

Перспективные клеточные системы для таргетной доставки нано- и микроносителей, нагруженных лекарственными или биологическими молекулами (обзор)

Л. А. Мирошниченко¹, Т. Ю. Полякова¹, И. А. Хлусов¹, Е. Ю. Авдеева¹,
В. Г. Лужанин²✉, Е. И. Молохова², А. Л. Голованенко², М. Ю. Хлусова¹, М. В. Белоусов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России). 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России). 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

✉ Контактное лицо: Лужанин Владимир Геннадьевич. E-mail: vladimir.luzhanin@pharminnotech.com

ORCID: Л. А. Мирошниченко – <https://orcid.org/0000-0002-3684-5510>;

Т. Ю. Полякова – <https://orcid.org/0000-0003-0971-7844>;

И. А. Хлусов – <https://orcid.org/0000-0003-3465-8452>;

Е. Ю. Авдеева – <https://orcid.org/0000-0001-7061-9843>;

В. Г. Лужанин – <https://orcid.org/0000-0002-6312-2027>;

Е. И. Молохова – <https://orcid.org/0000-0003-0334-8590>;

А. Л. Голованенко – <https://orcid.org/0000-0002-1781-353X>;

М. Ю. Хлусова – <https://orcid.org/0000-0001-9583-5358>;

М. В. Белоусов – <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>.

Статья поступила: 13.08.2024

Статья принята в печать: 11.11.2024

Статья опубликована: 15.11.2024

Резюме

Введение. Клеточные системы целевой доставки лекарственных и биологических молекул (drug delivery systems, DDSs) рассматриваются в настоящее время как перспективное решение проблем нано- и микроразмерных носителей лекарственных препаратов.

Текст. В обзоре в сжатом виде рассмотрены фундаментальные и прикладные вопросы разработки клеточных DDSs, морфофункциональное разнообразие которых теоретически позволяет решать задачи фармакотерапии различных заболеваний. Представлены источники, суммирующие клинические протоколы применения клеточных DDSs, которые ограничены тем не менее противоопухолевой и противовоспалительной терапией. Описываются достоинства, а также частные и общие недостатки использования тех или иных клеток (клетки крови, иммунциты, стволовые клетки) как перспективных платформ для трансляции в клиническую практику средств доставки различных лекарственных препаратов (антибиотики, цитостатики, моноклональные антитела, ферменты и т. п.), загруженных в нано- и микроразмерные DDSs.

Заключение. Несмотря на очевидные и впечатляющие успехи фундаментальных и прикладных исследований в данной области, впереди непростой путь оптимизации процессов таргетной доставки и контролируемого высвобождения лекарственных и биологических молекул с помощью клеточных DDSs.

Ключевые слова: таргетная доставка лекарств и биомолекул, клеточные платформы, достижения, проблемы

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Л. А. Мирошниченко, Т. Ю. Полякова, И. А. Хлусов проработали литературные источники, участвовали в написании текста статьи. Е. Ю. Авдеева проработала графический материал, участвовала в написании текста статьи. М. Ю. Хлусова осуществила поиск литературных источников, участвовала в написании и утверждении текста статьи. В. Г. Лужанин, М. В. Белоусов, Е. И. Молохова, А. Л. Голованенко участвовали в написании и утверждении текста статьи.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» Сибирского государственного медицинского университета.

© Мирошниченко Л. А., Полякова Т. Ю., Хлусов И. А., Авдеева Е. Ю., Лужанин В. Г., Молохова Е. И., Голованенко А. Л., Хлусова М. Ю., Белоусов М. В., 2024

© Miroshnichenko L. A., Polyakova T. Yu., Khlusov I. A., Avdeeva E. Yu., Luzhanin V. G., Molokhova E. I., Golovanenko A. L., Khlusova M. Yu., Belousov M. V., 2024

Для цитирования: Мирошниченко Л. А., Полякова Т. Ю., Хлусов И. А., Авдеева Е. Ю., Лужанин В. Г., Молохова Е. И., Голованенко А. Л., Хлусова М. Ю., Белоусов М. В. Перспективные клеточные системы для таргетной доставки нано- и микроносителей, нагруженных лекарственными или биологическими молекулами. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(4):45–59. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1897>

Promising cell systems for targeted delivery of nano- and microcarriers loaded with drugs or biomolecules (review)

Larisa A. Miroshnichenko¹, Tatiana Yu. Polyakova¹, Igor A. Khlusov¹, Elena Yu. Avdeeva¹, Vladimir G. Luzhanin²✉, Elena I. Molokhova², Anna L. Golovanenko², Marina Yu. Khlusova¹, Mikhail V. Belousov¹

¹ Siberian State Medical University, SSMU. 2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, Polevaya str., Perm, 614990, Russia

✉ **Corresponding author:** Vladimir G. Luzhanin. **E-mail:** vladimir.luzhanin@pharminnotech.com

ORCID: Larisa A. Miroshnichenko – <https://orcid.org/0000-0002-3684-5510>;

Tatiana Yu. Polyakova – <https://orcid.org/0000-0003-0971-7844>;

Igor A. Khlusov – <https://orcid.org/0000-0003-3465-8452>;

Elena Yu. Avdeeva – <https://orcid.org/0000-0001-7061-9843>;

Vladimir G. Luzhanin – <https://orcid.org/0000-0002-6312-2027>;

Elena I. Molokhova – <https://orcid.org/0000-0003-0334-8590>;

Anna L. Golovanenko – <https://orcid.org/0000-0002-1781-353X>;

Marina Yu. Khlusova – <https://orcid.org/0000-0001-9583-5358>;

Mikhail V. Belousov – <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>.

Received: 13.08.2024

Accepted: 11.11.2024

Published: 15.11.2024

Abstract

Introduction. Cellular systems for targeted delivery of drug and biological molecules (drug delivery systems, DDSs) are currently considered as a promising solution to the problems of nano- and micro-sized drug carriers.

Text. The review briefly examines fundamental and applied issues in the development of cellular DDSs, the morphofunctional diversity of which theoretically makes it possible to solve the problems of pharmacotherapy of various diseases. Sources are presented summarizing clinical protocols for the use of cellular DDSs, which are, however, limited to antitumor and anti-inflammatory therapy. The advantages, as well as particular and general disadvantages of using certain cells (blood cells, immunocytes, stem cells) as promising platforms for translation into clinical practice of delivery vehicles for various drugs (antibiotics, cytostatics, monoclonal antibodies, enzymes, etc.) loaded into nano- and micro-sized DDSs.

Conclusion. Despite the obvious and impressive successes of fundamental and applied research in this area, a difficult path lies ahead in optimizing the processes of targeted delivery and controlled release of drug and biological molecules using cellular DDSs.

Keywords: targeted delivery of drugs and biomolecules, cellular platforms, achievements, problems

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Larisa A. Miroshnichenko, Tatiana Yu. Polyakova, Igor A. Khlusov studied literary sources, participated in writing the text. Elena Yu. Avdeeva created graphic material, participated in writing the text. Marina Yu. Khlusova searched for literary sources, participated in writing and approving the text. Vladimir G. Luzhanin, Mikhail V. Belousov, Elena I. Molokhova, Anna L. Golovanenko participated in writing and approving the text.

Funding. The investigation was supported by the Siberian State Medical University development program Priority 2030.

For citation: Miroshnichenko L. A., Polyakova T. Yu., Khlusov I. A., Avdeeva E. Yu., Luzhanin V. G., Molokhova E. I., Golovanenko A. L., Khlusova M. Yu., Belousov M. V. Promising cell systems for targeted delivery of nano- and microcarriers loaded with drugs or biomolecules. *Drug development & registration*. 2024;13(4):45–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1897>

ВВЕДЕНИЕ

Системы доставки лекарств и биологических молекул являются одним из наиболее перспективных и изучаемых научно-практических направлений фармации, фармакологии и биотехнологии. С 1945 года

в базе данных Pubmed¹ количество публикаций по ключевому словосочетанию «системы доставки лекарств» (drug delivery systems, DDSs) превысило уже

¹ PubMed®. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. Accessed: 13.08.2024.

204 тысячи ссылок с максимумом в 2020 году (более 13 тысяч опубликованных статей).

Однако с 2021 года отмечается определенный спад интереса, достигший в 2023 году в абсолютном выражении только 9711 опубликованных статей (75 % от уровня 2020 года). По теме «целевые системы доставки лекарств» (targeted DDSs) наблюдается во многом схожая тенденция: максимум публикаций (4674) в 2020 году и снижение до 3729 статей (80 % от уровня 2020 года) к 2023 году. Среди причин подобной закономерности может быть, конечно, пандемия COVID-19 и, возможно, временное разочарование, обусловленное нерешенными проблемами DDS, включая нежелательные побочные эффекты, токсичность, незначительную терапевтическую эффективность, плохую контролируемость распределения в организме и низкую проницаемость тканевых барьеров [1].

В этом плане с 2000 года стали уделять повышенное внимание клеточным системам как потенциальным носителям DDSs для устранения ограничений классических нано- и микроносителей, основанных на достижениях медицинского материаловедения, для достижения продолжительной циркуляции в организме [2]. Тем не менее по ключевому словосочетанию «cell-based drug delivery systems» база Pubmed содержит с 1990 года всего 958 ссылок (0,5 % от всех статей по DDSs), что может быть частично связано с новыми технологическими, биомедицинскими и этическими барьерами практического применения клеточно-опосредованных DDSs [3].

В связи с этим краткий критический обзор публикаций (в основном за последние 5–10 лет), касающихся применения клеток как потенциальных DDSs для различных лекарственных и биологических молекул, их достоинств, недостатков и перспектив применения в клинической практике, представляется актуальным и своевременным.

Клетки, перспективные для доставки нано- и микроносителей лекарственных средств и биологических молекул

Современные методы микро-, нано- и биотехнологии, развивающиеся на стыке биологии, генетики, химии и физики, позволили создать новые, инновационные системы доставки лекарственных веществ и биомолекул на основе нано- и микроразмерных частиц, лишенных многих нежелательных побочных эффектов и гипотетически способных к направленному транспорту в патологический очаг [4–6].

В настоящее время разрабатываются и исследуются носители лекарственных и биологических молекул на основе биосовместимых материалов различной размерности, в том числе:

- ✓ полиэлектролитные нано- и микрокапсулы;
- ✓ полимерные нано- и микроматериалы (микро- и нановолоконные каркасы, нановолокна, микро- и

наночастицы, микро- и наносферы, нанодиски и наностержни, полимерные мицеллы, дендримеры, полиплексы);

- ✓ липосомы и липосомальные системы;
- ✓ гидрогели;
- ✓ биологические и биогенные наночастицы (белки, проникающие в клетки пептиды, ферменты, рибосомы, вирусы);
- ✓ перфторуглеродные наночастицы (наночастицы, состоящие из жидкого перфторуглеродного ядра, покрытого липидным монослоем);
- ✓ углеродные наночастицы (углеродные нанотрубки, фуллерен, графен и наноалмазы);
- ✓ неорганические материалы (золото, серебро, платина, титан, цинк, железо, оксиды металлов и неметаллов);
- ✓ магнитные наночастицы (магнетит (Fe_3O_4), маггемит/гематит (Fe_2O_3), смешанные оксиды железа и других переходных металлов);
- ✓ квантовые точки и полупроводниковые нанокристаллы;
- ✓ циклодекстриновые наночастицы;
- ✓ наноматериалы на основе керамики [наногидроксипатит, нанобиоактивные стекла, наносиликаты и наночастицы кремнезема (SiNP)];
- ✓ наноэмульсии.

Тем не менее существующие DDSs, несмотря на свои несомненные преимущества, не могут полностью реализовать свой терапевтический потенциал [2, 7–9]. В связи с этим в качестве потенциальной стратегии усиления таргетной доставки и воздействия лекарственных средств (облегчение захвата и переноса активных веществ к конкретным органам и тканям), а также уменьшения их побочных эффектов предложена система клеточно-опосредованной доставки лекарств [10], или «биогибридная» внутриклеточная система адресной доставки, включающая, наряду с биосовместимыми искусственными или природными материалами, клетки крови (нейтрофилы, эритроциты, тромбоциты, лимфоциты, естественные клетки-киллеры, моноциты/макрофаги), стволовые и опухолевые клетки. В современной фармацевтической нанотехнологии такие клетки известны также под названием «фармакоциты» [2, 8, 10–15].

Эритроциты

Одной из популярных клеточных культур, используемых в качестве природных систем доставки различных лекарственных препаратов, являются аутологичные эритроциты [11, 16]. По запросу «erythrocyte drug delivery systems» поисковая система Pubmed показала с 1964 года 1812 результатов; максимум ежегодных статей (124) по этой тематике отмечен в 2019 году. Эритроциты и их мембрана полностью биосовместимы и нетоксичны, методологически доступны с помощью малоинвазивной процедуры забора венозной крови, хорошо хранятся в клеточных банках, способны к длительной (до 3 ме-

сяцев) циркуляции в системе кровообращения. При конъюгации с полиэтиленгликолем (ПЭГ) эритроциты способны медленно и с постоянной скоростью высвобождать включенный объект. Препараты, включенные в эритроциты, не оказывают системных побочных эффектов, поскольку они выделяются в основном только при фагоцитировании иммунными клетками. При этом мембраны эритроцитов экспрессируют трансмембранный белок CD47, который связывается с сигнальным регуляторным белком альфа (SIRP α , signal regulatory protein α) и блокирует реорганизацию клеточного цитоскелета, необходимого для фагоцитоза [17–21]. Кроме того, для таргетной доставки лекарственного препарата может быть использована мембрана эритроцитов [22]. Так, наночастицы, покрытые мембранами эритроцитов, оказывают значительный терапевтический эффект при лечении сепсиса, тромбоза, атеросклероза и других сосудистых заболеваний [22–26].

Одним из наиболее перспективных направлений в использовании эритроцитов в качестве систем доставки является терапия рака. В то же время, несмотря на ожидания, клинические приложения DDSs на основе эритроцитов в настоящее время мало распространены [27]. Возможно, это обусловлено недостатками данной клеточной DDSs: необходимостью специальных условий хранения (срок, замораживание, контроль pH среды для уменьшения гемолиза), необходимостью разработки четкой методики, позволяющей уменьшить изменения свойств эритроцитов, связанных с процедурой включения лекарственного препарата [11].

Тромбоциты

По запросу «platelet drug delivery systems» поисковая система Pubmed обнаружила с 1967 года 1833 публикации. Максимум ежегодных статей (114) по направлению пришелся на 2017 год.

Как и эритроциты, безъядерные неактивированные тромбоциты обладают преимуществами перед конвенциональными DDSs с многообещающим потенциалом для лечения опухолевых, сердечно-сосудистых, инфекционных заболеваний и при вялотекущем заживлении ран [28, 29]. При этом предпочтение для доставки DDSs (фактор некроза опухоли на частицах кремния при раке; ванкомицин, дексаметазон или доцетаксел на PLGA-носителе при инфекции или атеросклерозе соответственно) отдается платформам на основе тромбоцитарных мембран [30], поскольку системное применение живых тромбоцитов несет угрозу тромбоза. Например, были созданы тромбоцитоподобные наночастицы (НЧ) для доставки противовоспалительного препарата (такролимус) при коллаген-индуцированном артрите [12, 31].

Существует ряд проблем, которые требуется решить перед клиническим применением тромбоцитов и их мембран: поддержание стабильности живых

тромбоцитов во время хранения и транспортировки; относительно низкая концентрация тромбоцитов в крови, которая требует крупномасштабного производства недорогих биомиметических материалов на основе тромбоцитов; риск активации метастазирования опухолей при контакте с активированными тромбоцитами; отдельные разрешения на клиническое применение материалов мембранных покрытий, вводящих в организм синтетические и биологические компоненты [30, 32, 33].

Нейтрофилы

По запросу «neutrophil drug delivery systems» поисковая система Pubmed обнаружила с 1967 года 712 результатов. Максимум ежегодных статей (72) по направлению отмечен в 2021 году. Использование в качестве таргетных систем доставки активированных нейтрофилов и нановезикул, полученных из мембран нейтрофилов, является многообещающим подходом к лечению рака, инсульта и воспаления [34–36]. Это связано с тем, что нейтрофилы одними из первых реагируют на сигналы цитокинов и провоспалительные факторы и накапливаются в очаге воспаления и злокачественной трансформации. При этом нейтрофилез всегда сопровождает острый воспалительный процесс, а нейтрофилы, являясь идеальными иммунными транспортными клетками, способны значительно повысить эффективность доставки лекарственных средств. Кроме того, нейтрофилы способны привлекать в очаг воспаления дополнительные циркулирующие нейтрофилы посредством факторов хемотаксиса [37–40].

Наночастицы или лекарственные вещества, доставляемые нейтрофилами, могут быть либо предварительно загружены в клетки *in vitro* перед инъекцией, либо интернализированы нейтрофилами непосредственно в кровотоке [34, 41, 42]. Многочисленные исследования показали, что нейтрофилы могут поглощать различные типы НЧ, такие как НЧ альбумина, полилактидгликолида (PLGA), липосомы и НЧ магнитного мезопористого кремнезема [34, 41, 43, 44]. При этом эндоцитоз НЧ зависит от нескольких параметров, включая размер и форму частиц, концентрацию, тип материала (липосомы, золото, альбумин), химический состав поверхности, а также наличие/отсутствие белковой короны сыворотки [7, 41].

Было показано, что нейтрофилы, нагруженные липосомными, содержащими химиотерапевтические препараты, не только нивелируют ограничения, связанные с применением липосом в качестве средств доставки лекарств (прежде всего, риск эмболии микроциркуляторного русла), но также обеспечивают точное нацеливание на опухоль [7].

Например, нейтрофилы, нагруженные катионными липосомными, содержащими паклитаксел (PTX-CL/NE), значительно ингибировали рецидив опухолей глиомы у мышей, у которых опухолевая масса была удалена хирургическим путем, и улучшали выжи-

ваемость мышей почти на 50 % [42, 45]. Внутривенно вводимые PTX-CL/NE реагировали на послеоперационные провоспалительные цитокины (IL-8 и CXCL1/KC) и мигрировали по градиенту хемоаттрактантов, достигая оставшихся клеток глиомы [146]. Использование лейкоцитов для доставки лекарств не ограничивается профилактикой опухолевых рецидивов, но также может использоваться для доставки терапевтических препаратов к метастатическим циркулирующим опухолевым клеткам (ЦОК) [7, 47].

Тем не менее применение нейтрофилов в клинических целях в качестве метода клеточной доставки лекарств сталкивается с рядом проблем: выделение и очистка нейтрофилов из крови пациентов требует дополнительных процедур, активность многих лекарств и терапевтических средств внутри нейтрофилов *in vivo* до сих пор неизвестна [7, 48, 49]. Прямое использование нейтрофилов также ограничивается их коротким периодом жизни (1–5 дней) и сложностью культивирования *in vitro*, поскольку они представляют собой терминально дифференцированные клетки с периодом полураспада всего 7 часов. Нейтрофилы ограниченно рекрутируются в неоперированную опухолевую ткань, возможно, из-за невыраженного воспаления, что ограничивает терапевтическую эффективность данной системы доставки лекарств [7, 48, 50]. Гипотетически острое воспаление в опухолевой ткани, вызванное фотодинамической терапией с использованием фотосенсибилизаторов, позволит решить данную проблему и может стать альтернативой хирургическому вмешательству, позволяющему осуществлять доставку лекарственных средств, опосредованную нейтрофилами [7, 51]. Более того, введение большого количества дополнительных нейтрофилов повышает вероятность возникновения хронического воспаления [7].

Нановезикулы, полученные из мембран нейтрофилов, или биомиметические НЧ, являются новыми платформами для доставки лекарств, позволяющими избежать иммунного надзора и обеспечивающими таргетное воздействие [34, 52, 53]. Применение данных наночастиц специфически усиливает ингибирование ЦОК, предотвращает раннее метастазирование и, возможно, уменьшает развитие уже сформировавшихся метастазов [7, 54]. Нановезикулы, полученные из мембран нейтрофилов, являются лучшим выбором для лечения воспаления и рака, поскольку нейтрофильная инфильтрация может ускорить прогрессирование этих процессов, а мембранные везикулы не обладают большей частью биологических функций нейтрофилов [34]. Так, нановезикулы, полученные из нейтрофилоподобных клеток (клетки HL-60), улучшали доставку противовоспалительного агента пизеатаннола в легкие [40].

Для загрузки лекарственных средств внутрь нановезикул был предложен новый подход с использованием градиента pH [40, 55], а вставка полимерных НЧ в нановезикулы позволила решить проблему низкой загрузки [40, 56].

В нескольких исследованиях данные нановезикулы были модифицированы путем добавления различных лигандов, направленных на активацию рецептор-опосредованного эндоцитоза и улучшение интернализации нановезикул [7, 57, 58]. Биомиметические НЧ на основе лейкоцитов, а также тромбоцитов, нагруженные рапамицином, уже применяются для экспериментального лечения атеросклероза, поскольку способны ингибировать пролиферацию макрофагов [59, 60].

Однако для получения биомиметических НЧ с использованием клеточных мембран требуются высокосинтетические методы и сложные процедуры, которые в процессе синтеза оказывают влияние на физико-химические, биологические свойства наночастиц и их нацеливание [61, 62]. Например, обнаружено, что большинство нановезикул из мембран нейтрофилов после системной инъекции накапливается в печени [40].

Лимфоциты

По запросу «lymphocyte drug delivery systems» поисковая система Pubmed показала с 1976 года 892 результата. Максимум ежегодных статей (71) по направлению отмечен в 2021 году.

В связи с прогрессом в иммунотерапии рака основным направлением использования лимфоцитов, как иммунокомпетентных клеток, является противоопухолевая терапия. При терапии Т-клетками проблемой является параллельное с введением клеток назначение системной адъювантной терапии, поскольку трансплантированные иммунциты быстро теряют свою иммуногенность. В свою очередь, системная фармакотерапия несет выраженные побочные эффекты. Поэтому адекватным решением кажется использование лимфоцитов для доставки наночастиц и липосом, нагруженных требуемыми лекарственными средствами и биомолекулами (нуклеиновые кислоты, цитокины, моноклональные антитела, вакцины и др.) [63, 64]. Адоптивная иммунотерапия с использованием технологии химерного антигенного рецептора (chimeric antigen receptor, CAR) активно продвигается в отношении гематологических новообразований. Вместе с тем CAR-T-лимфоциты имеют ограниченный потенциал при доклинических исследованиях на солидных опухолях вследствие иммуносупрессивного действия их микроокружения [65].

Моноциты/макрофаги

База Pubmed по словосочетанию «macrophage drug delivery systems» продемонстрировала с 1969 года 5296 публикаций. Максимум ежегодных статей (464) по направлению пришелся на 2019 год. Таким образом, моноциты/макрофаги являются самой изучаемой клеточной системой целевой доставки из всех приведенных в обзоре.

Недавние достижения, относящиеся к живым макрофагам [66], их экзосомам [87] и мембранным покрытиям на наночастицах [68], касаются, прежде всего, разработок, направленных на коррекцию опухолевых (глиома, рак, метастазы рака), сердечно-сосудистых (атеросклероз), нейродегенеративных (болезнь Паркинсона) и инфекционных (сепсис, микробная антибиотикорезистентность, внутриклеточные паразиты) заболеваний, а также иммунных расстройств (вирус иммунодефицита человека, ревматоидный артрит). Соответственно, спектр тестируемых лекарственных и биологических молекул (цитостатики (паклитаксел, доксорубин, цисплатин), каталаза, оксид азота, такролимус, atorvastatin, амфотерицин В и др.), их микро- и наноносителей (липосомы, наночастицы различной природы, микрокапсулы), доставляемых макрофагазависимыми платформами, очень широк.

Как все клеточные системы, макрофаги имеют уже отмеченные определенные преимущества перед обычными DDSs. Однако гетерогенность макрофагов (M1- и M2-поляризация), судьба препаратов и DDSs после их фагоцитоза, структурно-функциональная сохранность мембран после их экстракции, длительное хранение клеток остаются до сих пор серьезным препятствием для крупномасштабного производства и клинического применения [66]. Так, приобретение макрофагами провоспалительного M1-фенотипа улучшает результаты противоопухолевой терапии в сравнении с противовоспалительной клеточной M2-поляризацией [69].

Мезенхимные стволовые клетки

В Pubmed выявлено 1393 публикации с 1990 года по словосочетанию «mesenchymal stem cell drug delivery systems». Максимум ежегодных статей (147–148) по направлению пришелся на 2019 и 2021 годы. В то же время выявлено всего 435 статей, имеющих отношение к клиническому использованию данных клеток.

Мезенхимные стволовые клетки человека (МСК) считаются перспективными клеточными системами доставки лекарств и биологических молекул [8, 13, 70–72] благодаря их высокой пролиферативной способности, мультипотентности, способности к расширению *ex vivo*, а также противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствам [8, 13, 73, 74]. Наличие таких свойств, как миграция МСК из кровотока к очагам воспаления и опухолевого роста в тканях посредством хемотаксиса и трансэндотелиальной эмиграции [2, 8, 75], активная инвазия во внеклеточный матрикс и устойчивость к гипоксии, характерная для центральной зоны опухолевой ткани [8, 76], отсутствие внутренней иммуногенности (возможность использования аллогенных МСК) [8], а также фагоцитоз значительного числа наночастиц (до 1500 на клетку) [8, 77] и микрокапсул (диаметром ~2–5 микрон) [8, 13] без фатальной потери жизнедея-

тельности в течение некоторого времени, позволяет рассматривать МСК в качестве переносчиков противоопухолевых и противовоспалительных препаратов как в свободной форме, так и инкапсулированными в микро- и наноконтейнеры [8, 13, 75].

Существенным ограничением клинического применения МСК для доставки ЛС может стать их иммуносупрессивная активность и стимуляции метастазирования [2, 8], риск опухолевой трансформации и потенциальная туморогенность СК [8, 78, 79] вследствие их активной пролиферации, а также отсутствие надежной доставки МСК к тканям-мишеням, что приводит к их распространению по организму, несмотря на все существующие манипуляции по адресной доставке [8, 73, 80]. Для устранения негативных характеристик МСК предложены сложные биотехнологические подходы, включающие поверхностную или генетическую модификацию клеток [8, 75, 81] и даже удаление их ядерного материала [8, 82]. Кроме того, МСК чувствительны к интернализации внешних синтетических микрочастиц, например, наблюдается дозозависимая гибель клеток [8, 13, 70]. При этом ряд исследователей указывает на возможность дозозависимого контроля поведения МСК (жизнеспособность, подвижность и пролиферация), что позволит успешно импрегнировать микрокапсулы без нарушения структурной целостности и подвижности клеток [8, 13]. МСК с интернализованными микрокапсулами обладают ограниченным сроком жизнеспособности, достаточным для целевой доставки терапевтического средства в зону интереса и предотвращающим дальнейшую непредсказуемую жизнедеятельность МСК в очаге воспаления или опухолевого роста [123]. Однако интернализованные частицы могут высвобождаться из клеток путем экзоцитоза, поэтому противоопухолевый или проопухолевый эффект выживших МСК непредсказуем [8, 83]. Некоторые группы авторов предлагают иммортализировать МСК, чтобы продлить их ограниченную продолжительность жизни и усилить их полезные свойства (пролиферацию, секреторную активность) для клеточно-опосредованной доставки лекарственных средств [84]. С указанных выше позиций иммортализованные стволовые клетки требуют дополнительных длительных и дорогостоящих испытаний в плане возможной опухолевой трансформации.

В связи с этим в последние годы широкое распространение получили везикулы эндогенного происхождения, характеризующиеся отсутствием иммуногенности. К ним относятся экзосомы, выделяемые в межклеточное пространство нормальными и опухолевыми клетками и представляющие собой фосфолипидные наноразмерные (30–100 нм) пузырьки, содержащие различные белки клеточной протоплазмы (ГТФазы, аннексины, белки теплового шока, тетраспанины и др.), а также РНК (миРНК и мРНК) [11, 85–89]. Экзосомы могут использовать-

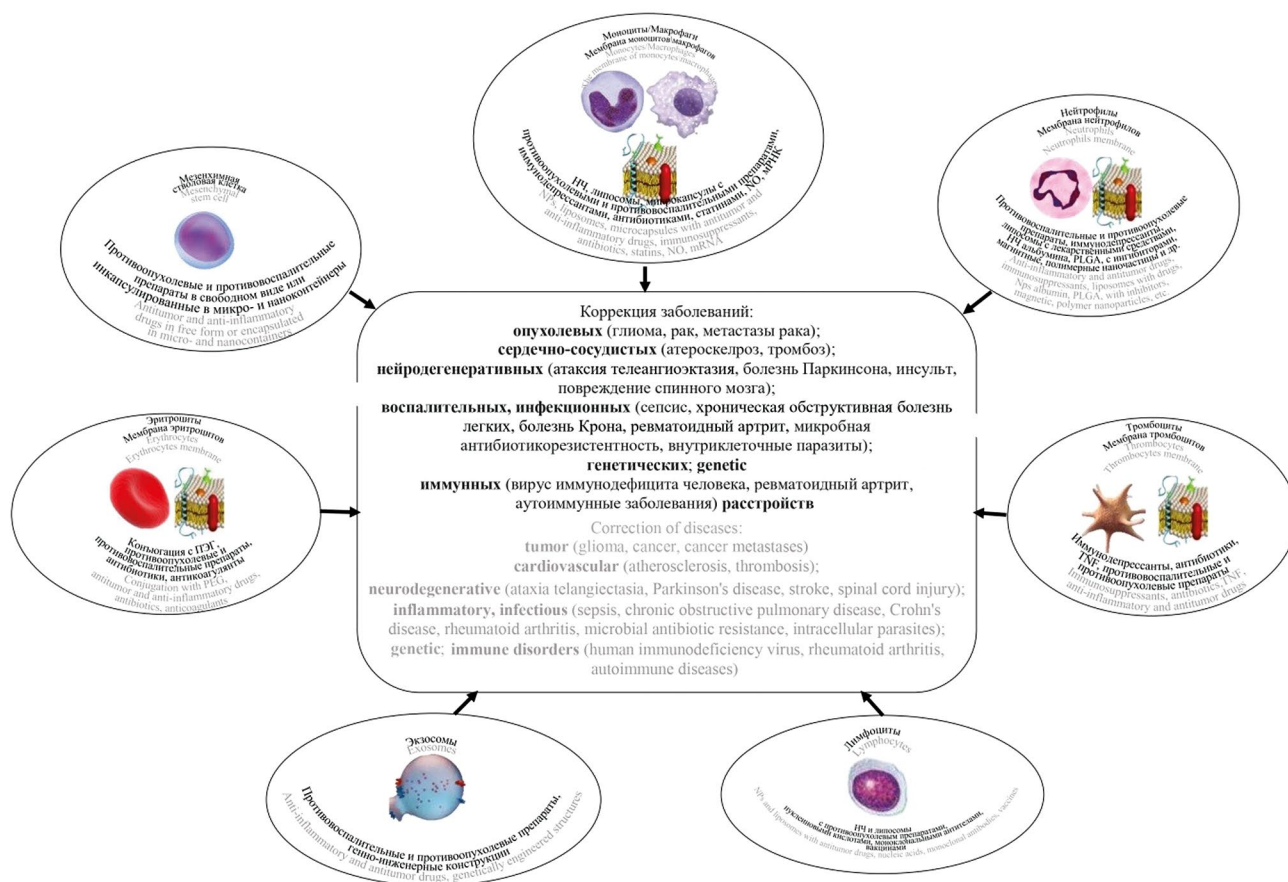
ся в качестве средств доставки через биологические барьеры противовоспалительных и противоопухолевых препаратов, а также генно-инженерных конструкций [11, 88–90]. В то же время вариации их поверхностных белков и неспецифичность, трудоемкий и кропотливый процесс изготовления с невысокой воспроизводимостью затрудняют стабильное использование данных везикул в качестве систем доставки лекарств.

Клинические фармакотерапевтические варианты клеточных систем доставки лекарственных средств и биомолекул, загруженных в составе нано- и микроносителей

Клеточные системы, преимущественно клетки системы крови (включая иммунные клетки) и стволовые клетки, рассматриваются как перспективные платформы для трансляции в клиническую практику в качестве средства доставки различных лекарственных препаратов (антибиотики, цитостатики, моноклональные антитела, ферменты и т. п.), загруженных в нано- и микроразмерные DDSs, и использования при пато-

логических состояниях, трудно поддающихся стандартной фармакологической коррекции, прежде всего при опухолевых, воспалительных и нейродегенеративных заболеваниях (рисунок 1) [91].

В настоящее время большинство известных нано- и микроразмерных DDSs в составе живых клеток тестируется в клинике для адресной доставки противоопухолевых препаратов [92]. Например, в обзоре Choi et al. (2023) только 4 из 20 представленных клинических протоколов применялись для заболеваний, не связанных с опухолевой патологией [хроническая обструктивная болезнь легких; атаксия телеангиоэктазия; болезнь Крона (2 протокола)] [91]. При этом основными носителями являются эритроциты: авторы отметили 7 клинических протоколов для доставки моноклонального антитела (Pembrolizumab) или L-аспарагиназы при фармакотерапии лейкозов и солидных опухолей и 3 – для доставки дексаметазона 21-фосфата в случае хронической обструктивной болезни легких и атаксии телеангиоэктазии. В 5 протоколах использовались препараты MCK как самостоятельные терапевтические средства (PROCHYMAL и Cx601), а также нейрональные стволовые клетки для доставки цитоста-



НЧ – наночастицы; ПЭГ – полиэтиленгликоль; PLGA – полилактидгликолид; TNF – фактор некроза опухоли
 NPs – nanoparticles; PEG – polyethylene glycol; PLGA – polylactide glycolide; TNF – tumor necrosis factor

Рисунок 1. Фармакотерапевтические варианты клеточных систем доставки лекарственных средств и биомолекул
Figure 1. Pharmacotherapeutic options for cellular delivery systems of drugs and biomolecules

тиков (5-фторурацил; SN-38) при лечении болезни Крона и глиобластомы соответственно.

Моноциты и макрофаги клинически апробируются для доставки мРНК в составе цитомегаловирусных векторов и антител к рецептору эпидермального фактора роста 2 типа при глиобластоме и аденокарциноме. В плане перспективы представляет интерес разработка и клинические испытания эффективности клеточных DDSs в отношении патологии неопухолевой природы, включая инфекционные, аутоиммунные и генетические заболевания [91].

В связи с этим интересен обзор Guo et al. (2024), в котором представлен более расширенный список клинических испытаний макрофагов как самостоятельно в плане клеточной терапии, так и для доставки лекарственных и биологических молекул не только при опухолевой патологии (4 протокола при глиобластоме и раке яичника). Подробно рассмотрены 4 протокола при коррекции инсульта, альвеолярного протеиноза (генетически модифицированные лентивирусом клетки в отношении рецептора колониестимулирующего фактора 2 типа), повреждении спинного мозга и постковидном фиброзе легкого [93]. Другие клинические исследования посвящены эффективности DDSs (паклитаксел, метотрексат, преднизолон в липосомах и в составе наночастиц) с использованием макрофагов в отношении атеросклероза [69].

С 2017 FDA разрешены 6 клинических протоколов лечения В-клеточных гемобластозов и множественной миеломы. Аутологичные CAR-T-лимфоциты индуцированы против антигена лимфоцитов CD19 или антигена созревания В-лимфоцитов (при миеломе) с помощью трансфекции ретровирусом или лентивирусом. Все протоколы показали общие побочные эффекты, включая панцитопению [65]. Кроме того, авторы представили информацию о 17 клинических протоколах CAR-T-клеточной и 7 протоколах CAR-NK-клеточной терапии при солидных опухолях.

Проблема клинического приложения Т-лимфоцитов и других клеток для доставки лекарств связана с тем, что многие DDSs, показавшие себя в доклинических исследованиях, еще не разрешены для трансляции в клинику, например мРНК-платформы [63]. В этом плане наночастицы на основе сополимеров молочной и гликолиевой кислот, разрешенные FDA к применению [94], могут быть удачными носителями лекарств и биомолекул для применения в составе клеточных DDSs.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря своим физико-химическим и биологическим свойствам микро- и наноразмерные биоматериалы активно разрабатываются и тестируются для применения в качестве систем доставки лекарственных средств и биомолекул для лечения и диагностики многих заболеваний. Однако, несмотря на мно-

гочисленные исследования в данной области, большинству разработанных DDSs не удается достичь стадии клинического применения, поскольку нежелательные побочные эффекты и определенные проблемы (токсичность, точность дозирования, таргетность, незначительная терапевтическая эффективность, плохая контролируемость распределения в организме и низкая проницаемость тканевых барьеров) остаются нерешенными.

Клеточная и внутриклеточная доставка DDSs является одним из перспективных путей решения проблемы, дошедшим до стадии клинических испытаний. Клеточные системы доставки (cell-based DDSs) можно позиционировать как гибридные носители представителей из всех известных поколений DDSs [95] на основе природных везикул, обладающих уникальной биосовместимостью, низкой иммуногенностью, длительной циркуляцией в организме, способностью к направленной миграции в ткани-мишени и к проникновению через тканевые барьеры [96] для улучшения таргетной доставки и снижения системной токсичности лекарств и биомолекул.

С одной стороны, разнообразие морфофункциональных особенностей клеток, которые могут применяться в качестве носителей микро- и наноразмерных DDSs (см. рисунок 1), в перспективе позволит решить задачи фармакотерапии разнообразных заболеваний. В то же время существующие клинические протоколы ограничены преимущественно противоопухолевой и противовоспалительной терапией. Каждая клеточная DDSs имеет свои особенности, отмеченные выше. Вместе с тем общими недостатками для клеток и их частей как носителей лекарственных средств и биомолекул является высокая стоимость, связанная с трудоемкостью биотехнологических процедур выделения, изготовления, воспроизводимости свойств, хранения, доставки, применения, требующих высокой квалификации и специализированных условий.

В связи с этим, несмотря на очевидные и впечатляющие успехи фундаментальных и прикладных исследований в данной области, впереди непростой путь оптимизации процессов таргетной доставки и управляемого высвобождения лекарственных и биологических молекул с помощью клеточных DDSs.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhao Z., Ukidve A., Kim J., Mitragotri S. Targeting Strategies for Tissue-Specific Drug Delivery. *Cell*. 2020;181(1):151–167. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.001.
2. Banskota S., Yousefpour P., Chilkoti A. Cell-Based Biohybrid Drug Delivery Systems: The Best of the Synthetic and Natural Worlds. *Macromolecular Bioscience*. 2017;17(1). DOI: 10.1002/mabi.201600361.
3. Lu Q., Liu T., Han Z., Zhao J., Fan X., Wang H., Song J., Ye H., Sun J. Revolutionizing cancer treatment: The power of cell-based drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*. 2023;361:604–620. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.08.023.

4. Соснов А. В., Иванов Р. В., Балакин К. В., Шоболов Д. Л., Федотов Ю. А., Калмыков Ю. М. Разработка систем доставки лекарственных средств с применением микро- и наночастиц. *Качественная клиническая практика*. 2008;(2):4–12.
5. Zhao Z., Ukidve A., Krishnan V., Mitragotri S. Effect of physicochemical and surface properties on *in vivo* fate of drug nanocarriers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2019;143:3–21. DOI: 10.1016/j.addr.2019.01.002.
6. Cheng X., Xie Q., Sun Y. Advances in nanomaterial-based targeted drug delivery systems. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2023;11. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1177151.
7. Hosseinalizadeh H., Mahmoodpour M., Razaghi Bahabadi Z., Hamblin M. R., Mirzaei H. Neutrophil mediated drug delivery for targeted glioblastoma therapy: A comprehensive review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;156:113841. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113841 20,94.
8. Khlusov I., Yurova K., Shupletsova V., Khaziakhmatova O., Malashchenko V., Kudryavtseva V., Khlusova M., Sukhorukov G., Litvinova L. Microcapsule-Based Dose-Dependent Regulation of the Lifespan and Behavior of Adipose-Derived MSCs as a Cell-Mediated Delivery System: In Vitro Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(1):292. DOI: 10.3390/ijms24010292.
9. Taiarol L., Formicola B., Magro R. D., Sesana S., Re F., An update of nanoparticle-based approaches for glioblastoma multiforme immunotherapy. *Nanomedicine*. 2020;15(19):1861–1871. DOI: 10.2217/nnm-2020-0132.
10. Timin A. S., Litvak M. M., Gorin D. A., Atochina-Vasserman E. N., Atochin D. N., Sukhorukov G. B. Cell-Based Drug Delivery and Use of Nano- and Microcarriers for Cell Functionalization. *Advanced Healthcare Materials*. 2018;7(3):1700818. DOI: 10.1002/adhm.201700818.
11. Попова Е. В., Бельтюков П. П., Радилов А. С. Современные тенденции в разработке и производстве наноразмерных систем для доставки лекарственных соединений. *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики*. 2020;20(2):206–222. DOI: 10.17586/2226-1494-2020-20-2-206-222.
12. Xiao Q., Li X., Li Y., Wu Z., Xu C., Chen Z., He W. Biological drug and drug delivery-mediated immunotherapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2021;11(4):941–960. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.12.018.
13. Litvinova L. S., Shupletsova V. V., Khaziakhmatova O. G., Daminova A. G., Kudryavtseva V. L., Yurova K. A., Malashchenko V. V., Todosenko N. M., Popova V., Litvinov R. I., Korotkova E. I., Sukhorukov G. B., Gow A. J., Weissman D., Atochina-Vasserman E. N., Khlusov I. A. Human Mesenchymal Stem Cells as a Carrier for a Cell-Mediated Drug Delivery. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022;10. DOI: 10.3389/fbioe.2022.796111.
14. Постнов В. Н., Наумышева Е. Б., Королев Д. В., Галагудза М. М. Наноразмерные носители для доставки лекарственных препаратов. *Биотехносфера*. 2013;6(30):16–27.
15. Гулий О. И., Староверов С. А., Фомин А. С., Жничкова Е. Г., Козлов С. В., Ловцова Л. Г., Дыкман Л. А. Полимерные мицеллы для адресной доставки лекарств (Обзор). *Прикладная биохимия и микробиология*. 2022;58(6):578–591.
16. Алексеев К. В., Кедик С. А. Фармацевтическая технология. М.: АОИФТ; 2019. 570 с.
17. Villa C. H., Anselmo A. C., Mitragotri S., Muzykantov V. Red blood cells: supercarriers for drugs, biologicals, and nanoparticles and inspiration for advanced delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016;106:88–103. DOI: 10.1016/j.addr.2016.02.007.
18. Zhang Y., Gao W., Chen Y., Escajadillo T., Ungerleider J., Fang R. H., Christman K., Nizet V., Zhang L. Self-assembled colloidal gel using cell membrane-coated nanosponges as building blocks. *ACS Nano*. 2017;11(12):11923–11930. DOI: 10.1021/acsnano.7b06968.
19. Тринеева О. В., Халахаун А. Д., Сливкин А. И. Клеточные носители как системы доставки противоопухолевых лекарственных средств (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(1):43–57. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-1-43-57.
20. Alapan Y., Yasa O., Schauer O., Giltinan J., Tabak A. F., Sourjik V., Sitti M. Soft erythrocyte-based bacterial microswimmers for cargo delivery. *Science Robotics*. 2018;3(17):aar4423. DOI: 10.1126/scirobotics.aar4423.
21. Wang H., Liu Y., He R., Xu D., Zang J., Weeranoppant N., Dong H., Li Y. Cell membrane biomimetic nanoparticles for inflammation and cancer targeting in drug delivery. *Biomaterials Science*. 2020;8(2):552–568. DOI: 10.1039/c9bm01392j.
22. Xia Q., Zhang Y., Li Z., Hou X., Feng N. Red blood cell membrane-camouflaged nanoparticles: a novel drug delivery system for antitumor application. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2019;9(4):675–689. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.01.011.
23. Wang Y., Zhang K., Qin X., Li T., Qiu J., Yin T., Huang J., McGinty S., Pontrelli G., Ren J., Wang Q., Wu W., Wang G. Biomimetic nanotherapies: Red blood cell based core-shell structured nanocomplexes for atherosclerosis management. *Advanced Science*. 2019;6(12):1900172. DOI: 10.1002/advs.201900172.
24. Ben-Akiva E., Meyer R. A., Yu H., Smith J. T., Pardoll D. M., Green J. J. Biomimetic anisotropic polymeric nanoparticles coated with red blood cell membranes for enhanced circulation and toxin removal. *Science Advances*. 2020;6(16):aay9035. DOI: 10.1126/sciadv.aay9035.
25. Zhao Y., Xie R., Yodsanit N., Ye M., Wang Y., Gong S. Biomimetic fibrin-targeted and H₂O₂-responsive nanocarriers for thrombus therapy. *Nano Today*. 2020;35:100986. DOI: 10.1016/j.nantod.2020.100986.
26. Liang X., Li H., Zhang A., Tian X., Guo H., Zhang H., Yang J., Zeng Y. Red blood cell biomimetic nanoparticle with anti-inflammatory, anti-oxidative and hypolipidemia effect ameliorated atherosclerosis therapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2022;41:102519. DOI: 10.1016/j.nano.2022.102519.
27. Jiang Y., Yuan Y., Peng F., Deng Y., Ren C., Liu C., Dong H., Tu T. Erythrocyte-based Drug Delivery: How Far from Clinical Application? *Current Drug Delivery*. 2024;21(1):52–64. DOI: 10.2174/1567201820666230320103529.
28. Zhu Y., Xu L., Kang Y., Cheng Q., He Y., Ji X. Platelet-derived drug delivery systems: Pioneering treatment for cancer, cardiovascular diseases, infectious diseases, and beyond. *Biomaterials*. 2024;306:122478. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122478.

29. Wu M., Shi Y., Zhao J., Kong M. Engineering unactivated platelets for targeted drug delivery. *Biomaterials Science*. 2024;12(9):2244–2258. DOI: 10.1039/d4bm00029c.
30. Li Z., Hu S., Cheng K. Platelets and their biomimetics for regenerative medicine and cancer therapies. *Journal of Materials Chemistry B*. 2018;6(45):7354–7365. DOI: 10.1039/C8TB02301H.
31. He Y., Li R., Liang J., Zhu Y., Zhang S., Zheng Z., Qin J., Pang Z., Wang J. Drug targeting through platelet membrane-coated nanoparticles for the treatment of rheumatoid arthritis. *Nano Research*. 2018;11:6086–6101. DOI: 10.1007/s12274-018-2126-5.
32. Guo J., Cui B., Zheng J., Yu C., Zheng X., Yi L., Zhang S., Wang K. Platelet-derived microparticles and their cargos: The past, present and future. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024;19(2):100907. DOI: 10.1016/j.ajps.2024.100907.
33. Li S., Lu Z., Wu S., Chu T., Li B., Qi F., Zhao Y., Nie G. The dynamic role of platelets in cancer progression and their therapeutic implications. *Nature Reviews Cancer*. 2024;24(1):72–87. DOI: 10.1038/s41568-023-00639-6.
34. Chu D., Dong X., Shi X., Zhang C., Wang Z. Neutrophil-Based Drug Delivery Systems. *Advanced Materials*. 2018;30(22):e1706245. DOI: 10.1002/adma.201706245.
35. Pan J., Wang Z., Huang X., Xue J., Zhang S., Guo X., Zhou S. Bacteria-Derived Outer-Membrane Vesicles Hitchhike Neutrophils to Enhance Ischemic Stroke Therapy. *Advanced Materials*. 2023;35(38):e2301779. DOI: 10.1002/adma.202301779.
36. Garanina A. S., Vishnevskiy D. A., Chernysheva A. A., Valikhov M. P., Malinovskaya J. A., Lazareva P. A., Semkina A. S., Abakumov M. A., Naumenko V. A. Neutrophil as a Carrier for Cancer Nanotherapeutics: A Comparative Study of Liposome, PLGA, and Magnetic Nanoparticles Delivery to Tumors. *Pharmaceutics*. 2023;16(11):1564. DOI: 10.3390/ph16111564.
37. Kolaczowska E., Kuberski P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(3):159–175. DOI: 10.1038/nri3399.
38. Chow M. T., Luster A. D. Chemokines in cancer. *Cancer Immunology Research*. 2014;2(12):1125–1131. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0160.
39. Han Y., Zhao R., Xu F. Neutrophil-Based Delivery Systems for Nanotherapeutics. *Small*. 2018;14(42):e1801674. DOI: 10.1002/smll.201801674.
40. Combes F., Meyer E., Sanders N. N. Immune cells as tumor drug delivery vehicles. *Journal of Controlled Release*. 2020;327:70–87. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.07.043.
41. Chu D., Gao J., Wang Z. Neutrophil-mediated delivery of therapeutic nanoparticles across blood vessel barrier for treatment of inflammation and infection. *ACS Nano*. 2015;9(12):11800–11811. DOI: 10.1021/acsnano.5b05583.
42. Xue J., Zhao Z., Zhang L., Xue L., Shen S., Wen Y., Wei Z., Wang L., Kong L., Sun H., Ping Q., Mo R., Zhang C. Neutrophil-mediated anticancer drug delivery for suppression of postoperative malignant glioma recurrence. *Nature Nanotechnology*. 2017;12(7):692–700. DOI: 10.1038/nnano.2017.54.
43. Wu M., Zhang H., Tie C., Yan C., Deng Z., Wan Q., Liu X., Yan F., Zheng H. MR imaging tracking of inflammation-activatable engineered neutrophils for targeted therapy of surgically treated glioma. *Nature Communications*. 2018;9(1):4777. DOI: 10.1038/s41467-018-07250-6.
44. Lee C., Hwang H. S., Lee S., Kim B., Kim J. O., Oh K. T., Lee E. S., Choi H.-G., Youn Y. S. Rabies virus-inspired silica-coated gold nanorods as a photothermal therapeutic platform for treating brain tumors. *Advanced Materials*. 2017;29(13). DOI: 10.1002/adma.201605563.
45. Iturrioz-Rodríguez N., Bertorelli R., Ciofani G., Lipid-based nanocarriers for the treatment of glioblastoma. *Advanced NanoBiomed Research*. 2021;1(2):2000054. DOI: 10.1002/anbr.202000054.
46. De Filippo K., Dudeck A., Hasenberg M., Nye E., van Rooijen N., Hartmann K., Gunzer M., Roers A., Hogg N. Mast cell and macrophage chemokines CXCL1/CXCL2 control the early stage of neutrophil recruitment during tissue inflammation. *Blood*. 2013;121(24):4930–4937. DOI: 10.1182/blood-2013-02-486217.
47. Mitchell M. J., Wayne E., Rana K., Schaffer C. B., King M. R. TRAIL-coated leukocytes that kill cancer cells in the circulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(3):930–935. DOI: 10.1073/pnas.1316312111.
48. Schneider J. R., Kwan K., Boockvar J. A. Neutrophil-guided drug delivery for targeting residual glioma cells. *Neurosurgery*. 2018;82(1):N7–N9. DOI: 10.1093/neuros/nyx531.
49. Wu R., Hu X., a Wang J. Concise review: optimized strategies for stem cell-based therapy in myocardial repair: clinical translatability and potential limitation. *Stem cells*. 2018;36(4):482–500. DOI: 10.1002/stem.2778.
50. Li M., Li S., Zhou H., Tang X., Wu Y., Jiang W., Tian Z., Zhou X., Yang X., Wang Y. Chemotaxis-driven delivery of nano-pathogenoids for complete eradication of tumors post-phototherapy. *Nature Communications*. 2020;11(1):1126. DOI: 10.1038/s41467-020-14963-0.
51. Chu D., Dong X., Zhao Q., Gu J., Wang Z., Photosensitization priming of tumor microenvironments improves delivery of nanotherapeutics via neutrophil infiltration. *Advanced Materials*. 2017;29(27). DOI: 10.1002/adma.201701021.
52. Jin K., Luo Z., Zhang B., Pang Z. Biomimetic nanoparticles for inflammation targeting. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2018;8(1):23–33. DOI: 10.1016/j.apsb.2017.12.002.
53. Tan S., Wu T., Zhang D., Zhang Z. Cell or cell membrane-based drug delivery systems. *Theranostics*. 2015;5(8):863–881. DOI: 10.7150/thno.11852.
54. Hosseinalizadeh H., Mahmoodpour M., Ebrahimi A. The role of cell-free circulating DNA in the diagnosis and prognosis of breast cancer. *Annals of Cancer Research and Therapy*. 2021;29(2):169–177.
55. Gao J., Wang S., Wang Z. High yield, scalable and remotely drug-loaded neutrophil-derived extracellular vesicles (EVs) for anti-inflammation therapy. *Biomaterials*. 2017;135:62–73. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.05.003.
56. Hu C.-M. J., Zhang L., Aryal S., Cheung C., Fang R. H., Zhang L. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(27):10980–10985. DOI: 10.1073/pnas.1106634108.
57. Kim J. S., Shin D. H., Kim J.-S. Dual-targeting immunoliposomes using angiopoietin-2 and CD133 antibody for glioblastoma stem cells. *Journal of Controlled Release*. 2018;269:245–257. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.11.026.

58. Wang J., Ouyang Y., Chu L., Xu M., Wang K., Tong X. Engineering of Neutrophil Membrane Camouflaging Nanoparticles Realizes Targeted Drug Delivery for Amplified Antitumor Therapy. *International Journal of Nanomedicine*. 2021;16:1175-1187. DOI: 10.2147/IJN.S288636.
59. Song Y., Huang Z., Liu X., Pang Z., Chen J., Yang H., Zhang N., Cao Z., Liu M., Cao J., Li C., Yang X., Gong H., Qian J., Ge J. Platelet membrane-coated nanoparticle-mediated targeting delivery of Rapamycin blocks atherosclerotic plaque development and stabilizes plaque in apolipoprotein E-deficient (ApoE^{-/-}) mice. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2019;15(1):13-24. DOI: 10.1016/j.nano.2018.08.002.
60. Boada C., Zinger A., Tsao C., Zhao P., Martinez J. O., Hartman K., Naoi T., Sukhoveshin R., Sushnitha M., Molinaro R., Trachtenberg B., Cokke J. P., Tasciotti E. Rapamycin-loaded biomimetic nanoparticles reverse vascular inflammation. *Circulation Research*. 2020;126(1):25-37. DOI: 10.1161/circresaha.119.315185.
61. Molinaro R., Evangelopoulos M., Hoffman J. R., Corbo C., Taraballi F., Martinez J. O., Hartman K. A., Cosco D., Costa G., Romeo I., Sherman M., Paolino D., Alcaro S., Tasciotti E. Design and development of biomimetic nanovesicles using a microfluidic approach. *Advanced Materials*. 2018;30(15):e1702749. DOI: 10.1002/adma.201702749.
62. Zinger A., Sushnitha M., Naoi T., Baudo G., De Rosa E., Chang J., Tasciotti E., Taraballi F. Enhancing inflammation targeting using tunable leukocyte-based biomimetic nanoparticles. *ACS Nano*. 2021;15(4):6326-6339. DOI: 10.1021/acsnano.0c05792.
63. Riley R. S., June C. H., Langer R., Mitchell M. J. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2019;18(3):175-196. DOI: 10.1038/s41573-018-0006-z.
64. Han B., Song Y., Park J., Doh J. Nanomaterials to improve cancer immunotherapy based on ex vivo engineered T cells and NK cells. *Journal of Controlled Release*. 2022;343:379-391. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.01.049.
65. Shin M. H., Oh E., Kim Y., Nam D.-H., Jeon S. Y., Yu J. H., Minn D. Recent Advances in CAR-Based Solid Tumor Immunotherapy. *Cells*. 2023;12(12):1606. DOI: 10.3390/cells12121606.
66. Liang T., Zhang R., Liu X., Ding Q., Wu S., Li C., Lin Y., Ye Y., Zhong Z., Zhou M. Recent Advances in Macrophage-Mediated Drug Delivery Systems. *International Journal of Nanomedicine*. 2021;16:2703-2714. DOI: 10.2147/IJN.S298159.
67. Xu W.-J., Cai J. X., Li Y.-J., Wu J.-Y., Xiang D. Recent progress of macrophage vesicle-based drug delivery systems. *Drug Delivery and Translational Research*. 2022;12(10):2287-2302. DOI: 10.1007/s13346-021-01110-5.
68. Wu Y., Wan S., Yang S., Hu H., Zhang C., Lai J., Zhou J., Chen W., Tang X., Luo J., Zhou X., Yu L., Wang L., Wu A., Fan Q., Wu J. Macrophage cell membrane-based nanoparticles: a new promising biomimetic platform for targeted delivery and treatment. *Journal of Nanobiotechnology*. 2022;20(1):542. DOI: 10.1186/s12951-022-01746-6.
69. Liu H., Lv H., Duan X., Du Y., Tang Y., Xu W. Advancements in Macrophage-Targeted Drug Delivery for Effective Disease Management. *International Journal of Nanomedicine*. 2023;18:6915-6940. DOI: 10.2147/IJN.S430877.
70. Lepik K. V., Muslimov A. R., Timin A. S., Sergeev V. S., Romanuk D. S., Moiseev I. S., Popova E. V., Radchenko I. L., Vilesov A. D., Galibin O. V., Sukhorukov G. B., Afanasyev B. V. Mesenchymal Stem Cell Magnetization: Magnetic Multi-layer Microcapsule Uptake, Toxicity, Impact on Functional Properties, and Perspectives for Magnetic Delivery. *Advanced Healthcare Materials*. 2016;5(24):3182-3190. DOI: 10.1002/adhm.201600843.
71. Park J. S., Suryaprakash S., Lao Y.-H., Leong K. W. Engineering mesenchymal stem cells for regenerative medicine and drug delivery. *Methods*. 2015;84:3-16. DOI: 10.1016/j.jymeth.2015.03.002.
72. Sherman L. S., Shaker M., Mariotti V., Rameshwar P. Mesenchymal stromal/stem cells in drug therapy: New perspective. *Cytotherapy*. 2017;19(1):19-27. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.09.007.
73. Krueger T. E. G., Thorek D. L. J., Denmeade S. R., Isaacs J. T., Brennen W. N. Concise Review: Mesenchymal Stem Cell-Based Drug Delivery: The Good, the Bad, the Ugly, and the Promise. *Stem Cells Translational Medicine*. 2018;7(9):651-663. DOI: 10.1002/sctm.18-0024.
74. Jiang W., Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell Proliferation*. 2020;53(1):e12712. DOI: 10.1111/cpr.12712.
75. Cheng S., Nethi S. K., Rath S., Layek B., Prabha S. Engineered Mesenchymal Stem Cells for Targeting Solid Tumors: Therapeutic Potential beyond Regenerative Therapy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2019;370(2):231-241. DOI: 10.1124/jpet.119.259796.
76. Lang T., Yin Q., Li Y. Progress of Cell-Derived Biomimetic Drug Delivery Systems for Cancer Therapy. *Advanced Therapeutics*. 2018;1:1800053. DOI: 10.1002/adtp.201800053.
77. Li L., Guan Y., Liu H., Hao N., Liu T., Meng X., Fu C., Li Y., Qu Q., Zhang Y., Ji S., Chen L., Chen D., Tang F. Silica Nanorattle-Doxorubicin-Anchored Mesenchymal Stem Cells for Tumor-Tropic Therapy. *ACS Nano*. 2011;5(9):7462-7470. DOI: 10.1021/nn202399w.
78. Kooreman N. G., Wu J. C. Tumorigenicity of pluripotent stem cells: Biological insights from molecular imaging. *Journal of The Royal Society Interface*. 2010;7:S753-S763. DOI: 10.1098/rsif.2010.0353.focus.
79. Dai L.-J., Moniri M. R., Zeng Z.-R., Zhou J. X., Rayat J., Warnock G. L. Potential implications of mesenchymal stem cells in cancer therapy. *Cancer Letters*. 2011;305(1):8-20. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.02.012.
80. Toma C., Wagner W. R., Bowry S., Schwartz A., Villanueva F. Fate Of Culture-Expanded Mesenchymal Stem Cells in The Microvasculature: In vivo observations of cell kinetics. *Circulation Research*. 2009;104(3):398-402. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.187724.
81. Kim H., Shin K., Park O. K., Choi D., Kim H. D., Baik S., Lee S. H., Kwon S.-H., Yarema K. J., Hong J., Hyeon T., Hwang N. S. General and Facile Coating of Single Cells via Mild Reduction. *Journal of the American Chemical Society*. 2018;140(4):1199-1202. DOI: 10.1021/jacs.7b08440.
82. Furman N. E. T., Lupu-Haber Y., Bronshtein T., Kaneti L., Letko N., Weinstein E., Baruch L., Machluf M. Reconstructed Stem Cell Nanoghosts: A Natural Tumor Targeting Platform. *Nano Letters*. 2013;13(7):3248-3255. DOI: 10.1021/nl401376w.

83. Carrillo-Carrion C., Bocanegra A.I., Arnaiz B., Feliu N., Zhu D., Parak W.J. Triple-Labeling of Polymer-Coated Quantum Dots and Adsorbed Proteins for Tracing their Fate in Cell Cultures. *ACS Nano*. 2019;13(4):4631–4639. DOI: 10.1021/acsnano.9b00728.
84. Cocce V., Balducci L., Falchetti M.L., Pascucci L., Ciusani E., Brini A.T., Sisto F., Piovani G., Alessandri G., Parati E., Cabeza L., Pessina A. Fluorescent Immortalized Human Adipose Derived Stromal Cells (hASCs-TS/GFP+) for Studying Cell Drug Delivery Mediated by Microvesicles. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2017;17(11):1578–1585. DOI: 10.2174/1871520617666170327113932.
85. Madni A., Sarfraz M., Rehman M., Ahmad M., Akhtar N., Ahmad S., Tahir N., Ijaz S., Al-Kassas R., Löbenberg R. Liposomal drug delivery: A versatile platform for challenging clinical applications. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014;17(3):401–426. DOI: 10.18433/J3CP55.
86. Muller L., Hong C.-S., Stolz D.B., Watkins S.C., Whiteside T.L. Isolation of biologically-active exosomes from human plasma. *Journal of Immunological Methods*. 2014;411:55–65. DOI: 10.1016/j.jim.2014.06.007.
87. Zeringer E., Barta T., Li M., Vlasov A.V. Strategies for isolation of exosomes. *Cold Spring Harbor Protocols*. 2015;4:319–323. DOI: 10.1101/pdb.top074476.
88. Yang T., Martin P., Fogarty B., Brown A., Schurman K., Phipps R., Yin V.P., Lockman P., Bai S. Exosome delivered anticancer drugs across the blood-brain barrier for brain cancer therapy in Danio Rerio. *Pharmaceutical Research*. 2015;32(6):2003–2014. DOI: 10.1007/s11095-014-1593-y.
89. Munagala R., Aqil F., Jeyabalan J., Gupta R.C. Bovine milk-derived exosomes for drug delivery. *Cancer Letters*. 2016;371(1):48–61. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.10.020.
90. Fatima F., Nawaz M. Stem cell-derived exosomes: roles in stromal remodeling, tumor progression, and cancer immunotherapy. *Chinese Journal of Cancer*. 2015;34(12):46. DOI: 10.1186/s40880-015-0051-5.
91. Choi A., Javius-Jones K., Hong S., Park H. Cell-Based Drug Delivery Systems with Innate Homing Capability as a Novel Nanocarrier Platform. *International Journal of Nanomedicine*. 2023;18:509–525. DOI: 10.2147/IJN.S394389.
92. Fan X., Wang K., Lu Q., Lu Y., Sun J. Cell-Based Drug Delivery Systems Participate in the Cancer Immunity Cycle for Improved Cancer Immunotherapy. *Small*. 2023;19(4):e2205166. DOI: 10.1002/smll.202205166.
93. Guo Q., Qian Z.-M. Macrophage based drug delivery: Key challenges and strategies. *Bioactive Materials*. 2024;38:55–72. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.04.004.
94. Danhier F., Ansorena E., Silva J.M., Coco R., Le Breton A., Préat V. PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications. *Journal of Controlled Release*. 2012;161(2):505–522. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.01.043.
95. Тринеева О.В., Халахакун А.Д., Сливкин А.И. Клеточные носители как системы доставки противоопухолевых лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(1):43–57. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-1-43-57.
96. Yang L., Yang Y., Chen Y., Xu Y., Peng J. Cell-based drug delivery systems and their in vivo fate. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2022;187:114394. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114394.

REFERENCES

1. Zhao Z., Ukidve A., Kim J., Mitragotri S. Targeting Strategies for Tissue-Specific Drug Delivery. *Cell*. 2020;181(1):151–167. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.001.
2. Banskota S., Yousefpour P., Chilkoti A. Cell-Based Biohybrid Drug Delivery Systems: The Best of the Synthetic and Natural Worlds. *Macromolecular Bioscience*. 2017;17(1). DOI: 10.1002/mabi.201600361.
3. Lu Q., Liu T., Han Z., Zhao J., Fan X., Wang H., Song J., Ye H., Sun J. Revolutionizing cancer treatment: The power of cell-based drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*. 2023;361:604–620. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.08.023.
4. Sosnov A.V., Ivanov R.V., Balakin K.V., Shobolov D.L., Fedotov Yu.A., Kalmykov Yu.M. Development of drug delivery systems using micro- and nanoparticles. *Good Clinical Practice*. 2008;(2):4–12. (In Russ.)
5. Zhao Z., Ukidve A., Krishnan V., Mitragotri S. Effect of physicochemical and surface properties on in vivo fate of drug nanocarriers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2019;143:3–21. DOI: 10.1016/j.addr.2019.01.002.
6. Cheng X., Xie Q., Sun Y. Advances in nanomaterial-based targeted drug delivery systems. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2023;11. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1177151.
7. Hosseinalizadeh H., Mahmoodpour M., Razaghi Bahabadi Z., Hamblin M.R., Mirzaei H. Neutrophil mediated drug delivery for targeted glioblastoma therapy: A comprehensive review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;156:113841. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113841 20,94.
8. Khlusov I., Yurova K., Shupletsova V., Khaziakhmatova O., Malashchenko V., Kudryavtseva V., Khlusova M., Sukhorukov G., Litvinova L. Microcapsule-Based Dose-Dependent Regulation of the Lifespan and Behavior of Adipose-Derived MSCs as a Cell-Mediated Delivery System: In Vitro Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(1):292. DOI: 10.3390/ijms24010292.
9. Taiarol L., Formicola B., Magro R.D., Sesana S., Re F., An update of nanoparticle-based approaches for glioblastoma multiforme immunotherapy. *Nanomedicine*. 2020;15(19):1861–1871. DOI: 10.2217/nnm-2020-0132.
10. Timin A.S., Litvak M.M., Gorin D.A., Atochina-Vasserman E.N., Atochin D.N., Sukhorukov G.B. Cell-Based Drug Delivery and Use of Nano- and Microcarriers for Cell Functionalization. *Advanced Healthcare Materials*. 2018;7(3):1700818. DOI: 10.1002/adhm.201700818.
11. Popova E.V., Beltyukov P.P., Radilov A.S. Current trends in the development and production of nanosized drug delivery systems. *Scientific and technical bulletin of information technologies, mechanics and optics*. 2020;20(2):206–222. (In Russ.) DOI: 10.17586/2226-1494-2020-20-2-206-222.
12. Xiao Q., Li X., Li Y., Wu Z., Xu C., Chen Z., He W. Biological drug and drug delivery-mediated immunotherapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2021;11(4):941–960. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.12.018.
13. Litvinova L.S., Shupletsova V.V., Khaziakhmatova O.G., Daminova A.G., Kudryavtseva V.L., Yurova K.A., Malashchenko V.V., Todosenko N.M., Popova V., Litvinov R.I., Korotkova E.I., Sukhorukov G.B., Gow A.J., Weissman D., Atochina-Vasserman E.N., Khlusov I.A. Human Mesen-

- chymal Stem Cells as a Carrier for a Cell-Mediated Drug Delivery. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022;10. DOI: 10.3389/fbioe.2022.796111.
14. Postnov V.N., Naumysheva E.B., Korolev D.V., Galagudza M.M. Nanosized carriers for drug delivery. *Biotehnosfera*. 2013;6(30):16–27. (In Russ.).
15. Guliy O.I., Staroverov S.A., Fomin A.S., Zhnichkova E.G., Kozlov S.V., Lovtsova L.G., Dykman L.A. Polymeric micelles for targeted drug delivery system (Review). *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2022;58(6):578–591. (In Russ.).
16. Alekseev K.V., Kedik S.A. Pharmaceutical technology. Moscow: AOIFT; 2019. 570 p. (In Russ.).
17. Villa C.H., Anselmo A.C., Mitragotri S., Muzykantov V. Red blood cells: supercarriers for drugs, biologicals, and nanoparticles and inspiration for advanced delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016;106:88–103. DOI: 10.1016/j.addr.2016.02.007.
18. Zhang Y., Gao W., Chen Y., Escajadillo T., Ungerleider J., Fang R.H., Christman K., Nizet V., Zhang L. Self-assembled colloidal gel using cell membrane-coated nanosponges as building blocks. *ACS Nano*. 2017;11(12):11923–11930. DOI: 10.1021/acsnano.7b06968.
19. Trineeva O.V., Halahakoon A.J., Slivkin A.I. Cell carriers as systems of delivery of antitumor drugs (review). *Drug development & registration*. 2019;8(1):43–57. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-1-43-57.
20. Alapan Y., Yasa O., Schauer O., Giltinan J., Tabak A.F., Sourjik V., Sitti M. Soft erythrocyte-based bacterial microswimmers for cargo delivery. *Science Robotics*. 2018;3(17):aar4423. DOI: 10.1126/scirobotics.aar4423.
21. Wang H., Liu Y., He R., Xu D., Zang J., Weeranoppant N., Dong H., Li Y. Cell membrane biomimetic nanoparticles for inflammation and cancer targeting in drug delivery. *Biomaterials Science*. 2020;8(2):552–568. DOI: 10.1039/c9bm01392j.
22. Xia Q., Zhang Y., Li Z., Hou X., Feng N. Red blood cell membrane-camouflaged nanoparticles: a novel drug delivery system for antitumor application. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2019;9(4):675–689. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.01.011.
23. Wang Y., Zhang K., Qin X., Li T., Qiu J., Yin T., Huang J., McGinty S., Pontrelli G., Ren J., Wang Q., Wu W., Wang G. Biomimetic nanotherapies: Red blood cell based core-shell structured nanocomplexes for atherosclerosis management. *Advanced Science*. 2019;6(12):1900172. DOI: 10.1002/advs.201900172.
24. Ben-Akiva E., Meyer R.A., Yu H., Smith J.T., Pardoll D.M., Green J.J. Biomimetic anisotropic polymeric nanoparticles coated with red blood cell membranes for enhanced circulation and toxin removal. *Science Advances*. 2020;6(16):aay9035. DOI: 10.1126/sciadv.aay9035.
25. Zhao Y., Xie R., Yodsanit N., Ye M., Wang Y., Gong S. Biomimetic fibrin-targeted and H₂O₂-responsive nanocarriers for thrombus therapy. *Nano Today*. 2020;35:100986. DOI: 10.1016/j.nantod.2020.100986.
26. Liang X., Li H., Zhang A., Tian X., Guo H., Zhang H., Yang J., Zeng Y. Red blood cell biomimetic nanoparticle with anti-inflammatory, anti-oxidative and hypolipidemia effect ameliorated atherosclerosis therapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2022;41:102519. DOI: 10.1016/j.nano.2022.102519.
27. Jiang Y., Yuan Y., Peng F., Deng Y., Ren C., Liu C., Dong H., Tu T. Erythrocyte-based Drug Delivery: How Far from Clinical Application? *Current Drug Delivery*. 2024;21(1):52–64. DOI: 10.2174/1567201820666230320103529.
28. Zhu Y., Xu L., Kang Y., Cheng Q., He Y., Ji X. Platelet-derived drug delivery systems: Pioneering treatment for cancer, cardiovascular diseases, infectious diseases, and beyond. *Biomaterials*. 2024;306:122478. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122478.
29. Wu M., Shi Y., Zhao J., Kong M. Engineering unactivated platelets for targeted drug delivery. *Biomaterials Science*. 2024;12(9):2244–2258. DOI: 10.1039/d4bm00029c.
30. Li Z., Hu S., Cheng K. Platelets and their biomimetics for regenerative medicine and cancer therapies. *Journal of Materials Chemistry B*. 2018;6(45):7354–7365. DOI: 10.1039/C8TB02301H.
31. He Y., Li R., Liang J., Zhu Y., Zhang S., Zheng Z., Qin J., Pang Z., Wang J. Drug targeting through platelet membrane-coated nanoparticles for the treatment of rheumatoid arthritis. *Nano Research*. 2018;11:6086–6101. DOI: 10.1007/s12274-018-2126-5.
32. Guo J., Cui B., Zheng J., Yu C., Zheng X., Yi L., Zhang S., Wang K. Platelet-derived microparticles and their cargos: The past, present and future. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024;19(2):100907. DOI: 10.1016/j.ajps.2024.100907.
33. Li S., Lu Z., Wu S., Chu T., Li B., Qi F., Zhao Y., Nie G. The dynamic role of platelets in cancer progression and their therapeutic implications. *Nature Reviews Cancer*. 2024;24(1):72–87. DOI: 10.1038/s41568-023-00639-6.
34. Chu D., Dong X., Shi X., Zhang C., Wang Z. Neutrophil-Based Drug Delivery Systems. *Advanced Materials*. 2018;30(22):e1706245. DOI: 10.1002/adma.201706245.
35. Pan J., Wang Z., Huang X., Xue J., Zhang S., Guo X., Zhou S. Bacteria-Derived Outer-Membrane Vesicles Hitchhike Neutrophils to Enhance Ischemic Stroke Therapy. *Advanced Materials*. 2023;35(38):e2301779. DOI: 10.1002/adma.202301779.
36. Garanina A.S., Vishnevskiy D.A., Chernysheva A.A., Valikhov M.P., Malinovskaya J.A., Lazareva P.A., Semkina A.S., Abakumov M.A., Naumenko V.A. Neutrophil as a Carrier for Cancer Nanotherapeutics: A Comparative Study of Liposome, PLGA, and Magnetic Nanoparticles Delivery to Tumors. *Pharmaceuticals*. 2023;16(11):1564. DOI: 10.3390/ph16111564.
37. Kolaczowska E., Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(3):159–175. DOI: 10.1038/nri3399.
38. Chow M.T., Luster A.D. Chemokines in cancer. *Cancer Immunology Research*. 2014;2(12):1125–1131. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0160.
39. Han Y., Zhao R., Xu F. Neutrophil-Based Delivery Systems for Nanotherapeutics. *Small*. 2018;14(42):e1801674. DOI: 10.1002/smll.201801674.
40. Combes F., Meyer E., Sanders N.N. Immune cells as tumor drug delivery vehicles. *Journal of Controlled Release*. 2020;327:70–87. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.07.043.
41. Chu D., Gao J., Wang Z. Neutrophil-mediated delivery of therapeutic nanoparticles across blood vessel barrier for treatment of inflammation and infection. *ACS Nano*. 2015;9(12):11800–11811. DOI: 10.1021/acsnano.5b05583.

42. Xue J., Zhao Z., Zhang L., Xue L., Shen S., Wen Y., Wei Z., Wang L., Kong L., Sun H., Ping Q., Mo R., Zhang C. Neutrophil-mediated anticancer drug delivery for suppression of postoperative malignant glioma recurrence. *Nature Nanotechnology*. 2017;12(7):692–700. DOI: 10.1038/nnano.2017.54.
43. Wu M., Zhang H., Tie C., Yan C., Deng Z., Wan Q., Liu X., Yan F., Zheng H. MR imaging tracking of inflammation-activatable engineered neutrophils for targeted therapy of surgically treated glioma. *Nature Communications*. 2018;9(1):4777. DOI: 10.1038/s41467-018-07250-6.
44. Lee C., Hwang H. S., Lee S., Kim B., Kim J. O., Oh K. T., Lee E. S., Choi H.-G., Youn Y. S. Rabies virus-inspired silica-coated gold nanorods as a photothermal therapeutic platform for treating brain tumors. *Advanced Materials*. 2017;29(13). DOI: 10.1002/adma.201605563.
45. Iturrioz-Rodríguez N., Bertorelli R., Ciofani G., Lipid-based nanocarriers for the treatment of glioblastoma. *Advanced NanoBiomed Research*. 2021;1(2):2000054. DOI: 10.1002/anbr.202000054.
46. De Filippo K., Dudeck A., Hasenberg M., Nye E., van Rooijen N., Hartmann K., Gunzer M., Roers A., Hogg N. Mast cell and macrophage chemokines CXCL1/CXCL2 control the early stage of neutrophil recruitment during tissue inflammation. *Blood*. 2013;121(24):4930–4937. DOI: 10.1182/blood-2013-02-486217.
47. Mitchell M. J., Wayne E., Rana K., Schaffer C. B., King M. R. TRAIL-coated leukocytes that kill cancer cells in the circulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(3):930–935. DOI: 10.1073/pnas.1316312111.
48. Schneider J. R., Kwan K., Boockvar J. A. Neutrophil-guided drug delivery for targeting residual glioma cells. *Neurosurgery*. 2018;82(1):N7–N9. DOI: 10.1093/neuros/nyx531.
49. Wu R., Hu X., a Wang J. Concise review: optimized strategies for stem cell-based therapy in myocardial repair: clinical translatability and potential limitation. *Stem cells*. 2018;36(4):482–500. DOI: 10.1002/stem.2778.
50. Li M., Li S., Zhou H., Tang X., Wu Y., Jiang W., Tian Z., Zhou X., Yang X., Wang Y. Chemotaxis-driven delivery of nano-pathogenoids for complete eradication of tumors post-phototherapy. *Nature Communications*. 2020;11(1):1126. DOI: 10.1038/s41467-020-14963-0.
51. Chu D., Dong X., Zhao Q., Gu J., Wang Z., Photosensitization priming of tumor microenvironments improves delivery of nanotherapeutics via neutrophil infiltration. *Advanced Materials*. 2017;29(27). DOI: 10.1002/adma.201701021.
52. Jin K., Luo Z., Zhang B., Pang Z. Biomimetic nanoparticles for inflammation targeting. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2018;8(1):23–33. DOI: 10.1016/j.apsb.2017.12.002.
53. Tan S., Wu T., Zhang D., Zhang Z. Cell or cell membrane-based drug delivery systems. *Theranostics*. 2015;5(8):863–881. DOI: 10.7150/thno.11852.
54. Hosseinalizadeh H., Mahmoodpour M., Ebrahimi A. The role of cell-free circulating DNA in the diagnosis and prognosis of breast cancer. *Annals of Cancer Research and Therapy*. 2021;29(2):169–177.
55. Gao J., Wang S., Wang Z. High yield, scalable and remotely drug-loaded neutrophil-derived extracellular vesicles (EVs) for anti-inflammation therapy. *Biomaterials*. 2017;135:62–73. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.05.003.
56. Hu C.-M. J., Zhang L., Aryal S., Cheung C., Fang R. H., Zhang L. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(27): 10980–10985. DOI: 10.1073/pnas.1106634108.
57. Kim J. S., Shin D. H., Kim J.-S. Dual-targeting immunoliposomes using angiopep-2 and CD133 antibody for glioblastoma stem cells. *Journal of Controlled Release*. 2018;269:245–257. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.11.026.
58. Wang J., Ouyang Y., Chu L., Xu M., Wang K., Tong X. Engineering of Neutrophil Membrane Camouflaging Nanoparticles Realizes Targeted Drug Delivery for Amplified Antitumor Therapy. *International Journal of Nanomedicine*. 2021;16:1175–1187. DOI: 10.2147/IJN.S288636.
59. Song Y., Huang Z., Liu X., Pang Z., Chen J., Yang H., Zhang N., Cao Z., Liu M., Cao J., Li C., Yang X., Gong H., Qian J., Ge J. Platelet membrane-coated nanoparticle-mediated targeting delivery of Rapamycin blocks atherosclerotic plaque development and stabilizes plaque in apolipoprotein E-deficient (ApoE(-/-)) mice. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2019;15(1):13–24. DOI: 10.1016/j.nano.2018.08.002.
60. Boada C., Zinger A., Tsao C., Zhao P., Martinez J. O., Hartman K., Naoi T., Sukhoveshin R., Sushnitha M., Molinaro R., Trachtenberg B., Cokke J. P., Tasciotti E. Rapamycin-loaded biomimetic nanoparticles reverse vascular inflammation. *Circulation Research*. 2020;126(1):25–37. DOI: 10.1161/circresaha.119.315185.
61. Molinaro R., Evangelopoulos M., Hoffman J. R., Corbo C., Taraballi F., Martinez J. O., Hartman K. A., Cosco D., Costa G., Romeo I., Sherman M., Paolino D., Alcaro S., Tasciotti E. Design and development of biomimetic nanovesicles using a microfluidic approach. *Advanced Materials*. 2018;30(15):e1702749. DOI: 10.1002/adma.201702749.
62. Zinger A., Sushnitha M., Naoi T., Baudo G., De Rosa E., Chang J., Tasciotti E., Taraballi F. Enhancing inflammation targeting using tunable leukocyte-based biomimetic nanoparticles. *ACS Nano*. 2021;15(4):6326–6339. DOI: 10.1021/acsnano.0c05792.
63. Riley R. S., June C. H., Langer R., Mitchell M. J. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2019;18(3):175–196. DOI: 10.1038/s41573-018-0006-z.
64. Han B., Song Y., Park J., Doh J. Nanomaterials to improve cancer immunotherapy based on ex vivo engineered T cells and NK cells. *Journal of Controlled Release*. 2022;343:379–391. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.01.049.
65. Shin M. H., Oh E., Kim Y., Nam D.-H., Jeon S. Y., Yu J. H., Minn D. Recent Advances in CAR-Based Solid Tumor Immunotherapy. *Cells*. 2023;12(12):1606. DOI: 10.3390/cells12121606.
66. Liang T., Zhang R., Liu X., Ding Q., Wu S., Li C., Lin Y., Ye Y., Zhong Z., Zhou M. Recent Advances in Macrophage-Mediated Drug Delivery Systems. *International Journal of Nanomedicine*. 2021;16:2703–2714. DOI: 10.2147/IJN.S298159.
67. Xu W.-J., Cai J. X., Li Y.-J., Wu J.-Y., Xiang D. Recent progress of macrophage vesicle-based drug delivery systems. *Drug Delivery and Translational Research*. 2022;12(10):2287–2302. DOI: 10.1007/s13346-021-01110-5.
68. Wu Y., Wan S., Yang S., Hu H., Zhang C., Lai J., Zhou J., Chen W., Tang X., Luo J., Zhou X., Yu L., Wang L., Wu A., Fan Q., Wu J. Macrophage cell membrane-based nanoparticles: a new promising biomimetic platform for targeted delivery and treatment. *Journal of Nanobiotechnology*. 2022;20(1):542. DOI: 10.1186/s12951-022-01746-6.

69. Liu H., Lv H., Duan X., Du Y., Tang Y., Xu W. Advancements in Macrophage-Targeted Drug Delivery for Effective Disease Management. *International Journal of Nanomedicine*. 2023;18:6915–6940. DOI: 10.2147/IJN.S430877.
70. Lepik K.V., Muslimov A.R., Timin A.S., Sergeev V.S., Romanuk D.S., Moiseev I.S., Popova E.V., Radchenko I.L., Vilesov A.D., Galibin O.V., Sukhorukov G.B., Afanasyev B.V. Mesenchymal Stem Cell Magnetization: Magnetic Multi-layer Microcapsule Uptake, Toxicity, Impact on Functional Properties, and Perspectives for Magnetic Delivery. *Advanced Healthcare Materials*. 2016;5(24):3182–3190. DOI: 10.1002/adhm.201600843.
71. Park J.S., Suryaprakash S., Lao Y.-H., Leong K.W. Engineering mesenchymal stem cells for regenerative medicine and drug delivery. *Methods*. 2015;84:3–16. DOI: 10.1016/j.jymeth.2015.03.002.
72. Sherman L.S., Shaker M., Mariotti V., Rameshwar P. Mesenchymal stromal/stem cells in drug therapy: New perspective. *Cytotherapy*. 2017;19(1):19–27. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.09.007.
73. Krueger T.E.G., Thorek D.L.J., Denmeade S.R., Isaacs J.T., Brennen W.N. Concise Review: Mesenchymal Stem Cell-Based Drug Delivery: The Good, the Bad, the Ugly, and the Promise. *Stem Cells Translational Medicine*. 2018;7(9):651–663. DOI: 10.1002/sctm.18-0024.
74. Jiang W., Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell Proliferation*. 2020;53(1):e12712. DOI: 10.1111/cpr.12712.
75. Cheng S., Nethi S.K., Rath S., Layek B., Prabha S. Engineered Mesenchymal Stem Cells for Targeting Solid Tumors: Therapeutic Potential beyond Regenerative Therapy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2019;370(2):231–241. DOI: 10.1124/jpet.119.259796.
76. Lang T., Yin Q., Li Y. Progress of Cell-Derived Biomimetic Drug Delivery Systems for Cancer Therapy. *Advanced Therapeutics*. 2018;1:1800053. DOI: 10.1002/adtp.201800053.
77. Li L., Guan Y., Liu H., Hao N., Liu T., Meng X., Fu C., Li Y., Qu Q., Zhang Y., Ji S., Chen L., Chen D., Tang F. Silica Nanorattle-Doxorubicin-Anchored Mesenchymal Stem Cells for Tumor-Tropic Therapy. *ACS Nano*. 2011;5(9):7462–7470. DOI: 10.1021/nn202399w.
78. Kooreman N.G., Wu J.C. Tumorigenicity of pluripotent stem cells: Biological insights from molecular imaging. *Journal of The Royal Society Interface*. 2010;7:S753–S763. DOI: 10.1098/rsif.2010.0353.focus.
79. Dai L.-J., Moniri M.R., Zeng Z.-R., Zhou J.X., Rayat J., Warnock G.L. Potential implications of mesenchymal stem cells in cancer therapy. *Cancer Letters*. 2011;305(1):8–20. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.02.012.
80. Toma C., Wagner W.R., Bowry S., Schwartz A., Villanueva F. Fate Of Culture-Expanded Mesenchymal Stem Cells in The Microvasculature: In vivo observations of cell kinetics. *Circulation Research*. 2009;104(3):398–402. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.187724.
81. Kim H., Shin K., Park O.K., Choi D., Kim H.D., Baik S., Lee S.H., Kwon S.-H., Yarema K.J., Hong J., Hyeon T., Hwang N.S. General and Facile Coating of Single Cells via Mild Reduction. *Journal of the American Chemical Society*. 2018;140(4):1199–1202. DOI: 10.1021/jacs.7b08440.
82. Furman N.E.T., Lupu-Haber Y., Bronshtein T., Kaneti L., Letko N., Weinstein E., Baruch L., Machluf M. Reconstructed Stem Cell Nanoghosts: A Natural Tumor Targeting Platform. *Nano Letters*. 2013;13(7):3248–3255. DOI: 10.1021/nl401376w.
83. Carrillo-Carrion C., Bocanegra A.I., Arnaiz B., Feliu N., Zhu D., Parak W.J. Triple-Labeling of Polymer-Coated Quantum Dots and Adsorbed Proteins for Tracing their Fate in Cell Cultures. *ACS Nano*. 2019;13(4):4631–4639. DOI: 10.1021/acsnano.9b00728.
84. Cocce V., Balducci L., Falchetti M.L., Pascucci L., Ciusani E., Brini A.T., Sisto F., Piovani G., Alessandri G., Parati E., Cabeza L., Pessina A. Fluorescent Immortalized Human Adipose Derived Stromal Cells (hASCs-TS/GFP+) for Studying Cell Drug Delivery Mediated by Microvesicles. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2017;17(11):1578–1585. DOI: 10.2174/1871520617666170327113932.
85. Madni A., Sarfraz M., Rehman M., Ahmad M., Akhtar N., Ahmad S., Tahir N., Ijaz S., Al-Kassas R., Löbenberg R. Liposomal drug delivery: A versatile platform for challenging clinical applications. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014;17(3):401–426. DOI: 10.18433/J3CP55.
86. Muller L., Hong C.-S., Stolz D.B., Watkins S.C., Whiteside T.L. Isolation of biologically-active exosomes from human plasma. *Journal of Immunological Methods*. 2014;411:55–65. DOI: 10.1016/j.jim.2014.06.007.
87. Zeringer E., Barta T., Li M., Vlasov A.V. Strategies for isolation of exosomes. *Cold Spring Harbor Protocols*. 2015;4:319–323. DOI: 10.1101/pdb.top074476.
88. Yang T., Martin P., Fogarty B., Brown A., Schurman K., Phipps R., Yin V.P., Lockman P., Bai S. Exosome delivered anticancer drugs across the blood-brain barrier for brain cancer therapy in Danio Rerio. *Pharmaceutical Research*. 2015;32(6):2003–2014. DOI: 10.1007/s11095-014-1593-y.
89. Munagala R., Aqil F., Jeyabalan J., Gupta R.C. Bovine milk-derived exosomes for drug delivery. *Cancer Letters*. 2016;371(1):48–61. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.10.020.
90. Fatima F., Nawaz M. Stem cell-derived exosomes: roles in stromal remodeling, tumor progression, and cancer immunotherapy. *Chinese Journal of Cancer*. 2015;34(12):46. DOI: 10.1186/s40880-015-0051-5.
91. Choi A., Javius-Jones K., Hong S., Park H. Cell-Based Drug Delivery Systems with Innate Homing Capability as a Novel Nanocarrier Platform. *International Journal of Nanomedicine*. 2023;18:509–525. DOI: 10.2147/IJN.S394389.
92. Fan X., Wang K., Lu Q., Lu Y., Sun J. Cell-Based Drug Delivery Systems Participate in the Cancer Immunity Cycle for Improved Cancer Immunotherapy. *Small*. 2023;19(4):e2205166. DOI: 10.1002/smll.202205166.
93. Guo Q., Qian Z.-M. Macrophage based drug delivery: Key challenges and strategies. *Bioactive Materials*. 2024;38:55–72. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.04.004.
94. Danhier F., Ansorena E., Silva J.M., Coco R., Le Breton A., Préat V. PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications. *Journal of Controlled Release*. 2012;161(2):505–522. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.01.043.
95. Trineeva O.V., Halahakoon A.J., Slivkin A.I. Cell carriers as systems of delivery of antitumor drugs. *Drug development & registration*. 2019;8(1):43–57. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-1-43-57.
96. Yang L., Yang Y., Chen Y., Xu Y., Peng J. Cell-based drug delivery systems and their in vivo fate. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2022;187:114394. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114394.