

DOI: <https://doi.org/10.17816/C1693205>

EDN: XHNMN



Т-регуляторные клетки как мишень для наночастиц в современной биомедицине

С.А. Заморина^{1,2}, К.О. Девятова¹, Д.И. Усанина^{1,2}

¹ Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия;

² Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, Пермь, Россия

АННОТАЦИЯ

В последние годы активно изучаются регуляторные Т-клетки (Treg), играющие ключевую роль в поддержании иммунной толерантности и контроле иммунного ответа против собственных антигенов, аллергенов, патогенов и опухолей. Манипулирование активностью и дифференцировкой Treg рассматривается как потенциальный подход к лечению иммуноопосредованных заболеваний. В настоящее время используются две основные стратегии — индукция или подавление активности этих клеток. Удаление или супрессия Treg из опухолевого микроокружения, как показано в ряде исследований, улучшает прогноз у онкологических пациентов.

Нанотехнологии открывают новые возможности для манипулирования Treg с помощью наночастиц разной природы — неорганических, органических и гибридных. Возможно создание наночастиц, избирательно воздействующих на Treg посредством конъюгированных с ними антител, РНК, пептидов и токсинов. Однако клиническое применение таких наночастиц пока ограничено рядом факторов, среди которых — недостаточно изученная долгосрочная токсичность, стабильность и биосовместимость *in vivo*. После преодоления этих ограничений наночастицы, безусловно, откроют новые терапевтические подходы к лечению иммуноопосредованных заболеваний через манипулирование активностью Treg. В данном обзоре проанализированы варианты прямого взаимодействия Treg с наночастицами различной природы. Поиск публикаций проводили в базах данных PubMed, Scopus, Google scholar по ключевым словам «Treg», «nanoparticles», «*in vitro*» за 2009–2025 гг.

Ключевые слова: Т-регуляторные клетки; наночастицы; биомедицина; *in vitro*.

Как цитировать:

Заморина С.А., Девятова К.О., Усанина Д.И. Т-регуляторные клетки как мишень для наночастиц в современной биомедицине // Цитокины и воспаление. 2025. Т. 22, № 2. С. 50–60. DOI: 10.17816/C1693205 EDN: XHNMN

DOI: <https://doi.org/10.17816/CI693205>

EDN: XIHNMN

T-Regulatory Cells as a Target for Nanoparticles in Modern Biomedicine

Svetlana A. Zamorina^{1,2}, Kseniya O. Devyatova¹, Darya I. Usanina^{1,2}¹ Perm State National Research University, Perm, Russia;² Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences — branch of the Perm Federal Research Center Ural Branch Russian Academy Sciences, Perm, Russia

ABSTRACT

Many recent studies have focused on regulatory T cells (Tregs). These cells are crucial to maintain immune tolerance and regulate the immune response to autoantigens, allergens, pathogens, and tumors. Manipulating Treg activity and differentiation is considered a potential approach for treating immune-mediated diseases. There are currently two main strategies: inducing or suppressing the activity of these cells. Several studies have demonstrated that eliminating or suppressing Tregs from the tumor microenvironment improves the prognosis of patients with cancer.

Nanotechnologies opens up new possibilities for manipulating Tregs using different types of nanoparticles, including inorganic, organic, and hybrid ones. Through antibodies, RNA, peptides, and toxins conjugated to them, it is possible to create nanoparticles that selectively affect Tregs. However, clinical application of these nanoparticles is limited by several factors, such as poorly understood long-term toxicity, stability, and *in vivo* biocompatibility. Once these limitations are overcome, nanoparticles will undoubtedly lead to new approaches for treating immune-mediated diseases by manipulating Treg activity.

This review analyzes the potential for direct interaction between Tregs and various types of nanoparticles. Publications from 2009 to 2025 were searched in the PubMed, Scopus, and Google Scholar databases using the keywords *Treg*, *nanoparticles*, and *in vitro*.

Keywords: T-regulatory cells; nanoparticles; biomedicine; *in vitro*.

To cite this article:

Zamorina SA, Devyatova KO, Usanina DI. T-Regulatory Cells as a Target for Nanoparticles in Modern Biomedicine. *Cytokines and Inflammation*. 2025;22(2):50–60. DOI: 10.17816/CI693205 EDN: XIHNMN

ВВЕДЕНИЕ

Основная функция Т-регуляторных клеток (Treg, от англ. regulatory T cells) заключается в подавлении и регуляции иммунных реакций, предотвращая чрезмерную реакцию иммунной системы и атаку на собственные здоровые клетки организма (аутоиммунитет), а также поддерживая баланс иммунной системы. Treg достигают этого, активно подавляя воспаление, ингибируя активность других иммунных клеток и способствуя развитию толерантности иммунной системы к собственным антигенам [1].

Т-регуляторные лимфоциты (Treg) влияют на широкий спектр иммунных клеток, включая эффекторные Т-клетки (CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки), антигенпрезентирующие клетки (АПК), такие как дендритные клетки, естественные киллеры (NK) и В-клетки. Они достигают этого подавления посредством прямого контакта между клетками, секреции иммуносупрессивных цитокинов, таких как интерлейкин-10 (IL-10) и трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor β — TGF- β), продукции цитотоксических молекул, индуцирующих апоптоз в клетках-мишенях, а также посредством нарушения метаболических процессов, таких как доступность IL-2 для других Т-клеток [2].

Treg экспрессируют CD3, CD4, CD25 и FOXP3, но лишены CD127. Маркёры CD4 и CD3 идентифицируют хелперные Т-лимфоциты, субпопуляцией которых являются Treg. CD25 представляет собой α -цепь рецептора IL-2 (IL-2R α), важный маркёр активации, экспрессируемый в высоких концентрациях на Treg. FOXP3 — канонический фактор транскрипции, важный для развития, поддержания и идентификации Treg. Дефекты развития Treg могут приводить к воспалительным и аутоиммунным заболеваниям как у людей, так и у мышей [3]. CD127 — это рецептор для IL-7, экспрессия которого снижается по мере развития супрессорных функций Treg [4].

При анализе данных литературы обнаружено, что такие поверхностные молекулы, как CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), GITR (glucocorticoid-induced TNFR-related protein) и рецептор нейропилина-1 (Nrp1) могут служить мишенями для наночастиц различной природы с целью манипулирования Treg. Так, CTLA-4 — ключевая молекула для Treg, функционирующая как белок иммунной контрольной точки, негативно регулирующий активацию общего пула Т-клеток. Рецептор GITR конститутивно экспрессируется на высоком уровне на Treg, действуя как костимулирующая молекула, способная либо ингибировать функцию Treg, либо стимулировать функцию эффекторных Т-клеток, в зависимости от контекста [5]. Nrp1 на Treg критически важен для их функционирования, стабильности и выживания, особенно в опухолевом микроокружении [6]. Другие маркёры, такие как LAP/GARP (latency-associated peptide/glycoprotein A repetitions predominant), CD39, FR4 (folate receptor 4), CD103 и CD73, также рассматриваются с точки зрения

их экспрессии на различных подтипах Treg. Их наличие или отсутствие позволяет судить о функциональности Treg и статусе их активации [7]. Таким образом, Treg-клетки определяются как клетки CD4⁺/FOXP3⁺/CD127^{low}/CD25^{high} [6].

В целом Treg активно поддерживают иммунологическую трансплантационную толерантность и ауто толерантность, ингибируя само- и аллоантигенреактивные иммунные клетки. Treg играют ключевую роль в предотвращении активации и пролиферации аутореактивных Т-клеток, которым удаётся избежать элиминации в тимусе.

В биомедицине наночастица обычно определяется как частица размером от 1 до 100 нм во всех трёх направлениях (длина, ширина и высота), обладающая уникальными химическими, физическими и биологическими свойствами благодаря своему малому размеру и большому соотношению площади поверхности к объёму. Эти отличительные характеристики позволяют применять их в различных областях медицины, включая доставку лекарств, медицинскую визуализацию, доставку генов и разработку биосенсоров [8].

Применение наночастиц имеет определённые успехи в биомедицине, обеспечивая целенаправленную доставку лекарств, что повышает эффективность лечения и снижает побочные эффекты за счёт концентрации терапии на поражённых клетках [9]. Они также улучшают диагностическую визуализацию, предоставляя более чёткие и детальные изображения для раннего выявления и мониторинга, и обладают передовыми возможностями в области тканевой инженерии и регенеративной медицины. В перспективах — разработка многофункциональных наночастиц с комбинированными диагностическими и терапевтическими (тераностическими) возможностями, а также дальнейший прогресс в области персонализированной медицины [9].

Изучение влияния наночастиц на иммунную систему имеет решающее значение для разработки безопасных и эффективных методов лечения и понимания потенциальных рисков для здоровья. Наночастицы взаимодействуют с иммунной системой как полезными для терапии способами, например, усиливая иммунотерапию и вакцины, так и вредными, вызывая воспаление или иммунотоксичность. Понимание этих взаимодействий, обусловленных физическими свойствами наночастиц, позволяет исследователям разрабатывать более безопасные нанотехнологии и создавать новые стратегии лечения заболеваний [10]. Очевидно, что конструирование «эксклюзивных» для Treg наночастиц сопряжено с рядом трудностей, связанных с малочисленностью этих клеток, а также тем фактом, что это субпопуляция Т-лимфоцитов, в которой довольно мало таргетных генов или молекул.

ЦЕЛЬ

Проанализировать информацию о прямом взаимодействии Treg с наночастицами разной природы.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ДАННЫХ

Поиск проводили в базах данных PubMed, Scopus и Google scholar по ключевым словам «Treg», «nanoparticles», «*in vitro*» за 2009–2025 гг. Несмотря на то что модели совместного культивирования Treg и АПК часто используются в исследованиях, мы сфокусировались только на тех статьях, где оценивалось прямое действие наночастиц на Treg.

ДВЕ СТРАТЕГИИ МАНИПУЛИРОВАНИЯ УРОВНЕМ TREG

Повышение уровня Treg необходимо для подавления патологических иммунных реакций, особенно при аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваниях, отторжении трансплантированных органов и некоторых стадиях прогрессирования рака. Манипуляции с Treg-клетками, особенно с аутоантигенспецифическими Treg-клетками, являются многообещающим подходом к лечению аутоиммунных заболеваний, поскольку Treg-клетки могут обеспечить преимущество антигенной специфичности без общего подавления иммунитета [11].

Нанотехнологии открывают новые возможности для индукции антигенспецифических Tregs *in vivo* без ограничений, связанных с манипуляцией клетками пациентов *in vitro*. Однако в настоящее время несколько факторов ограничивают клиническое применение подходов, основанных на наночастицах: обычно неизвестная долгосрочная токсичность используемых наноматериалов, трудности, сопряжённые с производством гомогенных препаратов нановакцин в больших масштабах, и доступность нановакцин, не зависящих от главного комплекса гистосовместимости или антигенной специфичности аутоиммунного ответа у каждого пациента. После преодоления этих ограничений толерогенные наночастицы, безусловно,

откроют новые терапевтические подходы к аутоиммунитету [12].

В то же время при онкологических заболеваниях Treg-клетки инфильтрируют опухолевые ткани и подавляют противоопухолевый иммунный ответ. Секретируя иммуносупрессивные цитокины, такие как IL-10 и TGF- β , они предотвращают активацию противоопухолевых иммунных клеток. Таким образом, снижение количества и активности Treg в микроокружении опухоли может повысить способность организма бороться с раком.

При анализе литературы мы видим две основные стратегии манипулированием Treg, связанные с индукцией или подавлением дифференцировки этих клеток (рис. 1).

НАНОЧАСТИЦЫ В БИОМЕДИЦИНЕ

В биомедицине наночастицы подразделяются на органические, неорганические и углеродные. Типы наночастиц различаются по их химической природе. Органические наночастицы включают полимеры, липиды и белки, а неорганические — металлы, оксиды металлов, керамику и квантовые точки [13]. Углеродные наночастицы содержат такие материалы, как углеродные нанотрубки и фуллерены. В ряде случаев, в зависимости от поставленных задач, исследователи используют гибридные частицы, которые в своей структуре могут содержать разные составляющие.

Современный подход позволяет создавать наночастицы, нагруженные препаратом, и избирательно действовать на клетки-мишени, что приводит к усилению терапевтического эффекта и минимизации побочных эффектов иммунотерапии. В качестве конъюгатов лекарственных препаратов, воздействующих на Treg, разрабатываются конъюгаты антитело-лекарство, пептид-лекарство, носитель-иммунотоксин, носитель-малая интерферирующая РНК [14].

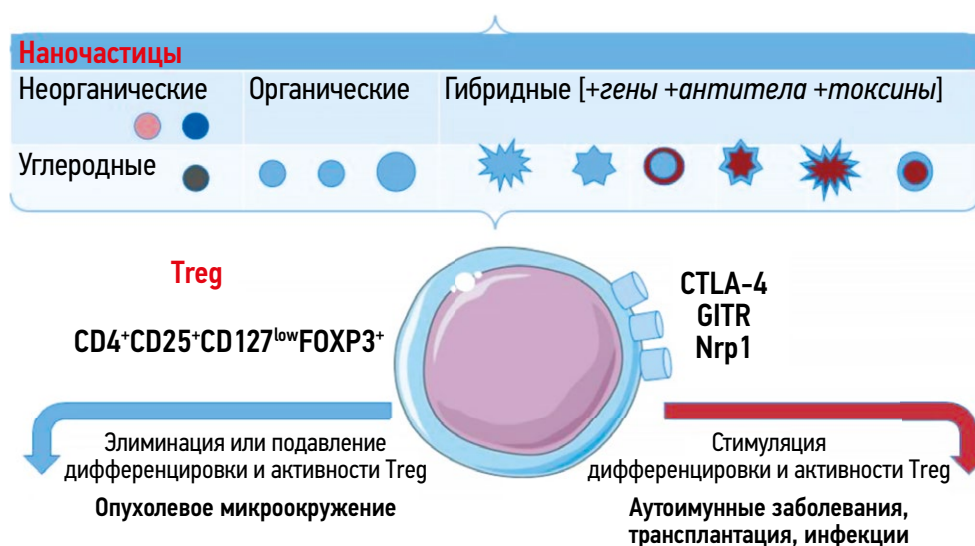


Рис. 1. Две стратегии манипулирования Treg при помощи наночастиц.

Fig. 1. Two strategies for manipulating T-regulatory cells using nanoparticles.

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ И TREG *IN VIVO*

Отслеживание Treg *in vivo* является технически сложной задачей и включает маркировку клеток репортёрными маркерами и использование методов визуализации, таких как неинвазивная нанооднотонная эмиссионная компьютерная томография (наноОФЭКТ), компьютерная томография (КТ) или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [15]. В ряде случаев применяют генную инженерию Treg-клеток для экспрессии репортёрного гена или используют радиоактивные метки для их прямого мечения [16]. Эти методы применяют для неинвазивного отслеживания миграции и локализации Treg-клеток в организме с течением времени.

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ И TREG *EX VIVO*

Для изучения взаимодействия наночастиц с Т-регуляторными клетками *ex vivo* исследователи используют преимущественно проточную цитометрию для анализа маркеров Treg, их пролиферации и функциональной активности. В 2024 году был предложен инновационный метод, основанный на рамановской спектроскопии, который позволяет обнаруживать Treg с точностью более 80% без использования специальных меток при помощи сочетания оптической детекции с машинным обучением [17]. Иммуногистохимическое исследование и профилирование иммунных клеток способствуют выявлению распределения наночастиц в организме и их колокализации с Treg в органах и тканях.

Кроме того, функциональные анализы, такие как анализ секреции цитокинов, позволяют оценить влияние наночастиц на функцию Treg-клеток [18].

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ И TREG *IN VITRO*

Изучение влияния наночастиц на Treg *in vitro* проводится с использованием методов, оценивающих поглощение наночастиц, пролиферацию и активацию Treg, а также функциональные параметры — продукцию цитокинов или анализ ряда внутриклеточных факторов. Методы включают проточную цитометрию для количественной оценки интернализации наночастиц популяцией Treg, иммуоферментный анализ или анализы с использованием мультиплексных платформ для измерения цитокинового профиля, а также функциональные анализы, такие как пролиферация, апоптоз, экспрессия поверхностных молекул, оценка метаболизма клеток. Для получения точных результатов необходимо также охарактеризовать наночастицы и их поведение в клеточной среде [19].

ПРИМЕНЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ ИНДУКЦИИ TREG ИЗ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Отдельная задача экспериментальной биомедицины заключается в индукции Treg из Т-хелперов периферической крови в системе *in vitro*. Стратегии включают использование наночастиц в качестве искусственных АПК для подачи необходимых сигналов (CD3/CD28) для дифференцировки Treg, инкапсуляцию цитокинов, индуцирующих Treg, таких как IL-2 и TGF- β , или доставку антигенов в толерогенном контексте для подавления ответов эффекторных Т-клеток [20]. Однако мы не анализируем данные наночастицы в обзоре, поскольку они индуцируют не только Treg.

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ НАНОЧАСТИЦЫ И TREG

Данные о взаимодействии наночастиц с Treg представлены в табл. 1.

Золото. В качестве перспективной платформы для доставки генетической информации в регуляторные Т-клетки предложены наночастицы золота. Исследования показывают, что разработанные биокоъюгаты (AuNP-LNA-NLS) эффективно поглощаются целевыми клетками, а также обеспечивают высокоэффективную доставку малых интерферирующих РНК (siRNA): в экспериментах на Treg мышей с репортёром *eGFP* наблюдается значительное дозозависимое подавление экспрессии гена-мишени. При этом снижение жизнеспособности клеток отмечается только при использовании частиц, несущих siRNA, в то время как сами по себе «пустые» наночастицы (без siRNA) не проявляют токсического эффекта, что свидетельствует о высокой биосовместимости предлагаемой системы доставки [21].

В другом исследовании для направленного воздействия на Treg применяли золотые наностержни (AuNRs) с различными вариантами функционализации: инкапсуляцией полиэтиленгликолем (PEG) и комбинированным покрытием, включающим PEG и тонкий (1–2 нм) слой серебра (AuNR/Ag). Показано, что обработка клеток AuNR приводит к увеличению количества CD25⁺CD4⁺FOXP3⁺ Treg, тогда как наностержни с серебряным покрытием (AuNR/Ag) подобного эффекта не оказывают. Эта динамика отмечается уже через 24 ч и сохраняется на протяжении 72 ч культивирования. Для дальнейшего изучения потенциала наностержней как платформы для доставки биологически активных молекул разработан коъюгат AuNRs с IL-2 (TRIL2). TRIL2 эффективно стимулирует CD25⁺CD4⁺FOXP3⁺ Treg и активирует сигнальный путь IL2-pSTAT5, демонстрируя сопоставимую эффективность с существенно более высокими дозами свободного IL-2. Подобный подход, основанный на использовании золотых наностержней в качестве платформы для направленной доставки цитокинов, может позволить существенно снизить их терапевтическую дозу, что открывает перспективы для преодоления дозозависимой токсичности, характерной для иммунотерапии IL-2 [22].

Таблица 1. Наночастицы разной природы как инструмент воздействия на Treg
Table 1. Using nanoparticles of different types to influence T-regulatory cells

Характеристика наночастиц	Основные эффекты	Источник
<i>Неорганические наночастицы</i>		
Конъюгаты AuNP-LNA-NLS	Доставка генетической информации в Treg	[21]
AuNP с покрытием PEG	Увеличение количества CD25 ⁺ CD4 ⁺ FOXP3 ⁺ Treg	[22]
AuNP с покрытием из PEG и серебра (AuNRs/Ag)	Не влияют на фенотип и функцию Treg	[22]
Конъюгат AuNP с IL-2 (TRIL2)	Стимуляция CD25 ⁺ CD4 ⁺ FOXP3 ⁺ Treg; активация сигнального пути IL2-pSTAT5	[22]
<i>Органические наночастицы</i>		
Наночастицы PLGA	Доставка и высвобождение RA в Treg; доставка LIF в Treg	[23, 24]
иАПК из наночастиц PLGA, нагруженных IL-2 и TGF-β и покрытых анти-CD3 и анти-CD28	Увеличение количества CD4 ⁺ CD25 ^{hi} FOXP3 ⁺ CD127 ⁻ и CD8 ⁺ FOXP3 ⁺ Т-клеток	[20]
MΦ@LXN-NPs	Подавление дифференцировки CD4 ⁺ Т-клеток в Treg; ингибирование функции Treg в микроокружении опухоли	[25]
Карбосилованные дендримеры	Предотвращение инфицирования Treg ВИЧ-1 и подавления вирусом экспрессии FOXP3	[26]
hUCMSC-EVs	Подавление CD4 ⁺ Т-клеток; не влияют на Treg и уровень IL-10	[27]
SCAP-Exos	Стимуляция дифференцировки CD4 ⁺ CD25 ⁺ Т-клеток в Treg; Активация фермента Tet2, которая способствует деметилированию локуса гена <i>Foxp3</i>	[28]
Иммунолипосомы, составленные из DSPE-PEG750 и DSPE-PEG2000, конъюгированные с Fab'-фрагментами анти-CD25	Обеспечение стабильности и направленной доставки пептида, ингибирующего FOXP3 (P60) в Treg	[29]
Наночастицы на основе полимеров альфа-кетоглутарата и 1,10-декандиола (paKG)	Незначительное повышение активации CD44 ⁺ в популяции Treg в отсутствие воспаления; незначительное снижение количества активированных Treg в условиях воспаления	[30]
BRNP	Стимуляция дифференцировки Treg	[31]
<i>Гибридные наночастицы</i>		
Гибридные наночастицы PLGA, модифицированные антителом к GITR и липофильным катионным красителем NIR (йодид IR-780), покрытые PLH и PEG-b-PLG	Подавление дифференцировки Treg	[32]
Гибридные наночастицы PLGA, покрытые липидной смесью из PEG-DSPE и DPPC, нагруженные пептидом tLyp1 (tLyp1-hNP)	Подавление дифференцировки Treg	[36]
SNP, состоящие из полимеров PLGA и PEG, соединенных друг с другом посредством дисульфидной связи (PLGA-S-S-PEG) и катионного липида DOTAP	Эффективная доставка аптамера CTLA-4 и siRNA PD-1 в CD4 ⁺ Т-клетки	[34]
<i>Углеродные наночастицы</i>		
Комплексные наночастицы SWCNT-PEG-GITR-L	Наночастицы интернализируются в Treg посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза и транспортируются в цитоплазму и ядро; подавление активности Treg	[37]

Примечание. Treg — регуляторные Т-клетки; LNA — locked nucleic acid (модифицированная нуклеиновая кислота с фиксированным рибозным кольцом); NLS — nuclear localization signal (сигнал ядерной локализации); AuNP — gold nanoparticles (золотые наночастицы); PEG — polyethylene glycol (полиэтиленгликоль); IL — interleukin (интерлейкин); pSTAT5 — phosphorylated signal transducer and activator of transcription 5 (фосфорилированный передатчик сигнала и активатор транскрипции 5); PLGA — poly(lactic-co-glycolic acid) (сополимер молочной и гликолевой кислот); RA — retinoic acid (ретиноевая кислота); LIF — leukemia inhibitory factor (фактор ингибирования лейкемии); иАПК — искусственные антигенпрезентирующие клетки; TGF-β — transforming growth factor beta (трансформирующий фактор роста β); MΦ@LXN-NPs — macrophage membrane-encapsulated latexin-loaded chitosan nanoparticles (биомиметические хитозановые наночастицы, инкапсулированные в мембраны макрофагов и нагруженные латексином); hUCMSC-EVs — human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles (внеклеточные везикулы из мезенхимальных стволовых клеток пуповины человека); SCAP-Exos — stem cells from apical papilla-derived exosomes (экзосомы из стволовых клеток апикального сосочка); DSPE-PEG — distearoylphosphatidylethanolamine-polyethylene glycol (дистеароилфосфатидилэтаноламин-полиэтиленгликоль); Fab' — фрагмент антигенсвязывающего участка антитела; P60 — пептид, ингибирующий транскрипционный фактор FOXP3; paKG — poly(α-ketoglutarate) (полимер альфа-кетоглутарата); BRNP — bilirubin nanoparticles (наночастицы билирубина); GITR — glucocorticoid-induced TNFR-related protein (рецептор, индуцируемый глюкокортикоидами, относящийся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли); NIR — near-infrared (ближний инфракрасный диапазон); PLH — poly-L-histidine (поли-L-гистидин); PEG-b-PLG — polyethylene glycol-block-poly(L-glutamic acid) [полиэтиленгликоль-блок-поли(L-глутаминовая кислота)]; PEG-DSPE — polyethylene glycol-distearoylphosphatidylethanolamine (полиэтиленгликоль-дистеароилфосфатидилэтаноламин); DPPC — dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); tLyp1 — tumor-homing peptide Lyp1 (пептид, направляющийся в опухолевые ткани); SNP — spherical nucleic acid nanoparticle (сферическая нуклеотидная наночастица); DOTAP — 1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium-propane (1,2-диолей-3-триметиламмоний-пропан); CTLA-4 — cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4); PD-1 — programmed cell death protein 1 (белок программируемой клеточной смерти 1); SWCNT-PEG-GITR-L — single-walled carbon nanotube-PEG-GITR ligand (однослойные углеродные нанотрубки, модифицированные PEG и лигандом GITR).

ОРГАНИЧЕСКИЕ НАНОЧАСТИЦЫ И TREG

PLGA. Наночастицы на основе сополимера полимолочной и гликолевой кислот [PLGA, poly(lactic-co-glycolic acid)] представляют собой универсальную платформу для доставки биологически активных соединений, модулирующих дифференцировку Т-клеток. В частности, показана возможность инкапсуляции ретиноевой кислоты (RA), способствующей переключению дифференцировки с провоспалительного пути Th17 на регуляторный Treg-фенотип. Установлено, что как свободная, так и инкапсулированная в PLGA RA дозозависимо повышает экспрессию противовоспалительного цитокина IL-10 в Treg-клетках, причём свободная форма вызывает более значительный эффект. В то же время увеличение экспрессии Foxp3 под действием как свободной RA, так и наночастиц, содержащих RA, является сопоставимым. Таким образом, использование наночастиц позволяет снизить системную токсичность и контролировать биодоступность свободной ретиноевой кислоты [23].

Наночастицы PLGA используют также для доставки фактора ингибирования лейкемии (LIF). Исследование *in vitro* на клеточных культурах нечеловекообразных приматов продемонстрировало, что наночастицы, нагруженные LIF, эффективно увеличивают пул Foxp3⁺-клеток в популяции Т-хелперов (CD4⁺). Важно отметить, что этот эффект обусловлен именно LIF, поскольку ненагруженные наночастицы, нацеленные на CD4, не вызывали появления FOXP3⁺-клеток [24].

В 2021 году на основе наночастиц из PLGA разработаны бесклеточные толерогенные искусственные антигенпрезентирующие клетки (иАПК). В рамках этого исследования частицы нагружали цитокинами IL-2 и TGF-β для направленного воздействия на Т-лимфоциты и покрывали антителами к CD3/CD28, обеспечивающими стимуляцию Т-клеточного рецептора. Показано, что *in vitro* данные конструкции эффективно увеличивают количество как CD4⁺CD25^{hi}FOXP3⁺CD127⁻, так и CD8⁺FOXP3⁺ Т-клеток. Таким образом, наночастицы способны функционировать как полноценные бесклеточные иАПК, индуцируя Т-клетки человека с иммунорегуляторным фенотипом [20].

Хитозан. В качестве инструмента для направленной модуляции дифференцировки Т-клеток предложены биомиметические хитозановые наночастицы, инкапсулированные в мембраны макрофагов и нагруженные белком латексином (Mφ@LXN-NPs, macrophage membrane-coated latexin-loaded nanoparticles). Такие наночастицы эффективно поглощаются Т-клетками и значительно подавляют дифференцировку наивных CD4⁺ Т-клеток в Treg *in vitro*. Более того, *in vivo*-эксперименты подтвердили, что ингибирование функции Treg в микроокружении опухоли под действием Mφ@LXN-NPs приводит к подавлению опухолевого роста [25].

Карбосилановые дендримеры. Ещё одним перспективным классом наноматериалов являются

карбосилановые дендримеры. Исследования сосредоточены на их противовирусной активности, в частности, на способности предотвращать инфицирование Т-регуляторных лимфоцитов вирусом ВИЧ-1 и нивелировать влияние инфекции на экспрессию Foxp3. Важно, что катионные и анионные карбосилановые дендримеры не оказывают влияния на жизнеспособность и функциональность Treg-клеток и не приводят к значительным изменениям в экспрессии фенотипа этих клеток. Это указывает на высокую биосовместимость данных соединений и возможность их применения без ущерба для регуляторного пула лимфоцитов [26].

Экзосомы. Для регуляции аномальных иммунных реакций Т- и В-клеток при системной красной волчанке предложены внеклеточные везикулы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток пуповины человека (hUCMSC-EVs). hUCMSC-EVs способны ингибировать Т-хелперы, а также стимулировать продукцию IL-17 и TGF-β1, но не оказывают существенного влияния на Treg и уровень IL-10 [27].

Другой механизм действия демонстрируют экзосомы, выделенные из стволовых клеток апикального сосочка (SCAP-Exos). Они способны стимулировать преобразование наивных CD4⁺CD25⁻ Т-клеток в Treg *in vitro*. На механистическом уровне SCAP-Exos способствуют деметилированию локуса гена *Foxp3* — ключевого транскрипционного фактора для развития и функции Treg. Этот эффект опосредован активацией фермента Tet2, что обеспечивает поддержание стабильной экспрессии Foxp3 и, как следствие, стабильности всего регуляторного фенотипа [28].

Липосомы. Перспективной стратегией подавления активности Treg в опухолевом микроокружении является использование ингибирующего пептида Foxp3 — P60. Для обеспечения его стабильности и направленной доставки к Treg предложено использование платформы на основе иммунолипосом (IL, immunoliposomes), составленных из DSPE-PEG₇₅₀ или DSPE-PEG₂₀₀₀ (DSPE — дисстеарилфосфатидилэтаноламин) и нацеленных на рецептор CD25. Показано, что липосомы IL-P60₇₅₀ (содержащие комбинацию DSPE-PEG₇₅₀ и DSPE-PEG₂₀₀₀) обладают значительно более высокой эффективностью поглощения Treg по сравнению с липосомами IL-P60₂₀₀₀, включающими только DSPE-PEG₂₀₀₀. Эта новая таргетная наноплатформа (IL-P60₇₅₀) эффективно подавляет пролиферацию и функциональную активность Treg человека *in vitro*, в то время как нецелевые липосомы не способны преодолеть ингибирующую активность Treg-клеток [29].

Альфа-кетоглутарат. В 2022 году были исследованы наночастицы на основе полимеров альфа-кетоглутарата и 1,10-декандиола (так называемые наночастицы раКГ) и их способность модулировать реакции Т-клеток. В модели *in vitro* с использованием спленоцитов мышей с коллаген-индуцированным артритом наночастицы раКГ (0,1 мг/мл) тестировались как самостоятельно, так и в комбинации с метотрексатом (1 мг/мл) — стандартным клиническим

препаратом для лечения этого заболевания. Установлено, что в отсутствие воспаления наночастицы раКГ с метотрексатом и без него повышают активацию (CD44⁺) в популяции противовоспалительных Treg по сравнению с одним только метотрексатом, хотя и незначительно. А в условиях индуцированного воспаления наночастицы раКГ незначительно предотвращают снижение количества активированных Treg. При этом продукция IL-10 отсутствовала во всех исследованных группах. Таким образом, хотя выявленные эффекты раКГ на Treg не были статистически значимыми, их изучение остаётся актуальным, учитывая ключевую роль Treg в сдерживании прогрессирования ревматоидного артрита [30].

Билирубин. Наночастицы билирубина (BRNP) активно изучаются в контексте иммунотерапии онкологических заболеваний, в частности рака лёгких. На системе совместного культивирования CD4⁺ T-клеток и клеток карциномы лёгкого Льюиса (LLC) показано, что BRNPs способствуют дифференцировке Treg-клеток с 6,41 до 7,50% по сравнению с контрольной группой. Тем не менее необходимо дальнейшее изучение биораспределения и биодоступности наночастиц билирубина, чтобы создать основу для их применения [31].

ГИБРИДНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ

Известно, что Treg в микроокружении опухоли представляют собой серьёзное препятствие для достижения эффективной противоопухолевой иммунотерапии CD8⁺ T-клеток. В 2018 году была представлена стратегия, основанная на фотоиммунотерапии, включающей комбинацию фототермической и фотодинамической терапии с последующим подавлением Treg-клеток с помощью послыжно нагруженных гибридных наночастиц IR-780 с препаратом цитостатического действия иматинибом (IMT) [32].

Молекула GITR рассматривается как перспективная мишень в иммунотерапии рака, поскольку её активация может перепрограммировать иммуносупрессивные Treg-клетки, усиливая противоопухолевый иммунный ответ. В этой связи гидрофобный препарат IMT был загружен внутрь ядра PLGA, модифицированного антителом к GITR, в котором антитело к GITR функционировало для нацеливания на Treg-клетки. Йодид IR-780, липофильный катионный краситель NIR, используемый в качестве фотосенсибилизатора, был включён на внешнюю сторону ядра GITR-PLGA посредством электростатических взаимодействий. Для защиты фотосенсибилизатора и ядра GITR-PLGA от деградации, а также для обеспечения чувствительности к pH, использовались поли-L-гистидин (PLH) и поли(этиленгликоль)-блок-поли(L-глутаминовая кислота) (PEG-b-PLG) в качестве поликатионных и полианионных слоёв покрытия соответственно. Фототермический и фотодинамический эффекты этих наночастиц, а также их влияние на подавление супрессорной функции Treg-клеток исследованы *in vitro* и *in vivo*. *In vitro* ядра

GITR-PLGA из многослойных гибридных наночастиц значительно снижают дифференцировку Treg-клеток до 12,0±3,0%, в то время как в контроле со свободным IMT количество Treg составляет 25,1±1,4%, что свидетельствует об усилении функции ингибирования Treg при использовании таких гибридных наночастиц. Помимо этого, исследования *in vivo* демонстрируют высокую аккумуляцию гибридных наночастиц в опухоли. В частности, показаны более продолжительная выживаемость, усиленное ингибирование опухоли, снижение интратуморальных Treg-клеток и повышение интратуморальных CD8⁺ T-клеток против опухоли при сочетании с блокадой контрольных точек с помощью антитела к CTLA-4. Это исследование заложило основу для репертуара лекарственных средств на основе наночастиц, предназначенных для таргетирования и модуляции функции Treg-клеток в микроокружении опухоли, а также для улучшения противоопухолевой иммунотерапии [32].

Известно, что Treg экспрессируют CTLA-4 для подавления активности АПК, при этом CTLA-4 связывается с CD80 и CD86 с более высокой аффинностью, чем CD28, и действует как конкурентный ингибитор CD28 на АПК. Молекула CTLA-4 используется в качестве мишени для конъюгатов малых интерферирующих РНК (siRNA) (CTLA4apt-STAT3 siRNA, NPSiCTLA-4) [14]. В частности, разработаны гибридные наночастицы для доставки CTLA-4-siRNA в T-клетки как *in vitro*, так и *in vivo*. Кроме того, исследования *in vitro* выявили способность NPSiCTLA-4 стимулировать активацию и пролиферацию T-клеток. Прямое воздействие этой системы доставки CTLA-4 на T-клетки изучено на мышиной модели с меланомой B16 [33]. Показано, что эти гибридные наночастицы эффективно доставляют CTLA-4-siRNA как в субпопуляции Т-хелперов (CD4⁺), так и в субпопуляции цитотоксических (CD8⁺) Т-клеток в опухолевой зоне, одновременно снижая долю ингибирующих Treg в опухолевом микроокружении [33].

Помимо этого, для усиления противоопухолевой терапии были разработаны сферические нуклеотидные наночастицы (SNP, spherical nucleic acid nanoparticles), состоящие из полимеров PLGA и PEG, соединённых друг с другом посредством дисульфидной связи (PLGA-S-S-PEG) и содержащие катионный липид 1,2-диолеил-3-триметиламмоний-пропан (DOTAP). Эти наночастицы загружались аптамером к CTLA-4 (cSNP), siRNA к PD-1 (pSNP) или обоими агентами (гибридные SNP, hSNP). Установлено, что SNP способны эффективно доставлять нуклеотиды в CD4⁺ T-клетки; причём hSNP демонстрируют более высокую эффективность нацеливания на CTLA-4 и транспортировки аптамера CTLA-4 и siRNA PD-1 в CD4⁺ T-клетки в 1,7 раза выше, чем у pSNP и cSNP. Аптамер CTLA-4 и siRNA PD-1 в составе SNP значительно стимулируют пролиферацию T-клеток, а комбинированные нанолекарства с двумя блоками вызывают синергический эффект пролиферации T-клеток. Кроме того, результаты показали, что hSNP способны к значительно

более сильному противоопухолевому иммунному ответу, чем смесь pSNP и cSNP, что, по-видимому, связано с тем, что каждая отдельная иммунная клетка при поглощении hSNP получает сигналы блокады как от CTLA-4, так и от PD-1. Дальнейшие исследования показали, что синергетические иммуностимулирующие эффекты блокады CTLA-4 и PD-1 в форме hSNP, по крайней мере частично, обусловлены регуляцией иммуносупрессивной активности Treg и расширением пула эффекторных Т-клеток. Важно отметить, что этот механизм не идентичен ранее описанным механизмам блокады CTLA-4 и PD-1 при помощи антител [34]. Таким образом, данные результаты отражают появление нового аспекта применения наночастиц в биомедицине.

Nrp1 критически важен для функционирования, стабильности и выживания Treg, особенно в опухолевом микроокружении [6]. Основными лигандами для Nrp1 на Treg являются семафорин-4а (Sema4a) и фактор роста эндотелия сосудов, хотя Nrp1 также способен связывать TGF- β . Sema4a, часто секретируемый дендритными клетками, связывается с Nrp1 на Treg-клетках, усиливая их функцию и стабильность, в то время как фактор роста эндотелия сосудов может действовать как хемоаттрактант, привлекая Nrp1⁺ Treg к опухолям [35].

Ранее описаны гибридные наночастицы, в которых ядро из PLGA, содержащее IMT, было покрыто липидной смесью из PEG-дистеароилфосфатидилэтаноламина (PEG-DSPE) и 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DPPC). Установлено, что эти наночастицы, модифицированные пептидом tLyp1 для воздействия на рецептор Nrp1 на Treg (tLyp1-hNP), значительно снижают дифференцировку Treg до 18,0% *in vitro*, учитывая, что свободный IMT снижает её лишь до 24,7%. Аналогичный эффект наблюдается в имитируемом *in vitro* опухолевом микроокружении [36].

УГЛЕРОДНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ И TREG

Исследования *ex vivo* показывают, что углеродные наночастицы (CNP) могут напрямую воздействовать на Treg, при этом эффекты варьируют в зависимости от функционализации CNP. Хотя некоторые функционализированные CNP, например, модифицированные для воздействия на GITR, предназначены для усиления захвата Treg в иммунотерапии, точные механизмы дисфункции Treg требуют дальнейшего изучения [37].

В частности, была исследована способность к селективной интернализации углеродных однослойных нанотрубок, покрытых PEG, и нагруженных лигандами для GITR (SWCNT-PEG-GITR) в Treg, находящиеся в микроокружении опухоли. Авторы установили, что наночастицы интернализируются в Treg посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза и транспортируются в цитоплазму и ядро как *ex vivo*, так и *in vivo*, снижая функциональную активность этих клеток [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование нанотехнологий в биомедицине открывает новые возможности для воздействия на Т-регуляторные клетки человека. В настоящее время большая часть научных работ посвящена воздействию на Т-регуляторные клетки через антигенпрезентирующие клетки, однако, как показывает анализ литературных данных, прямое воздействие наночастиц на Treg является перспективным направлением. Наночастицы, конъюгированные с антителами, РНК, пептидами и токсинами, могут быть нацелены непосредственно на поверхностные молекулы Treg (CTLA-4, GITR и Nrp1). Однако стоит отметить, что за счёт малочисленности Т-регуляторных клеток и недостатка таргетных генов и молекул конструирование «эксклюзивных» для Treg наночастиц сопряжено с рядом трудностей.

Существуют два разнонаправленных подхода к воздействию на Т-регуляторные клетки. В случае терапии аутоиммунных заболеваний или при отторжении трансплантата возможна индукция дифференцировки Treg для подавления иммунного ответа. Напротив, в опухолевом микроокружении Т-регуляторные клетки препятствуют противоопухолевому иммунному ответу, поэтому подавление их активности и дифференцировки может повысить эффективность лечения.

Для клинического применения наночастиц (в том числе с целью манипулирования Treg) необходимы комплексные исследования долгосрочной токсичности, стабильности и биосовместимости *in vivo*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.А. Заморина — определение концепции, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи; К.О. Девятова — работа с данными, написание черновика рукописи; Д.И. Усанина — работа с данными, написание черновика рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Исследование функциональной активности лейкоцитов и клеток опухолевых линий в условиях хронических инфекций и под влиянием соединений химического и биологического происхождения», номер государственной регистрации темы: 124021900006-5.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовал один внешний рецензент и один член редакционного совета.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: S.A. Zamorina: conceptualization, visualization, writing—review & editing; K.O. Devyatova: data curation, writing—original draft; D.I. Usanina: data curation, writing—original draft. All the authors approved the manuscript and also agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring appropriate consideration and resolution of questions related to the accuracy and integrity of any part of it.

Funding Sources: The work was part of the state assignment “Study of the functional activity of leukocytes and tumor cell lines under conditions of chronic infections and under the influence of compounds of chemical and biological origin,” (state registration number: 124021900006-5).

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This article was submitted unsolicited and reviewed following the fast-track procedure. The peer-review process involved an external reviewer and a member of the Editorial Council.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(7):523–532. doi: 10.1038/nri2343
- Ge J, Yin X, Chen L. Regulatory T cells: masterminds of immune equilibrium and future therapeutic innovations. *Front Immunol*. 2024;15:1457189. doi: 10.3389/fimmu.2024.1457189 EDN: JBZCGE
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003;299(5609):1057–1061. doi: 10.1126/science.1079490 EDN: GPFGRZ
- Staats J. Immunophenotyping of human regulatory T Cells. *Methods Mol Biol*. 2019;2032:141–177. doi: 10.1007/978-1-4939-9650-6_9
- Ronchetti S, Ricci E, Petrillo MG, et al. Glucocorticoid-induced tumour necrosis factor receptor-related protein: a key marker of functional regulatory T cells. *J Immunol Res*. 2015;2015:171520. doi: 10.1155/2015/171520
- Jung K, Kim JA, Kim YJ, et al. A neuropilin-1 antagonist exerts antitumor immunity by inhibiting the suppressive function of intratumoral regulatory T cells. *Cancer Immunol Res*. 2020;8(1):46–56. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0143 EDN: LFVGZU
- Santegoets SJ, Dijkgraaf EM, Battaglia A, et al. Monitoring regulatory T cells in clinical samples: consensus on an essential marker set and gating strategy for regulatory T cell analysis by flow cytometry. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;64(10):1271–1286. doi: 10.1007/s00262-015-1729-x EDN: SBB0HJ
- Murthy SK. Nanoparticles in modern medicine: state of the art and future challenges. *Int J Nanomedicine*. 2007;2(2):129–141. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2673971>
- Fortune A, Aime A, Raymond D, Kumar S. Nanotechnology in medicine: a double-edged sword for health outcomes. *Health Nanotechnology*. 2025;1(9). doi: 10.1186/s44301-025-00008-2
- Liu Y, Hardie J, Zhang X, Rotello VM. Effects of engineered nanoparticles on the innate immune system. *Semin Immunol*. 2017;34:25–32. doi: 10.1016/j.smim.2017.09.011
- Zhang D, Tu E, Kasagi S, et al. Manipulating regulatory T cells: a promising strategy to treat autoimmunity. *Immunotherapy*. 2015;7(11):1201–1211. doi: 10.2217/imt.15.79
- Quintana FJ. Nanoparticles for the induction of antigen-specific Tregs. *Immunotherapy*. 2013;5(5):437–440. doi: 10.2217/imt.13.25
- Mashayekhi K, Khazaie K, Faubion WA Jr, Kim GB. Biomaterial-enhanced treg cell immunotherapy: a promising approach for transplant medicine and autoimmune disease treatment. *Bioact Mater*. 2024;37:269–298. doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.03.030 EDN: GGCCEK
- Yang J, Bae H. Drug conjugates for targeting regulatory T cells in the tumor microenvironment: guided missiles for cancer treatment. *Exp Mol Med*. 2023;55(9):1996–2004. doi: 10.1038/s12276-023-01080-3 EDN: CRZRGY
- Jacob J, Nadkarni S, Volpe A, et al. Spatiotemporal in vivo tracking of polyclonal human regulatory T cells (tregs) reveals a role for innate immune cells in treg transplant recruitment. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020;20:324–336. doi: 10.1016/j.omtm.2020.12.003 EDN: VRSWCU
- Sharif-Paghaleh E, Sunassee K, Tavaré R, et al. In vivo SPECT reporter gene imaging of regulatory T cells. *PLoS One*. 2011;6(10):e25857. doi: 10.1371/journal.pone.0025857
- Pavillon N, Lim EL, Tanaka A, et al. Non-invasive detection of regulatory T cells with Raman spectroscopy. *Sci Rep*. 2024;14(1):14025. doi: 10.1038/s41598-024-64536-0 EDN: EKFUKE
- Hunger J, Schregel K, Boztepe B, et al. In vivo nanoparticle-based T cell imaging can predict therapy response towards adoptive T cell therapy in experimental glioma. *Theranostics*. 2023;13(15):5170–5182. doi: 10.7150/thno.87248 EDN: AHSTLJ
- Orecchioni M, Bedognetti D, Sgarrella F, et al. Impact of carbon nanotubes and graphene on immune cells. *J Transl Med*. 2014;12:138. doi: 10.1186/1479-5876-12-138 EDN: DBVAQP
- Giang S, Horwitz DA, Bickerton S, La Cava A. Nanoparticles engineered as artificial antigen-presenting cells induce human CD4⁺ and CD8⁺ tregs that are functional in humanized mice. *Front Immunol*. 2021;12:628059. doi: 10.3389/fimmu.2021.628059 EDN: QCDJYQ
- Gamrad L, Rehbock C, Westendorf AM, et al. Efficient nucleic acid delivery to murine regulatory T cells by gold nanoparticle conjugates. *Sci Rep*. 2016;6:28709. doi: 10.1038/srep28709 EDN: WQKNIP
- Safina I, Al Sudani ZAN, Hashoosh A, et al. Gold nanorods enhance different immune cells and allow for efficient targeting of CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory cells. *PLoS One*. 2021;16(8):e0241882. doi: 10.1371/journal.pone.0241882 EDN: EHRRUG
- Capurso NA, Look M, Jeanbart L, et al. Development of a nanoparticulate formulation of retinoic acid that suppresses Th17 cells and upregulates regulatory T cells. *Self Nonself*. 2010;1(4):335–340. doi: 10.4161/self.1.4.13946
- Park J, Gao W, Whiston R, et al. Modulation of CD4⁺ T lymphocyte lineage outcomes with targeted, nanoparticle-mediated cytokine delivery. *Mol Pharm*. 2011;8(1):143–152. doi: 10.1021/mp100203a
- Sun X, Chen X, Ni Y, et al. Latexin (LXN) enhances tumor immune surveillance in mice by inhibiting Treg cells through the macrophage exosome pathway. *Int J Biol Macromol*. 2025;289:138822. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.138822 EDN: AWWXDW
- Jaramillo-Ruiz D, De La Mata FJ, Gómez R, et al. Nanotechnology as a new therapeutic approach to prevent the HIV-infection of treg cells. *PLoS One*. 2016;11(1):e0145760. doi: 10.1371/journal.pone.0145760
- Xie M, Li C, She Z, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles regulate acquired immune response of lupus mouse in vitro. *Sci Rep*. 2022;12(1):13101. doi: 10.1038/s41598-022-17331-8 EDN: LCYIRH
- Yu S, Chen X, Liu Y, et al. Exosomes derived from stem cells from the apical papilla alleviate inflammation in rat pulpitis by upregulating regulatory T cells. *Int Endod J*. 2022;55(5):517–530. doi: 10.1111/iej.13721 EDN: AONUQP
- Serrano A, Casares N, Trocóniz IF, et al. Foxp3 inhibitory peptide encapsulated in a novel CD25-targeted nanoliposome promotes efficient tumor regression in mice. *Acta Pharmacol Sin*. 2025;46(1):171–183. doi: 10.1038/s41401-024-01338-0 EDN: RLWFDQ
- Mangal JL, Inamdar S, Suresh AP, et al. Short term, low dose alpha-ketoglutarate based polymeric nanoparticles with methotrexate reverse rheumatoid arthritis symptoms in mice and modulate T helper cell responses. *Biomater Sci*. 2022;10(23):6688–6697. doi: 10.1039/d2bm00415a EDN: FUNZIM

31. Zhu X, Tang W, Fan Z, et al. Bilirubin nanoparticles modulate Treg/Th17 cells and functional metabolism of gut microbiota to inhibit lung adenocarcinoma. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2025;1871(3):167641. doi: 10.1016/j.bbadis.2024.167641 EDN: HAJCRR
32. Ou W, Jiang L, Thapa RK, et al. Combination of NIR therapy and regulatory T cell modulation using layer-by-layer hybrid nanoparticles for effective cancer photoimmunotherapy. *Theranostics.* 2018;8(17):4574–4590. doi: 10.7150/thno.26758
33. Li SY, Liu Y, Xu CF, et al. Restoring anti-tumor functions of T cells via nanoparticle-mediated immune checkpoint modulation. *J Control Release.* 2016;231:17–28. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.01.044
34. Zhang J, Liu D, Liu J, et al. Hybrid spherical nucleotide nanoparticles can enhance the synergistic anti-tumor effect of CTLA-4 and PD-1 blockades. *Biomater Sci.* 2020;8(17):4757–4766. doi: 10.1039/d0bm00908c EDN: USSHJS
35. Varanasi SM, Gulani Y, Rachamalla HK, et al. Neuropilin-1: a multifaceted target for cancer therapy. *Curr Oncol.* 2025;32(4):203. doi: 10.3390/curroncol32040203 EDN: QKLHOS
36. Ou W, Thapa RK, Jiang L, et al. Regulatory T cell-targeted hybrid nanoparticles combined with immuno-checkpoint blockage for cancer immunotherapy. *J Control Release.* 2018;281:84–96. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.05.018 EDN: NWSCSC
37. Sacchetti C, Rapini N, Magrini A, et al. In vivo targeting of intratumor regulatory T cells using PEG-modified single-walled carbon nanotubes. *Bioconjug Chem.* 2013;24(6):852–858. doi: 10.1021/bc400070q

ОБ АВТОРАХ

*** Заморина Светлана Анатольевна**, д-р биол. наук;
адрес: Россия, 614081, Пермь, ул. Голева, д. 13;
ORCID: 0000-0002-6474-1487;
eLibrary SPIN: 3579-1451;
e-mail: zamorina.sa@gmail.com

Девяткова Ксения Олеговна;
ORCID: 0009-0008-3879-1879;
e-mail: xdevyatova@gmail.com

Усанина Дарья Игоревна;
ORCID: 0000-0003-0436-0890;
eLibrary SPIN: 1225-0890;
e-mail: usanina_d@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Svetlana A. Zamorina**, Dr. Sci. (Biology);
address: 13 Goleva st, Perm, Russia, 614081;
ORCID: 0000-0002-6474-1487;
eLibrary SPIN: 3579-1451;
e-mail: zamorina.sa@gmail.com

Kseniya O. Devyatova;
ORCID: 0009-0008-3879-1879;
e-mail: xdevyatova@gmail.com

Darya I. Usanina;
ORCID: 0000-0003-0436-0890;
eLibrary SPIN: 1225-0890;
e-mail: usanina_d@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author