DOI: https://doi.org/10.17816/onco634753

Возможности и перспективы применения экзогенных нуклеаз в терапии онкологических заболеваний

М.Н. Филимонова, Р.Р. Хадиуллина, Э.Р. Булатов

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

В данном обзоре литературы представлены актуальные сведения об онкосупрессивном действии экзогенных нуклеаз, полученных из различных источников. Экзогенные нуклеазы, такие как РНКаза А, BS-РНКаза, онконаза и ДНКаза I, способны разрушать низкомолекулярные внеклеточные ДНК и РНК, циркулирующие в плазме крови, что может существенно снизить риск метастазирования. Описана роль внеклеточных ДНК и РНК в онкогенезе, а также влияние экзогенных нуклеаз на их количество. Обсуждаются перспективы использования нуклеаз в сочетании с другими терапевтическими методами, такими как химиотерапия и лучевая терапия, для повышения их эффективности и снижения побочных эффектов. Кроме того, рассмотрены мишени и механизмы действия нуклеаз, а также возможность их применения в сочетании друг с другом и с другими терапевтическими средствами. Сделан вывод о потенциальной эффективности применения экзогенных нуклеаз в терапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: нуклеазы; РНКаза А; BS-РНКаза; онконаза; ДНКаза I; биназа; актибинд; нуклеаза *Serratia marcescens*; онкоспецифические ДНК и РНК; генометастазная теория рака.

Как цитировать:
Филимонова М.Н., Хадиуллина Р.Р., Булатов Э.Р. Возможности и перспективы применения экзогенных нуклеаз в терапии онкологических заболеваний // Российский онкологический журнал. 2024. Т. 29, № 2. С. 116–129. DOI: https://doi.org/10.17816/onco634753

Рукопись получена: 01.08.2024 **Рукопись одобрена:** 23.10.2024 **Опубликована online:** 09.11.2024

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/onco634753

Possibilities and prospects of using exogenous nucleases in cancer therapy

Maria N. Filimonova, Raniya R. Khadyullina, Emil R. Bulatov

Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

ABSTRACT

This literature review provides current data on the oncosuppressive effect of exogenous nucleases derived from various sources. Exogenous nucleases, such as RNase A, BS-RNase, onconase, and DNase I, are capable of degrading low-molecular extracellular DNA and RNA circulating in blood plasma, which may significantly reduce the risk of metastasis. The role of extracellular DNA and RNA in oncogenesis, as well as the impact of exogenous nucleases on their levels, have been described. The review explores the prospects of using nucleases in combination with other therapeutic methods, such as chemotherapy and radiation therapy, to enhance their effectiveness and reduce side effects. In addition, the targets and mechanisms of action of nucleases, as well as their potential for combined use with other therapeutic agents, are considered. The review concludes that exogenous nucleases have significant potential in the treatment of cancer.

Keywords: nucleases; RNase A; BS-RNase; onconase; DNase I; binase; actibind; Serratia marcescens nuclease; oncospecific DNA and RNA; genometastatic theory of cancer.

To cite this article:
Filimonova MN, Khadyullina RR, Bulatov ER. Possibilities and prospects of using exogenous nucleases in cancer therapy. *Russian Journal of Oncology.* 2024;29(2):116–129. DOI: https://doi.org/10.17816/onco634753

Submitted: 01.08.2024 **Accepted:** 23.10.2023 **Published online:** 09.11.2024

ECO•VECTOR

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Рак как причина смерти выходит на одно из ведущих мест в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, за 2023 год в мире зарегистрировано около 20 миллионов новых случаев рака и 9,7 миллиона смертей. Ожидается, что количество людей, живущих в течение 5 лет после установки диагноза «рак», составит 53,5 миллиона. Основные виды рака, встречающиеся в 2022–2023 годах, представлены раком лёгких (2,5 миллиона новых случаев), раком молочной железы (2,3 миллиона) и колоректальным раком (1,9 миллиона). Рак лёгких также остаётся ведущей причиной смертности (1,8 миллиона смертей). Таким образом, проблема рака, средств и методов борьбы с этим заболеванием остаются актуальными, требующими решений и новых подходов.

Одним из возможных механизмов распространения рака в организме является малигнизация клеток и тканей путём горизонтальной передачи генетических детерминант от опухолевых клеток к здоровым, что ранее было сформулировано в генно-метастазной теории рака [1]. Согласно этой теории, к появлению метастазов в органах-мишенях приводит трансфекция чувствительных клеток онкогенами из первичной опухоли, которые в составе фрагментов ДНК свободно циркулируют с плазмой крови [2]. В плазме крови больных различными видами рака обнаруживают большое количество внеклеточных ДНК (внДНК), включая фрагменты онкогенов, мутантных и перегруппированных генов, а также ретротранспозоны, гиперметилированные или микросателлитные нуклеотидные последовательности, не характерные для нормальных клеток [3–6]. Высокие концентрации внДНК выявлены на всех стадиях развития опухоли, включая ранние стадии, не сопровождающиеся образованием некротизированных участков. ВнДНК циркулируют в крови в составе нуклеосомных частиц, ДНК–гистоновых комплексов, в комплексе с белками сыворотки крови и липопротеинами. Олигонуклеосомные частицы могут циркулировать в крови в составе апоптотических телец и иммунных комплексов с анти-ДНК-антителами [7, 8]. ДНК, выделенная в кровь раковыми клетками, биологически активна и способствует прогрессированию опухоли [9]. ВнДНК опухолевого происхождения могут попадать в соседние клетки опухоленосителя при горизонтальном переносе [10]. Возможен как фагоцитоз, так и использование механизма с привлечением актинового цитоскелета, а в случае виртосом наблюдается свободное проникновение в клетки [10]. Независимо от способа попадания внДНК опухолевого происхождения в клетки происходит трансформация генетического материала клеток-реципиентов, в результате чего они приобретают опухолевые свойства и при благоприятных условиях служат новыми очагами метастазирования [10–13]. С метастазированием опухоли связывают также и функции микроРНК (миРНК) [14–17], которые встречаются в большом количестве в крови онкологических больных. Они находятся в составе микровезикул, экзосом и рибонуклеопротеидов [14, 17, 18], что позволяет им циркулировать по всему организму и делает их регуляторную функцию практически неограниченной [17, 19]. Исследования на культурах клеток рака лёгких, груди, желудка, простаты, толстой кишки и поджелудочной железы позволили установить повышенную экспрессию ряда ассоциированных с раком и участвующих в патогенезе данного заболевания миРНК, среди которых были miR-17-5p, miR-20a, miR-21, miR-92, miR-106a и miR-155, поддерживающие функционирование как доминантных, так и рецессивных генов онкогенеза [20]. Среди ряда мишеней этих РНК были гены опухолевых супрессоров ретинобластомы 1 (RB1) и бета-рецептора-2 трансформирующего фактора роста (TGFBR2) [20]. Внеклеточные ассоциированные с опухолью миРНК, так же, как и внутриклеточные кодирующие и некодирующие РНК, участвуют во всех стадиях опухолевой прогрессии, включая регуляцию экспрессии протоонкогенных и онкосупрессорных миРНК, пролиферацию, ангиогенез, иммуномодуляцию, образование преметастатических ниш и лекарственную устойчивость [14, 16, 19, 20]. Сформировалось мнение, что к трансформации клеток, бесконтрольной пролиферации, усиленной клеточной миграции и инвазии приводит нарушение баланса между регуляторными онкогенными и онкосупрессорными миРНК, а также равновесия между внутриклеточными РНК, кодирующими онкогены и онкосупрессоры [21, 22]. В связи с этим контроль за экспрессией онкогенных миРНК с использованием рибонуклеаз (РНКаз) рассматривают в качестве привлекательного терапевтического приёма [21, 23–25].

Таким образом, биохимические пути и молекулярно-биологические процессы злокачественной трансформации клеток, протекающие с участием внеклеточных ассоциированных с опухолью миРНК и онкоспецифических внДНК, циркулирующих с кровью онкологических больных, сложны и разнообразны. При этом накопленные сведения о противоопухолевых эффектах ряда нуклеаз хотя и неоспоримы, но довольно разрозненны. Идея снижения с помощью экзогенных нуклеаз онкоспецифической нагрузки на организм за счёт уменьшения содержания онкоспецифических ДНК и миРНК, циркулирующих в крови онкологических больных, выглядит очень привлекательным и реалистичным терапевтическим приёмом.

В связи с этим **цель работы** заключалась в систематизации и анализе представленных в литературе данных о противоопухолевых эффектах экзогенных нуклеаз, сведений о механизмах их действия и оценке возможностей и перспектив их использования в терапии онкологических заболеваний.

В обзоре проанализированы исследования, посвящённые противоопухолевым эффектам и механизмам действия наиболее изученных нуклеаз. Уделяется внимание оценке возможностей применения нуклеаз на практике в комбинации с другими средствами и методами лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для подготовки настоящего литературного обзора использовались следующие базы данных: PubMed, Scopus, Google Scholar и Российская электронная научная библиотека (eLibrary). Поиск проводился на русском и английском языках с использованием следующих ключевых запросов:

- на русском языке: «экзогенные нуклеазы», «противоопухолевые эффекты нуклеаз», «нуклеазы и метастазирование», «нуклеазы в терапии рака»;
- на английском языке: “exogenous nucleases”, “anticancer effects of nucleases”, “nucleases and metastasis”, “nucleases in cancer therapy”.

Период поиска охватывал временной интервал с января 1990 года по декабрь 2023 года. Поиск был начат в январе 2023 года и завершён в сентябре 2023 года.

Критерии включения. В обзор включались публикации, которые содержали экспериментальные данные, посвящённые механизму действия экзогенных нуклеаз в контексте онкологических заболеваний, а также публикации, описывающие клинические исследования или перспективы применения нуклеаз в терапии рака.

Критерии исключения. Исключались работы, которые, во-первых, имели ограниченную методологию или низкий уровень доказательности, а во-вторых, не имели прямого отношения к теме экзогенных нуклеаз и их антираковых эффектов.

В процессе анализа было найдено 150 научных работ. Из них 73 публикации были исключены из-за несоответствия критериям включения (например, отсутствие данных о противоопухолевых эффектах нуклеаз или устаревшие исследования).

В итоговый анализ включено 77 источников, которые и были использованы для написания данного обзора.

ОБСУЖДЕНИЕ

Противоопухолевые эффекты нуклеаз

Нуклеазы — большая группа полипептидов, различающихся как физико-химическими свойствами, так и функциональной ролью в метаболизме нуклеиновых кислот. Интерес к нуклеазам — ферментам деградации нуклеиновых кислот — как к инструментам борьбы с раковыми опухолями обусловлен возможностью разработки противоопухолевых средств с механизмом действия, отличающимся от механизма широко применяемых на практике терапевтических средств. Наиболее многочисленной группой нуклеаз, проявляющих противоопухолевую активность, является группа РНКаз.

РНКазы представляют собой ферменты, которые расщепляют как свободные молекулы РНК, так и РНК, входящие в состав различных клеточных структур, таких как экзосомы, апоптотические тельца и комплексы с РНК-связывающими белками, липопротеинами высокой плотности и другими компонентами, например, нуклеофозмином или Ago2 [24]. Эти ферменты играют важную роль в регуляции клеточных процессов, включая биогенез микроРНК, деградацию и распад РНК. Таким образом, РНКазы являются ключевыми элементами в поддержании нормального уровня РНК в клетке и предотвращении её злокачественной трансформации [22]. Некоторые РНКазы обладают выраженной противоопухолевой активностью [24]. К наиболее изученным из них относятся бычья РНКаза А, олигомерные формы РНКазы-BS, онконаза, выделенная из клеток ооцитов леопардовой лягушки (*Rana pipiens*), а также бактериальные РНКазы: актибинд, барназа и биназа [26–30].

Исследования показали, что внутрибрюшинное введение РНКазы А лабораторным мышам, страдающим асцитной карциномой Эрлиха, увеличивает их продолжительность жизни более чем на 30% [26]. Кроме того, начиная с четвёртого дня после трансплантации опухоли, ежедневное введение РНКазы А мышам с моделью карциномы лёгких Льюис или первичной гепатомы НА замедляло рост опухоли на 40% по сравнению с контрольной группой. Под действием РНКазы А происходило уменьшение количества и размера метастазов. Кроме того, эффективное подавление метастазирования было установлено на мышах с метастатической меланомой [31]. В метастатических очагах и прилегающих тканях под действием РНКазы А изменялась экспрессия некоторых маркёров эпителиально-мезенхимального перехода, снижался инвазивный потенциал метастатических клеток. Применение РНКазы восстанавливало пониженную при опухоли РНКазную активность плазмы крови почти до уровня здоровых животных и изменяло качественный состав и сывороточных, и опухолеспецифических миРНК [32]. В опытах *in vitro* продемонстрировано уменьшение миграции, подвижности и инвазии клеток меланомы B16 и Hela под действием РНКазы [31].

Довольно высокий противоопухолевый потенциал продемонстрировали BS-РНКаза [27, 33] и онконаза [28]. BS-РНКаза эффективно тормозила развитие карциномы щитовидной железы (8505C) как в культуре клеток, так и в модели *in vivo* при ежедневном подкожном введении мышам в дозе 12,5 мг/кг на протяжении 20 дней [33]. При ежедневном подкожном введении BS-РНКазы мышам с карциномой простаты человека или при непосредственном введении в опухоль на протяжении 3 недель наблюдали, соответственно, существенное торможение или полную остановку опухолевого процесса [27]. Цитотоксичность по отношению к раковым клеткам проявлялась их апоптозом и отсутствовала по отношению к доброкачественным клеткам: фибробластам крайней плоти человека (HFF) и клеткам пигментного эпителия сетчатки (RPE) [33].

Хорошо изученным и подробно описанным ферментом является онконаза, сообщения о клинических испытаниях

которой присутствуют во многих статьях [34–36]. Однако лишь в некоторых открытых источниках представлены конкретные результаты клинических испытаний. Например, опубликовано, что в исследовании с участием 150 пациентов с неоперабельной и гистологически подтверждённой злокачественной мезотелиомой при получении лечения онконазой медианное время выживаемости пациентов увеличивалось почти в 1,4 раза, выживаемость за год возрастала примерно в 1,3 раза, а за 2 года — в 1,2 раза [34]. Из 81 пациента, у четырёх наблюдали частичный ответ при исследовали реакции опухоли на лечение онконазой, у двух — небольшие регрессии опухоли, а у тридцати пяти происходила стабилизация ранее прогрессирующего заболевания [34]. У пациентов с положительным ответом на действие онконазы и стабилизацией прогрессии опухоли продолжительность выживаемости заметно увеличивалась [34]. А само лечение онконазой хорошо переносилось большинством пациентов. Случаи смерти, связанные с приёмом препарата, отсутствовали [34].

Онконаза представляет собой высокостабильный белок небольшого размера, который оказывает как цитостатическое, так и цитотоксическое действие на различные линии раковых клеток [35–39], включая клетки человеческого промиелоцитарного лейкоза (HL-60), гистиомоноцитарной лимфомы (U937), множественной миеломы (RPMI-8228), карциномы (DU 145) и аденокарциномы предстательной железы (LNCaP), а также клетки острой лейкоцитарной лейкемии (Turkat SN) [39], хронической миелоидной лейкемии, карциномы лёгких и аденокарциномы поджелудочной железы [38, 40]. Добавление онконазы в питательную среду существенно ингибировало рост клеток в культурах немелкоклеточного рака лёгких человека (A549 и NCI-H1975) и индуцировало апоптоз в дозозависимой манере [41]. Исследование (с помощью лазерной допплеровской флюорометрии) действия онконазы на привитую мышам внутрибрюшинно карциному поджелудочной железы человека (AsPC-1) выявило значительное снижение давления интерстициальной жидкости опухоли после внутрибрюшинных инъекций фермента на протяжении 1–7 дней [42]. Кроме того, существенно улучшалась оксигенация опухоли (ASPC-1) и эффективно замедлялся её рост [42]. Хорошая эффективность онконазы была продемонстрирована на модельных мышах с карциномой Madison (M109) [43].

Среди РНКаз микробного происхождения наиболее изученной и перспективной для применения на практике является биназа, синтезируемая бактериями *Bacillus pumilus*. Применение биназы приводит к значительному замедлению роста и диссеминации первичных опухолей различного гистогенеза. Этот фермент подавляет рост клеток человеческой аденокарциномы лёгких (A549), клеток хронической миелоидной лейкемии (K562) и клеток острой миелоидной лейкемии (Касуми) [30]. При этом он не оказывает влияния на нормальные фибробласты и не вызывает ни антипролиферативного, ни апоптотического эффекта в нормальных мононуклеарных клетках крови человека [30]. Показано, что биназа обладает селективной цитотоксичностью в отношении раковых клеток, экспрессирующих специфические онкогены, такие как *KIT, ras, AML/ETO, FLT3, E6* и *E7* [44]. На моделях мышей продемонстрировано замедление роста первичных опухолей саркомы лёгких Льюис на 45% при внутрибрюшинном введении биназы (в дозе 0,1–1,0 мг/кг) и уменьшение площади лёгочных метастазов со средним индексом метастазирования 50% [45]. Идентичное замедление метастазирования наблюдали при лечении биназой мышей с привитой лимфосаркомой (RLS40). Однако замедление роста первичных опухолей RLS40 было не выше 40%. Антиметастатическая активность биназы была продемонстрирована на модели меланомы B-16, клетки которой инъецировали в хвостовую вену, после чего образовывались (без первичной опухоли) метастазы в лёгких. Морфометрический анализ показал, что результатом лечения биназой в дозе 1 мг/кг было торможение развития метастазов почти на 70%. Увеличение дозы фермента в 5 раз не увеличивало антиметастатическую активность. Наоборот, наблюдалось кажущееся уменьшение среднего индекса метастазирования до 45%.

Аналогично широкая онкотоксичность была установлена при исследовании гомолога биназы — РНКазы барназы, синтезируемой бактериями *Bacillus amyloliquefaciens*. Установлено подавление пролиферации клеток карциномы молочной железы (BT-474 и MCF7), карциномы яичников (SKOV-3) и моноцитарной лейкемии (U-937) под действием барназы. Однако, в отличие от биназы, барназа проявляла существенный побочный эффект и являлась токсичной по отношению к ряду доброкачественных клеток [46].

Синтезируемый грибами *Aspergillus niger* гликопротеид актибинд так же, как и биназа, оказывал тормозящее действие на метастазирование меланомы в лёгкие животных моделей, а также на её развитие [26, 29]. Ингибирующий эффект актибинда был продемонстрирован на животных моделях рака груди (ZR-75-1) и толстой кишки (HT-29), а также на культурах клеток этих линий рака [35].

Результаты исследования противоопухолевых эффектов дезоксирибонуклеаз, расщепляющих ДНК (ДНКазы), не столь многочисленны, как в случае РНКаз. Хорошо изученным ферментом является ДНКаза I, применяемая в медицине (ДНКаза A или дорназа альфа), например, в качестве действующей основы препарата Пульмозим®* для лечения орфанного заболевания муковисцидоз. Исследование онкосупрессивного действия ДНКазы I показало, что её присутствие в среде инкубирования культур клеток Calu-1, SK-MES-1, HeLa, HEP-2 и L-929 снижало их жизнеспособность и скорость пролиферации [47]. Под действием ДНКазы происходило уменьшение миграционной

* Торговое название лекарственного средства.

активности клеток меланомы B16 [48], на которые она в высоких концентрациях оказывала цитотоксический эффект. Внутримышечное введение ДНКазы модельным мышам с трансплантированной меланомой B16 приводило к сокращению в 2–3 раза числа поверхностных метастазов в лёгких. Торможение метастазов было отмечено и при введении ДНКазы мышам с трансплантированной лимфомой L5178Y-ML [49]. ДНКаза была опробована в терапии пациентов с различными формами рака [50, 51]. В частности, применение ДНКазы I при лечении пациента со злокачественной низкодифференцированной лимфомой с диффузным поражением селезёнки и ворот печени и с многочисленными метастатическими узлами в печени приводило к сокращению площади поражения селезёнки на 40%, а метастатических узлов в печени — в 2 раза [50]. А применение рекомбинантной ДНКазы I человека в терапии пациента с карциномой лёгких приводило к уменьшению на 25% размера первичной опухоли и появлению рентгенологических признаков регрессии костных метастатических узлов.

В качестве ДНКазы на противоопухолевую эффективность была исследована нуклеаза, синтезируемая бактериями *Serratia marcescens* [52]. В опытах *in vitro* нуклеаза оказывала выраженное канцеролитическое действие на клетки карциномы Эрлиха, резко снижая их митотическую активность и нарушая ядерно-ядрышковые отношения, что указывало на повреждающее действие препаратом самих опухолевых клеток. Продемонстрировано проникновение нуклеазы в живые опухолевые клетки и динамичное изменение количества ДНК в клеточных ядрах после этого [52, 53]. В опытах *in vivo* [54] на модели внутрибрюшинной карциномы Эрлиха как противоопухолевый эффект нуклеазы, так и её проникновение через сосудистый барьер внутрь клетки и в клеточное ядро были подтверждены [53, 54]. Показано, что при внутримышечном, внутрибрюшинном или подкожном введении нуклеаза легко преодолевала тканевые барьеры и проникала в кровь, кратно увеличивая ДНКазную активность крови по сравнению с контролем [54]. Ежедневное одноразовое внутрибрюшинное введение фермента (в суточной дозе 0,4 мг/кг) на протяжении 10 дней, начиная с 49-го часа после трансплантации, тормозило рост опухоли более чем на 50%. Количество как раковых клеток, так и асцита уменьшалось почти в 2 раза по сравнению с животными, не получавшими лечения. Одновременно было установлено отрицательное влияние лечения на процесс кроветворения, что говорило об отсутствии токсического эффекта по отношению к селезёнке, печени и костному мозгу. Ковалентное связывание нуклеазы с водорастворимым декстраном Полиглюкином*® при улучшении физико-химических свойств фермента более чем в 2 раза увеличивало продолжительность его пребывания, и почти в 6 раз — ДНКазную активность в плазме крови, по сравнению с немодифицированным ферментом. Одновременно торможение роста опухоли достоверно увеличивалось в 1,3 раза.

В сравнительном эксперименте было выявлено преимущество нуклеазы перед ДНКазой I по времени пребывания в организме и по эффективной цитотоксической дозе, которая была почти в 4 раза ниже, чем для ДНКазы I [54]. Возможно, такая эффективность была обусловлена способностью нуклеазы *S. marcescens* к деградации при физиологических условиях и ДНК и РНК [55], так как от других рассмотренных ферментов она отличается отсутствием строгой специфичности и к гликозидным остаткам, и к азотистым основаниям в составе нуклеиновых кислот [55].

Механизмы противоопухолевых эффектов нуклеаз

Несмотря на привлекательность идеи о торможении/подавлении злокачественного роста в результате деградации экзогенными нуклеазами онкоспецифических внДНК и внРНК, циркулирующих в крови онкологических больных, данных, подтверждающих этот механизм, пока немного, а опровергающих — нет. В основном (за исключением ДНКазы I и актибинда) представлены результаты деградации внутриклеточных мишеней, таких как тРНК, рРНК, мРНК или миРНК, после проникновения РНКаз в раковые клетки [35, 36].

Проникновение РНКаз в раковые клетки происходит эндоцитозом. Так, РНКаза А попадает посредством макропиноцитоза и клатрин-опосредованного эндоцитоза, что продемонстрировано на клетках HeLa [31]. Адсорбционным эндоцитозом проникает в клетки BS-РНКаза [56]. Онконаза оказывается внутри клеток за счёт энергозависимого эндоцитоза, протекающего с участием AP-2/клатрина [35].

Гибель клеток под действием онкосупрессивных РНКаз связывают с индуцированным апоптозом. Однако механизмы индукции апоптоза различны и зависят от типа РНКазы. Так, онконаза, оказывая цитотоксическое действие, наряду с рибосомальными 28S и 18S РНК может повреждать тРНК [57] и миРНК [58], регулирующие экспрессию генов РНК-интерференцией [59]. В связи с этим предполагается, что в основе апоптоза, вызываемого онконазой, лежит механизм интерференции с участием миРНК [58]. В исследованиях на клетках лейкемии HL-60 было показано, что онконаза индуцирует апоптоз, активируя каспазу-9, каспазу-3 и сериновые протеазы, что свидетельствует о возможной взаимной активации этих ферментов во время апоптоза [37], протекающего по митохондриальному пути [37].

BS-РНКаза, попав в клетки и пройдя через аппарат Гольджи в цитозоль [56], повреждает рРНК, что приводит к нарушению синтеза белков и апоптозу [56] с подавлением пути Bcl-2, например, в клетках анапластической карциномы щитовидной железы или апоптозу, связанному

* ® Торговое название лекарственного средства.

с активацией каспаз-8 и -9, в частности, в миелоидных клетках ML-2 или в клетках NB-1 и NB-2 нейробластомы [60], а также в клетках карциномы щитовидной железы человека [61].

Исследование механизма действия биназы показало, что у этого фермента несколько путей воздействия на опухолевые клетки. По одним данным, онкотоксическое действие биназы связано с расщеплением некоторых внутриклеточных РНК, служащих мишенями. При этом величина онкотоксичности РНКазы не коррелирует со снижением общего количества клеточной РНК [62]. По мнению исследователей, под действием биназы образуется новый набор миРНК, что приводит к запуску апоптоза по митохондриальному пути, а также влечёт за собой апоптоз с увеличением экспрессии ряда проапоптотических генов, включая фактор TNF-α и активацию инициаторной каспазы-8 [45]. Установлено, что чувствительность клеток к токсическому действию биназы зависит от экспрессии онкогенов *KIT*, *AML1-ETO* и *FLT3* [44]. Однако известен и иной путь воздействия биназы на опухолевые клетки, который не зависит от каталитической активности фермента [63]. Показано, что биназа взаимодействует с ионными путями, в результате чего происходит блокирование активированных кальцием калиевых каналов, что приводит к замедлению клеточной пролиферации [63, 64]. И, наконец, получены результаты, свидетельствующие о том, что биназа оказывает гепатопротекторное, иммуномодулирующее и общее системное действие на организм животных, активируя противоопухолевый иммунный ответ, повышая уровень интерферона-гамма [45].

Не зависит от каталитической активности и онкотоксическое действие актибинда, мишенью которого служит актин. Взаимодействие актибинда с актином приводит к нарушению межклеточной актиновой сети, препятствует ангиогенезу, блокирует снабжение опухоли всем необходимым через кровь [29]. Актибинд тормозит метастазирование опухолей за счёт подавления клеточной миграции, их распространения с кровью [65]. Под действием актибинда было зафиксировано уменьшение экспрессии и активности матриксной металлопротеиназы-2 в клетках меланомы и эндотелиальных клетках сосудов. Это привело к снижению васкуляризации и нарушению образования поперечных сшивок между актиновыми волокнами, что затрудняет движение цитоплазмы и, в итоге, вызывает апоптоз опухолевых клеток *in vivo* [65].

В отличие от других рассмотренных РНКаз, РНКаза А проявляет онкосупрессивную активность как на внутриклеточном, так и на межклеточном уровнях. Несмотря на присутствие внутриклеточного ингибитора этого фермента, установлено, что часть РНКазы А после проникновения в клетки остаётся активной и не ингибируется [31]. Это может быть связано с образованием тримеров с димерным белком Ku70/Ku80, который выполняет множество функций. В результате таких взаимодействий происходит деградация РНК в цитоплазме, а также проникновение РНКазы А в ядро, где она нарушает рибосомальные РНК [31]. Однако само по себе уменьшение количества внутриклеточной РНК под действием фермента не вызывает гибели опухолевых клеток. Предполагают, что расщепление внутриклеточных РНК создаёт новый пул РНК, включая миРНК, что приводит к формированию новых регуляторных сетей на уровне молекулярных процессов. В частности, на уровне транскриптома наблюдается перестройка внутриклеточных сетей, которая способствует усилению энергетических процессов, подавлению пролиферации и диссеминации клеток, а также частичному подавлению онкогенных сигнальных путей. На межклеточном уровне РНКаза А способствует разрушению циркулирующих с кровью миРНК. Показано, что под действием РНКазы А происходит многократное снижение содержания miR-21, miR-10b, miR145a, let-7g, концентрация которых в плазме крови подопытных животных сильно завышена при прогрессировании меланомы [31]. Таким образом, противоопухолевый и антиметастатический эффект РНКазы А основан на многоуровневой регуляции молекулярно-биологических процессов, связанной с изменениями в составе РНК. Это приводит к усилению энергетических каскадов в опухолевых клетках, ослаблению процессов, связанных с ростом и распространением опухоли, а также к ослаблению сигнальных путей, способствующих злокачественной трансформации. Совокупность этих процессов способствует подавлению опухолевой прогрессии, что выражается в ингибировании роста первичных опухолей и метастазов [32, 36].

Проведённый анализ механизмов действия наиболее изученных РНКаз подтвердил уже устоявшуюся точку зрения [25, 36] о том, что основными мишенями онкосупрессивного действия этих ферментов в большинстве случаев являются внутриклеточные РНК. Их каталитическое расщепление может приводить к сбоям в синтезе белков на этапах транскрипции и трансляции, а также к изменению экспрессии генов и регуляции сигнальных путей [32, 36]. Нарушение баланса различных типов РНК в итоге приводит к гибели злокачественных клеток [25, 36]. На примере РНКазы А было показано, что её онкосупрессивное действие обусловлено деградацией онкоспецифических миРНК, циркулирующих с кровью, которые также играют роль мишеней для данного фермента. В совокупности это ведёт к подавлению опухолевой прогрессии, что выражается в замедлении роста первичных опухолей и метастазов на уровне всего организма [36].

Исследования онкосупрессивного действия ДНКазы не столь многочисленны, как ферментов РНКаз. Однако опубликованные результаты свидетельствуют о том, что ДНКаза не проникает внутрь клеток, и мишенью ДНКазы служат циркулирующие с кровью внеклеточные ДНК [48, 66–68], а также ДНК в составе опухолеассоциированных нейтрофильных ловушек [66, 69, 70]. Например, на модельных животных с опухолями лёгких Льюис и гепатоцеллюлярной карциномы А1 (НА-1) установлена

высокая антиметастазная активность ДНКазы I [48, 66–68], которая коррелировала с повышением ДНКазной активности в сыворотке крови животных и сопряжённым с этим снижением количества циркулирующих с кровью животных внДНК [66, 67]. В частности, под действием ДНКазы в профилях внДНК животных больных карциномой лёгких Льюис, меланомой B16 или лимфосаркомой RLS40 содержание нуклеотидных последовательностей, соответствующих опухолеассоциированным генам *Hmga2*, *Myc* и *Jun*, снижалось до уровня здоровых животных [66]. Основными молекулярными мишенями ДНКазы I в составе свободно циркулирующих опухолеассоциированных полинуклеотидов являются тандемные повторы, связанные с SINE и LINE ядерными элементами, способными проникать в клетки человека, нарушать целостность генов и изменять их экспрессию, что может повлечь за собой изменение фенотипа и приобретение признаков злокачественности [68]. Известно, что уровень этих элементов в пуле циркулирующих опухолеассоциированных полинуклеотидов увеличивается при прогрессировании опухоли [68] и снижается при лечении ДНКазой I. Таким образом, механизм онкосупрессивного действия ДНКазы I сводится к прямой деградации свободно циркулирующих с кровью внДНК, ассоциированных с опухолью, что способствует значительному уменьшению количества и площади метастазов, а в некоторых случаях и размера первичного опухолевого узла [68]. Другой механизм онкосупрессивного действия ДНКазы I связан с нарушением целостности нейтрофильных ловушек. Поскольку нейтрофильные ловушки, усиленно образующиеся при злокачественных опухолях [69], выполняют ряд функций проонкогенного характера (иммунноредактирование рака, ключевая регуляторная роль в микроокружении опухоли [70]), есть мнение, что они способствуют рецидиву опухоли, её беспрепятственному росту и распространению, миграции раковых клеток и, соответственно, метастазированию [70]. Именно поэтому уменьшение опухолеассоциированных нейтрофильных ловушек под действием ДНКазы может замедлять метастазирование [69], тогда как нарушение их целостности под действием ДНКазы I может способствовать восстановлению, с одной стороны, прямых контактов между иммунными и раковыми клетками, а с другой — цитотоксичности самих онконеспецифичных нейтрофилов [70, 71]. Кроме этого, возможно снижение метастатического и злокачественного потенциала раковых клеток, который поддерживается и усиливается за счёт перемещения по организму внДНК опухолевых клеток под защитой онкоспецифических нейтрофильных ловушек [70, 71].

Таким образом, на клеточных и животных моделях установлена онкосупрессивная активность целого ряда экзогенных РНКаз, ДНКазы I и бактериальной нуклеазы. Мишенями действия этих ферментов в основном служат нуклеиновые кислоты, которые, как и сами ферменты, в каждом конкретном случае различаются физико-химическими и биохимическими характеристиками. В результате наблюдается разнообразие деталей в молекулярно-биологических механизмах деградации нуклеиновых кислот при онкосупрессивных эффектах, что служит предпосылкой к сочетанному применению, как самих нуклеаз, так и нуклеаз со стандартными терапевтическими агентами и приёмами с целью улучшения результатов лечения.

Аддитивные эффекты нуклеаз

Перспективность сочетанного действия нуклеаз была продемонстрирована на примере РНКазы A и ДНКазы I при терапии карциномы лёгких Льюис и гепатомы 1A, трансплантированных мышам [72]. В частности, внутримышечное введение (начиная с 8-го дня после трансплантации) РНКазы A в дозе 0,35–0,7 мкг/кг и ДНКазы I в дозе 23 мкг/кг вызывало существенную регрессию опухоли и приводило к значительному подавлению метастазирования. Площадь, занимаемая метастазами, сокращалась на 80–90% против 59–35% при индивидуальном использовании РНКазы A или ДНКазы I соответственно. Снижение количества и площади метастазов сочеталось с повреждением онкоцитов, увеличением зон некроза и апоптоза в метастазах, коррелировало со снижением уровня циркулирующих внеклеточных РНК и ДНК, а также с повышением уровня рибо- и дезоксирибонуклеазных активностей плазмы крови. Таким образом, одновременное применение двух разных ферментов — РНКазы A и ДНКазы I — улучшило результаты терапии метастазирующих опухолей.

Сочетанное действие ряда химиотерапевтических средств с РНКазами также приводило к аддитивным эффектам. Так, например, сочетание полихимиотерапии с терапией биназой [45] само по себе не оказывало отрицательного влияния на прогрессирование модельной опухоли, например, RLS40. Однако применение биназы повышало уровень интерферона-гамма в сыворотке крови подопытных мышей и уменьшало деструктивно-некротические изменения в печени, связанные с развитием опухолей. Доказано, что биназа снижает гепатотоксичность полихимиотерапии, сохраняя её противоопухолевый эффект. Таким образом, применение биназы не увеличивало токсическую нагрузку на печень и способствовало нормализации её регенеративного потенциала.

Применение онконазы в сочетанной терапии также приводило к аддитивным эффектам. Так, синергическое действие онконазы *in vitro* было установлено с тамоксифеном, цисплатином, ловастатином при хеморезистентной опухоли яичников NIH-OVCAR-3, а также с трифлуороперазином в случаях с модельной карциномой лёгких человека A-549 или аденокарциномой поджелудочной железы ASPC-1 [73, 74]. В опытах на модельных животных [42] действие онконазы как на асцитную внутрибрюшинную, так и на солидную (привитую под кожу задних ног) аденокарциному поджелудочной железы ASPC-1

было существенно усилено применением тамоксифена, который сам по себе не влиял на данный тип рака [42]. Синергическое действие онконазы было установлено в комбинации с противоопухолевым препаратом винкристин на моделях карциномы толстой кишки человека, заражённой ретровирусом (HT-29mdr1) [75]. При сочетанном использовании этих препаратов медианное время выживания животных увеличивалось с 44 до 66 дней. При этом синергический эффект отсутствовал, если животным была привита опухоль (HT-29par) не заражённая ретровирусом mdr1 [75]. В сочетании онконазы с винкристином была продемонстрирована их токсичность против опухолей с множественной лекарственной устойчивостью [76]. На начальных этапах 3-й фазы противоопухолевого исследования онконазы было установлено, что сочетание онконазы с доксорубицином существенно увеличивало выживаемость пациентов по сравнению с применением доксорубицина в отдельности [76]. Практически полного подавления развития культур клеток промиелоцитарного лейкоза человека HL-60, гистиомоноцитарной лимфомы U937, множественной миеломы RPMI-8228, карциномы предстательной железы DU 145 и аденокарциномы предстательной железы LNCaP удавалось достичь при сочетанном действии онконазы и сефарантина — алкалоида природного происхождения, широко применяемого в Японии при лечении самых разных заболеваний [38]. Оба агента использовали в относительно низких концентрациях, когда каждый в отдельности подавлял рост злокачественных клеток в культурах, но не лишал их способности к пролиферации [38].

В литературе есть сведения о том, что под действием онконазы можно существенно улучшить результаты действия радиотерапии на андрогеноустойчивую аденокарциному простаты DU145 за счёт изменения потребления кислорода злокачественными клетками [77].

Таким образом, на примере онконазы показана перспективность использования экзогенных нуклеаз в качестве аддитивных агентов при терапии онкологических заболеваний с применением традиционных методов и средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные исследования мишеней и механизмов действия онкосупрессивных экзогенных нуклеаз открывают перспективы для их использования в качестве эффективных противоопухолевых и антиметастатических агентов. В отличие от традиционных методов противоопухолевой терапии, нуклеазы обладают уникальными механизмами действия, связанными с их высокой избирательностью и способностью к катализу. Это делает их особенно привлекательными для применения в терапии раковых заболеваний, так как некоторые из этих ферментов не оказывают токсического воздействия на здоровые клетки и ткани, что позволяет значительно снизить побочные эффекты.

Экзогенные нуклеазы показывают высокий потенциал как в монотерапии, так и в сочетании с другими терапевтическими средствами, обеспечивая усиление терапевтического эффекта и снижение общей токсичности. Их способность индуцировать апоптоз, замедлять рост опухоли и подавлять метастазирование за счёт разрушения циркулирующих внеклеточных нуклеиновых кислот и микроРНК свидетельствует о значимости их применения в онкологии.

Данный обзор обобщает последние достижения в области использования экзогенных нуклеаз в терапии рака. Учитывая текущие вызовы в лечении нерезектабельных и метастатических опухолей, где химиотерапия и лучевая терапия по-прежнему являются основными подходами, исследование новых методов с применением нуклеаз открывает путь к разработке более безопасных и избирательных терапевтических средств. Это особенно важно в условиях, когда традиционные методы лечения не обеспечивают должную эффективность и часто сопровождаются значительными побочными эффектами.

Таким образом, обзор представленных данных подчёркивает перспективность использования экзогенных нуклеаз в онкотерапии, обеспечивая основу для дальнейших исследований и внедрения этих ферментов в клиническую практику. Накопленные результаты открывают новые горизонты для разработки эффективных, безопасных и экономически обоснованных методов лечения, способных повысить качество жизни пациентов и улучшить прогноз при лечении опухолей, особенно трудно поддающихся терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

источник финансирования. Работа выполнена за счёт средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (Проект № FZSM-2022-0016).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Р.Р. Хадиуллина — поиск литературных источников, их систематизация, написание черновика рукописи; Э.Р. Булатов — дополнение рукописи актуальными сведениями, редактирование статьи; М.Н. Филимонова — создание основной концепции статьи, разработка структуры и её редактирование.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was funded by the subsidy allocated to Kazan Federal University for the state assignment in the sphere of scientific activities (project number FZSM-2022-0016).

Competing interests. The authors declare that there are no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Khadyullina RR — search of literary sources, their systematization, drafting of the manuscript; Bulatov ER — addition of relevant information to the manuscript, editing of the article; Filimonova MN — creation of the basic concept of the article, development of the structure and editing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. garcía-Olmo D., García-Olmo D.C. Functionality of Circulating DNA. The Hypothesis of Genometastasis // Ann NY Acad Sci. 2001. Vol. 945. P. 265–275. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03895.x

2. García-Olmo D.C., García-Olmo D. Biologicall role of cell — free nucleic acids in cancer. The Theory of Genometastasis // Crit Rev Oncog. 2013. Vol. 18, N 1-2. P. 153–161. doi: 10.1615/critrevoncog.v18.i1-2.90

3. Carreira P.E., Richardson S.R., Faulkner G.J. L1 retrotransposons, cancer stem cells and oncogenesis // FEBS J. 2014. Vol. 281, N 1. P. 63–73. doi: 10.1111/febs.12601

4. Fleischhacker M., Schmidt B. Circulating nucleic acids (CNAs) and cancer — a survey // Biochim Biophys Acta. 2007. Vol. 1775, N 1. P. 181–232. doi: 10.1016/j.bbcan.2006.10.001

5. Ryan B.M., Lefort F., McManus R., et al. A prospective study of circulating mutant KRAS2 in the serum of patients with colorectal neoplasia: strong prognostic indicator in postoperative follow up // Gut. 2003. Vol. 52, N 1. P. 101–118. doi: 10.1136/gut.52.1.101

6. Dong-Dong L., Xi-Ran Z. Plasma 249Ser p53 mutation in patients with hepatocellular carcinoma residing in a high risk area // J Cell Mol Med. 2003. Vol. 7, N 1. P. 89–92. doi: 10.1111/j.1582-4934.2003.tb00207.x

7. Deligezer U., Yaman F., Erten N., et al. Frequent copresence of methylated DNA and fragmented nucleosomal DNA in plasma of lymphoma patients // Clinica Chimica Acta. 2003. Vol. 335, N 1-2. P. 89–94. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00279-1

8. Holdenrieder S., Stieber P. Therapy control in oncology by circulating nucleosomes // Ann NY Acad Scie. 2004. Vol. 1022. P. 211–216. doi: 10.1196/annals.1318.032

9. Trejo-Becerril C., Perez-Cardenas E., Taja-Chayeb L., et al. Cancer Progression Mediated by Horizontal Gene Transfer in an *In Vivo* Model // PLoS ONE. 2012. Vol. 7, N 12. P. e52754. doi: 10.1371/journal.pone.0052754

10. Васильева И.Н., Беспалов В.Г. Роль внеклеточной ДНК в возникновении развитии злокачественных опухолей и возможности ее использования в диагностике и лечении онкологических заболеваний // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59, № 6. С. 673–681. EDN: RTURKV

11. Watson K., Gooderham N.J., Davies D.S., et al. Nucleosomes bind to cell surface proteoglycans // J Biol Chem. 1999. Vol. 274, N 31. P. 21707–21713. doi: 10.1074/jbc.274.31.21707

12. Gaiffe E., Prétet J.L., Launay S., et al. Apoptotic HPV positive cancer cells exhibit transforming properties // PLoS ONE. 2012. Vol. 7, N 5. P. e36766. doi: 10.1371/journal.pone.0036766

13. Gahan P., Stroun M. The virtosome-a novel cytosolic informative entity and intercellular messenger // Cell Biochem Funct. 2010. Vol. 28, N 7. P. 529–538. doi: 10.1002/cbf.1690

14. Dhondt B., Rousseau Q., De Wever O., et al. Function of extracellular vesicle-associated miRNAs in metastasis // Cell Tissue Res. 2016. Vol. 365, N 3. P. 621–641. doi: 10.1007/s00441-016-2430-x

15. Kogure T., Lin W., Yan I., et al. Intercellular nanovesicle-mediated microRNA transfer: a mechanism of environmental modulation of hepatocellular cancer cell growth // Hepatology. 2011. Vol. 54, N 4. P. 1237–1248. doi: 10.1002/hep.24504

16. Kosaka N., Iguchi H., Hagiwara K., et al. Neutral sphingomyelinase 2 (nSMase2)-dependent exosomal transfer of angiogenic microRNAs regulate cancer cell metastasis // J Biol Chem. 2013. Vol. 288, N 15. P. 10849–10859. doi: 10.1074/jbc.M112.446831

17. Iguchi H., Fong N., Ochiya T. Secretory microRNAs as a versatile communication tool // Commun Integr Biol. 2010. Vol. 3, N 5. P. 478–481. doi: 10.4161/cib.3.5.12693

18. Savelyeva A., Baryakin D., Chikova E., et al. Vesicular and extravesicular RNAs of human blood plasma // Adv Exp Med Biol. 2016. Vol. 924. P. 117–119. doi: 10.1007/978-3-319-42044-8_23

19. Kosaka N., Iguchi H., Yoshioka Y., et al. Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells // J Biol Chem. 2010. Vol. 285, N 23. P. 17442–17452. doi: 10.1074/jbc.M110.107821

20. Volinia S., Calin G.A., Liu C.G., et al. A microRNAs expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets // Proc Natl Acad Sci USA. 2006. Vol. 103, N 7. P. 2257–2261. doi: 10.1073/pnas.0510565103

21. Ardelt W., Ardelt B., Darzynkiewicz Z. Ribonucleases as potential modalities in anticancer therapy // Eur J Pharmacol. 2009. Vol. 625, N 1-3. P. 181–189. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.06.067

22. Mironova N., Vlassov V. Surveillance of Tumour Development: The Relationship Between Tumour- Associated RNAs and Ribonucleases // Frontiers in Pharm. 2019. Vol. 10. doi: 10.3389/fphar.2019.01019

23. Patutina O., Miroshnichenko S., Mironova N., et al. Catalytic Knockdown of miR-21 by Artificial Ribonuclease: Biological Performance in Tumor Model // Frontiers in Pharm. 2019. Vol. 10. doi: 10.3389/fphar.2019.00879

24. Vickers K., Palmisano B., Shoucri B., et al. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins // Nat Cell Biol. 2011. Vol. 13, N 4. P. 423–433. doi: 10.1038/ncb2210

25. Castro J., Ribó M., Vilanova M., et al. Strengths and Challenges of Secretory Ribonucleases as AntiTumor Agents // Pharmaceutics. 2021. Vol. 13, N 1. P. 82–99. doi: 10.3390/pharmaceutics13010082

26. Ledoux L. Action of ribonuclease on certain ascites tumours // Nature. 1955. Vol. 175, N 4449. P. 258–259. doi: 10.1038/175258b0

27. Soucek J., Pouckova P., Matousek J., et al. Antitumor action of bovine seminal ribonuclease // Neoplasma. 1996. Vol. 43, N 5. P. 335–340.

28. Costanzi J., Sidransky D., Navon A., et al. Ribonucleases as a novel pro-apoptotic anticancer strategy: review of the preclinical and clinical data for ranpirnase // Cancer Invest. 2005. Vol. 23, N 7. P. 643–650. doi: 10.1080/07357900500283143

29. Roiz L., Smirnoff P., Bar-Eli M., et al. ACTIBIND, an actin-binding fungal T2-RNase with antiangiogenic and anticarcinogenic characteristics // Cancer. 2006. Vol. 106, N 10. P. 2295–2208. doi: 10.1002/cncr.21878

30. Ilinskaya O.N., Zelenikhin P.V., Petrushanko I.Y., et al. Binase induces apoptosis of transformed myeloid cells and does not induce T-cell immune response // Biochem Biophys Res Commun. 2007. Vol. 361, N 4. P. 1000–1005. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.07.143
31. Mohamed I.S.E., Sen'kova A.V., Markov O.V., et al. Bovine Pancreatic RNase A: An Insight into the Mechanism of Antitumor Activity *In Vitro* and *In Vivo* // Pharmaceutics. 2022. Vol. 14, N 6. P. 1173. doi: 10.3390/pharmaceutics14061173
32. Mironova N., Patutina O., Brenner E., et al. MicroRNA drop in the bloodstream and microRNA boost in the tumour caused by treatment with ribonuclease A leads to an attenuation of tumour malignancy // PLoS One. 2013. Vol. 8, N 12. P. e83482. doi: 10.1371/journal.pone.0083482
33. Kotchetkov R., Cinatl J., Krivtchik A.A., et al. Selective activity of BS-RNase against anaplastic thyroid cancer // Anticancer Res. 2001. Vol. 21, N 2A. P. 1035–1042.
34. Mikulski S., Costanzi J., Vogelzang N., et al. Phase II trial of a single weekly intravenous dose of ranpirnase in patients with unresectable malignant mesothelioma // J Clin Oncol. 2002. Vol. 20, N 1. P. 274–281. doi: 10.1200/JCO.2002.20.1.274
35. Покровский В.С., Трещалина Е.М., Андронова Н.В., Деев С.М. Рибонуклеазы с антипролиферативной активностью: молекулярно-биологические и биохимические свойства // Клиническая онкогематология. 2016. Т. 9, № 2. С. 130–137. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-130-137
36. Kanwar S.S., Kumar R. Ribonuclease as Anticancer Therapeutics // Enz Eng. 2017. Vol. 6, N 1. P. 162. doi: 10.4172/2329-6674.1000162
37. Grabarek J., Ardelt B., Du L., et al. Activation of caspases and serine proteases during apoptosis induced by onconase (Ranpirnase) // Exp Cell Res. 2002. Vol. 278, N 1. P. 61–71. doi: 10.1006/excr.2002.5568
38. Ita M., Halicka H.D., Tanaka T., et al. Remarkable enhancement of cytotoxicity of onconase and cepharanthine when used in combination on various tumor cell lines // Cancer Biol Ther. 2008. Vol. 7, N 7. P. 1104–1108. doi: 10.4161/cbt.7.7.6172
39. Tsai S.Y., Ardelt B., Hsieh T.C., et al. Treatment of Jurkat acute T-lymphocytic leukemia cells by onconase (Ranpirnase) is accompanied by an altered nucleocytoplasmic distribution and reduced expression of transcription factor NF-kappaB // Int J Oncol. 2004. Vol. 25, N 6. P. 1745–1752. doi: 10.3892/ijo.25.6.1745
40. Turcotte R., Lavis L., Raines R. Onconase cytotoxicity relies on the distribution of its positive charge // FEBS J. 2009. Vol. 276, N 14. P. 3846–3857. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07098.x
41. Lee I., Kalota A., Gewirtz A.M., et al. Antitumor efficacy of the cytotoxic RNase, ranpirnase, on A549 human lung cancer xenografts of nude mice // Anticancer Res. 2007. Vol. 27, N 1A. P. 299–307.
42. Lee I., Lee Y.H., Mikulski S.M., et al. Effect of Onconase ± Tamoxifen on ASPC-1 Human Pancreatic Tumors in Nude Mice. In: Dunn J.F., Swartz H.M., editors. Oxygen Transport to Tissue XXIV. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol. 530. Boston : Springer. doi: 10.1007/978-1-4615-0075-9_18
43. Mikulski S., Ardelt W., Shogen K., et al. Striking increase of survival of mice bearing M109 Madison carcinoma treated with a novel protein from amphibian embryos // J Natl Cancer Inst. 1990. Vol. 82, N 2. P. 151–153. doi: 10.1093/jnci/82.2.151-a
44. Mitkevich V.A., Petrushanko I.Y., Spirin P.V., et al. Sensitivity of acute myeloid leukemia Kasumi-1 cells to binase toxic action depends on the expression of KIT and AML1-ETO oncogenes // Cell Cycle. 2011. Vol. 10, N 23. P. 4090–4097. doi: 10.4161/cc.10.23.18210
45. Mironova N.L., Petrushanko I.Y., Patutina O.A., et al. Ribonuclease binase inhibits primary tumor growth and metastases via apoptosis induction in tumor cells // Cell Cycle. 2013. Vol. 12, N 13. P. 2120–2131. doi: 10.4161/cc.25164
46. Edelweiss E., Balandin T., Ivanova J., et al. Barnase as a new therapeutic agent triggering apoptosis in human cancer cells // PLoS ONE. 2008. Vol. 3, N 6. P. e2434. doi: 10.1371/journal.pone.0002434
47. Alcazar-Leyva S., Ceron E., Masso F., Montano L.F., et al. Incubation with DNase I inhibits tumor cell proliferation // Med Sci Monit. 2009. Vol. 15, N 2. P. 51–55.
48. Алексеева Л.А., Патутина О.А., Сенькова А.В., и др. Подавление инвазивных свойств меланомы мыши под действием бычьей панкреатической ДНКазы I *in vitro* и *in vivo* // Молекулярная биология. 2017. Т. 51, № 4. С. 637–646. doi: 10.7868/S0026898417040024
49. Sugihara S., Yamamoto T., Tanaka H., et al. Deoxyribonuclease treatment prevents blood-borne liver metastasis of cutaneously transplanted tumour cells in mice // Br J Cancer. 1993. Vol. 67, N 1. P. 66–70. doi: 10.1038/bjc.1993.10
50. Патент РФ № 2269356 C2/ 10.02.2006. Генкин Д.Д., Тец В.В., Тец Г.В. Способ лечения онкологических заболеваний. EDN: IOIUYR
51. Rosner K. DNase1: a new personalized therapy for cancer // Expert Rev Anticancer Ther. 2011. Vol. 11, N 7. P. 981–984. doi: 10.1586/era.11.90
52. Кюне М.Ф. Влияние бактериальных нуклеаз на асцитные клетки карциномы Эрлиха в опытах in vitro. Автореферат дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1966. EDN: ZMCRRV
53. Куриненко Б.М., Беляева М.И., Черепнева И.Е., и др. Проницаемость нуклеазы, связанной с декстраном, через сосудистый барьер и оболочку опухолевых клеток // Вопросы онкологии. 1977. Т. 23, № 5. С. 86–90.
54. Габдуллина Г.К. Действие нуклеазы Serratia marcescesn на клетки и рост асцитной опухоли Эрлиха. Автореферат дис. ... канд. биол. наук. Киев, 1980.
55. Лещинская И., Балабан Н., Егорова Г., и др. Выделение и характеристика высокоочищенного препарата нуклеазы *Serratia marcescens* // Биохимия. 1974. Т. 46, № 9. С. 95–100.
56. Bracale A., Castaldi F., Nitsch L., et al. A role for the intersubunit disulfides of seminal RNase in the mechanism of its antitumor action // Eur J Biochm. 2003. Vol. 270, N 9. P. 1980–1987. doi: 10.1046/j.1432-1033.2003.03567.x
57. Saxena S.K., Sirdeshmukh R., Ardelt W., et al. Entry into cells and selective degradation of tRNA by a cytotoxic member of the RNase A family // J Biol Chem. 2002. Vol. 277, N 17. P. 15142–15146. doi: 10.1074/jbc.M108115200
58. Saxena A., Saxena S.K., Shogen K. Effect of Onconase on doublestranded RNA *in vitro* // Anticancer Res. 2009. Vol. 29, N 4. P. 1067–1071.
59. Ardelt B., Ardelt W., Darzynkiewicz Z. Cytotoxic ribonucleases and RNA interference (RNAi) // Cell Cycle. 2003. Vol. 2, N 1. P. 22–24. doi: 10.4161/cc.2.1.232
60. Marinov I., Soucek J. Bovine seminal ribonuclease induces *in vitro* concentration dependent apoptosis in stimulated human lymphocytes and cells from human tumor cell lines // Neoplasma. 2000. Vol. 47, N 5. P. 294–298.
61. Spalletti-Cernia D., Sorrentino R., Di Gaetano S., et al. Antineoplastic ribonucleases selectively kill thyroid carcinoma cells via caspase-mediated induction of apoptosis // J Clin Endocrinol Metab. 2003. Vol. 88, N 6. P. 2900–2907. doi: 10.1210/jc.2002-020373

62. Mitkevich V.A., Tchurikov N.A., Zelenikhin P.V., et al. Binase cleaves cellular noncoding RNAs and affects coding mRNAs // FEBS J. 2010. Vol. 277, N 1. P. 186–196. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07471.x
63. Makarov A., Kolchinski A., Ilinskaya O. Binase and other microbial RNases as potential anticancer agents // BioEssays. 2008. Vol. 30, N 8. P. 789–790. doi: 10.1002/bies.20789
64. Ilinskaya O., Decker K., Koschinski A., et al. *Bacillus intermedius* ribonuclease as inhibitor of cell proliferation and membrane current // Toxicology. 2001. Vol. 156, N 2-3. P. 101–107. doi: 10.1016/s0300-483x(00)00335-8
65. Schwartz B., Shoseyov O., Vladislava O., et al. ACTIBIND, a T2 RNase, Competes with Angiogenin and Inhibits Human Melanoma Growth, Angiogenesis, and Metastasis // Cancer Res. 2007. Vol. 67, N 11. P. 5258–5266. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0129
66. Alekseeva L., Mironova N., Brenner E., et al. Alteration of the exDNA profile in blood serum of LLC-bearing mice under the decrease of tumour invasion potential by bovine pancreatic DNase I treatment // PLoS ONE. 2017. Vol. 12, N 2. P. e0171988. doi: 10.1371/journal.pone.0171988
67. Wen F., Shen A., Choi A., et al. Extracellular DNA in pancreatic cancer promotes cell invasion and metastasis // Cancer Res. 2013. Vol. 73, N 14. P. 4256–4266. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3287
68. Alekseeva L., Sen'kova A., Zenkova M., et al. Targeting Circulating SINEs and LINEs with DNase I Provides Metastases Inhibition in Experimental Tumor Models // Mol Ther Nucleic Acids. 2020. Vol. 5, N 20. P. 50–61. doi: 10.1016/j.omtn.2020.01.035
69. Jianga Z., Penga Z., Liua X., et al. Neutrophil extracellular traps induce tumor metastasis through dual effects on cancer and endothelial cells // Oncoimmunology. 2022. Vol. 11, N 1. P. 2052418. doi: 10.1080/2162402X.2022.2052418
70. Demkow U. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Cancer Invasion, Evasion and Metastasis // Cancers. 2021. Vol. 13, N 17. P. 4495–4512. doi: 10.3390/cancers13174495
71. Sounbuli K., Mironova N., Alekseeva L. Diverse Neutrophil Functions in Cancer and Promising Neutrophil-Based Cancer Therapies // Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23, N 24. P. 15827. doi: 10.3390/ijms232415827
72. Patutina O.A., Mironova N.L., Ryabchikova E.I., et al. Tumoricidal activity of RNase A and DNase I // Acta Naturae. 2010. Vol. 2, N 1. P. 88–94.
73. Mikulski S., Viera A., Shogen K. *In vitro* synergism between a novel ambhibian oocytic ribonuclease (ONCONASE) and tamoxifen, lovastatin and cisplatin in human OVCAR-3 ovarian carcinoma cell line // Int J Oncol. 1992. Vol. 1, N 7. P. 779–785.
74. Mikulski S., Viera A., Ardelt W., et al. Tamoxifen and trifluroperazine(Stelazine) potentiates cytostatic/ cytotoxic effects of P-30 protein, a novel protein possessing antitumor activity // Cell Tissue Kinet. 1990. Vol. 23, N 3. P. 237–246. doi: 10.1111/j.1365-2184.1990.tb01119.x
75. Rybak S.M., Pearson J., Fogler W., et al. Enhancement of vincristine cytotoxicity in drug-resistant cells by simultaneous treatment with ONCONASE an antitumor ribonuclease // J Natl Cancer Inst. 1996. Vol. 88, N 11. P. 747–753. doi: 10.1093/jnci/88.11.747
76. Lee J., Raines R. Ribonucleases as Novel Chemotherapeutics: The Ranpirnase Example // BioDrugs. 2008. Vol. 22, N 1. P. 53–58. doi: 10.2165/00063030-200822010-00006
77. Lee I., Kim D.H., Sunar U., et al. The therapeutic mechanisms of ranpirnase-induced enhancement of radiation response on A549 human lung cancer // In Vivo. 2007. Vol. 21, N 5. P. 721–728.

REFERENCES

1. García-Olmo D, García-Olmo DC. Functionality of Circulating DNA. The Hypothesis of Genometastasis. *Ann NY Acad Sci.* 2001;945:265–275. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03895.x
2. García-Olmo DC, García-Olmo D. Biologicall role of cell — free nucleic acids in cancer. The Theory of Genometastasis. *Crit Rev Oncog.* 2013;18(1-2):153–161. doi: 10.1615/critrevoncog.v18.i1-2.90
3. Carreira PE, Richardson SR, Faulkner GJ. L1 retrotransposons, cancer stem cells and oncogenesis. *FEBS J.* 2014;281(1):63–73. doi: 10.1111/febs.12601
4. Fleischhacker M, Schmidt B. Circulating nucleic acids (CNAs) and cancer — a survey. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1775(1):181–232. doi: 10.1016/j.bbcan.2006.10.001
5. Ryan BM, Lefort F, McManus R, et al. A prospective study of circulating mutant KRAS2 in the serum of patients with colorectal neoplasia: strong prognostic indicator in postoperative follow up. *Gut.* 2003;52(1):101–118. doi: 10.1136/gut.52.1.101
6. Dong-Dong L, Xi-Ran Z. Plasma 249Ser p53 mutation in patients with hepatocellular carcinoma residing in a high risk area. *J Cell Mol Med.* 2003;7(1):89–92. doi: 10.1111/j.1582-4934.2003.tb00207.x
7. Deligezer U, Yaman F, Erten N, et al. Frequent copresence of methylated DNA and fragmented nucleosomal DNA in plasma of lymphoma patients. *Clinica Chimica Acta.* 2003;335(1-2):89–94. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00279-1
8. Holdenrieder S, Stieber P. Therapy control in oncology by circulating nucleosomes. *Ann NY Acad Scie.* 2004;1022:211–216. doi: 10.1196/annals.1318.032
9. Trejo-Becerril C, Perez-Cardenas E, Taja-Chayeb L, et al. Cancer Progression Mediated by Horizontal Gene Transfer in an *In Vivo* Model. *PLoS ONE.* 2012;7(12):e52754. doi: 10.1371/journal.pone.0052754
10. Vasilyeva IN, Bespalov VG. Role of extracellular DNA in the appearance and development of malignant tumors and possibilities of its use in the diagnosis and treatment of cancer. *Problems in Oncology.* 2013;59(6):673–681. EDN: RTURKV
11. Watson K, Gooderham NJ, Davies DS, et al. Nucleosomes bind to cell surface proteoglycans. *J Biol Chem.* 1999;274(31):21707–21713. doi: 10.1074/jbc.274.31.21707
12. Gaiffe E, Prétet JL, Launay S, et al. Apoptotic HPV positive cancer cells exhibit transforming properties. *PLoS ONE.* 2012;7(5):e36766. doi: 10.1371/journal.pone.0036766
13. Gahan P, Stroun M. The virtosome-a novel cytosolic informative entity and intercellular messenger. *Cell Biochem Funct.* 2010;28(7):529–538. doi: 10.1002/cbf.1690
14. Dhondt B, Rousseau Q, De Wever O, et al. Function of extracellular vesicle-associated miRNAs in metastasis. *Cell Tissue Res.* 2016;365(3):621–641. doi: 10.1007/s00441-016-2430-x
15. Kogure T, Lin W, Yan I, et al. Intercellular nanovesicle-mediated microRNA transfer: a mechanism of environmental modulation of hepatocellular cancer cell growth. *Hepatology. 2*011;54(4):1237–1248. doi: 10.1002/hep.24504
16. Kosaka N, Iguchi H, Hagiwara K, et al. Neutral sphingomyelinase 2 (nSMase2)-dependent exosomal transfer of angiogenic microRNAs

regulate cancer cell metastasis. *J Biol Chem.* 2013;288(15):10849–10859. doi: 10.1074/jbc.M112.446831

17. Iguchi H, Fong N, Ochiya T. Secretory microRNAs as a versatile communication tool. *Commun Integr Biol.* 2010;3(5):478–481. doi: 10.4161/cib.3.5.12693

18. Savelyeva A, Baryakin D, Chikova E, et al. Vesicular and extra-vesicular RNAs of human blood plasma. *Adv Exp Med Biol.* 2016;924:117–119. doi: 10.1007/978-3-319-42044-8_23

19. Kosaka N, Iguchi H, Yoshioka Y, et al. Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells. *J Biol Chem.* 2010;285(23):17442–17452. doi: 10.1074/jbc.M110.107821

20. Volinia S, Calin GA, Liu CG, et al. A microRNAs expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(7):2257–2261. doi: 10.1073/pnas.0510565103

21. Ardelt W, Ardelt B, Darzynkiewicz Z. Ribonucleases as potential modalities in anticancer therapy. *Eur J Pharmacol.* 2009;625(1-3):181–189. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.06.067

22. Mironova N, Vlassov V. Surveillance of Tumour Development: The Relationship Between Tumour- Associated RNAs and Ribonucleases. *Frontiers in Pharm.* 2019;10. doi: 10.3389/fphar.2019.01019

23. Patutina O, Miroshnichenko S, Mironova N, et al. Catalytic Knockdown of miR-21 by Artificial Ribonuclease: Biological Performance in Tumor Model. *Frontiers in Pharm.* 2019;10. doi: 10.3389/fphar.2019.00879

24. Vickers K, Palmisano B, Shoucri B, et al. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat Cell Biol.* 2011;13(4):423–433. doi: 10.1038/ncb2210

25. Castro J, Ribó M, Vilanova M, et al. Strengths and Challenges of Secretory Ribonucleases as AntiTumor Agents. *Pharmaceutics.* 2021;13(1):82–99. doi: 10.3390/pharmaceutics13010082

26. Ledoux L. Action of ribonuclease on certain ascites tumours. *Nature.* 1955;175(4449):258–259. doi: 10.1038/175258b0

27. Soucek J, Pouckova P, Matousek J, et al. Antitumor action of bovine seminal ribonuclease. *Neoplasma.* 1996;43(5):335–340.

28. Costanzi J, Sidransky D, Navon A, et al. Ribonucleases as a novel pro-apoptotic anticancer strategy: review of the preclinical and clinical data for ranpirnase. *Cancer Invest.* 2005;23(7):643–650. doi: 10.1080/07357900500283143

29. Roiz L, Smirnoff P, Bar-Eli M, et al. ACTIBIND, an actin-binding fungal T2-RNase with antiangiogenic and anticarcinogenic characteristics. *Cancer.* 2006;106(10):2295–2208. doi: 10.1002/cncr.21878

30. Ilinskaya ON, Zelenikhin PV, Petrushanko IY, et al. Binase induces apoptosis of transformed myeloid cells and does not induce T-cell immune response. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;361(4):1000–1005. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.07.143

31. Mohamed ISE, Sen'kova AV, Markov OV, et al. Bovine Pancreatic RNase A: An Insight into the Mechanism of Antitumor Activity *In Vitro* and *In Vivo*. *Pharmaceutics.* 2022;14(6):1173. doi: 10.3390/pharmaceutics14061173

32. Mironova N, Patutina O, Brenner E, et al. MicroRNA drop in the bloodstream and microRNA boost in the tumour caused by treatment with ribonuclease A leads to an attenuation of tumour malignancy. *PLoS One.* 2013;8(12):e83482. doi: 10.1371/journal.pone.0083482

33. Kotchetkov R, Cinatl J, Krivtchik AA, et al. Selective activity of BS-RNase against anaplastic thyroid cancer. *Anticancer Res.* 2001;21(2A):1035–1042.

34. Mikulski S, Costanzi J, Vogelzang N, et al. Phase II trial of a single weekly intravenous dose of ranpirnase in patients with unresectable malignant mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):274–281. doi: 10.1200/JCO.2002.20.1.274

35. Pokrovskii VS, Treshchalina EM, Andronova NV, Deev SM. Ribonucleases with Antiproliferative Properties: Molecular Biological and Biochemical Characteristics. *Clinical Oncohematology.* 2016;9(2):130–137. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-130-137

36. Kanwar SS, Kumar R. Ribonuclease as Anticancer Therapeutics. *Enz Eng.* 2017;6(1):162. doi: 10.4172/2329-6674.1000162

37. Grabarek J, Ardelt B, Du L, et al. Activation of caspases and serine proteases during apoptosis induced by onconase (Ranpirnase). *Exp Cell Res.* 2002;278(1):61–71. doi: 10.1006/excr.2002.5568

38. Ita M, Halicka HD, Tanaka T, et al. Remarkable enhancement of cytotoxicity of onconase and cepharanthine when used in combination on various tumor cell lines. *Cancer Biol Ther.* 2008;7(7):1104–1108. doi: 10.4161/cbt.7.7.6172

39. Tsai SY, Ardelt B, Hsieh TC, et al. Treatment of Jurkat acute T-lymphocytic leukemia cells by onconase (Ranpirnase) is accompanied by an altered nucleocytoplasmic distribution and reduced expression of transcription factor NF-kappaB. *Int J Oncol.* 2004;25(6):1745–1752. doi: 10.3892/ijo.25.6.1745

40. Turcotte R, Lavis L, Raines R. Onconase cytotoxicity relies on the distribution of its positive charge. *FEBS J.* 2009;276(14):3846–3857. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07098.x

41. Lee I, Kalota A, Gewirtz AM, et al. Antitumor efficacy of the cytotoxic RNase, ranpirnase, on A549 human lung cancer xenografts of nude mice. *Anticancer Res.* 2007;27(1A):299–307.

42. Lee I, Lee YH, Mikulski SM, et al. Effect of Onconase ± Tamoxifen on ASPC-1 Human Pancreatic Tumors in Nude Mice. In: Dunn JF, Swartz HM, editors. *Oxygen Transport to Tissue XXIV. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol. 530.* Boston: Springer. doi: 10.1007/978-1-4615-0075-9_18

43. Mikulski S, Ardelt W, Shogen K, et al. Striking increase of survival of mice bearing M109 Madison carcinoma treated with a novel protein from amphibian embryos. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82(2):151–153. doi: 10.1093/jnci/82.2.151-a

44. Mitkevich VA, Petrushanko IY, Spirin PV, et al. Sensitivity of acute myeloid leukemia Kasumi-1 cells to binase toxic action depends on the expression of KIT and AML1-ETO oncogenes. *Cell Cycle.* 2011;10(23):4090–4097. doi: 10.4161/cc.10.23.18210

45. Mironova NL, Petrushanko IY, Patutina OA, et al. Ribonuclease binase inhibits primary tumor growth and metastases via apoptosis induction in tumor cells. *Cell Cycle.* 2013;12(13):2120–2131. doi: 10.4161/cc.25164

46. Edelweiss E, Balandin T, Ivanova J, et al. Barnase as a new therapeutic agent triggering apoptosis in human cancer cells. *PLoS ONE.* 2008;3(6):e2434. doi: 10.1371/journal.pone.0002434

47. Alcazar-Leyva S, Ceron E, Masso F, Montano LF, et al. Incubation with DNase I inhibits tumor cell proliferation. *Med Sci Monit.* 2009;15(2):51–55.

48. Alexeeva LA, Patutina OA, Sen'kova AV, et al. Inhibition of Invasive Properties of Murine Melanoma by Bovine Pancreatic DNase I *In Vitro* and *In Vivo*. *Mol Biol (Mosk).* 2017;51(4):637–646. doi: 10.7868/S0026898417040024

49. Sugihara S, Yamamoto T, Tanaka H, et al. Deoxyribonuclease treatment prevents blood-borne liver metastasis of cutaneously transplanted tumour cells in mice. *Br J Cancer.* 1993;67(1):66–70. doi: 10.1038/bjc.1993.10

50. Patent RUS № 2269356 C2/ 10.02.2006. Genkin DD, Tets VV, Tets GV. Method for treating oncological patients. EDN: IOIUYR

51. Rosner K. DNase1: a new personalized therapy for cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(7):981–984. doi: 10.1586/era.11.90
52. Kyune MF. Effect of bacterial nucleases on ascites Ehrlich carcinoma cells in *in vitro* experiments [dissertation]. Kazan; 1966. (In Russ.) EDN: ZMCRRV
53. Kurinenko BM, Belyaeva MI, Cherepneva IE, et al. Permeability of dextran-bound nuclease across the vascular barrier and tumor cell envelope. *Problems in oncology.* 1977;23(5):86–90. (In Russ.)
54. Gabdullina GK. Action of Serratia marcescesn nuclease on cells and growth of Ehrlich ascites tumor [dissertation]. Kyiv; 1980. (In Russ.)
55. Leshchinskaya I, Balaban N, Egorova G, et al. Isolation and characterization of a highly purified preparation of Serratia marcescens nuclease. *Biokhimiya.* 1974;46(9):95–100. (In Russ.)
56. Bracale A, Castaldi F, Nitsch L, et al. A role for the intersubunit disulfides of seminal RNase in the mechanism of its antitumor action. *Eur J Biochm.* 2003;270(9):1980–1987. doi: 10.1046/j.1432-1033.2003.03567.x
57. Saxena SK, Sirdeshmukh R, Ardelt W, et al. Entry into cells and selective degradation of tRNA by a cytotoxic member of the RNase A family. *J Biol Chem.* 2002;277(17):15142–15146. doi: 10.1074/jbc.M108115200
58. Saxena A, Saxena SK, Shogen K. Effect of Onconase on doublestranded RNA *in vitro*. *Anticancer Res.* 2009;29(4):1067–1071.
59. Ardelt B, Ardelt W, Darzynkiewicz Z. Cytotoxic ribonucleases and RNA interference (RNAi). *Cell Cycle.* 2003;2(1):22–24. doi: 10.4161/cc.2.1.232
60. Marinov I, Soucek J. Bovine seminal ribonuclease induces *in vitro* concentration dependent apoptosis in stimulated human lymphocytes and cells from human tumor cell lines. *Neoplasma.* 2000;47(5):294–298.
61. Spalletti-Cernia D, Sorrentino R, Di Gaetano S, et al. Antineoplastic ribonucleases selectively kill thyroid carcinoma cells via caspase-mediated induction of apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2900–2907. doi: 10.1210/jc.2002-020373
62. Mitkevich VA, Tchurikov NA, Zelenikhin PV, et al. Binase cleaves cellular noncoding RNAs and affects coding mRNAs. *FEBS J.* 2010;277(1):186–196. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07471.x
63. Makarov A, Kolchinski A, Ilinskaya O. Binase and other microbial RNases as potential anticancer agents. *BioEssays.* 2008;30(8):789–790. doi: 10.1002/bies.20789
64. Ilinskaya O, Decker K, Koschinski A, et al. *Bacillus intermedius* ribonuclease as inhibitor of cell proliferation and membrane current. *Toxicology.* 2001;156(2-3):101–107. doi: 10.1016/s0300-483x(00)00335-8
65. Schwartz B, Shoseyov O, Vladislava O, et al. ACTIBIND, a T2 RNase, Competes with Angiogenin and Inhibits Human Melanoma Growth, Angiogenesis, and Metastasis. *Cancer Res.* 2007;67(11):5258–5266. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0129
66. Alekseeva L, Mironova N, Brenner E, et al. Alteration of the exDNA profile in blood serum of LLC-bearing mice under the decrease of tumour invasion potential by bovine pancreatic DNase I treatment. *PLoS ONE.* 2017;12(2):e0171988. doi: 10.1371/journal.pone.0171988
67. Wen F, Shen A, Choi A, et al. Extracellular DNA in pancreatic cancer promotes cell invasion and metastasis. *Cancer Res.* 2013;73(14):4256–4266. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3287
68. Alekseeva L, Sen'kova A, Zenkova M, et al. Targeting Circulating SINEs and LINEs with DNase I Provides Metastases Inhibition in Experimental Tumor Models. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020;5(20):50–61. doi: 10.1016/j.omtn.2020.01.035
69. Jianga Z, Penga Z, Liua X, et al. Neutrophil extracellular traps induce tumor metastasis through dual effects on cancer and endothelial cells. *Oncoimmunology.* 2022;11(1):2052418. doi: 10.1080/2162402X.2022.2052418
70. Demkow U. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Cancer Invasion, Evasion and Metastasis. *Cancers.* 2021;13(17):4495–4512. doi: 10.3390/cancers13174495
71. Sounbuli K, Mironova N, Alekseeva L. Diverse Neutrophil Functions in Cancer and Promising Neutrophil-Based Cancer Therapies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15827. doi: 10.3390/ijms232415827
72. Patutina OA, Mironova NL, Ryabchikova EI, et al. Tumoricidal activity of RNase A and DNase I. *Acta Naturae.* 2010;2(1):88–94.
73. Mikulski S, Viera A, Shogen K. *In vitro* synergism between a novel ambhibian oocytic ribonuclease (ONCONASE) and tamoxifen, lovastatin and cisplatin in human OVCAR-3 ovarian carcinoma cell line. *Int J Oncol.* 1992;1(7):779–785.
74. Mikulski S, Viera A, Ardelt W, et al. Tamoxifen and trifluroperazine(Stelazine) potentiates cytostatic/ cytotoxic effects of P-30 protein, a novel protein possessing antitumor activity. *Cell Tissue Kinet.* 1990;23(3):237–246. doi: 10.1111/j.1365-2184.1990.tb01119.x
75. Rybak SM, Pearson J, Fogler W, et al. Enhancement of vincristine cytotoxicity in drug-resistant cells by simultaneous treatment with ONCONASE an antitumor ribonuclease. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(11):747–753. doi: 10.1093/jnci/88.11.747
76. Lee J, Raines R. Ribonucleases as Novel Chemotherapeutics: The Ranpirnase Example. *BioDrugs.* 2008;22(1):53–58. doi: 10.2165/00063030-200822010-00006
77. Lee I, Kim DH, Sunar U, et al. The therapeutic mechanisms of ranpirnase-induced enhancement of radiation response on A549 human lung cancer. *In Vivo*. 2007;21(5):721–728.

ОБ АВТОРАХ

*** Филимонова Мария Николаевна,** д-р биол. наук;
адрес: Россия, 420008, Казань, ул. Кремлёвская, д. 18;
ORCID: 0000-0001-8619-9687;
eLibrary SPIN: 6117-4954;
e-mail: maria.filimonova@kpfu.ru

Хадиуллина Рания Рамилевна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-3521-5995;
eLibrary SPIN: 8458-4513;
e-mail: nazyrovarania@gmail.com

Булатов Эмиль Рафаэлевич, PhD (Химия);
ORCID: 0000-0003-2961-0032;
eLibrary SPIN: 6165-9429;
e-mail: chembio.kazan@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Maria N. Filimonova,** Dr. Sci. (Biology);
address: 18 Kremliovskaya street, Kazan 420008, Russia;
ORCID: 0000-0001-8619-9687;
eLibrary SPIN: 6117-4954;
e-mail: maria.filimonova@kpfu.ru

Raniya R. Khadyullina, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0003-3521-5995;
eLibrary SPIN: 8458-4513;
e-mail: nazyrovarania@gmail.com

Emil R. Bulatov, PhD (Chemistry);
ORCID: 0000-0003-2961-0032;
eLibrary SPIN: 6165-9429;
e-mail: chembio.kazan@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author