить исходя из строения, состава и заряда макромолекулы. Например, модифицированный (тиолсодержащий) хитозан способен увеличивать проницаемость клеточных мембран, как полагают, из-за их способности к разрушению плотных межклеточных контактов (*tight junctions*)

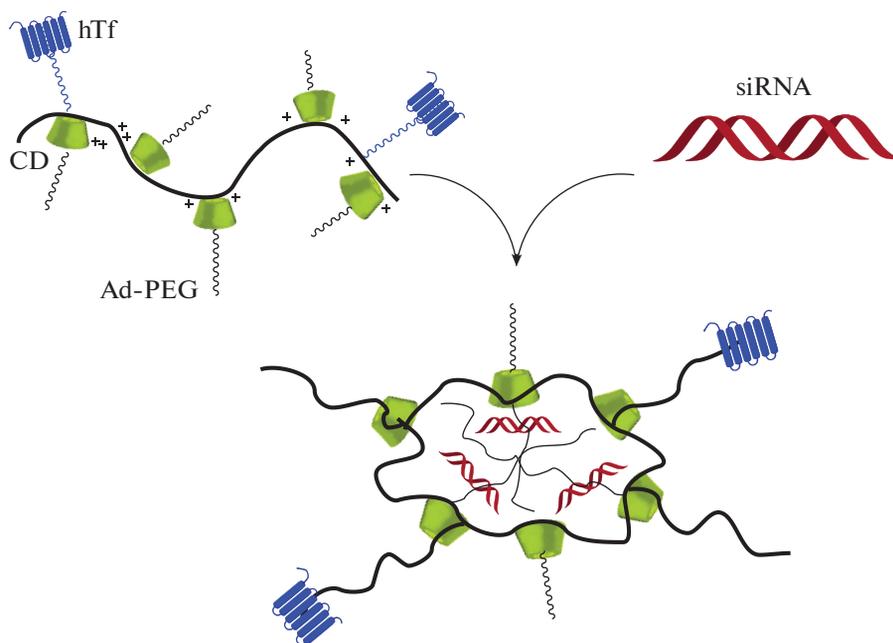
за счет взаимодействия с цистеиновыми аминокислотными фрагментами, входящими в состав мембранных каналов [142]. Это свойство модифицированного хитозана оказалось полезным для доставки в клетки субстратов АТФ-связывающих кассетных белков [143]. Таким образом, не обладая прямыми свойствами векторной молекулы, хитозан, применяемый в качестве носителя для активных молекул, может способствовать их доставке посредством иных механизмов. Кроме того, хитозановые наноконтейнеры ввиду наличия положительно заряженных аминогрупп активно применяются для доставки генного материала [144–147], например, плазмидной ДНК, антисмысловой РНК или олигонуклеотидов. Хитозан способен к образованию полиэлектролитных комплексов с молекулами нуклеиновых кислот (рис. 8).

На эффективность таких систем влияет множество факторов, таких как молекулярная масса хитозана, степень его деацетилирования, степень загрузки ДНК/РНК, рН среды, взаимодействие с компонентами плазмы. Более подробно эти особенности рассмотрены в ряде обзоров [145, 148–150].

Напротив, отрицательно заряженные гликозаминогликаны не применяются в интактном виде для доставки олигонуклеотидов, но, образуя полиэлектролитные комплексы с хитозаном или другими положительно заряженными полимерными молекулами (полиэтиленимин, полигистидин), способны доставлять генный материал [151].

Циклодекстрины представляют особый интерес ввиду способности к образованию комплексов по типу “хозяин–гость” [152]. Их преимуществом является высокий процент загрузки активного компонента и способность к самосборке в водной среде. Молекулы, играющие роль “гостя”, обычно конъюгируют с различными гидрофобными фрагментами, рН-чувствительными или редокс-чувствительными молекулами.

Привлекательным направлением является инкапсулирование фрагментов нуклеиновых кислот в полость циклодекстрина [153, 154]. Установлены основные закономерности эффективности



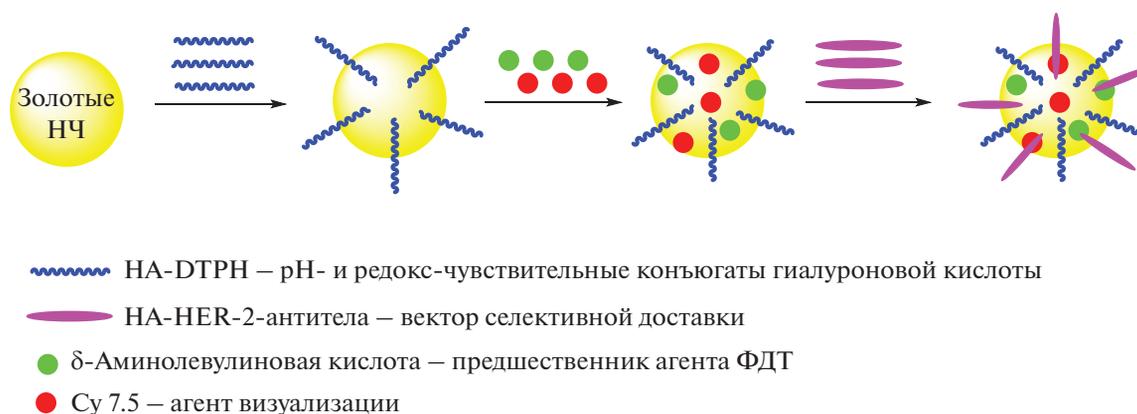
**Рис. 9.** Система селективной доставки siRNA на основе циклодекстринов. hTf – трансферрин человека, Ad-PEG – адимантилполиэтиленгликоль.

трансфекции в зависимости от размера макроцикла, количества формируемых водородных связей между нуклеиновой кислотой и циклодекстрином, декорирования макроциклов векторными и другими молекулами [155]. В 2014 г. была разработана четырехкомпонентная система (CALAA-01) на основе адимантан-ПЭГ-модифицированного циклодекстрина для доставки siРНК (рис. 9) [156]. В качестве вектора селективной доставки авторами был предложен белок трансферрин человека (hTf), связывающийся с hTf-рецепторами на поверхности опухолевых клеток, при этом циклодекстрины выполняют функцию молекул-носителей, способных к образованию мицелл в водном растворе. В настоящий момент эта разработка находится на 2-й стадии клинических испытаний.

Гиалуроновая кислота [157, 158] и хондроитинсульфат могут быть использованы для адресной доставки к опухолевым клеткам с повышенной экспрессией рецепторов CD44 и CD168 [159–162]. Как правило, гиперэкспрессия этих белков наблюдается при опухолях толстого кишечника, желудка и яичников. Помимо указанных рецепторов было идентифицировано несколько белков для потенциального таргетирования гиалуроновой кислотой, например, рецептор гиалуронат-опосредованной подвижности (RHAMM), HA-рецептор эндцитоза (HARE) и эндотелиальный рецептор-1 лимфатических сосудов (LYVE-1) [163]. В свою очередь, модифицированный гепарин способен эффективно ингибировать процессы опу-

холевого ангиогенеза, метастазирования и роста [164, 165]. Однако сами носители в роли векторов не всегда бывают эффективны ввиду их неспецифического взаимодействия с компонентами плазмы крови. Поэтому разрабатываются более сложные системы, зачастую нацеленные на одновременное взаимодействие с несколькими типами рецепторов для адресной доставки и контролируемого высвобождения активного соединения [166–168]. Одним из таких примеров является создание систем для тераностики (фотодинамическая или фототермическая терапия совместно с флуоресцентным имиджингом) на основе золотых наночастиц, покрытых гиалуроновой кислотой и содержащих рН- и редокс-чувствительные фрагменты (рис. 10). Указанные системы показали себя особенно эффективными для терапии HER2-положительного рака молочной железы [169].

Менее популярными материалами для доставки активных препаратов являются целлюлоза [170, 171], декстраны [109, 172, 173] и альгинаты [174]. Их ограниченное применение, в частности, связано с недостаточной растворимостью целлюлозы и разветвленных декстранов в воде, а также непостоянством количественного состава указанных полисахаридов. Несмотря на немногочисленные примеры использования этих материалов для таргетной доставки по сравнению с другими полисахаридами, вышеперечисленные вещества находят применение в биомедицине и фармацевтике для предотвращения тромбообразования и поддержания давления в периферических сосудах [175],



**Рис. 10.** Дизайн pH- и редокс-чувствительных комбинированных наночастиц (НЧ) для фотодинамической терапии (ФДТ) и имиджинга.

для производства мембран и оболочек таблетированных лекарственных средств [176], а также для комбинированной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [177] и в качестве энтеросорбента.

Таким образом, вопреки обилию работ, посвященных созданию углеводных наночастиц, их использование в направленной доставке терапевтических агентов весьма ограничено и сводится в основном к пассивному накоплению за счет EPR-эффекта. Полагаем, что более перспективным является использование наночастиц или наноконтейнеров, содержащих адресные углеводные векторы (рассмотрены в следующем разделе).

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛИГАНДОВ ЛЕКТИНОВ В КАЧЕСТВЕ ВЕКТОРОВ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ

Лектины – белки, которые с очень высокой специфичностью распознают и связывают углеводные лиганды, присоединенные к белкам и липидам, на клеточной поверхности или внутри клеток [178]. Высокоselectивное связывание углеводов с лектинами возможно благодаря наличию в их полипептидных цепях домена распознавания углеводов (Carbohydrate Recognition Domain, CRD). Несмотря на то что лектины не проявляют энзиматической активности, они обладают широким спектром функций, включая регулирование межклеточных и клеточно-матричных взаимодействий в нормальных и опухолевых тканях.

Лектины могут быть классифицированы в различные семейства [178]. К С-типу относят обширный класс лектинов, которым требуются ионы  $\text{Ca}^{2+}$  для связывания с белками. Например, для таргетирования селектинов (Е-, L-, Р-селектинов), относящихся к семейству лектинов С-типа, в качестве “наименьшей углеводной единицы” необходимы Sialyl Lewis X (sLe<sup>X</sup>) и Sialyl Lewis A

(sLe<sup>A</sup>). К S-типу лектинов относятся белки, которым для стабилизации необходимы свободные тиолы. Они имеют значительную аффинность к β-галактазидам, и в современной химии их часто называют галектинами, причем не все они являются тиолзависимыми. Лектины, распознающие остатки Man-6-P, называют лектинами Р-типа. В 1990-е гг. было установлено, что иммуноглобулины способны распознавать углеводы, что привело к открытию лектинов I-типа, которые являются частью суперсемейства иммуноглобулинов и важны для иммунной системы. В этом семействе I-лектинов белки, способные распознавать остатки сиаловых кислот, назвали сиглеками (Siglecs – sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins). Благодаря своим паттернам экспрессии, эндоцитическим свойствам и способности модулировать передачу сигналов рецепторами сиглеку стали привлекательными мишенями для клеточно-направленной терапии. Следует отметить, что в настоящее время, ввиду большого разнообразия, не существует единой и универсальной классификации лектинов.

Известны две основные стратегии использования лектинов для нацеливания лекарственных агентов на терапевтические мишени, связанные с применением олигосахаридов или самих лектинов в качестве фрагментов систем адресной доставки [179]. Подход с применением обратного таргетирования лектинами предполагает оснащение систем адресной доставки экзогенными лектинами, которые затем связываются с комплементарными гликопротеинами или гликолипидами, экспрессированными на поверхности соответствующих клеток. Как правило, для этих целей используются лектины, получаемые из растительных источников [180].

Прямое таргетирование лектинов или глико-таргетирование, интересующее нас в большей степени в рамках данного обзора, заключается в

декорировании систем адресной доставки углеводными векторами, которые распознаются и интернализируются эндогенными лектинами, расположенными на поверхности клеток.

К примеру, высокая экспрессия галектина-1 в опухолевых клетках положительно коррелирует с метастатическим фенотипом и слабо дифференцированной морфологией, при этом экспрессия галектина-3 сильно варьируется на разных стадиях развития многих опухолей [181]. Многочисленные сообщения подтверждают прямую корреляцию экспрессии галектина-3 с карциномами толстой кишки, молочной железы, желудка, эндометрия, языка и щитовидной железы. Не стоит забывать, что галектины-1 и 3 экспрессируются также и в нормальных клетках, но в значительно меньшей степени по сравнению с опухолевыми [97].

#### КОНЬЮГАТЫ ГАЛЕКТИНОВЫХ ЛИГАНДОВ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ АГЕНТАМИ, ОБЛАДАЮЩИЕ СВОЙСТВОМ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ

Недавно были созданы разнообразные углеводные конъюгаты терапевтических агентов с высокой аффинностью к галектинам-1 и 3 (рис. 11). Например, галектин-специфичный лактозилированный стероид (**I**) при системном введении существенно увеличивает выживаемость мышей с привитой лимфомой или нейробластомой человека [182, 183]. Галактозилированные комплексы платины (**II**), так же как и цисплатин и его аналоги, обладают высокой противоопухолевой активностью [184, 185]. Использование полигалактозилированных хлоринов, порфиринов и фталоцианинов (например, соединения (**III**) и (**IV**)), обладающих аффинностью к галектину-1, приводит к повышению эффективности лечения опухолей методом ФДТ по сравнению с использованием негликозилированных фотосенсибилизаторов [186–188]. Синтезированы неогликопротеины (**V**) (рис. 11), имеющие высокую аффинность к галектину-3 человека [189].

Существует множество вариантов адресных гликоконъюгатов, нацеленных и на другие типы и семейства лектинов [190], однако такое таргетирование является далеко не “идеальным” ввиду того, что в подавляющем большинстве случаев лектины экспрессируются не только “пораженными”, но и здоровыми клетками, как и в случае с фолатными рецепторами, EGFR, VEGF и другими “опухолевыми” мишенями [191–194].

#### ПРИМЕНЕНИЕ Sialyl Lewis X И Sialyl Lewis A ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ

Хорошие перспективы имеет таргетирование селектинов с использованием sLe<sup>X</sup> (Sialyl Lewis X) и sLe<sup>A</sup> (Sialyl Lewis A) – изомерных тетрасахари-

дов, состоящих из *N*-ацетилглюкозамина, галактозы, нейраминовой кислоты и фукозы (рис. 12).

В организме человека sLe<sup>X</sup> и sLe<sup>A</sup> выполняют важные функции в работе иммунной системы. Они участвуют в инфильтрации лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления за счет взаимодействия между E-селектином, экспрессируемым на активированных эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, и лигандами sLe<sup>X</sup> и sLe<sup>A</sup>, находящимися на поверхности циркулирующих клеток [195].

Одним из наиболее развитых биомедицинских приложений для указанных олигосахаридов является их использование в качестве маркеров диагностики некоторых аутоиммунных заболеваний и различных типов рака [196–199].

Способность sLe<sup>X</sup> и sLe<sup>A</sup> связываться с селектинами была использована при создании векторных липосом для направленной доставки малых молекул, таких как дексаметазон [200, 201], комбретастатин А4 [202], мелфалан [203, 204], метотрексат [205–207], цисплатин [208], моногалактозилдиацилглицерол [209], доксорубин [210], а также антисмысловых олигонуклеотидов [211] и протеинов [212]. Общая структура таргетных липосом представлена на рис. 13, а вид липидного производного sLe<sup>X</sup> может варьироваться.

Кроме того, векторные свойства sLe<sup>X</sup> были использованы для доставки мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (MSCs) для регенерации тканей [213]. MSCs были соединены с биотинилированными липидными везикулами, что способствовало прививке биотина на поверхность стволовых клеток. Последующее биоконъюгирование с sLe<sup>X</sup> проводилось посредством создания прочных нековалентных комплексов остатков биотина в MSC-модифицированных клетках и в производных sLe<sup>X</sup>–биотин при добавлении в систему белка стрептавидина [214, 215] (рис. 14). Этот пример иллюстрирует возможность эффективной иммобилизации адгезивных лигандов и потенциального нацеливания sLe<sup>X</sup>-декорированных клеток, системно вводимых в область воспаления.

Помимо указанных областей, sLe<sup>X</sup> являются основой для разработки ТАСА-вакцин [216–218] для иммунотерапии опухолей, однако ни одна из них к настоящему времени не одобрена FDA [219].

#### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФУКОИДАНОВЫХ ЛИГАНДОВ P-СЕЛЕКТИНОВ В ТЕРАПИИ РАКА И НЕИНВАЗИВНОМ ИМИДЖИНГЕ

P-селектин – мембранный протеин, является адгезионной молекулой и экспрессируется на поверхности эндотелия при атеротромботических поражениях. Установлено [220], что природный

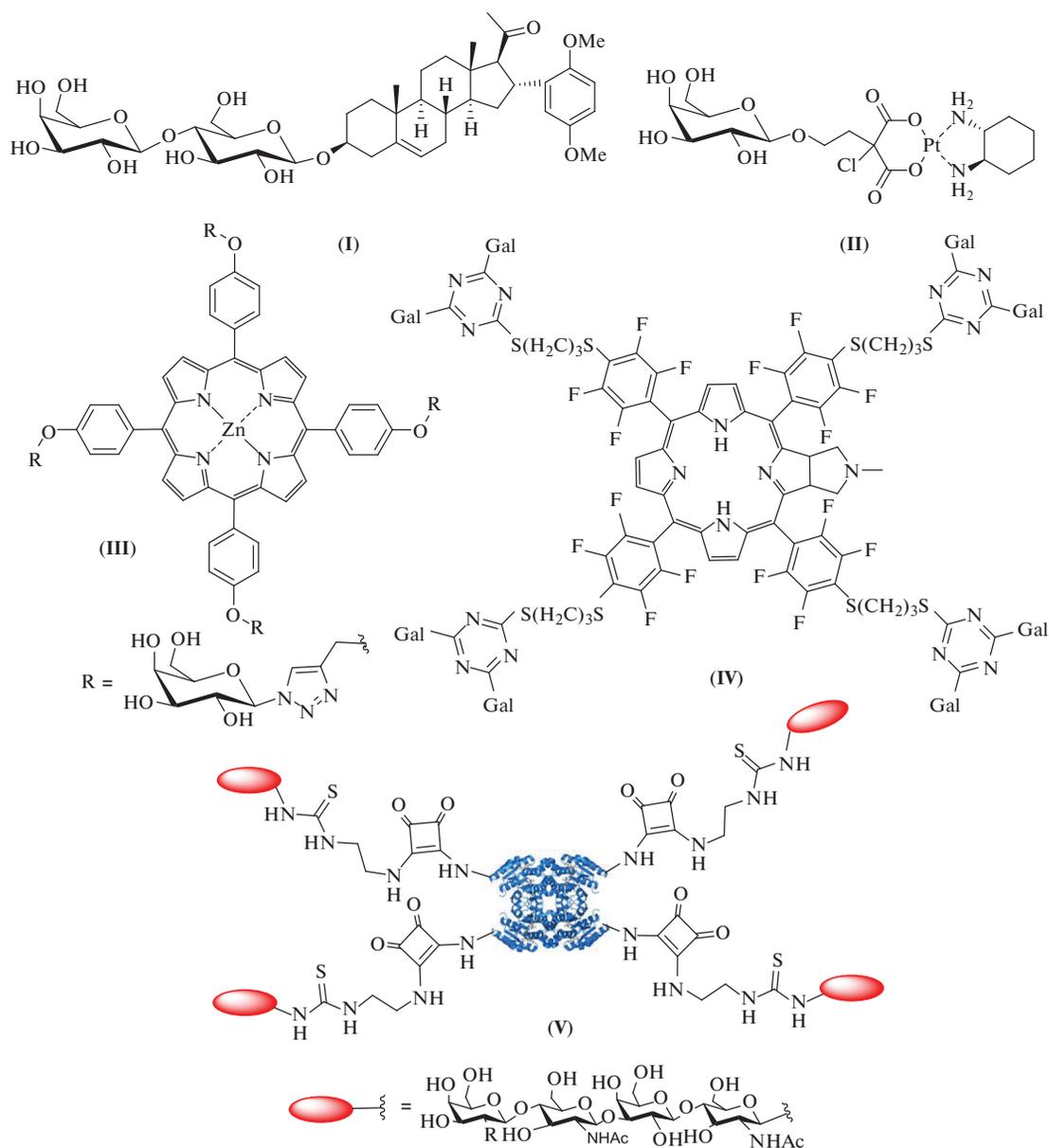


Рис. 11. Молекулы, нацеленные на галектины-1 и 3.

сульфированный полисахарид фукоидан (рис. 15), строение которого может варьироваться в зависимости от природного источника [221, 222], проявляет высокое сродство к Р-селектину и может применяться в качестве вектора адресной доставки.

Так, фукоидан был использован для доставки противоопухолевых агентов, например, доксорубина и паклитаксела, являясь одновременно как носителем, так и векторной компонентой [223]. Помимо онкологических приложений, фукоидан применялся в качестве вектора для создания диагностических контрастеров при атеротромбических поражениях и инфаркте миокарда [220, 224]. Наночастицы, содержащие фукоидан и нацелен-

ные на Р-селектин, демонстрируют значительный потенциал для терапии острых тромбозов, причем используемые наночастицы не вызывают нежелательных иммунных реакций [225]. Меченый технецием-99 фукоидан оказался эффективным при диагностике тромбоза брюшной аорты и эндокардита. Клинические испытания данного препарата были завершены в 2019 г. и показали его безопасность [226, 227]. Необходимо отметить, что фукоидан и сам по себе проявляет противоопухолевую активность [228]. В связи с этим исследуется эффективность его использования в качестве поддерживающей терапии при лечении различных типов рака (Clinicaltrials.gov: NCT04066660, NCT03130829, NCT04342949, данные на 01.09.2020).

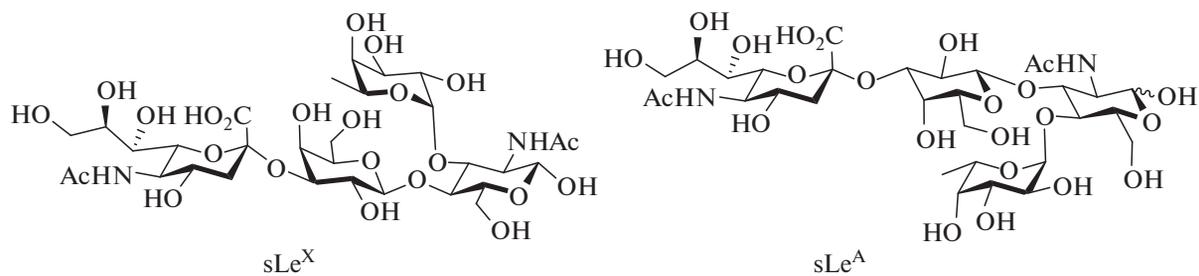


Рис. 12. Структуры Sialyl Lewis X ( $sLe^X$ ) и Sialyl Lewis A ( $sLe^A$ ).

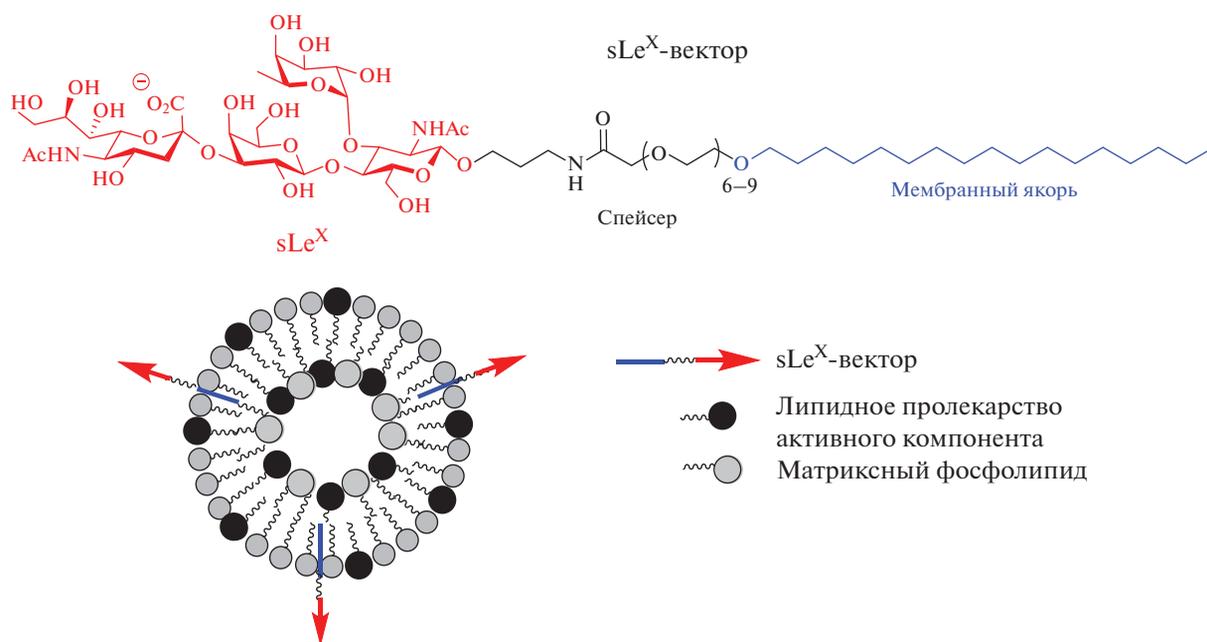


Рис. 13. Схематичное изображение  $sLe^X$ -липосом и пример  $sLe^X$ -вектора.

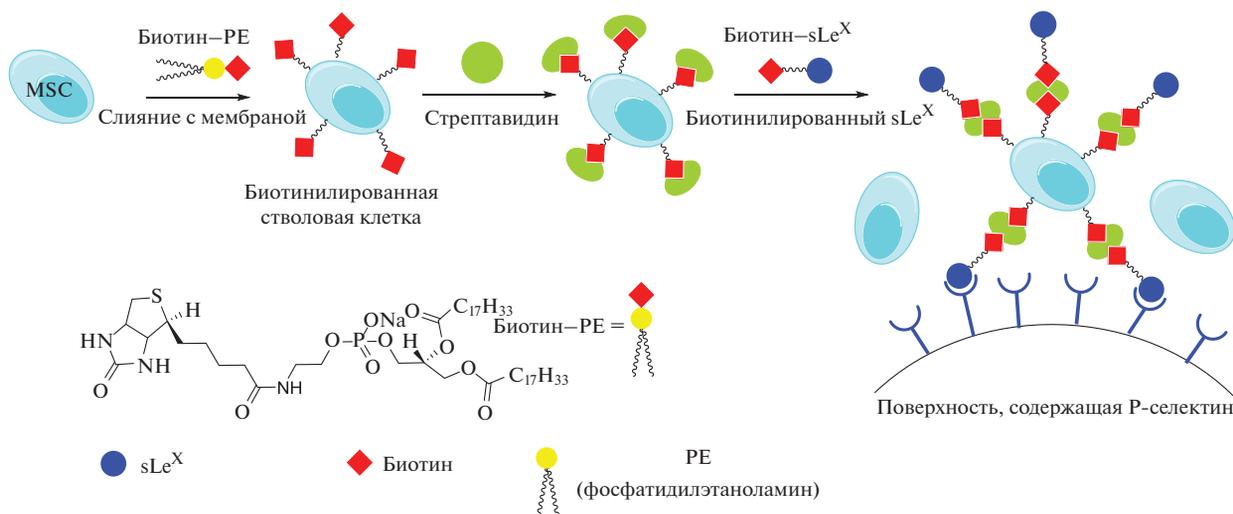
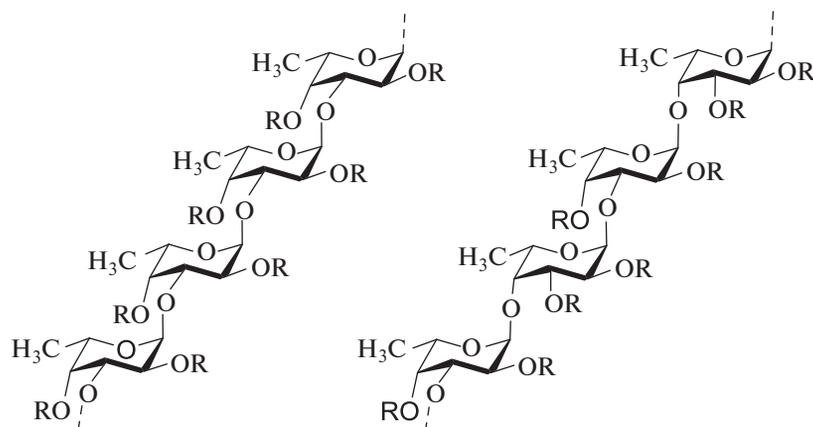


Рис. 14. Модификация мезенхимальных стволовых клеток (MSC) с помощью  $sLe^X$ .



**Рис. 15.** Типы основных цепей фукоиданов, выделенных из бурых водорослей. Гомофукозный скелет молекулы может быть представлен в виде 1→3 звеньев фукозы либо содержит чередующиеся остатки 1→3 и 1→4. Символами R обозначены места для углеводных заместителей и сульфогрупп [222].

Разработка методов синтеза линейных и разветвленных несulfатированных [229] и sulfатированных олигосахаридов [230–232], родственных цепям фукоиданов, открывает возможность для получения векторов, отвечающих требованиям производства GMP, что проблематично в случае гетерогенных смесей низкомолекулярных фукоиданов.

### ЛИГАНДЫ СИГЛЕКОВ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ В ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ И ИММУНОТЕРАПИИ

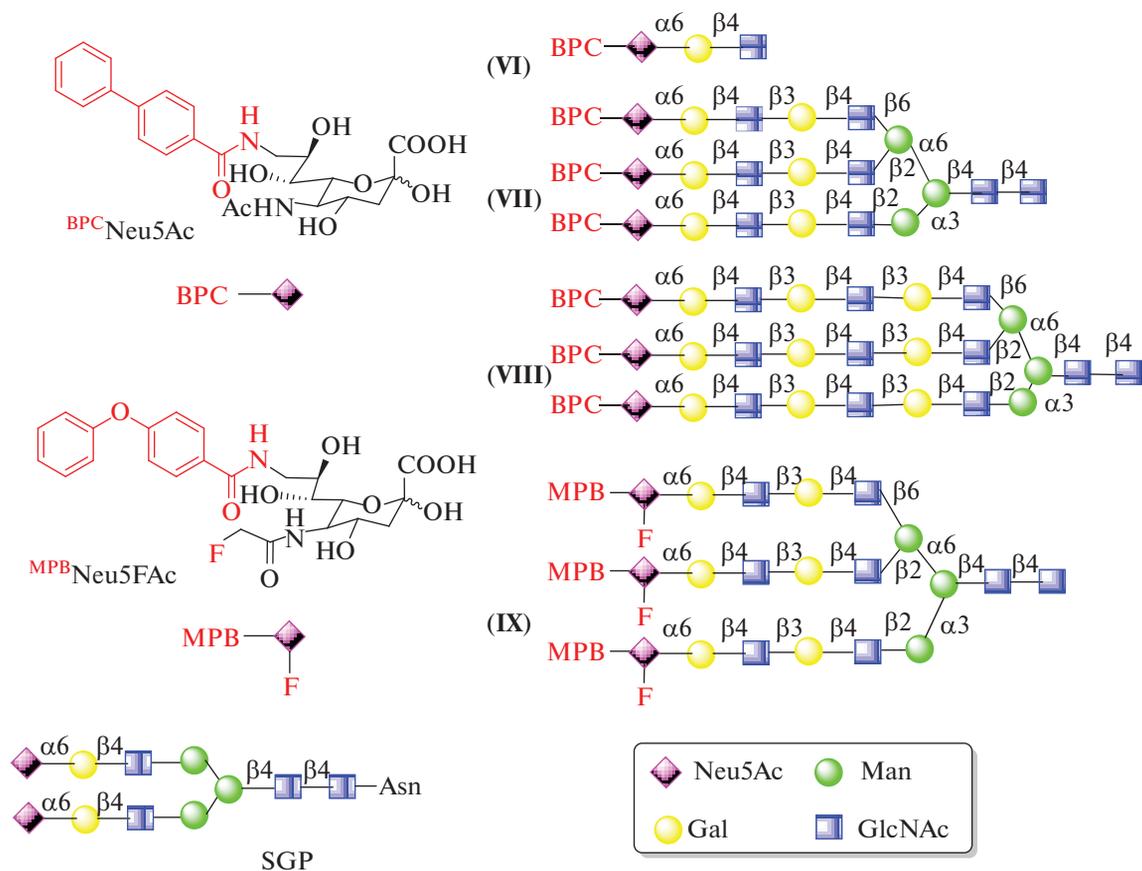
Эффекторные клетки, такие как естественные киллеры (natural killer, NK-клетки) или Т-киллеры, могут обнаруживать молекулы, иммунологически чуждые хозяину, и уничтожают их, чтобы защитить организм-хозяина. Опухолевые клетки экспрессируют aberrантные белки на поверхности клеток, которые могут распознаваться специфическими иммунными эффекторами, что приводит к разрушению злокачественных образований, поэтому иммунная система может играть критическую роль в подавлении первоначального образования опухоли. Тем не менее злокачественные опухоли обладают способностью избегать иммунного ответа [97, 233].

Особую роль в функционировании иммунной системы играют сиглеки – связывающие сиаловую кислоту лектины иммуноглобулинового типа, которые экспрессируются на большинстве белых кровяных клеток иммунной системы и критически важны для передачи сигналов иммунных клеток. Благодаря распознаванию гликанов, содержащих сиаловую кислоту в качестве лигандов, они помогают иммунной системе осуществлять дифференцирование “свой/чужой” [234]. Сиглеки экспрессируются на инфильтрирующих опу-

холь Т-клетках, NK-клетках, дендритных клетках, макрофагах и тем самым функционируют в качестве мишеней для иммунного контроля. Это свойство сиглеков может быть использовано при разработке терапевтических средств, направленных на усиление противоопухолевого иммунного ответа [235, 236]. Гиперсиалилирование раковых клеток является признаком плохого прогноза, и считается, что оно помогает опухолевым клеткам выходить из-под иммунного надзора [237]. Сиаловые кислоты, являющиеся лигандами для ингибирования сиглеков, могут рекрутировать сиглеки для подавления иммунных реакций. Для восстановления функций иммунных клеток необходимо вытеснение сиаловых кислот из сайта связывания с ингибиторными сиглеками с применением специфических лигандов.

Лиганд-опосредованное таргетирование сиглеков используется для доставки диагностических или терапевтических агентов в различные иммунные клетки [238–240]. Ключевой проблемой этой стратегии является идентификация лектиновых лигандов, способных с высокой аффинностью таргетировать целевой сиглек. Природные сиалилированные гликановые лиганды сиглеков имеют различную селективность и, как правило, весьма низкую аффинность [241]. При этом они могут служить отправной точкой для разработки более эффективных синтетических лигандов. Скрининг больших библиотек гликановых аналогов привел к разработке ряда синтетических лигандов к различным сиглекам – “точно” модифицированных олигосахаридов, обладающих высокой аффинностью [242–244].

Например, синтетические разветвленные “трехантенные” лиганды (VII–IX) (рис. 16) демонстрируют на 3 порядка большую аффинность по отношению к CD22 (hCD22) или сиглеку-2 человека по сравнению с природным “моноантен-



**Рис. 16.** Химическая структура лигандов CD22 – “точно” модифицированных производных Neu. BPC – бифенил-карбоксамид, MPB – *m*-феноксибензамид, SGP – асиагликопротеин природного происхождения.

ном” модифицированным по C9 трисахаридным (Neu5Ac $\alpha$ 2–6Gal $\beta$ 1–4GlcNAc) лигандом CD22 (VI) или природным олигосахаридом SGP (рис. 16) [244]. Важным структурным элементом этих лигандов является модифицированный бензоатный амид в положении C9 и/или C5 сиаловой кислоты, наличие которого приводит к существенному увеличению avidности и селективности по отношению к CD22 [242, 243, 245].

Такая высокая аффинность “трехантенных” лигандов, очевидно, обусловлена одновременным связыванием различных ветвей с CD22-рецепторами на поверхности клеток. Для такого мультивалентного взаимодействия необходимо, чтобы сайты связывания лиганда с двумя молекулами CD22 находились друг от друга на расстоянии, не превышающем 30–50 Å [246].

Лиганды (VII–IX) (рис. 16) являются более эффективными по сравнению с эндогенными гликанами [244]. Показано, что они способны связываться и эндоцитироваться с помощью hCD22 с клетками лимфомы Дауди В, которые экспрессируют природные лиганды CD22, предотвращающие связывание слабых экзогенных лигандов с рецепторами hCD22 [247]. Конъюгаты лиганда (IX) с

токсинами сапорином и ауристатином обладают цитотоксичностью в субнаномолярных концентрациях по отношению к клеткам лимфомы Дауди В и на несколько порядков превосходят эффективность конъюгатов токсинов с моноантенными лигандами или с сиаловой кислотой [244]. К сожалению, данных по исследованиям лигандов (VII–IX) *in vivo* в цитируемых работах не приводится.

Более современным подходом в противоопухолевой терапии является нацеливание иммунных клеток на опухолевые ткани. Так, использование химерных Т-клеток (CAR-T) является прорывной технологией для лечения рака [248, 249]. Тем не менее CAR-T-терапия имеет ряд ограничений: 1) необходимость выделить собственные Т-клетки пациента, модифицировать их генетически рецептором химерного антигена для распознавания опухоли с последующим введением обратно в организм пациента; 2) высокая стоимость CAR-T-терапии (~500000 долларов США на одного пациента); 3) невозможность получить достаточное количество аутологичных Т-клеток для генерации CAR-T у пациентов после химио- и радиотерапии; 4) невозможность лечения пациен-

тов с быстро прогрессирующими онкологическими заболеваниями [250].

НК-клетки представляют собой другой тип цитотоксических иммунных клеток, которые способны убивать опухолевые клетки, являясь альтернативой Т-клеточной терапии [250]. Они могут быть получены в больших масштабах и легко доступны для пациентов. К сожалению, НК-клетки не обладают врожденными способностями нацеливания на раковые клетки. Для преодоления этого недостатка НК-клетки были генетически декорированы химерными антигенными рецепторами CAR–НК [251], что, однако, привело к невысокой экспрессии трансгена ввиду того, что НК-клетки неблагоприятно влияют на поглощение эндогенных генов [252].

В 2020 г. опубликована первая работа, посвященная декорированию НК-клеток углеводными лигандами сиглека-2 (CD22) – маркера В-клеточной лимфомы – путем метаболической инженерии либо инкорпорирования гликополимеров [111]. В качестве лигандов CD22 использовались производные на основе 9-*O*-модифицированной силановой кислоты (X) и (XI) или амфифильный полимер, содержащий трисахарид (XII) (~100 трисахаридных фрагмента на полимерную цепь), который может непосредственно вставляться в мембрану НК-92, придавая клеткам НК-92 таргетную способность по отношению к рецепторам CD22 (рис. 17).

Модифицированные таким образом НК-клетки проявляли значительно возросшую цитотоксичность по отношению к CD22-зависимым клеткам лимфомы CD22<sup>+</sup>. С помощью сконструированных НК-клеток можно более эффективно ингибировать не только клеточные линии лимфомы CD22<sup>+</sup>, но и клетки первичной лимфомы. И, наконец, применение модифицированных углеводными векторами НК-клеток для лечения мышей с привитой В-клеточной лимфомой демонстрировало значительно большую выживаемость животных по сравнению с контрольными группами. Таким образом, метаболическая гликоинженерия НК-клеток может быть расценена как перспективный подход для лечения онкологических заболеваний и хорошее дополнение к генной инженерии при создании химерных антигенных рецепторов.

#### МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ГЛЮКОЗАМИН – СЕЛЕКТИВНЫЙ ЛИГАНД ДЛЯ СВЯЗЫВАНИЯ С КЛЕТКАМИ ЛАНГЕРГАНСА ЧЕЛОВЕКА

Клетки Лангерганса (КЛ) представляют собой подвид дендритных клеток. Кожа содержит несколько наборов дендритных клеток – иммунных клеток, которые специализируются на интерна-

лизации патогенов для индуцирования Т-клеточных ответов [253]. КЛ составляют подвид дендритных клеток, находящихся во всех слоях кожи. После активации КЛ мигрируют в дренирующие лимфатические узлы, вызывая системные иммунные ответы [254]. Благодаря своей локализации в эпидермисе и способности перекрестно представлять экзогенные антигены цитотоксическим Т-клеткам, дендритные клетки стали перспективными мишенями для стратегий трансдермальной противоопухолевой вакцинации [255, 256]. Важно отметить, что индукция защитного Т-клеточного иммунитета этими вакцинами требует эффективной и специфичной доставки как опухолевых антигенов, так и адъювантов.

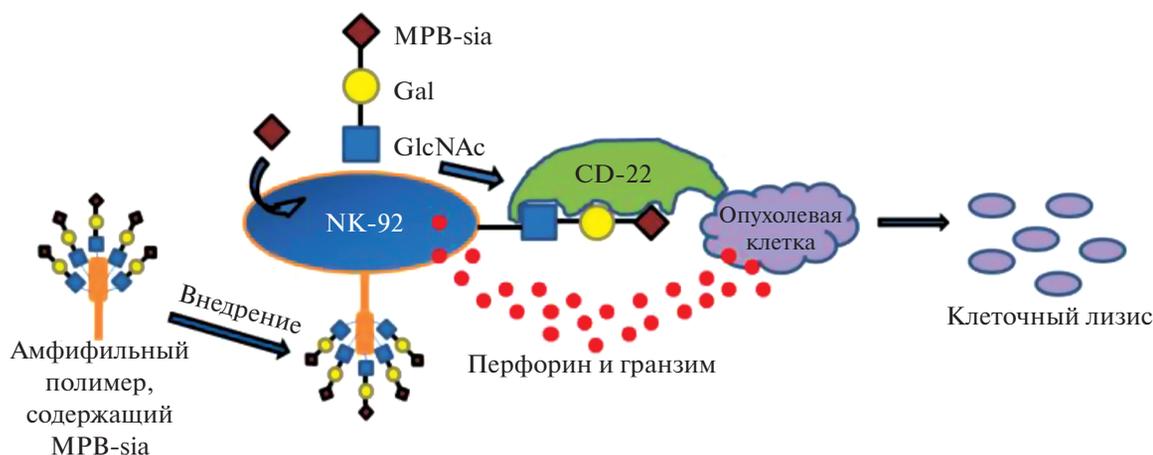
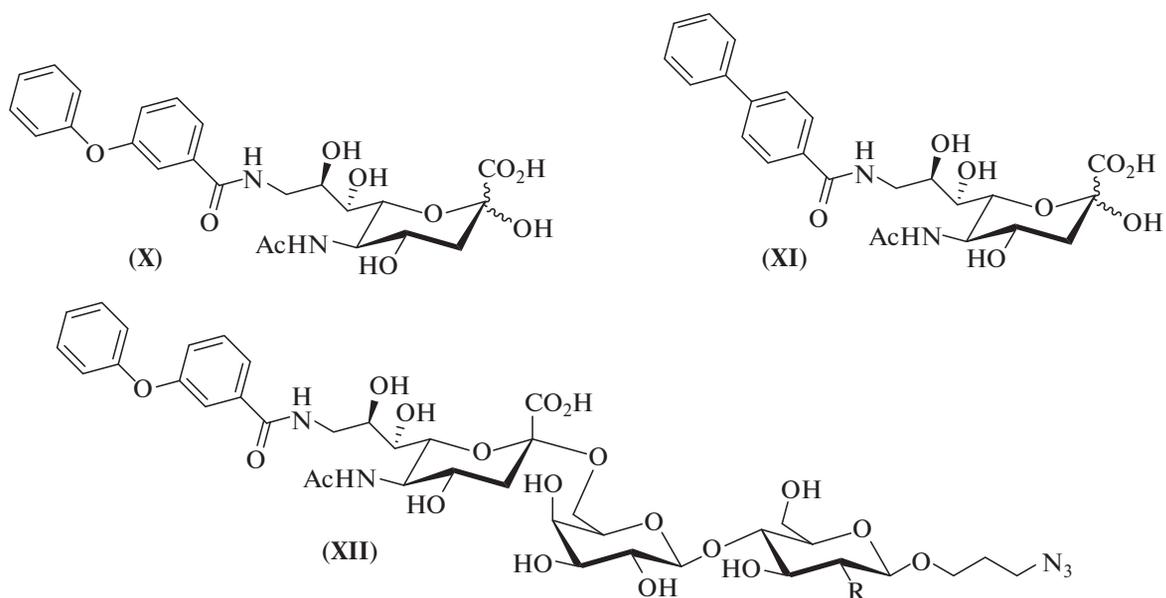
Для таргетирования клеток Лангерганса предложено сульфамидное производное глюкозамина (XIII) (рис. 18), способное с высокой аффинностью связываться с лангергином (CD207) – рецептором лектина С-типа [257, 258]. На основе этого лиганда был синтезирован соответствующий гликолипид (XIV), что позволило создать адресные липосомальные наночастицы, нагруженные белковыми антигенами. Показано, что полученные липосомы адресно доставляются в КЛ, интернализуются в эндосомах и лизосомах, после чего происходит разгрузка наночастиц.

Эти факты демонстрируют применимость иммунолипосом, содержащих адресные углеводные векторы, для создания белковых вакцин [258].

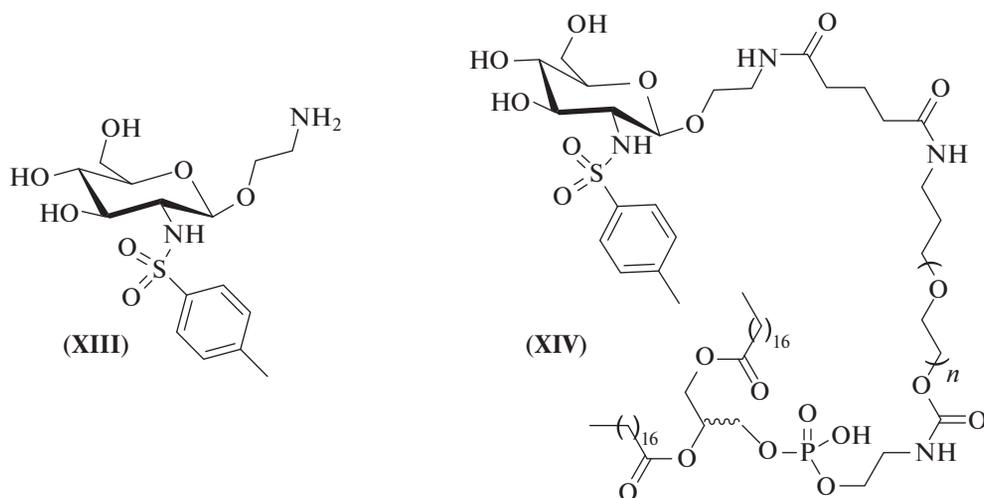
Приведенные выше примеры показывают, что конъюгирование с олигосахаридами и гликанами может с успехом использоваться в противоопухолевой терапии, как и конъюгирование с антителами.

#### ГЛИКОМИМЕТИКИ И МОДИФИЦИРОВАННЫЕ УГЛЕВОДЫ

Несмотря на огромное структурное разнообразие углеводных скаффолдов и практически неограниченные возможности для их использования в качестве селективных векторов для молекулярного распознавания, углеводные лиганды имеют ряд недостатков. Поскольку между углеводами и белками реализуются только низкоэнергетические взаимодействия (водородные связи, хелатирование металлов, солевые мостики и слабые гидрофобные контакты), эффективное связывание с лектинами (белками) обычно возможно в высоком микромолярном–миллимолярном диапазоне концентраций [259, 260]. Эти слабые взаимодействия не могут компенсировать энтальпийные потери, возникающие при десольватации полярного лиганда и сайта связывания, поэтому мультивалентные взаимодействия с лектинами, как правило, более выигрышны. Легкость, с которой растворитель способен вытеснить углеводный лиганд из белкового сайта, приводит к



**Рис. 17.** Модификация клеток NK-92 лигандами CD22 (X–XII) с помощью гликоинженерии, приводящая к повышенной способности нацеливания и связывания клеток NK-92 с CD22-позитивными клетками, что приводит к более эффективному лизису раковых клеток-мишеней.



**Рис. 18.** Лиганды для таргетирования клеток Лангерганса.

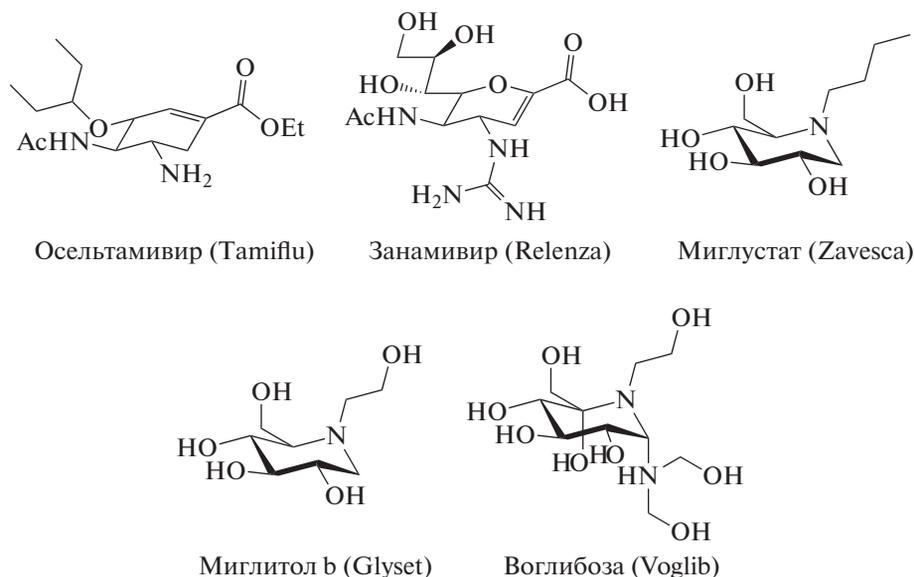


Рис. 19. Гликомиметики, применяемые в клинической практике.

серьезному уменьшению времени циркуляции – попав в кровоток, углеводы очень быстро подвергаются почечной экскреции.

И, наконец, природные углеводные лиганды ограниченно применимы в пероральной терапии, поскольку они имеют низкую способность к проникновению через слой энтероцитов в кишечнике. Такое пассивное проникновение характерно для молекул с низкой молекулярной массой, ограниченной полярной поверхностью и небольшим количеством доноров и акцепторов Н-связи (правила Липинского и Вебера) [261]. Исходя из этого, перспективным направлением является создание гликомиметиков и/или “точечно” модифицированных углеводов – соединений, способных имитировать структуру и функциональные группы природных углеводов при связывании с белковыми мишенями [229, 235], что было продемонстрировано в предыдущем разделе. По сравнению с природными углеводными лигандами, хорошо сконструированные гликомиметики имеют повышенную аффинность к мишени, большую биодоступность и длительные периоды полувыведения из организма. Эффективность этого подхода подтверждается успешными примерами клинического использования ряда препаратов. Например, осельтамивир (Tamiflu) и занамивир (Relenza) являются гликомиметическими ингибиторами нейраминидазы гриппа (рис. 19). Они способны ингибировать расщепление концевых остатков сиаловой кислоты (Neu5Ac) на клетках-хозяевах, останавливая тем самым размножение вируса [262, 263]. Миглустат – ингибитор глюкозилцерамидсинтетазы, используется при лечении болезни Гоше I типа для предотвращения накоп-

ления глюкозилцерида [264]. Успешным семейством терапевтических гликомиметиков являются ингибиторы α-глюкозидазы (миглитол b, воглибоза), которые применяются для лечения диабета и лизосомальных нарушений [265].

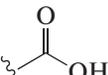
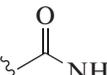
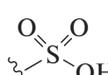
Гликомиметики используются в качестве антигенов в углеводно-конъюгатных вакцинах [266]. Установлено, что синтетические гликомиметические структуры усиливают иммуногенность и при правильном дизайне могут вызывать выработку антител, которые перекрестно реагируют с природными гликанами.

### ДИЗАЙН ГЛИКОМИМЕТИКОВ И МОДИФИЦИРОВАННЫХ УГЛЕВОДОВ

Уменьшение площади полярной поверхности лиганда, как правило, усиливает связывание лиганда с мишенью путем создания новых гидрофобных контактов с белком, а также благодаря снижению энтальпийного вклада, обусловленного эффектами десольватации [267]. Удаление полярных функциональных групп, не вовлеченных в связывание с белками, чаще всего гидроксильных групп, усиливает эти взаимодействия. Для улучшения аффинности при создании гликомиметиков на основе углеводных молекул очень часто используют концепцию биоизостерного замещения функциональных групп (табл. 2).

Например, фторированные миметики гликопептидов (XV) на основе MUC-1 перекрестно реагируют с сывороточными антителами мышей, которые были вакцинированы природным антигеном (рис. 20) [268]. Атом фтора также можно использовать в качестве подходящей замены ато-

Таблица 2. Примеры биоизостерных групп

Исходная группа	Возможная биоизостерная группа
	 
	   
	  
	  
	 

ма водорода благодаря небольшому размеру и относительной гидрофобности; замена аксиального С3-протона на фтор в сиаловой кислоте (Neu5Ac) позволяет получить модифицированный моносахарид (XVI) – эффективный ингибитор сиалилтрансферазы [269].

Введение гидрофобной группы в “несвязывающее” положение лиганда нарушает сольватацию лиганда водой и, как следствие, уменьшает энтальпию десольватации [270]. Для лектинов с

хорошо структурированными сайтами введение гидрофобных фрагментов часто создает термодинамически благоприятные возможности связывания. Например, модифицированные моносахариды – лиганды сиглека-2 (CD22), содержащие С9-амидный ароматический фрагмент, С4-ацильный заместитель и *n*-алкил в С2-положении Neu5Ac (соединения (XVIII), (XIX) и (XX)), обладают на несколько порядков большей аффинностью по отношению к белковым рецепторам по сравнению с лигандом (XVII) (рис. 20) [271].

Еще одной стратегией, используемой при создании гликомиметиков, является конструирование ковалентных ингибиторов [272, 273]. Например, модифицированный моносахарид (XXI) (рис. 20) эффективно таргетирует LecA *Pseudomonas aeruginosa*, ковалентно связываясь с Cys62, при этом увеличивается время циркуляции лиганда [274].

И, наконец, для улучшения эффективности связывания используются лиганды, способные имитировать мультивалентные взаимодействия, характерные для природных углеводных лигандов, как, например, в случае конструирования антагонистов DC-SIGN – производных соединения (XXII), эффективных в наномолярных концентрациях (рис. 21) [275, 276].

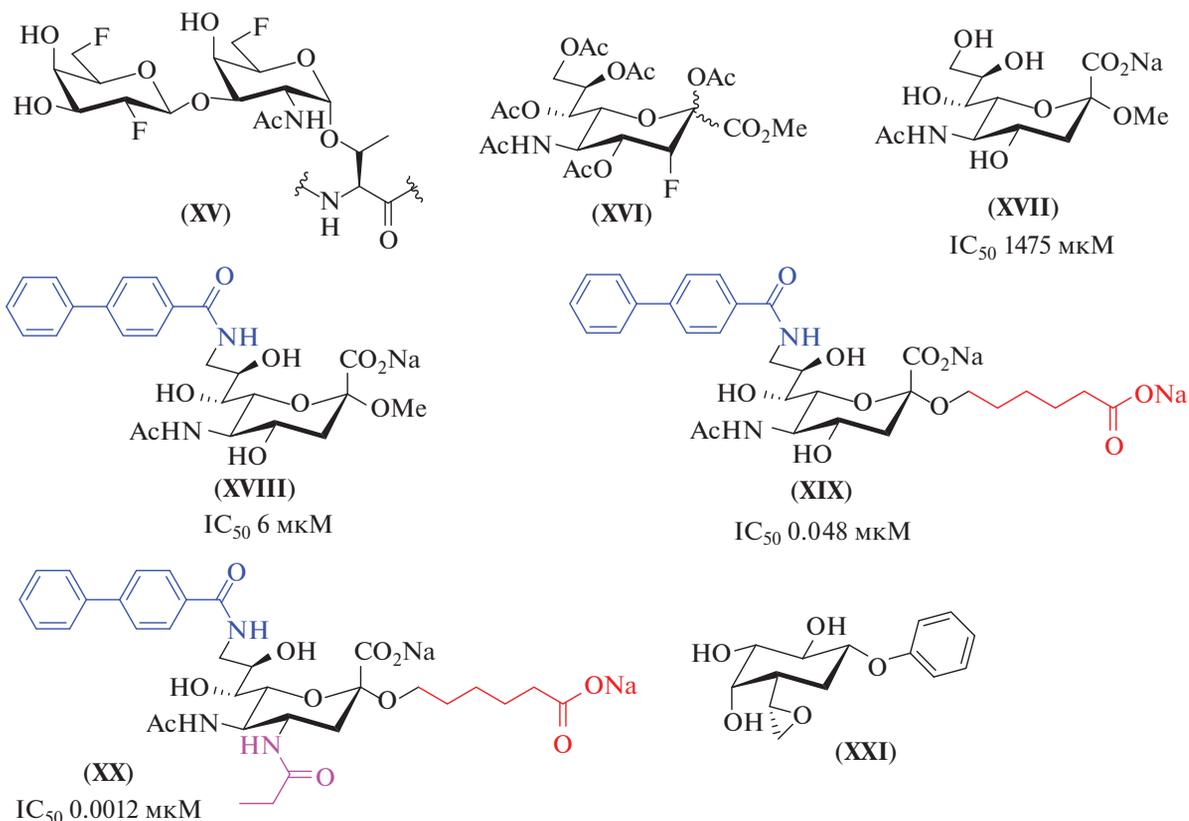


Рис. 20. Различные типы модифицированных углеводов.

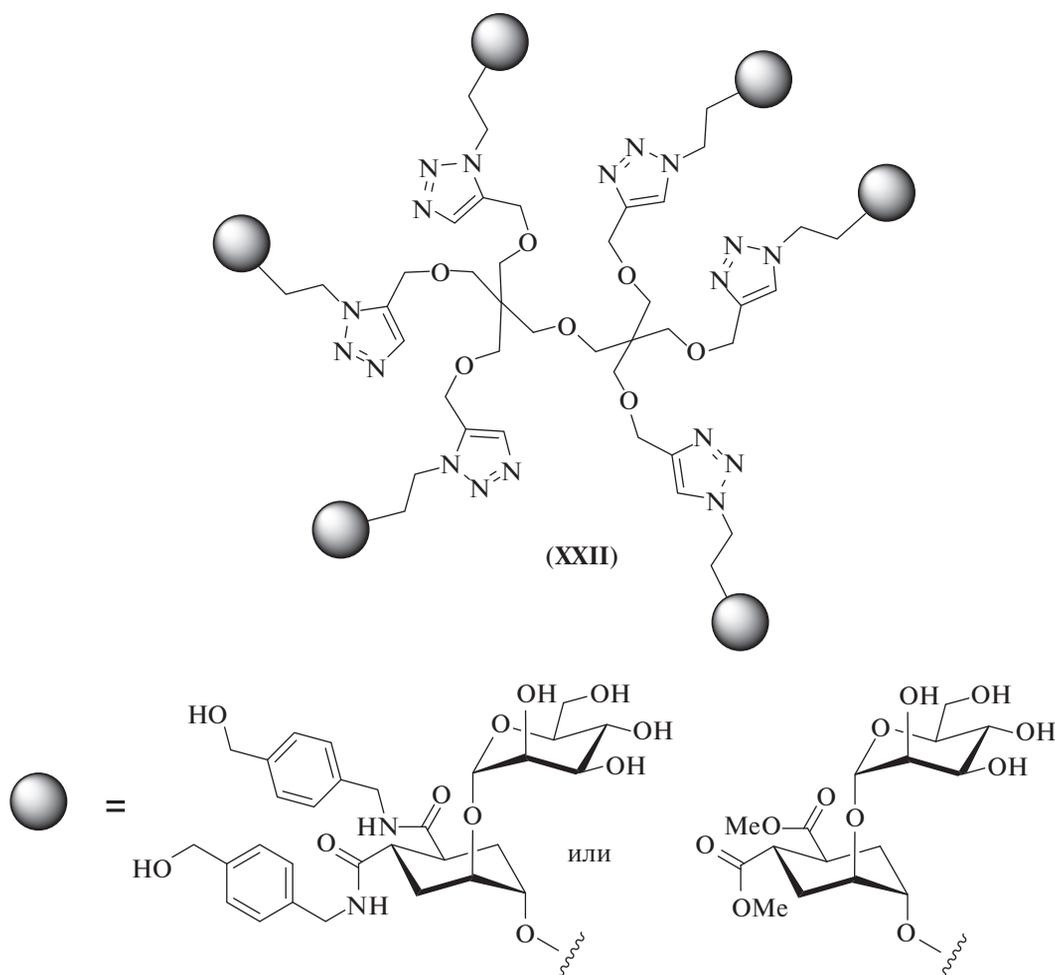


Рис. 21. Гексадентатный гликоконъюгат.

Применение гликомиметиков и модифицированных моно- и олигосахаридов вместо природных углеводов позволяет не только увеличить аффинность связывания таргетного вектора с белковой мишенью, но также улучшить фармакокинетические свойства лиганда: предотвратить его ферментативный гидролиз, улучшить биодоступность, увеличить времена выведения и циркуляции от секунд и минут (в случае природных углеводов) до часов (при использовании миметиков и “точно” модифицированных углеводов) [270].

Таким образом, парадигма дизайна адресных углеводных или углеводоподобных лигандов, нацеленных на белковые мишени, сводится к поиску сложного набора компромиссов между селективностью, аффинностью и фармакокинетическими параметрами создаваемых векторов. Природные углеводные лиганды обладают несомненным преимуществом, обусловленным высокой селективностью по отношению к белковым рецепторам, причем различные олигосахариды способны предпочтительно таргетировать один сайт связывания при наличии множества структурно похожих ре-

цепторов. При этом они обладают, как правило, невысокой аффинностью и неудовлетворительными фармакокинетическими профилями. Углеводные миметики и модифицированные углеводы, напротив, при некоторой потере селективности выигрывают благодаря аффинности связывания и улучшенным фармакокинетическим параметрам.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Использование углеводных молекул, модифицированных углеводов и гликомиметиков не только в качестве векторов адресной доставки, но и в виде “независимых” терапевтических агентов может рассматриваться как одно из перспективных направлений медицинской химии. Эти соединения обладают уникальными способностями селективно и с высокой аффинностью связываться с белковыми рецепторами, имеют хорошую растворимость в воде, проявляют высокую биосовместимость и обеспечивают хорошую стабильность инкапсулирования. Приведенные в этом обзоре данные по адресной доставке с при-

менением моносахаридов, углеводных наночастиц, а также использованию олигосахаридов, гликомиметиков и точно модифицированных углеводов в таргетировании лектиновых мишеней и иммунотерапии подчеркивают привлекательность и несомненную практическую востребованность этого направления исследований. При этом стоит учитывать, что несмотря на неоспоримые достоинства углеводных адресных систем, эта научная область таит в себе многие “подводные рифы”, о которые “разбиваются мечты” о создании идеального таргетного препарата для персонализированной медицины.

Так, учитывая уникальные таргетные способности векторов, содержащих фрагменты GalNAc, биоконъюгаты GalNAc–ON и GalNAc–siRNA для лечения заболеваний печени заняли свое место на фармацевтическом рынке, а также проходят клинические испытания для терапии гепатита В, гемофилии, сердечно-сосудистых заболеваний, тромбоза и ряда других болезней. Наряду с этим нужно помнить, что моносахариды, как и другие малые терапевтические молекулы, обладают токсичностью и рядом побочных эффектов (например, галактоза наносит существенный вред больным с галактоземией [277], конъюгаты GalNAc–ON в некоторых случаях нефротоксичны [38, 278], D-галактозамин способен поражать клетки печени [279]).

В случае дизайна адресных углеводных наночастиц предложен ряд привлекательных концепций доставки терапевтических агентов к целевым тканям и органам. При этом к нерешенным проблемам относится преодоление механизмов выведения ксенобиотиков из организма, что приводит к неудовлетворительным временам циркуляции наноконтейнеров, нагруженных терапевтическими агентами. Большинство углеводных наночастиц обеспечивает доставку за счет пассивного, а не активного транспорта, обладая низкой адресностью нацеливания, при этом также наблюдается низкая воспроизводимость экспериментов ввиду неоднородности состава полисахаридов, формирующих наноструктуру, и проблемы с масштабированием. Отдельным вызовом в этой области является отсутствие релевантных биологических моделей для оценки эффективности препаратов, инкапсулированных в наночастицы. Из-за вышеупомянутых сложностей за последние 15 лет на клинические испытания было выведено только 13 наносистем с активным таргетированием для доставки лекарств, причем только одна из них на основе углеводов, а именно на основе ПЭГ-функционализированных циклодекстринов, инкапсулирующих siRNA [280]. Хорошей альтернативой углеводным наноконтейнерам являются неуглеводные наночастицы, декорированные адресными углеводными лигандами или точно модифицированными сахарами.

Известно множество успешных примеров терапевтических гликоконъюгатов, способных таргетировать различные семейства лектинов. Это направление исследований, несомненно, имеет существенный потенциал развития, однако нужно учитывать, что в подавляющем большинстве случаев лектины экспрессируются не только “пораженными”, тканями, но и здоровыми клетками.

Еще одна сложность заключается в том, что вопреки высокой селективности углеводных лигандов к целевому рецептору, они, как правило, обладают низкими значениями аффинности и неудовлетворительными фармакокинетическими профилями. Эта проблема может эффективно решаться применением вместо природных углеводов гликомиметиков или модифицированных углеводов, которые, как правило, при некоторой потере селективности выигрывают благодаря значительно большей аффинности связывания и улучшенным фармакокинетическим параметрам. Кроме того, современные методы олигосахаридного синтеза позволяют осуществлять стереоконтролируемое построение гликозидных связей [281] и получать как пиранозидные, так и фуранозидные производные [282], что открывает возможности для создания углеводных векторов практически любой сложности [283]. Приведенные в обзоре примеры показывают, что конъюгирование терапевтического агента с “точно” модифицированными углеводами может использоваться в противоопухолевой терапии, как минимум, не менее эффективно, чем конъюгирование с антителами.

Лечение многих болезней может быть направлено на контрольные иммунные точки, которые не дают иммунной системе вызывать сильный ответ против соответствующего патогена. В последнее десятилетие был достигнут большой прогресс в понимании роли сиглеков в функционировании иммунных клеток в качестве контрольных точек иммунитета, выполняющих важную роль при развитии различных видов рака, болезни Альцгеймера, аутоиммунных заболеваний и аллергии [234]. Поэтому появившееся в 2020 г. сообщение о возможности нацеливания NK-клеток на опухолевые ткани с применением модифицированных сахаридов — лигандов сиглека CD22 — является новым трендом в химии углеводов [111], и это направление, с нашей точки зрения, ожидает динамичное развитие в ближайшие годы.

И, наконец, при лечении рака возникает вопрос: как именно происходят посттрансляционные модификации опухолевых белков, включая их гликозилирование в ответ на иммунный отклик организма или на применение терапевтических средств? С развитием заболевания могут меняться профили опухолевых гликопротеиновых рецепторов, поэтому эффективные на первом

этапе лечения опухоли таргетные гликоконъюгаты могут оказаться бесполезными по мере ее роста. Можно ли как-то прогнозировать изменения, происходящие с опухолевыми рецепторами и своевременно разрабатывать новые системы их таргетирования? Очевидно, эти вопросы будут являться основными для медицинской химии углеводородов в ближайшие годы.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность член-корр. РАН Н.Э. Нифантьеву (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН) за ценные консультации и дискуссии.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-13-00158).

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей и использованием животных в качестве объектов исследований.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lu Z.-R., Qiao P. // *Mol. Pharm.* 2018. V. 15. P. 3603–3616.  
<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00037>
- Yoo J., Park C., Yi G., Lee D., Koo H. // *Cancers (Basel)*. 2019. V. 11. P. 640.  
<https://doi.org/10.3390/cancers11050640>
- Costa A.F., Campos D., Reis C.A., Gomes C. // *Trends Cancer*. 2020. V. 6. P. 757–766.  
<https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.04.002>
- Kang B., Opatz T., Landfester K., Wurm F.R. // *Chem. Soc. Rev.* 2015. V. 44. P. 8301–8325.  
<https://doi.org/10.1039/C5CS00092K>
- Ananikov V.P., Eremin D.B., Yakukhnov S.A., Dilman A.D., Levin V.V., Egorov M.P., Karlov S.S., Kustov L.M., Tarasov A.L., Greish A.A., Shesterkina A.A., Sakharov A.M., Nysenko Z.N., Sheremetev A.B., Stakheev A.Yu., Mashkovsky I.S., Sukhorukov A.Yu., Ioffe S.L., Terent'ev A.O., Vil' V.A., Tomilov Y.V., Novikov R.A., Zlotin S.G., Kucherenko A.S., Ustyuzhanina N.E., Krylov V.B., Tsvetkov Y.E., Gening M.L., Nifantiev N.E. // *Mendeleev Commun.* 2017. V. 27. P. 425–438.  
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2017.09.001>
- Varki A., Cummings R.D., Esko J., Stanley P., Hart G.W., Aebi M., Darvill A.G., Kinoshita T., Packer N.H., Prestegard J.H., Schnaar R.L., Seeberger P.H. eds. *Essentials of Glycobiology*, 3rd edition // New York. Cold Spring Harbor, 2017.
- Sosicka P., Ng B.G., Freeze H.H. // *Biochemistry*. 2020. V. 59. P. 3064–3077.  
<https://doi.org/10.1021/acs.biochem.9b00565>
- Kleczkowski L.A., Decker D., Wilczynska M. // *Plant Physiol.* 2011. V. 156. P. 3–10.  
<https://doi.org/10.1104/pp.111.174706>
- Iwamura A., Watanabe K., Akai S., Nishinosono T., Tsuneyama K., Oda S., Kume T., Yokoi T. // *Drug Metab. Dispos.* 2016. V. 44. P. 888–896.  
<https://doi.org/10.1124/dmd.116.069575>
- Vigetti D., Karousou E., Viola M., Deleonibus S., De Luca G., Passi A. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. V. 1840. P. 2452–2459.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.02.001>
- Li Y., Chen X. // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2012. V. 94. P. 887–905.  
<https://doi.org/10.1007/s00253-012-4040-1>
- Шарипова П.Р., Гарифуллин Б.Ф., Сапунова А.С., Волошина А.Д., Кравченко М.А., Катаев В.Е. // *Биоорг. химия*. 2019. V. 45. P. 315–325. [Sharipova R.R., Garifullin B.F., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Kravchenko M.A., Kataev V.E. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2019. V. 45. P. 155–164.]  
<https://doi.org/10.1134/S1068162019020110>
- Niehues R., Hasilik M., Alton G., Körner C., Schiebe-Sukumar M., Koch H.G., Zimmer K.P., Wu R., Harms E., Reiter K., Figura K., Freeze H.H., Harms H.K., Marquardt T. // *J. Clin. Invest.* 1998. V. 101. P. 1414–1420.  
<https://doi.org/10.1172/JCI2350>
- Mention K., Lacaille F., Valayannopoulos V., Romano S., Kuster A., Cretz M., Zaidan H., Galmiche L., Jaubert F., de Keyzer Y., Seta N., de Lonlay P. // *Mol. Genet. Metab.* 2008. V. 93. P. 40–43.  
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.08.126>
- Péanne R., de Lonlay P., Foulquier F., Kornak U., Lefeber D.J., Morava E., Pérez B., Seta N., Thiel C., Van Schaftingen E., Matthijs G., Jaeken J. // *Eur. J. Med. Genet.* 2018. V. 61. P. 643–663.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.10.012>
- Wong S.Y.-W., Gadowski T., van Scherpenzeel M., Honzik T., Hansikova H., Holmefjord K.S.B., Mork M., Bowling F., Sykut-Cegielska J., Koch D., Hertecant J., Preston G., Jaeken J., Peeters N., Perez S., Nguyen D.D., Crivelly K., Emmerzaal T., Gibson K.M., Raymond K., Abu Bakar N., Foulquier F., Poschet G., Ackermann A.M., He M., Lefeber D.J., Thiel C., Kozicz T., Morava E. // *Genet. Med.* 2017. V. 19. P. 1226–1235.  
<https://doi.org/10.1038/gim.2017.41>
- Dörre K., Olczak M., Wada Y., Sosicka P., Grüneberg M., Reunert J., Kurlemann G., Fiedler B., Biskup S., Hörtnagel K., Rust S., Marquardt T. // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2015. V. 38. P. 931–940.  
<https://doi.org/10.1007/s10545-015-9828-6>
- Wild M.K., Lühn K., Marquardt T., Vestweber D. // *Cells Tissues Organs*. 2002. V. 172. P. 161–173.  
<https://doi.org/10.1159/000066968>
- Ng B.G., Freeze H.H. // *Trends Genet.* 2018. V. 34. P. 466–476.  
<https://doi.org/10.1016/j.tig.2018.03.002>
- Ivanov D.O., Novikova V.P., Pokhlebkina A.A. // *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018. V. 9. P. 5–15.  
<https://doi.org/10.17816/PED935-15>
- Gonzalez P.S., O'Prey J., Cardaci S., Barthelet V.J.A., Sakamaki J., Beaumatin F., Roseweir A., Gay D.M., Mackay G., Malviya G., Kania E., Ritchie S., Bau-

- dot A.D., Zunino B., Mrowinska A., Nixon C., Ennis D., Hoyle A., Millan D., McNeish I.A., Sansom O.J., Edwards J., Ryan K.M.* // *Nature*. 2018. V. 563. P. 719–723.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0729-3>
22. *Wood F.C., Cahill G.F.* // *J. Clin. Invest.* 1963. V. 42. P. 1300–1312.  
<https://doi.org/10.1172/JCI104814>
  23. *Sgambat K., Banks M., Moudgil A.* // *Pediatr. Nephrol.* 2013. V. 28. P. 2131–2135.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-013-2539-z>
  24. *Hauber H.-P., Schulz M., Pforte A., Mack D., Zabel P., Schumacher U.* // *Int. J. Med. Sci.* 2008. V. 5. P. 371–376.  
<https://doi.org/10.7150/ijms.5.371>
  25. *Baenziger J.U., Fiete D.* // *Cell.* 1980. V. 22. P. 611–620.  
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(80\)90371-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(80)90371-2)
  26. *Rensen P.C.N., van Leeuwen S.H., Sliedregt L.A.J.M., van Berkel T.J.C., Biessen E.A.L.* // *J. Med. Chem.* 2004. V. 47. P. 5798–5808.  
<https://doi.org/10.1021/jm049481d>
  27. *Hangeland J.J., Levis J.T., Lee Y.C., Tso P.O.P.* // *Bioconjug. Chem.* 1995. V. 6. P. 695–701.  
<https://doi.org/10.1021/bc00036a006>
  28. *Juliano R.L., Ming X., Carver K., Laing B.* // *Nucleic Acid Ther.* 2014. V. 24. P. 101–113.  
<https://doi.org/10.1089/nat.2013.0463>
  29. *Prakash T.P., Graham M.J., Yu J., Carty R., Low A., Chappell A., Schmidt K., Zhao C., Aghajan M., Murray H.F., Riney S., Booten S.L., Murray S.F., Gaus H., Crosby J., Lima W.F., Guo S., Monia B.P., Swayze E.E., Seth P.P.* // *Nucleic Acids Res.* 2014. V. 42. P. 8796–8807.  
<https://doi.org/10.1093/nar/gku531>
  30. *Yu R.Z., Graham M.J., Post N., Riney S., Zanardi T., Hall S., Burke J., Shemesh C.S., Prakash T.P., Seth P.P., Swayze E.E., Geary R.S., Wang Y., Henry S.* // *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 2016. V. 5. P. e317.  
<https://doi.org/10.1038/mtna.2016.26>
  31. *Li Z., Kruijt J.K., van der Sluis R.J., Berkel T.J.C. Van, Hoekstra M.* // *Physiol. Genomics.* 2013. V. 45. P. 268–275.  
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00151.2012>
  32. *Springer A.D., Dowdy S.F.* // *Nucleic Acid Ther.* 2018. V. 28. P. 109–118.  
<https://doi.org/10.1089/nat.2018.0736>
  33. *Benizri S., Gissot A., Martin A., Violet B., Grinstaff M.W., Barthélémy P.* // *Bioconjug. Chem.* 2019. V. 30. P. 366–383.  
<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00761>
  34. *Girelli D., Busti F., Marchi G., Martinelli N., Olivieri O.* // *Intern. Emerg. Med.* 2018. V. 13. P. 313–318.  
<https://doi.org/10.1007/s11739-018-1810-5>
  35. *Bennett C.F., Swayze E.E.* // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2010. V. 50. P. 259–293.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.010909.105654>
  36. *Allerson C.R., Sioufi N., Jarres R., Prakash T.P., Naik N., Berdeja A., Wanders L., Griffey R.H., Swayze E.E., Bhat B.* // *J. Med. Chem.* 2005. V. 48. P. 901–904.  
<https://doi.org/10.1021/jm049167j>
  37. *Nair J.K., Attarwala H., Sehgal A., Wang Q., Aluri K., Zhang X., Gao M., Liu J., Indrakanti R., Schofield S., Kretschmer P., Brown C.R., Gupta S., Willoughby J.L.S., Boshar J.A., Jadhav V., Charisse K., Zimmermann T., Fitzgerald K., Manoharan M., Rajeev K.G., Akinc A., Hutabarat R., Maier M.A.* // *Nucleic Acids Res.* 2017. V. 45. P. 10969–10977.  
<https://doi.org/10.1093/nar/gkx818>
  38. *Wada F., Yamamoto T., Ueda T., Sawamura M., Wada S., Harada-Shiba M., Obika S.* // *Nucleic Acid Ther.* 2018. V. 28. P. 50–57.  
<https://doi.org/10.1089/nat.2017.0698>
  39. *Yamamoto T., Wada F., Harada-Shiba M.* // *J. Atheroscler. Thromb.* 2016. V. 23. P. 1011–1025.  
<https://doi.org/10.5551/jat.RV16001>
  40. *Brown J.M., Dahlman J.E., Neuman K.K., Prata C.A.H., Krampert M.C., Hadwiger P.M., Vornlocher H.-P.* // *Nucleic Acid Ther.* 2019. V. 29. P. 231–244.  
<https://doi.org/10.1089/nat.2019.0782>
  41. *Weng Y., Xiao H., Zhang J., Liang X.-J., Huang Y.* // *Biotechnol. Adv.* 2019. V. 37. P. 801–825.  
<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.04.012>
  42. *Hu B., Zhong L., Weng Y., Peng L., Huang Y., Zhao Y., Liang X.-J.* // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020. V. 5. P. 101.  
<https://doi.org/10.1038/s41392-020-0207-x>
  43. *Craig K., Abrams M., Amiji M.* // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2018. V. 15. P. 629–640.  
<https://doi.org/10.1080/17425247.2018.1473375>
  44. *Al Shaer D., Al Musaimi O., Albericio F., de la Torre B.G.* // *Pharmaceuticals.* 2020. V. 13. P. 40.  
<https://doi.org/10.3390/ph13030040>
  45. *de Paula Brandão P.R., Titz-de-Almeida S.S., Titz-de-Almeida R.* // *Mol. Diagn. Ther.* 2020. V. 24. P. 61–68.  
<https://doi.org/10.1007/s40291-019-00438-6>
  46. *Janas M.M., Harbison C.E., Perry V.K., Carito B., Sutherland J.E., Vaishnav A.K., Keirstead N.D., Warner G.* // *Toxicol. Pathol.* 2018. V. 46. P. 735–745.  
<https://doi.org/10.1177/0192623318792537>
  47. *Shen X., Corey D.R.* // *Nucleic Acids Res.* 2018. V. 46. P. 1584–1600.  
<https://doi.org/10.1093/nar/gkx1239>
  48. *Zimmermann T.S., Karsten V., Chan A., Chiesa J., Boyce M., Bettencourt B.R., Hutabarat R., Nochur S., Vaishnav A., Gollob J.* // *Mol. Ther.* 2017. V. 25. P. 71–78.  
<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2016.10.019>
  49. *Cedillo I., Dana C., Engle E., Chen L., McPherson A., Rodriguez A.* // *Molecules.* 2017. V. 22. P. 1356.  
<https://doi.org/10.3390/molecules22081356>
  50. *Setten R.L., Rossi J.J., Han S.* // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019. V. 18. P. 421–446.  
<https://doi.org/10.1038/s41573-019-0017-4>
  51. *Soriano V.* // *AIDS Rev.* 2018. V. 20. P. 125–127.
  52. *Kim Y., Jo M., Schmidt J., Luo X., Prakash T.P., Zhou T., Klein S., Xiao X., Post N., Yin Z., MacLeod A.R.* // *Mol. Ther.* 2019. V. 27. P. 1547–1557.  
<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.06.009>
  53. *Zuckerman J.E., Davis M.E.* // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2015. V. 14. P. 843–856.  
<https://doi.org/10.1038/nrd4685>
  54. *Yang B., Ming X., Cao C., Laing B., Yuan A., Porter M.A., Hull-Ryde E.A., Maddry J., Suto M., Janzen W.P., Juliano R.L.* // *Nucleic Acids Res.* 2015. V. 43.

- P. 1987–1996.  
<https://doi.org/10.1093/nar/gkv060>
55. *To K.K.W., Fong W., Tong C.W.S., Wu M., Yan W., Cho W.C.S.* // *Expert Opin. Drug Discov.* 2020. V. 15. P. 63–83.  
<https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1690449>
  56. *Cai L., Gu Z., Zhong J., Wen D., Chen G., He L., Wu J., Gu Z.* // *Drug Discov. Today.* 2018. V. 23. P. 1126–1138.  
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.02.009>
  57. *Witzigmann D., Quagliata L., Schenk S.H., Quintavalle C., Terracciano L.M., Huwyler J.* // *Hepatol. Res.* 2016. V. 46. P. 686–696.  
<https://doi.org/10.1111/hepr.12599>
  58. *Shi B., Abrams M., Sepp-Lorenzino L.* // *J. Histochem. Cytochem.* 2013. V. 61. P. 901–909.  
<https://doi.org/10.1369/0022155413503662>
  59. *Bunker A., Magarkar A., Viitala T.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 2016. V. 1858. P. 2334–2352.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.02.025>
  60. *Lee Y., Thompson D.H.* // *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 2017. V. 9. P. e1450.  
<https://doi.org/10.1002/wnan.1450>
  61. *El-Hammadi M.M., Arias J.L.* // *Expert Opin. Ther. Pat.* 2019. V. 29. P. 891–907.  
<https://doi.org/10.1080/13543776.2019.1679767>
  62. *Basha S.A., Salkho N., Dalibalta S., Hussein G.A.* // *Mini Rev. Med. Chem.* 2019. V. 19. P. 961–969.  
<https://doi.org/10.2174/1389557519666190408155251>
  63. *Olusanya T., Haj Ahmad R., Ibegbu D., Smith J., Elkordy A.* // *Molecules.* 2018. V. 23. P. 907.  
<https://doi.org/10.3390/molecules23040907>
  64. *Scheideler M., Vidakovic I., Prassl R.* // *Chem. Phys. Lipids.* 2020. V. 226. P. 104837.  
<https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2019.104837>
  65. *Salatin S., Jelvehgari M., Maleki-Dizaj S., Adibkia K.* // *Ther. Deliv.* 2015. V. 6. P. 1017–1029.  
<https://doi.org/10.4155/tde.15.28>
  66. *Karimi M., Bahrami S., Ravari S.B., Zangabad P.S., Mirshekari H., Bozorgomid M., Shahreza S., Sori M., Hamblin M.R.* // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2016. V. 13. P. 1609–1623.  
<https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1193149>
  67. *Neek M., Kim T.I., Wang S.-W.* // *Nanomedicine.* 2019. V. 15. P. 164–174.  
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.09.004>
  68. *Liu K., Jiang X., Hunziker P.* // *Nanoscale.* 2016. V. 8. P. 16091–16156.  
<https://doi.org/10.1039/c6nr04489a>
  69. *Deirram N., Zhang C., Kermaniyan S.S., Johnston A.P.R., Such G.K.* // *Macromol. Rapid Commun.* 2019. V. 40. P. e1800917.  
<https://doi.org/10.1002/marc.201800917>
  70. *Zhao K., Li D., Shi C., Ma X., Rong G., Kang H., Wang X., Sun B.* // *Curr. Drug Deliv.* 2016. V. 13. P. 494–499.  
<https://doi.org/10.2174/156720181304160521004609>
  71. *Ulbrich K., Holá K., Šubr V., Bakandritsos A., Tuček J., Zbořil R.* // *Chem. Rev.* 2016. V. 116. P. 5338–5431.  
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00589>
  72. *Jaimés-Aguirre L., Gibbens-Bandala B.V., Morales-Avila E., Ocampo-García B.E., Seyedeh-Fatemeh M., Amirhosein A.* // *Curr. Pharm. Des.* 2016. V. 22. P. 2886–903.  
<https://doi.org/10.2174/1381612822666160217125028>
  73. *Kuznetsova N.R., Svirshchevskaya E.V., Sitnikov N.S., Abodo L., Sutorius H., Zapke J., Velder J., Thomopoulou P., Oschkinat H., Prokop A., Schmalz H.-G., Fedorov A.Yu., Vodovozov E.L.* // *Биоорг. химия.* 2013. V. 39. P. 609–618. [*Kuznetsova N.R., Svirshchevskaya E.V., Sitnikov N.S., Abodo L., Sutorius H., Zapke J., Velder J., Thomopoulou P., Oschkinat H., Prokop A., Schmalz H.-G., Fedorov A.Yu., Vodovozov E.L.* // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2013. V. 39. P. 543–552.]  
<https://doi.org/10.1134/S1068162013050105>
  74. *Guo Q., Shen X., Li Y., Xu S.* // *Curr. Med. Sci.* 2017. V. 37. P. 635–641.  
<https://doi.org/10.1007/s11596-017-1783-z>
  75. *Pardo J., Peng Z., Leblanc R.* // *Molecules.* 2018. V. 23. P. 378.  
<https://doi.org/10.3390/molecules23020378>
  76. *Martincic M., Tobias G.* // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2015. V. 12. P. 563–581.  
<https://doi.org/10.1517/17425247.2015.971751>
  77. *Rode A., Sharma S., Mishra D.K.* // *Curr. Drug Deliv.* 2018. V. 15. P. 620–629.  
<https://doi.org/10.2174/1567201815666171221124711>
  78. *Chauhan A.* // *Molecules.* 2018. V. 23. P. e938.  
<https://doi.org/10.3390/molecules23040938>
  79. *Ray S., Li Z., Hsu C.-H., Hwang L.-P., Lin Y.-C., Chou P.-T., Lin Y.-Y.* // *Theranostics.* 2018. V. 8. P. 6322–6349.  
<https://doi.org/10.7150/thno.27828>
  80. *Huang D., Wu D.* // *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2018. V. 90. P. 713–727.  
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.03.002>
  81. *Sharma A.K., Gothwal A., Kesharwani P., Alsaab H., Iyer A.K., Gupta U.* // *Drug Discov. Today.* 2017. V. 22. P. 314–326.  
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.09.013>
  82. *Wang H., Huang Q., Chang H., Xiao J., Cheng Y.* // *Biomater. Sci.* 2016. V. 4. P. 375–390.  
<https://doi.org/10.1039/C5BM00532A>
  83. *Hsu H.-J., Bugno J., Lee S., Hong S.* // *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 2017. V. 9. P. e1409.  
<https://doi.org/10.1002/wnan.1409>
  84. *Cabuzu D., Cirja A., Puiu R., Grumezescu A.* // *Curr. Top. Med. Chem.* 2015. V. 15. P. 1605–1613.  
<https://doi.org/10.2174/1568026615666150414144750>
  85. *Daraee H., Eatemadi A., Abbasi E., Fekri Aval S., Kouhi M., Akbarzadeh A.* // *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2016. V. 44. P. 410–422.  
<https://doi.org/10.3109/21691401.2014.955107>
  86. *Kong F.-Y., Zhang J.-W., Li R.-F., Wang Z.-X., Wang W.-J., Wang W.* // *Molecules.* 2017. V. 22. P. E1445.  
<https://doi.org/10.3390/molecules22091445>
  87. *Connor D.M., Broome A.-M.* // *Adv. Cancer Res.* 2018. V. 139. P. 163–184.  
<https://doi.org/10.1016/bs.acr.2018.05.001>
  88. *Gholipourmalekabadi M., Mobaraki M., Ghaffari M., Zarebkohan A., Omrani V.F., Urbanska A.M., Seifalian A.* // *Curr. Pharm. Des.* 2017. V. 23. P. 2918–2929.  
<https://doi.org/10.2174/1381612823666170419105413>
  89. *Alemzadeh E., Dehshahri A., Izadpanah K., Ahmadi F.* // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2018. V. 167. P. 20–27.  
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.03.026>

90. *Shahgolzari M., Pazhouhandeh M., Milani M., Khosroushahi A.Y., Fiering S.* // *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 2020. V. 8. P. e1629. <https://doi.org/10.1002/wnan.1629>
91. *Sadauskas E., Wallin H., Stoltenberg M., Vogel U., Doring P., Larsen A., Danscher G.* // *Part. Fibre Toxicol.* 2007. V. 4. P. 10. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-4-10>
92. *Nel A.E., Mädler L., Velegol D., Xia T., Hoek E.M. V., Somasundaran P., Klaessig F., Castranova V., Thompson M.* // *Nat. Mater.* 2009. V. 8. P. 543–557. <https://doi.org/10.1038/nmat2442>
93. *Longmire M., Choyke P.L., Kobayashi H.* // *Nanomedicine.* 2008. V. 3. P. 703–717. <https://doi.org/10.2217/17435889.3.5.703>
94. *Golombek S.K., May J.-N., Theek B., Appold L., Drude N., Kiessling F., Lammers T.* // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2018. V. 130. P. 17–38. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.07.007>
95. *Musumeci F., Radi M., Brullo C., Schenone S.* // *J. Med. Chem.* 2012. V. 55. P. 10797–10822. <https://doi.org/10.1021/jm301085w>
96. *Cheung A., Bax H.J., Josephs D.H., Ilieva K.M., Pellizzari G., Opzoomer J., Bloomfield J., Fittall M., Grigoriadis A., Figini M., Canevari S., Spicer J.F., Tutt A.N., Karagiannis S.N.* // *Oncotarget.* 2016. V. 7. P. 52553–52574. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9651>
97. *Raz A., Nakahara S.* // *Anticancer Agents Med. Chem.* 2008. V. 8. P. 22–36. <https://doi.org/10.2174/187152008783330833>
98. *Du J., Lane L.A., Nie S.* // *J. Control. Release.* 2015. V. 219. P. 205–214. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.050>
99. *Zhou L., Wang H., Li Y.* // *Theranostics.* 2018. V. 8. P. 1059–1074. <https://doi.org/10.7150/thno.22679>
100. *Tang Q., Yu B., Gao L., Cong H., Song N., Lu C.* // *Curr. Med. Chem.* 2018. V. 25. P. 1837–1866. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180111095913>
101. *Park J.H., Cho Y.W., Son Y.J., Kim K., Chung H., Jeong S.Y., Choi K., Park C.R., Park R.-W., Kim I.-S., Kwon I.C.* // *Colloid Polym. Sci.* 2006. V. 284. P. 763–770. <https://doi.org/10.1007/s00396-005-1438-7>
102. *Ai S., Zhen S., Liu Z., Sun F., He X., Chu F., Guan W., Wang J.* // *RSC Adv.* 2018. V. 8. P. 30012–30020. <https://doi.org/10.1039/C8RA05071F>
103. *Khatun Z., Nurunnabi M., Reeck G.R., Cho K.J., Lee Y.* // *J. Control. Release.* 2013. V. 170. P. 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.04.024>
104. *Son Y.* // *J. Control. Release.* 2003. V. 91. P. 135–145. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(03\)00231-1](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(03)00231-1)
105. *Park J. H., Kwon S., Lee M., Chung H., Kim J.-H., Kim Y.-S., Park R.-W., Kim I.-S., Seo S.B., Kwon I.C., Jeong S.Y.* // *Biomaterials.* 2006. V. 27. P. 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.05.028>
106. *Lee E., Lee J., Lee I.-H., Yu M., Kim H., Chae S.Y., Jon S.* // *J. Med. Chem.* 2008. V. 51. P. 6442–6449. <https://doi.org/10.1021/jm800767c>
107. *Fattahi A., Asgarshamsi M., Hasanzadeh F., Varshosaz J., Rostami M., Mirian M., Sadeghi-aliabadi H.* // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2015. V. 26. P. 119. <https://doi.org/10.1007/s10856-015-5407-5>
108. *Gong X.-Y., Yin Y.-H., Huang Z.-J., Lu B., Xu P.-H., Zheng H., Xiong F.-L., Xu H.-X., Xiong X., Gu X.-B.* // *Int. J. Pharm.* 2012. V. 436. P. 240–247. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.043>
109. *Huang S., Huang G.* // *Drug Deliv.* 2019. V. 26. P. 252–261. <https://doi.org/10.1080/10717544.2019.1580322>
110. *Tran T.H., Bae B., Lee Y., Na K., Huh K.M.* // *Carbohydr. Polym.* 2013. V. 92. P. 1615–1624. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.10.075>
111. *Wang X., Lang S., Tian Y., Zhang J., Yan X., Fang Z., Weng J., Lu N., Wu X., Li T., Cao H., Li Z., Huang X.* // *ACS Cent. Sci.* 2020. V. 6. P. 382–389. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.9b00956>
112. *Han J., Park W., Park S., Na K.* // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2016. V. 8. P. 7739–7747. <https://doi.org/10.1021/acsmami.6b01664>
113. *Svenson S., Wolfgang M., Hwang J., Ryan J., Eliasof S.* // *J. Control. Release.* 2011. V. 153. P. 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.03.007>
114. *Shahriari M., Taghdisi S.M., Abnous K., Ramezani M., Alibolandi M.* // *Int. J. Pharm.* 2019. V. 572. P. 118835. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118835>
115. *Lee J.-Y., Lee H.S., Kang N.-W., Lee S.Y., Kim D.H., Kim S., Yoon I.-S., Cho H.-J., Kim D.-D.* // *Carbohydr. Polym.* 2020. V. 230. P. 115568. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115568>
116. *Gotov O., Battogtokh G., Ko Y.T.* // *Mol. Pharm.* 2018. V. 15. P. 4668–4676. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00640>
117. *Cadete A., Olivera A., Besev M., Dhal P.K., Gonçalves L., Almeida A.J., Bastiat G., Benoit J.-P., de la Fuente M., Garcia-Fuentes M., Alonso M.J., Torres D.* // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. P. 11565. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47995-8>
118. *Liu J., Liang N., Li S., Han Y., Yan P., Kawashima Y., Cui F., Sun S.* // *J. Biomater. Appl.* 2020. V. 34. P. 1458–1469. <https://doi.org/10.1177/0885328220905256>
119. *Li H., Zhang P., Luo J., Hu D., Huang Y., Zhang Z.-R., Fu Y., Gong T.* // *ACS Nano.* 2019. V. 13. P. 9386–9396. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b04166>
120. *Zhou H., Yu W., Guo X., Liu X., Li N., Zhang Y., Ma X.* // *Biomacromolecules.* 2010. V. 11. P. 3480–3486. <https://doi.org/10.1021/bm100989x>
121. *Kim J.-H., Kim Y.-S., Park K., Lee S., Nam H.Y., Min K.H., Jo H.G., Park J.H., Choi K., Jeong S.Y., Park R.-W., Kim I.-S., Kim K., Kwon I.C.* // *J. Control. Release.* 2008. V. 127. P. 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.12.014>
122. *Hwang H.-Y., Kim I.-S., Kwon I.C., Kim Y.-H.* // *J. Control. Release.* 2008. V. 128. P. 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.02.003>
123. *Deng L., Wang G., Ren J., Zhang B., Yan J., Li W., Khashab N.M.* // *RSC Adv.* 2012. V. 2. P. 12909–12914. <https://doi.org/10.1039/c2ra21888g>
124. *You J., Hu F.-Q., Du Y.-Z., Yuan H.* // *Biomacromolecules.* 2007. V. 8. P. 2450–2456. <https://doi.org/10.1021/bm070365c>
125. *Hu F.-Q., Ren G.-F., Yuan H., Du Y.-Z., Zeng S.* // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2006. V. 50. P. 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2006.04.009>

126. *Hu F.-Q., Wu X., Du Y.-Z., You J., Yuan H.* // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008. V. 69. P. 117–125.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.09.018>
127. *You J., Li X., de Cui F., Du Y.-Z., Yuan H., Hu F.Q.* // *Nanotechnology.* 2008. V. 19. P. 045102.  
<https://doi.org/10.1088/0957-4484/19/04/045102>
128. *Qin Y., Chen J., Bi Y., Xu X., Zhou H., Gao J., Hu Y., Zhao Y., Chai Z.* // *Acta Biomater.* 2015. V. 17. P. 201–209.  
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.01.026>
129. *Tan Y., Liu C.-G.* // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2009. V. 69. P. 178–182.  
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2008.11.026>
130. *Cao J., Huang S., Chen Y., Li S., Li X., Deng D., Qian Z., Tang L., Gu Y.* // *Biomaterials.* 2013. V. 34. P. 6272–6283.  
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.05.008>
131. *Gao C., Liu T., Dang Y., Yu Z., Wang W., Guo J., Zhang X., He G., Zheng H., Yin Y., Kong X.* // *Carbohydr. Polym.* 2014. V. 111. P. 964–970.  
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.05.012>
132. *Zhang P., Wu J., Xiao F., Zhao D., Luan Y.* // *Med. Res. Rev.* 2018. V. 38. P. 1485–1510.  
<https://doi.org/10.1002/med.21485>
133. *Tao Y., Han J., Dou H.* // *J. Mater. Chem.* 2012. V. 22. P. 8930–8937.  
<https://doi.org/10.1039/c2jm30290j>
134. *Liang D.-S., Su H.-T., Liu Y.-J., Wang A.-T., Qi X.-R.* // *Biomaterials.* 2015. V. 71. P. 11–23.  
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.08.035>
135. *Zhao Z., He M., Yin L., Bao J., Shi L., Wang B., Tang C., Yin C.* // *Biomacromolecules.* 2009. V. 10. P. 565–572.  
<https://doi.org/10.1021/bm801225m>
136. *Gref R., Minamitake Y., Peracchia M., Trubetskoy V., Torchilin V., Langer R.* // *Science.* 1994. V. 263. P. 1600–1603.  
<https://doi.org/10.1126/science.8128245>
137. *Vernaes O., Neubert K.J., Kopitzky R., Kabasci S.* // *Polymers (Basel).* 2019. V. 11. P. 1939.  
<https://doi.org/10.3390/polym11121939>
138. *Ibrahim A.G.* // *Am. J. Polym. Sci. Technol.* 2019. V. 5. P. 55–62.  
<https://doi.org/10.11648/j.ajpst.20190502.13>
139. *Bhattacharya A., Rawlins J.W., Ray P., eds.* *Polymer grafting and crosslinking* // Hoboken, NJ, USA. John Wiley & Sons, Inc. 2008.  
<https://doi.org/10.1002/9780470414811>
140. *Choi K.Y., Yoon H.Y., Kim J.-H., Bae S.M., Park R.-W., Kang Y.M., Kim I.-S., Kwon I.C., Choi K., Jeong S.Y., Kim K., Park J.H.* // *ACS Nano.* 2011. V. 5. P. 8591–8599.  
<https://doi.org/10.1021/nn202070n>
141. *Han H.S., Lee J., Kim H.R., Chae S.Y., Kim M., Saravanakumar G., Yoon H.Y., You D.G., Ko H., Kim K., Kwon I.C., Park J.C., Park J.H.* // *J. Control. Release.* 2013. V. 168. P. 105–114.  
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.02.022>
142. *Werle M., Bernkop-Schnürch A.* // *J. Pharm. Pharmacol.* 2008. V. 60. P. 273–281.  
<https://doi.org/10.1211/jpp.60.3.3001>
143. *Werle M., Hoffer M.* // *J. Control. Release.* 2006. V. 111. P. 41–46.  
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.11.011>
144. *Kamra M., Moitra P., Ponnalagu D., Karande A.A., Bhattacharya S.* // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2019. V. 11. P. 37442–37460.  
<https://doi.org/10.1021/acsami.9b09485>
145. *Cao Y., Tan Y.F., Wong Y.S., Liew M.W.J., Venkatraman S.* // *Mar. Drugs.* 2019. V. 17. P. 381.  
<https://doi.org/10.3390/md17060381>
146. *Wang B., He C., Tang C., Yin C.* // *Biomaterials.* 2011. V. 32. P. 4630–4638.  
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.03.003>
147. *Serrano-Sevilla I., Artiga Á., Mitchell S.G., De Matteis L., de la Fuente J.M.* // *Molecules.* 2019. V. 24. P. 2570.  
<https://doi.org/10.3390/molecules24142570>
148. *Mao S., Sun W., Kissel T.* // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2010. V. 62. P. 12–27.  
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.08.004>
149. *Chen C.-K., Huang P.-K., Law W.-C., Chu C.-H., Chen N.-T., Lo L.-W.* // *Int. J. Nanomedicine.* 2020. V. 15. P. 2131–2150.  
<https://doi.org/10.2147/IJN.S222419>
150. *Wang Y., Ye M., Xie R., Gong S.* // *Bioconjug. Chem.* 2019. V. 30. P. 325–337.  
<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00749>
151. *Dosio F., Arpicco S., Stella B., Fattal E.* // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016. V. 97. P. 204–236.  
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.011>
152. *Jacob S., Nair A.B.* // *Drug Dev. Res.* 2018. V. 79. P. 201–217.  
<https://doi.org/10.1002/ddr.21452>
153. *Zhao F., Yin H., Li J.* // *Biomaterials.* 2014. V. 35. P. 1050–1062.  
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.10.044>
154. *Novikov B.N., Grimsley J.K., Kern R.J., Wild J.R., Wales M.E.* // *J. Control. Release.* 2010. V. 146. P. 318–325.  
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.06.003>
155. *Díaz-Moscoso A., Le Gourrierc L., Gómez-García M., Benito J., Balbuena P., Ortega-Caballero F., Guillo-teau N., Di Giorgio C., Vierling P., Defaye J., Mellet C.O., Fernández J.M.G.* // *Chemistry. J.* 2009. V. 15. P. 12871–12888.  
<https://doi.org/10.1002/chem.200901149>
156. *Zuckerman J.E., Gritli I., Tolcher A., Heidel J.D., Lim D., Morgan R., Chmielowski B., Ribas A., Davis M.E., Yen Y.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111. P. 11449–11454.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1411393111>
157. *Huang G., Huang H.* // *J. Control. Release.* 2018. V. 278. P. 122–126.  
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.04.015>
158. *Bachar G., Cohen K., Hod R., Feinmesser R., Mizra-chi A., Shpitzer T., Katz O., Peer D.* // *Biomaterials.* 2011. V. 32. P. 4840–4848.  
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.03.040>
159. *Mattheolabakis G., Milane L., Singh A., Amiji M.M.* // *J. Drug Target.* 2015. V. 23. P. 605–618.  
<https://doi.org/10.3109/1061186X.2015.1052072>
160. *Spadea A., Rios de la Rosa J.M., Tirella A., Ashford M.B., Williams K.J., Stratford I.J., Tirelli N., Mehibel M.* // *Mol. Pharm.* 2019. V. 16. P. 2481–2493.  
<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00083>

161. Yang C., Li C., Zhang P., Wu W., Jiang X. // *Theranostics*. 2017. V. 7. P. 1719–1734.  
<https://doi.org/10.7150/thno.18340>
162. Miyazaki M., Yuba E., Hayashi H., Harada A., Kono K. // *Bioconjug. Chem.* 2018. V. 29. P. 44–55.  
<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00551>
163. Jiang D., Liang J., Noble P.W. // *Physiol. Rev.* 2011. V. 91. P. 221–264.  
<https://doi.org/10.1152/physrev.00052.2009>
164. Casu B., Lindahl U. // In: *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. Elsevier, 2001. P. 159–206.  
[https://doi.org/10.1016/S0065-2318\(01\)57017-1](https://doi.org/10.1016/S0065-2318(01)57017-1)
165. Garg H.G., Linhardt R.J., Hales C.A., eds. *Chemistry and Biology of Heparin and Heparan Sulfate*. Elsevier, 2005.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-044859-6.X5000-X>
166. Xu W., Qian J., Zhang Y., Suo A., Cui N., Wang J., Yao Y., Wang H. // *Acta Biomater.* 2016. V. 33. P. 131–141.  
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.01.027>
167. Fu H.-G., Chen Y., Yu Q., Liu Y. // *ACS Med. Chem. Lett.* 2020. V. 11. P. 1191–1195.  
<https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.0c00040>
168. Cai Z., Zhang H., Wei Y., Cong F. // *Biomacromolecules*. 2017. V. 18. P. 1677–1696.  
<https://doi.org/10.1021/acs.biomac.7b00424>
169. Xu W., Qian J., Hou G., Wang Y., Wang J., Sun T., Ji L., Suo A., Yao Y. // *Acta Biomater.* 2019. V. 83. P. 400–413.  
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.11.026>
170. Ernsting M.J., Tang W.-L., MacCallum N., Li S.-D. // *Bioconjug. Chem.* 2011. V. 22. P. 2474–2486.  
<https://doi.org/10.1021/bc200284b>
171. Dai L., Si C. // *Curr. Med. Chem.* 2019. V. 26. P. 2410–2429.  
<https://doi.org/10.2174/0929867324666170711131353>
172. Huang G., Huang H. // *Nanomedicine*. 2018. V. 13. P. 3149–3158.  
<https://doi.org/10.2217/nnm-2018-0331>
173. Varshosaz J. // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2012. V. 9. P. 509–523.  
<https://doi.org/10.1517/17425247.2012.673580>
174. Severino P., da Silva C.F., Andrade L.N., de Lima Oliveira D., Campos J., Souto E.B. // *Curr. Pharm. Des.* 2019. V. 25. P. 1312–1334.  
<https://doi.org/10.2174/1381612825666190425163424>
175. *The Danish Enoxaparin Study Group* // *Arch. Intern. Med.* 1991. V. 151. P. 1621–1624.  
<https://doi.org/10.1001/archinte.151.8.1621>
176. Kucera S.U., DiNunzio J.C., Kaneko N., McGinity J.W. // *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2012. V. 38. P. 341–350.  
<https://doi.org/10.3109/03639045.2011.604328>
177. Leiman D.A., Riff B.P., Morgan S., Metz D.C., Falk G.W., French B., Umscheid C.A., Lewis J.D. // *Dis. Esophagus*. 2017. V. 30. P. 1–8.  
<https://doi.org/10.1111/dote.12535>
178. Lavín de Juan L., García Recio V., Jiménez López P., Gírbés Juan T., Córdoba-Díaz M., Córdoba-Díaz D. // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2017. V. 42. P. 126–133.  
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.05.018>
179. Ensign L.M., Cone R., Hanes J. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012. V. 64. P. 557–570.  
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.12.009>
180. Li H., Dong W., Zhou J., Xu X., Li F. // *Int. J. Pharm.* 2013. V. 449. P. 37–43.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.04.008>
181. Cousin J., Cloninger M. // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17. P. 1566.  
<https://doi.org/10.3390/ijms17091566>
182. Ingrassia L., Nshimyumukiza P., Dewelle J., Lefranc F., Wlodarczyk L., Thomas S., Dielie G., Chiron C., Zedde C., Tisnès P., van Soest R., Braekman J.C., Darro F., Kiss R. // *J. Med. Chem.* 2006. V. 49. P. 1800–1807.  
<https://doi.org/10.1021/jm050971v>
183. Daniotti J.L., Lardone R.D., Vilcaes A.A. // *Front. Oncol.* 2016. V. 5. P. 300.  
<https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00300>
184. Wu M., Li H., Liu R., Gao X., Zhang M., Liu P., Fu Z., Yang J., Zhang-Negrerie D., Gao Q. // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. V. 110. P. 32–42.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.016>
185. Chen F., Huang G., Huang H. // *Future Med. Chem.* 2020. V. 12. P. 161–171.  
<https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0114>
186. Singh S., Aggarwal A., Thompson S., Tomé J.P.C., Zhu X., Samaroo D., Vinodu M., Gao R., Drain C.M. // *Bioconjug. Chem.* 2010. V. 21. P. 2136–2146.  
<https://doi.org/10.1021/bc100356z>
187. Pereira P.M.R., Rizvi W., Bhupathiraju N.V.S.D.K., Berisha N., Fernandes R., Tomé J.P.C., Drain C.M. // *Bioconjug. Chem.* 2018. V. 29. P. 306–315.  
<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00636>
188. Otvagin V.F., Kuzmina N.S., Krylova L.V., Volovetsky A.B., Nyuchev A.V., Gavryushin A.E., Meshkov I.N., Gorbunova Y.G., Romanenko Y.V., Koifman O.I., Balalaeva I.V., Fedorov A.Yu. // *J. Med. Chem.* 2019. V. 62. P. 11182–11193.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01294>
189. Böcker S., Laaf D., Elling L. // *Biomolecules*. 2015. V. 5. P. 1671–1696.  
<https://doi.org/10.3390/biom5031671>
190. Yuan S.S., Li M.L., Chen J.S., Zhou L., Zhou W. // *ChemMedChem*. 2018. V. 13. P. 764–778.  
<https://doi.org/10.1002/cmdc.201700762>
191. Parker N., Turk M.J., Westrick E., Lewis J.D., Low P.S., Leamon C.P. // *Anal. Biochem.* 2005. V. 338. P. 284–293.  
<https://doi.org/10.1016/j.ab.2004.12.026>
192. Low P.S., Kularatne S.A. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2009. V. 13. P. 256–262.  
<https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2009.03.022>
193. Wee P., Wang Z. // *Cancers (Basel)*. 2017. V. 9. P. 52.  
<https://doi.org/10.3390/cancers9050052>
194. Salomon D.S., Brandt R., Ciardiello F., Normanno N. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1995. V. 19. P. 183–232.  
[https://doi.org/10.1016/1040-8428\(94\)00144-I](https://doi.org/10.1016/1040-8428(94)00144-I)
195. Jin F., Wang F. // *Glycoconj. J.* 2020. V. 37. P. 277–291.  
<https://doi.org/10.1007/s10719-020-09912-4>
196. Scarà S., Bottoni P., Scatena R. In: *Scatena R., ed. Advances in cancer biomarkers. advances in experimental medicine and biology* // Dordrecht. Springer. 2015. P. 247–260.  
[https://doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0\\_15](https://doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0_15)
197. Trinchera M., Aronica A., Dall’Olio F. // *Biology (Basel)*. 2017. V. 6. P. 16.  
<https://doi.org/10.3390/biology6010016>

198. *Awad S., Alkashash A.M., Amin M., Baker S.J., Rose J.B.* // *Front. Oncol.* 2020. V. 10. P. 620. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00620>
199. *Ferreira I., Carrascal M., Mineiro A., Bugalho A., Boralho P., Silva Z., Dall'olio F., Videira P.* // *Int. J. Oncol.* 2019. V. 55. P. 1033–1048. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4886>
200. *Hashida N., Ohguro N., Yamazaki N., Arakawa Y., Oiki E., Mashimo H., Kurokawa N., Tano Y.* // *Exp. Eye Res.* 2008. V. 86. P. 138–149. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2007.10.004>
201. *Arakawa Y., Hashida N., Ohguro N., Yamazaki N., Onoda M., Matsumoto S., Ohishi M., Yamabe K., Tano Y., Kurokawa N.* // *Biomed. Res.* 2007. V. 28. P. 331–334. <https://doi.org/10.2220/biomedres.28.331>
202. *Moiseeva E.V., Kuznetsova N.R., Svirshchevskaya E.V., Bovin N.V., Sitnikov N.S., Shavyrin A.S., Beletskaya I.P., Combes S., Fedorov A.Y., Vodovozova E.L.* // *Biochem. Moscow Suppl. Ser. B.* 2011. V. 5. P. 276. <https://doi.org/10.1134/S1990750811030073>
203. *Kuznetsova N.R., Stepanova E.V., Peretolchina N.M., Khochenkov D.A., Boldyrev I.A., Bovin N.V., Vodovozova E.L.* // *J. Drug Target.* 2014. V. 22. P. 242–250. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2013.862805>
204. *Alekseeva A., Kapkaeva M., Shcheglovitova O., Boldyrev I., Pazynina G., Bovin N., Vodovozova E.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. V. 1848. P. 1099–1110. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2015.01.016>
205. *Vodovozova E.L., Moiseeva E.V., Grechko G.K., Gayenko G.P., Nifant'ev N.E., Bovin N.V., Molotkovsky J.G.* // *Eur. J. Cancer.* 2000. V. 36. P. 942–949. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(00\)00029-0](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(00)00029-0)
206. *Кузнецова Н.Р., Гаенко Г.П., Хайдуков С.В., Бовин Н.В., Водовозова Е.Л.* // *Биоорг. химия.* 2009. V. 35. P. 542–549. [Kuznetsova N.R., Gaenko G.P., Haidukov S.V., Bovin N.V., Vodovozova E.L. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2009. V. 35. P. 490–496.] <https://doi.org/10.1134/S1068162009040116>
207. *Kuznetsova N.R., Sevrin C., Lespineux D., Bovin N.V., Vodovozova E.L., Mészáros T., Szebeni J., Grandfils C.* // *J. Control. Release.* 2012. V. 160. P. 394–400. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.12.010>
208. *Kishimoto S., Fujitani N., Ohnishi T., Aoki H., Suzuki R., Fukushima S.* // *Anticancer Res.* 2017. V. 37. P. 6055–6061. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12053>
209. *Mizushina Y., Hada T., Yoshida H.* // *Oncol. Rep.* 2012. V. 28. P. 821–828. <https://doi.org/10.3892/or.2012.1893>
210. *Tsuruta W., Tsurushima H., Yamamoto T., Suzuki K., Yamazaki N., Matsumura A.* // *Biomaterials.* 2009. V. 30. P. 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.09.009>
211. *Stahn R., Grittner C., Zeisig R., Karsten U., Felix S.B., Wenzel K.* // *Cell. Mol. Life Sci.* 2001. V. 58. P. 141–147. <https://doi.org/10.1007/PL00000774>
212. *Yamada Y., Kobayashi H., Iwasa M., Sumi S., Ushikoshi H., Aoyama T., Nishigaki K., Takemura G., Fujiwara T., Fujiwara H., Kiso M., Minatoguchi S.* // *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2013. V. 304. P. H1124–H1133. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00707.2012>
213. *Ansboro S., Greiser U., Barry F., Murphy M.* // *Eur. Cells Mater.* 2012. V. 23. P. 310–319. <https://doi.org/10.22203/eCM.v023a24>
214. *Hudak J.E., Bertozzi C.R.* // *Chem. Biol.* 2014. V. 21. P. 16–37. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.09.010>
215. *Sarkar D., Vemula P.K., Zhao W., Gupta A., Karnik R., Karp J.M.* // *Biomaterials.* 2010. V. 31. P. 5266–5274. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.03.006>
216. *Heimburg-Molinario J., Lum M., Vijay G., Jain M., Almgren A., Rittenhouse-Olson K.* // *Vaccine.* 2011. V. 29. P. 8802–8826. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.009>
217. *Feng D., Shaikh A.S., Wang F.* // *ACS Chem. Biol.* 2016. V. 11. P. 850–863. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.6b00084>
218. *Guo J., Jiang W., Li Q., Jaiswal M., Guo Z.* // *Carbohydr. Res.* 2020. V. 492. P. 107999. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2020.107999>
219. *Mettu R., Chen C.-Y., Wu C.-Y.* // *J. Biomed. Sci.* 2020. V. 27. P. 9. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0591-0>
220. *Saboural P., Chaubet F., Rouzet F., Al-Shoukr F., Az-zouna R., Bouchemal N., Picton L., Louedec L., Maire M., Rolland L., Potier G., Guludec D.L., Letourneur D., Chauvierre C.* // *Mar. Drugs.* 2014. V. 12. P. 4851–4867. <https://doi.org/10.3390/md12094851>
221. *Barbosa A.I., Coutinho A.J., Costa Lima S.A., Reis S.* // *Mar. Drugs.* 2019. V. 17. P. 654. <https://doi.org/10.3390/md17120654>
222. *Cumashi A., Ushakova N.A., Preobrazhenskaya M.E., D'Incecco A., Piccoli A., Totani L., Tinari N., Morozevich G.E., Berman A.E., Bilan M.I., Usov A.I., Ustyuzhanina N.E., Grachev A.A., Sanderson C.J., Kelly M., Rabinovich G.A., Iacobelli S., Nifantiev N.E.* // *Glycobiology.* 2007. V. 17. P. 541–552. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwm014>
223. *Shamay Y., Elkabets M., Li H., Shah J., Brook S., Wang F., Adler K., Baut E., Scaltriti M., Jena P.V., Gardner E.E., Poirier J.T., Rudin C.M., Baselga J., Haimovitz-Friedman A., Heller D.A.* // *Sci. Transl. Med.* 2016. V. 8. P. 345ra87. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf7374>
224. *Forero Ramirez L.M., Gobin E., Aid-Launais R., Journe C., Moraes F.C., Picton L., Le Cerf D., Letourneur D., Chauvierre C., Chaubet F.* // *Carbohydr. Polym.* 2020. V. 245. P. 116457. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116457>
225. *Juenet M., Aid-Launais R., Li B., Berger A., Aerts J., Ollivier V., Nicoletti A., Letourneur D., Chauvierre C.* // *Biomaterials.* 2018. V. 156. P. 204–216. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.11.047>
226. *Fitton H.J., Stringer D.S., Park A.Y., Karpiniec S.N.* // *Mar. Drugs.* 2019. V. 17. P. 571. <https://doi.org/10.3390/md17100571>
227. *Zheng K.H., Kaiser Y., Poel E., Verberne H., Aerts J., Rouzet F., Stroes E., Letourneur D., Chauvierre C.* // *Atherosclerosis.* 2019. V. 287. P. e143. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.425>
228. *Hsu H., Hwang P.* // *Clin. Transl. Med.* 2019. V. 8. P. e15. <https://doi.org/10.1186/s40169-019-0234-9>
229. *Khatuntseva E.A., Ustuzhanina N.E., Zatonskii G.V., Shashkov A.S., Usov A.I., Nifant'ev N.E.* // *J. Carbohydr. Chem.* 2000. V. 19. P. 1151–1173. <https://doi.org/10.1080/07328300008544140>

230. Krylov V.B., Kaskova Z.M., Vinnitskiy D.Z., Ustyuzhanina N.E., Grachev A.A., Chizhov A.O., Nifantiev N.E. // *Carbohydr. Res.* 2011. V. 346. P. 540–550. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2011.01.005>
231. Ustyuzhanina N., Krylov V., Grachev A., Gerbst A., Nifantiev N. // *Synthesis (Stuttg)*. 2006. V. 2006. P. 4017–4031. <https://doi.org/10.1055/s-2006-950333>
232. Vinnitskiy D.Z., Krylov V.B., Ustyuzhanina N.E., Dmitrenok A.S., Nifantiev N.E. // *Org. Biomol. Chem.* 2016. V. 14. P. 598–611. <https://doi.org/10.1039/C5OB02040A>
233. Batzke K., Büchel G., Hansen W., Schramm A. // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. P. 718. <https://doi.org/10.3390/ijms19030718>
234. Duan S., Paulson J.C. // *Annu. Rev. Immunol.* 2020. V. 38. P. 365–395. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-102419-035900>
235. Daly J., Carlsten M., O'Dwyer M. // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. P. 1047. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01047>
236. Wang J., Sun J., Liu L.N., Flies D.B., Nie X., Toki M., Zhang J., Song C., Zarr M., Zhou X., Han X., Archer K.A., O'Neill T., Herbst R.S., Boto A.N., Sanmamed M.F., Langermann S., Rimm D.L., Chen L. // *Nat. Med.* 2019. V. 25. P. 656–666. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0374-x>
237. Perdicchio M., Ilarregui J.M., Verstege M.I., Cornelissen L.A.M., Schetters S.T.T., Engels S., Ambrosini M., Kalay H., Veninga H., den Haan J.M.M., van Berkel L.A., Samsom J.N., Crocke P.R., Sparwasser T., Berod L., Garcia-Vallejo J.J., van Kooyk Y., Unger W.W.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. V. 113. P. 3329–3334. <https://doi.org/10.1073/pnas.1507706113>
238. Edgar L.J., Kawasaki N., Nycholat C.M., Paulson J.C. // *Cell Chem. Biol.* 2019. V. 26. P. 131–136.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2018.10.006>
239. Spence S., Greene M.K., Fay F., Hams E., Saunders S.P., Hamid U., Fitzgerald M., Beck J., Bains B.K., Smyth P., Themistou E., Small D.M., Schmid D., O'Kane C.M., Fitzgerald D.C., Abdelghany S.M., Johnston J.A., Fallon P.G., Burrows J.F., McAuley D.F., Kissenpfennig A., Scott C.J. // *Sci. Transl. Med.* 2015. V. 7. P. 303ra140. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab3459>
240. Sun Y., Hong S., Xie R., Huang R., Lei R., Cheng B., Sun D., Du Y., Nycholat C.M., Paulson J.C., Chen X. // *J. Am. Chem. Soc.* 2018. V. 140. P. 3592–3602. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b10990>
241. Dam T.K., Gerken T.A., Brewer C.F. // *Biochemistry.* 2009. V. 48. P. 3822–3827. <https://doi.org/10.1021/bi9002919>
242. Angata T., Nycholat C.M., Macauley M.S. // *Trends Pharmacol. Sci.* 2015. V. 36. P. 645–660. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.06.008>
243. Büll C., Heise T., Adema G.J., Boltje T.J. // *Trends Biochem. Sci.* 2016. V. 41. P. 519–531. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.03.007>
244. Peng W., Paulson J.C. // *J. Am. Chem. Soc.* 2017. V. 139. P. 12450–12458. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b03208>
245. Macauley M.S., Crocker P.R., Paulson J.C. // *Nat. Rev. Immunol.* 2014. V. 14. P. 653–666. <https://doi.org/10.1038/nri3737>
246. Peng W., de Vries R.P., Grant O.C., Thompson A.J., McBride R., Tsogtbaatar B., Lee P.S., Razi N., Wilson I.A., Woods R.J., Paulson J.C. // *Cell Host Microbe.* 2017. V. 21. P. 23–34. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.11.004>
247. Schweizer A., Wöhner M., Prescher H., Brossmer R., Nitschke L. // *Eur. J. Immunol.* 2012. V. 42. P. 2792–2802. <https://doi.org/10.1002/eji.201242574>
248. Fesnak A.D., June C.H., Levine B.L. // *Nat. Rev. Cancer.* 2016. V. 16. P. 566–581. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.97>
249. June C.H., O'Connor R.S., Kawalekar O.U., Ghassemi S., Milone M.C. // *Science.* 2018. V. 359. P. 1361–1365. <https://doi.org/10.1126/science.aar6711>
250. Mehta R.S., Rezvani K. // *Front. Immunol.* 2018. V. 9. P. 283. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00283>
251. Tang X., Yang L., Li Z., Nalin A.P., Dai H., Xu T., Yin J., You F., Zhu M., Shen W., Chen G., Zhu X., Wu D., Yu J. // *Am. J. Cancer Res.* 2018. V. 8. P. 1083–1089.
252. Matosevic S. // *J. Immunol. Res.* 2018. V. 2018. P. 4054815. <https://doi.org/10.1155/2018/4054815>
253. Banchereau J., Steinman R.M. // *Nature.* 1998. V. 392. P. 245–252. <https://doi.org/10.1038/32588>
254. Clausen B.E., Stoitzner P. // *Front. Immunol.* 2015. V. 6. P. 534. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00534>
255. Prausnitz M.R., Langer R. // *Nat. Biotechnol.* 2008. V. 26. P. 1261–1268. <https://doi.org/10.1038/nbt.1504>
256. Zaric M., Lyubomska O., Poux C., Hanna M.L., McCrudden M.T., Malissen B., Ingram R.J., Power U.F., Scott C.J., Donnelly R.F., Kissenpfennig A. // *J. Invest. Dermatol.* 2015. V. 135. P. 425–434. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.415>
257. Wamhoff E.-C., Schulze J., Bellmann L., Rentzsch M., Bachem G., Fuchsberger F.F., Rademacher J., Hermann M., Del Frari B., van Dalen R., Hartmann D., van Sorge N.M., Seitz O., Stoitzner P., Rademacher C. // *ACS Cent. Sci.* 2019. V. 5. P. 808–820. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.9b00093>
258. Schulze J., Rentzsch M., Kim D., Bellmann L., Stoitzner P., Rademacher C. // *Biochemistry.* 2019. V. 58. P. 2576–2580. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.9b00402>
259. Quijcho F.A. // *Biochem. Soc. Trans.* 1993. V. 21. P. 442–448. <https://doi.org/10.1042/bst0210442>
260. Schoen A., Freire E. // *Biochemistry.* 1989. V. 28. P. 5019–5024. <https://doi.org/10.1021/bi00438a017>
261. Veber D.F., Johnson S.R., Cheng H.-Y., Smith B.R., Ward K.W., Kopple K.D. // *J. Med. Chem.* 2002. V. 45. P. 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
262. McClellan K., Perry C.M. // *Drugs.* 2001. V. 61. P. 263–283. <https://doi.org/10.2165/00003495-200161020-00011>
263. von Itzstein M., Wu W.-Y., Kok G.B., Pegg M.S., Dyaason J.C., Jin B., Van Phan T., Smythe M.L., White H.F.,

- Oliver S.W., Colman P.M., Varghese J.N., Ryan D.M., Woods J.M., Bethell R.C., Hotham V.J., Cameron J.M., Penn C.R. // *Nature*. 1993. V. 363. P. 418–423.  
<https://doi.org/10.1038/363418a0>
264. Cox T., Lachmann R., Hollak C., Aerts J., van Weely S., Hrebíček M., Platt F., Butters T., Dwek R., Moyses C., Gow I., Elstein D., Zimran A. // *Lancet*. 2000. V. 355. P. 1481–1485.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02161-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02161-9)
265. Chen X., Zheng Y., Shen Y. // *Curr. Med. Chem.* 2006. V. 13. P. 109–116.  
<https://doi.org/10.2174/092986706789803035>
266. Hevey R., Ling C.-C. // *Future Med. Chem.* 2012. V. 4. P. 545–584.  
<https://doi.org/10.4155/fmc.11.193>
267. Hevey R. // *Pharmaceuticals*. 2019. V. 12. P. 55.  
<https://doi.org/10.3390/ph12020055>
268. Oberbillig T., Mersch C., Wagner S., Hoffmann-Röder A. // *Chem. Commun.* 2012. V. 48. P. 1487–1489.  
<https://doi.org/10.1039/C1CC15139H>
269. Bull C., Boltje T.J., Wassink M., de Graaf A.M.A., van Delft F.L., den Brok M.H., Adema G.J. // *Mol. Cancer Ther.* 2013. V. 12. P. 1935–1946.  
<https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0279>
270. Magnani J.L., Ernst B. // *Discov. Med.* 2009. V. 8. P. 247–252.
271. Gao J., Qiao S., Whitesides G.M. // *J. Med. Chem.* 1995. V. 38. P. 2292–2301.  
<https://doi.org/10.1021/jm00013a005>
272. Prescher H., Schweizer A., Kuhfeldt E., Nitschke L., Brossmer R. // *ACS Chem. Biol.* 2014. V. 9. P. 1444–1450.  
<https://doi.org/10.1021/cb400952v>
273. Prescher H., Schweizer A., Kuhfeldt E., Nitschke L., Brossmer R. // *ChemBioChem*. 2017. V. 18. P. 1216–1225.  
<https://doi.org/10.1002/cbic.201600707>
274. Wagner S., Hauck D., Hoffmann M., Sommer R., Joachim I., Müller R., Imberty A., Varrot A., Titz A. // *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.* 2017. V. 56. P. 16559–16564.  
<https://doi.org/10.1002/anie.201709368>
275. Ordanini S., Varga N., Porkolab V., Thépaut M., Belvisi L., Bertaglia A., Palmioli A., Berzi A., Trabattoni D., Clerici M., Fieschi F., Bernardi A. // *Chem. Commun.* 2015. V. 51. P. 3816–3819.  
<https://doi.org/10.1039/C4CC09709B>
276. Berzi A., Ordanini S., Joosten B., Trabattoni D., Cambi A., Bernardi A., Clerici M. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 35373.  
<https://doi.org/10.1038/srep35373>
277. Berry G.T. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Eds. *GeneReviews®* // Seattle (WA). 1993
278. Yamamoto T., Harada-Shiba M., Nakatani M., Wada S., Yasuhara H., Narukawa K., Sasaki K., Shibata M.-A., Torigoe H., Yamaoka T., Imanishi T., Obika S. // *Mol. Ther. Nucleic Acids*. 2012. V. 1. P. e22.  
<https://doi.org/10.1038/mtna.2012.16>
279. Keppler D., Lesch R., Reutter W., Decker K. // *Exp. Mol. Pathol.* 1968. V. 9. P. 279–290.  
[https://doi.org/10.1016/0014-4800\(68\)90042-7](https://doi.org/10.1016/0014-4800(68)90042-7)
280. Pearce A.K., O'Reilly R.K. // *Bioconjug. Chem.* 2019. V. 30. P. 2300–2311.  
<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.9b00456>
281. Komarova B.S., Tsvetkov Y.E., Nifantiev N.E. // *Chem. Rec.* 2016. V. 16. P. 488–506.  
<https://doi.org/10.1002/tcr.201500245>
282. Krylov V.B., Argunov D.A., Vinnitskiy D.Z., Verkhnyatskaya S.A., Gerbst A.G., Ustyuzhanina N.E., Dmitrenok A.S., Huebner J., Holst O., Siebert H.-C., Nifantiev N.E. // *Chemistry*. 2014. V. 20. P. 16516–16522.  
<https://doi.org/10.1002/chem.201405083>
283. Токатлы А.И., Винницкий Д.З., Устюжанина Н.Е., Нифантьев Н.Э. // *Биоорг. химия*. 2021. Т. 47. С. 57–75. [Tokatly A.I., Vinnitskiy D.Z., Ustuzhanina N.E., Nifantiev N.E. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2021. V. 47. P. 52–68.]  
<https://doi.org/10.31857/S0132342321010255>

## Target Delivery Using Carbohydrate Systems: Expectations and Reality

E. S. Shchegravina\*, A. A. Sachkova\*, S. D. Usova\*,  
 A. V. Nyuchev\*, Iu. A. Gracheva\*, and A. Yu. Fedorov\*.\*

\*E-mail: afedorovNN@yandex.ru

\*Lobachevsky Nizhny Novgorod State University, prosp. Gagarina 23, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

At the end of the twentieth century, the world entered the era of high-tech and personalized medicine, characterized by the development of targeted drugs. Selective delivery of drugs is recognized as one of the most effective methods for increasing the effectiveness and safety of therapy. This review is devoted to the study of the possibilities of using carbohydrates for the target delivery of drugs, in particular, in the treatment of oncological diseases. The works in which the possibilities of using mono- and oligosaccharides as vector ligands for interaction with tumor- and tissue-specific receptors have been analyzed, examples of conjugation of carbohydrates with chemotherapeutic agents were discussed, photodynamic therapy agents, substrates for *in vitro* and *in vivo* imaging are described. Separate sections of this review are focused on the possibility of using polysaccharides as nanocontainers for the selective delivery of active substances, including nucleic acids, as well as the use of carbohydrates in tumor immunotherapy. The problems and prospects of the biomedical application of carbohydrates and their mimetics as vectors for targeted delivery are considered.

*Keywords:* carbohydrates, target delivery, carbohydrate vectors, nanoparticles, glycomimetics