

© Team of authors, 2023 / © Коллектив авторов, 2023

Fundamental and applied research of the Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin on the development of methods for the treatment of diseases of the head and neck

I.V. Reshetov^{1,2,3}, Yu.S. Romanko^{1,2}

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia;

²Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia;

³Moscow Witte University, Moscow, Russia;

Contact: Romanko Yuri Sergeevich – e-mail: ad_astrum2000@mail.ru

Фундаментальные и прикладные исследования Института кластерной онкологии имени Л.Л. Левшина по разработке методов лечения заболеваний головы и шеи

И.В. Решетов^{1,2,3}, Ю.С. Романко^{1,2}

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия

²Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА РФ, Москва, Россия

³ЧОУВО «МУ им. С.Ю. Витте», Москва, Россия

Контакты: Романко Юрий Сергеевич – e-mail: ad_astrum2000@mail.ru.

以L.L.Levshin命名的集群肿瘤研究所关于开发头颈部疾病治疗方法的基础和应用研究

I.V. Reshetov^{1,2,3}, Yu.S. Romanko^{1,2}

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia;

²Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia;

³Moscow Witte University, Moscow, Russia

通讯作者: Romanko Yuri Sergeevich – e-mail: ad_astrum2000@mail.ru

Doi: 10.25792/HN.2023.11.2.81-91

Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin of the First Moscow State Medical University (Institute) is the assignee of the first oncological Institute in Europe – Institute named after Morozov for the Treatment of Tumors of the Imperial Moscow University. Currently, the Institute is a university experimental - clinical cluster, which conducts multilateral research in the field of biology and medicine.

The publication is an overview of the main results of the Institute as part of the implementation of work on the state assignment in 2020–2021. In the field of experimental and clinical development of new methods for the treatment of various diseases of the head and neck.

So, within the state task, a study was conducted that demonstrated the high efficiency of replacing jaw defects using 3D printing and the feasibility of further clinical research in this direction.

A study was made of cancer biomarkers derived from the tumor tissue microenvironment (TME), with particular attention to the extracellular matrix (ECM) and its products of activity and degradation. ECM-associated extracellular vesicles, ECM biomechanical characteristics, and ECM-derived biomarkers predictive of response to immunotherapy were studied. ECM has been shown to be a critical factor in malignant tumors. It is recommended that ECM-derived biomarkers be included in diagnostic and prognostic marker panels in the clinic.

It is shown that the use of modern systems of THz spectroscopy and visualization opens up new possibilities in the label-free diagnosis of tumors, the treatment of cancer and inflammatory diseases. Models have been developed to fully describe the interaction of a THz wave with human brain tissues within the framework of classical electrodynamics, which is important for future research in the field of THz tumor neurodiagnosis. The need for a systematic study of various modes of THz irradiation of tissues and cells, including continuous and pulsed radiation, different powers, number and duration of exposure cycles, is emphasized.

Liposomes containing MAN α 1-2MAN-PEG-DOPE were first tested as a nanocarrier DNA vaccine in cattle as a prophylactic against bovine herpes-1 (BoHV-1) infection. The proposed method increases immunogenicity and leads to long-term immunity.

A dendritic cell (DC) targeting strategy has been proposed that uses a specific receptor known as DC-SIGN with its ability to bind α 1,2-mannobiase, which is present at the ends of oligosaccharides in some viruses, bacteria and other pathogens.

The Digital Display Precision Predictor (DDPP) algorithm is presented, aimed at identifying transcriptomic predictors of treatment outcome. Transcriptomic analysis, based on comparisons between tumor and normal tissue, compared with genomic analysis alone increased the number of patients eligible for targeted therapy by about a third.

Work has been carried out to study the activation of neutrophils as an important therapeutic target in the treatment of cancer, and the use of neutrophils or neutrophil membrane vesicles as drug delivery and targeting vehicles.

It has been shown that lipid-based nanocarriers can open up many opportunities to overcome the limitations of cell therapy and be used to deliver appropriate growth factors to the site of tissue damage and create conditions conducive to cell regeneration.

Delivery of therapeutic agents to brain tissue is one of the most important problems in medicine. The use of transferrin, a protein, is promising for activating the surface of nanoparticles in order to direct them to the brain.

An analysis was made of the use of polymer micelles in the targeted delivery of anticancer drugs, gene therapy, and diagnostic agents.

The advantages of dendrimers, a unique drug delivery system, are analyzed: efficient loading of therapeutic and imaging materials, desired delivery, universal choice of the route of administration, monodisperse system, improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profiling.

Lipid nanoparticles, dynamic polyconjugates, GalNAc-siRNA conjugates, exosomes, and erythrocyte systems have been reviewed, demonstrating efficient siRNA delivery to cancer cells.

The combination of salinomycin and paclitaxel delivered by a liposomal preparation modified with mAb 2C5 has been demonstrated to have high antitumor efficacy.

The effectiveness of cell-penetrating peptides (CPPs) in delivering drugs and genes (siRNA, pDNA) to tumor sites to combat drug resistance was analyzed.

An experimental study was made of the effectiveness of direct electrical stimulation of the posterior cricoarytenoid muscle for controlled opening of the glottis. Neurostimulation has a great potential for stimulating the human larynx.

The efficiency of transplantation of parietal cells obtained from the olfactory lining of the nose of rats and humans on changing the size of post-traumatic spinal cord cysts has been established.

The pathways and profiles of DNA expression in uveal melanoma have been determined, which will contribute to the creation of prognostic models that can lead to an improvement in the prognosis for patients with this disease.

The effectiveness of cell-penetrating peptides (CPPs) in delivering drugs and genes (siRNA, pDNA) to tumor sites to combat drug resistance was analyzed.

An experimental study was made of the effectiveness of direct electrical stimulation of the posterior cricoarytenoid muscle for controlled opening of the glottis. Neurostimulation has a great potential for stimulating the human larynx.

The transplantation of ensheathing cells obtained from the olfactory lining of the nose of rats and humans was found to be effective in changing the size of post-traumatic spinal cord cysts.

The pathways and profiles of DNA expression in uveal melanoma have been determined, which will contribute to the creation of prognostic models that can lead to an improvement in the prognosis for patients with this disease.

The accumulation of methylene blue both in various tissues and in immune cells has been established, which indicates a potential correction of the immune response in patients with COVID-19 and a change in the macrophage phenotype, which can be achieved by deactivating inflammatory macrophages in tissues using red laser radiation.

When modeling septoplasty, a change in heart rate variability, an increase in the concentration of corticosterone in the blood plasma in rats was established. As a result of a comparative analysis of the effect of septoplasty and modeling of sinus lift in rats on changes in the frequency domain of heart rate variability were established an increase in the activity of the sympathetic nervous system and a shift in metabolism under the influence of postoperative inflammation.

Based on the studies, it was found that photobiomodulation therapy after septoplasty shows better results compared to the standard rehabilitation of patients after septoplasty: it helps to reduce the severity of pain and inflammatory response to surgical stress and leads to less pronounced changes in the autonomic nervous system in response to surgical stress.

A separate staging system for oropharyngeal cancer associated with human papillomavirus is considered.

The advantages of three-dimensional (3D) surface scanning over ultrasound during preoperative planning are shown, especially in "difficult" areas of the face.

Data were obtained on the three-dimensional course of the angular artery within the nasolabial sulcus depending on age, sex and body mass index. With age, the depth and lateral distance between the arteries and sulci decreases significantly, and therefore there is no guaranteed safe place in the midface for minimally invasive procedures. The results of the study will help improve safety in minimally invasive treatments.

Provided objective evidence of antagonistic skin movement between the medial and lateral midface. The functional border, identified by the 3D image, corresponds to the anatomical location of the ligament line.

When studying the relationship of forehead fascial anatomy with the effectiveness of treatment with neuromodulators, it was found that the deep injection technique leads to a better result.

The effectiveness of laser-induced fluorescent diagnostics and photodynamic therapy with sublingual administration of 5-ALA to patients in the treatment of precancerous lesions of the oral cavity and larynx has been demonstrated.

Key words: 3D printing of a jaw implant, cancer biomarkers, THz irradiation of tissues and cells, vaccine, DC-SIGN, neutrophil activation, cell therapy, lipid-based nanocarriers, liposomes, transferrin, polymer micelles, nanopreparations, peptides, neurostimulation, parietal cell transplantation, DNA expression pathways and profiles, uveal melanoma, methylene blue, COVID-19, laser radiation, heart rate variability, photobiomodulation therapy, septoplasty, thyroidectomy, oropharyngeal cancer, HPV, 3D surface scanning, facial artery, fluorescent diagnostics, photodynamic therapy, 5-ALA

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study

For citation: Reshetov I.V., Romanko Yu.S. Fundamental and applied research of the Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin on the development of methods for the treatment of diseases of the head and neck. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(2):81–91

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Публикация представляет собой обзор основных результатов Института в рамках выполнения работ по государственному заданию в 2020–2021 гг. в области экспериментальной и клинической разработки новых методов лечения различных заболеваний головы и шеи. Так, в рамках государственного задания было проведено исследование, которое продемонстрировало высокую эффективность замещения дефектов челюстей с использованием 3D-печати. Проведено исследование биомаркеров рака, полученных из микроокружения опухолевой ткани (ТМЕ), с особым вниманием к внеклеточному матриксу (ЕСМ) и продуктам его деятельности и деградации. Изучены внеклеточные везикулы, ассоциированные с ЕСМ, биомеханические характеристики ЕСМ и полученные из ЕСМ биомаркеры, прогнозирующие ответ на иммунотерапию. Показано, что использование современных систем ТГц-спектроскопии и визуализации открывает новые возможности в безметочной диагностике опухолей, терапии рака и воспалительных заболеваний. Липосомы, содержащие MAN α 1-2MAN-PEG-DOPE, были впервые протестированы в качестве наноносителя ДНК-вакцины на крупном рогатом скоте в качестве профилактического средства против инфекции бычьего герпеса-1. Предложена стратегия нацеливания на дендритные клетки, которая использует преимущества специфического рецептора, известного как DC-SIGN, с его способностью связывать α 1,2-маннобиозу, которая присутствует на концах олигосахаридов в некоторых вирусах, бактериях и других патогенах. Представлен алгоритм Digital Display Precision Predictor (DDPP), направленный на выявление транскриптомных предикторов исхода лечения. Проведена работа по изучению активации нейтрофилов как важной мишени терапии при лечении рака, и использованию нейтрофилов или везикул нейтрофильных мембран в качестве средств доставки и нацеливания лекарственных препаратов. Показано, что наноносители на основе липидов могут открыть множество возможностей для преодоления ограничений клеточной терапии, и быть использованы для доставки соответствующих факторов роста к месту повреждения тканей и создания условий, способствующих регенерации клеток.

Доставка терапевтических средств в ткани головного мозга является одной из важнейших проблем в медицине. Отмечается перспективность использования трансферрина – белка для активации поверхности наночастиц с целью направления их в головной мозг. Проведен анализ использования полимерных мицелл для адресной доставки противоопухолевых препаратов, генной терапии и диагностических агентов. Проанализированы преимущества дендримеров – уникальной системы доставки лекарств с эффективной загрузкой терапевтических и визуализирующих материалов. Были рассмотрены липидные наночастицы, динамические поликонъюгаты, конъюгаты GalNAc-siRNA, экзосомы и системы эритроцитов, продемонстрировавшие эффективную доставку миРНК в раковые клетки. Продемонстрировали высокую противоопухолевую эффективность комбинации салиномицина и паклитаксела, доставляемой липосомальным препаратом, модифицированным mAb 2C5. Проанализирована эффективность проникающих в клетку пептидов (CPP) по доставке лекарств и генов (siRNA, pDNA) к участкам опухоли для борьбы с лекарственной устойчивостью. Проведено экспериментальное изучение эффективности прямой электрической стимуляции задней перстнечерпаловидной мышцы на контролируемое открытие голосовой щели. Отмечен большой потенциал нейростимуляции для активизации гортани человека.

Установлена эффективность трансплантации обкладочных клеток, полученных из обонятельной выстилки носа крыс и человека, на изменение размеров посттравматических кист спинного мозга.

Определены пути и профили экспрессии ДНК при увеальной меланоме, что будет способствовать созданию прогностических моделей, которые могут привести к улучшению прогноза для пациентов с данным заболеванием.

Установлено накопление метиленового синего как в различных тканях, так и в иммунных клетках, что указывает на потенциальную коррекцию иммунного ответа у больных COVID-19 и изменение в фенотипе макрофагов, которое может быть достигнуто путем дезактивации воспалительных макрофагов в тканях с использованием лазерного излучения красного спектрального диапазона.

При проведении моделирования септопластики установлено изменение variability сердечного ритма (BCR), повышение концентрации кортикостерона в плазме крови у крыс. В результате сравнительного анализа влияния септопластики и моделирования синус-лифтинга у крыс на изменения в частотной области BCR установлено повышение активности симпатической нервной системы и сдвиг обмена веществ под влиянием послеоперационного воспаления.

На основании проведенных исследований установлено, что фотобиомодуляционная терапия после септопластики показывает лучшие результаты по сравнению со стандартной реабилитацией пациентов после септопластики.

Рассмотрена отдельная система стадирования рака ротоглотки, связанного с вирусом папилломы человека. Показаны преимущества трехмерного (3D) поверхностного сканирования перед ультразвуковым исследованием во время предоперационного планирования, особенно в «сложных» областях лица.

Получены данные о трехмерном ходе угловой артерии в пределах носогубной борозды в зависимости от возраста, пола и индекса массы тела. Предоставлены объективные доказательства антагонистического движения кожи между медиальной и латеральной средней частью лица. Функциональная граница, идентифицированная с помощью 3D-изображения, соответствует анатомическому расположению линии связок. При изучении связи фасциальной анатомии лба с эффективностью лечения нейромодуляторами установили, что техника глубокой инъекции приводит к лучшему результату.

Продемонстрирована эффективность лазерно-индуцированной флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с сублингвальным введением 5-АЛК больным при лечении предраковых поражений полости рта и гортани.

Ключевые слова: рак ротоглотки, увеальная меланома, биомаркеры рака, клеточная терапия, нейростимуляция, фотобиомодуляционная терапия, септопластика, тиреоидэктомия, флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Решетов И.В., Романко Ю.С. **Фундаментальные и прикладные исследования Института кластерной онкологии имени Л.Л. Левшина по разработке методов лечения заболеваний головы и шеи. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2023;11(2):81–91**

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

以莫斯科国立第一医科大学的L.L.Levshin命名的集群肿瘤研究所是欧洲第一个肿瘤研究所的受让人，该研究所以莫斯科帝国大学的Morozov命名，用于治疗肿瘤。目前，该研究所是一个大学实验-临床集群，在生物学和医学领域进行多边研究。

该出版物概述了该研究所的主要成果，作为2020–2021年国家任务实施工作的一部分。在实验和临床领域开发治疗各种头颈部疾病的新方法。

因此，在国家任务范围内，进行了一项研究，证明了使用3D打印替换颌骨缺陷的高效性，以及在这一方向上进行进一步临床研究的可行性。

对来自肿瘤组织微环境（TME）的癌症生物标记物进行了研究，特别关注细胞外基质（ECM）及其活性和降解产物。研究了ECM相关的细胞外小泡、ECM生物力学特征和ECM衍生的生物标志物对免疫疗法反应的预测。ECM已被证明是恶性肿瘤的关键因素。建议将ECM衍生的生物标志物纳入临床诊断和预后标志物小组。

研究表明，现代太赫兹光谱和可视化系统的使用为肿瘤的无标签诊断、癌症和炎症疾病的治疗开辟了新的可能性。在经典电动力学的框架内，已经开发了模型来充分描述太赫兹波与人脑组织的相互作用，这对太赫兹肿瘤神经诊断领域的未来研究很重要。强调了对组织和细胞的各种太赫兹辐射模式进行系统研究的必要性，包括连续和脉冲辐射、不同的功率、暴露周期的数量和持续时间。

首次在牛身上测试了含有MAN α 1-2MAN-PEG-DOPE的脂质体作为纳米载体DNA疫苗，以预防牛疱疹病毒-1（BoHV-1）感染。所提出的方法增加了免疫原性并导致长期免疫。

已经提出了一种树突状细胞（DC）靶向策略，该策略使用一种称为DC-SIGN的特异性受体，该受体能够结合 α 1,2-甘露酶，该酶存在于一些病毒、细菌和其他病原体的寡糖末端。

提出了数字显示精确预测（DDPP）算法，旨在识别治疗结果的转录组预测因子。基于肿瘤和正常组织之间比较的

转录组分析, 与单独的基因组分析相比, 符合靶向治疗条件的患者数量增加了约三分之一。

已开展工作, 研究中性粒细胞活化作为治疗癌症的重要治疗靶点, 以及中性粒细胞或中性粒细胞膜泡作为药物递送和靶向载体的使用。

研究表明, 基于脂质的纳米载体可以提供许多机会来克服细胞治疗的局限性, 并用于将适当的生长因子输送到组织损伤部位, 并创造有利于细胞再生的条件。

将治疗剂输送到脑组织是医学中最重要的问题之一。转铁蛋白(一种蛋白质)的使用有望激活纳米颗粒的表面, 将其引导到大脑中。

分析了聚合物胶束在抗癌药物、基因治疗和诊断剂的靶向递送中的应用。

分析了树枝状大分子这一独特的药物递送系统的优势: 有效装载治疗和成像材料, 所需的递送, 给药途径的普遍选择, 单分散系统, 改进的药代动力学和药效学分析。

综述了脂质纳米粒、动态多结合物、GalNAc-siRNA结合物、外泌体和红细胞系统, 证明了siRNA对癌症细胞的有效传递。

通过用mAb 2C5修饰的脂质体制剂递送的盐霉素和紫杉醇的组合已被证明具有高的抗肿瘤功效。

分析了细胞穿透肽(CPPs)向肿瘤部位递送药物和基因(siRNA、pDNA)以对抗耐药性的有效性。

对直接电刺激环杓后肌控制声门开放的有效性进行了实验研究。神经刺激在刺激人类喉部方面具有巨大的潜力。

已经确定了从大鼠和人类鼻子嗅觉衬里获得的顶叶细胞移植对改变创伤后脊髓囊肿大小的有效性。

葡萄膜黑色素瘤中DNA表达的途径和特征已经确定, 这将有助于建立预后模型, 从而改善该疾病患者的预后。

分析了细胞穿透肽(CPPs)向肿瘤部位递送药物和基因(siRNA、pDNA)以对抗耐药性的有效性。

对直接电刺激环杓后肌控制声门开放的有效性进行了实验研究。神经刺激在刺激人类喉部方面具有巨大的潜力。

从大鼠和人类鼻子的嗅鞘中获得的鞘细胞移植被发现可以有效地改变创伤后脊髓囊肿的大小。

葡萄膜黑色素瘤中DNA表达的途径和特征已经确定, 这将有助于建立预后模型, 从而改善该疾病患者的预后。

亚甲基蓝在各种组织和免疫细胞中的积累已经确定, 这表明新冠肺炎患者的免疫反应可能得到纠正, 巨噬细胞表型发生改变, 这可以通过使用红色激光辐射使组织中的炎性巨噬细胞失活来实现。

在建立隔膜成形术模型时, 建立了大鼠心率变异性的变化, 即血浆中皮质酮浓度的增加。通过比较分析大鼠鼻中隔成形术和鼻窦抬高模型对心率变异性频域变化的影响, 确定了术后炎症影响下交感神经系统活动的增加和代谢的变化。

基于这些研究, 研究发现, 与患者在鼻中隔成形术后的标准康复相比, 鼻中隔成形后的光生物调节疗法显示出更好的效果: 它有助于降低对手术压力的疼痛和炎症反应的严重程度, 并导致自主神经系统对手术压力反应的变化不那么明显。

考虑建立与人乳头瘤病毒相关的口咽癌症的单独分期系统。

在术前计划中, 三维(3D)表面扫描比超声波扫描的优势得到了展示, 尤其是在面部的“困难”区域。

根据年龄、性别和体重指数, 获得了鼻唇沟内角动脉的三维路线数据。随着年龄的增长, 动脉和脑沟之间的深度和横向距离显著减小, 因此微创手术无法保证面中部的安全位置。这项研究的结果将有助于提高微创治疗的安全性。

提供了中间面内侧和外侧之间对抗性皮肤运动的客观证据。由3D图像识别的功能边界对应于韧带线的解剖位置。

在研究前额筋膜解剖结构与神经调节剂治疗效果的关系时, 发现深度注射技术可以获得更好的效果。

已证明激光诱导荧光诊断和光动力治疗对患者舌下给予5-ALA治疗口腔和喉部癌前病变的有效性。

关键词: 颌骨植入物的3D打印、癌症生物标记物、组织和细胞的THz照射、疫苗、DC-SIGN、中性粒细胞激活、细胞治疗、脂质体纳米载体、脂质体、转铁蛋白、聚合物胶束、纳米制剂、肽、神经刺激、壁细胞移植、DNA表达途径和剖面、葡萄膜黑色素瘤、亚甲基蓝、新冠肺炎、激光辐射、, 心率变异性、光生物调节疗法、隔膜成形术、甲状腺切除术、口咽癌症、HPV、3D表面扫描、面部动脉、荧光诊断、光动力疗法、5-ALA

利益冲突: 作者没有利益冲突需要声明。

基金: 这项研究没有资金

引用: Reshetov I.V., Romanko Yu.S. Fundamental and applied research of the Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin on the development of methods for the treatment of diseases of the head and neck. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(2):81–91

作者负责所提供数据的独创性, 以及发布说明性材料的可能性——表格、图纸、患者照片。

Институт кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина Первого Московского государственного медицинского университета (Институт) является правопреемником первого онкологического института Европы – Института им. Морозовых для лечения опухолей Императорского Московского университета. В настоящее время Институт представляет собой университетский экспериментально-клинический кластер, в котором проводятся многосторонние исследования в различных областях биологии и медицины.

Публикация представляет собой обзор основных результатов Института в рамках выполнения работ по государственному заданию в 2020–2021 гг. в области экспериментальной и клинической разработки новых методов лечения различных заболеваний головы и шеи.

Исследования в биоинженерии

Проведено изучение последовательного замещения дефектов челюстей с помощью 3D-печати. По предварительно изготовленным шаблонам с помощью 3D-дизайна и прототипирования пьезохирургическим методом создали дефекты в латеральной области нижней челюсти баранов. Полученные способом послойного наплавления (FDM – fusingdeposition modeling) пластиковые имплантаты фиксировали титановыми винтами к телу челюсти для замещения дефекта челюсти. Через временной интервал пластиковые имплантаты заменили титановыми имплантатами, которые получили способом селективного лазерного спекания (SLS – selective laser sintering) с использованием 3D-принтера. Морфологические исследования тканей перимплантационной зоны выявили признаки остео- и фиброостеоинтеграции. Данная работа показывает целесообразность проведения дальнейших клинических исследований по замещению дефектов челюстей с использованием 3D-печати [1].

Исследования в экспериментальной медицине

Опухолевые биомаркеры уже доказали клиническую ценность и стали неотъемлемой частью лечения рака. В патогенезе рака участвует микроокружение опухолевой ткани (TME – the tumor tissue microenvironment), которое включает внеклеточный матрикс (ECM – extracellular matrix), сигнальные молекулы, иммунные и стромальные клетки, а также прилежащие неопухолевые ткани. Биомаркеры, полученные из TME, имеют множество клинических применений. Проведено исследование биомаркеров рака, полученных из TME, с особым вниманием к ECM и продуктам его деятельности и деградации, изучены внеклеточные везикулы (extracellular vesicles), ассоциированные с ECM, биомеханические характеристики ECM и полученные из ECM биомаркеры, прогнозирующие ответ на иммунотерапию. Указывается на клиническую полезность для персонализированной терапии трехмерных моделей клеточных культур *in vitro* и *ex vivo*, включающих TME. Исследование показало, что ECM является критическим фактором злокачественных новообразований и биомаркеры, полученные из ECM, должны быть включены в клинической практике в диагностические и прогностические панели маркеров [2].

С быстрым развитием терагерцовых (ТГц) технологий появляются достаточно портативные и эргономичные системы ТГц-спектроскопии и визуализации, что подталкивает исследовательские и инженерные усилия к применению ТГц-технологий

в биологии и медицине. Высокая чувствительность ТГц-волн к содержанию и состоянию тканевой воды открывает новые возможности в таких областях, как безметочная диагностика злокачественных и доброкачественных новообразований различной нозологии и локализации и даже терапия рака и воспалительных заболеваний. Отражены достижения в терагерцовой технологии и инновационные ТГц приборы и методы их применения в биологии и медицине [3].

Так, ТГц-технология предлагает новые возможности интраоперационной нейрордиagnostики. Недавно был достигнут значительный прогресс в изучении глиом головного мозга и интактных тканей, что подчеркивает потенциал ТГц-технологии в интраоперационном определении границ опухоли. Однако отсутствие физических моделей, описывающих ТГц диэлектрическую проницаемость здоровых и патологических тканей головного мозга, сдерживает дальнейшее продвижение в этой области. В настоящей работе был проанализирован *ex vivo* ТГц диэлектрический отклик тканей мозга человека с использованием релаксационных моделей комплексной диэлектрической проницаемости. Диэлектрический отклик тканей был параметризован парой дебаевских релаксаторов и парой передемпфированных осцилляторов (с использованием двойной модели Дебая – DD и двойной модели передемпфированного осциллятора Лоренца – DO). Обе модели точно воспроизводят экспериментальные кривые для интактных тканей и глиом. Полученные результаты хорошо согласовываются с ранее опубликованными данными, подтверждая, что вода является основной эндогенной меткой опухолей головного мозга в терагерцовом диапазоне. Разработанные модели могут быть использованы для полного описания взаимодействия ТГц-волны с тканями головного мозга человека в рамках классической электродинамики, что весьма важно для дальнейших исследований и разработок в области ТГц-нейрордиagnostики опухолей [4].

Но, несмотря на привлекательность ТГц-технологии для медицинской диагностики и терапии, знания о безопасных пределах воздействия ТГц-излучения все еще весьма ограничены. Необходимо систематически изучать различные режимы ТГц-облучения тканей и клеток, в т.ч. непрерывное и импульсное излучение, различные мощности, число и продолжительность циклов воздействия. В работе в области воздействия на клетки ТГц-излучения обобщены современные знания, которые открывают путь к разработке стандартов безопасности ТГц-излучения и его терапевтического применения [5].

Липосомы, содержащие MAN α 1-2MAN-PEG-DOPE, были впервые протестированы в качестве наноносителя ДНК-вакцины на крупном рогатом скоте в качестве профилактического средства против инфекции бычьего герпеса-1 (BoHV-1). Результаты исследования демонстрируют, что нацеливание на дендритные клетки с использованием липосом, декорированных MAN α 1-2MAN, может повышать иммуногенность, что приводит к длительному иммунитету. Эти результаты открывают новые перспективы для разработки вакцин для борьбы с ринотрахеитом крупного рогатого скота [6].

Охарактеризовано производное α 1',2-маннобиозы, являющееся ключевым в платформе нановакцин. Предложенная стратегия нацеливания на дендритные клетки (DC) использует преимущества специфического рецептора DC-SIGN, с его способностью связывать α 1,2-маннобиозу, которая присутствует на концах олигосахаридов в некоторых вирусах, бактериях и других патогенах. Показано особенное нацеливание специфического рецептора, известного как DC-SIGN, декорированных

мицелл, инкубированных с клеточной линией Raji/DC-SIGN, и поглощение целевых липосом, которое имело место в DC человека, крупного рогатого скота, мышей и костистых рыб *in vitro*. Результаты работы открывают возможность использования этой наноплатформы для разработки новых вакцин для человека [7].

Расширяющееся применение таргетной терапии требует разработки комбинаторных биомаркеров для стратификации пациентов и выбора метода лечения. Это требует одновременного исследования нескольких генов, чтобы учесть сложность механизмов, которые управляют чувствительностью к лекарствам и предсказывают клинические исходы. Представленный в исследовании алгоритм DDPP (Digital Display Precision Predictor) направлен на выявление транскриптомных предикторов исхода лечения. Продемонстрировано соответствие между наблюдаемой и прогнозируемой DDPP и выживаемостью без прогрессирования ($r=0,9$; $p=0,015$) для пациентов, получавших эверолипус. DDPP предлагает возможность изменить выбор лечения пациентов с помощью независимого от опухоли и лечения предиктора исходов терапии (длительность выживаемости без прогрессирования). Исследование показало, что транскриптомный анализ, основанный на сравнении опухоли и нормальной ткани, осуществим и по сравнению с одним геномным анализом увеличил примерно на треть число пациентов, которым можно подобрать таргетную терапию [8].

Активация нейтрофилов необходима для защиты от микробной инфекции. Это свойство может быть использовано в качестве режима терапии для лечения рака. Нейтрофилы имеют противоречивые двойные функции при раке как промотора или ингибитора опухоли. Доставка лекарств на основе нейтрофилов привлекла повышенное внимание в доклинических моделях. В исследовании указывается на различные компоненты нейтрофилов, противоречивую функцию нейтрофилов и активацию нейтрофилов как важной мишени терапии для лечения рака, а также использование нейтрофилов или везикул нейтрофильных мембран в качестве средств доставки и нацеливания лекарственных препаратов [9].

В настоящее время регенеративная медицина основана в основном на тканевой инженерии и терапии стволовыми клетками. Хотя стволовые клетки можно получить, но использовать их в лечебных целях путем пересадки подготовленных клеток невозможно. Клетки и другие клеточные методы лечения не являются полностью эффективными, если не может быть создана среда, способствующая их пролиферации и дифференцировке. Остается потребность в разработке стратегий, которые могут обеспечить контроль окружающей среды, таких как системы доставки. Разработка этих стратегий должна внести существенный вклад в развитие регенеративных технологий. Использование стволовых клеток и растворимых факторов, доставляемых специфическими носителями, может в будущем расширить клиническое применение регенеративной медицины. Наносистемы на основе липидов могут открыть множество возможностей для преодоления ограничений клеточной терапии. Они могут предоставить более доступные и масштабируемые технологии в области регенеративной медицины. Системы наноносителей могут быть использованы для доставки соответствующих факторов роста к месту повреждения и создания условий, способствующих регенерации клеток. У регенеративной медицины есть потенциал для того, чтобы превратиться из реактивной деятельности в профилактическую и восстановительную. После оценки плюсов и минусов систем доставки на основе липидов

и клеточной терапии комбинированный подход может лучше способствовать регенерации в месте повреждения [10].

Доставка терапевтических средств в ткани головного мозга является одной из основных проблем в невропатологии. За последние 2 десятилетия были разработаны различные системы доставки лекарственных средств для нацеливания на компоненты гематоэнцефалического барьера, включая рецептор трансферрина, трансмембранный гликопротеин, высоко экспрессируемый в эндотелии головного мозга. Перспективно использование трансферрина – белка для активации поверхности наночастиц с целью направления их поглощения в головной мозг. Молекула связана амидным линкером с пегилированным липидом, обычно используемым при получении липидных наночастиц, мицелл и липосом [11].

Полимерные мицеллы как система доставки лекарственных и диагностических агентов предлагает значительные преимущества, такие как биосовместимость, высокая эффективность загрузки, растворимость в воде, хорошая стабильность в биологических жидкостях, и это – лишь некоторые из них. Многофункциональная полимерная мицеллярная структура предлагает дополнительную возможность адаптировать свою поверхность в соответствии с клиническими потребностями. В работе представлены материалы, в которых полимерные мицеллы используются при адресной доставке противоопухолевых препаратов, генной терапии и диагностических агентов [12].

Основным недостатком, присущим большинству противоопухолевых препаратов, является отсутствие у них противоопухолевой селективности. Нанопрепараты для лечения рака, вводимые внутривенно, не выводятся почками, не могут проникать через плотные эндотелиальные соединения нормальных кровеносных сосудов и остаются на высоком уровне в плазме. Со временем концентрация нанопрепаратов в опухолях нарастает за счет эффекта ЭПР (эффект повышенной проницаемости и удерживания), достигая содержания в несколько раз выше, чем в плазме из-за отсутствия лимфодренажа. Рассмотрены успехи и перспективы нацеливания на опухоль с помощью эффекта ЭПР для лечения рака [13].

Дендримеры составляют особую группу макромолекул, которые сочетают в себе структурные свойства как одиночных молекул, так и длинных расширенных полимеров. Трехмерная форма дендримеров и широкие возможности использования дополнительных субстратов для их построения создают поливалентный потенциал и широкие возможности для медицинских целей. В исследовании акцентируются преимущества этой уникальной системы доставки лекарств, а именно: эффективная загрузка терапевтических и визуализирующих материалов, заданная желаемая доставка, универсальный выбор пути введения, монодисперсная система, улучшенное фармакокинетическое и фармакодинамическое профилирование [14].

РНК-интерференция (РНКи) представляет собой многообещающий терапевтический метод, использующий молекулы малых интерферирующих РНК (миРНК) для лечения рака. Хотя метод РНКи все чаще используется для клинических испытаний, системная доставка миРНК в клетки-мишени еще остается сложной задачей. Барьеры, препятствующие доставке терапевтических средств на основе миРНК и влияющие на результат лечения, должны быть преодолены в направлении уменьшения системной токсичности. Липидные наночастицы, динамические поликонъюгаты, конъюгаты GalNAc-siRNA, экзосомы и системы эритроцитов продемонстрировали потенциал для эффективной доставки миРНК в раковые клетки [15].

Проведено исследование по разработке иммунолипосомы, модифицированной моноклональным канцер-специфическим антителом (mAb) 2C5 и загруженной комбинацией двух химиотерапевтических препаратов для одновременного нацеливания на объемные раковые клетки с использованием паклитаксела и раковые стволовые клетки (CSCs) с использованием салиномицина с целью предотвращения прогрессирования рака и метастазирования. Клетки рака молочной железы (MDA-MB-231 и/или SK-BR-3) были выбраны в качестве моделей для всех испытаний *in vitro*. Были приготовлены и физически охарактеризованы липосомы, состоящие из природных фосфолипидов, совместно загруженные с салиномицином и паклитакселом. Результаты исследования продемонстрировали при лечении рака повышенную терапевтическую эффективность комбинации салиномицина и паклитаксела, доставляемой липосомальным препаратом, модифицированным mAb 2C5 [16].

Биологические барьеры препятствуют эффективной доставке лекарств и генов в целевые участки. Проникающий в клетку пептид (CPP) обладает способностью быстро интернализироваться через биологические мембраны. CPP оказался эффективным для доставки различных химиотерапевтических агентов, используемых при лечении рака. CPP может усиливать доставку лекарств к целевому участку в сочетании с пептидами, нацеленными на опухоль. CPP может быть связан с различными грузами, такими как наночастицы, мицеллы и липосомы, для доставки лекарств и генов в раковую клетку. В исследовании отмечается важность дальнейших исследований по опосредованной CPP доставке лекарств и генов (siRNA, pDNA) к участкам опухоли для борьбы с лекарственной устойчивостью [17].

В последнее время электрическая стимуляция парализованной мышцы как потенциальная терапия для восстановления функции денервированной мышечной системы обсуждалась как инновационный метод лечения пациентов с параличом гортани. Проведено экспериментальное изучение эффективности прямой электрической стимуляции задней перстнечерпаловидной мышцы на контролируемое открытие голосовой щели. Разработана новая система инструментов для контролируемой стимуляции гортанного нерва. В результате электростимуляции с приложенным током в диапазоне 0,1–3 мА и длительностью импульса 1 и 10 мс наблюдали управляемое открытие щелей голосовой щели обеих задних перстнечерпаловидных мышц, а затем сокращение обеих мышц. Проведенные исследования указывают на большой потенциал нового нейростимулятора для стимуляции гортани человека [18].

Исследовано влияние трансплантации обкладочных клеток, полученных из обонятельной выстилки носа крыс и человека, на изменение размеров посттравматических кист спинного мозга. С помощью магнитно-резонансной томографии было показано, что трансплантация этих клеток в экспериментальные посттравматические кисты приводит к достоверному уменьшению их размеров, а также полному исчезновению у подопытных крыс. Полученные данные могут свидетельствовать о регенеративных процессах в результате трансплантации обкладочных клеток. Перспектива дальнейших исследований в этой области заключается в изучении этих механизмов регенерации спинного мозга [19].

Уvealная меланома (УМ) является наиболее распространенной внутриглазной опухолью у взрослых и вызывается множественными молекулярными аномалиями. Наиболее частые мутации в GNAQ и GNA11 считаются основными движущими факторами УМ. Из-за участия GPCR во множественных моле-

кулярных сигнальных путях в работе исследованы различные последующие эффекты, которые могут вызывать такие мутации. Описаны потенциальные эффекты хромосомных аномалий и то, как потеря или увеличение определенных участков может улучшить или ухудшить прогноз. Точно определены потенциальные терапевтические мишени, которые можно было бы использовать для успешного лечения пациентов с УМ. Основываясь на понимании вышеупомянутых путей и профилей экспрессии ДНК при УМ, можно создать прогностические модели, которые могут привести к улучшению прогноза для пациентов с УМ [20].

Новые исследования с метиленовым синим (МС) показывают, что он может быть эффективным противовирусным препаратом как часть лечения COVID-19. Согласно результатам исследований, МС имеет потенциал как прямой противовирусный препарат для профилактики и лечения COVID-19 на первых этапах заболевания. Но накопление МС в различных тканях, а также иммунных клетках, не было ранее изучено. В ходе исследований были получены спектральные данные о распределении интерстициального распределения введенного препарата в эндотелиальных тканях примата. Данные о распределении МС, полученные путем спектроскопического измерения при макро- и микроуровне во время перорального введения гамадрилу, демонстрируют, что МС накапливается в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта и тканях дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной и нервной систем. Обнаружено, что МС присутствовал в значительных концентрациях в легочных и мозговых миелоидных клетках, что делает его потенциально полезным для защиты от аутоиммунного ответа (цитокинового шторма) и в качестве инструмента для коррекции функционального состояния иммунокомпетентных клеток во время лазерного облучения. Поскольку цитокиновый шторм начинается с моноцитарных клеток во время клеточных повреждений SARS-CoV-2, и, поскольку, связанные с опухолью макрофаги могут значительно изменять метаболизм опухоли, накопление МС в этих клетках указывает на то, что коррекция иммунного ответа у больных COVID-19 и изменение в фенотипе макрофагов может быть достигнуто путем дезактивации воспалительных макрофагов в тканях с МС с использованием лазерного излучения красного спектрального диапазона [21].

Изучали изменения ВСП на фоне изменения концентрации кортикостерона в плазме крови у крыс линии Вистар после хирургической травматизации перегородки носа. Исследование показало, что при проведении моделирования септопластики происходит изменение ВСП, повышение концентрации кортикостерона в плазме крови у крыс с максимумом во время хирургического вмешательства и через 1 сутки. «Плато» же формируется в период 2–4 послеоперационных дней, что совпадает с изменениями ВСП [22].

Изучали и проводили сравнительный анализ влияния септопластики и моделирования синус-лифтинга у крыс на изменения в частотной области ВСП. В раннем послеоперационном периоде низкочастотный компонент увеличивается, а высокочастотный снижается. Также увеличивается низкочастотный диапазон. Это свидетельствует о повышении активности симпатической нервной системы и сдвиге обмена веществ под влиянием послеоперационного воспаления [23].

Исследования в области клинической медицины

Результаты представленных экспериментальных исследований послужили основой для продолжения работ в данном

направлении в клинической медицине. Так, было проведено изучение эффективности фотобиомодуляционной терапии для минимизации острого болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде у пациентов после проведения септопластики. В исследование были включены 2 группы по 31 пациенту: в 1-й группе была проведена септопластика со стандартным ведением послеоперационного периода, во 2-й группе к стандартным мероприятиям послеоперационного периода добавляли фотобиомодуляционную терапию. В обеих группах оценивали ВСР и болевой синдром после септопластики. Исследование показало, что при проведении фотобиомодуляционной терапии после септопластики отмечены лучшие результаты по сравнению со стандартной реабилитацией пациентов после септопластики. Полученные данные диктуют необходимость дальнейшей разработки протоколов реабилитации пациентов после септопластики [24]. Применение фотобиомодуляционной терапии после септопластики на фоне тампонады носа способствует уменьшению выраженности болевого синдрома и воспалительной реакции на хирургический стресс и, как следствие, приводит к менее выраженным изменениям вегетативной нервной системы в ответ на хирургический стресс [25].

С учетом данных литературы, касающихся показаний к выбору тактики лечения карцином щитовидной железы низкого риска, провели изучение критериев включения и исключения, используемых для выбора пациентов с карциномами низкого риска, при выборе тех или иных подходов к лечению. Критериями включения, о которых сообщается чаще всего, были диаметр узла и гистопатологическое подтверждение типа опухоли. Наиболее частыми исключениями были метастазы в лимфатические узлы и экстратиреоидное распространение опухоли. Критерии включения и исключения существенно различались в зависимости от анализируемого терапевтического подхода. Хотя с осторожностью можно рассматривать и альтернативные терапевтические подходы при лечении карцином низкого риска, тем не менее в настоящее время открытая тиреоидэктомия остается стандартным методом лечения, с которым необходимо сравнивать все другие подходы [26].

За последние 2 десятилетия было обнаружено, что все большее число случаев рака ротоглотки связано с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Эти опухоли представляют собой биологически обособленное образование с лучшим прогнозом и отличным ответом на терапию. В связи с этим для опухолей ротоглотки, связанных с ВПЧ, рассматривается отдельная система стадирования [27].

Хирургия лицевого лоскута в значительной степени зависит от тщательного предоперационного планирования и точного хирургического выполнения. Большие возможности для повышения размерной точности перенесенных лицевых лоскутов открывают методы ультразвукового исследования и трехмерного (3D) сканирования поверхности. Провели исследование, направленное на сравнение различных методов измерения расстояний в области лица и на то, где их можно надежно использовать. Измерения расстояний с помощью 3D-сканирования поверхности показали более точные расстояния, чем ультразвуковые измерения. Трехмерное поверхностное сканирование показало явные преимущества особенно в «сложных» областях лица (в области глабеллы и губно-подбородочной борозде) [28].

Из-за артериальной сосудистой сети носогубная борозда является одной из наиболее сложных областей лица при попытке уменьшить признаки старения лица. В проведенном исследовании были получены данные о трехмерном ходе угловой

артерии в пределах носогубной борозды в зависимости от возраста, пола и индекса массы тела для повышения безопасности при минимально инвазивных методах лечения. Двусторонние многоплоскостные измерения были основаны на компьютерной томографии (КТ) черепа с контрастным усилением. Анализ полученных результатов показал, что в отличие от современных представлений угловая артерия располагается не строго подкожно по отношению к носогубной борозде, а на различной глубине и в 100% исследованных случаев – латеральнее носогубной борозды. С возрастом глубина и латеральное расстояние между артериями и бороздами значительно уменьшаются, что подчеркивает необходимость особой осторожности при осуществлении инъекций в этом месте [29].

Проведенные к настоящему времени анатомические исследования предоставили ценную информацию о двухмерном ходе углового сегмента лицевой артерии в средней части лица и его артериальных соединениях. Третье измерение (т.е. глубина артерии) охарактеризовано не столь хорошо. В проведенном исследовании описали трехмерный путь углового сегмента лицевой артерии и его связи с мимическими мышцами лица. Двустороннее расположение и глубина срединно-лицевого сегмента лицевой артерии были измерены с использованием многоплоскостного анализа КТ-изображений, полученных при КТ черепа с контрастным веществом. Представленные результаты показали высокую вариабельность течения углового сегмента лицевой артерии. Были идентифицированы различные артериальные пути, что свидетельствует о том, что в средней части лица нет гарантированно безопасного места для минимально инвазивных процедур [30].

Наше понимание функциональной анатомии лица постоянно улучшается. Но на сегодняшний день неясно, имеет ли анатомическое расположение линии связок какое-либо функциональное значение во время нормальных движений лица, таких как улыбка. В исследовании стремились определить различия в движениях лица между медиальной и латеральной частями средней части лица с помощью анализа смещения вектора кожи, полученного на основе трехмерной (3D) визуализации, а также выяснить, имеет ли линия связок как структурное, так и функциональное значение в этих движениях. Были сделаны 3D-изображения лиц добровольцев в покое и во время улыбки (тип Дюшенна). На основе полученных трехмерных изображений был проведен анализ смещения вектора кожи. Результаты исследования предоставляют объективные доказательства антагонистического движения кожи между медиальной и латеральной средней частью лица. Функциональная граница, идентифицированная с помощью 3D-изображения, соответствует анатомическому расположению линии связок [31].

К настоящему моменту описаны различия в эффективности лечения нейромодуляторами горизонтальных морщин на лбу в зависимости от глубины введения продукта. Однако знания в отношении фасциальной анатомии лба все еще остаются неполными. В исследовании изучали связь фасциальной анатомии лба с эффективностью лечения нейромодуляторами. При проведении клинического проспективного интервенционного исследования оценивали эффективность инъекций при лечении горизонтальных морщин лба. При этом инъекции выполняли неодинаково на разных сторонах лица: в одну сторону лба вводили поверхностно, помещая продукт в поверхностный жировой слой, тогда как в контралатеральную сторону вводили глубоко, ориентируясь на наднадкостничную плоскость (случайный выбор). Установлено, что техника глубокой инъекции приводит к

лучшему результату. Исследование показывает, что углубленные анатомические знания могут улучшить результаты эстетических вмешательств, в данном случае лечения горизонтальных морщин лба с помощью нейромодуляторов [32].

Разработана и апробирована методика сублингвального введения 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) больным, а также проведена оценка ее эффективности при проведении флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) новообразований полости рта и гортани. Флуоресцентная диагностика показала высокое накопление протопорфирина IX, вызванное сублингвальным введением 5-АЛК больным до ФДТ, и фотообесцвечивание протопорфирина IX (PpIX) в патологически измененных тканях после ФДТ. Глюкоза, вводимая подъязычно, поддерживает активный транспорт 5-АЛК в клетки. Она увеличивает накопление PpIX в клетках, тем самым повышая эффективность ФД и ФДТ. Проведенное исследование и полученные результаты продемонстрировали возможность и эффективность лазерно-индуцированной ФД и ФДТ с сублингвальным введением 5-АЛК больным при лечении предраковых поражений полости рта и гортани. Это позволяет устранить угрозу малигнизации этих заболеваний и предотвратить необходимость оперативного лечения [33].

Заключение

Таким образом, приведенные результаты исследований при выполнении государственного задания в 2020–2021 гг. и составляющие основную часть научной деятельности Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина Первого Московского государственного медицинского университета продемонстрировали высокий методический и организационный уровень проведения биомедицинских исследований, использование которых позволяет решать широкий спектр задач в области экспериментальной и клинической разработки новых методов лечения различных заболеваний головы и шеи.

Представленные результаты свидетельствуют о высокой актуальности выбранных направлений исследований, имеющих не только научную новизну, но и главное, практическую значимость. Они свидетельствуют об эффективности использования синтеза фундаментальных и прикладных исследований для разработки новых медицинских технологий и внедрения их в медицинскую практику. Продолжение научных исследований Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина в области биомедицинских исследований, без сомнения, будет способствовать укреплению национальной безопасности в сфере отечественного здравоохранения и здоровья граждан Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dolgalev A.A., Svyatoslavov D.S., Pout V.A., et al. Effectiveness of the Sequential Use of Plastic and Titanium Implants for Experimental Replacement of the Mandibular Defect in Animals Using Preliminary Digital Design. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021;496(1):36–9. Doi: 10.1134/S160767292101004X.
- Petersen E.V., Chudakova D.A., Skorova E.Y., et al. The Extracellular Matrix-Derived Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, and Personalized Therapy of Malignant Tumors. *Front. Oncol.* 2020;10:575569. Doi: 10.3389/fonc.2020.575569.
- Zaytsev K.I., Kurlov V.N., Skorobogatiy M., et al. Special Section Guest Editorial: Advances in Terahertz Biomedical Science and Applications. *J. Biomed. Opt.* 2021;26(4):043001. Doi: 10.1117/1.JBO.26.4.043001.
- Gavdush A.A., Chernomyrdin N.V., Komandin G.A., et al. Terahertz dielectric spectroscopy of human brain gliomas and intact tissues ex vivo: double-Debye and double-overdamped-oscillator models of dielectric response. *Biomed. Opt. Express.* 2020;12(1):69–83. Doi: 10.1364/BOE.411025.
- Cherkasova O.P., Serdyukov D.S., Nemova E.F., et al. Cellular effects of terahertz waves. *J. Biomed. Opt.* 2021;26(9):090902. Doi: 10.1117/1.JBO.26.9.090902.
- Kornuta C.A., Bidart J.E., Soria I., et al. MAN α 1-2MAN decorated liposomes enhance the immunogenicity induced by a DNA vaccine against BoHV-1. *Transbound. Emerg. Dis.* 2021;68(2):587–97. Doi: 10.1111/tbed.13718.
- Pappalardo J.S., Salmaso S., Levchenko T.S., et al. Characterization of a Nanovaccine Platform Based on an α 1,2-Mannobiose Derivative Shows Species-non-specific Targeting to Human, Bovine, Mouse, and Teleost Fish Dendritic Cells. *Mol. Pharm.* 2021;18(7):2540–55. Doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00048.
- Lazar V., Magidi S., Girard N., et al. Digital Display Precision Predictor: the prototype of a global biomarker model to guide treatments with targeted therapy and predict progression-free survival. *NPJ. Precis. Oncol.* 2021;5(1):33. Doi: 10.1038/s41698-021-00171-6.
- Subhan M.A., Torchilin V.P. Neutrophils as an emerging therapeutic target and tool for cancer therapy. *Life Sci.* 2021;285:119952. Doi: 10.1016/j.lfs.2021.119952.
- Filipeczak N., Yalamarty S.S.K., Li X., et al. Lipid-Based Drug Delivery Systems in Regenerative Medicine. *Materials (Basel).* 2021;14(18):5371. Doi: 10.3390/ma14185371.
- Attia S.A., Li X., Filipeczak N., et al. Modification of Nanoparticles with Transferrin for Targeting Brain Tissues. *Methods Mol. Biol.* 2021;2355:49–56. Doi: 10.1007/978-1-0716-1617-8_5.
- Raval N., Maheshwari R., Shukla H., et al. Multifunctional polymeric micellar nanomedicine in the diagnosis and treatment of cancer. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2021;126:112186. Doi: 10.1016/j.msec.2021.112186.
- Subhan M.A., Yalamarty S.S.K., Filipeczak N., et al. Recent Advances in Tumor Targeting via EPR Effect for Cancer Treatment. *J. Pers. Med.* 2021;11(6):571. Doi: 10.3390/jpm11060571.
- Filipeczak N., Yalamarty S.S.K., Li X., et al. Developments in Treatment Methodologies Using Dendrimers for Infectious Diseases. *Molecules.* 2021;26(11):3304. Doi: 10.3390/molecules26113304.
- Subhan M.A., Attia S.A., Torchilin V.P. Advances in siRNA delivery strategies for the treatment of MDR cancer. *Life Sci.* 2021;274:119337. Doi: 10.1016/j.lfs.2021.119337.
- Narayanaswamy R., Torchilin V.P. Targeted Delivery of Combination Therapeutics Using Monoclonal Antibody 2C5-Modified Immunoliposomes for Cancer Therapy. *Pharm. Res.* 2021;38(3):429–50. Doi: 10.1007/s11095-021-02986-1.
- Khan M.M., Filipeczak N., Torchilin V.P. Cell penetrating peptides: A versatile vector for co-delivery of drug and genes in cancer. *J. Control. Release.* 2021;330:1220–8. Doi: 10.1016/j.jconrel.2020.11.028.
- Telyshev D., Nesterenko I., Bochkov A., et al. Functional Evaluation of Larynx Nerve Stimulator With EMG Acquisition Capability and Wireless Connectivity. *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst.* 2021;15(3):629–41. Doi: 10.1109/TBCAS.2021.3094890.
- Voronova A.D., Stepanova O.V., Chadin A.V., et al. The Effect of Transplantation of Olfactory Ensheathing Cells on the Size of Posttraumatic Spinal Cord Cysts. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;171(1):122–6. Doi: 10.1007/s10517-021-05183-7.
- Katopodis P., Khalifa M.S., Anikin V. Molecular characteristics of uveal melanoma and intraocular tumors. *Oncol. Lett.* 2021;21(1):9. Doi: 10.3892/ol.2020.12270.
- Kozlikina E.I., Pominova D.V., Ryabova A.V., et al. Spectroscopic Measurement of Methylene Blue Distribution in Organs and Tissues of

- Hamadryas Baboons during Oral Administration. *Photonics*. 2021;8:294. <https://doi.org/10.3390/photonics8080294>.
22. Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Reshetov I.V., et al. Changes in the Time-Domain of Heart Rate Variability and Corticosterone after Surgical Trauma to the Nasal Septum in Rats. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021;499(1):247–50. Doi: 10.1134/S1607672921040098.
 23. Dragunova S.G., Reshetov I.V., Kosyreva T.F., et al. Comparison of the Effects of Septoplasty and Sinus Lifting Simulation in Rats on Changes in Heart Rate Variability. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021;498(1):165–9. Doi: 10.1134/S1607672921030029.
 24. Кастыро И.В., Романко Ю.С., Мурадов Г.М. и др. Фотобиомодуляция острого болевого синдрома после септопластики. *Biomed. Photonics*. 2021;10(2):34–41. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-2-34-41. [Kastyro I.V., Romanko Yu.S., Muradov G.M., et al. Photobiomodulation of acute pain syndrome after septoplasty. *Biomed. Photonics*. 2021;10(2):34–41 (in Russ.).]
 25. Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Muradov G.M., Reshetov I.V. Low-Intensity Laser Therapy As a Method to Reduce Stress Responses after Septoplasty. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021;500(1):300–3. Doi: 10.1134/S1607672921050112.
 26. Sanabria A., Pinillos P., Lira R.B., et al. Current therapeutic options for low-risk papillary thyroid carcinoma: Scoping evidence review. *Head Neck*. 2022;44(1):226–37. Doi: 10.1002/hed.26883.
 27. Valero C., Shah J.P. Staging of human papilloma virus related cancers of the oropharynx. *J. Surg. Oncol.* 2021;124(6):931–4. Doi: 10.1002/jso.26584.
 28. Alfertshofer M., Frank K., Melnikov D.V., et al. Performing Distance Measurements in Curved Facial Regions: A Comparison between Three-Dimensional Surface Scanning and Ultrasound Imaging. *Facial. Plast. Surg.* 2021;37(3):395–9. Doi: 10.1055/s-0041-1725166.
 29. Gelezhe P., Gombolevskiy V., Morozov S., et al. Three-Dimensional Description of the Angular Artery in the Nasolabial Fold. *Aesthet. Surg. J.* 2021;41(6):697–704. Doi: 10.1093/asj/sjaa152.
 30. Gombolevskiy V., Gelezhe P., Morozov S., et al. The Course of the Angular Artery in the Midface: Implications for Surgical and Minimally Invasive Procedures. *Aesthet. Surg. J.* 2021;41(7):805–13. Doi: 10.1093/asj/sjaa176.
 31. Freytag D.L., Alfertshofer M.G., Frank K., et al. The Difference in Facial Movement Between the Medial and the Lateral Midface: A 3-Dimensional Skin Surface Vector Analysis. *Aesthet. Surg. J.* 2022;42(1):1–9. Doi: 10.1093/asj/sjab152.
 32. Davidovic K., Melnikov D.V., Frank K., et al. To click or not to click – The importance of understanding the layers of the forehead when injecting neuromodulators – A clinical, prospective, interventional, split-face study. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021;20(5):1385–92. Doi: 10.1111/jocd.13875.
 33. Alekseeva P.M., Efendiev K.T., Shiryayev A.A., et al. Sublingual administration of 5-aminolevulinic acid for laser-induced photodiagnostics and photodynamic therapy of oral cavity and larynx cancers. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2021;34:102289. Doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102289.

Поступила 21.03.22

Получены положительные рецензии 06.08.22

Принята в печать 15.12.22

Received 21.03.22

Positive reviews received 06.08.22

Accepted 15.12.22

Вклад авторов: И.В. Решетов, Ю.С. Романко – концепция и дизайн исследования. Ю.С. Романко – сбор и обработка материала, написание текста. И.В. Решетов – редактирование.

Contribution of the authors: I.V. Reshetov, Yu.S. Romanko – concept and design of the study. Yu.S. Romanko – collection and processing of the material, writing the text. I.V. Reshetov – editing.

Информация об авторах:

Решетов Игорь Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина, ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8; заведующий кафедрой онкологии и пластической хирургии ФГБУ ФНКЦ, Академия постдипломного образования ФМБА России. Адрес: 125371 Москва, Волоколамское ш., 91; ЧОУВО «МУ им. С.Ю. Витте». Адрес: 115432 Москва, 2-й Кожуховский проезд, 12/1; e-mail: ivreshetov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Романко Юрий Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8; профессор кафедры онкологии и пластической хирургии ФГБУ ФНКЦ Академия постдипломного образования ФМБА России. Адрес: 125371 Москва, Волоколамское ш., 91; e-mail: ad_astrum2000@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8797-5932.

Information about the authors:

Reshetov Igor Vladimirovich – D.Sc. in Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, FMSMU n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University). Address: 119991, Moscow, 8 Trubetskaya str.; Head of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Federal State Budgetary Institution FSCC, Academy of Postgraduate Education, FMBA of Russia. Address: 125371 Moscow, 91 Volokolamskoe highway; Scientific director of the faculty, Moscow Witte University. Address: 115432 Moscow, 12/1 2nd Kozhukhovskiy driveway; e-mail: ivreshetov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Romanko Yuri Sergeevich – D.Sc. in Medicine, Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, FMSMU n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University). Address: 119991 Moscow, 8 Trubetskaya street; Professor of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Federal State Budgetary Institution FSCC, Academy of Postgraduate Education, FMBA of Russia. Address: 125371 Moscow, 91 Volokolamskoe highway; e-mail: ad_astrum2000@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8797-5932.