

ДЕНДРИМЕРЫ РАМAM И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ


Е. В. Попова , Д. В. Криворотов, Р. В. Гамазков, А. С. Радилов

Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства, Ленинградская область, Россия

Разработка систем доставки лекарственных веществ на основе разветвленных биосовместимых полимеров — одно из наиболее перспективных направлений современной нанофармацевтики. Исследования в данной области ведут уже не одно десятилетие, а их результаты активно внедряют в производство. Дендримеры — новый класс универсальных синтетических полимеров с поверхностью высокой степени функциональности, — обладают уникальными свойствами: постоянством размера, высокой степенью разветвления, мультвалентностью, растворимостью в воде, четко определенной молекулярной массой, наличием внутренних полостей. С выпуском первого коммерческого продукта на основе дендримера — геля VivaSol, «модельный ряд» дендримерных носителей существенно разросся. Поли(амид)аминовые дендримеры, состоящие из алкилдиаминового ядра и третичных аминовых ветвей, считают одними из наиболее перспективных соединений для разработки препаратов нового поколения. Однако их клиническая адаптация долгое время была ограничена вследствие их токсичности, неопределенности поведения в живых системах и фармакокинетического профиля, а также сложности в подборе терапевтической дозы. В обзоре представлены основные сведения о дендримерах PAMAM и сделана попытка оценить перспективы их применения в терапии различных заболеваний, в том числе COVID-19.

Ключевые слова: дендримеры, лекарственные препараты, COVID-19, системы доставки

Вклад авторов: все авторы статьи в равнозначной степени внесли вклад в поиск и анализ литературы, интерпретацию полученных данных, подготовку и оформление рукописи.

 **Для корреспонденции:** Елена Викторовна Попова
ул. Бехтерева, д. 1, корп. 3, литера Р, г. Санкт-Петербург, 192019, Россия; arabka2008@mail.ru

Статья получена: 10.03.2022 **Статья принята к печати:** 24.03.2022 **Опубликована онлайн:** 30.03.2022

DOI: 10.47183/mes.2022.008

PAMAM DENDRIMERS AND PROSPECTS OF THEIR APPLICATION IN MEDICINE

Popova EV , Krivorotov DV, Gamazkov RV, Radilov AS

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical Biological Agency, Leningrad region, Russia

Development of drug delivery systems based on branched biocompatible polymers is one of the most promising areas of modern nanopharmaceutics. Researchers have been exploring this area several decades now, and the results of their efforts quickly find their way into production. Dendrimers, a new class of universal synthetic polymers with a highly functional surface, have a number of unique properties: constant size, high degree of branching, multivalence, solubility in water, definite molecular weight, internal cavities. With the release of VivaSol gel, the first dendrimer-based commercialized product, the "model range" of dendrimer carriers has grown significantly. Poly(amide-amine) (PAMAM) dendrimers, which consist of an alkyldiamine core and tertiary amine branches, are believed to be among the most promising compounds that can be used in the development of the new generation drugs. However, they were kept out of the list of clinically acceptable compounds for a long time because of their toxicity, unclear behavior in living systems and pharmacokinetic profile, as well the difficulties associated with establishing a therapeutic dose. This review presents basic information about PAMAM dendrimers and attempts to assess the prospects of their application in treatment of various diseases, including COVID-19.

Keywords: dendrimers, drugs, COVID 19, drug delivery systems

Author contribution: all authors of the article took equal parts in the literature search and analysis, data interpretation, manuscript authoring and preparation.

 **Correspondence should be addressed:** Elena Viktorovna Popova
Bekhtereva, 1, corp. 3, litera R, St. Petersburg, 192019, Russia; arabka2008@mail.ru

Received: 10.03.2022 **Accepted:** 24.03.2022 **Published online:** 30.03.2022

DOI: 10.47183/mes.2022.008

Разработка систем доставки лекарственных средств и вакцин является наиболее приоритетным направлением современной фармацевтической химии. На сегодняшний день крупнейшие фармацевтические компании работают в области получения новых систем доставки для лекарственных препаратов, вакцин и siPHK. Одной из ведущих областей их практического применения остается онкология. Однако с 2019 г. с наступлением пандемии COVID-19 получила особую актуальность разработка систем доставки противовирусных препаратов в органы мишени (мозг, легкие, кишечник), а также лекарственных препаратов, которые используют в стандартной терапии. Широкое разнообразие новых систем доставки привело к необходимости регулярно систематизировать сведения о возможностях их применения в клинической практике. Так,

интерес к трехмерным разветвленным монодисперсным полимерам дендримерам в первую очередь обусловлен их уникальной и стабильной структурой [1]. В отличие от других полимеров, их строение можно контролировать в процессе поэтапного синтеза, что и приводит к низкой степени полидисперсности в дополнение к их уникальной геометрии и валентным особенностям. Постоянные заряд и размер дают возможность образовывать хорошо охарактеризованные комплексы с различными препаратами.

Цель данного обзора — обобщить сведения о системах доставки на основе дендримеров PAMAM для различных лекарственных соединений, описанных в научной литературе и применяемых в фармацевтической отрасли. Кроме того, сделан акцент на тенденции применения данного носителя для борьбы с COVID-19.

Перспективы применения дендримеров PAMAM для доставки лекарственных препаратов

Дендримеры PAMAM могут быть успешно использованы для решения различных биомедицинских задач. Системы доставки на основе дендримеров способны служить носителями как для гидрофильных, так и для гидрофобных соединений [2]. Тем не менее прямая клиническая адаптация простых немодифицированных дендримеров PAMAM в настоящее время ограничена, главным образом, из-за их токсичности, непредсказуемого поведения в живых организмах, неизвестной биодоступности, биосовместимости или фармакокинетического профиля; проблемы вызывают также выбор терапевтической дозы и высокая стоимость производства.

Очень маленькие размеры дендримеров PAMAM (1–200 нм) существенно снижают возможность их захвата и разрушения элементами ретикуло-эндотелиальной системы [3]. Из недостатков дендримеров-катионов PAMAM высоких поколений можно назвать их способность разрушать клеточные мембраны [4].

Известно, что дендримеры способны проходить через гематоэнцефалический барьер, что позволяет доставлять включенные в них препараты в мозг. PAMAM наиболее часто используют для лечения заболеваний головного мозга [5]. Например, комплексы этого дендримера и противозипилептического препарата карбамазепина используют при лечении болезни Альцгеймера [6]. Дендримеры PAMAM второго поколения, модифицированные капроильными цепями, эффективны для назальной доставки инсулина [7].

Доказана возможность доставки в мозг нейрореплика галоперидола дендримером PAMAM пятого поколения (препарат известен своей низкой растворимостью в воде) [8]. Галоперидол в комплексе с дендримером после назального введения при меньших дозах оказывал лечебный эффект, сопоставимый с внутривенным введением данного препарата.

Проведен анализ возможностей использования дендримеров как систем доставки иммуногенных пептидов в живой организм. Поскольку биодоступность пептидов недостаточна для индуцирования иммуногенных реакций, а незащищенные пептиды подвержены деградации под действием протеаз, была сделана попытка использовать G4-PAMAM в качестве адьюванта вакцины и в качестве назального носителя пептидного эпитопа pPGT122 [9].

Катионные PAMAM дендримеры пятого и седьмого поколений, меченные ^{14}C , способны накапливаться в поджелудочной железе, что можно применять при лечении сахарного диабета. Кроме того, продемонстрировано, что данные дендримеры быстро (< 2 ч) выводятся почками с мочой [10].

Дендримеры могут быть также использованы как системы доставки белков в организм, например, рибонуклеаз, алкогольдегидрогеназ, альдолаз, в том числе белков плазмы крови — человеческого сывороточного альбумина и γ -глобулина [11].

Лекарственные препараты, применяемые в офтальмологии

До 105 млн жителей всего мира страдают от глаукомы, распространенного и тяжелого хронического заболевания глаз, которое может проявляться в разнообразных клинических формах у людей различного возраста, расы, в том числе у новорожденных [12]. На сегодняшний день на

рынке представлено много новых препаратов для лечения глаукомы, однако их выбор все еще ограничен.

Продемонстрирована возможность применения дендримеров PAMAM для доставки противоопухолевых препаратов нитрата пилокарпина и тропикамида [13]. Биодоступность нитрата пилокарпина в комплексе с дендримером PAMAM при этом увеличивалась.

Разработан гидрогель (mcDH) дендримера PAMAM пятого поколения и диакрилата полиэтиленгликоля (PEG-DA) [14]. На основе гидрогеля создана новая антиглаукомная лекарственная форма бримонидина. Авторами этой работы были также исследованы цитотоксичность системы доставки к фибробластам NIH3T3, кинетика высвобождения бримонидина *in vitro* и его способность проникать через роговицу кролика.

В 2017 г. появилось сообщение о быстрорастворимом нановолоконном скаффолде из дендримера PAMAM с тартратом бримонидина в качестве альтернативы глазным каплям [15]. В течение трехнедельного эксперимента на модели коричневой норвежской крысы реакция на препарат у животных была одинаковой после применения как скаффолда, так и капель с тартратом бримонидина. Отмечены высокая растворимость скаффолдов, полная биосовместимость и эффективная доставка бримонидина.

В исследованиях *in vitro* и *ex vivo* показано, что гидрогели на основе PAMAM способны усиливать эффективность проникновения антиглаукомных препаратов в ткани глаза, вследствие чего снижается дозировка и повышается их эффективность.

Лекарственные препараты, применяемые в онкологии

Рост числа онкологических заболеваний у населения и совершенствование методик лечения данной патологии обусловили динамичное развитие данной области медицинской науки. Одним из наиболее часто применяемых методов лечения онкологических заболеваний является лучевая терапия (ЛТ). Основные задачи ЛТ — полная резорбция опухолевой ткани, торможение роста опухоли и уменьшение симптомов заболевания. Среди ограничений данного метода лечения — необходимость достижения наибольшей эффективности нацеливания и удержания излучения в месте опухоли. В связи с этим перспективным и стремительно развивающимся направлением лучевой терапии онкологических заболеваний является применение радиофармпрепаратов на основе дендримеров. Концепция данного направления заключается в том, что радиофармпрепараты переносят радиоактивный нуклид в опухолевую ткань в нужной концентрации, защищая при этом здоровые ткани от радиационного воздействия. Маркировка дендримеров радионуклидами направлена на снижение дозы радиометок, и, следовательно, на снижение их токсичности и устойчивости к опухолям [16]. Например, дендримеры PAMAM могут специфично нацеливаться на клетки карциномы легких человека A549, сверхэкспрессирующие интегрин $\alpha\text{v}\beta3$. Дендример в свою очередь можно эффективно пометить радиометкой ^{131}I и в дальнейшем использовать в лучевой терапии карциномы легкого со сверхэкспрессией интегрин $\alpha\text{v}\beta3$ [17].

Современная противоопухолевая химиотерапия насчитывает около сотни лекарственных препаратов и несколько групп веществ со схожей химической структурой, механизмом противоопухолевого действия и источником происхождения. Результат действия любых противоопухолевых препаратов — ингибирование

клеточной пролиферации и гибель опухолевых клеток. Перспективность использования дендримеров заключается в создании комплексов «химиопрепарат–дендример» и доставке противоопухолевого препарата в органы, пораженные новообразованием с их последующим высвобождением в высоких концентрациях. Таким образом реализуются основные цели химиотерапии: безрецидивная выживаемость пациента после операции (адьювантная химиотерапия), уменьшение объема оперативного вмешательства (неоадьювантная химиотерапия), улучшение качества жизни (поддерживающая химиотерапия).

Противоопухолевые активные вещества, в состав которых входят карбоксильные группы, такие как метотрексат (MTX) или доксорубин (DOX), могут хорошо взаимодействовать с ядром и поверхностью дендримеров PAMAM. Скорость включения этих препаратов увеличивается с ростом поколения дендримеров (например, до 26 молекул MTX могут войти в дендример PAMAM четвертого поколения с дополнительными цепями полиэтиленгликоля (ПЭГ)).

Один из наиболее известных противораковых препаратов, включаемый в дендримеры, доксорубин [18], можно применять для лечения рака молочной железы, мочевого пузыря, желудка и глиом. Известно, что дендримеры PAMAM способны проникать через эпителиальные барьеры кишечника, что позволяет использовать их в качестве пероральных носителей. В одном из исследований в дендримеры PAMAM, функционализированные фолиевой кислотой (широко используется в качестве вектора для противоопухолевых препаратов) и изотиоцианатом в качестве флуоресцентной метки, включали доксорубин. Полученный комплекс показал высокую эффективность [19].

Большое число работ посвящено разработке лекарственных векторов на основе дендримеров PAMAM для доставки таких противоопухолевых препаратов, как флуороурацил [20], гемцитабин [21], берберин [22], таиландепсин А [23], паклитаксел [24], цисплатин [25] и маллоапелта В [26].

Стандартный химиотерапевтический препарат гемцитабин применяют при прогрессирующем раке поджелудочной железы. Одним из недостатков гемцитабина выделяют короткий период его полураспада. Цель большинства исследований, посвященных разработке систем доставки гемцитабина на основе дендримера, — получение эффективной, наименее токсичной системы для лечения онкологических заболеваний [27].

Изохинолиновый алкалоид берберин (BBR), относящийся к протоберберинам, используют в традиционной медицине для лечения таких заболеваний, как диабет 2-го типа и гиперхолестеринемия. Так как BBR ингибирует рост раковых клеток и индуцирует апоптоз, его применяют и при терапии онкологических заболеваний. Разработан комплекс дендримера PAMAM и BBR и исследована его противоопухолевая активность на клетки рака молочной железы человека MCF-7 и MDA-MB-468 [22, 28]. Система PAMAM-BBR показала более высокий противоопухолевый эффект по сравнению со свободным BBR. Ковалентное сшивание BBR с аминок группами дендримера позволило увеличить включение препарата и даже улучшить его противоопухолевые эффекты. Снижалась гемолитическая токсичность и гипогликемические эффекты BBR.

Продемонстрирована также возможность использования трастузумаба в комплексе с дендримером PAMAM, связанного с паклитакселом или доцетакселом в

целях специфического воздействия на SKBR3 HER-2-позитивные клетки. Более того, полученные конъюгаты продемонстрировали более высокую токсичность по отношению к HER-2-положительным клеткам рака молочной железы человека по сравнению со свободным лекарственным средством или конъюгатом PAMAM-трастузумаб [29].

Противоопухолевый препарат цис-дихлордиаминплатина(II) (цисплатин) проявляет противоопухолевую активность, связывая ДНК посредством внутривольных перекрестных связей с d(GpG) (dG = дезоксигуанозин) и с d(ApG) (dA = дезоксиаденозин), что нарушает репликацию и транскрипцию ДНК и вызывает гибель клеток. Цисплатин очень эффективен при лечении многих солидных опухолей, включая рак яичников. Тем не менее его эффективность ограничена не только тем, что опухоли становятся невосприимчивыми к лечению цисплатином, но и появлением системных побочных эффектов, таких как нефротоксичность и нейротоксичность [25]. Комплексы PAMAM-цисплатин показали большую эффективность на всех клеточных линиях рака яичников (даже устойчивых к цисплатину) по сравнению со свободным цисплатином. Комплексы дендримера PAMAM четвертого поколения с цисплатином показали образование аддуктов ДНК, повышенную экспрессию апоптотических генов и высокую активность каспазы в сочетании с улучшенной цитотоксичностью в различных клеточных линиях, устойчивых к цисплатину [30].

Генистеин 4,5,7-тригидроксиизофлавонол, присутствующий в сое и нуте, обладает широким спектром физиологических и фармакологических функций. Известно, что он тормозит рост клеток меланомы человека при переходе G₂/M и, как установлено, ингибирует разрывы нитей ДНК, опосредованные H₂O₂/Cu(II), действуя как прямой поглотитель активных форм кислорода с группой OH в положении C-4, ответственной за его антиоксидантную активность [31].

Связывание ПЕГилированного дендримера PAMAM четвертого и пятого поколений и противоракового препарата 5-фторурацила (5FU) позволило снизить потери при доставке препарата, а также снизить его гемолитическую токсичность [20]. Полное насыщение дендримера PAMAM-NH₂ четвертого поколения наступало при 90 молекулах препарата. В работе [32] было предложено повысить синергическую противоопухолевую эффективность путем разработки системы совместной доставки генного вектора miR-205 и целевого препарата 5FU с помощью ацетилированного PAMAM, конъюгированного с LHRH-пептидом (LHRH-G5.0NHAC). Затем оптимизированную систему совместной доставки оценивали на предмет синергического противоопухолевого эффекта *in vitro* и *in vivo*.

Известно, что фолатные рецепторы (FR) экспрессируются в большом количестве во многих типах опухолевых клеток (например, карциноме молочной железы) [33]. Модифицированные полиэтиленгликолем дендримеры PAMAM четвертого поколения были функционализированы фолиевой кислотой (FA). Затем в комплекс включили 5FU и ^{99m}Tc (технеций-99 м) и получили новый комплекс ПЭГ-PAMAM G4-FA-5FU-^{99m}Tc. При этом FA-специфичный комплекс показал высокую эффективность проникновения в клетки рака молочной железы по сравнению с другими наноносителями и нормальными клетками.

В одном из исследований дендример PAMAM использовали для совместной доставки антисмыслового

олигонуклеотида miR-21 (as-miR-21) и 5FU для лечения глиобластомы человека и повышения цитотоксичности антисмысловой терапии 5FU [34]. Антисмысловая терапия основана на выключении синтеза белка, участвующего в развитии заболевания, за счет ингибирования трансляции его мРНК с помощью комплементарных ей антисмысловых олигонуклеотидов.

Описана система доставки гемцитабина на основе дендримера PAMAM с ядром из ПЭГ, содержащая в своем составе группы анионных карбоновых кислот, модифицированные цепями ПЭГ с одновременной конъюгацией данных цепей с антителами против Flt1 [35]. Flt1 известен как рецептор 1 фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), способствующего ангиогенезу при различных гистоморфологических видах рака. Включение в данную систему гемцитабина позволило повысить его эффективность в снижении опухолевой нагрузки в модели рака поджелудочной железы с ксенотрансплантатом. Данная система доставки гемцитабина изменила также динамику роста миелоидных клеток и уменьшила их число в костном мозге.

Еще одно важное применение дендримеров — использование векторов для адресной доставки противоопухолевых препаратов. К таким векторам относят моноклональные антитела и опухоеспецифичные белки, которые могут распознавать и связывать опухоеспецифичные антигены. Многообещающим объектом для использования в качестве вектора адресной доставки противоопухолевых препаратов можно назвать фолиевую кислоту. Рецептор фолиевой кислоты локализуется на клеточных мембранах большинства опухолей (карциномы, глиомы). После связывания с рецептором комплекс дендримера и препарата посредством рецепторопосредованного эндоцитоза проникает в клетку и высвобождает препарат.

Противовирусные препараты

Вирусные заболевания являются одной из важнейших медицинских и социальных проблем последних двух столетий. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, некоторые острые вирусные инфекции ежегодно уносят жизни до 14 млн человек по всему миру. Вирусы — это неклеточная форма жизни, способная инфицировать живые организмы, проникая через эпителий желудочно-кишечного тракта (энтеровирус, аденовирус), эпителий респираторного тракта (риновирус), кожные покровы (вирус папилломы, ветряная оспа), слизистые оболочки, в ходе гемотрансфузий, трансплантации органов, грудного вскармливания, трансплацентарно.

Среди основных требований к новым противовирусным средствам при их разработке — способность избирательно подавлять определенный этап репродукции вируса (не оказывая при этом влияния на процессы жизнедеятельности других клеток организма); высокая биодоступность, поддерживающая эффективную концентрацию препарата в клетках-мишенях, для излечения и противодействия развитию лекарственной устойчивости.

Включение противовирусных препаратов в дендримеры позволяет обеспечить целевую доставку в органы мишени и пролонгировать действие лекарственных средств, что в свою очередь обеспечивает эффективность лекарственной терапии. Среди противовирусных препаратов наиболее распространены производные интерферонов, ингибиторы вирусной РНК, а также ферментов (нейраминидаза),

обеспечивающих высвобождение новых вирионов. Формированием комплексов интерферонов с дендримерами ученые занимаются не первый год. Был получен комплекс аргинин-модифицированного дендримера PAMAM интерферона бета для лечения глиобластомы, который затем исследовали на мышах [36]. В другой работе авторам удалось получить трансдермальную систему доставки на основе дендримера PAMAM и интерферон-регуляторного фактора 3 (IFN 3).

В литературе имеются единичные указания на создание комплекса дендримера с противовирусным препаратом, например ацикловиром [37].

Дендримеры PAMAM и COVID-19

Можно выделить пять классов лекарственных препаратов, которые применяют в стандартной терапии COVID-19: противовоспалительные (неспецифические противовоспалительные препараты), кортикостероиды для системного использования (глюкокортикостероиды), витамины, противовирусные и антикоагулянты. Адресная доставка позволяет снизить системное воздействие лекарственных препаратов на организм, увеличить их биодоступность, снизить дозу и токсическую нагрузку на органы, обеспечивающие элиминацию препарата из организма.

Комбинированная лекарственная терапия при помощи систем доставки является одним из перспективных направлений в лечении осложненных форм течения COVID-19. Она позволяет не только снизить дозировку вводимых препаратов, но и одновременно достигнуть нескольких терапевтических целей. Например, терапия воспалительных проявлений в легких при COVID-19 включает в себя применение неспецифических противовоспалительных, противовирусных препаратов, кортикостероидов и антикоагулянтов. Данные препараты вводят парентерально и они действуют системно, что значительно увеличивает число побочных эффектов и ятрогенных осложнений от их применения.

Противовирусные препараты при лечении COVID-19

Известно, что противовирусной активностью (вирус герпеса (HSV) и гриппа) обладают и сами дендримеры-катионы PAMAM [38]. Катионные дендримеры с группами NH₂ и OH взаимодействовали с отрицательно заряженной оболочкой вируса MERS-CoV, блокируя тем самым вирус [39]. Комплексы 3'-сиаллактозы или 6'-сиаллиллактозы и полиамидаминового дендримера первого поколения были исследованы на противовирусную активность против различных штаммов вируса гриппа [40]. В исследовании отмечено, что комплексы предотвращали проникновение вируса в клетки. На основании анализа данных ингибирования геммоглютинации установлено, что вирусы гриппа человека и вирусы гриппа свиного происхождения подвергались ингибированию (6SL)-конъюгированными дендримерами PAMAM и в меньшей степени (3SL)-конъюгированными дендримерами PAMAM.

Одним из органов-мишеней, поражаемых новой коронавирусной инфекцией, является головной мозг. Основной проблемой в создании терапевтических доз лекарственных препаратов является доставка препарата в головной мозг из-за сложности прохождения ими гематоэнцефалического барьера. Поэтому перспективна разработка систем доставки препарата к патологическому

очагу, преодолевающих физиологические барьеры организма и высвобождающих его в терапевтической дозе в пораженной вирусом ткани.

Противовоспалительные препараты при лечении COVID-19

В основе возникновения тяжелых осложнений после новой коронавирусной инфекции лежит развитие системной воспалительной реакции организма с чрезмерной выработкой цитокинов. Фактор некроза опухоли альфа (TNF α) играет центральную роль в большинстве воспалительных заболеваний легких (таких как хроническая обструктивная болезнь легких, астма, острый респираторный дистресс-синдром и острое повреждение легких). TNF α теоретически является перспективной мишенью для терапии против острого и хронического воспаления легких на основе siРНК. Авторы одного из исследований использовали дендримеры PAMAM третьего поколения для доставки в легкие siРНК, нацеленной на TNF α [41]. Эффективность и безопасность полученного комплекса (дендриплекса) изучали на модели острого воспаления легких у мышей. Показано, что дендриплексы обеспечивали эффективную доставку, высокую эффективность трансфекции и высокое поглощение макрофагами RAW264.7.

Описана система доставки оксигеназы гема 1 (НО-1) на основе комплекса дендримера PAMAM второго поколения и дексаметазона для лечения ишемического инсульта [42]. НО-1 является антиоксидантным ферментом, оказывающим противовоспалительное и иммуномодулирующее действие на организм. Противовоспалительный кортикостероидный препарат дексаметазон широко используют для лечения различных острых воспалительных заболеваний. В частности, его применяют для облегчения отека мозга при ишемическом инсульте. Следовательно, комбинированная доставка гена НО-1 и дексаметазона может оказывать аддитивное влияние на ишемизированные структуры головного мозга.

Муколитический отхаркивающий противовоспалительный препарат N-ацетилцистеин применяют при инфекционных и респираторных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей. Выявлена эффективность конъюгатов анионного дендримера PAMAM-COOH и N-ацетилцистеин (NAC) при лечении нейровоспалений [43]. Антиоксидантные и противовоспалительные эффекты конъюгата PAMAM-(COOH)-(NAC) оценивали на микроглиальных клетках *in vitro*. На примере комплекса дендримера PAMAM и NAC было зафиксировано увеличение антиоксидантной активности NAC по сравнению со свободным препаратом [44]. Кроме того, на клетках микроглии (резидентные макрофаги центральной нервной системы) исследовали цитотоксичность, поглощение клетками и эффективность системы доставки. Клеточное поглощение дендримеров было стремительным, с четко выраженной скоростью высвобождения препарата.

Доставка комплекса дендримера PAMAM и метилпреднизолона в легкие — это перспективное направление в лекарственной терапии COVID-19. При выборе дендримера PAMAM четвертого поколения в качестве носителя для метилпреднизолона было продемонстрировано, что после интраназального введения раствора с комплексом дендример оставался в легком в течение пяти дней [45]. Повторные ежедневные введения в течение следующих пяти дней показали, что комплекс не вызывал каких-либо наблюдаемых неспецифических воспалительных реакций в легких.

Известно, что течение COVID-19 может сопровождать агрессивный воспалительный ответ с активным выбросом воспалительных цитокинов. Такая реакция носит название цитокинового шторма. Это неконтролируемый гиперактивный иммунный ответ на инфицирование вирусом SARS-CoV-2, приводящий к обширному поражению легочной ткани в сочетании с полиорганной недостаточностью. Цитокиновый шторм — одна из основных причин гибели пациентов с COVID-19. Для купирования данного патологического состояния в клинической практике применяют иммунодепрессанты в виде рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к рецепторам интерлейкина ИЛ-6 и ИЛ-1: тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб, олокизумаб, канакинумаб. Разработка целевой доставки данных препаратов в зону воспаления является перспективным направлением в лечении осложненных форм течения новой коронавирусной инфекции.

Антикоагулянты при лечении COVID-19

Одним из грозных осложнений течения COVID-19 является развитие внутрисосудистого тромбообразования. Поэтому в клиническом стандарте лечения всегда присутствуют лекарственные препараты, угнетающие активность коагуляционного гемостаза и препятствующие образованию тромбов. Дендримеры PAMAM могут быть применены в качестве противотромбозного средства при антикоагулянтной терапии [19]. Соединения четвертого и пятого поколений, модифицированные аргинином и фолиевой кислотой с кумарин-3-карбоксильной кислотой, показали хороший противотромбозный эффект, высокую гемосовместимость и стабильность. Предложено использовать для лечения венозных тромбозов комплекс дендримера PAMAM и эноксапарина, показавший свою эффективность в экспериментах на мышах [46].

Комплексы PAMAM дендримера с гепарином, одним из наиболее известных антикоагулянтов, могут быть сформированы как путем включения препарата внутрь дендримера, так и за счет электростатического взаимодействия с функциональными группами. Известно, что комплекс дендримера и гепарина, полученный за счет электростатических взаимодействий, увеличивает биосовместимость самого дендримера, а также снижает цитотоксичность [47]. Дендример PAMAM третьего поколения использовали для доставки эноксапарина в легкие, что в итоге привело к предотвращению тромбообразования в кровеносных сосудах [48].

Иммунобиологические препараты

С тех пор как терапия интерферирующей РНК показала эффективность при лечении новой коронавирусной инфекции, вырос интерес к разработке вакцин на основе siРНК и mРНК. Ингаляционное введение комплекса дендримера PAMAM и siРНК может обеспечить гораздо более специфичную и безопасную терапию при лечении COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что интерес к разработке систем доставки с использованием дендримеров различных классов будет увеличиваться с каждым годом. Поэтому совершенствование методов доставки уже зарегистрированных лекарственных средств, применяемых в стандартах лечения, видится перспективным направлением современной фармакологии.

Перспективность определяется целевым воздействием на органы мишени, созданием высоких терапевтических концентраций лекарственных препаратов в очаге поражения, а также снижением побочных эффектов и осложнений от проводимого лечения. В настоящее время многие из препаратов на основе дендримеров уже доступны коммерчески и разрешены к клиническому применению.

Особый интерес научное сообщество уделяет разработке систем доставки не только для борьбы с

онкологической патологией, но и с COVID-19. Осенью 2020 г. компания *Starpharma* объявила о завершении тестирования назального спрея против SARS-CoV-2 на основе SPL7013 дендримера. SPL7013 четвертого поколения состоит из двухвалентного ядра бензилгидриламида, выходящих из ядра ветвей L-лизина с 32 поверхностными группами нафталинсульфоокислоты (DNAA), которые придают поверхности дендримера гидрофобность и высокий анионный заряд [49].

Литература

- Kharwade R, More S, Warokar A, Agrawal P, Mahajan N. Starburst PAMAM dendrimers: Synthetic approaches, surface modifications, and biomedical applications. *Arabian Journal of Chemistry*. 2020; 13 (7): 6009–39.
- Abedi-Gaballu F, Dehghan G, Ghaffari M, Yekta R, Abbaspour-Ravasjani S, et al. PAMAM dendrimers as efficient drug and gene delivery nanosystems for cancer therapy. *Applied materials today*, 2018; 12: 177–90.
- Hannon G, Lysaght J, Liptrott NJ, Prina-Mello A. Immunotoxicity considerations for next generation cancer nanomedicines. *Advanced Science*. 2019; 6 (19): 1900133.
- Fox LJ, Richardson RM, Briscoe WH. PAMAM dendrimer — cell membrane interactions. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2018; 257: 1–18.
- Florendo M, Figacz A, Srinageshwar B, Sharma A, Swanson D, et al. Use of Polyamidoamine Dendrimers in Brain Diseases. *Molecules*. 2018; 23: 2238.
- Igartúa DE, Martínez CS, Temprana CF, Alonso S del V, Jimena Prieto M. PAMAM dendrimers as a carbamazepine delivery system for neurodegenerative diseases: A biophysical and nanotoxicological characterization. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018; 544 (1): 191–202.
- Yan C, Gu J, Lv Y, Shi W, Wang Y, et al. Caproyl-Modified G2 PAMAM Dendrimer (G2-AC) Nanocomplexes Increases the Pulmonary Absorption of Insulin. *AAPS PharmSciTech*. 2019; 20: 298.
- Xie H, Li L, Sun Y, Wang Y, Gao S, et al. An Available Strategy for Nasal Brain Transport of Nanocomposite Based on PAMAM Dendrimers via In Situ Gel. *Nanomaterials*. 2019; 9 (2): 147.
- Alberto RFR, Martiniano B, Saúl RH, Jazmín GM, Mara GS, et al. In silico and in vivo studies of gp120-HIV-derived peptides in complex with G4-PAMAM dendrimers. *RSC Advances*. 2020; 10 (35): 20414–26.
- Kheraldine H, Rachid O, Habib AM, Moustafa A-E, Benter IF, et al. Emerging innate biological properties of nano-drug delivery systems: A focus on PAMAM dendrimers and their clinical potential. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021; 178: 113908.
- Thiagarajan G, Sadekar S, Greish K, Ray A, Ghandehari H. Evidence of oral translocation of anionic G6.5 dendrimers in mice. *Molecular pharmaceutics*. 2013; 10 (3): 988–98.
- Бахрушина Е. О., Анурова М. Н., Демина Н. Б., Лапик И. В., Тураева А. Р., и др. Системы доставки офтальмологических препаратов (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020; 10 (1): 57–66.
- Prajapati SK, Jain A. Dendrimers for Advanced Drug Delivery. In *Advanced Biopolymeric Systems for Drug Delivery*. Eds: Springer, Cham. 2020; 339–60.
- Wang J, Williamson GS, Lancina III MG, Yang H. Mildly cross-linked dendrimer hydrogel prepared via aza-Michael addition reaction for topical brimonidine delivery. *Journal of biomedical nanotechnology*. 2017; 13 (9): 1089–96.
- Belamkar A, Harris A, Zukerman R, Siesky B, Oddone F, et al. Sustained release glaucoma therapies: Novel modalities for overcoming key treatment barriers associated with topical medications. *Annals of Medicine*. 2022; 54 (1): 343–58.
- Liko F, Hindre F, Fernandez-Megia E. Dendrimers as innovative radiopharmaceuticals in cancer radionanotherapy. *Biomacromolecules*. 2016; 17 (10): 3103–14.
- Jinhe Z, Ruimin W, Jianqiu Z, Yongming C, Wang X, et al. RGDyC peptide-Modified PAMAM Dendrimer Conjugates Labeled with Radionuclide¹³¹I for SPECT Imaging and Radiotherapy of Lung Carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019; 60 (1): 1056.
- Marcinkowska M, Sobierajska E, Stanczyk M, Janaszewska A, Chworos A, et al. Conjugate of PAMAM Dendrimer, Doxorubicin and Monoclonal Antibody—Trastuzumab: The New Approach of a Well-Known Strategy. *Polymers*. 2018; 10: 187.
- Araújo R, Santos S, Igne Ferreira E, Giarolla J. New Advances in General Biomedical Applications of PAMAM Dendrimers. *Molecules*. 2018; 23 (11): 2849–76.
- Bhadra D, Bhadra S, Jain S, Jain NK. A PEGylated dendritic nanoparticulate carrier of fluorouracil. *Int J Pharm*. 2003; 257 (1–2): 111–24.
- Surekha B, Kommana NS, Dubey SK, Kumar AP, Shukla R, et al. PAMAM dendrimer as a talented multifunctional biomimetic nanocarrier for cancer diagnosis and therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2021; 204: 111837.
- Gupta L, Sharma AK, Gothwal A, Khan MS, Khinchi MP, et al. Dendrimer encapsulated and conjugated delivery of berberine: A novel approach mitigating toxicity and improving in vivo pharmacokinetics. *International journal of pharmaceutics*. 2017; 528 (1–2): 88–99.
- Chen G, Jaskula-Sztul R, Harrison A, Dammalapati A, Xu W, et al. KE108-conjugated unimolecular micelles loaded with a novel HDAC inhibitor thailandepsin-A for targeted neuroendocrine cancer therapy. *Biomaterials*. 2016; 97: 22–33.
- Srivastava A, Tripathi PK. PAMAM dendrimer-vitamin conjugate for delivery of paclitaxel as anticancer agent. *International Journal of Green Pharmacy*, 2020; 14 (4): 360–6.
- Xu X, Li Y, Lu X, Sun Y, Luo J, et al. Glutaryl polyamidoamine dendrimer for overcoming cisplatin-resistance of breast cancer cells. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2018; 18 (10): 6732–9.
- Le PN, Pham DC, Nguyen DH, Tran NQ, Dimitrov V, et al. Poly (N-isopropylacrylamide)-functionalized dendrimer as a thermosensitive nanoplatfor for delivering malloapelta B against HepG2 cancer cell proliferation. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*. 2017; 8 (2): 025014.
- Parsian M, Mutlu P, Yalcin S, Tezcaner A, Gunduz U. Half generations magnetic PAMAM dendrimers as an effective system for targeted gemcitabine delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016; 515 (1–2): 104–13.
- Majidzadeh H, Araj-Khodaei M, Ghaffari M, Torbati M, Dolatabadi JEN, et al. Nano-based delivery systems for berberine: A modern anticancer herbal medicine. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020; 194: 111188.
- Marcinkowska M, Stanczyk M, Janaszewska A, Gajek A, Ksiezak M, et al. Molecular Mechanisms of Antitumor Activity of PAMAM Dendrimer Conjugates with Anticancer Drugs and a Monoclonal Antibody. *Polymers*. 2019; 11 (9): 1422.
- Yellepeddi VK, Kumar A, Maher DM, Chauhan SC, Vangara KK, et al. Biotinylated PAMAM dendrimers for intracellular delivery of cisplatin to ovarian cancer: role of SMVT. *Anticancer research*. 2011; 31 (3): 897–906.
- Chanphai P, Tajmir-Riahi HA. Encapsulation of micronutrients

- resveratrol, genistein, and curcumin by folic acid-PAMAM nanoparticles. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2018; 449 (1): 157–66.
32. Tang Q, Liu D, Chen H, He D, Pan W, et al. Functionalized PAMAM-Based system for targeted delivery of miR-205 and 5-fluorouracil in breast cancer. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022; 67: 102959.
 33. Narmani A, Arani MAA, Mohammadnejad J, Vaziri AZ, Solymani S, et al. Breast tumor targeting with PAMAM-PEG-5FU-99mTc as a new therapeutic nanocomplex: in in-vitro and in-vivo studies. *Biomedical Microdevices*. 2020; 22 (2): 1–13.
 34. Ren Y, Kang CS, Yuan XB, Zhou X, Xu P, et al. Co-delivery of as-miR-21 and 5-FU by poly (amidoamine) dendrimer attenuates human glioma cell growth in vitro. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2010; 21 (3): 303–14.
 35. Yoyen-Ermis D, Ozturk-Atar K, Kursunel MA, Aydin C, Ozkazanc D, et al. Tumor-induced myeloid cells are reduced by gemcitabine-loaded PAMAM dendrimers decorated with anti-Flt1 antibody. *Molecular pharmaceutics*. 2018; 15 (4): 1526–33.
 36. Bai CZ, Choi S, Nam K, An S, Park JS. Arginine modified PAMAM dendrimer for interferon beta gene delivery to malignant glioma. *International journal of pharmaceutics*. 2013; 445 (1–2): 79–87.
 37. Chauhan AS. Dendrimers for drug delivery. *Molecules*. 2018; 23 (4): 938.
 38. Bourne N, Stanberry LR, Kern ER, Holan G, Matthews B, et al. Dendrimers, a new class of candidate topical microbicides with activity against herpes simplex virus infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000; 44 (9): 2471–4.
 39. Vahedifard F, Chakravarthy K. Nanomedicine for COVID-19: The role of nanotechnology in the treatment and diagnosis of COVID-19. *Emergent materials*. 2021; 4 (1): 75–99.
 40. Günther SC, Maier JD, Vetter J, Podvalnyy N, Khanzhin N, et al. Antiviral potential of 3'-sialyllactose-and 6'-sialyllactose-conjugated dendritic polymers against human and avian influenza viruses. *Scientific reports*. 2020; 10 (1): 1–9.
 41. Bohr A, Tsapis N, Foged C, Andreadou I, Yang M, et al. Treatment of acute lung inflammation by pulmonary delivery of anti-TNF- α siRNA with PAMAM dendrimers in a murine model. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2020; 156: 114–120.
 42. Jeon P, Choi M, Oh J, Lee M. Dexamethasone-Conjugated Polyamidoamine Dendrimer for Delivery of the Heme Oxygenase-1 Gene into the Ischemic Brain. *Macromolecular Bioscience*. 2015; 15 (7): 1021–8.
 43. Wang B, Navath RS, Romero R, Kannan S, Kannan R. Anti-inflammatory and anti-oxidant activity of anionic dendrimer-N-acetyl cysteine conjugates in activated microglial cells. *International journal of pharmaceutics*. 2009; 377 (1–2): 159–68.
 44. Kurtoglu YE, Navath RS, Wang B, Kannan S, Romero R, et al. Poly (amidoamine) dendrimer-drug conjugates with disulfide linkages for intracellular drug delivery. *Biomaterials*. 2009; 30 (11): 2112–21.
 45. Inapagolla R, Guru BR, Kurtoglu YE, Gao X, Lieh-Lai M, et al. In vivo efficacy of dendrimer-methylprednisolone conjugate formulation for the treatment of lung inflammation. *International journal of pharmaceutics*. 2010; 399 (1–2): 140–7.
 46. Vaidya A, Jain S, Pathak K, Pathak D. Dendrimers: Nanosized multifunctional platform for drug delivery. *Drug Delivery Letters*. 2018; 8 (1): 3–19.
 47. Thanh VM, Nguyen TH, Tran TV, Ngoc UTP, Ho MN, et al. Low systemic toxicity nanocarriers fabricated from heparin-mPEG and PAMAM dendrimers for controlled drug release. *Materials Science and Engineering: C*. 2018; 82: 291–8.
 48. Pandey P, Mehta M, Shukla S, Wadhwa R, Singhvi G, et al. Emerging nanotechnology in chronic respiratory diseases. *Nanofabrications in Human Health*. 2020: 449–68.
 49. Paull JRA, Luscombe CA, Castellarnau A, Heery GP, Bobardt MD, Gallay PA. Protective Effects of Astodimer Sodium 1% Nasal Spray Formulation against SARS-CoV-2 Nasal Challenge in K18-hACE2 Mice. *Viruses*. 2021; 13: 1656.

References

1. Kharwade R, More S, Warokar A, Agrawal P, Mahajan N. Starburst PAMAM dendrimers: Synthetic approaches, surface modifications, and biomedical applications. *Arabian Journal of Chemistry*. 2020; 13 (7): 6009–39.
2. Abedi-Gaballu F, Dehghan G, Ghaffari M, Yekta R, Abbaspour-Ravasjani S, et al. PAMAM dendrimers as efficient drug and gene delivery nanosystems for cancer therapy. *Applied materials today*. 2018; 12: 177–90.
3. Hannon G, Lysaght J, Liptrott NJ, Prina-Mello A. Immunotoxicity considerations for next generation cancer nanomedicines. *Advanced Science*. 2019; 6 (19): 1900133.
4. Fox LJ, Richardson RM, Briscoe WH. PAMAM dendrimer — cell membrane interactions. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2018; 257: 1–18.
5. Florendo M, Figacz A, Srinageshwar B, Sharma A, Swanson D, et al. Use of Polyamidoamine Dendrimers in Brain Diseases. *Molecules*. 2018; 23: 2238.
6. Igartúa DE, Martínez CS, Temprana CF, Alonso S del V, Jimena Prieto M. PAMAM dendrimers as a carbamazepine delivery system for neurodegenerative diseases: A biophysical and nanotoxicological characterization. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018; 544 (1): 191–202.
7. Yan C, Gu J, Lv Y, Shi W, Wang Y, et al. Caproyl-Modified G2 PAMAM Dendrimer (G2-AC) Nanocomplexes Increases the Pulmonary Absorption of Insulin. *AAPS PharmSciTech*. 2019; 20: 298.
8. Xie H, Li L, Sun Y, Wang Y, Gao S, et al. An Available Strategy for Nasal Brain Transport of Nanocomposite Based on PAMAM Dendrimers via In Situ Gel. *Nanomaterials*. 2019; 9 (2): 147.
9. Alberto RFR, Martiniano B, Saúl RH, Jazmín GM, Mara GS, et al. In silico and in vivo studies of gp120-HIV-derived peptides in complex with G4-PAMAM dendrimers. *RSC Advances*. 2020; 10 (35): 20414–26.
10. Kheraldine H, Rachid O, Habib AM, Moustafa A-E, Benter IF, et al. Emerging innate biological properties of nano-drug delivery systems: A focus on PAMAM dendrimers and their clinical potential. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021; 178: 113908.
11. Thiagarajan G, Sadekar S, Greish K, Ray A, Ghandehari H. Evidence of oral translocation of anionic G6.5 dendrimers in mice. *Molecular pharmaceutics*. 2013; 10 (3): 988–98.
12. Baxrushina EO, Anurova MN, Demina NB, Lapik IV, Turaeva AR, i dr. Sistemy dostavki oftal'mologicheskix preparatov (obzor). *Razrabotka i registraciya lekarstvennyx sredstv*. 2020; 10 (1): 57–66. Russian.
13. Prajapati SK, Jain A. Dendrimers for Advanced Drug Delivery. In *Advanced Biopolymeric Systems for Drug Delivery*. Eds: Springer, Cham. 2020; 339–60.
14. Wang J, Williamson GS, Lancina III MG, Yang H. Mildly cross-linked dendrimer hydrogel prepared via aza-Michael addition reaction for topical brimonidine delivery. *Journal of biomedical nanotechnology*. 2017; 13 (9): 1089–96.
15. Belamkar A, Harris A, Zukerman R, Siesky B, Oddone F, et al. Sustained release glaucoma therapies: Novel modalities for overcoming key treatment barriers associated with topical medications. *Annals of Medicine*. 2022; 54 (1): 343–58.
16. Liko F, Hindre F, Fernandez-Megia E. Dendrimers as innovative radiopharmaceuticals in cancer radionanotherapy. *Biomacromolecules*. 2016; 17 (10): 3103–14.
17. Jinhe Z, Ruimin W, Jianqiu Z, Yongming C, Wang X, et al. RGDyC peptide-Modified PAMAM Dendrimer Conjugates Labeled with Radionuclide¹³¹I for SPECT Imaging and Radiotherapy of Lung Carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019; 60 (1): 1056.
18. Marcinkowska M, Sobierajska E, Stanczyk M, Janaszewska A, Chworos A, et al. Conjugate of PAMAM Dendrimer, Doxorubicin and Monoclonal Antibody—Trastuzumab: The New Approach of a Well-Known Strategy. *Polymers*. 2018; 10: 187.

19. Araújo R, Santos S, Igne Ferreira E, Giarolla J. New Advances in General Biomedical Applications of PAMAM Dendrimers. *Molecules*. 2018; 23 (11): 2849–76.
20. Bhadra D, Bhadra S, Jain S, Jain NK. A PEGylated dendritic nanoparticulate carrier of fluorouracil. *Int J Pharm*. 2003; 257 (1–2): 111–24.
21. Surekha B, Kommana NS, Dubey SK, Kumar AP, Shukla R, et al. PAMAM dendrimer as a talented multifunctional biomimetic nanocarrier for cancer diagnosis and therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2021; 204: 111837.
22. Gupta L, Sharma AK, Gothwal A, Khan MS, Khinchi MP, et al. Dendrimer encapsulated and conjugated delivery of berberine: A novel approach mitigating toxicity and improving in vivo pharmacokinetics. *International journal of pharmaceutics*. 2017; 528 (1–2): 88–99.
23. Chen G, Jaskula-Sztul R, Harrison A, Dammalapati A, Xu W, et al. KE108-conjugated unimolecular micelles loaded with a novel HDAC inhibitor thailandepsin-A for targeted neuroendocrine cancer therapy. *Biomaterials*. 2016; 97: 22–33.
24. Srivastava A, Tripathi PK. PAMAM dendrimer-vitamin conjugate for delivery of paclitaxel as anticancer agent. *International Journal of Green Pharmacy*, 2020; 14 (4): 360–6.
25. Xu X, Li Y, Lu X, Sun Y, Luo J, et al. Glutaryl polyamidoamine dendrimer for overcoming cisplatin-resistance of breast cancer cells. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2018; 18 (10): 6732–9.
26. Le PN, Pham DC, Nguyen DH, Tran NQ, Dimitrov V, et al. Poly (N-isopropylacrylamide)-functionalized dendrimer as a thermosensitive nanoplatform for delivering malloapelta B against HepG2 cancer cell proliferation. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*. 2017; 8 (2): 025014.
27. Parsian M, Mutlu P, Yalcin S, Tezcaner A, Gunduz U. Half generations magnetic PAMAM dendrimers as an effective system for targeted gemcitabine delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016; 515 (1–2): 104–13.
28. Majidzadeh H, Araj-Khodaei M, Ghaffari M, Torbati M, Dolatabadi JEN, et al. Nano-based delivery systems for berberine: A modern anticancer herbal medicine. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020; 194: 111188.
29. Marcinkowska M, Stanczyk M, Janaszewska A, Gajek A, Ksiezak M, et al. Molecular Mechanisms of Antitumor Activity of PAMAM Dendrimer Conjugates with Anticancer Drugs and a Monoclonal Antibody. *Polymers*. 2019; 11 (9): 1422.
30. Yellepeddi VK, Kumar A, Maher DM, Chauhan SC, Vangara KK, et al. Biotinylated PAMAM dendrimers for intracellular delivery of cisplatin to ovarian cancer: role of SMVT. *Anticancer research*. 2011; 31 (3): 897–906.
31. Chanphai P, Tajmir-Riahi HA. Encapsulation of micronutrients resveratrol, genistein, and curcumin by folic acid-PAMAM nanoparticles. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2018; 449 (1): 157–66.
32. Tang Q, Liu D, Chen H, He D, Pan W, et al. Functionalized PAMAM-Based system for targeted delivery of miR-205 and 5-fluorouracil in breast cancer. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022; 67: 102959.
33. Narmani A, Arani MAA, Mohammadnejad J, Vaziri AZ, Solymani S, et al. Breast tumor targeting with PAMAM-PEG-5FU-99mTc as a new therapeutic nanocomplex: in in-vitro and in-vivo studies. *Biomedical Microdevices*. 2020; 22 (2): 1–13.
34. Ren Y, Kang CS, Yuan XB, Zhou X, Xu P, et al. Co-delivery of as-miR-21 and 5-FU by poly (amidoamine) dendrimer attenuates human glioma cell growth in vitro. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2010; 21 (3): 303–14.
35. Yoyen-Ermis D, Ozturk-Atar K, Kursunel MA, Aydin C, Ozkazanc D, et al. Tumor-induced myeloid cells are reduced by gemcitabine-loaded PAMAM dendrimers decorated with anti-Flt1 antibody. *Molecular pharmaceutics*. 2018; 15 (4): 1526–33.
36. Bai CZ, Choi S, Nam K, An S, Park JS. Arginine modified PAMAM dendrimer for interferon beta gene delivery to malignant glioma. *International journal of pharmaceutics*. 2013; 445 (1–2): 79–87.
37. Chauhan AS. Dendrimers for drug delivery. *Molecules*. 2018; 23 (4): 938.
38. Bourne N, Stanberry LR, Kern ER, Holan G, Matthews B, et al. Dendrimers, a new class of candidate topical microbicides with activity against herpes simplex virus infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000; 44 (9): 2471–4.
39. Vahedifard F, Chakravarthy K. Nanomedicine for COVID-19: The role of nanotechnology in the treatment and diagnosis of COVID-19. *Emergent materials*. 2021; 4 (1): 75–99.
40. Günther SC, Maier JD, Vetter J, Podvalnyy N, Khanzhin N, et al. Antiviral potential of 3'-sialyllactose-and 6'-sialyllactose-conjugated dendritic polymers against human and avian influenza viruses. *Scientific reports*. 2020; 10 (1): 1–9.
41. Bohr A, Tsapis N, Foged C, Andreana I, Yang M, et al. Treatment of acute lung inflammation by pulmonary delivery of anti-TNF- α siRNA with PAMAM dendrimers in a murine model. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2020; 156: 114–120.
42. Jeon P, Choi M, Oh J, Lee M. Dexamethasone-Conjugated Polyamidoamine Dendrimer for Delivery of the Heme Oxygenase-1 Gene into the Ischemic Brain. *Macromolecular Bioscience*. 2015; 15 (7): 1021–8.
43. Wang B, Navath RS, Romero R, Kannan S, Kannan R. Anti-inflammatory and anti-oxidant activity of anionic dendrimer-N-acetyl cysteine conjugates in activated microglial cells. *International journal of pharmaceutics*. 2009; 377 (1–2): 159–68.
44. Kurtoglu YE, Navath RS, Wang B, Kannan S, Romero R, et al. Poly (amidoamine) dendrimer-drug conjugates with disulfide linkages for intracellular drug delivery. *Biomaterials*. 2009; 30 (11): 2112–21.
45. Inapagolla R, Guru BR, Kurtoglu YE, Gao X, Lieh-Lai M, et al. In vivo efficacy of dendrimer-methylprednisolone conjugate formulation for the treatment of lung inflammation. *International journal of pharmaceutics*. 2010; 399 (1–2): 140–7.
46. Vaidya A, Jain S, Pathak K, Pathak D. Dendrimers: Nanosized multifunctional platform for drug delivery. *Drug Delivery Letters*. 2018; 8 (1): 3–19.
47. Thanh VM, Nguyen TH, Tran TV, Ngoc UTP, Ho MN, et al. Low systemic toxicity nanocarriers fabricated from heparin-mPEG and PAMAM dendrimers for controlled drug release. *Materials Science and Engineering: C*. 2018; 82: 291–8.
48. Pandey P, Mehta M, Shukla S, Wadhwa R, Singhvi G, et al. Emerging nanotechnology in chronic respiratory diseases. *Nanoformulations in Human Health*. 2020: 449–68.
49. Paull JRA, Luscombe CA, Castellarnau A, Heery GP, Bobardt MD, Gally PA. Protective Effects of Astodimer Sodium 1% Nasal Spray Formulation against SARS-CoV-2 Nasal Challenge in K18-hACE2 Mice. *Viruses*. 2021; 13: 1656.