

Химия и технология лекарственных препаратов
и биологически активных соединений
Chemistry and technology of medicinal compounds
and biologically active substances

УДК 577.1:577.352.3:547.963.32

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2026-21-1-51-72>

EDN WYDPLI



ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Ионизируемые липиды как перспективная платформа для создания мРНК-вакцин

С.В. Милагина, П.А. Пучков✉

МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119454 Россия

✉ Автор для переписки, e-mail: puchkov_pa@mail.ru

Аннотация

Цели. Генная терапия подразумевает введение в организм различных типов терапевтических нуклеиновых кислот для лечения тяжелых наследственных, а также онкологических заболеваний. Кроме того, пандемия COVID-19 показала возможность быстрой разработки и эффективность использования ДНК- и мРНК-вакцин для профилактики вирусных заболеваний. Многочисленные исследования в области генной терапии выявили, что в большинстве случаев успешная доставка нуклеиновых кислот требует наличия специальной системы доставки, защищающей нуклеиновые кислоты от действия внешних и внутренних биологических факторов. Среди различных типов таких инструментов наиболее универсальными и безопасными зарекомендовали себя невирусные системы доставки, такие как катионные липосомы и липидные наночастицы, формируемые из катионных или ионизируемых липидов соответственно. В случае доставки мРНК такие системы обычно называют мРНК-вакцинами. Целью данного обзора являлось обоснование выбора оптимальной структуры липидных компонентов мРНК-вакцин и освещение текущих перспектив их клинического применения.

Результаты. В данном обзоре мы рассмотрели эволюцию структур липидов, начиная с катионных и заканчивая ионизируемыми, как основных компонентов систем доставки мРНК. Кроме того, показана необходимость использования в составе мРНК-вакцин других типов липидов, проведен обзор клинических испытаний мРНК-вакцин против вирусных и онкологических заболеваний, даны рекомендации по дизайну оптимальной структуры катионных и ионизируемых липидов.

Выводы. Наиболее перспективными липидами для разработки мРНК-вакцин являются ионизируемые. Они не обладают постоянным положительным зарядом, что снижает их цитотоксичность и нежелательное связывание с компонентами иммунной системы. В целом, мРНК-вакцины могут стать универсальным и эффективным средством лечения различных типов заболеваний, но требуют тщательной оптимизации их состава.

Ключевые слова

генная терапия, мРНК-вакцины, катионные липосомы, липидные наночастицы, катионные липиды, ионизируемые липиды

Поступила: 05.05.2025

Доработана: 05.09.2025

Принята в печать: 14.01.2026

Для цитирования

Милагина С.В., Пучков П.А. Ионизируемые липиды как перспективная платформа для создания мРНК-вакцин. *Тонкие химические технологии*. 2026;21(1):51–72. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2026-21-1-51-72>

REVIEW ARTICLE

Ionizable lipids as a promising platform for creating mRNA vaccines

Svetlana V. Milagina, Pavel A. Puchkov✉

MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow,
119454 Russia

✉ Corresponding author, e-mail: puchkov_pa@mail.ru

Abstract

Objectives. Gene therapy involves the administration of various types of therapeutic nucleic acids into the organism, in order to treat severe hereditary diseases, as well as cancer. Furthermore, the COVID-19 pandemic demonstrated the possibility of rapid development and the effectiveness of both DNA and mRNA vaccines for the prevention of viral diseases. Numerous studies in the field of gene therapy have revealed that in most cases successful delivery of nucleic acids requires a special delivery system which protects nucleic acids from the effects of external and internal biological factors. Among the various types of such tools, non-viral delivery systems have proven to be the most versatile and safe ones. In the case of mRNA delivery, such systems are usually called mRNA vaccines, consisting of cationic or ionizable lipids. The purpose of this review is to justify the choice of the optimal structure of lipid components of mRNA vaccines and highlight the current prospects for their clinical use.

Results. In this review, we have considered the evolution of lipid structures, from cationic to ionizable, as the main components of mRNA delivery systems. Furthermore, the study demonstrated the necessity to use other types of lipids in mRNA vaccines. It also presents a review of clinical trials of mRNA vaccines against viral and oncological diseases, and provides recommendations for the design of the optimal structure of both cationic and ionizable lipids.

Conclusions. The most promising lipids for the development of mRNA vaccines are ionizable. They do not have a permanent positive charge which reduces their cytotoxicity and undesirable binding to components of the immune system. In general, mRNA vaccines can be universal and effective means for treating various types of diseases. However, their composition needs to be carefully optimized.

Keywords

gene therapy, mRNA vaccines, cationic liposomes, lipid nanoparticles, cationic lipids, ionizable lipids

Submitted: 05.05.2025

Revised: 05.09.2025

Accepted: 14.01.2026

For citation

Milagina S.V., Puchkov P.A. Ionizable lipids as a promising platform for creating mRNA vaccines. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2026;21(1):51–72. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2026-21-1-51-72>

ВВЕДЕНИЕ

Первые клинические применения генотерапевтических подходов показали, что генная терапия обладает огромным потенциалом для лечения тяжелых заболеваний [1, 2], в том числе наследственных и опухолевых, но и несет в себе потенциальные риски¹. В качестве терапевтических агентов в генной терапии используются различные типы нуклеиновых кислот (НК): плазмидные ДНК (пДНК) и матричные РНК (мРНК) обеспечивают экспрессию отсутствующего в организме белка, в то время как малые интерферирующие РНК (миРНК) и антисмысловые

олигонуклеотиды блокируют экспрессию нежелательных белков [3]. Отдельное место занимают технологии CRISPR-Cas — наиболее перспективный на сегодняшний день инструмент непосредственного редактирования генома [4].

Независимо от типа терапевтические НК неспособны самостоятельно преодолеть биологические барьеры организма, например белки плазмы крови, нуклеазы, клеточные мембраны и другие [5]. Для компактизации и защиты НК на пути к месту терапевтического действия необходимо использовать специальные системы доставки. Их можно разделить на два типа. Первые — вирусные — обладают

¹ The Biotech Death of Jesse Gelsinger. The New York Times. <https://www.nytimes.com/1999/11/28/magazine/the-biotech-death-of-jesse-gelsinger.html>. Дата обращения 23.11.2025 г. / Accessed November 23, 2025.

высокой эффективностью доставки НК, однако, несмотря на достигнутый прогресс в конструировании вирусных частиц, они обладают высокой иммуногенностью, токсичностью и потенциальной мутагенностью [6]. Менее эффективными, но более безопасными являются невирусные системы доставки НК, формируемые на основе липидов [7], полимеров [8, 9] или неорганических материалов [10].

Развитие генной терапии, повышение ее эффективности и безопасности сделало возможным одобрение к применению ряда генотерапевтических препаратов, однако массово генная терапия стала использоваться только во время пандемии COVID-19 в качестве вакцин нового поколения. Наиболее известны российская ДНК-вакцина Спутник V [11] и западные мРНК-вакцины *Pfizer/BioNTech* (США/Германия) [12] и *Moderna* (США) [13]. После этого начался настоящий бум исследований и разработок мРНК-вакцин не только от вирусных инфекций, но и против рака. В отличие от пДНК, мРНК легче доставлять в клетки, поскольку для наступления терапевтического действия ей не нужно проникать в ядро, а достаточно проникнуть в цитозоль клетки.

В данном обзоре будут рассмотрены преимущества и недостатки использования различных липидов в качестве компонентов мРНК-вакцин, включая структуру и свойства указанных соединений. Кроме того, упомянуты особенности создания готовой вакцины, текущие клинические испытания, а также перспективы дальнейшего развития мРНК-технологии.

ЭВОЛЮЦИЯ ЛИПИДНЫХ СТРУКТУР

На смену вакцинам, в основе которых лежат инактивированные вирусные частицы, все больше начинают разрабатывать и применять мРНК-вакцины. Их принцип действия основан на обучении организма вырабатывать антитела к вирусам или поврежденным клеткам. В отличие от «обычных» вакцин, мРНК-вакцины имеют ряд преимуществ:

- не вызывают тяжелый иммунный ответ;
- легко модифицируются под мутирующие штаммы или другие заболевания;
- их производство легко масштабируется;
- являются более чистыми (не содержат примесей от микроорганизмов);
- более просты и безопасны в производстве.

Поскольку введение «голой» мРНК в организм неэффективно и не оказывает никакого терапевтического действия, для разработки мРНК-вакцин необходимы специальные системы доставки. Наиболее биосовместимыми и безопасными системами являются наночастицы на основе полимеров или липидов. Так, липидные наночастицы (ЛНЧ) показывают

низкую токсичность и высокую эффективность доставки мРНК в клетки организма, в том числе помогая ей высвободиться в цитозоль клетки. Несмотря на огромное количество разработок и исследований в области систем доставки на основе липидов, не существует единого универсального соединения или состава наночастиц, позволяющего всегда эффективно доставлять различные виды мРНК. Кроме того, на эффективность доставки влияет не только природа соединений, но и их количество и соотношение в составе, а также способ приготовления наночастиц. Так, на основе катионных липидов обычно получают катионные липосомы методом гидратации липидной пленки с последующей обработкой ультразвуком и/или экструзией. Комплексы катионных липосом с НК далее получают простым смешиванием. В случае ионизируемых липидов, как правило, сразу получают готовые ЛНЧ смешиванием липида с НК с использованием микрофлюидных технологий [3].

Существует три типа липидов, наиболее часто используемых для конструирования липосом: катионные или ионизируемые, отвечающие за упаковку и доставку НК; липиды-хелперы, помогающие высвободить НК внутрь клетки; ПЭГ-липиды (производные полиэтиленгликоля), которые защищают частицу по пути в клетку от взаимодействия с белками крови.

Катионные и ионизируемые липиды состоят из четырех частей: гидрофильной части, обычно представленной аминами; гидрофобной части, в том числе спейсера, которые могут включать в себя как алкильные группы, так и различные производные стероидов; а также линкера, соединяющего два домена и влияющего на биосовместимость [14].

Катионные липиды (рис. 1), такие как классические DOTMA (*N*-[1-(2,3-диолеилокси)пропил]-*N,N,N*-триметиламмоний хлорид), DOTAP (*N*-[1-(2,3-диолеилокси)пропил]-*N,N,N*-триметиламмоний хлорид), DOSPA (*N*-(2-(2,5-бис((3-аминопропил)амино)пентанамидо)этил)-*N,N*-диметил-2,3-диолеилоксипропан-1-аминий пентагидрохлорид) и EDOPC (2-(2,3-бис(олеилоксипропокси-этоксифосфорил)оксиэтил)триметилазаниум), сохраняют положительный заряд, не зависящий от pH, поскольку содержат четвертичную аммониевую группу в полярной части молекулы. Первыми катионными липидами, способными эффективно доставлять мРНК, стали DOTMA и его аналог DOTAP. На их основе было разработано несколько мРНК-вакцин. Так, комплексы мРНК и липосом на основе DOTMA и липида-хелпера DOPE (1,2-диолеил-*sn*-глицеро-3-фосфатидилэтаноламин, рис. 2) обеспечивали доставку в дендритные клетки, тем самым индуцировав антиген-специфический адаптивный иммунный ответ и ассоциированный

врожденный иммунный ответ при иммуногенной терапии рака [15]. Позднее в США была начата I фаза клинических испытаний препарата на основе DOTAP и мРНК против глиобластомы [16]. В 2019 г. с использованием DOTAP была разработана мРНК-вакцина против ВИЧ, прошедшая доклинические испытания. В ее состав вошли также DSPC (1,2-дистеароил-*sn*-глицеро-3-фосфатидилхолин), DSPE-PEG₂₀₀₀ (ПЭГилированный 1,2-дистеароил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтаноламин), холестерин (рис. 2) [17]. В 2021 г. комплексы на основе DOTAP с DOPE показали хорошую эффективность мРНК-вакцины для лечения аутоиммунного энцефаломиелита [18]. Наночастицы на основе катионных липидов показали большие перспективы применения для мРНК-вакцин не только из-за своей способности упаковывать молекулы мРНК, но и благодаря возможности вызывать врожденный иммунный ответ, действуя таким образом в качестве иммунных адъювантов

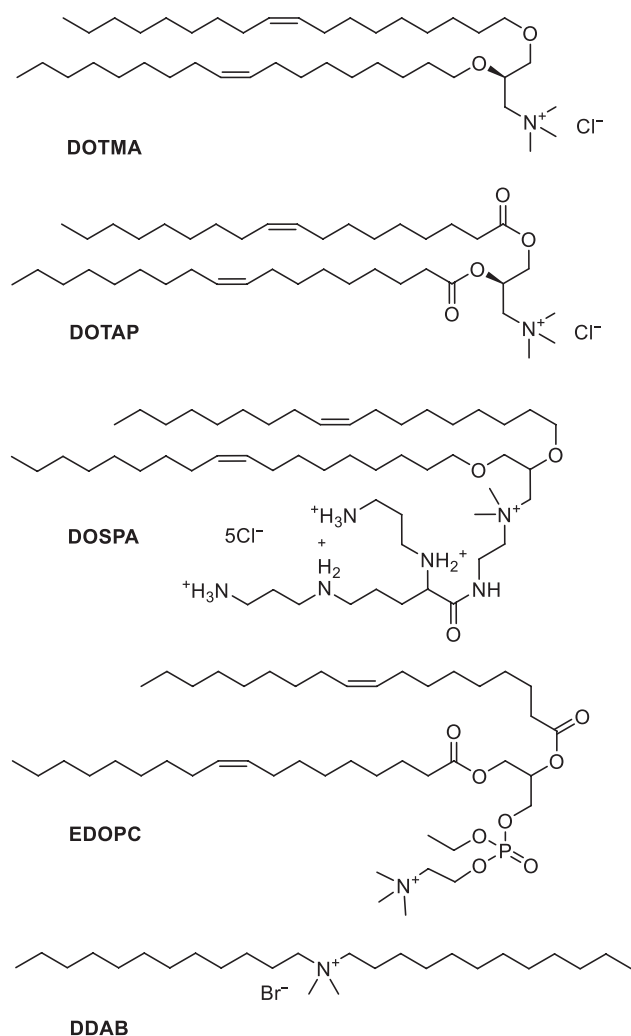


Рис. 1. Катионные липиды с четвертичными аммониевыми группами

Fig. 1. Cationic lipids with quaternary ammonium groups

для повышения иммуногенности [19]. Например, DDAB (дидодецилдиметиламмоний бромид), будучи катионным липидом, способен стимулировать иммунный ответ, активируя макрофаги и связываясь с антигенами [20].

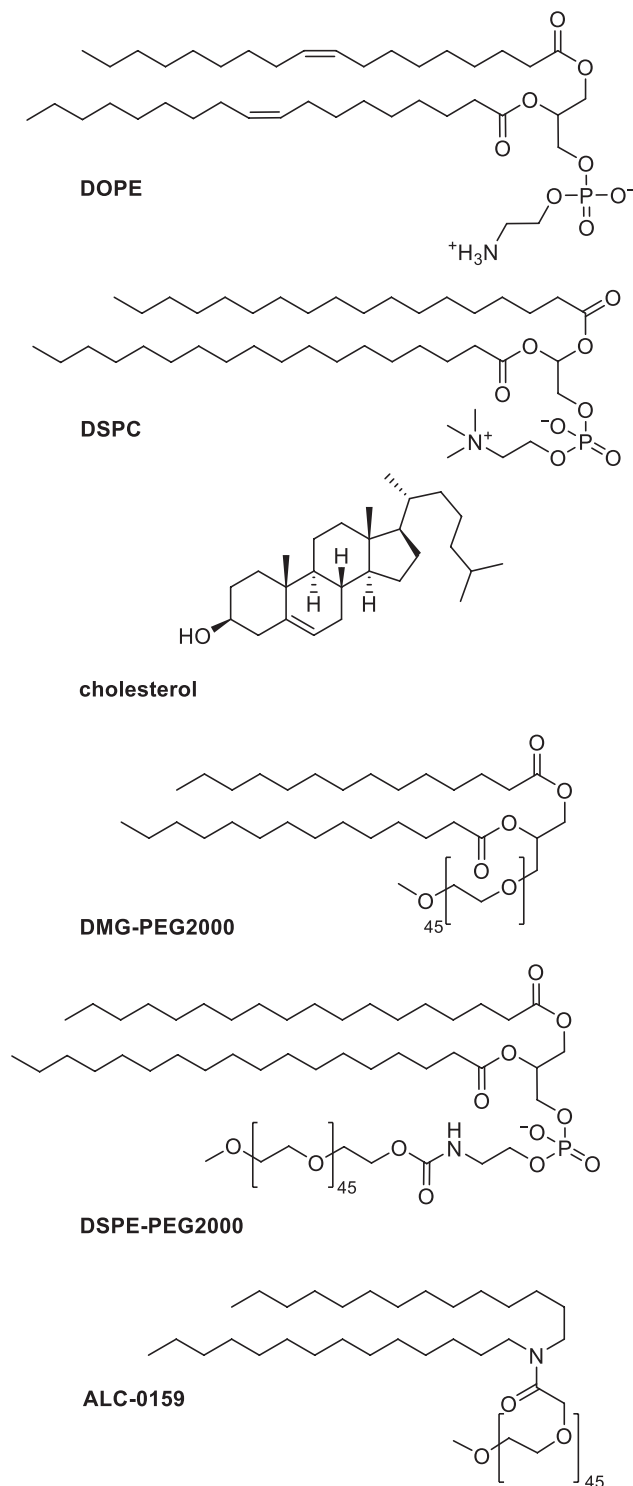


Рис. 2. Дополнительные компоненты липосомальных композиций

Fig. 2. Additional components of liposomal compositions

Позднее, под руководством М.А. Маслова был разработан ряд катионных амфифилов на основе полиаминов. В качестве катионного домена использовался спермин или триэтилентетрамин. Изменяя дизайн структур, было проведено исследование влияния структурных частей на эффективность трансфекции. Таким образом, были отобраны лидерные соединения — катионные амфифилы 2X3 (1,26-бис(холест-5-ен-3β-илоксикарбониламино)-7,11,16,20-тетразагексакозан тетрагидрохлорид) и 2X7 (1,30-бис(холест-5-ен-3β-илоксикарбониламино)-9,13,18,22-тетраза-3,6,25,28-тетраоксатри-аконтан тетрагидрохлорид) (рис. 3). При доставке мРНК в условиях *in vitro* и *in vivo* они превосходили по эффективности коммерчески доступные аналоги [21].

Однако до сих пор существует проблема цитотоксичности катионных липидов из-за наличия постоянного положительного заряда. Для расширения применения невирусных векторов на основе ЛНЧ в качестве систем доставки мРНК были разработаны катионные липиды второго поколения — ионизируемые. Они содержат третичные атомы азота или другие функциональные группы, которые могут приобретать положительный заряд за счет изменения pH. Поскольку pH в эндосоме составляет около 4–5, в ней происходит протонирование ионизируемого липида, что способствует нарушению стабильности мембраны и облегчает высвобождение мРНК до начала лизосомальной деградации. При этом константа кислотной диссоциации (pK_a) липида должна находиться в диапазоне 4.5–7.0. Путем изменения структурных доменов катионных липидов были разработаны биосовместимые препараты, среди которых наилучший результат показали липиды с pK_a в диапазоне от 6.2 до 6.4 [22, 23], поэтому ионизируемые липиды не несут постоянного положительного заряда и обладают меньшей цитотоксичностью по сравнению с катионными. С другой стороны, отсутствие постоянного заряда снижает и эффективность взаимодействия ЛНЧ с целевыми клетками.

Переходным этапом от катионных липидов к ионизируемым стали липиды DOGS (диоктадециламидо-глицилспермин), MVL5 (N^1 -[2-((1S)-1-[(3-аминопропил)амино]-4-[ди(3-аминопропил)амино]бутилкарбоксамидо)этио]-3,4-ди[олеилокси]-бензамид), DC-Chol (холестерил *N*-(2-диметиламиноэтил)карбамат) и GL67 (N^4 -холестерил-спермин гидрохлорид) (рис. 4). Первоначально они разрабатывались для доставки ДНК, но позже некоторые из них также были исследованы для мРНК-терапии и показали перспективные результаты. Neuyes и его коллеги синтезировали DODMA (1,2-диолеилокси-3-диметиламинопропан) путем модификации DOTMA (1,2-ди-*O*-октадецил-3-триметиламмоний пропан) и дальнейшего замещения олеильных хвостов линолеильными цепями

с образованием DLinDMA (1,2-линолеилокси-*N,N*-диметил-3-аминопропан) (рис. 5), а затем сравнили влияние различных степеней насыщения на способность к подавлению генов [24]. ЛНЧ на основе DLinDMA лучше своих аналогов доставляли мРНК и мРНК. Например, после доставки мРНК, направленной на усиление экспрессии в ретиальном пигменте эпителия, было отмечено улучшение состояния при моногенном дегенеративном заболевании сетчатки на фоне ретиального пигмента эпителия. Он также показал обнадеживающие результаты в препаратах на основе мРНК против муковисцидоза, болезни Крона и атаксии Фридриха [25, 26]. В другом исследовании DLinDMA продемонстрировал более высокую способность по сравнению с DODMA к защитному иммунитету против респираторно-синцитиального вируса *in vivo* [27].

Результаты приведенных выше исследований показали ЛНЧ на основе DLin-DMA и его аналогов (рис. 5) перспективной платформой для создания мРНК-вакцин. Так, замена простых эфирных связей в DLin-DMA на ортоэфирный линкер позволила получить липид DLin-KC2-DMA (2,2-дилинолеил-4-диметиламино-этил-[1,3]-диоколан) со значениями pK_a от 6.2 до 6.7, который в условиях *in vivo* превосходил по эффективности доставки мРНК свой предшественник

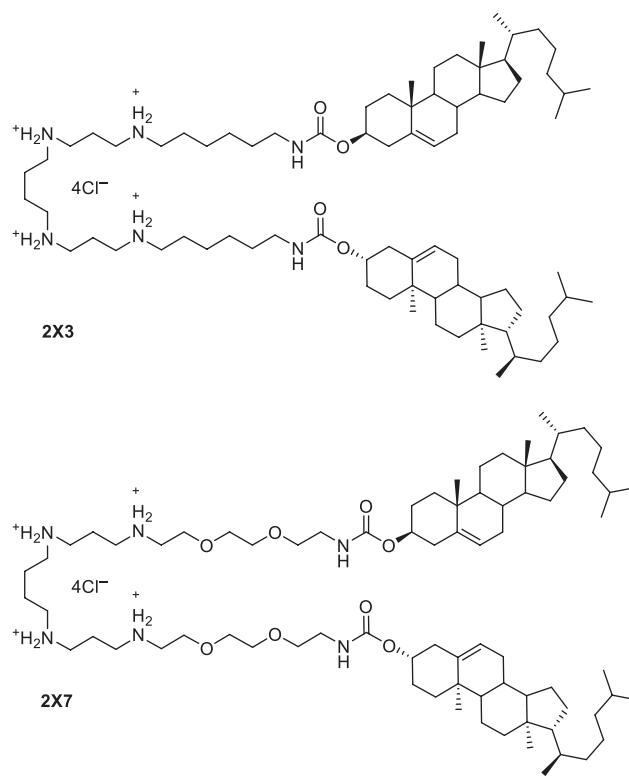


Рис. 3. Димерные поликатионные липиды
Fig. 3. Dimeric polycationic lipids

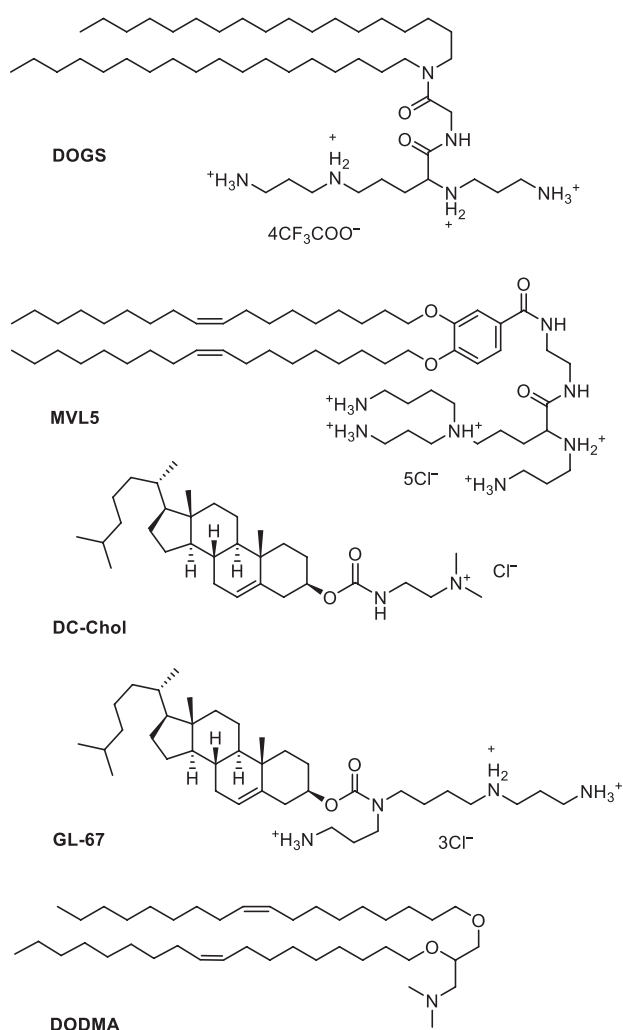


Рис. 4. Поликатионные липиды

Fig. 4. Polycationic lipids

DLin-DMA [28]. Данный липид стал основным компонентом английской мРНК-вакцины «COVAC1» против COVID-19. В ее состав вошли также DSPC, холестерин и ALC-0159 (рис. 2). Однако первая фаза клинических испытаний показала провальные результаты: иммунный ответ практически не вырабатывался [29].

При дальнейшей модификации линкерной группы на сложноэфирную был разработан липид DLin-MC3-DMA (дилинолеил-метил-4-диметиламинобутират) (рис. 5). Он лег в основу разрешенного к применению на территории Европейского союза и США препарата ONPATPRO® (patisiran компании Patisiran, США) для лечения наследственной амилоидной полинейропатии (ATTR) путем доставки миРНК [30]. Препарат не лишен побочных эффектов, для предотвращения которых необходимо заранее дополнительно вводить иммуносупрессор, антигистаминные и другие средства [30]. Позже было показано, что этот ионизируемый липид эффективен

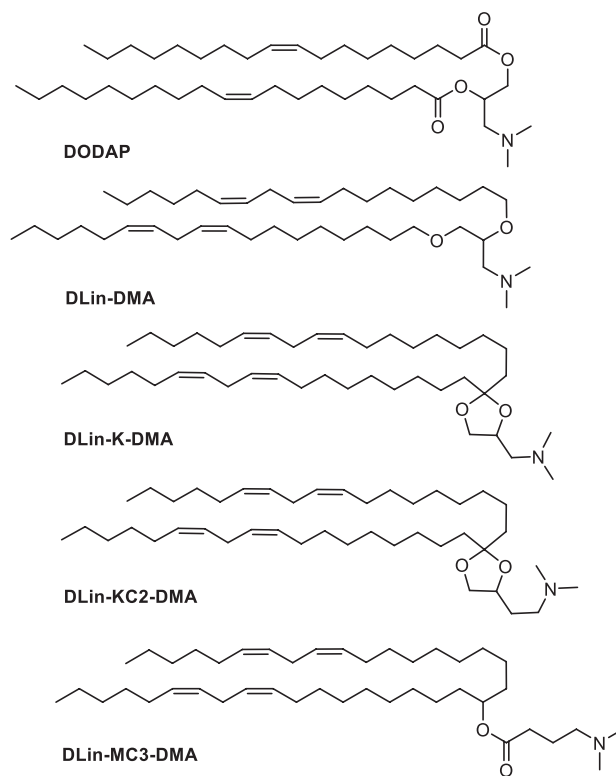


Рис. 5. Ионизируемые липиды-аналоги DODAP

Fig. 5. Ionizable lipids-analogues of DODAP

для комбинированной доставки мРНК вместе с миРНК [27]. Он также показал высокую эффективность в мРНК-вакцине от лихорадки Денге [31]. В 2017 г. Были проведены клинические испытания мРНК-вакцины против АТТР. Поскольку исследования доказали ее эффективность и безопасность для применения с минимальными побочными эффектами, в последствии, через 2 года она была одобрена U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США). DLin-MC3-DMA послужил важным предшественником и отправной точкой для разработки биоразлагаемых сложноэфирных ионизируемых липидов, позволяющих снизить цитотоксичность и увеличить эффективность доставки мРНК [32].

При изменении положения сложноэфирной связи было обнаружено соединение-лидер — липид L319 [33]. Аналогично, биоразлагаемые липиды ATX-100, Lipid 5 [34], Lipid H (SM-102), ALC-0315, Acuitas A9 [35] и LP-01 (рис. 6) показали улучшенную фармакокинетику для доставки *in vivo* в сравнении с катионными [36]. Было обнаружено, что разветвленные алкильные хвосты могут улучшать высвобождение молекул мРНК в эндосоме. Кроме того, исследования липосом на основе SM-102 помогли выявить взаимосвязь между размером частицы и иммуногенностью у мышей при применении

различных препаратов [37]. Липид SM-102 вошел в состав мРНК-вакцины от COVID-19 компании Moderna. В течение 2020 г. были проведены три фазы клинических испытаний, доказавших высокую эффективность препарата (94.1%). При этом, серьезных воспалительных реакций в ответ на вакцинацию не было выявлено. Поэтому FDA одобрило данную композицию для применения. В 2024 г., на основе проведенных клинических испытаний вакцины против COVID-19 компанией Moderna, FDA одобрила применение такого же состава для мРНК-вакцины против респираторно-синцитиального вируса для пожилых людей старше 60 лет, получившей коммерческое название mRESVIA®.

Биоразлагаемые ионизируемые липиды на основе сложных эфиров продемонстрировали более высокую

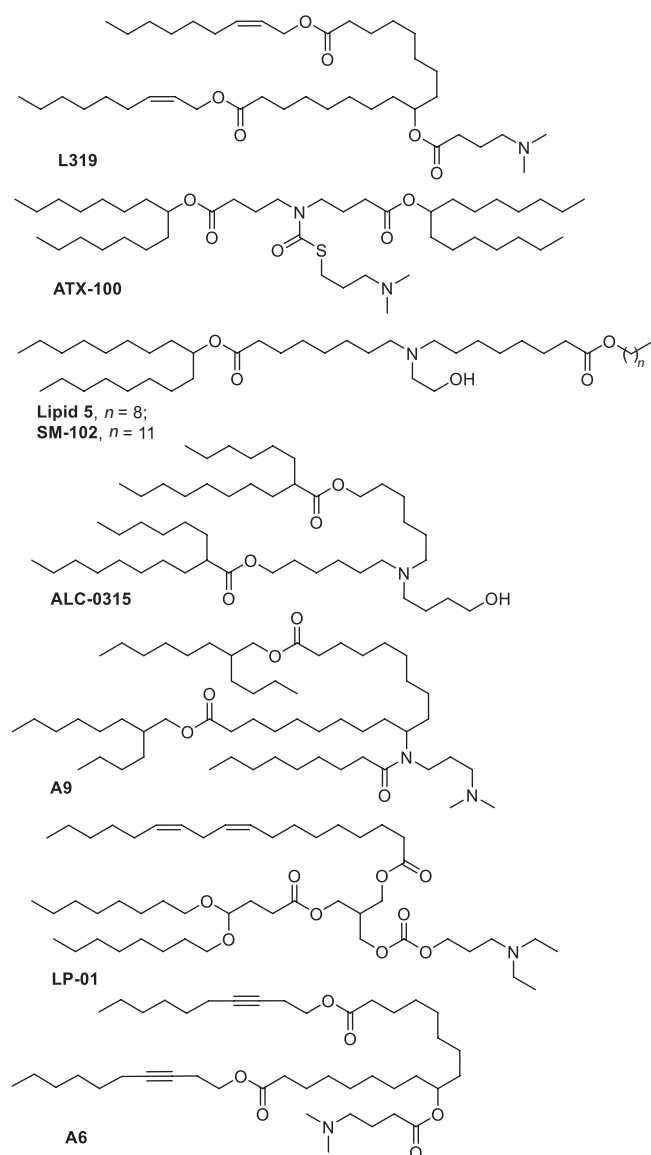


Рис. 6. Ионизируемые липиды с разветвленными хвостами

Fig. 6. Ionizable lipids with branched tails

эффективность в доставке мРНК по сравнению с ионизируемым липидом DLin-MC3-DMA (рис. 5). Было обнаружено, что Lipid 5 обладает в 3 раза более высокой активностью, а липид Acuitas ALC-0315, используемый в мРНК-вакцине Pfizer/BioNTech против COVID-19 [38], обладает в 6 раз более высокой активностью по сравнению с липидом DLin-MC3-DMA при доставке мРНК люциферазы *in vivo*. Липид ALC-0315 стал платформой для доставки мРНК в вакцине против COVID-19. Так, в 2019 г. вакцина Comirnaty®, созданная Pfizer/BioNTech, прошла клинические испытания и в 2021 г. была одобрена FDA для применения, поскольку не имела серьезных побочных эффектов и давала иммунитет в 90% случаев, однако эффективность сохранялась лишь 6 месяцев. В 2023 г., используя аналогичный состав, в научной группе Д.Ю. Логунова была осуществлена доставка антител против ботулотоксина А [39]. В ходе исследований *in vivo* были получены результаты, показывающие перспективность использования такого метода лечения в экстренных случаях ботулизма. В 2024 г. на основе ALC-0315, в сочетании с ALC-0159, DSPC и холестерином, была создана российская мРНК вакцина, комбинированная против гриппа и COVID-19 [40], а также тривалентная против гриппа [41], вызывающая кросс-специфичный гуморальный иммунный ответ. Кроме того, синтезированный под руководством Lei Miao Lipid A6, гидрофобные хвосты которого содержат тройную связь (рис. 6), благодаря своей структуре усиливает высвобождение мРНК из эндосом [42, 43].

В 2019 г. Melissa Lokugamage и ее коллеги из США синтезировали библиотеку различных ионизируемых липидов, среди которых лидерным соединением оказался 7C1, имеющий полимерную структуру на основе этилендиамина и разветвленных гидрофобных хвостов. На его основе были исследованы *in vivo* ЛНЧ различного состава. Наибольшую эффективность доставки мРНК, кодирующей антитело, нацеленное на гемагглютинин, показали ЛНЧ, состоящие из 7C1, сКК-E12, C₁₄PEG₂₀₀₀ и холестерина, что обеспечивало защиту мышей от смертельного заражения вирусом гриппа H1N1 [44].

Известно, что внутри клеток содержатся такие восстановительные ферменты, как глутаредоксин и глутатион [45–47], ферменты тиоредоксинового семейства [48, 49], а также гамма интерферон-индуцируемая лизосомальная тиол-редуктаза (GILT) [50, 51]. При включении в состав ионизируемых липидов дополнительного линкера в виде дисульфидной связи воздействие на нее восстановительных ферментов может снизить цитотоксичность и повысить эффективность трансфекции за счет лучшего высвобождения мРНК в клетке [52].

Так, дисульфидный липид ssPalmE (рис. 8) на основе альфа-токоферола способствовал эффективно-му подавлению роста опухоли [53, 54]. Его аналог ssPalmO-Phe (рис. 8) показал превосходную эффективность доставки мРНК, за счет введения ароматического кольца, облегчающего выход нуклеиновой кислоты из эндосом [35, 53].

Miyabe и ее коллектив использовали pH-чувствительный липид YSK05 (рис. 9) для доставки

адъювантов к вакцинам и выяснили, что он обладает высокой адгезией к клеточной мембране, что увеличивает его эффективность [55]. Его аналог YSK12-C4 на основе алифатического третичного амина (рис. 9) более эффективно обеспечивает нокаут гена в дендритных клетках мыши [56, 57]. Также было обнаружено, что сочетание YSK12-C4 и YSK05 с добавлением PEG₂₀₀₀-DMG и холестерина для формирования липосом, позволяет повысить эффективность доставки мРНК [25].

С помощью липида CL4H6 (рис. 9), имеющего меньшую степень ненасыщенности по сравнению с вышеуказанными соединениями, осуществляли доставку мРНК в гепатоциты, а также в клетки мышей, несущих ген OS-RC-2 [25, 58]. ЛНЧ на основе липида CL4H6 продемонстрировали высокую стабильность в кровообращении, специфичность для опухоли, а также сильное подавление генов в подопытных группах. При доставке мРНК, ЛНЧ на основе данного липида показали наилучшую биосовместимость и высокую эффективность доставки, немного превзойдя липид ALC-0315. Также, в сравнении с ALC-0315 и SM-102, стабильность ЛНЧ с CL4H6 была существенно выше [59].

Другим представителем ионизируемых липидов является 98N12-5 на основе триэтилтетрамина и остатков лауриламиона (рис. 10) [50, 51]. Данный липид показал такую же эффективность трансфекции *in vitro*, как Липофектамин2000; при уменьшении концентрации липида, в отличие от коммерческого трансфектанта, его эффективность оставалась такой же. ЛНЧ, состоящие из 98N12-5, холестерина и ПЭГ-липидов эффективно доставляли различные мРНК и мРНК в условиях *in vivo* [60, 61].

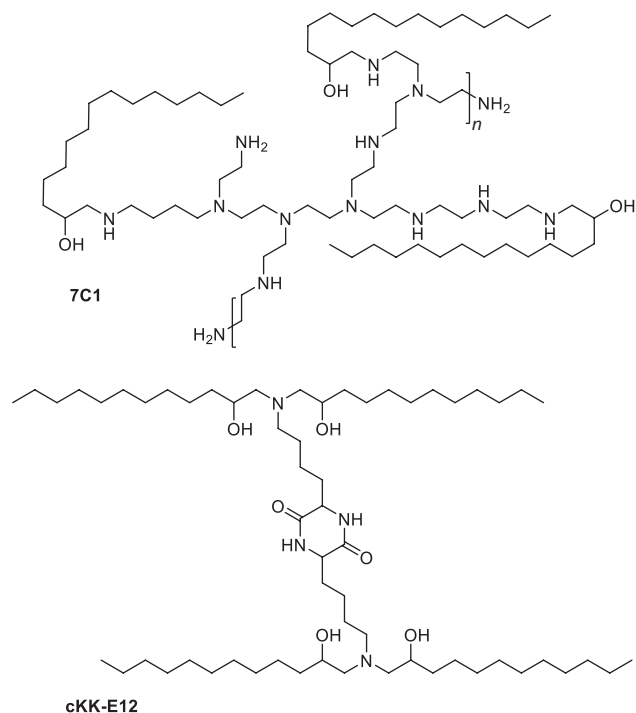


Рис. 7. Ионизируемые липиды 7C1 и cKK-E12

Fig. 7. Ionizable lipids 7C1 and cKK-E12

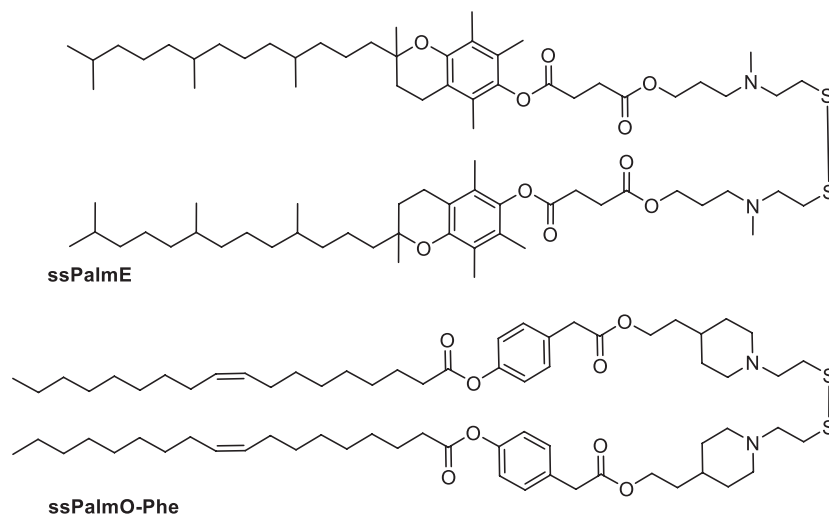


Рис. 8. Дисульфидные ионизируемые липиды

Fig. 8. Disulfide ionizable lipids

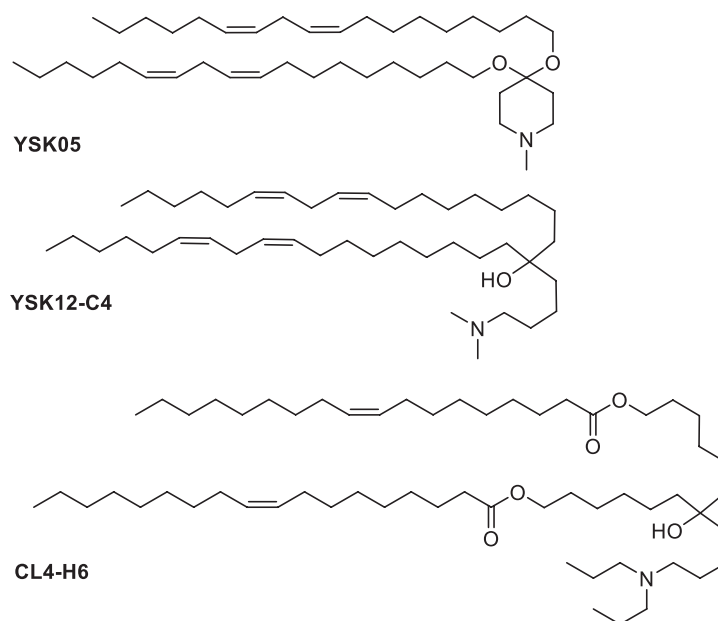


Рис. 9. Ионизируемые липиды с ненасыщенными гидрофобными хвостами

Fig. 9. Ionizable lipids with unsaturated hydrophobic tails

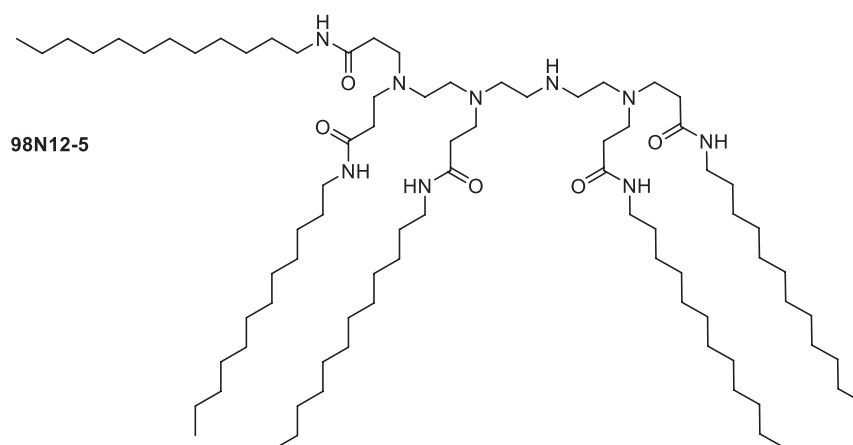


Рис. 10. Ионизируемый липид 98N12-5

Fig. 10. Ionizable lipid 98N12-5

Гидроксильные аналоги липида 98N12-5, в числе которых C12-200 и C14-113 (рис. 11), показали большую эффективность доставки мРНК, а также обеспечивали нацеливание на гепатоциты [62, 63]. Liu с коллегами сообщали, что аналог ранее упомянутых липидов — TT3 — позволяет осуществлять эффективную доставку молекул мРНК, кодирующих CRISPR/Cas9 [64, 65], фактор IX [66] и SARS-CoV-2 [67].

Основываясь на исследованиях 2014 г. [68], Suzuki и его команда синтезировали библиотеку ионизируемых липидов с двумя асимметричными углеводородными хвостами, например, L021 (рис. 12) [69],

а дальнейшая замена циклопропанового фрагмента в гидрофобной части на сложноэфирную связь привела к получению L101 — биоразлагаемого липида (рис. 12), обладающего высокой эффективностью подавления генов в гепатоцитах мыши и быстрым клиренсом [70].

Дальнейшее развитие ионизируемых липидов идет в сторону направленной доставки. Так, целенаправленная доставка вакцин и иммунотерапевтических препаратов к иммунным клеткам, а также к первичным и вторичным лимфоидным органам позволяет избежать побочных эффектов в других клетках и тканях. Например, липиды,

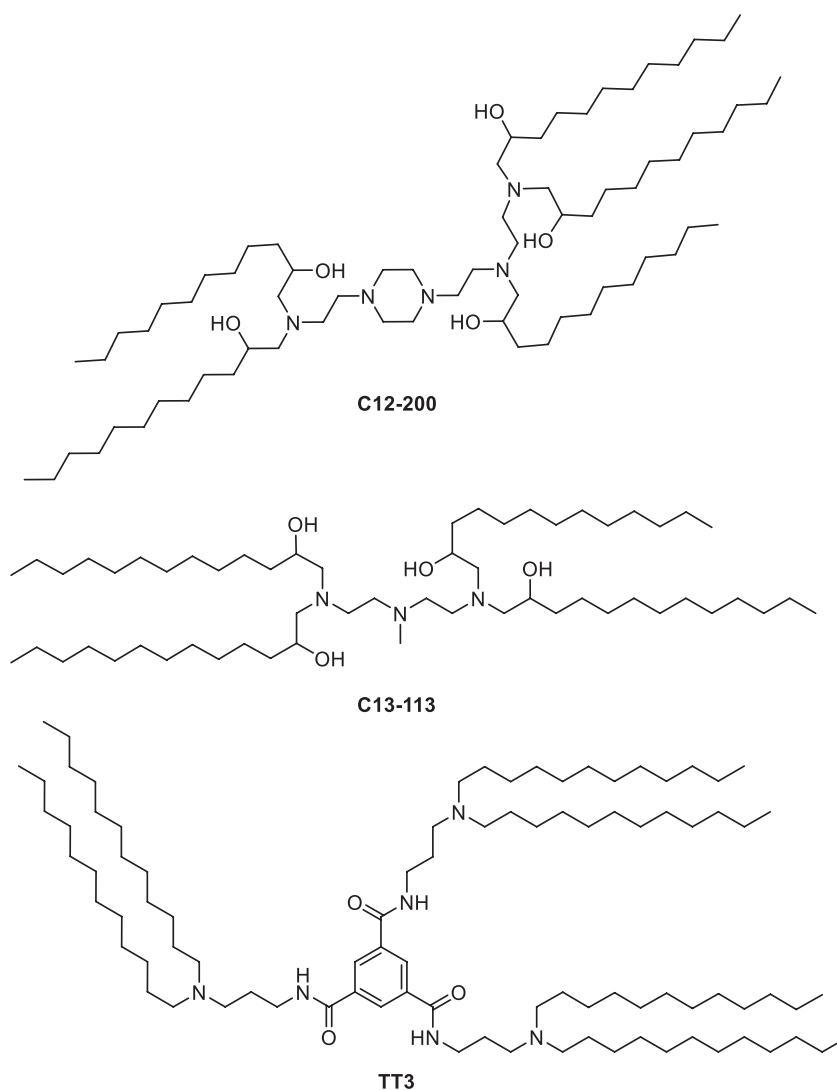


Рис. 11. Симметричные ионизируемые липиды с разветвленными хвостами

Fig. 11. Symmetric ionizable lipids with branched tails

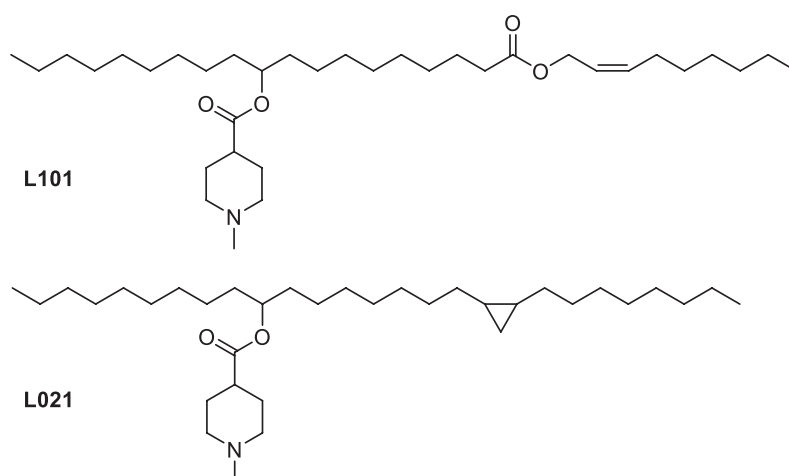


Рис. 12. Ионизируемые липиды на основе метилпиперидина

Fig. 12. Methylpiperidine-based ionizable lipids

содержащие полициклические хвосты и/или циклические имидазольные головные группы, такие как 93-O17S (рис. 13) [71, 72], нацеливаются на Т-клетки. Более того, было продемонстрировано, что наличие циклического амина в полярной части липида A18-Iso5-2DC18 (рис. 13) обеспечивает связывание с белком-стимулятором генов интерферона (STING), что приводит к созреванию дендритных клеток и оказывает противоопухолевое действие за счет иммунной стимуляции [73].

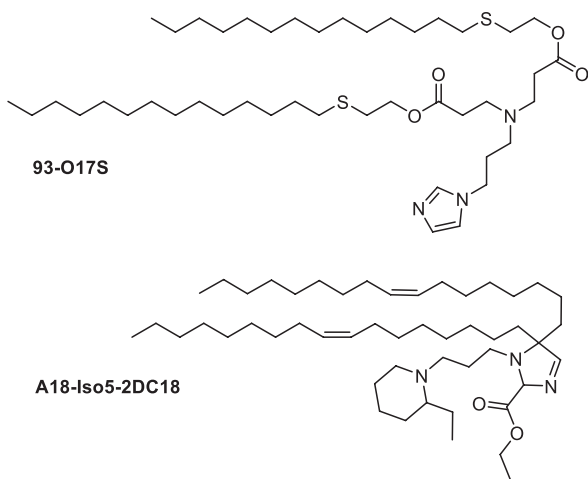


Рис. 13. Имидазол-содержащие липиды

Fig. 13. Imidazole-containing lipids

Генная терапия с использованием ионизируемых липидов также раскрывает перспективы для использования в борьбе с резистентными к лекарствам бактериями. Так, ионизируемые липиды на основе витаминов (рис. 14), обеспечивают доставку мРНК, кодирующей антимикробные пептиды и катепсин В, накопление которого в макрофагах приводит к подавлению роста и развития бактериальной инфекции с резистентностью ко множествам видов антибиотиков. Наиболее эффективными оказались ЛНЧ, полученные из липофильного производного витамина С, в сочетании с DOPE и холестерином, обеспечивающие защиту мышей от бактериально-индуцированного сепсиса [74].

При сравнении катионных и ионизируемых липидов (табл. 1) в качестве основного отличия следует отметить природу их положительного заряда, определяющего преимущества и недостатки двух типов липидов. Постоянный положительный заряд катионных липидов обеспечивает коллоидную стабильность наночастиц и эффективное слияние с мембраной клетки. Однако, пропорционально заряду увеличивается цитотоксичность [44]. В таком ключе использование ионизируемых липидов, не обладающих постоянным зарядом, представляется более безопасным. Важный

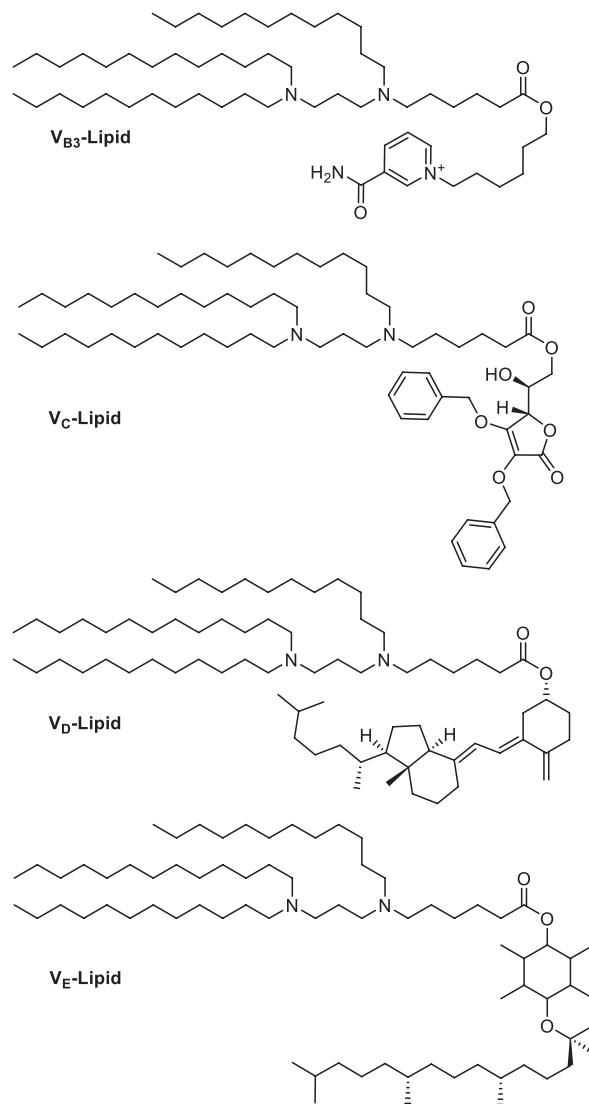


Рис. 14. Ионизируемые липиды на основе витаминов

Fig. 14. Vitamin-based ionizable lipids

аспект заключается в технологии получения готового препарата. Как было сказано выше, основным способом получения ЛНЧ на основе ионизируемых липидов является микрофлюидная технология, которая обеспечивает большую воспроизводимость характеристик наночастиц и легкую возможность автоматизации, но предъявляет строгие требования к растворимости липидов в этаноле, а также повышает капитальные и эксплуатационные затраты [20].

Таким образом, ЛНЧ на основе ионизируемых липидов все активнее используются в качестве систем доставки мРНК. За последние 5 лет наблюдается рост положительных результатов клинических испытаний, что в свою очередь расширяет ряд клинически одобренных препаратов для генной и иммунотерапии различных заболеваний: от устойчивых к лекарствам инфекций до тяжелых орфанных заболеваний [75].

Таблица 1. Сравнение катионных и ионизируемых липидов

Table 1. Comparison of cationic and ionizable lipids

Характеристика Parameter	Катионные липиды Cationic lipids	Ионизируемые липиды Ionizable lipids
Заряд липида Lipid charge	Постоянный положительный Constant positive	Нейтральный, положительный при слабокислом pH Neutral, positive at slightly acidic pH
Коллоидная стабильность Colloidal stability	Высокая High	Средняя Average
Цитотоксичность Cytotoxicity	Высокая High	Низкая Low
Эффективность образования комплексов с терапевтическими НК Efficiency of formation of complexes with therapeutic NA	Высокая High	Высокая, но для комплексообразования требуется слабокислый буфер High, but complexation requires a slightly acidic buffer
Эффективность слияния с мембраной клетки Efficiency cell membrane fusion	Высокая High	Средняя Average
Наиболее часто используемый способ приготовления The most commonly used method of preparation	Метод гидратации липидной пленки Lipid film hydration method	Микрофлюидные технологии Microfluidic technologies
Капитальные и эксплуатационные затраты на формирование наночастиц Capital and operating costs for nanoparticle formation	Низкие Low	Высокие High

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ МРНК-ВАКЦИН

Клинические испытания — это обязательная часть исследований эффективности и безопасности препарата, необходимая для регистрации средства и получения разрешения на его применение в медицинской практике. Существует 4 фазы клинических испытаний [76].

Исследования фазы I, как правило, проводятся на небольшом числе здоровых добровольцев. Для препаратов, обладающих высокой токсичностью и используемых для лечения тяжело или безнадежно больных пациентов, исследования проводятся с участием таких пациентов, например, больных опухолевыми заболеваниями или с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). Во время фазы I оцениваются такие показатели, как абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция, а также предпочтительная форма применения и безопасный уровень дозировки. Длительность таких исследований варьируется от нескольких недель до нескольких лет.

В фазе II клинических испытаний участвует несколько сотен человек. Важная цель этих исследований — определить уровень дозирования и схему

приема препарата для следующей фазы испытаний. Иногда фазы I и II объединяют, что позволяет сразу определить не только эффективность препарата, но и его безопасные дозы.

Исследования фазы III — это рандомизированные контролируемые исследования с участием большой группы пациентов до нескольких тысяч человек. Цель проведения таких исследований — это подтверждение предварительно оцененных в ходе исследований предыдущих двух фаз безопасности и эффективности препарата. В исследованиях фазы III также может изучаться зависимость эффекта от дозы препарата или влияние препарата при применении у пациентов с заболеваниями разной степени тяжести или в комбинации с другими препаратами.

Последняя фаза клинических исследований — фаза IV, ее также называют фазой пострегистрационных исследований. Ее основной целью является сбор дополнительной информации по безопасности препарата на достаточно большой группе в течение длительного времени.

Доля препаратов, одобренных для применения после клинических испытаний, зависит от требований регистрирующего органа страны и от области

медицины. Самый низкий процент — в онкологии. Самые строгие правила — в США, где FDA допускает к продаже не более 25–30% препаратов, а в последние годы доля одобренных препаратов снижается, поскольку ужесточаются требования к доказательству их эффективности и безопасности.

Подводя итог сказанному, клинические испытания — это очень сложная и требовательная часть, но все же необходимая для клинического применения препаратов. В связи с этим, препараты, успешно прошедшие их, или отдельные фазы исследований, заслуживают отдельного внимания. В отличие от стандартных лекарств, препараты на основе мРНК и ЛНЧ сложнее проходят клинические исследования, поскольку это две независимые композиции, собранные воедино. И если выясняется, что одна из этих композиций не подтверждает свою эффективность и безопасность в какой-либо фазе, то приходится начинать испытания заново. Поэтому наиболее удобно провести испытания конструкции для доставки лекарственных средств (ЛНЧ, катионные липосомы), а после подтверждения ее эффективности и безопасности приступать к исследованию терапевтической активности нуклеиновых кислот, загруженных в эту конструкцию.

Несмотря на существование огромного количества липидов, показавших отличную эффективность в условиях *in vitro* и даже *in vivo*, лишь немногие из них дошли до клинических испытаний. А достичь успехов после фазы I клинических испытаний удалось лишь исключительным соединениям. Некоторые показали настолько впечатляющие результаты, что участвуют в нескольких испытаниях для мРНК-вакцин против различных заболеваний.

В табл. 2 мы собрали ряд клинических испытаний мРНК-вакцин, в основном, направленных против различных вирусных инфекций и опухолей различного типа. Кроме того, ведутся исследования в отношении ряда бактериальных и паразитарных инфекций, например, малярии.

Среди указанных в таблице мРНК-вакцин некоторые из них находятся на завершающей стадии испытаний. Например, mRNA-1283 (NCT05815498), обновленная вакцина против COVID-19, в настоящее время заканчивает рандомизированное двойное слепое исследование фазы III для оценки безопасности, иммуногенности и относительной эффективности. Предварительные результаты показывают у вакцинированных всех возрастных групп (от 12 лет) более высокий титр антител как против штамма BA.4/5,

так и более ранних штаммов коронавируса по сравнению с уже применяемой мРНК-вакциной mRNA-1273.

Начата фаза III рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического испытания мРНК-вакцины против норовирусной инфекции (mRNA-1403, NCT06592794). Норовирус вызывает острую кишечную инфекцию и обладает высокой гетерогенностью, поэтому используют поливалентную вакцину против двух основных генетических групп вируса, в которые входит несколько штаммов. Предыдущие фазы исследований продемонстрировали повышение титров НВГА-блокирующих антител на 29-й день после однократной вакцинации, особенно для II генетической группы норовируса. В результате отсечения данных промежуточного анализа не было выявлено опасности использования данной вакцины.

Большим потенциалом обладают мРНК-вакцины для иммунотерапии рака. Доставка мРНК, кодирующей опухолевый антиген, активизирует иммунную систему пациента для борьбы с опухолью. Например, mRNA-4157 в сочетании с пембролизумабом показала высокую иммуногенность против различных видов солидных опухолей [77]. В отношении меланомы и плоскоклеточной карциномы начата фаза III клинических испытаний (NCT05933577).

В основном, состав мРНК-вакцин, проходящих клинические испытания, является закрытым. Самым известным исключением, когда компоненты препарата были раскрыты, являются вакцины *Pfizer/BioNTech* и *Moderna* против COVID-19. В них использовались ионизируемые липиды ALC-0315 и SM-102 соответственно (рис. 6). Липид ALC-0315 также был использован в мРНК-вакцине компании *CureVac* (Германия), которая, как ожидалось, будет обеспечивать более длительный иммунитет по сравнению с *Comirnaty*[®], созданной *Pfizer/BioNTech*. Однако, фаза III клинических испытаний показала крайне низкую эффективность вакцины (47%)². Позднее началась фаза III испытаний другой вакцины против COVID-19 с использованием того же липосомального состава, но с другим дизайном мРНК (NCT04860258). Что касается липида SM-102, известно его использование в разрабатываемых вакцинах против цитомегаловируса (NCT05085366), вируса Зика (NCT04917861), а также против сезонного вируса гриппа (A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria и B/Yamagata) для лиц старше 50 лет [78] (NCT05566639, табл. 2).

В 2020 г. завершилась фаза I клинических испытаний мРНК-вакцины против вируса Чикунгунья (CHIKV)

² CureVac Provides Update on Phase 2b/3 Trial of First-Generation COVID-19 Vaccine Candidate, CVnCoV – CureVac n.d. <https://www.curevac.com/en/curevac-provides-update-on-phase-2b-3-trial-of-first-generation-covid-19-vaccine-candidate-cvncov/>. Accessed April 13, 2025.

на основе липида DLin-MC3-DMA (MC3) (рис. 5), разрабатываемой компанией *Moderna* (NCT03325075). Также, ее мРНК-вакцины против вируса Зика и гриппа H10N8 в 2021 г. успешно завершили фазы I клинических испытаний [79, 80]. Вакцина ALN-TTR02 компании *Patisiran* (США) против АТТР в 2024 г. успешно завершила II фазу испытаний (NCT01617967).

Для доставки мРНК в своих вакцинах компания *Arcturus Therapeutics* (США) выбрала липид АТХ-100 (рис. 6). В 2021 г. завершилась фаза II клинических испытаний вакцины против COVID-19 (NCT04480957), а в 2023 г. успешно закончена фаза I испытаний против дефицита орнитин-транскарбамилазы (NCT04442347), а также фаза Ib против муковисцидоза (NCT05712538). В 2024 г. стартовали клинические испытания мРНК-вакцин против гриппа (NCT06602531, фаза I) и муковисцидоза (NCT06747858, фаза II).

В 2023 г. завершилась фаза I клинических испытаний мРНК-вакцины против АТТР. Полученные результаты предварительно показывают ее безопасность и эффективность. Так, доставка с мРНК, а также системы CRISPR-Cas9 (NCT04601051), направленных на транстиретин (ТТР), позволяли достичь 87% эффективность в снижении уровня ТТР в сыворотке крови у пациентов с АТТР [81]. Данный процесс не сопровождался серьезными побочными эффектами, поэтому в скором времени планируется запустить фазу II испытаний [82].

В 2023 г. закончилась фаза I клинических испытаний мРНК-вакцины против COVID-19 с использованием липида А9 в качестве основы для доставки [29], а в 2024 г. фаза II клинических испытаний мРНК-вакцины против COVID-19 на основе липида CL1 — ChulaCov19 (NCT04566276) [83].

Таблица 2. Липидные мРНК-вакцины, находящиеся на клинических испытаниях

Table 2. Lipid-based mRNA vaccines on clinical trials

мРНК-вакцины mRNA vaccines	Назначение Application	Спонсор Sponsor	Фаза испытаний Phase of trials	Статус Status	NCT (national clinical trial) номер NCT number
ARCT-021	COVID-19	<i>Arcturus Therapeutics</i> (USA)	2	Завершена Completed	NCT04480957
ChulaCov19	COVID-19	Chulalongkorn University (Thailand)	2	Завершена Completed	NCT04566276
CVnCoV	COVID-19	<i>CureVac</i> (Germany)	3	Ведется Active	NCT04860258
mRNA-1283	COVID-19	<i>Moderna</i> (USA)	3	Завершена Completed	NCT05815498
Awcorna	COVID-19	<i>Walvax Biotechnology</i> (China)	3	Ведется Active	NCT04847102
mRNA-4157	Адьювантная терапия при лечении меланомы Adjuvant treatment for melanoma	<i>Moderna</i> (USA)	3	Ведется Active	NCT05933577
mRNA-4157	Адьювантная терапия при лечении немелкоклеточного рака легких Adjuvant treatment for non-small cell lung cancer	<i>Moderna</i> (USA)	3	Набор добровольцев Recruiting	NCT06077760
mRNA-1975/1982	Болезнь Лайма Lyme disease	<i>Moderna</i> (USA)	1/2	Завершена Completed	NCT05975099
mRNA-1893	Вирус Зика Zika virus	<i>Moderna</i> (USA)	2	Завершена Completed	NCT04917861
mRNA-1215	Вирус Нипах Nipah virus	<i>Moderna</i> (USA)	1	Завершена Completed	NCT05398796

Таблица 2. Продолжение

Table 2. Continued

мРНК-вакцины mRNA vaccines	Назначение Application	Спонсор Sponsor	Фаза испытаний Phase of trials	Статус Status	NCT (national clinical trial) номер NCT number
BNT163	Вирус простого герпеса Herpes simplex virus	<i>BioNTech (Germany) / University of Pennsylvania (USA)</i>	1	Ведется Active	NCT05432583
mRNA-1608	Вирус простого герпеса Herpes simplex virus	<i>Moderna (USA)</i>	1/2	Завершена Completed	NCT06033261
mRNA-1189	Вирус Эпштейна–Барр Epstein–Barr virus infection	<i>Moderna (USA)</i>	1/2	Ведется Active	NCT05164094
mRNA-1195	Вирус Эпштейна–Барр Epstein–Barr virus infection	<i>Moderna (USA)</i>	2	Набор добровольцев Recruiting	NCT06735248
eOD-GT8 60mer mRNA Vaccine and Core-g28v2 60mer mRNA Vaccine	ВИЧ HIV	International AIDS Vaccine Initiative (USA)	1	Ведется Active	NCT05001373
G505 MD39.3, BG505 MD39.3 gp151, and BG505 MD39.3 gp151 CD4KO	ВИЧ HIV	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (USA)	1	Ведется Active	NCT05217641
ARCT-2304	Грипп Influenza	<i>Arcturus Therapeutics (USA)</i>	1	Ведется Active	NCT06602531
mRNA-1010	Грипп Influenza	<i>Moderna (USA)</i>	3	Завершена Completed	NCT05827978
mRNA-1010	Грипп Influenza	<i>Moderna (USA)</i>	3	Завершена Completed	NCT05566639
BNT161	Грипп Influenza	<i>Pfizer (USA) / BioNTech (Germany)</i>	3	Завершена Completed	NCT05540522
ARCT-810	Дефицит орнитинтранскарбамилазы Ornithine transcarbamylase deficiency	<i>Arcturus Therapeutics (USA)</i>	2	Ведется Active	NCT06488313
BNT165	Малярия Malaria	<i>BioNTech (Germany)</i>	1/2	Ведется Active	NCT06069544
BNT113	Метастатический/ рецидивирующий рак головы и шеи Metastatic/recurrent head and neck cancer	<i>BioNTech (Germany)</i>	2	Набор добровольцев Recruiting	NCT04534205
mRNA-3705	Метилмалоновая ацидемия Methylmalonic acidemia	<i>Moderna (USA)</i>	1/2	Набор добровольцев Recruiting	NCT04899310
BNT142	Множественные солидные опухоли Multiple solid tumors	<i>BioNTech (Germany)</i>	1/2	Ведется Active	NCT05262530

Таблица 2. Продолжение

Table 2. Continued

мРНК-вакцины mRNA vaccines	Назначение Application	Спонсор Sponsor	Фаза испытаний Phase of trials	Статус Status	NCT (national clinical trial) номер NCT number
ARCT-032	Муковисцидоз Cystic fibrosis	<i>Arcturus Therapeutics (USA)</i>	2	Ведется Active	NCT06747858
ARCT-032	Муковисцидоз Cystic fibrosis	<i>Arcturus Therapeutics (USA)</i>	2	Набор добровольцев Recruiting	NCT06747858
mRNA-3692/VX-522	Муковисцидоз Cystic fibrosis	<i>Moderna (USA)</i>	1/2	Набор добровольцев Recruiting	NCT05668741
mRNA-3745	Нарушение накопления гликогена в G6Pase, тип 1a G6Pase Glycogen storage disorder, type 1a	<i>Moderna (USA)</i>	1/2	Набор добровольцев Recruiting	NCT05095727
mRNA-1403/1405	Норовирус Norovirus	<i>Moderna (USA)</i>	3	Ведется Active	NCT06592794
BNT167	Опоясывающий лишай Shingles	<i>Pfizer (USA)</i>	2	Набор добровольцев Recruiting	NCT05703607
mRNA-4157	Плоскоклеточный рак кожи Cutaneous squamous cell carcinoma	<i>Moderna (USA)</i>	2/3	Ведется Active	NCT06295809
mRNA-4157	Почечно-клеточный рак Renal cell carcinoma	<i>Moderna (USA)</i>	2	Ведется Active	NCT06307431
BNT111	Прогрессирующая меланома Advanced melanoma	<i>BioNTech (Germany)</i>	2	Ведется Active	NCT04526899
mRNA-3927	Пропионовая ацидемия Propionic acidemia	<i>Moderna (USA)</i>	1/2	Набор добровольцев Recruiting	NCT04159103 NCT05130437
mRNA-4157	Рак мочевого пузыря Bladder cancer	<i>Moderna (USA)</i>	1/2	Набор добровольцев Recruiting	NCT06305767
ALN-TTR02	Транстиретиновый амилоидоз Transthyretin amyloidosis	<i>Alnylam Pharmaceuticals (USA)</i>	2	Завершена Completed	NCT01617967
NTLA-2001	Транстиретиновый амилоидоз Transthyretin amyloidosis	<i>Intellia Therapeutics (USA)</i>	1	Ведется Active	NCT04601051
BNT164	Туберкулез Tuberculosis	<i>Gates Foundation (USA)</i>	1/2	Ведется Active	NCT05547464
mRNA-1647	Цитомегаловирусная инфекция Cytomegalovirus infection	<i>Moderna (USA)</i>	3	Ведется Active	NCT05085366
VAL-181388	Чикунгунья Chikungunya	<i>Moderna (USA)</i>	1	Завершена Completed	NCT03325075

ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Генная терапия обладает огромным потенциалом для лечения широкого спектра заболеваний. Последние годы наибольший интерес представляют мРНК-вакцины, основным компонентом которых становятся ионизируемые липиды. В отличие от катионных липидов ионизируемые не обладают постоянным положительным зарядом, что снижает риски цитотоксичности и связывания с белками сыворотки крови. На основе липидов формируют катионные липосомы или ЛНЧ, которые обеспечивают эффективную доставку терапевтической НК.

Оба типа липидов состоят из следующих компонентов: (1) гидрофобный домен, необходимый для слияния с клеточной мембраной; (2) полярный домен для связывания и защиты НК; (3) спейсер для разнесения в пространстве гидрофобного и полярного доменов; (4) линкеры, связывающие указанные компоненты в единое целое. Кроме того, сочетание гидрофобного и полярного доменов обеспечивает амфифильные свойства, необходимые для формирования наночастиц в водной среде. Все указанные компоненты влияют и на другие свойства наночастиц: размер, стабильность, цитотоксичность и эффективность доставки мРНК.

Гидрофобный домен представляет собой алкильные хвосты (от 1 до 5), реже остатки стеролов (холестерин, ситостерол, токоферол) (рис. 3). Оптимальная длина алкильных хвостов, обеспечивающая разумный баланс между цитотоксичностью и эффективностью доставки НК, составляет 14–18 атомов углерода (рис. 4). В доставке мРНК хорошо себя зарекомендовали разветвленные алкильные заместители (рис. 5), в том числе несимметричные (рис. 6). При этом точкой разветвления может быть как атом углерода (рис. 12), так и атом азота (рис. 14).

Полярный домен может быть катионным или ионизируемым. В случае катионных липидов наилучшие результаты демонстрируют структуры с распределенной системой зарядов на основе полиаминов, особенно спермина (рис. 3). При оптимальном соотношении положительный заряд/цитотоксичность, такие липиды с постоянным положительным зарядом показывают наиболее высокую эффективность доставки мРНК. Однако, более перспективными для клинического применения становятся ионизируемые липиды. В качестве ионизируемой группы выступают гетероциклы (например, имидазол или пиперидин) (рис. 12, 13), а также атомы азота с близко расположенной электроноакцепторной группой, снижающей pK_a (рис. 5, 7, 9). В роли электроноакцептора хорошо себя показывают гидроксильные группы с числом атомов углерода от 2 до 4 (рис. 6).

Кроме того, электронакцептором являются амидные или сложноэфирные линкеры.

Поскольку близкое расположение гидрофобного и полярного доменов может мешать формированию наночастиц, рекомендуется включать в структуру липида углеводородный спейсер длиной 3–8 атомов углерода, особенно при наличии объемных функциональных групп. Отдельные структурные элементы липидов соединяют с помощью линкеров. Они облегчают осуществление синтеза соединения, а в дальнейшем играют важную роль в метаболизме липидов в организме. Поэтому важно соблюсти баланс между стабильностью соединения в кровотоке и тканях и его биосовместимости. После доставки НК липиды должны разлагаться на простые, легко утилизируемые выделительной системой фрагменты. Наиболее «сбалансированными» линкерами являются дисульфидные и карбаматные. Линкеры на основе простой эфирной связи более стабильны, но могут повышать цитотоксичность. Сложноэфирные линкеры, наоборот, не вызывают побочных эффектов, но не всегда обеспечивают достаточную стабильность.

Таким образом, липиды, прежде всего ионизируемые, являются одним из главных компонентов мРНК-вакцин. Их модульная структура определяет дальнейшее поведение и свойства наночастиц. На основе ионизируемых липидов были разработаны платформы для доставки мРНК в вакцинах против COVID-19, гриппа, а также против различных опухолевых и генетических заболеваний (табл. 2). Уже одобрены к применению мРНК-вакцины против COVID-19 и респираторно-синцитиального вируса. Многие другие проходят клинические испытания.

Следует отметить, что большинство разрабатываемых мРНК-вакцин используют принципы заместительной генной терапии, где доставляется нормально функционирующая мРНК, обеспечивающая синтез нужного белка лишь ограниченное время. Постепенно введенная мРНК деградирует. При лечении вирусных или опухолевых заболеваний обычно достаточно одной или нескольких инъекций для профилактики заражения или выздоровления (ремиссии). Лечение наследственного заболевания при таком подходе потребует пожизненного приема препарата. Решением данной проблемы может стать переход к корректирующей генной терапии, при которой происходит точечное исправление неправильно функционирующей копии гена. Наиболее перспективным инструментом такого геномного редактирования является технология CRISPR-Cas. Важной вехой в этом направлении является фаза I клинических испытаний препарата для лечения транстиретинового амилоидоза без необходимости повторной

терапии (NCT04601051). В этом исследовании ЛНЧ доставляют мРНК, кодирующую белок Cas9, и одноцепочечную гидовую РНК, направленную на ген транскриптаза. Предварительные результаты показывают, что данная композиция снижает количество амилоида у пациентов уже после однократного применения. Можно полагать, что с повышением селективности геномного редактирования и эффективности доставки комплекса нуклеиновых кислот CRISPR-Cas произойдет широкое внедрение данного подхода в клиническую практику лечения наследственных заболеваний.

Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научных проектов 23-73-10168 (раздел «Эволюция липидных структур») и 22-75-10153 (раздел «Клинические

испытания мРНК-вакцин»). Авторы выражают благодарность Е.В. Шмендель (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, МИРЭА – Российский технологический университет) за ценные замечания при подготовке рукописи.

Acknowledgments

The study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 23-73-10168 for the section “Lipid structure evolution”; grant No. 22-75-10153 for the section “Clinical trials of mRNA vaccines”). The authors gratefully acknowledge E.V. Shmendel (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University) for the valuable critical comments on the manuscript.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Puumalainen A.M., Vapalahti M., Agrawal R.S., Kossila M., Laukkanen J., Lehtolainen P., Viita H., Paljärvi L., Vanninen R., Ylä-Herttua S. β -galactosidase gene transfer to human malignant glioma *in vivo* using replication-deficient retroviruses and adenoviruses. *Human Gene Ther.* 1998;9(12):1769–1774. <https://doi.org/10.1089/hum.1998.9.12-1769>
2. Blaese R.M., Culver K.W., Miller A.D., Carter C.S., Fleisher T., Clerici M., Shearer G., Chang L., Chiang Y., Tolstoshev P., Greenblatt J.J., Rosenberg S.A., Klein H., Berger M., Mullen C.A., Ramsey W.J., Muul L., Morgan R.A., Anderson W.F. T Lymphocyte-Directed Gene Therapy for ADA-SCID: Initial Trial Results After 4 Years. *Science.* 1995;270(5235):475–480. <https://doi.org/10.1126/science.270.5235.475>
3. Kulkarni J.A., Witzigmann D., Thomson S.B., Chen S., Leavitt B.R., Cullis P.R., van der Meel R. The current landscape of nucleic acid therapeutics. *Nature Nanotechnol.* 2021;16: 630–643. <https://doi.org/10.1038/s41565-021-00898-0>
4. Liu G., Lin Q., Jin S., Gao C. The CRISPR-Cas toolbox and gene editing technologies. *Mol. Cell.* 2022;82(2):333–347. <https://doi.org/10.1016/J.MOLCEL.2021.12.002>
5. Liu C., Zhang L., Zhu W., Guo R., Sun H., Chen X., Deng N. Barriers and Strategies of Cationic Liposomes for Cancer Gene Therapy. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2020;18: 751–764. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.07.015>
6. Goradel N.H., Negahdari B., Ghorghanlu S., Jahangiri S., Arashkia A. Strategies for enhancing intratumoral spread of oncolytic adenoviruses. *Pharmacol. Ther.* 2020;213:107586. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107586>
7. Володин Т.А., Поликашина П.П., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Симметричные и асимметричные димерные катионные амфифилы на основе липо-пептидов нерегулярного строения в качестве потенциальных компонентов катионных липосом. *Тонкие химические технологии.* 2025;20(5):441–453. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2025-20-5-441-453> [Volodin T.A., Polikashina P.P., Budanova U.A., Sebyakin Y.L. Symmetrical and asymmetric dimeric cationic amphiphiles based on lipopeptides of irregular structure as potential components of cationic liposomes. *Fine Chem. Technol.* 2025;20(5):441–453. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2025-20-5-441-453>]
8. Wang C., Pan C., Yong H., Wang F., Bo T., Zhao Y., Ma B., He W., Li M. Emerging non-viral vectors for gene delivery. *J. Nanobiotechnology.* 2023;21:272. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02044-5>
9. Law S.S.Y., Liou G., Nagai Y., Giménez-Dejoo J., Tateishi A., Tsuchiya K., Kodama Y., Fujigaya T., Numata K. Polymer-coated carbon nanotube hybrids with functional peptides for gene delivery into plant mitochondria. *Nature Communications.* 2022;13:2417. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30185-y>
10. Lin G., Revia R.A., Zhang M. Inorganic Nanomaterial-Mediated Gene Therapy in Combination with Other Antitumor Treatment Modalities. *Adv. Funct. Mater.* 2021;31(5):2007096. <https://doi.org/10.1002/adfm.202007096>
11. Jones I., Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *The Lancet.* 2021;397(10275): 642–643. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00191-4)
12. Walsh E.E., Frenck R.W., Falsey A.R., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., Neuzil K., Mulligan M.J., Bailey R., Swanson K.A., Li P., Koury K., Kalina W., Cooper D., Fontes-Garfias C., Shi P.-Y., Türeci Ö., Tompkins K.R., Lyke K.E., Raabe V., Dormitzer P.R., Jansen K.U., Şahin U., Gruber W.C. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *New Engl. J. Med.* 2020;383(25): 2439–2450. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2027906>
13. Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R., Diemert D., Spector S.A., Roupheal N., Creech C.B., McGettigan J., Khetan S., Segall N., Solis J., Brosz A., Fierro C., Schwartz H., Neuzil K., Corey L., Gilbert P., Janes H., Follmann D., Marovich M., Masciola J., Polakowski L., Ledgerwood J., Graham B.S., Bennett H., Pajon R., Knightly C., Leav B., Deng W., Zhou H., Han S., Ivarsson M., Miller J., Zaks T. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New Engl. J. Med.* 2021;384(5):403–416. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2035389>
14. Jin L., Zeng X., Liu M., Deng Y., He N. Current progress in gene delivery technology based on chemical methods and nano-carriers. *Theranostics.* 2014;4(3):240–255. <https://doi.org/10.7150/thno.6914>

15. Kranz L.M., Diken M., Haas H., Kreiter S., Loquai C., Reuter K.C., Meng M., Fritz D., Vascotto F., Hefesha H., Grunwitz C., Vormehr M., Hüseemann Y., Selmi A., Kuhn A.N., Buck J., Derhovanessian E., Rae R., Attig S., Diekmann J., Jabulowsky R.A., Heesch S., Hassel J., Langguth P., Grabbe S., Huber C., Türeci Ö., Sahin U. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. *Nature*. 2016;534:396–401. <https://doi.org/10.1038/nature18300>
16. Sayour E.J., Grippin A., De Leon G., Stover B., Rahman M., Karachi A., Wummer B., Moore G., Castillo-Caro P., Fredenburg K., Sarkisian M.R., Huang J., Deleyrolle L.P., Sahay B., Carrera-Justiz S., Mendez-Gomez H.R., Mitchell D.A. Personalized Tumor RNA Loaded Lipid-Nanoparticles Prime the Systemic and Intratumoral Milieu for Response to Cancer Immunotherapy. *Nano Lett.* 2018;18(10):6195–6206. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b02179>
17. Melo M., Porter E., Zhang Y., Silva M., Li N., Dobosh B., Liguori A., Skog P., Landais E., Menis S., Sok D., Nemazee D., Schief W.R., Weiss R., Irvine D.J. Immunogenicity of RNA Replicons Encoding HIV Env Immunogens Designed for Self-Assembly into Nanoparticles. *Mol. Therapy*. 2019;27(12):2080–2090. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.08.007>
18. Krienke C., Kolb L., Diken E., Streuber M., Kirchoff S., Bukur T., Akilli-Öztürk Ö., Kranz L.M., Berger H., Petschenka J., Diken M., Kreiter S., Yogev N., Waisman A., Karikó K., Türeci Ö., Sahin U. A noninflammatory mRNA vaccine for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Science*. 2021;371(6525):145–153. <https://doi.org/10.1126/science.aay3638>
19. Bevers S., Kooijmans S.A.A., Van de Velde E., Evers M.J.W., Seghers S., Gitz-Francois J.J.J.M., van Kronenburg N.C.H., Fens M.H.A.M., Mastrobattista E., Hassler L., Sork H., Lehto T., Ahmed K.E., El Andaloussi S., Fiedler K., Breckpot K., Maes M., Van Hoorick D., Bastogne T., Schiffelers R.M., De Koker S. mRNA-LNP vaccines tuned for systemic immunization induce strong antitumor immunity by engaging splenic immune cells. *Mol. Therapy*. 2022;30(9):3078–3094. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.07.007>
20. Anderluzzi G., Lou G., Gallorini S., Brazzoli M., Johnson R., O'Hagan D.T., Baudner B.C., Perrie Y. Investigating the impact of delivery system design on the efficacy of self-amplifying RNA vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2020;8:212. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020212>
21. Fedorovskiy A.G., Antropov D.N., Dome A.S., Puchkov P.A., Makarova D.M., Konopleva M.V., Matveeva A.M., Panova E.A., Shmendel E.V., Maslov M.A., Dmitriev S.E., Stepanov G.A., Markov O.V. Novel Efficient Lipid-Based Delivery Systems Enable a Delayed Uptake and Sustained Expression of mRNA in Human Cells and Mouse Tissues. *Pharmaceutics*. 2024;16(5):684. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050684>
22. Cullis P.R., Hope M.J. Lipid Nanoparticle Systems for Enabling Gene Therapies. *Mol. Therapy*. 2017;25(7):1467–1475. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.013>
23. Farbiak L., Cheng Q., Wei T., Álvarez-Benedicto E., Johnson L.T., Lee S., Siegwart D.J. All-In-One Dendrimer-Based Lipid Nanoparticles Enable Precise HDR-Mediated Gene Editing *In Vivo*. *Adv. Mater.* 2021;33(30):e2006619. <https://doi.org/10.1002/adma.202006619>
24. Heyes J., Palmer L., Bremner K., MacLachlan I. Cationic lipid saturation influences intracellular delivery of encapsulated nucleic acids. *J. Controll. Release*. 2005;107(2):276–287. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.06.014>
25. Sato Y., Hashiba K., Sasaki K., Maeki M., Tokeshi M., Harashima H. Understanding structure-activity relationships of pH-sensitive cationic lipids facilitates the rational identification of promising lipid nanoparticles for delivering siRNAs *in vivo*. *J. Controll. Release*. 2019;295:140–152. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.01.001>
26. Patel S., Ryals R.C., Weller K.K., Pennesi M.E., Sahay G. Lipid nanoparticles for delivery of messenger RNA to the back of the eye. *J. Controll. Release*. 2019;303:91–100. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2019.04.015>
27. Gote V., Bolla P.K., Kommineni N., Butreddy A., Nukala P.K., Palakurthi S.S., Khan W. A Comprehensive Review of mRNA Vaccines. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:2700. <https://doi.org/10.3390/ijms24032700>
28. Semple S.C., Akinc A., Chen J., Sandhu A.P., Mui B.L., Cho C.K., Sah D.W.Y., Stebbing D., Crosley E.J., Yaworski E., Hafez I.M., Dorkin J.R., Qin J., Lam K., Rajeev K.G., Wong K.F., Jeffs L.B., Nechev L., Eisenhardt M.L., Jayaraman M., Kazem M., Maier M.A., Srinivasulu M., Weinstein M.J., Chen Q., Alvarez R., Barros S.A., De S., Klimuk S.K., Borland T., Kosovrasti V., Cantley W.L., Tam Y.K., Manoharan M., Ciufolini M.A., Tracy M.A., De Fougères A., MacLachlan I., Cullis P.R., Madden T.D., Hope M.J. Rational design of cationic lipids for siRNA delivery. *Nat. Biotechnol.* 2010;28:172–176. <https://doi.org/10.1038/nbt.1602>
29. McKay P.F., Hu K., Blakney A.K., Samnuan K., Brown J.C., Penn R., Zhou J., Bouton C.R., Rogers P., Polra K., Lin P.J.C., Barbosa C., Tam Y.K., Barclay W.S., Shattock R.J. Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine candidate induces high neutralizing antibody titers in mice. *Nat. Commun.* 2020;11:3523. <https://doi.org/10.1038/S41467-020-17409-9>
30. Akinc A., Maier M.A., Manoharan M., Fitzgerald K., Jayaraman M., Barros S., Ansell S., Du X., Hope M.J., Madden T.D., Mui B.L., Semple S.C., Tam Y.K., Ciufolini M., Witzigmann D., Kulkarni J.A., van der Meel R., Cullis P.R. The Onpatro story and the clinical translation of nanomedicines containing nucleic acid-based drugs. *Nat. Nanotechnol.* 2019;14:1084–1087. <https://doi.org/10.1038/s41565-019-0591-y>
31. Zhang M., Sun J., Li M., Jin X. Modified mRNA-LNP Vaccines Confer Protection against Experimental DENV-2 Infection in Mice. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2020;18:702–712. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.07.013>
32. Sabnis S., Kumarasinghe E.S., Salerno T., Mihai C., Ketova T., Senn J.J., Lynn A., Bulychev A., McFadyen I., Chan J., Almarsson Ö., Stanton M.G., Benenato K.E. A Novel Amino Lipid Series for mRNA Delivery: Improved Endosomal Escape and Sustained Pharmacology and Safety in Non-human Primates. *Mol. Therapy*. 2018;26(6):1509–1519. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.03.010>
33. Huo H., Cheng X., Xu J., Lin J., Chen N., Lu X. A fluorinated ionizable lipid improves the mRNA delivery efficiency of lipid nanoparticles. *J. Mater. Chem. B*. 2023;11(19):4171–4180. <https://doi.org/10.1039/d3tb00516j>
34. Corbett K.S., Edwards D.K., Leist S.R., Abiona O.M., Boyoglu-Barnum S., Gillespie R.A., Himansu S., Schäfer A., Ziawo C.T., DiPiazza A.T., Dinnon K.H., Elbashir S.M., Shaw C.A., Woods A., Fritch E.J., Martinez D.R., Bock K.W., Minai M., Nagata B.M., Hutchinson G.B., Wu K., Henry C., Bahl K., Garcia-Dominguez D., Ma L.Z., Renzi I., Kong W.P., Schmidt S.D., Wang L., Zhang Y., Phung E., Chang L.A., Loomis R.J., Altaras N.E., Narayanan E., Metkar M., Presnyak V., Liu C., Louder M.K., Shi W., Leung K., Yang E.S., West A., Gully K.L., Stevens L.J., Wang N., Wrapp D., Doria-Rose N.A., Stewart-Jones G., Bennett H., Alvarado G.S., Nason M.C., Ruckwardt T.J.,

- McLellan J.S., Denison M., Chappell J.D., Moore I.N., Morabito K.M., Mascola J.R., Baric R.S., Carfi A., Graham B.S. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*. 2020;586:567–571. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0>
35. Tanaka H., Sakurai Y., Anindita J., Akita H. Development of lipid-like materials for RNA delivery based on intracellular environment-responsive membrane destabilization and spontaneous collapse. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2020; 154-155:210–226. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.001>
36. Buschmann M.D., Carrasco M.J., Alishetty S., Paige M., Alameh M.G., Weissman D. Nanomaterial delivery systems for mRNA vaccines. *Vaccines* (Basel). 2021;9(1):65. <https://doi.org/10.3390/vaccines9010065>
37. Hassett K.J., Higgins J., Woods A., Levy B., Xia Y., Hsiao C.J., Acosta E., Almarsson Ö., Moore M.J., Brito L.A. Impact of lipid nanoparticle size on mRNA vaccine immunogenicity. *J. Controll. Release*. 2021;335:237–246. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.05.021>
38. Vogel A.B., Kanevsky I., Che Y., Swanson K.A., Muik A., Vormehr M., Kranz L.M., Walzer K.C., Hein S., Güler A., Loschko J., Maddur M.S., Ota-Setlik A., Tompkins K., Cole J., Lui B.G., Ziegenhals T., Plaschke A., Eisel D., Dany S.C., Fesser S., Erbar S., Bates F., Schneider D., Jesionek B., Sängler B., Wallisch A.K., Feuchter Y., Junginger H., Krumm S.A., Heinen A.P., Adams-Quack P., Schlereth J., Schille S., Kröner C., de la Caridad Gümil Garcia R., Hiller T., Fischer L., Sellers R.S., Choudhary S., Gonzalez O., Vascotto F., Gutman M.R., Fontenot J.A., Hall-Ursone S., Brasky K., Griffor M.C., Han S., Su A.A.H., Lees J.A., Nedoma N.L., Mashalidis E.H., Sahasrabudhe P.V., Tan C.Y., Pavliakova D., Singh G., Fontes-Garfias C., Pride M., Scully I.L., Ciolino T., Obregon J., Gazi M., Carrion R., Alfson K.J., Kalina W.V., Kaushal D., Shi P.Y., Klamp T., Rosenbaum C., Kuhn A.N., Türeci Ö., Dormitzer P.R., Jansen K.U., Sahin U. BNT162b vaccines protect rhesus macaques from SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;592:283–289. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03275-y>
39. Panova E.A., Kleymenov D.A., Shcheblyakov D.V., Bykonina E.N., Mazunina E.P., Dzharullaeva A.S., Zolotar A.N., Derkaev A.A., Esmagambetov I.B., Sorokin I.I., Usachev E.V., Noskov A.N., Ivanov I.A., Zatsepin T.S., Dmitriev S.E., Gushchin V.A., Naroditsky B.S., Logunov D.Y., Gintsburg A.L. Single-domain antibody delivery using an mRNA platform protects against lethal doses of botulinum neurotoxin A. *Front. Immunol.* 2023;14:1098302. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1098302>
40. Mazunina E.P., Gushchin V.A., Bykonina E.N., Kleymenov D.A., Siniavin A.E., Kozlova S.R., Mukasheva E.A., Shidlovskaya E.V., Kuznetsova N.A., Usachev E.V., Zlobin V.I., Burtseva E.I., Ivanov R.A., Logunov D.Y., Gintsburg A.L. Immunogenicity and Efficacy of Combined mRNA Vaccine Against Influenza and SARS-CoV-2 in Mice Animal Models. *Vaccines*. 2024;12(11): 1206. <https://doi.org/10.3390/VACCINES12111206>
41. Mazunina E.P., Gushchin V.A., Kleymenov D.A., Siniavin A.E., Burtseva E.I., Shmarov M.M., Mukasheva E.A., Bykonina E.N., Kozlova S.R., Evgrafova E.A., Zolotar A.N., Shidlovskaya E.V., Kirillova E.S., Krepkaia A.S., Usachev E.V., Kuznetsova N.A., Ivanov I.A., Dmitriev S.E., Ivanov R.A., Logunov D.Y., Gintsburg A.L. Trivalent mRNA vaccine-candidate against seasonal flu with cross-specific humoral immune response. *Front. Immunol.* 2024;15:1381508. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1381508>
42. Miao L., Lin J., Huang Y., Li L., Delcassian D., Ge Y., Shi Y., Anderson D.G. Synergistic lipid compositions for albumin receptor mediated delivery of mRNA to the liver. *Nat. Commun.* 2020;11:2424. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16248-y>
43. Miao L., Zhang Y., Huang L. mRNA vaccine for cancer immunotherapy. *Mol. Cancer*. 2021;20:41. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01335-5>
44. Lokugamage M.P., Vanover D., Beyersdorf J., Hatit M.Z.C., Rotolo L., Echeverri E.S., Peck HE., Ni H., Yoon J.K., Kim Y.T., Santangelo P.J., Dahlman J.E. Optimization of lipid nanoparticles for the delivery of nebulized therapeutic mRNA to the lungs. *Nat. Biomed. Eng.* 2021;5:1059–1068. <https://doi.org/10.1038/s41551-021-00786-x>
45. Ogata F.T., Branco V., Vale F.F., Coppo L. Glutaredoxin: Discovery, redox defense and much more. *Redox Biol.* 2021;43: 101975. <https://doi.org/10.1016/J.REDOX.2021.101975>
46. Begas P., Liedgens L., Moseler A., Meyer A.J., Deponte M. Glutaredoxin catalysis requires two distinct glutathione interaction sites. *Nat. Commun.* 2017;8:14835. <https://doi.org/10.1038/ncomms14835>
47. Gallogly M.M., Starke D.W., Mieyal J.J. Mechanistic and kinetic details of catalysis of thiol-disulfide exchange by glutaredoxins and potential mechanisms of regulation. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11(5):1059–1081. <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2291>
48. Holmgren A. Thioredoxin. *Annu. Rev. Biochem.* 1985;54: 237–271. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.54.070185.001321>
49. Powis G., Montfort W.R. Properties and biological activities of thioredoxins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001;41: 261–295. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.261>
50. Luster A.D., Weinshank R.L., Feinman R., Ravetch J.V. Molecular and biochemical characterization of a novel gamma-interferon-inducible protein. *J. Biol. Chem.* 1988;263(24):12036–12043. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)37889-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)37889-X)
51. Arunachalam B., Phan U.T., Geuze H.J., Cresswell P. Enzymatic reduction of disulfide bonds in lysosomes: Characterization of a Gamma-interferon-inducible lysosomal thiol reductase (GILT). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000;97(2):745–750. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.2.745>
52. Shirazi R.S., Ewert K.K., Leal C., Majzoub R.N., Bouxsein N.F., Safinya C.R. Synthesis and characterization of degradable multivalent cationic lipids with disulfide-bond spacers for gene delivery. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2011;1808(9): 2156–2166. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2011.04.020>
53. Tanaka H., Takahashi T., Konishi M., Takata N., Gomi M., Shirane D., Miyama R., Hagiwara S., Yamasaki Y., Sakurai Y., Ueda K., Higashi K., Moribe K., Shinsho E., Nishida R., Fukuzawa K., Yonemochi E., Okuwaki K., Mochizuki Y., Nakai Y., Tange K., Yoshioka H., Tamagawa S., Akita H. Self-Degradable Lipid-Like Materials Based on “Hydrolysis accelerated by the intra-Particle Enrichment of Reactant (HyPER)” for Messenger RNA Delivery. *Adv. Funct. Mater.* 2020;30(34):1910575. <https://doi.org/10.1002/adfm.201910575>
54. Akita H., Ishiba R., Togashi R., Tange K., Nakai Y., Hatakeyama H., Harashima H. A neutral lipid envelope-type nanoparticle composed of a pH-activated and vitamin E-scaffold lipid-like material as a platform for a gene carrier targeting renal cell carcinoma. *J. Controll. Release*. 2015;200:97–105. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.12.029>
55. Miyabe H., Hyodo M., Nakamura T., Sato Y., Hayakawa Y., Harashima H. A new adjuvant delivery system “cyclic di-GMP/YSK05 liposome” for cancer immunotherapy. *J. Controll. Release*. 2014;184:20–27. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.04.004>

56. Shobaki N., Sato Y., Harashima H. Mixing lipids to manipulate the ionization status of lipid nanoparticles for specific tissue targeting. *Int. J. Nanomedicine*. 2018;13:8395–8410. <https://doi.org/10.2147/IJN.S188016>
57. Warashina S., Nakamura T., Sato Y., Fujiwara Y., Hyodo M., Hatakeyama H., Harashima H. A lipid nanoparticle for the efficient delivery of siRNA to dendritic cells. *J. Controll. Release*. 2016;225:183–191. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.01.042>
58. Shobaki N., Sato Y., Suzuki Y., Okabe N., Harashima H. Manipulating the function of tumor-associated macrophages by siRNA-loaded lipid nanoparticles for cancer immunotherapy. *J. Controll. Release*. 2020;325:235–248. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.07.001>
59. Hashiba K., Taguchi M., Sakamoto S., Otsu A., Maeda Y., Ebe H., Okazaki A., Harashima H., Sato Y. Overcoming thermostability challenges in mRNA–lipid nanoparticle systems with piperidine-based ionizable lipids. *Commun. Biol.* 2024;7:556. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06235-0>
60. Akinc A., Goldberg M., Qin J., Dorkin J.R., Gamba-Vitalo C., Maier M., Jayaprakash K.N., Jayaraman M., Rajeev K.G., Manoharan M., Kotliansky V., Röhl I., Leshchiner E.S., Langer R., Anderson D.G. Development of lipidoid-siRNA formulations for systemic delivery to the liver. *Mol. Therapy*. 2009;17(5):872–879. <https://doi.org/10.1038/mt.2009.36>
61. Akinc A., Zumbuehl A., Goldberg M., Leshchiner E.S., Busini V., Hossain N., Bacallado S.A., Nguyen D.N., Fuller J., Alvarez R., Borodovsky A., Borland T., Constien R., De Fougères A., Dorkin J.R., Jayaprakash K.N., Jayaraman M., John M., Kotliansky V., Manoharan M., Nechev L., Qin J., Racie T., Raitcheva D., Rajeev K.G., Sah D.W.Y., Soutschek J., Toudjarska I., Vormlocher H.P., Zimmermann T.S., Langer R., Anderson D.G. A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics. *Nat. Biotechnol.* 2008;26:561–569. <https://doi.org/10.1038/nbt1402>
62. Love K.T., Mahon K.P., Levins C.G., Whitehead K.A., Querbes W., Dorkin J.R., Qin J., Cantley W., Qin L.L., Racie T., Frank-Kamenetsky M., Yip K.N., Alvarez R., Sah D.W.Y., De Fougères A., Fitzgerald K., Kotliansky V., Akinc A., Langer R., Anderson D.G. Lipid-like materials for low-dose, *in vivo* gene silencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010;107(5):1864–1869. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910603106>
63. Turnbull I.C., Eltoukhy A.A., Fish K.M., Nonnenmacher M., Ishikawa K., Chen J., Hajjar R.J., Anderson D.G., Costa K.D. Myocardial delivery of lipidoid nanoparticle carrying modRNA induces rapid and transient expression. *Mol. Therapy*. 2016;24(1):66–75. <https://doi.org/10.1038/mt.2015.193>
64. Jiang C., Mei M., Li B., Zhu X., Zu W., Tian Y., Wang Q., Guo Y., Dong Y., Tan X. A non-viral CRISPR/Cas9 delivery system for therapeutically targeting HBV DNA and *pcsk9* *in vivo*. *Cell Res*. 2017;27:440–443. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.16>
65. Liu S., Cheng Q., Wei T., Yu X., Johnson L.T., Farbiak L., Siegwart D.J. Membrane-destabilizing ionizable phospholipids for organ-selective mRNA delivery and CRISPR–Cas gene editing. *Nat. Mater*. 2021;20:701–710. <https://doi.org/10.1038/s41563-020-00886-0>
66. Li B., Luo X., Deng B., Wang J., McComb D.W., Shi Y., Gaensler K.M.L., Tan X., Dunn A.L., Kerlin B.A., Dong Y. An Orthogonal Array Optimization of Lipid-like Nanoparticles for mRNA Delivery *in Vivo*. *Nano Lett.* 2015;15(12):8099–8107. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.5b03528>
67. Zeng C., Hou X., Yan J., Zhang C., Li W., Zhao W., Du S., Dong Y. Leveraging mRNA Sequences and Nanoparticles to Deliver SARS-CoV-2 Antigens *In Vivo*. *Adv. Mater.* 2020;32(40):e2004452. <https://doi.org/10.1002/adma.202004452>
68. Gindy M.E., Feuston B., Glass A., Arrington L., Haas R.M., Schariter J., Stirdivant S.M. Stabilization of Ostwald ripening in low molecular weight amino lipid nanoparticles for systemic delivery of siRNA Therapeutics. *Mol. Pharm.* 2014;11(11):4143–4153. <https://doi.org/10.1021/mp500367k>
69. Suzuki Y., Hyodo K., Tanaka Y., Ishihara H. siRNA-lipid nanoparticles with long-term storage stability facilitate potent gene-silencing *in vivo*. *J. Controll. Release*. 2015;220:44–50. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2015.10.024>
70. Suzuki Y., Hyodo K., Suzuki T., Tanaka Y., Kikuchi H., Ishihara H. Biodegradable lipid nanoparticles induce a prolonged RNA interference-mediated protein knockdown and show rapid hepatic clearance in mice and nonhuman primates. *Int. J. Pharm.* 2017;519(1-2):34–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.01.016>
71. Lokugamage M.P., Sago C.D., Gan Z., Krupczak B.R., Dahlman J.E. Constrained Nanoparticles Deliver siRNA and sgRNA to T Cells *In Vivo* without Targeting Ligands. *Adv. Mater.* 2019;31(41):e1902251. <https://doi.org/10.1002/adma.201902251>
72. Ni H., Hatit M.Z.C., Zhao K., Loughrey D., Lokugamage M.P., Peck H.E., Del Cid A., Muralidharan A., Kim Y.T., Santangelo P.J., Dahlman J.E. Piperazine-derived lipid nanoparticles deliver mRNA to immune cells *in vivo*. *Nat. Commun.* 2022;13(1):4766. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32281-5>
73. Miao L., Li L., Huang Y., Delcassian D., Chahal J., Han J., Shi Y., Sadtler K., Gao W., Lin J., Doloff J.C., Langer R., Anderson D.G. Delivery of mRNA vaccines with heterocyclic lipids increases anti-tumor efficacy by STING-mediated immune cell activation. *Nat. Biotechnol.* 2019;37:1174–1185. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0247-3>
74. Hou X., Zhang X., Zhao W., Zeng C., Deng B., McComb D.W., Du S., Zhang C., Li W., Dong Y. Vitamin lipid nanoparticles enable adoptive macrophage transfer for the treatment of multidrug-resistant bacterial sepsis. *Nat. Nanotechnol.* 2020;15(1):41–46. <https://doi.org/10.1038/s41565-019-0600-1>
75. Ho W., Gao M., Li F., Li Z., Zhang X.Q., Xu X. Next-Generation Vaccines: Nanoparticle-Mediated DNA and mRNA Delivery. *Adv. Healthc. Mater.* 2021;10(8):e2001812. <https://doi.org/10.1002/adhm.202001812>
76. Knezevic I., Liu M.A., Peden K., Zhou T., Kang H.N. Development of mRNA Vaccines: Scientific and Regulatory Issues. *Vaccines* (Basel). 2021;9(2):81. <https://doi.org/10.3390/VACCINES9020081>
77. Bauman J., Burris H., Clarke J., Patel M., Cho D., Gutierrez M., Julian R., Scott A., Cohen P., Frederick J., Robert-Tissot C., Zhou H., Mody K., Keating K., Meehan R., Gainor J. 798 Safety, tolerability, and immunogenicity of mRNA-4157 in combination with pembrolizumab in subjects with unresectable solid tumors (KEYNOTE-603): an update. *J. ImmunoTher. Cancer*. 2020;8(Suppl.3):0798. <https://doi.org/10.1136/JITC-2020-SITC2020.0798>
78. Soens M., Ananworanich J., Hicks B., Lucas K.J., Cardona J., Sher L., Livermore G., Schaeffers K., Henry C., Choi A., Avanesov A., Chen R., Du E., Pucci A., Das R., Miller J., Nachbagauer R. A phase 3 randomized safety and immunogenicity trial of mRNA-1010 seasonal influenza vaccine in adults. *Vaccine*. 2025;50:126847. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2025.126847>

79. Shaw C., Panther L., August A., Zaks T., Smolenov I., Bart S., Watson M. Safety and immunogenicity of a mRNA-based chikungunya vaccine in a phase I dose-ranging trial. *Int. J. Infectious Dis.* 2019;79(Suppl. 1):17. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.11.058>
80. Feldman R.A., Fuhr R., Smolenov I., Ribeiro A. (Mick), Panther L., Watson M., Senn J.J., Smith M., Almarsson Ö., Pujar H.S., Laska M.E., Thompson J., Zaks T., Ciaramella G. mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses of pandemic potential are immunogenic and well tolerated in healthy adults in phase I randomized clinical trials. *Vaccine.* 2019;37(25):3326–3334. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2019.04.074>
81. Gillmore J.D., Gane E., Taubel J., Kao J., Fontana M., Maitland M.L., Seitzer J., O'Connell D., Walsh K.R., Wood K., Phillips J., Xu Y., Amaral A., Boyd A.P., Cehelsky J.E., McKee M.D., Schiermeier A., Harari O., Murphy A., Kyratsous C.A., Zambrowicz B., Soltys R., Gutstein D.E., Leonard J., Sepp-Lorenzino L., Lebowitz D. CRISPR-Cas9 *in vivo* gene editing for transthyretin amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(6):493–502. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107454>
82. Soroudi S., Jaafari M.R., Arabi L. Lipid nanoparticle (LNP) mediated mRNA delivery in cardiovascular diseases: Advances in genome editing and CAR T cell therapy. *J. Controll. Release.* 2024;372:113–140. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2024.06.023>
83. Puthanakit T., Prompetchara E., Gatechompol S., Ketloy C., Thitithanyanont A., Jongkaewwattana A., Buranapraditkun S., Ubolyam S., Kerr S.J., Sophonphan J., Apornpong T., Kittanamongkolchai W., Siwamogsatham S., Sriplienchan S., Patarakul K., Theerawit T., Promsena P., Nantanee R., Manomaisantiphap S., Chokyakorn S., Hong L., Samija M., Montefiori D.C., Gao H., Eaton A., Wijagkanalan W., Alameh M.G., Weissman D., Ruxrungtham K., Tawan M., Sutjarit A., Meepuksom T., Athipunjapong J., Jupimai T., Moonwong J., Nadsasarn R., Khamthi S., Nuncharoen P., Chanpoom Y., Khamkhen P., Narupan N., Thongthip S., Soisoongnern K., Shanyip C., Rachpradit T., Sriphraram K., Somhanwong W., Boondamern T., Boonnak N., Chomchey N., Tipsuk S., Puttamaswin S., Yewande S., Lertarom P., Uanithirat A., Anuchadbut A., Chanthaburanun S., Tarawat K., Mahanontharit A., Sinthon W., Plakunmonthonw S., Wongmueang S., Dalodom T., Sopa B., Phongam N., Sri-Arunsak A., Chobkarching U., Bouko C., Junseeha S., Pumphalicho B., Pingthaisong P., Khlaiphuengsin A., Pararit P., Eamyoung P., Somjit T., Lampornsin T., Thongchomphunut D., Manopwisedjaroen S., Laopanupong T., Ekronarongchai S., Srisaowakarn C., Jantraphakorn Y., Srisutthisamphan K., Grandin P.V. Phase II prefusion non-stabilised Covid-19 mRNA vaccine randomised study. *Sci. Rep.* 2024;14(1):2373. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49653-6>

Об авторах

Милагина Светлана Викторовна, магистрант, инженер, кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: milagina.s.v@yandex.ru. SPIN-код РИНЦ 2759-9632, <https://orcid.org/0009-0004-2644-6921>

Пучков Павел Анатольевич, к.х.н., доцент, кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: puchkov_pa@mail.ru. Scopus Author ID 55900634000, SPIN-код РИНЦ 2993-6572, <https://orcid.org/0000-0001-6591-950X>

About the Authors

Svetlana V. Milagina, Master Student, Engineer, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: milagina.s.v@yandex.ru. RSCI SPIN-code 2759-9632, <https://orcid.org/0009-0004-2644-6921>

Pavel A. Puchkov, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: puchkov_pa@mail.ru. Scopus Author ID 55900634000, RSCI SPIN-code 2993-6572, <https://orcid.org/0000-0001-6591-950X>