

ПАТОГЕННЫЕ БАКТЕРИИ В ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

PATHOGENIC BACTERIA IN ANTITUMOR THERAPY

**E. Sheyko
D. Sytnikov
O. Shihaleva**

Summary. There has been a resurgence of interest in the development of bacterial-based biotherapies for cancer in the last decade which is linked to advances in genetic engineering and a deep understanding of the mechanisms of infection and immunity. Cancer bacterial therapy can be used both as a monotherapy and in combination with other anti-cancer treatments to achieve the best clinical results. The purpose of this review is to consider the current status and prospects for the development and use of live pathogenic bacteria drugs for malignant tumors. The review presents data on the evaluation of experimental models of antitumor potential of different species and strains of bacteria; the most significant results of clinical trials of bacterial antitumor agents; modern directions of the construction of bacterial strains as means for targeted delivery of drug substances into tumors. We also discuss how various pathogenic bacteria have been modified with genetic engineering to develop the ability to cause tumor regression, and prospects for bacterial antitumor therapy. It was concluded that the development of bacterial agents for cancer therapy is a promising area of experimental oncology.

Keywords: oncological diseases; bacterial therapy; bacteriotherapy; bacteria targeting the tumor; cancer immunotherapy; therapeutic bacteria.

Шейко Елена Анатольевна

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского», г. Симферополь
lenasheyko@mail.ru

Сытников Денис Михайлович

ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный
университет», г. Севастополь
sytnikov@list.ru

Шихалева Олеся Константиновна

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского», г. Симферополь
Olesia230683@gmail.com

Аннотация. В последнее десятилетие отмечается возрождение интереса к разработке средств биотерапии онкологических заболеваний на основе бактерий, что связано с прогрессом в области генной инженерии и глубоким познанием механизмов инфекционного процесса и иммунитета. Для достижения лучших клинических результатов бактериальная терапия рака может использоваться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими противораковыми методами лечения. Целью настоящего обзора является рассмотрение современного состояния и перспектив разработки и применения препаратов на основе живых патогенных бактерий, предназначенных для лечения злокачественных опухолей. В обзоре представлены данные оценки на экспериментальных моделях противоопухолевого потенциала различных видов и штаммов бактерий; наиболее значимые результаты клинических испытаний бактериальных противоопухолевых средств; современные направления конструирования бактериальных штаммов как средств адресной доставки лекарственных субстанций в опухоли. Мы также обсуждаем, как различные патогенные бактерии были модифицированы с помощью генной инженерии для развития способности вызывать регрессию опухоли, и перспективы бактериальной противоопухолевой терапии. Сделано заключение о том, что разработка бактериальных средств терапии рака является перспективным направлением экспериментальной онкологии.

Ключевые слова: онкологические заболевания; бактериальная терапия; бактериотерапия; бактерии, нацеленные на опухоль; иммунотерапия рака; лечебные бактерии.

Побочные эффекты химиотерапии, лучевой терапии и альтернативных методов лечения рака, включая токсичность для здоровых клеток, неспособность химиотерапевтических препаратов проникать в глубокие слои опухоли и постоянное повышение лекарственной устойчивости опухолевых клеток увеличили потребность в разработке альтернативных подходов терапии с большей селективностью и эффективностью против опухолевых клеток. Бактериальные средства лечения злокачественных новообразований известны уже более

ста лет благодаря работам доктора William Coley [1]. Несмотря на достигнутые положительные результаты, разработанный W. Coley способ лечения вскоре после его смерти был забыт, что связано с неспособностью ученых того времени объяснить механизм терапевтического действия и снизить риск побочных реакций. Этому способствовало также широкое внедрение в клиническую практику радио- и химиотерапии, которые надолго вытеснили бактериальные средства из поля зрения онкологов.

В последние годы, благодаря развитию новых технологий и методов получения аттенуированных штаммов бактерий, исследования были в основном сосредоточены на биохимических и молекулярных методах, с помощью которых можно использовать бактерии в борьбе с раком [2]. Бактерии представляют особый интерес из-за их естественной способности к передвижению, которая позволяет им проникать в гипоксические участки опухоли и впоследствии размножаться внутри опухолевых клеток. Это решает проблему, с которой обычно сталкиваются при использовании химиотерапевтических препаратов, которые достигают главным образом васкуляризованных внешних краев опухоли, но не гипоксического центра. Кроме того, бактерии могут быть генетически модифицированы для переноса и экспрессии терапевтических белков и опухоль-ассоциированных антигенов (ТАА), доставки генов или транспорта химиотерапевтических веществ [3]. Прямая доставка препаратов с помощью бактерий к месту локализации опухоли усиливает специфическую терапию, направленную на опухоль, и ограничивает негативные эффекты лечения [4]. Бактерии также можно использовать для синтеза терапевтических веществ внутри опухолевых клеток. Несмотря на то, что наше понимание методов лечения рака значительно расширилось, все еще остается необходимость поиска более перспективных способов, возможно, посредством использования известных микроорганизмов. В доклинических и клинических исследованиях различные виды бактерий показали свою эффективность в активации противоопухолевого иммунитета путем инициации врожденных и адаптивных иммунных реакций, что повысило шансы на элиминацию опухоли без дополнительных побочных эффектов [5, 6]. Микроорганизмы содержат множество механизмов, потенциально способных помочь в лечении рака, многие из которых нам еще предстоит открыть и детально изучить. В последнее время многие бактериальные терапевтические средства были реализованы в клинических испытаниях на людях (фаза I/II) [7; 8].

1. *Salmonella* spp. *Salmonella enterica* серовар *Typhimurium* (*S. typhimurium*) — граммотрицательная бактерия, вызывающая гастроэнтерит у людей. Известно, что *S. typhimurium* является одним из наиболее перспективных микроорганизмов в иммунотерапии рака. Во многих исследованиях по разработке терапии рака *S. typhimurium* использовалась как отдельная терапевтическая единица, так и в сочетании с другими классическими методами лечения (химиотерапия или лучевая терапия) [9]. *S. typhimurium* является факультативным анаэробом и, следовательно, способна колонизировать негипоксические и гипоксические опухоли. Сальмонеллу часто используют в терапии онкологических заболеваний из-за ее иммуностимулирующего действия, а также существует множество данных в литературе применения *S. typhimurium* в качестве адресной доставки

терапевтических препаратов в разные области опухоли. Например, Loeffler и др. показали, что генетически модифицированный штамм *S. typhimurium* способен экспрессировать проапоптотический Fas-лиганд или CCL21 и хемокин с противоопухолевыми свойствами. Использование этих белков показало ингибирование первичных опухолей и уменьшение метастазов на моделях рака молочной железы *in vivo* [10]. Кроме того, был создан генно-модифицированный штамм *S. typhimurium*, способный синтезировать с TNF-зависимый, индуцирующий апоптоз (TRAIL) лиганд, контролируемый прокариотическим радиационно-индуцируемым промотором RecA. Будучи естественным индуктором апоптоза и гибели опухолевых клеток, TRAIL является цитокином, используемым в терапии онкологических заболеваний. Применение полученного штамма *S. typhimurium in vivo* показало ингибирование роста опухоли молочной железы и существенно увеличило показатели выживаемости [11]. Другие гены, такие как цитотоксин (HlyE), были успешно экспрессированы у *S. enterica* sv. *Typhimurium* под регуляцией промотора, индуцируемого гипоксией. Было показано, что цитотоксин как порообразующий токсин эффективен при опухолях молочной железы у мышей при специфическом воздействии на гипоксические области опухоли. Yoon и др. исследовали показали возможные противоопухолевые свойства TNF- α капсулы *Salmonella*. TNF- α является хорошо известным провоспалительным фактором и промотором рака, и в этом исследовании он продемонстрировал противоопухолевые эффекты при оценке на модели рака молочной железы *in vivo* (TNBC) [12]. В своем исследовании Li и др. показали, что плазмиды, совместно экспрессирующие ENDO-VEG151 и siRNA сурвивина, были успешно перенесены в аттенуированный штамм *S. typhimurium* SL7207. Оба гена перспективны для использования в лечении рака, поскольку сурвивин является ингибитором апоптоза, а ENDO-VEG151 является промотором ангиогенеза. Применение данного штамма на модели мышей показало подавление опухоли в 90 % случаев [13]. Однако это не единственные гены, которые были исследованы в экспериментах на животных с использованием *S. typhimurium*. В мышинной модели 4T1 TNBC *S. typhimurium* использовали для экспрессии и секреции TGF α -PE38, мощного иммунотоксина. TGF α -PE38 состоит из нескольких компонентов, включая трансформирующий фактор роста альфа (TGF α) и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). PE38 использовался из-за его общих цитотоксических свойств; однако EGFR специфичен для лечения рака, поскольку обнаружено, что примерно половина TNBC и воспалительного рака молочной железы (PMЖ) сверхэкспрессируют этот ген, демонстрируя ингибирование роста солидных опухолей [14]. В недавней публикации Mansour и др. использовали *Salmonella typhimurium* VNP-20009 (VNP) для доставки полипептида Laz, присущего группе бактерий *Neisseria*. Полипептид Laz проникает через гематоэнцефалический барьер при инфекциях, вызванных

Neisseria. Однако в этом исследовании авторы ограничили свою систему экспрессией терапевтического белка Laz в области гипоксической опухоли под индуцируемым гипоксией промотором HIP-1, выбрав Laz для нацеливания на гипоксические опухоли [15]. Штамм сальмонеллы (KST0650) был разработан как окситолерантный аттенуированный вариант родительского штамма KST0649 (Δ ptsI Δ crr) с применением технологии радиационной мутации (RMT). Было показано, что этот недавно разработанный штамм имел в 20 раз более высокую скорость репликации в линиях раковых клеток (CT26) и был сравнительно менее вирулентным, чем родительский штамм KST0649 [16]. Хотя сальмонелла обладает множеством характеристик, необходимых для целенаправленного лечения рака, существует ряд ограничений по применению данной бактерии в терапии, связанных с ее высокой вирулентностью. Несмотря на то, что технологии продвинулись до такой степени, что теперь мы достаточно понимаем бактерии, чтобы манипулировать ими и ослаблять их для альтернативного использования, еще многое предстоит понять и раскрыть о роли сальмонеллы в лечении рака, прежде чем она сможет стать основой терапии.

2. *Escherichia* spp. Доказано, что, как и сальмонелла, *Escherichia coli* (*E. coli*) обладает способностью поражать и колонизировать гипоксические области опухолей. Генно-инженерный штамм *E. coli* K-12, секретирующий цитотоксин A (ClyA), вводился однократно внутривенно мышам с карциномой толстой кишки CT26, метастазирующим TNBC 4T1 и меланомой B16 [17]. Известно, что *E. coli* и *S. enterica* продуцируют гемолитический белок ClyA, белок массой 34 кД, который индуцирует апоптоз за счет своей порообразующей активности. В этом исследовании введение *E. coli* K-12, экспрессирующей ClyA, первоначально значительно снижало скорость роста опухоли, но позже рост опухоли прогрессировал. Этот результат можно улучшить, применяя дополнительные дозировки лечения или комбинируя его с другими методами лечения. *E. coli* в дальнейшем использовалась в качестве объекта для производства другого бактериального токсина — гена порообразующего белка (α -гемолизина) из *Staphylococcus aureus* (SA). В течение 24 часов высвободился α -гемолизин, что привело к гибели 93 % клеток, при этом объем опухоли 4T1 уменьшился всего до 9 % жизнеспособной ткани. Chiang и др. в своих исследованиях показали роль биобутирата, полученного с помощью генно-модифицированного штамма EcN-BUT, в терапии онкологических заболеваний [18]. Совсем недавно эффективность *E. coli* была повторно оценена при лечении рака на различных моделях рака молочной железы и других раковых заболеваний. Zhang и др. в своих исследованиях 2018 г. показали способность *E. coli* Nissle 1917 (EcN) проникать и реплицироваться с образованием миниклеток в области опухоли, находящейся на границе некротизированной и нормальной тканей [19].

В эксперименте миниклетки EcN были назагружены доксорубицином, распространенным химиотерапевтическим препаратом, который ингибирует деление раковых клеток, блокируя фермент топоизомеразу. Кроме того, EcN был дополнительно связан с пептидом pHLP, который используется для доставки химиотерапевтических препаратов без необходимости дальнейшей модификации. Было показано, что миниклетки эффективно убивают клетки MCF7 и 4T1 *in vitro*, а также успешно проникают в гипоксическую и некротическую опухолевую ткань у мышей, зараженных клетками 4T1. В другой работе был создан штамм *E. coli* для высвобождения однодоменного антитела (нанотела), тройного к CD47 внутри опухоли. CD47, также известный как интегрин-ассоциированный белок (IAP), представляет собой трансмембранный белок с множеством функций, одна из которых — помощь в разрушении поврежденных клеток. Этот штамм был успешно проверен на нескольких моделях рака *in vivo*, включая TNBC 4T1, меланому B16 и мышиную лимфому A20 с замедлением прогрессирования опухоли и увеличением уровня инфильтрирующих опухоль Т-клеток [20].

3. *Listeria* spp. Одним из наиболее популярных векторов для иммунотерапии рака является *Listeria monocytogenes*. Было высказано предположение, что использование листерий для доставки химиотерапевтических препаратов в глубокие слои опухоли является очень перспективным благодаря способности листерий подавлять фагоцитоз и доставлять плазменную ДНК в цитоплазму клетки [21]. Был создан штамм *L. monocytogenes*, конъюгированный с наночастицами, который эффективно экспрессирует GFP в солидных опухолях человека [22]. Способность *L. monocytogenes* внедряться и размножаться в клетках опухоли была продемонстрирована в моделях *in vivo* [23]. Kim и др. получили штамм *L. monocytogenes*, соединенный с опухолеассоциированными антигенами (TAA), специфичными к MAGE-B, которые представляют особый интерес при раке молочной железы. Это также было оценено при TNBC 4T1, где было подтверждено, что лечение MAGE-B уменьшает метастазы и способствует гибели опухолевых клеток *in vivo* [24]. Важной особенностью листерий, является наличие порообразующего белка, листериолизина О (LLO), который обеспечивает транспортировку молекул ДНК из эндосом в цитоплазму клеток-мишеней. Эффективность LLO в отношении доставки химиотерапевтических препаратов в клетки опухоли исследовалась различными способами. Так, была создана двухкомпонентная система, состоящая из нейтральной липосомы, специфичной к HER2, присоединенной к LLO в сочетании с конденсированной плазмидной ДНК с катионным полиэтиленгликолем (PEG) и модифицированным полилизинном (PL/ДНК). При проникновении в эндосому LLO способен нарушать целостность эндосомы, что приводит к доставке в цитоплазму и экспрессии плазмидной ДНК. В конечном итоге это приводит к увеличению экспрессии в HER2-

положительных линиях клеток рака молочной железы [25]. Альтернативно, микросферы полилактогликолевой кислоты (PLGA) были включены в LLO для оптимизации цитозольной доставки к клеткам-мишеням [26]. Показано, что фагоцитирующие клетки легко усваивают комбинацию микросфер с LLO, что, как следствие, приводит к увеличению экспрессии пептида-MHC-I на клеточной мембране. Кроме того, обработка культуры Т-клеток микросферами с LLO приводило к последующей активации цитотоксических Т-клеток. Кроме того, LLO использовался со специфической противоопухолевой терапией для оценки эффективности лечения рака. В одном из исследований LLO был связан с PEG-ассоциированным дисульфидом полилизина, кодирующим люциферазу, в сочетании с моноклональными антителами, трастузумаб. В этой системе LLO был необходим для молекул ДНК в цитоплазму, в то время как трастузумаб позволял воздействовать на рецепторы HER2 при раке молочной железы. Исследования на линиях клеток рака молочной железы MCF7 и MCF7/Her18 продемонстрировали повышенную экспрессию активности люциферазы, что указывает на успешную доставку генов в опухолевые клетки [27]. Совсем недавно листерию исследовали как возможный источник получения наночастиц, доставляющих химиотерапевтические препараты. Функциональные наночастицы были получены из самособираю-

щегося ДНК-связывающего белка *Listeria innocua* (LiDps) в голодающих клетках, а затем подверглись дальнейшим манипуляциям с добавлением люциферазы и цинк-(II)-протопорфирина IX (ZnPP). Онкогенные клетки продемонстрировали эффективное поглощение конъюгата Gluc-LiDps-ZnPP, который действует против опухолей, производя активные формы кислорода посредством биолюминесцентного резонансного переноса энергии (BRET). В конечном итоге это привело к значительному подавлению миграции выживших клеток рака молочной железы SKBR3 [28]. Благодаря достижениям в области изучения листерий, эта бактерия стала самой перспективной в поиске более эффективных систем лечения.

Таким образом, применение бактерий в качестве основы для создания средств терапии онкологических заболеваний обладает существенными достоинствами, так как обеспечивает возможность одновременно прямой доставки и регулируемой экспрессии синтеза терапевтических субстанций непосредственно в опухолевой ткани. Полученные к настоящему времени результаты доклинических исследований и первых попыток использования бактерий для лечения больных позволяют считать, что разработка бактериальных средств терапии рака является перспективным направлением экспериментальной онкологии.

ЛИТЕРАТУРА

- McCarthy E.F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas / E.F. McCarthy // *Iowa Orthop. J.* — 2006. — Vol. 26. — P. 154–158.
- Lin I.Y. Live-Attenuated Bacterial Vectors: Tools for Vaccine and Therapeutic Agent Delivery / I.Y. Lin, T.T. Van, P.M. Smooker // *Vaccines.* — 2015. — N 3. — P. 940–972.
- Gardlik R., Fruehauf J.H. Bacterial vectors and delivery systems in cancer therapy // *IDrugs.* — 2010. — N 13. — P. 701–706.
- Łukasiewicz K. Microorganisms in the Treatment of Cancer: Advantages and Limitations / K. Łukasiewicz // *J. Pol. Immunol. Res.* — 2018. — Vol. 23. — P. 978–1008.
- Kalaora S. Identification of bacteria-derived HLA-bound peptides in melanoma / S. Kalaora, A. Nagler, D. Nejman, M. Alon, C. Barbolin, E. Barnea, S.L.C. Ketelaars, K. Cheng, K. Vervier, N. Shental // *Nature.* — 2021. — Vol. 592. — P. 138–143.
- Antonelli A.C. Bacterial immunotherapy for cancer induces CD4-dependent tumor-specific immunity through tumor-intrinsic interferon—signaling / A.C. Antonelli, A. Binyamin, T.M. Hohl, M.S. Glickman, G. Redelman-Sidi // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2020. — N 117. — P. 18627–18637.
- Chen W. Bacteria-Driven Hypoxia Targeting for Combined Biotherapy and Photothermal Therapy / W. Chen, Y. Wang, M. Qin, X. Zhang, Z. Zhang, X. Sun, Z. Gu // *ACS Nano.* — 2018. — Vol. 12. — P. 5995–6005.
- Fritz S.E. A phase I clinical study to evaluate safety of orally administered, genetically engineered *Salmonella enterica* serovar Typhimurium for canine osteosarcoma / S.E. Fritz, M.S. Henson, E. Greengard, A.L. Winter, K.M. Stuebner, U. Yoon, V.L. Wilk, A. Borgatti, L.B. Augustin, J.F. Modiano // *Vet. Med. Sci.* — 2016. — Vol. 2. — P. 179–190.
- Mi Z. *Salmonella*-Mediated Cancer Therapy: An Innovative Therapeutic Strategy / Z. Mi, Z.C. Feng, C. Li, X. Yang, M.T. Ma, P.F. Rong // *J. Cancer.* — 2019. — N 10. — P. 4765–4776.
- Loeffler M. Inhibition of tumor growth using salmonella expressing Fas ligand / M. Loeffler, G. Le'Negrate, M. Krajewska, J.C. Reed. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2008. — Vol. 100. — P. 1113–1116.
- Ganai S. Tumour-targeted delivery of TRAIL using *Salmonella typhimurium* enhances breast cancer survival in mice / S. Ganai, R.B. Arenas, N.S. Forbes. // *Br. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 101. — P. 1683–1691.
- Yoon W.S. Antitumor therapeutic effects of a genetically engineered *Salmonella typhimurium* harboring TNF- α in mice / W.S. Yoon, Y.S. Chae, J. Hong, Y.K. Park // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* — 2011. — Vol. 89. — P. 1807–1819.
- Li Z. Recombinant attenuated *Salmonella typhimurium* carrying a plasmid co-expressing ENDO-VEG151 and survivin siRNA inhibits the growth of breast cancer in vivo / Z. Li, P.H. Yin, S.S. Yang, Q.Y. Li, T. Chang, L. Fang, L.X. Shi, G.E. Fang // *Mol. Med. Rep.* — 2013. — Vol. 7. — P. 1215–1222.
- Lim D. Anti-tumor activity of an immunotoxin (TGF α -PE38) delivered by attenuated *Salmonella typhimurium* / D. Lim, K.S. Kim, H. Kim, K.C. Ko, J.J. Song, J.H. Choi, M. Shin, J.J. Min, J.H. Jeong, H.E. Choy // *Oncotarget.* — 2017. — Vol. 8. — P. 37550–37560.

15. Mansour M. Bacterial delivery of the anti-tumor azurin-like protein Laz to glioblastoma cells / M. Mansour, S.I. Smail, K. Abou-Aisha // *AMB Express*. — 2020. — Vol. 10. — P. 59–67.
16. Gao S. Development of Oxytolerant *Salmonella typhimurium* Using Radiation Mutation Technology (RMT) for Cancer Therapy / S. Gao, J.H. Jung, S.M. Lin, A.Y. Jang, Y. Zhi, K. Bum Ahn, H.J. Ji, J. Hyang Lim, H. Guo, H.E. Choy // *Sci. Rep.* — 2020. — Vol. 10. — P. 37–64.
17. Jiang S.N. Inhibition of tumor growth and metastasis by a combination of *Escherichia coli*-mediated cytolytic therapy and radiotherapy / S.N. Jiang, T.X. Phan, T.K. Nam, V.H. Nguyen, H.S. Kim, H.S. Bom, H.E. Choy, Y. Hong, J.J. Min // *Mol. Ther.* — 2010. — Vol. 18. — P. 635–642.
18. Chiang C.-J. In situ delivery of biobutyrate by probiotic *Escherichia coli* for cancer therapy / C.-J. Chiang, Y.-H. Hong // *Sci. Rep.* — 2021. — Vol. 11. P. 181 — 192.
19. Zhang Y.E. coli Nissle 1917—Derived Minicells for Targeted Delivery of Chemotherapeutic Drug to Hypoxic Regions for Cancer Therapy / Y. Zhang, W. Ji, L. He, Y. Chen, X. Ding, Y. Sun, S. Hu, H. Yang, W. Huang, Y. Zhang // *Theranostics*. — 2018. — Vol. 8. — P. 1690–1705.
20. Chowdhury S. Programmable bacteria induce durable tumor regression and systemic antitumor immunity / S. Chowdhury, S. Castro, C. Coker, T.E. Hinchliffe, N. Arpaia, T. Danino // *Nat. Med.* — 2019. — Vol. 25. — P. 1057–1063.
21. Wood L.M. Attenuated *Listeria monocytogenes*: A powerful and versatile vector for the future of tumor immunotherapy / L.M. Wood, Y. Paterson // *Front. Cell Infect. Microbiol.* — 2014. — Vol. 4. P. 51–64.
22. Akin D. Bacteria mediated delivery of nanoparticles and cargo into cells / D. Akin, J. Sturgis, K. Ragheb, D. Sherman, K. Burkholder, J.P. Robinson, A.K. Bhutia, S. Mohammed, R. Bashir // *Nat. Nanotechnol.* — 2007. — Vol. 2. — P. 441–449.
23. van Pijkeren J.P. A novel *Listeria monocytogenes*-based DNA delivery system for cancer gene therapy / J.P. van Pijkeren, D. Morrissey, I.R. Monk, M. Cronin, S. Rajendran, G.C. O'Sulli, C.G. van Gahan, M. Tangney // *Hum. Gene Ther.* — 2010. Vol. 21. P. 405–416.
24. Kim Y.J. Development of *Lactobacillus kimchicus* DCY51(T)-mediated gold nanoparticles for delivery of ginsenoside compound K: In vitro photothermal effects and apoptosis detection in cancer cells / Y.J. Kim, H. Perumalsamy, J. Markus, S.R. Balusamy, C. Wang, S. Ho Kang, S. Lee, S.Y. Park, S. Kim, V. Castro-Aceituno // *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* — 2019. — N 47. — P. 30–44.
25. Kullberg M. Gene delivery to Her-2+ breast cancer cells using a two-component delivery system to achieve specificity / M. Kullberg, R. McCarthy, T.J. Anchordoquy. // *Nanomedicine*. — 2014. — Vol. 10. — P. 1253–1262.
26. Gilert A. PLGA-Listeriolysin O microspheres: Opening the gate for cytosolic delivery of cancer antigens / A. Gilert, L. Baruch, T. Bronshtein, M. Machluf // *Biomed. Microdevices*. — 2016. — Vol. 18. — P. 23–33.
27. Mann K. Trastuzumab-targeted gene delivery to Her2-overexpressing breast cancer cells / K. Mann, M. Kullberg // *Cancer Gene Ther.* — 2016. Vol. 23. — P. 221–228.
28. Al-Ani A.W. *Listeria innocua* Dps as a nanoplatfor for bioluminescence based photodynamic therapy utilizing *Gaussia princeps* luciferase and zinc protoporphyrin IX / A.W. Al-Ani, L. Zhang, L. Ferreira, L. Turyanska, T.D. Bradshaw, N.R. Thomas // *Nanomedicine*. — 2019. — Vol. 20. P. 102–118.

© Шейко Елена Анатольевна (lenasheyko@mail.ru); Сытников Денис Михайлович (sytnikov@list.ru);

Шихалева Олеся Константиновна (Olesia230683@gmail.com)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»