



Возможности использования наночастиц для улучшения эффективности и безопасности фармакотерапии во время беременности

Загородникова К. А., Беттихер О. А., Зазерская И. Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Фармакотерапия во время беременности сопряжена с большими рисками для плода в случае терапии экстрагенитальной патологии матери, кроме того, приоритетными остаются и вопросы улучшения эффективности лечения патологии плаценты, тромбофилических состояний, других осложнений беременности. В последнее время активно изучаются возможности использования наноматериалов в медицине, в т. ч. в целях модификации доставки или распределения лекарственных средств.

Цель. Целью явилось провести структурированный анализ опубликованной литературы об использовании наноматериалов в лечебных целях во время беременности.

Методы. Проведён анализ публикаций в базах данных PubMed, Cyberleninka и eLIBRARY по ключевым словам “Nanoparticles” AND “Pregnancy” за исключением упоминания наночастиц в контексте поллютантов в окружающей среде, а также в контексте методов диагностики.

Результаты. Приведены сведения о характере наночастиц, которые были разработаны и изучены в контексте перспективы применения во время беременности. Приведён обзор областей клинического применения подобных материалов, имеющиеся свидетельства их эффективности и безопасности.

Заключение. Терапевтические системы, имеющие в составе лекарственные препараты и различные наноматериалы имеют хороший потенциал клинического применения в целях обеспечения таргетной доставки лекарственных препаратов, модификации их биораспределения в целях повышения клинической эффективности и снижения токсичности препаратов.

Ключевые слова: беременность; наночастицы; полилактидгликолид; PLGA; трансплацентарный перенос

Для цитирования: Загородникова К. А., Беттихер О. А., Зазерская И. Е. Возможности использования наночастиц для улучшения эффективности и безопасности фармакотерапии во время беременности. *Качественная клиническая практика. Качественная клиническая практика.* 2024;(4):35–45. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-35-45>. EDN: IXHNSD.

Поступила: 10.10.2024. В доработанном виде: 15.11.2024. Принята к печати: 10.12.2024. Опубликовано: 30.12.2024.

Potential use of nanoparticles to improve the effectiveness and safety of pharmacotherapy during pregnancy

Ksenia A. Zagorodnikova, Ofelia A. Bettikher, Irina Ye. Zazerskaya
Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance. Pharmacotherapy during pregnancy is associated with great risks for the fetus in the case of therapy of non-obstetric diseases of the mother, in addition, issues of improving the effectiveness of treatment of placental pathology, thrombophilic conditions, and other pregnancy complications remain a priority. Recently, the possibilities of using nanomaterials in medicine have been actively studied, including for the purpose of modifying the delivery or distribution of medicines.

Objective. The aim was to conduct a structured analysis of the published literature on the use of nanomaterials for therapeutic purposes during pregnancy.

Methods. The analysis of publications in PubMed, Cyberleninka, and eLIBRARY databases on the keywords “Nanoparticles” and “Pregnancy” was carried out, with the exception of mentioning nanoparticles in the context of environmental pollutants, as well as in the context of diagnostic methods.

Results. Information is provided on the nature of nanoparticles that have been developed and studied in the context of the prospect of use during pregnancy. An overview of the areas of clinical application of such materials is provided, as well as the available evidence of their effectiveness and safety.

Conclusion. Therapeutic systems containing drugs and various nanomaterials have a good potential for clinical use in order to ensure targeted drug delivery, modification of their bio-distribution in order to increase clinical efficacy and reduce the toxicity of drugs.

Keywords: pregnancy; nanoparticles; polylactide glycolide; PLGA; transplacental transfer

For citation: Zagorodnikova KA, Bettikher OA, Zazerskaya IE. Potential use of nanoparticles to improve the effectiveness and safety of pharmacotherapy during pregnancy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(4): 35–45. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-35-45>. EDN: IXHNSD.

Received: 10.10.2024. **Revision received:** 15.11.2024. **Accepted:** 10.12.2024. **Published:** 30.12.2024.

Введение / Introduction

В современном мире лекарственная терапия во время беременности становится всё более осознанным решением. Женщины часто вступают в репродуктивный период, имея груз сопутствующих заболеваний, уже получая лекарственные препараты. Частота использования лекарственных средств беременными очень высока и не снижается [1]. Следует отметить при этом, что современная система разработки и регистрации лекарственных средств по-прежнему не предполагает изучения возможности эффективного и безопасного использования лекарств во время беременности и кормления грудью [2]. Несмотря на то, что для большей части лекарственных средств повреждающий потенциал для развития плода не доказан, хорошо известны примеры лекарственных средств с доказанным тератогенным эффектом, при этом некоторые из таких лекарственных средств являются безальтернативными для лечения ряда заболеваний, которыми могут страдать и беременные женщины. Так, во время беременности в одном случае из тысячи может быть диагностировано онкологическое заболевание, лечение которого не требует отлагательств, и современный уровень развития медицины предполагает возможность оказания помощи женщине на фоне текущей беременности с использованием химиотерапевтических средств, каждое из которых не является доказанно безопасным для плода [3]. Другим примером является применение пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбозомболических осложнений у пациенток с протезированными клапанами сердца. В соответствии с международными клиническими рекомендациями, основанными на современных научных данных, максимальную степень защиты от тромбозомболических осложнений у женщин с механическими клапанами сердца могут обеспечить только антагонисты витамина К (варфарин),

назначение которых в подобных ситуациях не имеет равноэффективных альтернатив [4]. В то же время варфарин является хорошо изученным тератогеном, способным при воздействии в первом триместре вызывать скелетные аномалии плода, а в более поздние сроки — кровотечения [5, 6].

Одним из возможных направлений повышения безопасности фармакотерапии сегодня является модификация фармакокинетики лекарственных средств, в частности, с помощью наноматериалов [7]. Долгое время воздействие наночастиц на организм человека рассматривали с точки зрения возможных рисков в связи с их высоким содержанием в окружающей среде — прежде всего, в городском воздухе. Однако в последние десятилетия широкое развитие получило использование наноматериалов в соединении с лекарственными средствами в целях модификации их фармакокинетики и повышения безопасности терапии. Наночастицы могут варьировать в размере от 1 до 1000 нм, что создаёт обширную поверхность, которая может присоединить и инкапсулировать большое количество разнообразных молекул. Изменения размера и физико-химических свойств этого носителя позволяет присоединённым к нему лекарствам распределяться в организме иным способом по сравнению с несвязанными молекулами лекарственных веществ, что в свою очередь даёт возможность использовать наночастицы для изменения доставки лекарств в строго определённые ткани. Поскольку основной сложностью фармакотерапии во время беременности является риск проникновения лекарства к плоду и риск нежелательного воздействия на развивающийся плод, беременные могут оказаться такой категорией пациенток, которые могут получить максимально значимую пользу в случае успешной модификации потенциально фетотоксичных лекарств с помощью наноматериалов. В настоящем обзоре мы задались целью обобщить доступные данные о степени современной научной разработки этой темы.

Материал и методы / Material and methods

При составлении анализа мы использовали методологию PRIZMA. Поиск литературы осуществляли в базах данных: PubMed, Cyberleninka и eLIBRARY за период, ограниченный июнем 2024 года.

Для поиска использовались ключевые слова: “Nanoparticles” AND “Pregnancy” или «наночастицы» и «беременность». Всего по ключевым словам без ограничений идентифицировано 952 публика-

ции. Критериями исключения из обзора были исследования, посвящённые воздействию наночастиц в составе поллютантов окружающей среды, использованию методов в исследовании на основе наночастиц, применение наночастиц не в контексте потенциального использования для фармакотерапии у человека, препринты. После скрининга всех статей и применения критериев исключения для дальнейшего анализа отобрали 136 публикаций. Графическая схема методологии представлена на рисунке.

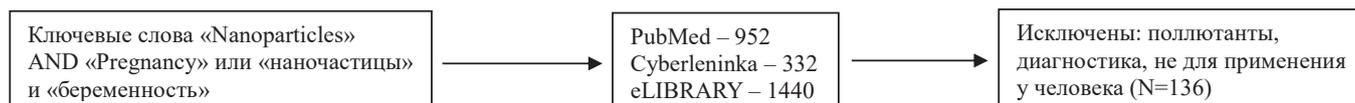


Рис. Методология обзора литературы
Fig. Methodology of the literature review

Результаты / Results

Виды и особенности наночастиц

Существует множество материалов, используемых сегодня в качестве наноносителей: дендримеры, липосомы, пептидные наночастицы, неорганические векторы, углеродные нанотрубочки, квантовые точки, полимерные, липидные наночастицы, наночастицы на основе металлов и гибридные носители [8]. Первые попытки конъюгировать лекарства на полимерных носителях относятся к середине XX века. Первыми носителями были липосомы, альбумин, мицеллы, а также полиэтиленгликоль (ПЭГ). Среди наноматериалов, тестируемых сегодня для применения во время беременности, можно выделить две крупные группы — органические и неорганические наночастицы. Среди органических выделяют липидные и различные органические полимерные структуры. Среди неорганических — квантовые точки, силиконовые наночастицы, наночастицы серебра, золота и другие [9].

Привлекательным является то, что размер наночастиц может позволить ограничить трансплацентарный перенос более крупных из них без влияния на тканевое распределение. Так, фенестры между сосудами и тканями имеют размер от 40 до 100 нм, а поры в плаценте — около 10 нм. Наночастицы традиционно имеют размер от 1 до 100 нм, но в опубликованных исследованиях применяются и более крупные частицы — размером до 500 нм и более. Элиминация наночастиц более крупного размера происходит через ретикулоэндотелиальную систему, что определяет зачастую особенности их тканевого распределения и времени жизни в организме. Большую роль играет способность наночастиц претер-

певать процесс опсонизации — физиологического присоединения белков, которые впоследствии распознаются ретикулоэндотелиальной системой, захватывающей и элиминирующей циркулирующие наночастицы. Поскольку наночастицы соединяются с белками опсонинами Ван-дер-ваальсовыми связями, принципиальное значение имеет поверхностный заряд наночастиц. Например, использование наночастиц диоксида титана с различным зарядом приводило к большей или меньшей способности их удержания в тканях плаценты [10]. Положительно заряженные наночастицы элиминируются быстрее, поэтому больше перспектив у отрицательно заряженных или нейтральных.

Липидные наночастицы привлекли внимание как средство доставки мРНК в период пандемии COVID-19, когда именно эта платформа была использована в создании вакцин. Система состоит из ионизируемых липидов, фосфолипидов, холестерина и конъюгированного ПЭГ. Этот комплекс формирует сферические частицы. В кислой среде, такой как внутриклеточные эндосомы, ионизируемые липиды становятся положительно заряженными, что позволяет эффективно высвободить нуклеиновые кислоты. Несколько исследовательских групп проводили серии экспериментов, позволившие создать наиболее оптимальную систему на основе ионизируемых липидных наночастиц для доставки мРНК плацентарного фактора роста и сосудистого эндотелиального фактора роста в плаценту [11, 12]. Одной из важных проблем, которые необходимо решать создателям липидных наночастиц, является преимущественное распределение в печень. Однако, ряд исследователей преуспел в создании таких вариантов наночастиц, которые распределялись и во внепечё-

ночных органах, таких как селезёнка и, что является особенно важным, плацента [12]. Авторы предположили, что внепечёночному распределению наночастиц во время беременности будет способствовать перераспределение кровотока.

Ранее мы упоминали, что заряд наночастиц определяет их связывающие способности. Помимо вещества, которым они нагружены, они могут связывать окружающие физиологические белки (аполипопротеины, комплемент, иммуноглобулины и др.). В некоторых экспериментах показано, что в случае модификации наночастиц путём присоединения IgG, который захватывается неонатальным Fc-рецептором, таргетная доставка наночастиц к плоду может быть реализована физиологическим путём, которым осуществляется передача иммуноглобулинов [13]. Так, в исследовании *Geisler et al.* описан успешный экспериментальный опыт применения ионизируемых липидных наночастиц, конъюгированных с антителами к рецептору эпидермального фактора роста, гиперэкспрессия которого наблюдается в плацентах женщин с плацентарной дисфункцией, как средства таргетной доставки в плаценту мРНК с лечебной целью [14].

Распределение наночастиц

Во многих моделях животных распределение наночастиц по ключевым органам у беременных и не беременных животных было сходным, в основном захват осуществляли печень и селезёнка, которые имеют большую представленность макрофагов. Только очень малоразмерные наночастицы (диаметром около 5 нм) элиминируются почками. Интересно отметить, что захват плацентой липосомальных наночастиц увеличивается до 15 крат в случае смены болюсного введения на продлённую инфузию [15]. Исследования с применением липосомальных и полимерных наночастиц продемонстрировали способность ограничивать трансплацентарный перенос соединённых с ними лекарств [9]. Группа американских исследователей изучала распределение пэгиллированных форм полимера на основе молочной и гликолевой кислоты полилактидгликолида (PLGA) при вагинальном введении. Авторы показали, что носитель эффективно задерживается в месте введения, а PLGA через 24 часа после введения детектируется в тканях репродуктивной системы и плодах беременных мышей [16]. Размер наночастиц рассматривается как ключевой, хоть и далеко не единственный, фактор, влияющий на трансплацентарный перенос наночастиц. Вид наноматериала тоже обеспечивает разницу в захвате плацентой. Так

в исследовании, проведённом на крысах, силиконовые частицы размером 500 нм определялись в тканях плодов, а более крупные (более 800 нм) — нет [17]. Перспективный наноноситель квантовая точка в одних исследованиях не проникал через плаценту, в других демонстрировал такую способность. При этом присоединение полиэтиленгликоля или кремниевой оболочки позволяло снизить проницаемость [18]. В исследовании, где крысам вводили полимерные наночастицы гидродинамического радиуса 4,1–6,8 нм, частицы большего размера дольше удерживались в плазме и больше накапливались во всех материнских органах, не проникая к организму плодов [19]. Срок беременности также оказывает воздействие на возможность трансплацентарного переноса наночастиц. Так, введение квантовых точек беременным мышам приводило к аккумуляции частиц в репродуктивных органах и плодовом компартменте при введении на сроке 19 дней, но не на сроке 7 дней [20]. В другом исследовании наночастицы на основе золота (15 и 150 нм) аккумулировались в плаценте и в небольшом количестве проникали к плоду при введении на сроке 9,5 дней, но не на сроке 14 дней [21]. В первых экспериментах с перфузируемой плацентой пэгиллированные наночастицы на основе золота диаметром 10–15 нм за 6 часов перфузии не проникали через плаценту [22]. Группа исследователей разработала наночастицы с ядром из PLGA и оболочкой на основе мембран эритроцитов. Наибольшее накопление частиц отмечалось в печени и селезёнке. Накопление частиц в организме плодов увеличивалось по мере прогрессирования беременности. Частицы размером более 180 нм не проникали через плаценту [23].

Несмотря на то, что размер большинства наночастиц не позволяет проникать через плаценту путём пассивной градиентной диффузии, нельзя исключить возможность активного транспорта. Механизмы такого транспорта до конца не изучены, и, вероятно, они будут различными для наночастиц с разной способностью к ионизации, белковым составом, поверхностным зарядом [24]. Некоторые исследователи называют наиболее вероятным механизм клатринового и кальвеолинового эндоцитоза [25]. Важную роль в проникновении наночастиц через плаценту играют физиологические системы трансплацентарного транспорта. Возможность наночастиц становиться участниками физиологического транспорта определяет в ряде случаев не ограничение, а усиление трансплацентарного переноса.

Группа американских исследователей синтезировала систему, на основе PLGA, нагруженную декса-

метазоном. В модели клеток трофобласта человека (BeWo b30) авторы продемонстрировали усиление трансплацентарного транспорта дексаметазона более чем в 10 раз. При этом эффективность переноса была обратно пропорциональна размеру наночастиц [26]. Подобные результаты были получены для дигоксина, соединённого с пегелированными PLGA наночастицами — транспорт через клеточную линию BeWo b30 был существенно увеличен [27]. Другая исследовательская группа синтезировала наносистему на основе PLGA, нагруженную противосудорожным средством окскарбазепин, где проницаемость через модель клеток трофобласта человека (BeWo b30) существенно не изменилась в составе PLGA наночастиц [28]. Ещё одно противосудорожное средство — клоназепам — погружали в сополимерную среду, состоящую из полиэтиленгликоля и полилактида. Одна из модификаций позволила замедлить транспорт клоназепама через слой клеток BeWo b30 [29]. Липидные наночастицы любой структуры не проникали через слой клеток BeWo b30, а также, что очень важно, не препятствовали транспорту ключевых микро- и макромолекул в серии экспериментов, проведённых группой индийских исследователей [30]. Это свойство позволило продемонстрировать снижение транспорта варфарина через перфузируемую плаценту при его энкапсуляции в липосомы на основе лецитина и стеариламина [31]. Исследования, направленные на усиление трансплацентарного транспорта, обнаружили, что с этой задачей эффективно справляются пегелированные PLGA наночастицы, конъюгированные с фолатами. Эта система опирается на физиологический трансплацентарный транспорт фолатов [32]. Несмотря на предположительно меньшую токсичность погруженных в мицеллы противоопухолевых препаратов, оказалось, что во время беременности этот фактор может играть негативную роль. Так, в исследованиях *Ali et al.* было продемонстрировано, что погруженный в мицеллы на основе пегелированного полиэтиленоксида полилактида (PEG P (DL) LA) паклитаксел проникал в плаценту в большей степени, чем обычный паклитаксел или паклитаксел с альбумином по причине обхода эффлюксного действия р-гликопротеина, что может потенциально увеличить степень воздействия химиотерапии на плод [33]. С другой стороны, в экспериментах с перфузированной плацентой и клеточной линией BeWo b30 липосомальные формы доксорубина характеризовались сниженной способностью трансплацентарного транспорта [34]. Эти свойства липосомальных наночастиц подтвержда-

ются в исследованиях, проведённых на беременных мышах, где было показано, что индометацин в сочетании с липосомальными наночастицами, в 7,6 раз меньше проникал в плодный компартмент по сравнению с обычной формой индометацина [35].

Области терапевтического применения

Лечение и профилактика вирусных инфекций

Наиболее хорошо известной в мире наносистемой, которая широко применялась в т. ч. у беременных, является липосомальная мРНК вакцина для иммунопрофилактики COVID-19. Возможности наночастиц в профилактике инфекций у беременных исследовали не только в этой области. У животных изучали белковые наночастицы как более эффективную систему доставки стрептококкового полисахаридного антигена для иммунизации беременных в третьем триместре в целях вакцинопрофилактики стрептококковой инфекции у новорождённых [36]. Наночастицы применялись также в создании вакцин против токсоплазмоза [37] и листериоза у беременных [38].

Целый ряд исследований посвящён улучшению профилактики инфицирования плода ВИЧ-инфекцией и удержанию противовирусных препаратов в половых путях. Была попытка использовать PLGA наночастицы для оптимизации доставки саквинавира мезилата в составе вагинального гидрогеля [39]. Наночастицы на основе альгината и полимера Eudragit в эксперименте позволили удержать тенофовир в женских половых путях, что создаёт перспективы для применения препарата как формы замедленного высвобождения в т. ч. у беременных в целях профилактики вертикальной передачи вируса [40]. Ещё одна вагинальная форма лекарственного препарата на основе наночастиц была разработана для доставки в клетки влагалища ацикловира в целях лечения генитального герпеса. Для этой цели авторы использовали хитозановые частицы, модифицированные поллоксамером. В эксперименте на клеточной культуре авторы продемонстрировали возможность внутриклеточного захвата таких наночастиц, нагруженных ацикловиrom, а в эксперименте на животных (беременные крысы) — отсутствие токсичности такой лекарственной формы [41]. Индийские авторы тестировали систему полимерных (на основе Eudragit S100) наночастиц, содержащих атазанавир как средство для профилактики ВИЧ-инфекции, и флуоксетин как спермицид в качестве средства профилактики передачи ВИЧ-инфекции половым путём и профилактики наступления нежелательной беременности [42].

Противоопухолевая терапия

В терапии онкологических заболеваний наночастицы рассматриваются и как способ снижения токсичности химиотерапевтических агентов, и как средство таргетной доставки препаратов. Метотрексат, соединённый с хитозановыми наночастицами, продемонстрировал улучшенную способность захвата опухолевой ткани и как результат улучшенную противоопухолевую активность при раке молочной железы [43]. Подобные улучшения наблюдали также для соединённого с наночастицами доксорубина. Погружение в хондроитин сульфатные наночастицы в сочетании с хондроитин сульфат связывающим белком молекул доксорубина показало способность специфичного захвата препарата клетками гестационной хориокарциномы — опухоли, происходящей из тканей трофобласта [44]. В ранних исследованиях болгарских исследователей было показано, что погружение в полибутилцианакрилатные наночастицы противоопухолевых препаратов митомин С и фаморубин снижало их генотоксичность [45]. Среди нанопрепаратов, уже использующихся у человека, следует отметить наносомальные формы противоопухолевых лекарственных средств. Так, во время беременности с 26 недель использовали наносомальный доцетаксел в комбинации с циклофосфамидом и доксорубином у женщины с метастатическим раком молочной железы. В результате лечения был достигнут частичный ответ, значимых побочных эффектов для женщины и плода не выявлено [46]. В ранних исследованиях *Scialli et al.* у крыс был продемонстрирован протективный эффект липосомальных форм паклитаксела для развивающихся плодов [47].

Лечение и профилактика осложнений беременности

Наверное, самый обширный фрагмент исследований посвящён применению наночастиц для лечения и профилактики осложнений беременности. Наносупензия прогестерона с частицами полиэтиленгликоля при вагинальном введении позволяла создать более высокие концентрации прогестерона в организме беременных мышей, демонстрируя эффект рециркуляции по сравнению с лекарственной формой прогестерона в виде геля. Эта система оказалась более эффективной в предотвращении преждевременных родов у мышей с моделированной прогестероновой недостаточностью [48]. Липосомальные наночастицы применены в эксперименте для доставки в плаценту мРНК эндотелиального фактора роста сосудов в целях терапии плацентарной недостаточности [49], с помощью наночастиц в плаценту доставляли инсулиноподобный фактор роста в целях лечения

задержки роста плода [50]. Эта же группа исследователей показала, что доставка с помощью наночастиц инсулиноподобного фактора роста в плаценту вызывала восстановление повышенных в условиях плацентарной недостаточности белков индуцируемого гипоксией фактора (Hif-1 α) и фактора некроза опухоли (TNF- α) в печени плодов морских свинок [51]. Наночастицы успешно применены для доставки в плаценту гена PFKFB3, что приводило к стимуляции ангиогенеза у мышей, и увеличивало вес плаценты и плодов [52]. Целое направление исследований посвящено созданию наноматериалов, которые были бы направлены на ткани плаценты или матки, при этом не проникали бы к организму плода. Описанный выше принцип создания иммунолипосом (липосом, ассоциированных с иммуноглобулинами) был опробован в создании антител к рецепторам окситоцина, имеющим высокую степень экспрессии именно в беременной матке. Эти наночастицы нагружали токолитиками — нифедипином, сальбутамолом, ролипрамом, индометацином. В результате эти вещества таргетно доставлялись к матке и оказывали токолитический эффект, не проникая в существенной степени к организму плода [53, 54]. Липосомальные наночастицы тестировались как система доставки противовоспалительных белков в плаценту для лечения задержки роста плода [55]. Новые варианты частиц включают в себя фолат-конъюгированный пуллулан ацетатные несферические наночастицы с модифицированной способностью проникать в глубокие структуры плаценты [56].

Ассоциированные с липидными наночастицами хондроитин сульфат связывающие белки продемонстрировали способность доставлять лекарства в плаценту. Методика основана на высокой представленности в плацентарных тканях хондроитин сульфата. Была разработана система доставки на основании инсулиноподобного фактора роста и трофобласт-специфичного промотера PLAC1 как способ направленного лечения задержки роста плода. Система доказала эффективность в модели задержки роста у мышей. Были синтезированы системы на основе плацентарного хондроитин сульфат А связывающего белка и однопочечных фрагментов антител к рецептору эпидермального фактора роста, что позволило специфично доставлять материал в плаценту без захвата децидуальных оболочек, плодных тканей или любых материнских тканей после введения [57].

Группа китайских исследователей разработала инновационный подход к лечению и профилактике ассоциированных с беременностью тромбозов. Исследователи синтезировали наночастицы на осно-

ве берлинской лазури, липосом, покрытых белком, связывающим эластазу нейтрофилов. Эти частицы должны обнаруживать формирование индуцированного тромбозом нетоза. В эксперименте *in vitro* эти частицы элиминировали реактивные формы кислорода, а при воздействии лазера они преобразовывали энергию в тепловую, что по мнению авторов может способствовать тромболизису. В эксперименте *in vivo* у мышей исследователи наблюдали уменьшение экспрессии провоспалительных факторов, а также признаки локальной антитромботической активности в модели тромбоза нижней полой вены. При этом проникновения к организму плода или признаков общей токсичности авторы не обнаружили [58]. Экспериментально получены свидетельства положительных эффектов применения гидрогелевых наночастиц, содержащих низкомолекулярный гепарин в лечении липополисахарид-индуцированного невынашивания беременности у мышей [59].

Перспективные исследования для терапии плода

Как закономерный этап развития области являются исследования, изучающие возможности транспорта наночастиц, способных переносить лекарственные средства, в плодные структуры. Опубликованы первые многообещающие исследования об использовании липосомальных частиц для доставки лекарств в головной мозг через полость носа [60]. В эксперименте на мышах показано, что силиконовые наночастицы эффективно накапливаются в головном мозге плодов после внутривенного введения беременным мышам [61]. Опубликован успешный экспериментальный опыт доставки генетического материала в составе хитозановых наночастиц во время беременности в плодные ткани с последующей постнатальной экспрессией доставленного генетического материала [62]. Группа американских исследователей разработала наночастицы, которые обладают способностью распределяться в лёгочную ткань плода после внутривенного введения. Это может быть в будущем использовано во внутриутробном лечении врождённых и приобретённых болезней лёгких плода. В качестве основы наилучшие свойства продемонстрировали частицы PACE (Poly-Amine-Co-Ether), которые аккумулировались в 50 и 44% клеток эпителия и эндотелия лёгких плодов. Наночастицы на основе PLGA продемонстрировали меньшую эффективность распределения [63]. Наночастицы применяли также для оценки зрелости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) мышинных плодов. Идея основана на создании кремниевых наночастиц, содержащих люминогены, камуфлированных

снаружи мембранами эритроцитов. При увеличении зрелости ЖКТ эти наночастицы более эффективно проникают при проглатывании в организм плодов после внутриматочного введения [64].

Наночастицы как самостоятельное средство защиты и лечения

Помимо использования наночастиц в соединении с другими лекарственными средствами существует направление изучения их собственных лечебных свойств. В экспериментальной работе *El-Fattah et al.* было показано протективное действие цинковых наночастиц против повреждающего действия на плаценту липополисахаридов как возможное средство снижения риска неблагоприятных исходов в результате инфекционных процессов, протекающих во время беременности [65]. Наночастицы с лютеином в эксперименте проявили способность уменьшать проявления когнитивных нарушений у крыс, подвергшихся пренатальному токсическому воздействию вальпроевой кислоты [66]. Такого же эффекта добились исследователи, применившие низкочастотную магнитную стимуляцию головного мозга крыс в сочетании с введением супермагнитных наночастиц оксида железа [67]. Самостоятельные лечебные свойства были продемонстрированы для наночастиц селена, которые в эксперименте уменьшали проявления диабетической нефропатии во время беременности у крыс [68]. Наночастицы золота показали способность увеличивать эффективность искусственного оплодотворения у мышей после воздействия на ооциты [69]. Погружённый в наночастицы антиоксидант MitoQ продемонстрировал улучшение свойств митохондрий плаценты в модели пренатальной гипоксии у крыс [70]. Группа исследователей из Ирана продемонстрировала протективную роль наночастиц церия как средства, уменьшающего повреждающее действие на плод у мышей с моделированным диабетом за счёт их антиоксидантных свойств [71].

Токсичность наночастиц

Широкое распространение и перспективы применения наноматериалов в медицине делает высокоактуальным вопрос их безопасности. Так, воздействие наночастиц на основе диоксида титана предположительно может изменять структуру клеточной мембраны за счёт Ван-дер-ваальсовых сил и оксидативного стресса, что может приводить к дефрагментации клеточных мембран и генотоксичности. Описано накопление титановых наночастиц в почках, токсичность для почечной, нервной ткани, печени, повреждение почечной ткани плодов [72].

В двух исследованиях на животных, где применяли однократное введение наночастиц на основе золота в сочетании с силиконовым носителем, а также PLGA в разные сроки гестации, краткосрочная токсичность не была отмечена ни для животных, ни для плодов. Но эти исследования не были спланированы для подробного анализа токсичности [19, 21]. В исследованиях, проведённых на мышах, получавших в течение всей беременности наночастицы золота с полиэтиленгликолем, у потомства, которые подверглись воздействию наночастиц путём трансплацентарного переноса от матерей и путём получения с материнским молоком, был обнаружен более высокий уровень тревожности при сохранённых когнитивных способностях [73]. В то же время некоторые исследователи говорят о том, что наночастицы золота проникают через плаценту и могут накапливаться в организме плода и возможно оказывать токсическое воздействие на ткани [74, 75]. В эксперименте с хроническим пероральным введением беременным крысам обнаружено что медьсодержащие наночастицы вызывали изменения активности ферментов, отвечающих за синтез метаболитов гормонов яичников, и следовательно их дисбаланс [76]. В эксперименте на клеточных линиях японские исследователи обнаружили маркеры угнетения формирования синцитиотрофобласта при воздействии наночастиц с серебром диаметром 10 нм, но не при воздействии наночастиц с золотом такого же размера. Исследователи предположили негативное воздействие таких частиц на формирование плаценты [77]. Углеродные наночастицы чаще всего рассматривают как природный поллютант, но углеродные нанотрубочки используются и как система доставки лекарств. Сложно провести экстраполяцию, но считаем уместным привести данные группы исследователей из Китая, которые показали, что углеродные наночастицы оказывают негативное воздействие на паттерны поведения у беременных мышей, а также нарушают нервно-психическое развитие у их потомства. Эти находки были ассоциированы с изменением экспрессии в коре N6-метил аденозиновой модификации мРНК — системы, регулирующей экспрессию различных белков в эмбриогенезе млекопитающих [78]. Также была продемонстрирована токсичность для материнских организмов и плодов наночастиц оксида цинка, которые также рассматриваются как возможная модель доставки лекарств [79]. В ранних исследованиях были обнаружены токсические свойства квантовых точек для мышинных яйцеклеток и их раннего эмбрионального развития [80].

В исследованиях по изучению безопасности наночастиц с ядром из PLGA и оболочкой из мембран эритроцитов частицы малого размера были безопасными для материнских организмов по оценке биохимических показателей, уровня прогестерона, факторов воспаления и гистологическому анализу, у плодов воздействие наночастиц с PLGA и мембранами эритроцитов изменяло степень экспрессии провоспалительных генов в головном мозге мышат, степень экспрессии восстанавливалась со временем, общая морфология и поведенческие тесты под действием наночастиц не отличались от контроля [23].

Безопасность применения у беременных лактоферриновых наночастиц, нагруженных антиретровирусными препаратами, была изучена при вагинальном и пероральном пути введения. Вагинальный путь оказался лишён рисков, при пероральном наблюдалось значительная задержка роста потомства, однако, не влекущая за собой долгосрочных негативных последствий [81]. Наиболее простой и часто используемой системой являются наночастицы на основе липосом. Ряд авторов отмечает, что такие частицы могут провоцировать гемолитические реакции, а также активацию иммунного ответа — так, у животных была описана лейкоцитарная инфильтрация плаценты [82], хотя некоторые экспериментаторы не подтверждают этого [30]. В последней упомянутой работе липидные наночастицы не оказывали негативного влияния на формирование и здоровье мышат при применении во время беременности.

Выводы / Conclusions

Объём исследований, посвящённых возможностям использования наночастиц в целях улучшения фармакотерапии во время беременности постоянно растёт. Большая часть исследований сегодня посвящена терапии осложнений беременности, патологии плаценты, а также изучению возможностей модификации трансплацентарного переноса потенциально токсичных для плода препаратов. Большое разнообразие и возможности модификации наноматериалов создаёт обширное поле для их использования в разных лечебных целях. Несмотря на то, что большая часть исследований сегодня реализуется на доклиническом уровне, накапливающиеся свидетельства эффективности и безопасности определённых наносистем, особенно органической природы, позволяют в скором времени реализовать их изучение на уровне применения у человека.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Финансирование

Финансирование темы осуществляется при поддержке гранта РФФИ № 23-25-00515.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Загородникова Ксения Александровна — к. м. н., доцент Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ksenia.zagorodnikova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5251-5319>

РИНЦ SPIN-код: 4669–2059

Беттихер Офелия Андреевна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1161-1558>

РИНЦ SPIN-код: 4398–3964

Зазерская Ирина Евгеньевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>

РИНЦ SPIN-код: 5683–6741

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Authors' participation

All authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Funding

The work is done as a part of a project supported by RSF grant project № 23-25-00515.

ABOUT THE AUTHORS

Ksenia A. Zagorodnikova — Cand. Sci (Med.), Associate Professor of the Institute of Medical Education Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: ksenia.zagorodnikova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5251-5319>

RSCI SPIN code: 4669–2059

Ofelia A. Bettikher — Cand. Sci (Med), assistant at the Institute of Medical Education Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1161-1558>

RSCI SPIN code: 4398–3964

Irina Ye. Zazerskaya — Cand. Sci. (Med), Professor, Head of the Institute of Medical Education Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>

RSCI SPIN code: 5683–6741

Список литературы / References

- Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004365. doi:10.1136/bmjopen-2013-004365
- Diusembayeva NK, Kalieva SS, Yukhnevich YA, Miasnikova ZV. Clinical trials of medicinal products in pregnant women (overview). *Bulletin of the Karaganda University "Biology, medicine, geography Series."* 2022;106(2):145-153. doi:10.31489/2022bmg2/145-153
- Hepner A, Negrini D, Hase EA, et al. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. *World J Oncol*. 2019;10(1):28. doi:10.14740/WJON1177
- Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340
- Shan D, Ji Y, Hu Y, Li T. Treasure to the mother and threat to the fetus: case report of warfarin-associated fetal intracranial hemorrhage and review of literature. *J Int Med Res*. 2023;51(8):1-12. doi:10.1177/03000605231192773
- Sousa AR, Barreira R, Santos E. Low-dose warfarin maternal anticoagulation and fetal warfarin syndrome. *BMJ Case Rep*. 2018;2018. doi:10.1136/BCR-2017-223159
- Lan H, Jamil M, Ke G, Dong N. The role of nanoparticles and nanomaterials in cancer diagnosis and treatment: a comprehensive review. *Am J Cancer Res*. 2023;13(12):5751.
- Afzal O, Altamimi ASA, Nadeem MS, et al. Nanoparticles in Drug Delivery: From History to Therapeutic Applications. *Nanomaterials (Basel)*. 2022;12(24). doi:10.3390/NANO12244494
- van Kammen CM, van Woudenberg SJ, Schifflers R, Terstappen F, Lely AT. Nanomedicines: An approach to treat placental insufficiency and the current challenges. *Journal of Controlled Release*. 2023;360:57-68. doi:10.1016/J.JCONREL.2023.06.003
- Pereira KV, Giacomeli R, Gomes de Gomes M, Haas SE. The challenge of using nanotherapy during pregnancy: Technological aspects and biomedical implications. *Placenta*. 2020;100:75. doi:10.1016/J.PLACENTA.2020.08.005
- Young RE, Nelson KM, Hofbauer SI, et al. Systematic development of ionizable lipid nanoparticles for placental mRNA delivery using a design of experiments approach. *Bioact Mater*. 2023;34:125. doi:10.1016/J.BIOACTMAT.2023.11.014
- Swingle KL, Safford HC, Geisler HC, et al. Ionizable Lipid Nanoparticles for In Vivo mRNA Delivery to the Placenta during Pregnancy. *J Am*

- Chem Soc.* 2023;145(8):4691-4706. doi:10.1021/JACS.2C12893/SUPPL_FILE/JA2C12893_SI_001.PDF
13. Tse WH, Higgins S, Patel D, et al. The maternal-fetal transfer of passive immunity as a mechanism of transplacental nanoparticle drug delivery for prenatal therapies. *Biomater Sci.* 2022;10(18):5243-5253. doi:10.1039/D2BM00293K
 14. Geisler HC, Ghalsasi AA, Safford HC, et al. EGFR-targeted ionizable lipid nanoparticles enhance in vivo mRNA delivery to the placenta. *Journal of Controlled Release.* 2024;371:455-469. doi:10.1016/J.JCONREL.2024.05.036
 15. Tuzel-Kox SN, Patel HM, Kox WJ. Uptake of drug-carrier liposomes by placenta: Transplacental delivery of drugs and nutrients. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 1995;274(1):104-109.
 16. Irvin-Choy NDS, Nelson KM, Gleghorn JP, Day ES. Delivery and short-term maternal and fetal safety of vaginally administered PEG-PLGA nanoparticles. *Drug Deliv Transl Res.* 2023;13(12):3003-3013. doi:10.1007/S13346-023-01369-W
 17. Refuerzo JS, Godin B, Bishop K, et al. Size of the nanovectors determines the transplacental passage in pregnancy: study in rats. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):546.e5-546.e9. doi:10.1016/J.AJOG.2011.02.033
 18. Chu M, Wu Q, Yang H, et al. Transfer of Quantum Dots from Pregnant Mice to Pups Across the Placental Barrier. *Small.* 2010;6(5):670-678. doi:10.1002/SMLL.200902049
 19. Kuna M, Waller JP, Logue OC, Bidwell GL. Polymer size affects biodistribution and placental accumulation of the drug delivery biopolymer elastin-like polypeptide in a rodent pregnancy model. *Placenta.* 2018;72-73:20-27. doi:10.1016/J.PLACENTA.2018.10.005
 20. Kim HJ, Park JS, Yi SW, et al. A transport system based on a quantum dot-modified nanotracer is genetically and developmentally stable in pregnant mice. *Biomater Sci.* 2020;8(12):3392-3403. doi:10.1039/D0BM00311E
 21. Irvin-Choy NS, Nelson KM, Dang MN, Gleghorn JP, Day ES. Gold nanoparticle biodistribution in pregnant mice following intravenous administration varies with gestational age. *Nanomedicine.* 2021;36. doi:10.1016/J.NANO.2021.102412
 22. Myllynen PK, Loughran MJ, Howard CV, Sormunen R, Walsh AA, Vähäkangas KH. Kinetics of gold nanoparticles in the human placenta. *Reprod Toxicol.* 2008;26(2):130-137. doi:10.1016/J.REPROTOX.2008.06.008
 23. Chen S, Tian D, Yang X, et al. Biocompatible Assessment of Erythrocyte Membrane-Camouflaged Polymeric PLGA Nanoparticles in Pregnant Mice: Both on Maternal and Fetal/Juvenile Mice. *Int J Nanomedicine.* 2022;17:5899. doi:10.2147/IJN.S384906
 24. Cary C, Stapleton P. Determinants and mechanisms of inorganic nanoparticle translocation across mammalian biological barriers. *Arch Toxicol.* 2023;97(8):2111-2131. doi:10.1007/S00204-023-03528-X
 25. Sousa De Almeida M, Susnik E, Drasler B, Taladriz-Blanco P, Petri-Fink A, Rothen-Rutishauser B. Understanding nanoparticle endocytosis to improve targeting strategies in nanomedicine. *Chem Soc Rev.* 2021;50(9):5397. doi:10.1039/D0CS01127D
 26. Ali H, Kalashnikova I, White MA, Sherman M, Rytting E. Preparation, characterization, and transport of dexamethasone-loaded polymeric nanoparticles across a human placental in vitro model. *Int J Pharm.* 2013;454(1):149-157. doi:10.1016/J.IJPHARM.2013.07.010
 27. Albekairi NA, Al-Enazy S, Ali S, Rytting E. Transport of digoxin-loaded polymeric nanoparticles across BeWo cells, an in vitro model of human placental trophoblast. *Ther Deliv.* 2015;6(12):1325-1334. doi:10.4155/TDE.15.79/SUPPL_FILE/TDE-06-1325-S1.DOCX
 28. Lopalco A, Ali H, Denora N, Rytting E. Oxcarbazepine-loaded polymeric nanoparticles: development and permeability studies across in vitro models of the blood-brain barrier and human placental trophoblast. *Int J Nanomedicine.* 2015;10(10):1985. doi:10.2147/IJN.S77498
 29. Sezgin-Bayindir Z, Elcin AE, Parmaksiz M, Elcin YM, Yuksel N. Investigations on clonazepam-loaded polymeric micelle-like nanoparticles for safe drug administration during pregnancy. *J Microencapsul.* 2018;35(2):149-164. doi:10.1080/02652048.2018.1447615
 30. Chaudhary N, Newby AN, Arral ML, et al. Lipid nanoparticle structure and delivery route during pregnancy dictate mRNA potency, immunogenicity, and maternal and fetal outcomes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024;121(11):e2307810121. doi:10.1073/PNAS.2307810121
 31. Bajoria R, Sooranna S, Chatterjee R. Effect of lipid composition of cationic SUV liposomes on materno-fetal transfer of warfarin across the perfused human term placenta. *Placenta.* 2013;34(12):1216-1222. doi:10.1016/J.PLACENTA.2013.10.005
 32. Kalashnikova I, Patrikeeva S, Nanovskaya TN, Andreev YA, Ahmed MS, Rytting E. Folate-mediated Transport of Nanoparticles across the Placenta. *Pharm Nanotechnol.* 2023;12(2):171-183. doi:10.2174/2211738511666230717122429
 33. Ali S, Albekairi NA, Al-Enazy S, et al. Formulation effects on placental transfer and uptake in the human placenta. *Nanomedicine.* 2021;33:102354. doi:10.1016/J.NANO.2020.102354
 34. Soininen SK, Repo JK, Karttunen V, Auriola S, Vähäkangas KH, Ruppunen M. Human placental cell and tissue uptake of doxorubicin and its liposomal formulations. *Toxicol Lett.* 2015;239(2):108-114. doi:10.1016/J.TOXLET.2015.09.011
 35. Refuerzo JS, Leonard F, Bulayeva N, et al. Uterus-targeted liposomes for preterm labor management: studies in pregnant mice. *Sci Rep.* 2016;6:34710. doi:10.1038/SREP34710
 36. Carboni F, Cozzi R, Romagnoli G, et al. Proof of concept for a single-dose Group B Streptococcus vaccine based on capsular polysaccharide conjugated to Q β virus-like particles. *npj Vaccines* 2023 8:1. 2023;8(1):1-10. doi:10.1038/s41541-023-00744-5
 37. Nayeri T, Sarvi S, Fasihi-Ramandi M, et al. Enhancement of immune responses by vaccine potential of three antigens, including ROP18, MIC4, and SAG1 against acute toxoplasmosis in mice. *Exp Parasitol.* 2023;244. doi:10.1016/J.EXPPARA.2022.108427
 38. Calderón-Gonzalez R, Terán-Navarro H, Frande-Cabanes E, et al. Pregnancy Vaccination with Gold Glyco-Nanoparticles Carrying *Listeria monocytogenes* Peptides Protects against Listeriosis and Brain- and Cutaneous-Associated Morbidities. *Nanomaterials.* 2016;6(8):151. doi:10.3390/NANO6080151
 39. Tiboni M, Cespi M, Casertari L, Palmieri GF, Perinelli DR, Bonacucina G. Hydrogel containing mPEG-PLGA nanoparticles for the vaginal delivery of saquinavir mesylate against HIV infection. *Eur J Pharm Sci.* 2023;191. doi:10.1016/J.EJPS.2023.106599
 40. Takalani F, Kumar P, Kondiah PPD, Choonara YE. Co-emulsified Alginate-Eudragit Nanoparticles: Potential Carriers for Localized and Time-defined Release of Tenofovir in the Female Genital Tract. *AAPS PharmSciTech.* 2024;25(1):1-17. doi:10.1208/S12249-023-02723-4/FIGURES/8
 41. Deshkar S, Sikchi S, Thakre A, Kale R. Poloxamer Modified Chitosan Nanoparticles for Vaginal Delivery of Acyclovir. *Pharm Nanotechnol.* 2021;9(2):141-156. doi:10.2174/2211738508666210108121541
 42. Fernandes T, Patel V, Aranha C, et al. pH-triggered polymeric nanoparticles in gel for preventing vaginal transmission of HIV and unintended pregnancy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2023;191:219-234. doi:10.1016/J.EJPB.2023.09.001
 43. Verma R, Singh V, Koch B, Kumar M. Evaluation of methotrexate encapsulated polymeric nanocarrier for breast cancer treatment. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2023;226. doi:10.1016/J.COLSURFB.2023.113308
 44. Zhang B, Cheng G, Zheng M, et al. Targeted delivery of doxorubicin by CSA-binding nanoparticles for choriocarcinoma treatment. *Drug Deliv.* 2018;25(1):461. doi:10.1080/10717544.2018.1435750
 45. Blagoeva PM, Balansky RM, Mircheva TJ, Simeonova MI. Diminished genotoxicity of mitomycin C and fluorouracil included in polybutylcyanoacrylate nanoparticles. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 1992;268(1):77-82. doi:10.1016/0027-5107(92)90085-G
 46. Ramaswamy R, Joshi N, Khan MA, Siddhara S. Nanosomal docetaxel lipid suspension based chemotherapy in a pregnant MBC patient – a case report. *Onco Targets Ther.* 2019;12:5679. doi:10.2147/OTT.S206573
 47. Scialli AR, Waterhouse TB, Desesso JM, Rahman A, Goeringer GC. *Protective Effect of Liposome Encapsulation on Paclitaxel Developmental Toxicity in the Rat.* Vol 56. Wiley-Liss, Inc; 1997.
 48. Hoang T, Zierden H, Date A, et al. Development of a mucoinert progesterone nanosuspension for safer and more effective prevention of preterm birth. *J Control Release.* 2018;295:74. doi:10.1016/J.JCONREL.2018.12.046
 49. Swingle KL, Safford HC, Geisler HC, et al. Ionizable Lipid Nanoparticles for In Vivo mRNA Delivery to the Placenta during Pregnancy. *J Am Chem Soc.* 2023;145(8):4691-4706. doi:10.1021/JACS.2C12893
 50. Davenport BN, Jones HN, Wilson RL. Placental treatment with insulin-like growth factor 1 via nanoparticle differentially impacts vascular

- remodeling factors in guinea pig sub-placenta/decidua. *Front Physiol.* 2023;13. doi:10.3389/FPHYS.2022.1055234
51. Wilson RL, Stephens KK, Jones HN. Placental nanoparticle gene therapy normalizes gene expression changes in the fetal liver associated with fetal growth restriction in a fetal sex-specific manner. *J Dev Orig Health Dis.* 2023;14(3):325-332. doi:10.1017/S2040174423000016
52. Li Q, Liu X, Liu W, et al. Placenta-Targeted Nanoparticles Loaded with PFKFB3 Overexpression Plasmids Enhance Angiogenesis and Placental Function. *Bioengineering (Basel).* 2022;9(11):652. doi:10.3390/BIOENGINEERING9110652
53. Paul JW, Hua S, Ilicic M, et al. Drug delivery to the human and mouse uterus using immunoliposomes targeted to the oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):283.e1-283.e14. doi:10.1016/J.AJOG.2016.08.027
54. Refuerzo JS, Leonard F, Bulayeva N, et al. Uterus-targeted liposomes for preterm labor management: studies in pregnant mice. *Sci Rep.* 2016;6. doi:10.1038/SREP34710
55. Murthi P, Harris LK. Liposome-Encapsulated Anti-inflammatory Proteins for Targeted Delivery to the Placenta to Treat Fetal Growth Restriction. *Methods in Molecular Biology.* 2024;2728:165-172. doi:10.1007/978-1-0716-3495-0_14
56. Jiang Z, Tang H, Xiong Q, Li M, Dai Y, Zhou Z. Placental cell translocation of folate-conjugated pullulan acetate non-spherical nanoparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2022;216. doi:10.1016/J.COLSURFB.2022.112553
57. Cui J, Yang Z, Ma R, et al. Placenta-targeted Treatment Strategies for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction: An Opportunity and Major Challenge. *Stem Cell Rev Rep.* 2024;20(6):1501. doi:10.1007/S12015-024-10739-X
58. Zhou Y, Xu L, Jin P, et al. NET-targeted nanoparticles for antithrombotic therapy in pregnancy. *iScience.* 2024;27(5):109823. doi:10.1016/J.ISCI.2024.109823
59. Cheng J, Jia X, Yang L, et al. New therapeutic target NCF1-directed multi-bioactive conjugate therapies prevent preterm birth and adverse pregnancy outcomes. *Sci Bull (Beijing).* 2024;69(16):2604-2621. doi:10.1016/J.SCIB.2024.03.064
60. Mwema A, Bottemanne P, Paquot A, et al. Lipid nanocapsules for the nose-to-brain delivery of the anti-inflammatory bioactive lipid PGD2-G. *Nanomedicine.* 2023;48. doi:10.1016/J.NANO.2022.102633
61. Yuryev M, Ferreira MP, Balasubramanian V, et al. Active diffusion of nanoparticles of maternal origin within the embryonic brain. *Nanomedicine (Lond).* 2016;11(19):2471-2481. doi:10.2217/NNM-2016-0207
62. Yang PT, Hoang L, Jia WW, Skarsgard ED. In utero gene delivery using chitosan-DNA nanoparticles in mice. *Journal of Surgical Research.* 2011;171(2):691-699. doi:10.1016/j.jss.2010.05.039
63. Ullrich SJ, Freedman-Weiss M, Ahle S, et al. Nanoparticles for Delivery of Agents to Fetal Lungs. *Acta Biomater.* 2021;123:346-353. doi:10.1016/J.ACTBIO.2021.01.024
64. Dai J, Chen Z, Chen B, et al. Erythrocyte Membrane-Camouflaged Aggregation-Induced Emission Nanoparticles for Fetal Intestinal Maturation Assessment. *Anal Chem.* 2022;94(50):17504-17513. doi:10.1021/ACS.ANALCHEM.2C03772/SUPPL_FILE/AC2C03772_SI_001.PDF
65. El-Beltagy AEFBM, Bakr SM, Mekhaimer SSG, Ghanem NF, Attaallah A. Zinc-nanoparticles alleviate the ovarian damage induced by bacterial lipopolysaccharide (LPS) in pregnant rats and their fetuses. *Histochem Cell Biol.* 2023;160(5):453. doi:10.1007/S00418-023-02222-4
66. Viana CE, Bortolotto VC, Araujo SM, et al. Lutein-loaded nanoparticles reverse oxidative stress, apoptosis, and autism spectrum disorder-like behaviors induced by prenatal valproic acid exposure in female rats. *Neurotoxicology.* 2023;94:223-234. doi:10.1016/J.NEURO.2022.12.006
67. Afshari M, Gharibzadeh S, Pouretmad H, Roghani M. Reversing valproic acid-induced autism-like behaviors through a combination of low-frequency repeated transcranial magnetic stimulation and superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Sci Rep.* 2024;14(1):8082. doi:10.1038/S41598-024-58871-5
68. Alhazza IM, Ebaid H, Omar MS, et al. Supplementation with selenium nanoparticles alleviates diabetic nephropathy during pregnancy in the diabetic female rats. *Environmental Science and Pollution Research.* 2022;29(4):5517-5525. doi:10.1007/S11356-021-15905-Z/METRICS
69. Muhammad T, Jamal MA, Ashraf M, et al. Gold nanoparticles improve the embryonic developmental competency of artificially activated mouse oocytes. *Veterinary Research Forum.* 2021;12(4):415. doi:10.30466/VRF.2020.119759.2829
70. Ganguly E, Kirschenman R, Spaans F, et al. Nanoparticle-encapsulated antioxidant improves placental mitochondrial function in a sexually dimorphic manner in a rat model of prenatal hypoxia. *FASEB Journal.* 2021;35(2). doi:10.1096/FJ.202002193R
71. Vafaei-Pour Z, Shokrzadeh M, Jahani M, Shaki F. Embryo-Protective Effects of Cerium Oxide Nanoparticles against Gestational Diabetes in Mice. *Iran J Pharm Res.* 2018;17(3):964. Accessed December 3, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6094439/>
72. Kamal Z, Said AH, Ebnalwaled AA, et al. Genetic effects of chemically and biosynthesized titanium dioxide nanoparticles in vitro and in vivo of female rats and their fetuses. *Front Vet Sci.* 2023;10. doi:10.3389/FVETS.2023.1142305
73. Ivlieva AL, Petritskaya EN, Rogatkin DA, Zinicovscaia I, Yushin N, Grozdov D. Impact of Chronic Oral Administration of Gold Nanoparticles on Cognitive Abilities of Mice. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10). doi:10.3390/IJMS24108962/S1
74. Saunders M. Transplacental transport of nanomaterials. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2009;1(6):671-684. doi:10.1002/WNAN.53
75. Tsyganova NA, Khairullin RM, Terentyuk GS, et al. Penetration of pegylated gold nanoparticles through rat placental barrier. *Bull Exp Biol Med.* 2014;157(3):383-385. doi:10.1007/S10517-014-2572-3/METRICS
76. Luo J, Zhang M, Deng Y, et al. Copper nanoparticles lead to reproductive dysfunction by affecting key enzymes of ovarian hormone synthesis and metabolism in female rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023;254. doi:10.1016/J.ECOENV.2023.114704
77. Sakahashi Y, Higashisaka K, Isaka R, et al. Silver nanoparticles suppress forskolin-induced syncytialization in BeWo cells. *Nanotoxicology.* 2022;16(9-10):883-894. doi:10.1080/17435390.2022.2162994
78. Zhang S, Meng P, Cheng S, et al. Pregnancy exposure to carbon black nanoparticles induced neurobehavioral deficits that are associated with altered m6A modification in offspring. *Neurotoxicology.* 2020;81:40-50. doi:10.1016/J.NEURO.2020.07.004
79. Lee J, Yu WJ, Song J, et al. Developmental toxicity of intravenously injected zinc oxide nanoparticles in rats. *Arch Pharm Res.* 2016;39(12):1682-1692. doi:10.1007/S12272-016-0767-Z/METRICS
80. Hsieh MS, Shiao NH, Chan WH. Cytotoxic Effects of CdSe Quantum Dots on Maturation of Mouse Oocytes, Fertilization, and Fetal Development. *Int J Mol Sci.* 2009;10(5):2122. doi:10.3390/IJMS10052122
81. Madugulla L, Ravula AR, Kondapi AK, Yenugu S. Evaluation of the reproductive toxicity of antiretroviral drug loaded lactoferrin nanoparticles. *Syst Biol Reprod Med.* 2019;65(3):205-213. doi:10.1080/19396368.2018.1519047
82. Le Bras A. Evaluation of lipid nanoparticles for safe and efficient RNA delivery during pregnancy. *Lab Animal* 2024 53:5. 2024;53(5):112-112. doi:10.1038/s41684-024-01374-7