



ДЕНДРИМЕРЫ В ТАРГЕТНОЙ ДОСТАВКЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ: ДОСТИЖЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

М.В. Амджад

Университет Северных Границ
76322, Рафха, Саудовская Аравия

E-mail: mwbamjad@yahoo.com

Получено 17.11.2020

Принята к печати 26.02.2021

Дендримеры – это наночастицы с уникальными характеристиками, представляющими собой сферическую трехмерную форму и нанометровый размер. Доступность многочисленных концевых функциональных групп и модифицируемая инженерия поверхности позволяет изменить поверхность дендримеров с помощью нескольких терапевтических агентов, диагностических групп и целевых веществ.

Цель. Ознакомить читателей с дизайном, разработкой, ограничениями, проблемами и перспективами дальнейших исследований противоопухолевых биодендримеров.

Материалы и методы. База данных была представлена такими системами как Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed. gov, Google-Academy. Проведен поиск по следующим ключевым словам и сочетаниям: полипропиленмин, поли-L-лизин, Полиамидамин – Polyamidoamine (PAMAM); рак; доставка лекарств; дендримеры.

Результаты. Высокая инкапсуляция препарата и эффективное пассивное таргетирование относятся к числу его терапевтических применений. Были описаны последние разработки в области химиотерапевтической доставки лекарств с помощью дендримеров. По большей части, потенциал и эффективность дендримеров, как ожидается, окажут значительное прогрессивное влияние на таргетирование при доставке лекарств. Заключение. Новейшие открытия показали, что дендритные наноносители обладают многими уникальными свойствами, которые требуют дополнительных исследований и разработок.

Ключевые слова: полипропилен имин (PPI); Поли-L-лизин (PLL); полиамидамин (PAMAM); рак; доставка лекарств; дендримеры

Сокращения: PPI – полипропиленмин; PLL – Поли-L-лизин; PAMAM – Полиамидамин; PDI – Индекс полидисперсности; siRNA – Малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота; DOX – Доксорубин; PTX – Паклитаксел; G4 – Поколение 4; DTX – Доцетаксел; TZ – Трастузумаб; HER2 – Рецептор эпидермального фактора роста человека типа 2; FA – Фолиевая кислота; HABA – 4'-гидроксиазобензол-2-карбоновая кислота; DSC – Дифференциальная сканирующая калориметрия; rMETase – Рекомбинантная метиониназа; DAB – 1,4-диаминобутан; scFvs – Переменные фрагменты одной цепи; Ara-C – Цитарабин; GL – Глицерин

DENDRIMERS IN ANTICANCER TARGETED DRUG DELIVERY: ACCOMPLISHMENTS, CHALLENGES AND DIRECTIONS FOR FUTURE

M.W. Amjad

Northern Border University
Rafha, Saudi Arabia, 76322

Email: mwbamjad@yahoo.com

Received 17 Nov 2020

Accepted 26 Feb 2021

Для цитирования: М.В. Амджад. Дендримеры в таргетной доставке противоопухолевых препаратов: достижения, проблемы и перспективы дальнейших исследований. *Фармация и фармакология*. 2021;9(1):4-16. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-4-16

© М.В. Амджад, 2021

For citation: M.W. Amjad. Dendrimers in anticancer targeted drug delivery: accomplishments, challenges and directions for future. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(1):4-16. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-4-16

Dendrimers are nanoparticles with unique features including globular 3D shape and nanometer size. The availability of numerous terminal functional groups and modifiable surface engineering permit modification of dendrimer surface with several therapeutic agents, diagnostic moieties and targeting substances.

The aim. To enlighten the readers regarding design, development, limitations, challenges and future directions regarding anticancer bio-dendrimers.

Materials and methods. The data base was represented by such systems as Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed. gov, Google-Academy. A search was carried out for the following keywords and combinations: Polypropylene imine (PPI); Poly-L-lysine (PLL); Polyamidoamine (PAMAM); cancer; drug delivery; dendrimers.

Results. High encapsulation of drug and effective passive targeting are also among their therapeutic uses. Herein, we have described latest developments in chemotherapeutic delivery of drugs by dendrimers. For the most part, the potential and efficacy of dendrimers are anticipated to have considerable progressive effect on drug targeting and delivery.

Conclusion. The newest discoveries have shown that the dendritic nanocarriers have many unique features that endorse more research and development.

Keywords: Polypropylene imine (PPI); Poly-L-lysine (PLL); Polyamidoamine (PAMAM); cancer; drug delivery; dendrimers

Abbreviations: PPI – Polypropylene imine; PLL – Poly-L-lysine; PAMAM – Polyamidoamine; PDI – Polydispersity index; siRNA – Small interfering ribonucleic acid; DOX – Doxorubicin; PTX – Paclitaxel; G4 – Generation 4; DTX – Docetaxel; TZ – Trastuzumab; HER2 – Human epidermal growth factor receptor type 2; FA – Folic acid; HABA – 4'-hydroxyazobenzene-2-carboxylic acid; DSC – Differential scanning calorimetry; rMETase – recombinant methioninase; DAB – 1,4-diaminobutane; scFvs – single chain fragment variables; Ara-C – Cytarabine; GL – Glycylrhizin.

ВВЕДЕНИЕ

Онкологическим больным с целью подавления роста пролиферирующих клеток вводят химиотерапевтические агенты [1]. Однако во многих случаях поставленные цели и задачи не достигаются. Причиной этого могут быть: потеря лекарства в процессе доставки к органу-мишени; генерализованная доставка лекарств во все части тела, включая места, которые не имеют опухолей; побочные эффекты.

Наномедицина – это область науки, которая изучает терапевтические вещества/агенты, средний размер частиц которых находится в диапазоне нескольких нанометров [2]. По сравнению с традиционными формами лекарственных средств, включая таблетки, капсулы и т.д., в последние десятилетия, внимание ученых привлекли дизайн и разработка систем целевой доставки лекарств, так как, по сравнению с традиционными формами, они имеют ряд преимуществ [3, 4]. Несмотря на то, что химиотерапевтические агенты применяются для лечения рака, они обладают многочисленными побочными эффектами, а также проявляют слабую противоопухолевую активность. Более того, эти традиционные формы не могут избирательно доставлять препарат в интерстициальную ткань опухоли. Новые формы лекарственных средств разрабатываются с учетом проблем, связанных с традиционной химиотерапией, и для решения связанных с ней вопросов. Новые формы лекарственных средств включают полимерные мицеллы, наночастицы, липосомы и дендримеры [5, 6], в то время как некоторые системы, такие как Doxil® (липосомальный доксорубин) и Abraxane® (паклитаксел, связанный с альбумином), нашли свой путь на рынок [7].

Дендримеры – это трехмерные глобулярные молекулы, обладающие центральным ядром, из

которого берут начало многочисленные ветви с обширным разветвлением [8, 9]. Соединения и конъюгаты для образования дендримеров синтезируются последовательно, шаг за шагом, что обеспечивает однородное и равномерное разветвление молекул, образование специфических групп на поверхности, низкий индекс полидисперсности (PDI) и уникальный размер молекул. Следовательно, дендримеры, синтезированные ступенчатым способом, обладают многочисленными преимуществами по сравнению с полимерами, синтезированными в один этап. Первые сведения о дендримерах зарегистрированы почти 3 десятилетия назад [10, 11]. Ранние исследования были сосредоточены только на их химических и физических характеристиках, а также на этапах синтеза, но именно в последнее десятилетие исследователи начали открывать их потенциал в области наномедицины и других, связанных с биомедициной, областях науки. Дендримеры оказались перспективными во многих областях исследования, таких как: химиотерапия, разработка вакцин, противовирусные препараты, антибактериальные препараты, доставка siRNA/генов, диагностическое применение в медицине и здравоохранении [12–15].

Структура дендримеров является ключевым фактором, обеспечивающим их преимущества для биомедицины, доставки лекарственных средств и диагностического применения. Благодаря контролируемой поливалентности дендримеров, с их поверхностью могут связываться молекулы лекарств, таргетных и солубилизирующих групп. Кроме того, в отличие от обычных линейных полимеров, из-за низкого дендритного PDI они демонстрируют предсказуемую/воспроизводимую клиническую фармакокинетику. Более того, в отличие от дендримеров, большинство традиционных линейных полимеров

имеют неравномерную спиральную структуру, однако трехмерная сферическая дендритная структура влияет на биохимические свойства, что приводит к положительным результатам, связанным с их трехмерной макроструктурой. В последнее время синтетические или полусинтетические полимеры показали перспективность использования лекарственных форм в виде полимерных мицелл [16–18]. Это открытие побудило исследователей, работающих над дендримерами, синтезировать новые макромолекулы с целью разработки и исследования новых химиотерапевтических средств.

ЦЕЛЬ. Информировать читателей относительно дизайна, разработки, ограничений, проблем и перспектив дальнейших исследований противоопухолевых биодендримеров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

База данных была представлена такими системами как Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed, Google-Academy. Проведен поиск по следующим ключевым словам и сочетаниям: полипропиленмин; поли-L-лизин; Полиамидамин – Polyamidoamine (PAMAM); рак; доставка лекарств; дендримеры.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Обзор дендримеров как терапевтических, диагностических, тераностических агентов и агентов таргетной доставки

К дендримерам прикреплены таргетные лиганды, лекарственные препараты и диагностические агенты. Противоопухолевые лекарственные препараты, связанные с дендримерами, были обнаружены в более высоких концентрациях в системном кровообращении в дополнение к усиленной клеточной трансфекции и обходу эффлюксного транспортера. Как минимум 50 несвязанных молекул цисплатина должны быть трансфицированы в клетку, чтобы продемонстрировать эффективность. Тем не менее, было обнаружено, что дендримеры, связанные с цисплатином, проявляют большую эффективность при более низких концентрациях препарата с пониженной цитотоксичностью.

1.1. Дендримеры в диагностике заболеваний

Помимо действия в качестве потенциальных молекул доставки лекарств, дендримеры также были исследованы в качестве способа диагностики и визуализации в лечении рака [19, 20]. Химиотерапия работает либо одним, либо комбинацией этих способов, включая ингибирование ангиогенеза, индукцию апоптоза, модуляцию экспрессии генов, блокирование ингибиторов сигнальной трансдукции и вакцины. Противоопухолевые препараты могут быть либо заключены в ядро (с помощью водородной связи, гидрофобного взаимодействия или электростатиче-

ского присоединения), либо прикреплены поверхностью/оболочкой/ветвями к дендритным концевым группам ковалентной связью [21]. Степень лекарственной нагрузки зависит от используемого поколения дендримеров: чем выше поколение, тем лучше захват, кроме того, оно также предлагает множество функциональных групп для конъюгации лекарств.

1.2. Кинетика высвобождения лекарственных средств из дендримеров

Взаимодействие дендримера и препарата определяет исход высвобождения препарата из дендритного комплекса [22]. Скорость высвобождения препарата из ядра значительно отличается от скорости в концевых группах дендримеров. Обычно препарат, связанный с поверхностью, высвобождается первым и в более быстром темпе, в то время как препарат внутри ядра высвобождается последним и дает эффект устойчивого высвобождения. Кроме того, pH и другие факторы окружающей среды играют ключевую роль в высвобождении лекарств. Химиотерапевтические препараты не действуют селективно и поэтому не могут целенаправленно воздействовать на опухоль, что является серьезной проблемой для традиционной химиотерапии. В дальнейшем исследователи разработали подход к селективному таргетному лечению опухоли, стратегию, аналогичную взаимодействию антитело-токсин, концепции иммуноконъюгата, в которой потенциальные единицы/молекулы сначала идентифицируются, а затем прикрепляются к поверхности системы доставки наночастиц/лекарств, и уже потом система доставки продвигает носителя непосредственно к опухоли, не распределяясь по всем частям тела [23]. Важной особенностью этого подхода является использование ДНК, которая позволяет таргетному агенту, например фолату, нацеленному на PAMAM [24], присоединяться к дендритному комплексу с помощью кДНК. В настоящее время эти агенты используются дендритными комплексами, которые обладают способностью присоединять углеводы. Хорошим примером является применение дендримера при разработке вакцин, когда олигосахариды (которые являются исключительными для раковых клеток) прикрепляются к поверхности дендримера [25–28]. Недавно было обнаружено, что дендримеры направляют мультимерную презентацию углеводов, жизненно важную для усиления эффекта кластерного гликозида, ответственного за усиленное таргетирование дендримеров [29–31]. Дополнительный подход к применению гликозилирования в лечении рака включает экспрессию сиаловой кислоты на клеточной поверхности с использованием аналогов N-ацетил-маннозамина [26, 32]. Дендримеры обладают способностью загружать и присоединять ряд таргетных агентов, которые могут направлять их к раковым клеткам [33, 34]. Биосовместимость и безо-

пасность систем доставки лекарств всегда вызывали опасение, однако было установлено, что дендримеры безопасны, биосовместимы и легко выводятся из организма. По сравнению с несвязанным свободным препаратом, комплексы препарата PAMAM остаются в системном обращении в течение длительного времени. Дендримеры элиминируются через почки, они также используются факторами роста, фолиевой кислотой, пептидами и антителами [35-39]. У некоторых положительно заряженных дендримеров было установлено, что периферические концевые группы вызывают токсичность по отношению к нормальным клеткам [40-42].

2. Типы дендримеров

2.1. Поли(амидоамин) PAMAM-дендримеры

Поли(амидоамины) – PAMAM – являются наиболее часто используемыми дендримерами в производстве лекарственных средств вследствие своей гидрофильной, биосовместимости и неиммуногенной природы. Ядра PAMAM дендримеров обычно состоят из диаминододекана, этилендиамина, диаминогексана и диаминобутана [43, 44]. Фрагменты, используемые для разветвления, включают метилакрилат и этилендиамин, обладают аминными и карбоксильными концевыми группами [45].

2.1.1. Противоопухолевый препарат, содержащий PAMAM-дендримеры: доксорубин (DOX)

Одним из наиболее часто используемых препаратов в химиотерапии является доксорубин. Несмотря на многочисленные результаты успешного применения, он имеет серьезные побочные эффекты, наиболее опасным из которых является кардиотоксичность [46]. Немало исследователей по всему миру занимались разработкой дендримеров в которые успешно был внедрен DOX, чтобы уменьшить побочные эффекты, тем самым повысив эффективность данного препарата [47-49]. Авторами Zhong и др. [50] во время работы над способами доставки лекарств пульмонологического профиля с помощью дендримеров с внедренным DOX, было установлено, данный способ доставки способствует снижению степени метастазирования при местном введении в легкие. Кислотно-чувствительная гидразонная связь использовалась для конъюгации DOX с поверхностью дендримеров G4 PAMAM. Для изучения эффекта уменьшения метастазирования местного легочного введения дендримеров с внедренным DOX, мышам ксенотрансплантировали клетки меланомы B16-F10. Было обнаружено, что размер опухоли уменьшается с уменьшением сердечного кровообращения раковых клеток, кроме того, было также установлено, что в легких увеличивается накопление конъюгированных с DOX дендримеров. Кислотно-чувствительная гидразонная связь между дендримерами и лекар-

ственным средством способствует чувствительному к стимулам высвобождению лекарственного средства в опухолевых или эндосомальных везикулах [51] при воздействии низкого pH. Таким образом усиливается конъюгирование лекарственного препарата с антителом, обеспечивающим высвобождение и таргетную доставку препарата к опухоли.

2.1.2. Противоопухолевый препарат, содержащий PAMAM-дендримеры: паклитаксел (PTX)

За последние два десятилетия исследователи тщательно изучили стимуляторы, реагирующие на высвобождение лекарств, и в этой области был достигнут значительный прогресс [52,53]. Работая над данной стратегией [54], дендримеры G4 PAMAM были присоединены к PTX с помощью пептидного линкера (который может быть расщеплен ферментом катепсином B *in vivo*). Было обнаружено, что, в отличие от несвязанного PTX, дендритный комплекс, нагруженный PTX, по сравнению с нормальными клетками, обладает высокой активностью катепсина B и более цитотоксичен для раковых клеток. Было обнаружено, что дендримеры, нагруженные PTX, демонстрируют лучшую эффективность ингибирования опухоли, чем свободный препарат *in vivo* у мышей с активно экспрессирующим ксенотрансплантатом катепсина B MDA-MB-231.

2.1.3. Противоопухолевый препарат, нагруженный PAMAM-дендримерами: доцетаксел (DTX)

Для улучшения таргетной способности дендримеров, таких как PAMAM, их поверхность может быть модифицирована многочисленными лигандами, что приводит к лучшему таргетированию опухоли и уменьшению побочных эффектов [55]. Одними из часто используемых лигандов в активном таргетировании являются антитела. Исследовательской группой под руководством доктора Kulhari [56] было использовано такое антитело, как трастузумаб (TZ) в качестве лиганда. Они конъюгировали его с поверхностью нагруженных дендримеров DTX G4, используя PEG в качестве связующего агента. Сообщается, что рецептор эпидермального фактора роста человека типа 2 (HER2) чрезмерно экспрессируется при многих разновидностях рака. TZ, присутствующий на поверхности дендримеров, прикрепляется к ним, чтобы прекратить передачу потока сигналов [57]. Два типа клеток, таких как MDA-MB-453 (HER2-положительный) и MDA-MB-231 (HER2-отрицательный), были использованы для изучения эффективности и таргетного потенциала дендримеров-носителей TZ. После 4-часового инкубационного периода, в отличие от нагруженного DTX дендримера (без TZ), в клетках MDA-MB-453 (HER2-положительные) наблюдалось на 70% более высокое клеточное поглощение дендриме-

ров TZ-DTX, в то время как в клетках MDA-MB-231 (HER2-отрицательные) не наблюдалось существенной разницы. Кроме того, в отличие от дендримеров, загруженных DTX (без TZ), дендримеры TZ-DTX показали более высокую цитотоксичность в отношении раковых клеток MDA-MB-453. Кроме того, было обнаружено, что IC_{50} , экспонируемый дендримерами TZ-DTX, в 3,6 раза больше, чем дендример, загруженный DTX (без TZ), хотя существенной разницы в эффективности любого из составов или свободного препарата в клетках MDA-MB-123 не наблюдалось.

2.1.4. Противоопухолевый препарат и siRNA загруженные PAMAM дендримеры: DOX и siRNA

Для решения проблемы множественной лекарственной резистентности (вызванной белком P-gp) исследовательская группа Pan [58] использовала аналог P-gp siMDR-1 при совместной доставке противоопухолевого препарата DOX с siRNA, и первоначальные результаты были многообещающими. PEG – комплексные дендримеры G4 PAMAM – были загружены совместно с siMDR-1 и DOX. PEG помогает гомогенизировать структуру дендримеров в дополнение к экранированию катионного заряда. PAMAM помогает в комплексообразовании siRNA, усиливая взаимодействие с клетками и помогая в эндосомальном высвобождении. Для повышения терапевтического потенциала важно поддерживать равновесие между взаимодействием с клетками и цитотоксичностью. Для совместной доставки siRNA и DOX было установлено, что оптимальное соотношение MDM составляет 1:10. Также было установлено, что дендримеры MDM (1:10), входящие в комплексы с siMDR-1, снижают функцию и уровень прикрепленного к мембране P-gp, что, в свою очередь, приводит к снижению множественной лекарственной резистентности. Наряду с эффективной доставкой siRNA в раковые клетки и снижением множественной лекарственной резистентности, дендримеры также демонстрировали лучшую цитотоксичность в отношении раковых клеток по сравнению со свободным DOX.

2.1.5. Применение PAMAM дендримеров в комбинированной химиотерапии: DOX и цисплатин

PAMAM дендримеры были широко изучены в различных аспектах доставки лекарств, однако отдельно стоит выделить комбинированную доставку. Guo и его коллеги [59] изучали влияние комбинированной загрузки химиотерапевтических препаратов на дендримеры. Чтобы реализовать свою идею, сначала они изготовили дендримеры G4 PAMAM, модифицированные гиалуроновой кислотой (HA@PAMAM), с последующей комбинированной загрузкой (ковалентная конъюгация) цисплатина и DOX (HA@PAMAM-Pt-Dox). В результате проведенных испытаний было

установлено, что дендримеры HA@PAMAM-Pt-Dox повышают эффективность цисплатина и DOX против рака молочной железы. Эффективность HA@PAMAM-Pt-Dox оказалась выше комбинации свободного/несвязанного цисплатина и DOX. Несмотря на многочисленные достигнутые результаты и успехи, в рамках этой стратегии, возникли некоторые проблемы, включая отсутствие таргетной доставки к раковым клеткам, проблемы растворимости лекарств и оккasionальные проблемы, возникающие из-за антагонистической природы лекарств. Исследователи тщательно изучили физико-химические характеристики дендримеров HA@PAMAM-Pt-Dox как *in vitro*, так и *in vivo*, и результаты были положительными и показали их синергический потенциал в терапии рака молочной железы.

2.1.6. PH-чувствительные PAMAM дендримеры, поверхность которых отмечена фолиевой кислотой (FA) при доставке DOX

Работая над высвобождением препарата в ответ на стимулирующее воздействие, Zhang и его коллеги [60] выбрали частично ацетилированные дендримеры PAMAM G5. Конъюгирование фолиевой кислоты на поверхности с DOX проводили посредством чувствительной к pH цис-аконитильной связи с получением конъюгата состава G5.NHAc-FA-DOX. Известно, что рецепторы FA сильно экспрессируются при различных видах рака, что является основанием для присоединения FA к поверхности агентов доставки, чтобы дать возможность обеспечить таргетирование лекарства. Изготовленные дендримеры, загруженные DOX и фолиевой кислотой, показали многообещающие результаты в снижении тяжести заболевания и роста опухоли.

2.1.7. Биотинилированные дендримеры PAMAM для доставки паклитаксела (PTX)

Наряду с DOX исследователи работали и над другими химиотерапевтическими препаратами, чтобы повысить их эффективность и уменьшить побочные эффекты. Yao и Ma [61] стремились улучшить поглощение клеток и уменьшить нежелательные побочные эффекты паклитаксела. При этом они проводили биотинилирование PAMAM дендримеров, а затем проводили конъюгирование на них паклитаксела (PTX). Для оценки уровня дендритного биотинилирования был проведен анализ 4-гидроксиазобензол-2-карбоновой кислоты (HABA). Результаты анализа HABA подтвердили комплексное дендритное биотинилирование. Для подтверждения сохранения основной целостности комплекса была проведена дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), которая подтвердила данную гипотезу. После этого были проведены различные физико-химические тесты, включая определение лекарственной загрузки (%) и высвобождения препарата *in vitro*, для изучения характеристик комплекса PTX-биотинилированных дендримеров. Для изучения потенциала

клеточной трансфекции РТХ-биотинилированных дендримеров в нормальных клетках (HEK293T) и раковых клетках (OVCAR-3) было проведено флуоресцентное исследование. По сравнению со свободным лекарственным средством и другими препаратами, комплекс дендримера показал высокую лекарственную нагрузку (12,09%) и длительное высвобождение препарата (70% в течение 72 час.). По сравнению с HEK293T, OVCAR-3 принимали больше биотинилированных дендримеров. В результате ряда статистических и экспериментальных исследований было установлено, что биотинилированные дендримеры последовательно высвобождают препарат в течение 72 час., увеличивая поглощение клетками с меньшей токсичностью и меньшими побочными эффектами.

2.1.8. Поверхность дендримеров PAMAM, модифицированная гиалуроновой кислотой (HA), для доставки рекомбинантной метиониназы (rMETase)

Li и его коллеги [49] стремились обеспечить химиотерапию рака желудка (РЖ), одной из наиболее распространенных причин смерти, связанной с раком. Против РЖ рекомбинантная метиониназа (rMETase) является широко используемым противоопухолевым препаратом при доставке наночастиц на основе полимеров. Исследователи разработали новую дендритную систему доставки лекарственных средств, включающую G5 PAMAM-Au-METase, и модифицировали ее гиалуроновой кислотой (HA). Система продемонстрировала многообещающую биосовместимость, растворимость и другие характеристики. В исследовании *in vivo*, проведенном на мышах (Nu/Nu nude mice), ксенотрансплантированных клетками CD44(+) GC, было обнаружено, что дендримеры G5 PAMAM-Au-METase, отмеченные HA, уменьшают размер опухоли и ингибируют ее рост.

2.1.9. Дендримеры PAMAM, модифицированные алкиловым PEG (Alkyl PEG) и формиатом холестерина

Pishavar и его исследовательская группа [62] модифицировала дендримеры G5 PAMAM двумя различными способами, такими как модификация Alkyl-PEG и формиата холестерина. Кроме того, для таргетной доставки при лечении рака толстой кишки, они также модифицировали поверхность G4 PAMAM с помощью лиганда, индуцирующего апоптоз, ассоциируемый с рецептором фактора некроза опухоли. Полученные модифицированные дендримеры показали лучшую эффективность трансфекции за счет преодоления многочисленных барьеров (как внеклеточных, так и внутриклеточных) в дополнение к снижению токсичности PAMAM. Кроме того, исследование *in vivo*, проведенное на мышах, несущих ксенотрансплантаты опухоли C26, показало ингибирующий потенциал опухоли дендритной системы

доставки лекарств. Важным аспектом, связанным с различными поколениями дендримеров PAMAM, является поддержание равновесия между эффективностью и токсичностью; обычно чем выше поколение, тем выше эффективность и токсичность. Учитывая этот фактор, многие исследователи используют дендримеры G4 PAMAM в качестве лекарственных средств и агентов доставки siRNA/ генов из-за лучшей эффективности и умеренной токсичности.

2.2. PPI дендримеры поли(пропиленimina)

После PAMAM обычно используются PPI дендримеры, которые имеют ядро, состоящее из 1,4-диаминобутана (DAB), однако его также можно синтезировать с использованием этилендиамина или других агентов и путем двойного присоединения Михаэля. Мономеры пропиленimina часто используются в этих дендримерах в качестве разветвленных звеньев. Таким образом, их ядро состоит из третичных трис-пропиленаминовых мономеров, а поверхностные концы обычно состоят из первичных аминов [64]. В отличие от PAMAM, их ядро более гидрофобно из-за наличия алкильных цепей и амидных групп [65].

2.2.1. PPI дендримеры, инкапсулированные противоопухолевым препаратом Мелфаланом

Исследовательская группа Kesharwani работала над различными поколениями дендримеров PPI, а также модифицировала их [66, 67]. PPI дендримеры G3, G4 и G5 были инкапсулированы мелфаланом, и комплексы G4 и G5 показали лучшее ингибирование опухоли и более длительную выживаемость у мышей BALB/c, носителей ксенотрансплантатов клеток MCF-7. По мере увеличения числа поколений увеличивается и гемолитическая токсичность дендримеров [68]. Было обнаружено, что таргетная способность PPI дендримеров усиливается при модификации поверхности фолиевой кислотой (FA), кроме того, их эффективность также повышается, а токсичность снижается, возможно, из-за сокрытия катионных групп FA. Однако было обнаружено, что, в отличие от более низких поколений, таких как G3 и G4, биосовместимость G5 нарушена. Кроме того, поверхность дендримеров, модифицированная FA, показала лучшее ингибирование опухоли у мышей BALB/c-носителей ксенотрансплантаты MCF-7.

2.2.2. PPI дендримеры, инкапсулированные РТХ, и поверхность, связанная с моноклональным антителом

Чтобы повысить эффективность таргетирования дендримеров PPI, Jain и его коллеги [69] изготовили дендримеры G4.5 PPI с карбоновой кислотой в конечном положении, для лучшего таргетирования отметили их поверхность моноклональным антителом mAbK1 и загрузили химиотерапевтическим препаратом РТХ (mAbK1-PPI-PTX). Мезотелин — это белок, который, как было обнаружено, чрезмерно экспрессируется при

некоторых видах рака, и mAbK1 специфически связывается с ним. Дендримеры mAbK1-PPI-PTX показали лучшую цитотоксичность *in vitro* в клетках OVCAR-3 (мезотелин сверхэкспрессировал рак яичников) по сравнению со свободными дендримерами PTX или PPI-PTX. Из результатов многочисленных физико-химических экспериментов и экспериментов *in vitro* можно сделать вывод, что иммунные дендримеры, нагруженные PTX G4.5 PPI, обладают потенциалом эффективно нацеливаться на клетки рака яичников из-за чрезмерной экспрессии на них рецепторов мезотелина.

2.2.3. Мальтоза – модифицированная поверхность дендримеров PPI (mal-PPI) в комплексе с siRNA

Исследовательская группа Tietz [70], работая над короткими интерферирующими РНК (siRNAs), нашла их применение в лечении рака. Они работали над разработкой нового полимерного наноносителя, построенного из дендримеров PPI, модифицированных мальтозой, модифицированных трансфекцией (mal-PPI), прикрепленных к переменным фрагментам одной цепи (SCFV) для таргетной доставки siRNA. Результаты показали, что дендримеры mal-PPI являются эффективными носителями siRNA в терапии рака, кроме того, это исследование также способствовало разработке новой стратегии биоконъюгации нанобиоматериалов с белковыми лигандами.

2.2.4. PPI дендримеры, нагруженные противоопухолевым препаратом: Цитарабин (Ara-C)

Лаборатория Szulc [71] работала над улучшением уже существующих стратегий лечения лейкемии. Цитарабин, сокращенно Ara-C, является химиотерапевтическим препаратом. Несмотря на свою эффективность, данный препарат содержит ряд проблем таких, как недостаточное поглощение клетками, накопление в опухолевых клетках вместо преобразования в активный аналог трифосфата и развития резистентности. PPI дендримеры были комплексобразующими с нуклеотидом Ara-C трифосфатом (Ara-CTP). PPI гликоль-дендримеры эффективно загружали, переносили и доставляли цитарабин клеткам рака (1301 и лейкоза HL-60) *in vitro*. Результаты показали потенциал дендритного комплекса с препаратом PPI в таргетной химиотерапии.

2.2.5. Поверхность PPI дендримеров, связанная с глицерризином (GL) (GL-PPI) для доставки DOX

Jain с коллегами [69] разработали два различных наноносителя для доставки DOX, а именно – GL-конъюгированный дендримерный комплекс PPI (GL-PPI-DOX) и GL-многостенные углеродные нанотрубки (GL-MWCNT-DOX) при раке печени. В отличие от нанотрубок GL-MWCNT-DOX ($43,02 \pm 0,64\%$), дендри-

меры GL-PPI-DOX показали лучшую эффективность загрузки и захвата лекарств ($87,26 \pm 0,57\%$). Кроме того, было также обнаружено, что гемолитическая токсичность DOX снижается на $12,38 \pm 1,05\%$ в случае загрузки на GL-PPI-DOX и на $7,30 \pm 0,63\%$ при загрузке на GL-MWCNT-DOX, и возможным объяснением этого является присутствие GL в наноносителях. Анализ *in vitro* (MTT), проведенный на клетках HepG2, показал снижение IC50 DOX с $4,19 \pm 0,05 \mu\text{M}$ (свободного DOX) до $2,7 \pm 0,03$ в случае GL-MWCNT-DOX и $2,0 \pm 0,01 \mu\text{M}$ для DOX, загруженного на GL-PPI-DOX (табл. 1).

2.3. Поли-L-лизиновые дендримеры PLL

Вследствие многообещающего конденсационного потенциала олигонуклеотидов, дендримеры поли-L-лизина (PLL) часто используются в ресурсах доставки siRNA и генов [89]. Как и другие полимеры (PAMAM и PPI), используемые для изготовления дендримеров, PLL также обладает многообещающими гидрофильными характеристиками, эластичностью, биосовместимостью и биоразлагаемостью. Ядро и разветвленные мономеры состоят из аминокислоты лизина, а также преобладают структурные пептидные связи [90]. Дендримеры PLL отличаются от PAMAM и PPI своей асимметричной природой. Тем не менее, они обладают еще специфичностью, обусловленной присутствием концевых аминных групп и упорядоченным/последовательным числом лизиновых групп, исходящих из ядра. Лизин, присутствующий в концевом PLL, содержит два модифицируемых первичных амина, которые могут быть применены для улучшения биомедицинских применений [91, 92].

2.3.1. Дендримеры PLL, связанные с противоопухолевым препаратом: DOX

DOX может быть успешно загружен на дендримеры PLL, также может быть реализована его таргетная доставка, что приводит к улучшению химиотерапевтической активности и снижения побочных эффектов [66, 92]. Дендримеры PLL G6 (не являющиеся носителями какого-либо препарата) с сильным катионным зарядом показали эффективную противоопухолевую активность *in vivo* у мышей, носителей ксенотрансплантатов B16F10 [93]. Другое исследование показало, что эти дендримеры демонстрируют глубокое проникновение *in vivo* у мышей, носителей ксенотрансплантатов меланомы B16F10 и модели опухоли рака предстательной железы 3D DU145 *in vitro*, что соответствует их небольшому среднему диаметру и сильному катионному заряду [94, 95]. Исследовательская группа Li [96] также стремилась улучшить таргетную доставку DOX с помощью дендримеров G6 PLL. Niidome с коллегами [97] обнаружили более высокую аккумуляцию дендримеров PLL в опухоли и уменьшение размера опухоли *in vivo* у мышей BALB/cN, носителей ксенотрансплантатов рака прямой кишки Colon-26, по-видимому, без каких-либо побочных эффектов.

Таблица 1 – Дендримеры в таргетной химиотерапии

Дендримерный комплекс	Тип рака	Нагрузка (Лекарство /siRNA/gene)	Значимые результаты и выводы	Тип исследования	Ссылка
Дендримеры, покрытые наночастицами золота	Мо- лочная железа	Куркумин	Уменьшение роста и размера опухолей	<i>In vitro</i>	[70]
РАМАМ-фосфорные дендримеры		Робо-подобная киназа 1 siRNA-607	Эффективная доставка siRNA в опухолевый интерстиций	<i>In vitro</i>	[71]
Биотинилированные дендримеры РАМАМ-PEG		Паклитаксел	Успешная доставка РТХ к рецепторам биотина	<i>In vitro</i>	[72]
Дендримеры, маркированные пептидами	Легкие	Комплекс ДНК-плазмида	Эффективная генная терапия <i>in vivo</i> у мышей RAG1KO с ксенотрансплантатами рака легкого	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[73]
PEG-иммобилизованные, или PEG-илированные, по- верхности и иммобилизованный дендример РАМАМ		Глюкопротеин-энзим	Обнаружение раковых клеток с помощью ферментов	<i>In vitro</i>	[74]
Дендримеры РАМАМ, отмеченные FA		Цис-диамин платина и siRNA	Эффективная рецептор-опосредованная таргетная совместная доставка цис-диаминовой платины и siRNA	<i>In vitro</i>	[75]
Алкил-модифицированные дендримеры		siRNA	Успешная доставка siRNA и сайленсинг гена	<i>In vitro</i>	[76]
Дендримеры РАМАМ		Антисмысловый олигонуклеотид	Эффективный апоптоз при раке кожи	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[77]
Фосфорный дендример		Метиленовая синь и бенгал-роз	Успешная терапия рака кожи	<i>In vitro</i>	[78]
Биотинилированные дендримеры РАМАМ-	Дерма	Пептид cRGD	Успешная разработка дендримеров для таргетирования интегрина $\alpha v \beta 3$	<i>In vitro</i>	[38]
Дендримеры Akali blue-РАМАМ		Паклитаксел	Успешная диагностика и таргетная терапия лимфомы	<i>In vitro</i>	[39]
Дендримеры РАМАМ, привитые жирной кислотой		5-FU	Эффективная абсорбция лимфы и повышенная биодоступность 5-FU	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[79]
Дендримеры на основе липидов	Лим- фома	Дендримеры на основе липидов	Успешные лечебно-диагностические аппликации	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[80]
Дендримеры РАМАМ, функционализированные герцептином и дигликоламиновой кислотой		Цисплатин	Усиленное таргетное ингибирование опухолей при раке яичников	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[69, 81]
Иммуно-дендримеры РР1		Паклитаксел	Антитело-опосредованное таргетное лечение рака яичников и ингибирование опухолей	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[69, 82]
РАМАМ-пептидные дендримеры	Яичник	Рецептор фолликулостимулирующего гормона (РФСГ)	FSH33-опосредованное таргетное лечение рака яичников	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[69, 83]
РАМАМ-хитизановые дендримеры		Темозоломид	Успешное лечение глиобластомы мозга	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[84]
Дендримеры РР1, закрепленные конканавалином, синаловой кислотой, глюкозаминном		Паклитаксел	Расширенная таргетная доставка паклитаксела в мозг	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[85]
Дендример РАМАМ, модифицированный борнеолом (Bo) и FA	Мозг	Доксорубин	Успешное лечение глиомы головного мозга	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[20, 86]
Дендримеры анти-РЭФР		siRNA	Улучшенная доставка в мозг siRNA <i>in vivo</i> и сайленсинг гена	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[87]
Борсодержащий РАМАМ- дендример		Цетуксимаб	Эффективная нейтронно-захватная терапия глиомы	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[88]

Присоединение PEG к дендримерам PLL приводило к улучшению аккумуляции в опухоли за счет усиления эффекта проникновения и удержания (EPR), в то время как присутствие олигопептидной связи создавало гидрофобную полость, приводящую к усилению инкапсуляции DOX. Некоторые дендримеры PLL проходят фазу I клинических испытаний. Например, дендритная система доставки PEGylated-PLL, модифицированная доцетакселом DEP* (Stapharma, Австралия), продемонстрировала улучшенную таргетную доставку и эффективность ингибирования опухолей (молочной железы, яичников, легких и простаты) по сравнению с Taxotere® (доцетаксел), признанным противораковым препаратом [88]. В лаборатории Jain также изучали химиотерапевтический потенциал дендримеров PLL в лечении рака. Исследователи разработали поверхность дендритной системы PLL, отмеченную FA (FPLL), в качестве наноносителя DOX для усиления антиангиогенеза, цитотоксичности опухолевых клеток, таргетной доставки DOX и высвобождения в зависимости от pH. Райан и др. [98] разработали и сравнили *in vivo* противолимфому активность трех различных систем доставки лекарств, включая дендримеры PEGylated-PLL, нагруженные DOX, загруженные DOX липосомы PEG и инкапсулированные DOX мицеллы плуроника, на основании изучения их фармакокинетики в плазме и лимфе. Результаты показали, что при подкожном и внутривенном введении дендримеры PEGylated-PLL существенно увеличивают извлечение DOX в грудной лимфе лучше, чем инкапсулированные DOX плуронические мицеллы.

2.3.2. Дендримеры PLL в комплексе с мРНК

PLL обладает потенциалом для эффективного прикрепления и конденсации siRNA / гена на своей поверхности, что является характерной чертой, которая привлекла большое внимание исследователей. Патил с соавторами разработали дендритную систему из трех блоков PAMAM-PEG-PLL для таргетной доставки siRNA и подавления гена. Каждый мономер триблока был тщательно отобран и играл определенную роль, например, PAMAM действовал как протонная губка и помогал эндосомному ускользанию и цитоплазматической доставке siRNA; аналогично, PEG связывает PLL с PAMAM, обеспечивает стабильность против нуклеаз, а также помогает сохранять целостность siRNA в плазме. Кроме того, PLL обеспечивает повышенную трансфекцию и проникновение, а также прочное связывание siRNA с поверхностью за счет присутствия первичных аминов. По-видимому, о токсичности, связанной с триблочным полимером, не сообщалось. Кроме того, было обнаружено, что токсичность PLL значительно снижена, и возможным объяснением этого наблюдения является конъюгация PEG-PAMAM.

Полученные данные показали многообещающую эффективность трансфекции дендритной системы трехблочного PAMAM-PEG-PLL в раковые клетки, а также продемонстрировали значительную стабильность в плазме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние два десятилетия дендримеры привлекли к себе значительное внимание в сфере разработки для применения в биомедицине. Благодаря сферической структуре и поливалентному характеру, дендримеры обладают потенциалом для решения проблем, с которыми сталкивается обычная доставка лекарств, таких как плохая растворимость, неселективная доставка, плохая биодоступность и распределение. Более того, дендримеры недавно показали себя многообещающими в сфере визуализации; диагностики, тераностики, таргетной доставки лекарств и других.

Область, которая все еще требует углубленного анализа и внимания исследователей, – это получение дополнительной информации о биодоступности и распределении дендримеров, чтобы эти характеристики можно было оптимизировать для достижения наилучшего эффекта. При введении *in vivo* дендримеры должны оставаться в плазме достаточно долго, чтобы собираться в таргетных участках. Тем не менее, их своевременное выведение из организма также не менее важно, чтобы избежать токсичности или других побочных эффектов. Эти области требуют дальнейшего внимания и исследований. Другая важная задача – заранее определить потенциальные показатели дендримеров (локализацию в ткани) *in vivo*. Кроме того, необходимо глубоко изучить влияние периферических групп на физико-химические свойства дендримеров. Высвобождение лекарств и кинетика – еще одна область, которая требует большего внимания исследователей и может быть значительно улучшена, чтобы сделать ее более предсказуемой и воспроизводимой. Изменение / модификация ферментативно расщепляемых звеньев в дендримерах – сложная задача из-за сжатой трехмерной сферической структуры дендримеров; тем не менее, дендримеры являются полезными платформами для использования альтернативных путей высвобождения, таких как каскадное высвобождение. В последнее время многие исследователи сообщили о своих открытиях в этой области; однако, чтобы сделать вывод, необходимы дополнительные исследования.

По сравнению с другими линейными полимерами, уникальные особенности, качества и преимущества больших дендримеров лежат в основе их ступенчатого синтеза. Новейшие открытия показали, что дендритные наноносители обладают множеством уникальных свойств, которые требуют дополнительных исследований и разработок.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данный обзор не имел финансирования от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРА

М.В. Амджад – планирование, сбор литературных данных, написание и редактирование обзора.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Jabir N.R., Tabrez S., Ashraf G.M., Shakil S., Damanhour G.A., Kamal M.A. Nanotechnology-based approaches in anticancer research // *Int J Nanomedicine*. – 2012. – No.7. – P. 4391–4408. DOI: 10.2147/IJN.S33838.
- Peer D., Karp J.M., Hong S., Farokhzad O.C., Margalit R., Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy // *Nature Nanotechnology*. – 2007. – Vol. 2, No.12. – P. 751–760. DOI:10.1038/nnano.2007.387.
- Malam Y., Loizidou M., Seifalian A.M. Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer // *Trends Pharmacol Sci*. – 2009. – Vol. 30, No.11. – P. 592–599. DOI: 10.1016/j.tips.2009.08.004.
- Sutradhar K.B., Amin M.L. Nanoemulsions: increasing possibilities in drug delivery // *Eur J Nanomedicine*. – 2013. – Vol. 5, No.2. – P. 97–110. DOI: 10.1515/ejnm-2013-0001.
- Liu Z., Sun X., Nakayama-Ratchford N., Dai H. Supramolecular chemistry on water-soluble carbon nanotubes for drug loading and delivery // *ACS Nano*. – 2007. – Vol.1, No.1. – P.50–56. DOI: 10.1021/nn700040t.
- Popov A.M., Lozovik Y.E., Fiorito S., Yahia L. Biocompatibility and applications of carbon nanotubes in medical nanorobots // *Int J Nanomedicine*. – 2007. – Vol. 2, No.3. – P. 361–372.
- Nagahara L.A., Lee J.S., Molnar L.K., Panaro N.J., Farrell D., Ptak K., Alper J., Grodzinski P. Strategic workshops on cancer nanotechnology // *Cancer Res*. – 2010. – Vol. 70, No.11. – P. 4265–4268. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3716.
- Choudhary S., Gupta L., Rani S., Dave K., Gupta U. Impact of Dendrimers on Solubility of Hydrophobic Drug Molecules // *Front Pharmacol*. – 2017. – No.8. – P. 261. DOI: 10.3389/fphar.2017.00261.
- Kaga S., Arslan M., Sanyal R., Sanyal A. Dendrimers and Dendrons as Versatile Building Blocks for the Fabrication of Functional Hydrogels // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21, No.4. – P. 497. DOI: 10.3390/molecules21040497.
- Tomalia D.A., Baker H., Dewald J., Hall M., Kallos G., Martin S., Roeck J., Ryder J., Smith P. A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules // *Polym J*. – 1985. – No.17. – P. 117–132.
- Newkome G.R., Yao Z., Baker G.R., Gupta V.K. Cascade molecules: a new approach to micelles // *A [27]-Arborol. J Org Chem*. – 1985. – No.50. – P. 2003–2004. DOI:10.1021/jo00211a052.
- Aulenta F., Hayes W., Rannard S. Dendrimers: a new class of nanoscopic containers and delivery devices // *Eur Polym J*. – 2003. – No.39. – P. 1741–1771.
- Stiriba S., Frey H., Haag R. Dendritic polymers in biomedical applications: from potential to clinical use in diagnostics and therapy // *Angew Chem Int Ed Engl*. – 2002. – No.41. – P. 1329–1334. DOI: 10.1002/1521-3773(20020415)41:8<1329::aid-anie1329>3.0.co;2-p.
- Patri A.K., Majoros I.J., Baker J.R. Dendritic polymer macromolecular carriers for drug delivery // *Curr Opin Chem Biol*. – 2002. – Vol. 6, No.4. – P. 466–471. DOI: 10.1016/s1367-5931(02)00347-2.
- Boas U., Heegaard P.M. Dendrimers in drug research // *Chem Soc Rev*. – 2004. – Vol. 33, No.1. – P. 43–63. DOI: 10.1039/b309043b.
- Wang Y.S., Youngster S., Grace M., Bausch J., Bordens R., Wyss D.F. Structural and biological characterization of pegylated recombinant interferon alpha-2b and its therapeutic implications // *Adv Drug Deliv Rev*. – 2002. – Vol. 54, No.4. – P. 547–570. DOI: 10.1016/s0169-409x(02)00027-3.
- Molineux G. The design and development of pegfilgrastim (PEG-rmetHuG-CSF, Neulasta) // *Curr Pharm Des*. – 2004. – Vol. 10, No.11. – P. 1235–1244. DOI: 10.2174/1381612043452613.
- Duncan R. The dawning era of polymer therapeutics // *Nat Rev Drug Discov*. – 2003. – Vol. 2, No.5. – P. 347–360. DOI: 10.1038/nrd1088.
- Jain K., Kesharwani P., Gupta U., Jain N.K. A review of glycosylated carriers for drug delivery // *Biomaterials*. – 2012. – Vol. 33, No.16. – P. 4166–4186. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.02.033.
- Li T., Smet M., Dehaen W., Xu H. Selenium-Platinum Coordination Dendrimers with Controlled Anti-Cancer Activity // *ACS Appl Mater Interfaces*. – 2016. – Vol.8, No.6. – P.3609–3614. DOI: 10.1021/acsami.5b07877.
- Cavell T.A., Elledge L.C., Malcolm K.T., Faith M.A., Hughes J.N. Relationship quality and the mentoring of aggressive, high-risk children // *J Clin Child Adolesc Psychol*. – 2009. – Vol. 38, No.2. – P. 185–198. DOI: 10.1080/15374410802698420.
- Allen E., Howell M.D. miRNAs in the biogenesis of trans-acting siRNAs in higher plants // *Semin Cell Dev Biol*. – 2010. – Vol. 21, No.8. – P. 798–804. DOI: 10.1016/j.semcdb.2010.03.008.
- Choi Y., Thomas T., Kotlyar A., Islam M.T., Baker J.R. Jr. Synthesis and functional evaluation of DNA-assembled polyamidoamine dendrimer clusters for cancer cell-specific targeting // *Chem Biol*. – 2005. – Vol. 12, No.1. – P. 35–43. DOI: 10.1016/j.chembiol.2004.10.016.
- Quintana A., Raczka E., Piehler L., Lee I., Myc A., Majoros I., Patri A.K., Thomas T., Mulé J., Baker J.R. Jr. Design and function of a dendrimer-based therapeutic nanodevice targeted to tumor cells through the folate receptor // *Pharm Res*. – 2002. – Vol. 19, No.9. – P. 1310–1316. DOI: 10.1023/a:1020398624602.
- Allen J.R., Harris C.R., Danishefsky S.J. Pursuit of optimal carbohydrate-based anticancer vaccines: preparation of a multiantigenic unimolecular glycopeptide containing the Tn, MBr1, and Lewis(y) antigens // *J Am Chem Soc*. – 2001. – Vol. 123, No.9. – P. 1890–1897. DOI: 10.1021/ja002779i.
- Kudryashov V., Glunz P.W., Williams L.J., Hintermann S., Danishefsky S.J., Lloyd K.O. Toward optimized carbohydrate-based anticancer vaccines: epitope clustering, carrier structure, and adjuvant all influence antibody responses to Lewis(y) conjugates in mice // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2001. – Vol. 98, No.6. – P. 3264–3269. DOI: 10.1073/pnas.051623598.
- Roy R., Baek M.G. Glycodendrimers: novel glycotope isosteres unmasking sugar coding. case study with

- T-antigen markers from breast cancer MUC1 glycoprotein // *J Biotechnol.* – 2002. – Vol. 90, No.3–4. – P. 291–309. DOI: 10.1016/s1389-0352(01)00065-4.
28. Toyokuni T., Hakomori S., Singhal A.K. Synthetic carbohydrate vaccines: synthesis and immunogenicity of Tn antigen conjugates // *Bioorg Med Chem.* – 1994. – Vol. 2, No.11. – P. 1119–1132. DOI: 10.1016/s0968-0896(00)82064-7.
29. Kiessling L.L., Pohl N.L. Strength in numbers: non-natural polyvalent carbohydrate derivatives // *Chem Biol.* – 1996. – Vol. 3, No.2. – P. 71–77. DOI: 10.1016/s1074-5521(96)90280-x.
30. Lundquist J.J., Toone E.J. The cluster glycoside effect // *Chem Rev.* – 2002. – Vol. 102, No.2. – P. 555–578. DOI: 10.1021/cr000418f.
31. Yarema K.J., Bertozzi C.R. Chemical approaches to glycobiology and emerging carbohydrate-based therapeutic agents // *Curr Opin Chem Biol.* – 1998. – Vol. 2, No.1. – P. 49–61. DOI: 10.1016/s1367-5931(98)80035-5.
32. Keppler O.T., Horstkorte R., Pawlita M., Schmidt C., Reutter W. Biochemical engineering of the N-acyl side chain of sialic acid: biological implications // *Glycobiology.* – 2001. – Vol. 11, No.2. – P. 11R–18R. DOI: 10.1093/glycob/11.2.11r.
33. Mahal L.K., Yarema K.J., Bertozzi C.R. Engineering chemical reactivity on cell surfaces through oligosaccharide biosynthesis // *Science.* – 1997. – Vol. 276, No.5315. – P. 1125–1128. DOI: 10.1126/science.276.5315.1125.
34. Nauman D.A., Bertozzi C.R. Kinetic parameters for small-molecule drug delivery by covalent cell surface targeting // *Biochim Biophys Acta.* – 2001. – Vol. 1568, No.2. – P. 147–154. DOI: 10.1016/s0304-4165(01)00211-2.
35. Thomas T.P., Shukla R., Kotlyar A., Liang B., Ye J.Y., Norris T.B., Baker J.R. Jr. Dendrimer-epidermal growth factor conjugate displays superagonist activity // *Biomacromolecules.* – 2008. – Vol. 9, No.2. – P. 603–609. DOI: 10.1021/bm701185p.
36. Shi X., Wang S.H., Van Antwerp M.E., Chen X., Baker J.R. Jr. Targeting and detecting cancer cells using spontaneously formed multifunctional dendrimer-stabilized gold nanoparticles // *Analyst.* – 2009. – Vol. 134, No.7. – P. 1373–1379. DOI: 10.1039/b902199j.
37. Hill E., Shukla R., Park S.S., Baker J.R. Jr. Synthetic PAMAM-RGD conjugates target and bind to odontoblast-like MDPC 23 cells and the predentin in tooth organ cultures // *Bioconjug Chem.* – 2007. – Vol. 18, No.6. – P. 1756–1762. DOI: 10.1021/bc0700234.
38. Lesniak W.G., Kariapper M.S., Nair B.M., Tan W., Hutson A., Balogh L.P., Khan M.K. Synthesis and characterization of PAMAM dendrimer-based multifunctional nanodevices for targeting alphavbeta3 integrins // *Bioconjug Chem.* – 2007. – Vol. 18, No.4. – P. 1148–1154. DOI: 10.1021/bc070008z.
39. Thomas T.P., Patri A.K., Myc A., Myaing M.T., Ye J.Y., Norris T.B., Baker J.R. Jr. *In vitro* targeting of synthesized antibody-conjugated dendrimer nanoparticles // *Biomacromolecules.* – 2004. – Vol. 5, No.6. – P. 2269–2274. DOI: 10.1021/bm049704h.
40. Chen H.T., Neerman M.F., Parrish A.R., Simanek E.E. Cytotoxicity, hemolysis, and acute *in vivo* toxicity of dendrimers based on melamine, candidate vehicles for drug delivery // *J Am Chem Soc.* – 2004. – Vol. 126, No.32. – P. 10044–10048. DOI: 10.1021/ja048548j.
41. Allen J.R., Allen J.G., Zhang X.F., Williams L.J., Zatorski A., Ragupathi G., Livingston P.O., Danishefsky S.J. A second generation synthesis of the MBr1 (globo-H) breast tumor antigen: new application of the n-pentenyl glycoside method for achieving complex carbohydrate protein linkages // *Chemistry.* – 2000. – Vol. 6, No.8. – P. 1366–1375. DOI: 10.1002/(sici)1521-3765(20000417)6:8<1366::aid-chem1366>3.0.co;2-k.
42. Young K.A., Liu Y., Wang Z. The neurobiology of social attachment: A comparative approach to behavioral, neuroanatomical, and neurochemical studies // *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* – 2008. – Vol. 148, No.4. – P. 401–410. DOI: 10.1016/j.cbpc.2008.02.004.
43. Chang H., Wang H., Shao N., Wang M., Wang X., Cheng Y. Surface-engineered dendrimers with a diaminododecane core achieve efficient gene transfection and low cytotoxicity // *Bioconjug Chem.* – 2014. – Vol. 25, No.2. – P. 342–350. DOI: 10.1021/bc400496u.
44. Esfand R., Tomalia D.A. Poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications // *Drug Discov Today.* – 2001. – Vol. No.8. – P. 427–436. DOI: 10.1016/s1359-6446(01)01757-3.
45. Zhu S., Hong M., Zhang L., Tang G., Jiang Y., Pei Y. PEGylated PAMAM dendrimer-doxorubicin conjugates: *in vitro* evaluation and *in vivo* tumor accumulation // *Pharm Res.* – 2010. – Vol. 27, No.1. – P. 161–174. DOI: 10.1007/s11095-009-9992-1.
46. Takemura S.Y., Nern A., Chklovskii D.B., Scheffer L.K., Rubin G.M., Meinertzhagen I.A. The comprehensive connectome of a neural substrate for 'ON' motion detection in *Drosophila* // *Elife.* – 2017. – No.6. – P. e24394. DOI: 10.7554/eLife.24394.
47. Aher N., Banerjee S., Bhansali S., Yadav R., Shidore M., Mhaske S., Chaudhari R., Asai S., Jalota-Badhwari A., Khandare J. Poly(ethylene glycol) versus dendrimer prodrug conjugates: influence of prodrug architecture in cellular uptake and transferrin mediated targeting // *J Biomed Nanotechnol.* – 2013. – Vol. 9, No.5. – P. 776–789. DOI: 10.1166/jbn.2013.1582.
48. Araújo RV, Santos SDS, Igne Ferreira E, Giarolla J. New Advances in General Biomedical Applications of PAMAM Dendrimers // *Molecules.* – 2018. – Vol. 23, No.11. – P. 2849. DOI: 10.3390/molecules23112849.
49. Wang K., Zhang X., Liu Y., Liu C., Jiang B., Jiang Y. Tumor penetrability and anti-angiogenesis using iRGD-mediated delivery of doxorubicin-polymer conjugates // *Biomaterials.* – 2014. – Vol. 35, No.30. – P. 8735–8747. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.06.042.
50. Zhong Q., Bielski E.R., Rodrigues L.S., Brown M.R., Reineke J.J., da Rocha S.R. Conjugation to Poly(amidoamine) Dendrimers and Pulmonary Delivery Reduce Cardiac Accumulation and Enhance Antitumor Activity of Doxorubicin in Lung Metastasis // *Mol Pharm.* – 2016. – Vol. 13, No.7. – P. 2363–2375. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00126.
51. Kale A.A., Torchilin V.P. Design, synthesis, and characterization of pH-sensitive PEG-PE conjugates for stimuli-sensitive pharmaceutical nanocarriers: the effect of substitutes at the hydrazone linkage on the pH stability of PEG-PE conjugates // *Bioconjug Chem.* – 2007. – Vol. 18, No.2. – P. 363–370. DOI: 10.1021/bc060228x.
52. Mura S., Nicolas J., Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery // *Nat Mater.* – 2013. – Vol. 12, No.11. – P. 991–1003. DOI: 10.1038/nmat3776.
53. Palmerston Mendes L., Pan J., Torchilin V.P. Dendrimers as Nanocarriers for Nucleic Acid and Drug Delivery in Cancer Therapy // *Molecules.* – 2017. – Vol. 22, No.9. – P. 1401. DOI: 10.3390/molecules22091401.
54. Satsangi G., Yadav S., Pipal A.S., Kumbhar N. Characteristics of trace metals in fine (PM_{2.5}) and inhalable (PM₁₀) particles and its health risk assessment along with *in-silico* approach in indoor environment of India // *Atmos*

- Environ – 2014. – No.92. – P. 384–393. DOI:10.1016/j.atmosenv.2014.04.047
55. Paz-Yaacov N., Bazak L., Buchumenski I., Porath H.T., Danan-Gotthold M., Knisbacher B.A., Eisenberg E., Levanon E.Y. Elevated RNA Editing Activity Is a Major Contributor to Transcriptomic Diversity in Tumors // *Cell Rep.* – 2015. – Vol. 13, No.2. – P. 267–276. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.08.080.
 56. Kulhari H., Pooja D., Singh M.K., Chauhan A.S. Optimization of carboxylate-terminated poly(amidoamine) dendrimer-mediated cisplatin formulation // *Drug Dev Ind Pharm.* – 2015. – Vol. 41, No.2. – P. 232–238. DOI: 10.3109/03639045.2013.858735.
 57. Chung A., Cui X., Audeh W., Giuliano A. Current status of anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapies: predicting and overcoming herceptin resistance // *Clin Breast Cancer.* – 2013. – Vol. 13, No.4. – P. 223–232. DOI: 10.1016/j.clbc.2013.04.001.
 58. Pan J., Mendes L.P., Yao M., Filipczak N., Garai S., Thakur G.A., Sarisozen C., Torchilin V.P. Polyamidoamine dendrimers-based nanomedicine for combination therapy with siRNA and chemotherapeutics to overcome multidrug resistance // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2019. – No.136. – P. 18–28. DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.01.006.
 59. Guo X.L., Kang X.X., Wang Y.Q., Zhang X.J., Li C.J., Liu Y., Du L.B. Co-delivery of cisplatin and doxorubicin by covalently conjugating with polyamidoamine dendrimer for enhanced synergistic cancer therapy // *Acta Biomater.* – 2019. – No.84. – P. 367–377. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.12.007.
 60. Zhang M., Zhu J., Zheng Y., Guo R., Wang S., Mignani S., Caminade A.M., Majoral J.P., Shi X. Doxorubicin-Conjugated PAMAM Dendrimers for pH-Responsive Drug Release and Folic Acid-Targeted Cancer Therapy // *Pharmaceutics.* – 2018. – Vol. 10, No.3. – P. 162. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030162.
 61. Yao H., Ma J. Dendrimer-paclitaxel complexes for efficient treatment in ovarian cancer: study on OVCAR-3 and HEK293T cells // *Acta Biochim Pol.* – 2018. – Vol. 65, No.2. – P. 219–225. DOI: 10.18388/abp.2017_2331.
 62. Pishavar E., Attaranzadeh A., Alibolandi M., Ramezani M., Hashemi M. Modified PAMAM vehicles for effective TRAIL gene delivery to colon adenocarcinoma: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* – 2018;46(sup3):S503-S513. DOI: 10.1080/21691401.2018.1500372.
 63. Tripathi P.K., Tripathi S. 6 – Dendrimers for anticancer drug delivery // *In Micro and Nano Technologies.* – 2020. – P. 131–150. DOI: 10.1016/B978-0-12-814527-2.00006-8.
 64. Bae S., Park J., Kim J.S. Cas-OFFinder: a fast and versatile algorithm that searches for potential off-target sites of Cas9 RNA-guided endonucleases // *Bioinformatics.* – 2014. – Vol. 30, No.10. – P. 1473–1475. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu048.
 65. Shao N., Su Y., Hu J., Zhang J., Zhang H., Cheng Y. Comparison of generation 3 polyamidoamine dendrimer and generation 4 polypropyleneimine dendrimer on drug loading, complex structure, release behavior, and cytotoxicity // *Int J Nanomedicine.* – 2011. – No.6. – P. 3361–3372. DOI: 10.2147/IJN.S27028.
 66. Al-Jamal K.T., Al-Jamal W.T., Wang J.T., Rubio N., Buddle J., Gathercole D., Zloh M., Kostarelos K. Cationic poly-L-lysine dendrimer complexes doxorubicin and delays tumor growth *in vitro* and *in vivo* // *ACS Nano.* – 2013. – Vol. 7, No.3. – P. 1905–1917. DOI: 10.1021/nn305860k.
 67. Kesharwani P., Tekade R.K., Jain N.K. Generation dependent safety and efficacy of folic acid conjugated dendrimer based anticancer drug formulations // *Pharm Res.* – 2015. – Vol. 32, No.4. – P. 1438–1450. DOI: 10.1007/s11095-014-1549-2.
 68. Kesharwani P., Tekade R.K., Jain N.K. Generation dependent cancer targeting potential of poly(propyleneimine) dendrimer // *Biomaterials.* – 2014. – Vol. 35, No.21. – P. 5539–5548. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.03.064.
 69. Jain N.K., Tare M.S., Mishra V., Tripathi P.K. The development, characterization and *in vivo* anti-ovarian cancer activity of poly(propylene imine) (PPI)-antibody conjugates containing encapsulated paclitaxel // *Nanomedicine.* – 2015. – Vol. 11, No.1. – P. 207–218. DOI: 10.1016/j.nano.2014.09.006.
 70. Malekmohammadi S., Hadadzadeh H. Immobilization of gold nanoparticles on folate-conjugated dendritic mesoporous silica-coated reduced graphene oxide nanosheets: a new nanopatform for curcumin pH-controlled and targeted delivery // *Soft Matter.* – 2018. – Vol. 14, No.12. – P. 2400–2410. DOI: 10.1039/c7sm02248d.
 71. Jain A., Mahira S., Majoral J.P., Bryszewska M., Khan W., Ionov M. Dendrimer mediated targeting of siRNA against polo-like kinase for the treatment of triple negative breast cancer // *J Biomed Mater Res A.* – 2019. – Vol. 107, No.9. – P. 1933–1944. DOI: 10.1002/jbm.a.36701.
 72. Rompicharla S.V.K., Kumari P., Bhatt H., Ghosh B., Biswas S. Biotin functionalized PEGylated poly(amidoamine) dendrimer conjugate for active targeting of paclitaxel in cancer // *Int J Pharm.* – 2019. – No.557. – P. 329–341. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.069.
 73. Holt G.E., Daftarian P. Non-small-cell lung cancer homing peptide-labeled dendrimers selectively transfect lung cancer cells // *Immunotherapy.* – 2018. – Vol. 10, No.16. – P. 1349–1360. DOI: 10.2217/imt-2018-0078.
 74. Hsu H.J., Palka-Hamblin H., Bhidé G.P., Myung J.H., Cheong M., Colley K.J., Hong S. Noncatalytic Endosialidase Enables Surface Capture of Small-Cell Lung Cancer Cells Utilizing Strong Dendrimer-Mediated Enzyme-Glycoprotein Interactions // *Anal Chem.* – 2018. – Vol. 90, No.6. – P. 3670–3675. DOI: 10.1021/acs.analchem.8b00427.
 75. Amreddy N., Babu A., Panneerselvam J., Srivastava A., Muralidharan R., Chen A., Zhao Y.D., Munshi A., Ramesh R. Chemo-biologic combinatorial drug delivery using folate receptor-targeted dendrimer nanoparticles for lung cancer treatment // *Nanomedicine.* – 2018. – Vol. 14, No.2. – P. 373–384. DOI: 10.1016/j.nano.2017.11.010.
 76. Ayatollahi S., Salmasi Z., Hashemi M., Askarian S., Oskuee R.K., Abnous K., Ramezani M. Aptamer-targeted delivery of Bcl-xL shRNA using alkyl modified PAMAM dendrimers into lung cancer cells // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2017. – No.92. – P. 210–217. DOI: 10.1016/j.biocel.2017.10.005.
 77. Venuganti V.V., Saraswathy M., Dwivedi C., Kaushik R.S., Perumal O.P. Topical gene silencing by iontophoretic delivery of an antisense oligonucleotide-dendrimer nanocomplex: the proof of concept in a skin cancer mouse model // *Nanoscale.* – 2015. – Vol. 7, No.9. – P. 3903–3914. DOI: 10.1039/c4nr05241b.
 78. Dabrzalska M., Benseny-Cases N., Barnadas-Rodríguez R., Mignani S., Zablocka M., Majoral J.P., Bryszewska M., Klajnert-Maculewicz B., Cladera J. Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) characterization of the interaction of anti-cancer photosensitizers with dendrimers // *Anal Bioanal Chem.* – 2016. – Vol. 408, No.2. – P. 535–544. DOI: 10.1007/s00216-015-9125-0.
 79. Tripathi P.K., Khopade A.J., Nagaich S., Shrivastava S., Jain S., Jain N.K. Dendrimer grafts for delivery of 5-fluorouracil // *Pharmazie.* – 2002. – Vol. 57, No.4. – P. 261–264.
 80. Liu Y., Ng Y., Toh M.R., Chiu G.N.C. Lipid-dendrimer hybrid nanosystem as a novel delivery system for paclitaxel to treat ovarian cancer // *J Control Release.* –

2015. – Vol. 220, No. Pt A. – P. 438–446. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.11.004.
81. Kesavan A., Ilaiyaraja P., Sofi Beaula W., Veena Kumari V., Sugan Lal J., Arunkumar C., Anjana G., Srinivas S., Ramesh A., Rayala S.K., Ponraju D., Venkatraman G. Tumor targeting using polyamidoamine dendrimer-cisplatin nanoparticles functionalized with diglycolamic acid and herceptin // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2015. – No.96. – P. 255–263. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.08.001.
 82. Chopdey P.K., Tekade R.K., Mehra N.K., Mody N., Jain N.K. Glycyrrhizin Conjugated Dendrimer and Multi-Walled Carbon Nanotubes for Liver Specific Delivery of Doxorubicin // *J Nanosci Nanotechnol.* – 2015. – Vol. 15, No.2. – P. 1088–1100. DOI: 10.1166/jnn.2015.9039.
 83. Modi D.A., Sunoqrot S., Bugno J., Lantvit D.D., Hong S., Burdette J.E. Targeting of follicle stimulating hormone peptide-conjugated dendrimers to ovarian cancer cells // *Nanoscale.* – 2014. – Vol. 6, No.5. – P. 2812–2820.
 84. Sharma A.K., Gupta L., Sahu H., Qayum A., Singh S.K., Nakhate K.T., Ajazuddin, Gupta U. Chitosan Engineered PAMAM Dendrimers as Nanoconstructs for the Enhanced Anti-Cancer Potential and Improved *In vivo* Brain Pharmacokinetics of Temozolomide // *Pharm Res.* – 2018. – Vol. 35, No.1. – P. 9. DOI: 10.1007/s11095-017-2324-y.
 85. Patel H.K., Gajbhiye V., Kesharwani P., Jain N.K. Ligand anchored poly(propyleneimine) dendrimers for brain targeting: Comparative *in vitro* and *in vivo* assessment // *J Colloid Interface Sci.* – 2016. – No.482. – P. 142–150. DOI: 10.1016/j.jcis.2016.07.047.
 86. Xu X., Li J., Han S., Tao C., Fang L., Sun Y., Zhu J., Liang Z., Li F. A novel doxorubicin loaded folic acid conjugated PAMAM modified with borneol, a nature dual-functional product of reducing PAMAM toxicity and boosting BBB penetration // *Eur J Pharm Sci.* – 2016. – No.88. – P. 178–190. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.02.015.
 87. Agrawal A., Min D.H., Singh N., Zhu H., Birjiniuk A., von Maltzahn G., Harris T.J., Xing D., Woolfenden S.D., Sharp P.A., Charest A., Bhatia S. Functional delivery of siRNA in mice using dendriworms // *ACS Nano.* – 2009. – Vol. 3, No.9. – P. 2495–504. DOI: 10.1021/nn900201e.
 88. Wu G., Yang W., Barth R.F., Kawabata S., Swindall M., Bandyopadhyaya A.K., Tjarks W., Khorsandi B., Blue T.E., Ferketich A.K., Yang M., Christoforidis G.A., Sfera T.J., Binns P.J., Riley K.J., Ciesielski M.J., Fenstermaker R.A. Molecular targeting and treatment of an epidermal growth factor receptor-positive glioma using boronated cetuximab // *Clin Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13, No.4. – P. 1260–1268. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2399.
 89. Wu J., Huang W., He Z. Dendrimers as carriers for siRNA delivery and gene silencing: a review // *Scientific World Journal.* – 2013. – No.2013. – P.630654. DOI: 10.1155/2013/630654.
 90. Roberts B.P., Scanlon M.J., Krippner G.Y., Chalmers D.K. Molecular dynamics of poly(L-lysine) dendrimers with naphthalene disulfonate caps // *Macromolecules.* – 2009. – Vol. 42, No.7. – P. 2775–2783. DOI: 10.1021/ma802154e
 91. Choi J.S., Nam K., Park J.Y., Kim J.B., Lee J.K., Park J.S. Enhanced transfection efficiency of PAMAM dendrimer by surface modification with L-arginine // *J Control Release.* – 2004. – Vol. 99, No.3. – P. 445–456. DOI: 10.1016/j.jconrel.2004.07.027.
 92. Kaminskis L.M., Kelly B.D., McLeod V.M., Sberna G., Owen D.J., Boyd B.J., Porter C.J. Characterisation and tumour targeting of PEGylated polylysine dendrimers bearing doxorubicin via a pH labile linker // *J Control Release.* – 2011. – Vol. 152, No.2. – P. 241–248. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.02.005.
 93. Al-Jamal K.T., Al-Jamal W.T., Akerman S., Podesta J.E., Yilmazer A., Turton J.A., Bianco A., Vargesson N., Kanthou C., Florence A.T., Tozer G.M., Kostarelos K. Systemic antiangiogenic activity of cationic poly-L-lysine dendrimer delays tumor growth // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2010. – Vol. 107, No.9. – P. 3966–3971. DOI: 10.1073/pnas.0908401107.
 94. Bugno J., Hsu H.J., Pearson R.M., Noh H., Hong S. Size and Surface Charge of Engineered Poly(amidoamine) Dendrimers Modulate Tumor Accumulation and Penetration: A Model Study Using Multicellular Tumor Spheroids // *Mol Pharm.* – 2016. – Vol. 13, No.7. – P. 2155–2163. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00946.
 95. Sunoqrot S., Liu Y., Kim D.H., Hong S. *In vitro* evaluation of dendrimer-polymer hybrid nanoparticles on their controlled cellular targeting kinetics // *Mol Pharm.* – 2013. – Vol. 10, No.6. – P. 2157–2166. DOI: 10.1021/mp300560n.
 96. Li J., Piehler L.T., Qin D., Baker J.R., Tomalia D.A., Meier D.J. Visualization and characterization of poly(amidoamine) dendrimers by atomic force microscopy // *Langmuir.* – 2000. – Vol. 16, No.13. – P. 5613–5616. DOI: 10.1021/la000035c
 97. Niidome T., Yamauchi H., Takahashi K., Naoyama K., Watanabe K., Mori T., Katayama Y. Hydrophobic cavity formed by oligopeptide for doxorubicin delivery based on dendritic poly(L-lysine) // *J Biomater Sci Polym Ed.* – 2014. – Vol. 25, No.13. – P. 1362–1373. DOI: 10.1080/09205063.2014.938979.
 98. Ryan G.M., Kaminskis L.M., Bulitta J.B., McIntosh M.P., Owen D.J., Porter C.J.H. PEGylated polylysine dendrimers increase lymphatic exposure to doxorubicin when compared to PEGylated liposomal and solution formulations of doxorubicin // *J Control Release.* – 2013. – Vol. 172, No.1. – P. 128–136. DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.08.004.

АВТОР

Мухаммад Вахаб Амджад – доцент кафедры фармацевтики фармацевтического факультета Университета Северных границ, Рафха, Саудовская Аравия.

ORCID ID: 0000-0002-5832-8602. E-mail: mwbamjad@yahoo.com; Muhammad.Hussain@nbu.edu.sa