

ISSN 1029-8940 (Print)
ISSN 2524-230X (Online)

АГЛЯДЫ
REVIEWS

УДК 577
<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2021-66-4-497-512>

Поступила в редакцию 09.06.2021
Received 09.06.2021

**М. М. Терехова¹, В. М. Абашкин¹, В. А. Жогла¹, И. В. Галец-Буй¹, С. Ж. Лозникова¹,
М. Брышевска², М. Ионов², И. Вацуликова³, Ж.-П. Мажораль⁴, Д. Г. Щербин¹**

¹*Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

²*Лодзьский университет, Лодзь, Польша*

³*Университет имени Я. А. Коменского, Братислава, Словакия*

⁴*Университет Тулузы, Тулуза, Франция*

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОЛИАМИДОАМИННЫХ ДЕНДРИМЕРОВ
И АМФИФИЛЬНЫХ ДЕНДРОНОВ С ЛИПИДНЫМИ МЕМБРАНАМИ**

Аннотация. Полиамидоаминовые (ПАМАМ) дендримеры и амфифильные дендроны представляют собой вид наноматериалов, отличающихся гиперразветвленной структурой полимерных ветвей. В случае дендримеров дендроны ковалентно связаны в центральной фокальной точке. В отсутствие ковалентного связывания амфифильные дендроны с помощью гидрофобных взаимодействий формируют мицеллярные структуры. Данные наночастицы нашли широкое применение в биологии и медицине в качестве контрастных агентов, носителей лекарственных препаратов и генетического материала. Использование их в научной практике требует понимания механизмов взаимодействия с мембранами, которые являются основным препятствием для входа дендримеров в клетку. В данном обзоре обсуждены закономерности взаимодействия дендримеров и амфифильных дендронов с липидными мембранами. Описаны различные модели дендример-мембранных взаимодействий, позволяющие понять особенности вхождения дендримеров и амфифильных дендронов в клетки.

Ключевые слова: полиамидоаминовые дендримеры, амфифильные дендроны, липосомы, клетки, противоопухолевые препараты, антибактериальные агенты, диагностика, генетическая терапия

Для цитирования: Взаимодействие полиамидоаминовых дендримеров и амфифильных дендронов с липидными мембранами / М. М. Терехова [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 497–512. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2021-66-4-497-512>

**Maria M. Terehova¹, Viktor M. Abashkin¹, Victoriya A. Zhogla¹, Inessa V. Halets-Bui¹, Svetlana Zh. Loznikova¹,
Maria Bryszewska², Maksim Ionov², Iveta Waczulikova³, Jean-Pierre Majoral⁴, Dzmitry G. Shcharbin¹**

¹*Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

²*University of Lodz, Lodz, Poland*

³*Comenius University, Bratislava, Slovakia*

⁴*University of Toulouse, Toulouse, France*

**INTERACTION OF POLYAMIDOAMINE DENDRIMERS AND AMPHIPHYLIC DENDRONS
WITH LIPID MEMBRANES**

Abstract. Polyamidoamine (PAMAM) dendrimers and amphiphilic dendrons are one of the types of nanomaterials characterized by a hyperbranched structure of polymer branches. In the case of dendrimers, the dendrons are covalently linked at the central focal point. In the case of amphiphilic dendrons, dendrons are non-covalently linked by hydrophobic interactions, forming micellar structures. These nanoparticles are widely used in biology and medicine as contrast agents, carriers of drugs and genetic material. Their use in scientific practice requires an understanding of the basic mechanisms of their interaction with membranes – the main obstacle to the entry of dendrimers into the cell. This review discusses the regularities of the interaction of dendrimers and amphiphilic dendrons with lipid membranes. Various models of dendrimer-membrane interactions are described as the basis for the penetration of dendrimers and amphiphilic nanoparticles into cells.

Keywords: polyamidoamine dendrimers, amphiphilic dendrons, lipid membranes, cells, antitumor therapeutics, antibacterial agents, diagnostics, genetic therapy

For citation: Terehova M. M., Abashkin V. M., Zhogla V. A., Halets-Bui I. V., Loznikova S. Zh., Bryszewska M., Ionov M., Waczulikova I., Majoral J.-P., Shcharbin Dz. G. Interaction of polyamidoamine dendrimers and amphiphilic dendrons with lipid membranes. *Vesti Natsyonal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya biyalagichnykh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2021, vol. 66, no. 4, pp. 497–512 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2021-66-4-497-512>

Установление закономерностей взаимодействия полиамидаминных (ПАМАМ) дендримеров с липидными мембранами позволяет понять механизмы их вхождения в клетки человека и животных. Чжан и Смит [1] исследовали взаимодействие ПАМАМ дендримеров с везикулами, используя в качестве модели липидного бислоя анионные липидные однослойные везикулы. Изучение влияния нескольких поколений ПАМАМ дендримеров (с 4-й по 7-ю) на стабильность данных везикул показало, что все дендримеры способны разрушать анионные везикулы. Разрушающая способность возрастала с увеличением поколения и сильно зависела от мембранного состава. При этом везикулы из фосфатидилэтаноламина (ФЭ) разрушались практически мгновенно, однако везикулы из фосфатидилхолина (ФХ) и даже смешанные везикулы с высокой долей ФХ были защищены от разрушения. Это объясняет некоторые различия в эффективности трансфекции и цитотоксичности дендримеров, наблюдаемые для разных клеток. Предполагают, что решающее значение имеют две особенности дендримеров: положительный заряд и шаровидная форма. ³¹P-ЯМР эксперименты показали, что дендримеры 7-й поколения действовали как почти сферический поликатионный белок – цитохром с. Кроме того, полилизин, который также является катионным, но линейным, не обладает способностью разрушать мембрану. Основываясь на своих экспериментах, Чжан и Смит сформулировали гипотезу, объясняющую, как действуют дендримеры. Они исключили вариант, когда дендримеры разрушают мембрану, действуя по механизму ионных детергентов. Наружная поверхность крупных дендримеров была слишком плотно упакована, чтобы в нее могли проникнуть фосфолипиды. Авторы предположили, что дендримеры вызывают изгиб мембраны и создают локальную область обратной кривизны, а кроме того, они облегчают смешивание липидов путем электростатической стабилизации этих обратно изогнутых поверхностей. Позже Каронутаисири с соавт. [2] сообщили о взаимодействии ПАМАМ дендримеров с 1-й по 8-ю поколениями с везикулами из ФЭ, показав, что липидный бислой, содержащий ФЭ, подвержен разрушению при инкубации с дендримерами. Напротив, фосфатидилсеринсодержащие липосомы не повреждались при действии на них дендримеров.

Оттавиани с соавт. [3], изучив взаимодействие между ПАМАМ дендримерами и мультимеллярными везикулами из димиристоилфосфатидилхолина (ДМФХ), обнаружили, что дендримеры взаимодействуют с поверхностью мембраны, не нарушая существенно ее свойства. Однако протонированные дендримеры более эффективно взаимодействовали с везикулами, а их высокие поколения вызывали больше повреждений [4]. В присутствии дендримеров подвижность бислоя увеличивалась вблизи полярных головок липидов и оставалась практически неизменной в остальной части цепи. Протонированные дендримеры имели более сильные взаимодействия с везикулами и вызывали набухание структуры везикулы.

Известно, что клеточные мембраны характеризуются неоднородностью состава. Чтобы лучше имитировать эти условия, были получены смешанные везикулы [5], состоящие из ДМФХ и его фосфатидилхолатной соли (ДМФХ-Na), которая представляет собой отрицательно заряженный фосфолипид. Два мембранных спиновых зонда были введены в везикулы для мониторинга изменений внутри бислоя. Один из них был расположен рядом с отрицательно заряженным слоем полярных головок липидов везикул (4-(N, N-диметил-N-пентадецил)-аммоний-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксилиодид), а другой – в липидном гидрофобном слое (5-доксилстеариновые кислоты). Установлено, что дендримеры связываются с поверхностью липосом благодаря взаимодействию между фосфолипидными головками и собственными аминогруппами. Неудивительно, что самые большие изменения наблюдались у протонированных дендримеров. Эти исследования позволили сформулировать модель взаимодействия между везикулами и дендримерами, в соответствии с которой характер этого взаимодействия зависит от числа поколений. Для больших дендримеров липидный бислой изгибается таким образом, что предотвращаются прямые взаимодействия между заряженными группами дендримера и везикулы, тогда как малые и гибкие дендримеры непосредственно взаимодействуют с везикулой, не вызывая таких нарушений в двухслойной форме [3–6].

Мекке и его коллеги [7–10], изучив влияние ПАМАМ дендримеров и тестодендримеров 7-й поколения на липидный бислой, обнаружили различия между ПАМАМ и тестодендримерами,

которые заключались в их разном суммарном поверхностном заряде: первые имели ответвления с концевыми аминокетильными группами, а вторые – разветвленные карбоксильные ответвления. На поверхности слюды образовывался липидный бислой, содержащий ДМФХ, и добавлялись дендримеры в различных концентрациях. Добавление дендримеров привело к образованию отверстий диаметром 15–40 нм. При этом увеличение концентрации ПАМAM 7-й генерации (10, 40, 100 нМ) приводило к постепенному увеличению числа отверстий в липидном бислое. Исследование тестодендримеров, нанесенных на бислой ДМФХ с помощью инъекции, показало, что дендримеры связываются с краями дефектов бислоя. Авторы предположили, что образование отверстий можно объяснить наличием механизма поглощения биомолекул, опосредованного дендримером. Модель механизмов связывания дендримеров различных генераций с липидами наглядно показана на рис. 1.

Только 5-я генерация неацетилованных ПАМAM дендримеров индуцировала значительное образование пор, что соответствовало экспериментальным результатам, которые показали, что неацетилованные дендримеры, в отличие от ацетилованных, расширяют двухслойные отверстия [9]. Кроме того, положительно заряженные дендримеры ПАМAM 5-й генерации удаляли молекулы липидов с краев существующих дефектов бислоя, в то время как нейтральные адсорбировались на краях существующих двухслойных дефектов, не оказывая влияния на бислой [10].

Кинетика взаимодействия ПАМAM дендримеров (2, 4 и 6-й генераций) с нанесенными липидными бислоями 1,2-sn-глицеродимиристоилфосфохолина была изучена Парими с соавт. [10]. Константа скорости разрушения дендримером бислоя (при 1 и 100 нМ) соответствует порядку 6-я>4-я>2-я генерации. Напротив, константа скорости для адсорбции при 10 нМ следует порядку 2-я>4-я>6-я генерации. Атомно-силовая микроскопия подтвердила увеличение дефектов липидного бислоя, образование дырок и адсорбцию на дефекты бислоя или сам бислой, а также на их концентрацию и зависимость от генерации [10].

Клайнерт с соавт. [12, 13], изучив взаимодействие между дендримерами и модельными бислоями с использованием ДСК, установили влияние трех различных типов дендримеров на термотропное поведение малых однослойных везикул из дипальмитоилфосфатидилхолина (ДПФХ) и ДМФХ. Использовали три типа ПАМAM дендримеров 3-й генерации: амино-концевые дендримеры; CN_2 -дендримеры, имеющие поверхностные гексиламидные группы; ПАМAM- $\text{C}_{12}^{50\%}$ дендримеры, обладающие 50 % аминокетильных и 50 % N-(2-гидроксидодецил) групп. Тестируемая концентрация варьировалась от 0,1 до 10 мол. %. Во время нагревания липосомы ДПФХ демонстрировали два эндотермических перехода: широкий предпереход с низкой энтальпией и острый основной переход. Основной переход является следствием превращения гелевой фазы в жидкокристаллическую. Как правило, предпереход был наиболее чувствительным к присутствию дендримеров. Вероятно,

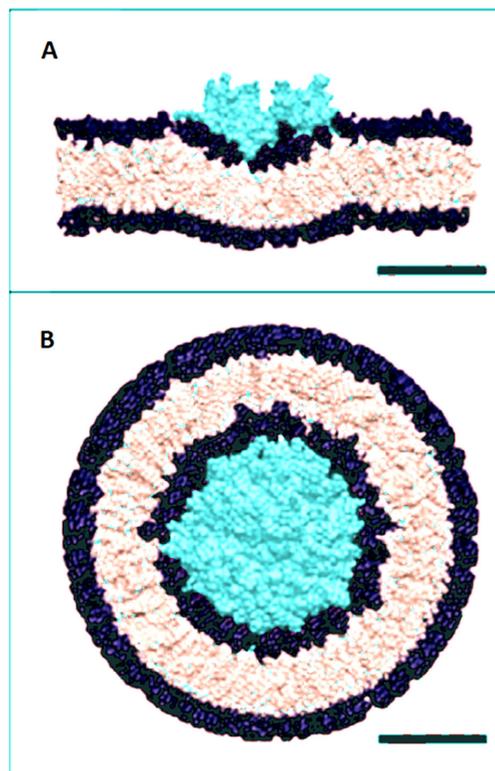


Рис. 1. Модель уплощенного дендримера, связывающегося с бислоем, и модель дендримерных везикул – дендример-липидных комплексов (B). Более крупные дендримеры (генерация >6) были заключены в липиды, тогда как меньшие дендримеры (генерация <6) деформировались относительно бислоя и способствовали кривизне мембраны. Дендримеры 5-й генерации (A) и 7-й генерации (B) изображены бирюзовым цветом, гидрофильные головки липидов – темно-синим, гидрофобные хвосты – светло-розовым (адаптировано из статьи [11])

Fig. 1. Flattened-dendrimer model (A) and dendrimer-encased vesicle model of dendrimer lipid complexes (B). Larger dendrimers (>G6) become encased by a lipid vesicle, while small and medium dendrimers (<G6) flatten over the membrane and induce slight membrane curvature. G5 (A) and G7 (B) are colored cyan, the hydrophilic head groups – navy blue and the hydrophobic tails – light magenta (adapted from [11], copyright American Chemical Society, 2009)

это было следствием того, что дендример встраивался в бислой, вызывая увеличение расстояния между молекулами фосфолипидов и устраняя стерическое взаимодействие головок липидов. Анализ ширины пика на половине высоты позволил определить влияние дендримеров на кооперативность фазового перехода. Наибольшее снижение кооперативности наблюдалось в присутствии ПАМAM-C₁₂^{50%} дендримеров. Вероятно, это было связано с наличием длинных гидроксидодецильных цепей на поверхности дендримеров, которые могли глубоко проникать в гидрофобное ядро бислоя. Многие параметры, например энтальпия предпереходов, менялись после каждого цикла нагрева и охлаждения. Это свидетельствует о том, что дефекты образуются при нескольких изменениях температуры фазового перехода в ДСК, что обеспечивает большее проникновение дендримера в бислой. Пик асимметричного основного перехода указывает на неравномерное распределение молекул дендримера и образование доменов с большим или меньшим содержанием дендримеров. Расположение дендримеров в липидном бислое, а следовательно, и степень изменений в термотропном поведении, которые они вызывали, зависели от типа дендримеров. Гидрофильные ПАМAM дендримеры с концевыми аминогруппами, вероятно, расположены рядом с полярными липидными головками, с которыми они и взаимодействуют. Наличие длинных цепей на поверхности ПАМAM-C₁₂^{50%}, по-видимому, является причиной разрушения бислоя. Дендримеры ПАМAM-CH₃ индуцировали меньшие изменения в структуре бислоя, поскольку, представляя собой плоские эллипсоидные молекулы, они вполне могли размещаться в гидрофобной части бислоя, не вызывая потери целостности.

Ломбардо с соавт. [14] исследовали процессы самосборки смеси заряженных ПАМAM дендримеров и липидов ДПФХ с помощью дзета-потенциала, комбинационного рассеяния света и рентгеновского рассеяния. Молекулярное моделирование между бислоями ДМФХ и ПАМAM дендримерами показано на рис. 2. Цвиттерийонные липосомы ДПФХ показали существенно разное поведение во время взаимодействия с отрицательно заряженными (генерация 2,5) дендримерами с концевыми группами карбоксилата натрия (COO-Na⁺) или положительно заряженными

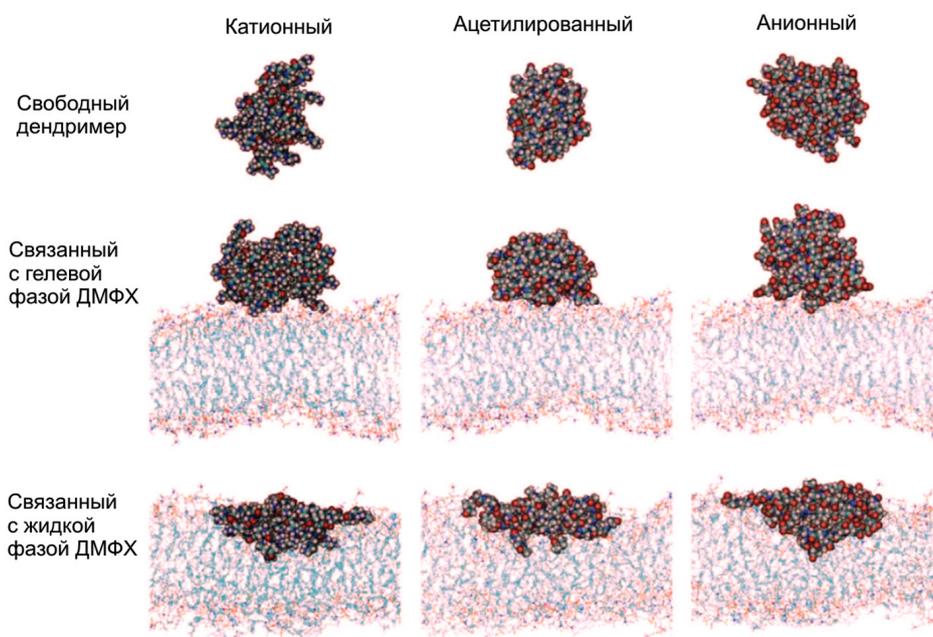


Рис. 2. Молекулярное моделирование между бислоями ДМФХ и ПАМAM дендримерами 3-й генерации с различными концевыми группами, включая катионную (G3-NH₃⁺), нейтральную (G3-Ac) и анионную (G3-COO⁻). Моделирование выявляет различия в морфологии дендримеров, взаимодействующих с гелевыми или жидкими бислоями (адаптировано из статьи [15])

Fig. 2. Snapshots of atomistic MD simulations between DMPC bilayers and G3 PAMAM with various terminal groups including protonated amine (G3-NH₃⁺), neutral acetamide (G3-Ac), and deprotonated carboxylic acid (G3-COO⁻). The simulations reveal the differences in the morphologies of dendrimers interacting with either gel or fluid phase bilayers (adapted from [15], copyright American Chemical Society, 2008)

(генерацыя 3) дендримераў з канцевымі амінагрупамі ($-\text{NH}_2$). Такім образом, атрычаныя рэзультаты сведчаць аб чутлівых узаемадзействах паміж канцамі дендримераў і ліпіднымі малекуламі на паверхні ліпосомы з павышэннем дзэта-патэнцыяла паверхні ліпосом, а таксама ў гідрафобнай абласці бислоев, дзе пранікненне дендримераў вызывае парушэнне іх гідрафобных алкільных цэпей. Аналіз структурнага фактара рентгенавага рассеяння з дапамогай падыходзячай мадэлі для электростатычнага патэнцыяла дендримераў дазваляе ацаніць эфектыўны зарад у 15e для 2,5-й генерацыі і ў 7,6e для ПАМАМ дендримераў 3-й генерацыі. Толькі частка (каля 1/7) гэтага зарада ўносіць уклад у лінейнае звышэнне дзэта-патэнцыяла ліпосом з звышэннем молярнай долі ПАМАМ/ДПФХ [14].

Обнарыжана таксама, што ўключэнне ПАМАМ дендримераў 3,5-й і 4-й генерацыяў у бислоі ДПФХ вызывае звышэнне ад концентрацыі звышэнне тэкучасці мембраны і сильнае ўзаемадзействіе як з ліпафільнай часткай бислоев, так і з палярнымі групамі галоўкі фосфаліпідав [14]. Клайнерт з саавт. [13] іспользавалі ДСК і круговай дыхроізм для ізучэння ўзаемадзействія паміж пептыднымі (лізіновымі) дендримераў і ліпідным бислоем. Структура ізучэнных лізіновых дендримераў характэрызуецца двума сіметрычнымі вярэвямі пераменнай даўжыні, аканчываючыміся ароматычнымі астаткамі, і адной ароматычнай боковай групай (Туг, Phe ілі бензіламін), распаложанай на С-канцы ядра лізіна. Гэты дендримеры ілілі ярка выражэнную вторічную структуру, котрая наблідалася ў спектрах іх круговага дыхроізма. Раней было паказана, што вторічная структура пептыдаў яўляецца адной з дэтэрмінантаў сілы іх ўзаемадзействія з мембранамі (напрыклад, пептыды бэта-ліста менее разрушытэльны, чым іх альфа-спіральныя аналогі) [16]. В случае лізіновых дендримераў іх вторічная структура незвестна, но па спектрам круговага дыхроізма дендримераў было відно, што паміж імі існуюць структурныя разліччыя. Гэто пазваліла аўтарам зрабавць вывад, што структура адрэдаляе ўплыванне дендримераў на мембрану і гэты эфект саотвэтствуе парядку $R-121 > R-124 > R-169 > R-155$ [13].

Мораес з саавт. [17], ізучыў плёнкі з дыпалмітаілфосфатіділглліцерынам (ДПФГ) і ПАМАМ дендримераў з дапамогай інфракраснай спектроскопіі з Фурье-пребразаваннем, абнарыжылі, што спектр ліпосомнай двухслойнай плёнкі ПАМАМ/ДПФГ па істэству прэдставяляе сабой суперпозіцыю ліпосомных спектраў ПАМАМ і ДПФГ. Гэто азначае, што ўзаемадзействіе паміж кампанентамі плёнкі не было сільным, несмотры на тэсны кантакт паміж імі. Сьвязыванне флуорэсцэін-мечэных ПАМАМ дендримераў з мембранамі фібробластаў было ізучэно мэтэдом канфокальнай флуорэсцэнтнай мікраскопіі [18]. Как і ождалось, балее высокіе генерацыі сьвязываліся з мембранамі клетак з балеым сродствам, чэм балее нізкіе: ў сістэме было балее несьвязаных дендримераў 4-й генерацыі, чэм 6-й. Было высказана прэдпаложэнне, што балее крупныя дендримеры спосабны аднавэрэмэнна ўзаемадзействавать з балеым калічэствам атрыцатэльна заряжэнных мембранных ліпідав, тагда как балее мелкія дендримеры із-за агранічэнняў па размэру не могуць. Інтэресна, што сьвязыванне значытэльно варыравалось ад клеткі к клетке, што нельзя абьяснїть толькі размэрамі клеткі. Такім образом, ізмэнэнне дажно атражавать разліччыя ў тэпалогіі мембраны на нанамэтровым ўрэмне. Асновываюся на гэтых рэзультатах, Хонг і яго каллэгі [18] разрабавалі канцэпцыю, альтэрнатывную гіпэтэзе эндоцітоза дендримераў, сагласно котрой дендримеры могуць пранікаць ў клетку чэрэз фарміруемыя імі атверстыя. ПАМАМ дендримеры 5-й і 7-й генерацыяў, мечэнныя флуорэсцэіновым красітэлем, лэгка пранікалі ў клеткі, што было прэдэмэнстравана з дапамогай канфокальнай лазэрнай сканіруючай мікраскопіі, тагда как дендримеры 5-й генерацыі, мадыфіцыраваныя ацэтамідом, не інтэрналізаваліся ў клеткі [10, 18]. Такім образом, важную роль ў сіле ўзаемадзействія паміж мембранамі і дендримераў іграе не толькі размэр, но і тып паверхностных груп дендримераў.

Взаемадзействія 4-й і 5-й генерацыяў гуанідыніраваных поліпропіленовых дендримераў з ліпосамамі із фосфатіділхоліна і холэстэрола, вклучаючымі дгексадэцілфосфат, былі ісслэдываны Сідэратоу з саавт. [19]. Балее высокая генерацыя эфектыўнее сьвязывалася з ліпосамамі, што абумавлена эфектамі мнэговалэнтных груп гуанідына. Позжэ з дапамогай мэтэдаў мікраскопічнага аналіза і дынамічнага рассеяння сьвета было падтвэрждэно, што малекулярнае распазнаванне паміж ліпосамамі і дендримераў індукіруецца стэпэнью

гуанидинирования дендримерной поверхности и происходит вследствие взаимодействия между комплементарными фосфатными и гуанидиновыми группами [20]. При этом динамическое рассеяние света использовали для определения размеров липосом [21]. Эти размеры оставались неизменными при низких молярных отношениях гуанидина/фосфата (приблизительно до 10 %), тогда как при высоких молярных отношениях были обнаружены частицы (более 50 %) с диаметром до 2 мкм. Рост частиц в дисперсии зависел от типа взаимодействующего дендримера, а также от генерации дендримера. При комнатной температуре дендримеры более высоких генераций вызывали образование крупных агрегатов с липосомами при низких молярных отношениях: размеры дисперсных частиц почти удваивались даже при молярных отношениях 5 %. Напротив, дендримеры малых генераций индуцировали увеличение размера агрегатов выше молярных отношений 20–30 %. Следует отметить, что, вопреки ожиданиям, при низких молярных отношениях (5 %) не наблюдалось увеличения размера ацетилированных дендримеров. Это первый признак того, что в этом случае дендримеры не вызывают слияния или агрегации липосом и либо находятся в бислое, либо проникают в него [21]. Одновременно авторы проанализировали влияние дендримеров на липосомы, используя флуоресцентный зонд кальцеин [21]. Стабильность липосомных бислоев при добавлении гуанидинированных дендримеров оценивали с использованием липосом, нагруженных кальцеином. Кальцеин внутри липосом не флуоресцирует из-за самозатухания, но дает сильный флуоресцентный сигнал после высвобождения в объемную водную фазу. Установлено, что при 25 °C утечка кальцеина из липосом была незначительной (до 2,2 %) в течение 2-часового периода инкубации с дендримерами. Это указывает на незначительную зависимость от молярного отношения гуанидин/фосфат или от типа и способа образования дендримеров [21].

Рой с соавт. [22] исследовали взаимодействие ПАМАМ дендримеров различных генераций (2, 4 и 6-й) с липосомами разного состава, изучив липосомы, содержащие соевый лецитин (отрицательный поверхностный заряд), 1,2-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолин (умеренно положительный поверхностный заряд), 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфо-1-глицерин (отрицательно заряженный заряд). К липосомам добавляли 30 мас. % холестерина, что, как известно, позволяет контролировать текучесть бислоев. Установлено, что образование дендриосомы (комплекса, образованного между дендримером и липосомой) приводит к изменению заряда отрицательно заряженных липосом, а взаимодействие между ПАМАМ и липосомами регулируется электростатическими силами, а также водородными связями. Активность ПАМАМ, зависящая от генерации, следовала порядку 6-я > 4-я > 2-я генерации. При этом следует отметить, что порядок был обратным, когда активность ПАМАМ рассматривалась с точки зрения общих концентраций концевых групп. Исследования с помощью атомно-силовой микроскопии показали разрыв двухслойной структуры при добавлении дендримера [22].

В связи с использованием дендримеров в качестве носителей для генетического материала и лекарственных препаратов важным является исследование механизмов их входа в клетки [23, 24]. Первичным барьером клетки является мембрана. Нами проведены модельные эксперименты по изучению электрофизических свойств планарных бислоевых липидных мембран (БЛМ) на основе ФХ в присутствии катионного, анионного и нейтрального ПАМАМ дендримеров 5-й генерации [25]. Установлено, что добавление нейтрального и анионного ПАМАМ дендримеров не влияло на вольт-амперные характеристики БЛМ. Добавление катионного дендримера приво-

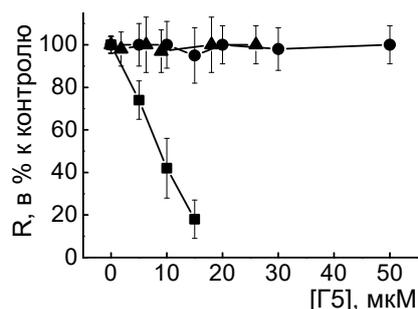


Рис. 3. Влияние дендримеров ПАМАМ-NH₂ (квадраты), ПАМАМ-OH (круги) и ПАМАМ-COOH (треугольники) 5-й генерации на сопротивление (R) БЛМ. Потенциал фиксации – 60 мВ, время записи – 20 с (адаптировано из статьи [25])

Fig. 3. The effect of PAMAM-NH₂ G5 (squares), PAMAM-OH G5 (circles) and PAMAM-COOH G5 (triangles) dendrimers on the resistance (R) of planar BLMs. Planar BLMs (Muller-Rudin type) were obtained by bubbling the phosphatidylcholine solution towards the hole with a potential of – 60 mV across it, the recording time – 20 s (adapted from [25], copyright University of Wrocław, Poland, 2006)

дило к значительным концентрационно-зависимым изменениям значений сопротивления БЛМ (рис. 3).

Ранее было показано, что взаимодействие катионного ПАМАМ дендримера 7-й генерации с липосомами может вызывать формирование пор [26–28], а введение катионного ПАМАМ дендримера 4-й генерации в смесь липидов при формировании модельных мембран может индуцировать нарушения в бислое, включая формирование гексагональной фазы [29]. В некоторых случаях катионные ПАМАМ дендримеры больших генераций (от 7-й и выше) были способны отрывать липиды от бислоя и формировать дендример-липидные везикулы [30], что могло привести к изменению проводимости липидного бислоя.

Известно, что проводимость немодифицированной БЛМ определяется индуцируемыми метастабильными единичными порами с временем жизни ~ 3 мс [25] и размером пор $\sim 0,6$ нм [31]. Непосредственно перед срывом эти поры стабилизируются и увеличиваются в размерах, формируя ионные каналы [26–28]. В наших экспериментах в случае немодифицированных БЛМ появление метастабильных ионных пор наблюдалось в 32 % случаев. Добавление катионного дендримера приводило к выраженному снижению количества метастабильных одиночных пор, а при концентрации дендримера более 10 мкМ формирования ионных пор не наблюдалось. Таким образом, взаимодействие катионного дендримера с БЛМ приводит к резкому снижению сопротивления мембраны, исчезновению спонтанных одиночных пор и увеличению напряжения срыва мембраны вследствие встраивания дендримера в БЛМ. Обнаруженное в экспериментах снижение времени жизни БЛМ в присутствии дендримера также указывает на формирование агрегатов дендример–БЛМ, т. е. пор [26–28]. По-видимому, электростатические силы играют главную роль во взаимодействии дендример–БЛМ, поэтому нейтральный и анионный дендримеры не взаимодействуют с БЛМ (при pH выше 6,5 ФХ находится преимущественно в форме LOH^-) [32, 33].

Как известно, эритроцит не имеет ядра и представляет собой удобную систему для изучения взаимодействия мембран с различными веществами [34]. Мембраны эритроцитов человека состоят из липидного бислоя, связывающего в разной степени «плавающие» в бислое белки. Белки и липиды составляют основную часть сухой массы эритроцитарных мембран; доля углеводов обычно не превышает 10 %, причем они связаны либо с молекулами белка (гликопротеинами), либо с молекулами липидов (гликолипидами) [34].

Нами изучено взаимодействие катионных ПАМАМ дендримеров 3, 4 и 6-й генераций с эритроцитами человека методом анализа их степени гемолиза [35]. На рис. 4 представлена зависи-

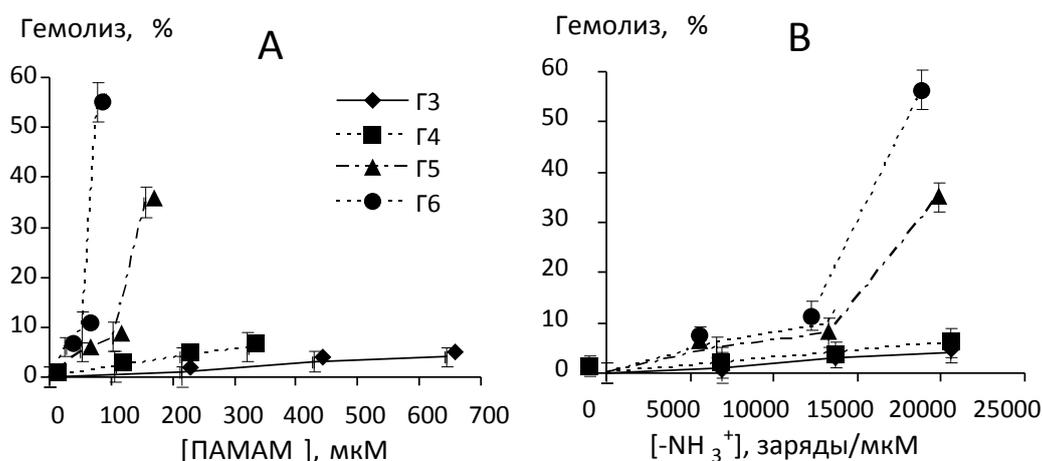


Рис. 4. Зависимость процентного содержания вышедшего из эритроцитов в супернатант гемоглобина после их инкубации с катионными ПАМАМ- NH_2 дендримерами 3–6-й генераций от концентрации наночастиц (A) и числа поверхностных катионных зарядов (B) (адаптировано из статьи [35])

Fig. 4. Dependence of RBC hemolysis on molar concentrations of cationic PAMAM- NH_2 G3–G6 dendrimers (A) and number of nanoparticles surface charges (B) (adapted from [35], copyright Elsevier B. V., 2013)

мость процентного содержания вышедшего из эритроцитов в супернатант гемоглобина от катионных дендримеров при инкубации клеток с дендримерами в течение 2 ч.

На рис. 4, *A* представлена зависимость степени гемолиза эритроцитов от молярной концентрации катионных дендримеров, а на рис. 4, *B* – те же данные, но в пересчете на число катионных зарядов в растворе, рассчитанное как произведение молярной концентрации дендримера на число его катионных зарядов, приходящихся на одну молекулу. Как видно из рис. 4, наблюдалась зависимость степени гемолиза эритроцитов от генерации катионного дендримера.

Пересчет молярных концентраций дендримеров на количество катионных зарядов в растворе (рис. 4, *B*) позволил выявить интересную закономерность – гематотоксичность дендримеров больших генераций зависела не только от числа поверхностных катионных зарядов. Принято считать, что цитотоксичность катионных дендримеров определяется их поверхностными катионными зарядами [24, 36, 37]. Чем больше число поверхностных зарядов, тем сильнее дендример взаимодействует с мембраной и тем сильнее его цитотоксическое действие на клетки [34–36]. Однако, как следует из рис. 4, *B*, при одинаковом числе зарядов в растворе катионные ПАМАМ дендримеры больших генераций (4-й и 6-й) более токсичны, чем дендримеры малых генераций (3-й и 4-й).

Мы предположили, что помимо катионного заряда цитотоксичность больших генераций дендримеров определяется степенью их гидрофобности. Известно, что низкие генерации дендримеров имеют открытую, подвижную и асимметричную структуру, которая при увеличении генерации становится более глобулярной и плотно упакованной [38]. При этом в больших генерациях дендримеров формируются внутренние гидрофобные области, способные переносить гидрофобные молекулы [39]. Именно наличие таких областей может быть дополнительным фактором гематотоксичности дендримеров больших генераций.

С целью проверки данного предположения мы сравнили влияние на гемолиз эритроцитов двух катионных ПАМАМ дендримеров 4-й генерации. В первом дендримере было обычное число катионных групп – 64 поверхностные аминогруппы. Во втором дендримере 25 % аминогрупп были заменены гидрофобными неполярными ацильными группами – C_{12} , а 75 % остались катионными аминогруппами – ПАМАМ- $NH_2^{75\%}-C_{12}^{25\%}$. Предполагалось, что снижение количества аминогрупп будет снижать гематотоксичность катионного дендримера 4-й генерации, однако

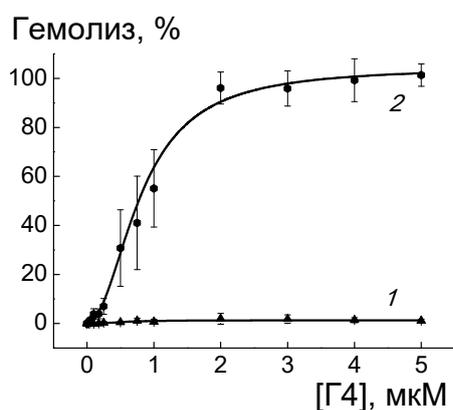


Рис. 5. Зависимость процентного содержания вышедшего из эритроцитов в супернатант гемоглобина после их инкубации с ПАМАМ дендримерами 4-й генерации: полностью катионными (1) и частично катионными с 75 % NH_2 групп и 25 % C_{12} групп (2) (адаптировано из статьи [35])

Fig. 5. Dependence of RBC hemolysis on concentration of cationic ПАМАМ- NH_2 (1) and ПАМАМ- $NH_2^{75\%}-C_{12}^{25\%}$ (2) G4 dendrimers (adapted from [35], copyright Elsevier B. V., 2013)

результаты показали совершенно иную картину: замена 25 % аминогрупп гидрофобными группами резко повышала способность данного дендримера вызывать гемолиз эритроцитов (рис. 5). По-видимому, значительное усиление такого эффекта связано с резким возрастанием способности дендримера ПАМАМ- $NH_2^{75\%}-C_{12}^{25\%}$ встраиваться в мембрану эритроцитов. Подобным эффектом обладают многие гидрофобные соединения, в том числе лекарства, зонды, токсины и др. [34].

Полученные нами результаты, свидетельствующие о важности гидрофобных внутренних областей дендримеров при их взаимодействии с клетками, были подтверждены в ходе наших дальнейших исследований по изучению степени трансфекции генетического материала в клетки.

Самособирающиеся наноструктуры, полученные из природных и синтетических амфифилов, служат имитацией биологических мембран и обеспечивают доставку лекарств, белков, генов и агентов визуализации. И все же собрать точное молекулярное устройство с учетом этих функций достаточно сложно. В настоящее время для биологии и медицины предложены амфифильные Янус дендримеры и дендроны, полученные путем простого связывания специально подобранных гидрофильных и гидрофобных разветвленных

сегментов. Данные структуры способны формировать в воде различные наноструктуры, включая дендримерсомы, кубосомы, диски, трубчатые везикулы и спиральные ленты. Дендримерсомы сочетают в себе стабильность и механическую прочность, достигаемые благодаря полимерсомам, с биологической функцией стабилизированных фосфолипидных липосом, а также превосходную однородность размера, легкость образования и химическую функционализацию. Эта модульная стратегия синтеза обеспечивает доступ к систематической настройке молекулярной структуры и самособирающейся архитектуры [40–42].

На сегодняшний день самосборка амфифильных дендримеров и дендронов полностью не исследована, поэтому важно понять ее механизм и зависимость от молекулярной структуры составляющих. Для этого авторы [43] исследовали агрегационное поведение в воде амфифильных дендримеров 2-й генерации с использованием экспериментальных и вычислительных методов. Диспергирование амфифильных дендримеров в воде проводили методами тонкопленочной гидратации и инъекции этанола. Полученные сборки были охарактеризованы методами динамического рассеяния света, конфокальной микроскопии и атомно-силовой микроскопии. Кроме того, было выполнено моделирование молекулярной динамики для изучения механизма агрегации амфифильных дендримеров. Установлено появление дендримерсом в воде без формирования бислоев. Результаты этого исследования устанавливают связь между молекулярной структурой амфифильных дендримеров и свойствами их агрегатов в воде [43].

В работе [44] изучена способность амфифильных дендримеров, формирующих дендримерсомы, инкапсулировать высокие концентрации гидрофобных компонентов, при этом более эффективно, чем коммерчески доступные липосомы, собранные из фосфолипидных компонентов. Многослойные луковичные дендримерсомы демонстрировали особенно высокую способность загружать низкомолекулярные соединения и даже свернутые белки. Совместная сборка амфифильных дендримеров с металл-хелатными лигандами генерирует дендримерсомы, которые избирательно локализуют свернутые белки на своей периферии ориентированным образом. Также авторами продемонстрирована модульная стратегия прикрепления нуклеиновых кислот к поверхности дендримерсом [44].

В работе [45] амфифильные полифениленовые дендримеры с четко выраженными липофильными и положительно или отрицательно заряженными поверхностными группами были адсорбированы на липосомы и было изучено их влияние на адсорбцию белков в плазме крови. Установлено, что «корона» из амфифильных полифениленовых дендримеров уменьшала связывание липосомами определенных опсонинов и увеличивала адсорбцию белков, контролирующего точное поглощение [45]. Эти же авторы провели серию исследований по изучению возможности использования амфифильных дендронов в качестве единиц биораспознавания вирусов [46]. Обнаружено, что поверхностные группы амфифильных дендримеров могут связываться с аденовирусом 5 (Ad5), который является распространенным вектором в генной терапии. Комплексы Ad5/дендрон показали высокую эффективность генной трансдукции в клетках, отрицательных по рецептору аденовируса Коксаки (CAR). Поверхности, покрытые этими дендронами, были проанализированы на предмет их связывающей способности с белками крови, что важно для прогнозирования их характеристик в кровотоке. Таким образом, авторами разработана новая платформа для введения биоактивных групп на поверхность Ad5 без химического изменения вирусных частиц [46].

Мажораль с соавт. [47] разработали и синтезировали несколько семейств новых амфифильных флуоресцентных фосфорных мицелл на основе дендронов, демонстрирующих соответствующую антипролиферативную активность, для использования в области тераностической наномедицины. Было создано 12 амфифильных фосфорных дендронов, несущих 10 протонированных циклических аминокислот (1-я генерация) или 20 протонированных аминокислот (2-я генерация) и 1 гидрофобную цепь с 1 флуорофорным фрагментом. Установлено, что амфифильные мицеллы дендронов обладают способностью агрегировать в растворе за счет гидрофильных/гидрофобных взаимодействий, что способствует образованию полимерных мицелл. Эти мицеллы на основе дендронов проявляли антипролиферативную активность (от умеренной до высокой) в отношении ряда линий опухолевых клеток [46].

Наиболее широкое применение дендримеры и амфифильные дендроны нашли в медицине в качестве средств для улучшенной доставки контрастных агентов, лекарственных препаратов и генетического материала внутрь клеток [48]. Это обусловлено их физико-химическими и биологическими свойствами (монодисперсностью, высокой растворимостью в воде, наличием множества функциональных групп на поверхности), которые позволяют связывать различные соединения, а также их биосовместимостью и способностью к саморазрушению после доставки соответствующего вещества [49]. При этом гидрофобные соединения встраиваются во внутренние полости между ветвями дендримера или дендрона, что повышает их циркуляцию в крови с последующим высвобождением. В качестве примера можно привести малорастворимый противоопухолевый препарат 10-гидроксикамптотецин, который доставляется в раковые клетки при помощи дендримеров на основе глицерола и сукцината [50]. Возможно также ковалентное присоединение препаратов к поверхностным группам молекулы дендрона или дендримера с последующим контролируемым высвобождением, которое зависит в том числе и от химической природы молекулы-линкера (например, наличие в линкере дисульфидных связей обеспечивает высвобождение препарата в цитоплазме при помощи глутатиона) [48]. В случае с полярными соединениями, вероятнее всего, основным способом связывания для переноса являются электростатические взаимодействия между противоположно заряженными функциональными группами препарата и терминальными группами дендримера или дендрона. Подобным образом, в частности, взаимодействуют отрицательно заряженные нуклеиновые кислоты и полипропилениминные дендримеры с положительно заряженными терминальными группами, в результате чего образуются состоящие из нескольких молекул дендриплексы, которые обеспечивают трансфекцию генов через клеточные мембраны. Такие комплексы обладают рядом преимуществ по сравнению с липосомными или вирусными векторами. Хотя эффективность синтетических векторов, к которым относятся дендримеры и дендроны, ниже, чем у вирусных, они более безопасны и не способны вызывать аллергические реакции [51]. К невирусным векторам относятся также и липосомы, широко используемые в качестве векторов в настоящее время. Их получение, как правило, дешевле и проще, чем получение дендримеров в синтезе, а кроме того, они имеют лучшую биосовместимость, при этом дендримеры выигрывают у липосом в монодисперсности, стабильности и вариативности благодаря возможности модифицировать как терминальные группы, так и ветви молекул [49].

Кроме того, дендримеры и дендроны способны взаимодействовать с биологическими мембранами, поэтому их можно использовать не только для переноса веществ внутрь клеток, но и в качестве антибактериальных средств. В данном случае часто используются дендримеры или дендроны, функционализированные соединениями азота; специальные модификации терминальных групп обеспечивают разрушительное действие на мембраны прокариот, при этом для животных клеток они малотоксичны [52, 53].

В настоящее время на основе дендримеров создан и продается коммерческий препарат VivaGel, направленный против вирусных инфекций (используется в Австралии и Японии с эффективностью 99,9 % против ВИЧ [54]), и проводятся дальнейшие исследования по коммерциализации других препаратов на основе данных структур.

В лаборатории нанобиотехнологий Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси в настоящее время ведутся работы по изучению возможности применения амфифильных дендронов, синтезированных группой профессора Мажорала, в качестве векторов для переноса малых РНК в клетки. Исследуется также цитотоксичность этих структур и их взаимодействие с белками, нуклеиновыми кислотами и клетками [55].

Таким образом, изучение механизмов взаимодействия дендримеров и амфифильных дендронов с липосомами является важным этапом оценки возможности их применения в медицине в качестве переносчиков лекарственных препаратов и генетического материала в клетки и органы. Полученные данные позволяют оценить особенности вхождения дендримеров и амфифильных дендронов в клетки.

Благодарности. Авторы выражают благодарность кандидату технических наук В. А. Лобану и кандидату технических наук А. И. Драпезе за совместные эксперименты с бислойными липидными мембранами. Данная работа поддержана Государственным комитетом по науке и технологиям Республики Беларусь (ГКНТ РБ) и Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (БРФФИ), гранты Б20СЛКГ-002, Б18ТЮБ-001, Б21КОРГ-001; Польским национальным агентством по академическому обмену, грант EUROPARTNER, PPI/APM/2018/1/00007/U/001.

Acknowledgements. Authors are thankful to V. A. Loban and A. I. Drapeza for help in carrying out experiments with bilayer lipid membranes. This work was supported by the State Committee on Science and Technology of the Republic of Belarus (SCST) and Belarussian Republican Foundation for Fundamental Research (BRFFR), grants Б20СЛКГ-002, Б18ТЮБ-001, Б21КОРГ-001; by the Polish National Agency for Academic Exchange, grant EUROPARTNER, No. PPI/APM/2018/1/00007/U/001.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Zhang, Z. Y. High-generation polycationic dendrimers are unusually effective at disrupting anionic vesicles: membrane bending model / Z. Y. Zhang, B. D. Smith // *Bioconjug. Chem.* – 2000. – Vol. 11, N 6. – P. 805–814. <https://doi.org/10.1021/bc000018z>
2. Karoonuthaisiri, N. Destabilization of fatty acid-containing liposomes by polyamidoamine dendrimers / N. Karoonuthaisiri, K. Titiyevskiy, J. Thomas // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* – 2003. – Vol. 27, N 4. – P. 365–375. [https://doi.org/10.1016/S0927-7765\(02\)00115-7](https://doi.org/10.1016/S0927-7765(02)00115-7)
3. Characterization of starburst dendrimers and vesicle solutions and their interactions by CW- and Pulsed-EPR, TEM, and dynamic light scattering / M. Ottaviani [et al.] // *J. Phys. Chem. B.* – 1998. – Vol. 102, N 31. – P. 6029–6039. <https://doi.org/10.1021/jp980715c>
4. Structural modifications of DMPC vesicles upon interaction with Poly(amidoamine) dendrimers studied by CW-electron paramagnetic resonance and electron spin echo techniques / M. F. Ottaviani [et al.] // *Langmuir.* – 1999. – Vol. 15, N 6. – P. 1973–1980. <https://doi.org/10.1021/la9803068>
5. A TEM and EPR Investigation of the competitive binding of uranyl ions to starburst dendrimers and liposomes: potential use of dendrimers as uranyl ion sponges / M. F. Ottaviani [et al.] // *Langmuir.* – 2000. – Vol. 16, N 19. – P. 7368–7372. <https://doi.org/10.1021/la000355w>
6. Direct observation of lipid bilayer disruption by poly(amidoamine) dendrimers / A. Mecke [et al.] // *Chem. Phys. Lipids.* – 2004. – Vol. 132, N 1. – P. 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2004.09.001>
7. Lipid bilayer disruption by polycationic polymers: the roles of size and chemical functional group / A. Mecke [et al.] // *Langmuir.* – 2005. – Vol. 21, N 23. – P. 10348–10354. <https://doi.org/10.1021/la050629l>
8. Interaction of Poly(amidoamine) dendrimers with supported lipid bilayers and cells: hole formation and the relation to transport / S. Hong [et al.] // *Bioconju. Chem.* – 2004. – Vol. 15, N 4. – P. 774–782. <https://doi.org/10.1021/bc049962b>
9. Physical interactions of nanoparticles with biological membranes: the observation of nanoscale hole formation / S. Hong [et al.] // *J. Chem. Health Safety.* – 2006. – Vol. 13, N 3. – P. 16–20. <https://doi.org/10.1016/j.chs.2005.09.004>
10. Parimi, S. PAMAM dendrimer interactions with supported lipid bilayers: a kinetic and mechanistic investigation / S. Parimi, T. Barnes, C. Prestidge // *Langmuir.* – 2008. – Vol. 24. – P. 13532–13539. <https://doi.org/10.1021/la8022858>
11. Stoichiometry and structure of poly(amidoamine) dendrimer-lipid complexes / C. V. Kelly [et al.] // *ACS Nano.* – 2009. – Vol. 3, N 7. – P. 1886–1896. <https://doi.org/10.1021/nn900173e>
12. Klajnert, B. PAMAM dendrimers and model membranes: differential scanning calorimetry studies / B. Klajnert, R. M. Epanand // *Int. J. Pharm.* – 2005. – Vol. 305, N 1–2. – P. 154–166. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.08.015>
13. DSC studies on interactions between low molecular mass peptide dendrimers and model lipid membranes / B. Klajnert [et al.] // *Int. J. Pharmaceutics.* – 2006. – Vol. 327, N 1–2. – P. 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.07.018>
14. Effect of anionic and cationic polyamidoamine (PAMAM) dendrimers on a model lipid membrane / D. Lombardo [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2016. – Vol. 1858, N 11. – P. 2769–2777. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.08.001>
15. Poly(amidoamine) dendrimers on lipid bilayers II: effects of bilayer phase and dendrimer termination / C. V. Kelly [et al.] // *J. Phys. Chem. B.* – 2008. – Vol. 112, N 31. – P. 9346–9353. <https://doi.org/10.1021/jp8013783>
16. Antimicrobial activities and structures of two linear cationic peptide families with various amphipathic beta-sheet and alpha-helical potentials / Y. Jin [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, N 12. – P. 4957–4964. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.12.4957-4964.2005>
17. Immobilization of liposomes in nanostructured layer-by-layer films containing dendrimer / M. L. Moraes [et al.] // *Materials Sci. Eng. C.* – 2008. – Vol. 28, N 4. – P. 467–471. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2007.04.017>
18. Lai, J. Single-cell measurements of polyamidoamine dendrimer binding / J. Lai, C. Yuan, J. Thomas // *Ann. Biomed. Eng.* – 2002. – Vol. 30. – P. 409–416. <https://doi.org/10.1114/1.1470180>
19. A novel dendrimeric “Glue” for adhesion of phosphatidyl choline-based liposomes / Z. Sideratou [et al.] // *Langmuir.* – 2002. – Vol. 18, N 13. – P. 5036–5039. <https://doi.org/10.1021/la020150i>
20. Interaction of functional dendrimers with multilamellar liposomes: design of a model system for studying drug delivery / A. Pantos [et al.] // *Langmuir.* – 2005. – Vol. 21, N 16. – P. 7483–7490. <https://doi.org/10.1021/la0510331>
21. Interactive transport of guanidinylated poly(propylene imine)-based dendrimers through liposomal and cellular membranes / I. Tsogas [et al.] // *ChemBioChem.* – 2007. – Vol. 8. – P. 1865–1871. <https://doi.org/10.1002/cbic.200700289>

22. Physico-chemical studies on the interaction of dendrimers with lipid bilayers. 1. Effect of dendrimer generation and liposome surface charge / B. Roy // *J. Oleo Sci.* – 2014. – Vol. 63, N 11. – P. 1185–1193. <https://doi.org/10.5650/jos.ess14081>
23. Esfand, R. Poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications / R. Esfand, D. A. Tomalia // *Drug. Discov. Today.* – 2001. – Vol. 6, N 8. – P. 427–436. [https://doi.org/10.1016/s1359-6446\(01\)01757-3](https://doi.org/10.1016/s1359-6446(01)01757-3)
24. Cloninger, M. J. Biological applications of dendrimers / M. J. Cloninger // *Curr. Op. Chem. Biol.* – 2002. – Vol. 6, N 6. – P. 742–748. [https://doi.org/10.1016/s1367-5931\(02\)00400-3](https://doi.org/10.1016/s1367-5931(02)00400-3)
25. The breakdown of bilayer lipid membranes by dendrimers / D. Shcharbin [et al.] // *Cell Mol. Biol. Lett.* – 2006. – Vol. 11, N 2. – P. 242–248. <https://doi.org/10.2478/s11658-006-0018-2>
26. Single ionic channels and macroscopic conductivity of bilayer lipid membranes / S. N. Cherenkevich [et al.] // *Biophysics.* – 1989. – Vol. 34, N 1. – P. 45–48.
27. Weaver, J. C. Theory of electroporation : a review / J. C. Weaver, Y. A. Chizmadzhev // *Bioelectrochem. Bioenerg.* – 1996. – Vol. 41, N 2. – P. 135–160. [https://doi.org/10.1016/S0302-4598\(96\)05062-3](https://doi.org/10.1016/S0302-4598(96)05062-3)
28. Direct observation of lipid bilayer disruption by poly(amidoamine) dendrimers / A. Mecke [et al.] // *Chem. Phys. Lipids.* – 2004. – Vol. 132, N 1. – P. 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2004.09.001>
29. Klajnert, B. PAMAM dendrimers and model membranes: differential scanning calorimetry studies / B. Klajnert, R. M. Epanand // *Int. J. Pharm.* – 2005. – Vol. 305, N 1–2. – P. 154–166. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.08.015>
30. Zhang, Z. Y. High-generation polycationic dendrimers are unusually effective at disrupting anionic vesicles: membrane bending model / Z. Y. Zhang, B. D. Smith // *Bioconjug. Chem.* – 2000. – Vol. 11, N 6. – P. 805–814. <https://doi.org/10.1021/bc000018z>
31. Kakorin, S. Ionic conductivity of electroporated lipid bilayer membranes / S. Kakorin, E. Neumann // *Bioelectrochemistry.* – 2002. – Vol. 56, N 1–2. – P. 163–166. [https://doi.org/10.1016/s1567-5394\(02\)00040-3](https://doi.org/10.1016/s1567-5394(02)00040-3)
32. Brzozowska, I. The influence of pH on phosphatidylcholine monolayer at the air/aqueous solution interface / I. Brzozowska, Z. A. Figaszewski // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* – 2003. – Vol. 27, N 4. – P. 303–309. [https://doi.org/10.1016/S0927-7765\(02\)00095-4](https://doi.org/10.1016/S0927-7765(02)00095-4)
33. Quinn, P. The pH dependence of calcium adsorption onto anionic phospholipid monolayers / P. Quinn, R. M. C. Dawson // *Chem. Phys. Lipids.* – 1972. – Vol. 8, N 1. – P. 1–9. [https://doi.org/10.1016/0009-3084\(72\)90038-2](https://doi.org/10.1016/0009-3084(72)90038-2)
34. Черницкий, Е. А. Структура и функции эритроцитарных мембран / Е. А. Черницкий, А. В. Воробей. – Минск : Наука и техника, 1981. – 216 с.
35. Contribution of hydrophobicity, DNA and proteins to the cytotoxicity of cationic PAMAM dendrimers / I. Halets [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2013. – Vol. 454, N 1. – P. 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.06.061>
36. Cationic PAMAM dendrimers aggressively initiate blood clot formation / C. F. Jones [et al.] // *ACS Nano.* – 2012. – Vol. 6, N 11. – P. 9900–9910. <https://doi.org/10.1021/nn303472r>
37. Dendrimer toxicity: Let's meet the challenge / K. Jain [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2010. – Vol. 394, N 1–2. – P. 122–142. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.04.027>
38. Synthesis and characterization of linear, hyperbranched, and dendrimer-like polymers constituted of the same repeating unit / S. Merino [et al.] // *Chemistry.* – 2001. – Vol. 7. – P. 3095–3105. [https://doi.org/10.1002/1521-3765\(20010716\)7:14<3095::aid-chem3095>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20010716)7:14<3095::aid-chem3095>3.0.co;2-s)
39. Tomalia, D. A. A systematic framework and nanoperiodic concept for unifying nanoscience: hard/soft nanoelements, superatoms, meta-atoms, new emerging properties, periodic property patterns, and predictive mendelev-like nanoperiodic tables / D. A. Tomalia, S. N. Khanna // *Chem. Rev.* – 2016. – Vol. 116, N 4. – P. 2705–2774. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00367>
40. Amphiphilic dendrimers: novel self-assembling vectors for efficient gene delivery / D. Joester [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2003. – Vol. 42, N 13. – P. 1486–1490. <https://doi.org/10.1002/anie.200250284>
41. Self-assembly of Janus dendrimers into uniform dendrimersomes and other complex architectures / V. Percec [et al.] // *Science.* – 2010. – Vol. 328, N 5981. – P. 1009–1014. <https://doi.org/10.1126/science.1185547>
42. Sherman, S. E. Mimicking complex biological membranes and their programmable glycan ligands with dendrimersomes and glycodendrimersomes / S. E. Sherman, Q. Xiao, V. Percec // *Chem Rev.* – 2017. – Vol. 117, N 9. – P. 6538–6631. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00097>
43. Self-assembly behavior of amphiphilic janus dendrimers in water: a combined experimental and coarse-grained molecular dynamics simulation approach / M. E. Elizondo-García [et al.] // *Molecules.* – 2018. – Vol. 23, N 4. – P. 969. <https://doi.org/10.3390/molecules23040969>
44. Encapsulation of hydrophobic components in dendrimersomes and decoration of their surface with proteins and nucleic acids / P. Torre [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2019. – Vol. 116, N 31. – P. 15378–15385. <https://doi.org/10.1073/pnas.1904868116>
45. Amphiphilic dendrimers control protein binding and corona formation on liposome nanocarriers / J. Wagner [et al.] // *Chem. Commun. (Camb.).* – 2020. – Vol. 56, N 61. – P. 8663–8666. <https://doi.org/10.1039/d0cc02486d>
46. Amphiphilic polyphenylene dendron conjugates for surface remodeling of Adenovirus 5 / J. Wagner [et al.] // *Angew. Chem.* – 2020. – Vol. 59, N 14. – P. 5712–5720. <https://doi.org/10.1002/anie.201913708>
47. Facile synthesis of amphiphilic fluorescent phosphorus dendron-based micelles as antiproliferative agents: first investigations / J. Qiu [et al.] // *Bioconjug. Chem.* – 2021. – Vol. 32, N 2. – P. 339–349. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.0c00716>

48. Dendrimers in medicine: therapeutic concepts and pharmaceutical challenges / L. P. Wu [et al.] // *Bioconjug. Chem.* – 2015. – Vol. 26, N 7. – P. 1198–1211. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.5b00031>
49. Pérez-Herrero, E. Advanced targeted therapies in cancer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy / E. Pérez-Herrero, A. Fernández-Medarde // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2015. – Vol. 93. – P. 52–79. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.03.018>
50. Dendrimer-encapsulated camptothecins: increased solubility, cellular uptake, and cellular retention affords enhanced anticancer activity *in vitro* / M. T. Morgan [et al.] // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66, N 24. – P. 11913–11921. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2066>
51. Dufès, C. Dendrimers in gene delivery / C. Dufès, I. F. Uchegbu, A. G. Schätzlein // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2005. – Vol. 57, N 15. – P. 2177–2202. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.09.017>
52. Quaternary ammonium functionalized poly(propylene imine) dendrimers as effective antimicrobials: structure-activity studies / C. Z. Chen [et al.] // *Biomacromolecules.* – 2000. – Vol. 1, N 3. – P. 473–480. <https://doi.org/10.1021/bm0055495>
53. Nitric oxide-releasing dendrimers as antibacterial agents / B. Sun [et al.] // *Biomacromolecules.* – 2012. – Vol. 13, N 10. – P. 3343–3354. <https://doi.org/10.1021/bm301109c>
54. Emerging concepts in dendrimer-based nanomedicine: from design principles to clinical applications / R. M. Kannan [et al.] // *J. Int. Med.* – 2014. – Vol. 276, N 6. – P. 579–617. <https://doi.org/10.1111/joim.12280>
55. Comparison of the effects of dendrimer, micelle and silver nanoparticles on phospholipase A₂ structure / M. Terehova [et al.] // *J. Biotechnol.* – 2021. – Vol. 331. – P. 48–52. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2021.03.009>

References

- Zhang Z. Y., Smith B. D. High-generation polycationic dendrimers are unusually effective at disrupting anionic vesicles: membrane bending model. *Bioconjugate Chemistry*, 2000, vol. 11, no. 6, pp. 805–814. <https://doi.org/10.1021/bc000018z>
- Karoonuthaisiri N., Titiyevskiy K., Thomas J. Destabilization of fatty acid-containing liposomes by polyamidoamine dendrimers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2003, vol. 27, no. 4, pp. 365–375. [https://doi.org/10.1016/S0927-7765\(02\)00115-7](https://doi.org/10.1016/S0927-7765(02)00115-7)
- Ottaviani M., Matteini P., Brustolon M., Turro N., Jockusch S., Tomalia D. Characterization of starburst dendrimers and vesicle solutions and their interactions by CW- and Pulsed-EPR, TEM, and dynamic light scattering. *Journal of Physical Chemistry B*, 1998, vol. 102, no. 31, pp. 6029–6039. <https://doi.org/10.1021/jp980715c>
- Ottaviani M. F., Daddi R., Brustolon M., Turro N. J., Tomalia D. A. Structural modifications of DMPC vesicles upon interaction with poly(amidoamine) dendrimers studied by CW-electron paramagnetic resonance and electron spin echo techniques. *Langmuir*, 1999, vol. 15, no. 6, pp. 1973–1980. <https://doi.org/10.1021/la9803068>
- Ottaviani M. F., Favuzza P., Bigazzi M., Turro N. J., Jockusch S., Tomalia D. A. A TEM and EPR investigation of the competitive binding of uranyl ions to starburst dendrimers and liposomes: potential use of dendrimers as uranyl ion sponges. *Langmuir*, 2000, vol. 16, no. 19, pp. 7368–7372. <https://doi.org/10.1021/la000355w>
- Mecke A., Uppuluri S., Sassanella T. M., Lee D.-K., Ramamoorthy A., Baker J. R., Orr B. G., Banaszak Holl M. M. Direct observation of lipid bilayer disruption by poly(amidoamine) dendrimers. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2004, vol. 132, no. 1, pp. 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2004.09.001>
- Mecke A., Majoros I. J., Patri A. K., Baker J. R. J., Holl M. M., Orr B. G. Lipid bilayer disruption by polycationic polymers: the roles of size and chemical functional group. *Langmuir*, 2005, vol. 21, no. 23, pp. 10348–10354. <https://doi.org/10.1021/la050629l>
- Hong S., Bielinska A. U., Mecke A., Keszler B., Beals J. L., Shi X., Balogh L., Orr B. G., Baker J. R. J., Banaszak Holl M. M. Interaction of poly(amidoamine) dendrimers with supported lipid bilayers and cells: hole formation and the relation to transport. *Bioconjugate Chemistry*, 2004, vol. 15, no. 4, pp. 774–782. <https://doi.org/10.1021/bc049962b>
- Hong S., Hessler J. A., Banaszak Holl M. M., Leroueil P., Mecke A., Orr B. G. Physical interactions of nanoparticles with biological membranes: the observation of nanoscale hole formation. *Journal of Chemical Health and Safety*, 2006, vol. 13, no. 3, pp. 16–20. <https://doi.org/10.1016/j.chs.2005.09.004>
- Parimi S., Barnes T., Prestidge C. PAMAM dendrimer interactions with supported lipid bilayers: a kinetic and mechanistic investigation. *Langmuir*, 2008, vol. 24, pp. 13532–13539. <https://doi.org/10.1021/la8022858>
- Kelly C. V., Liroff M. G., Triplett L. D., Leroueil P. R., Mullen D. G., Wallace J. M., Meshinchi S., Baker J. R., Orr B. G., Banaszak Holl M. M. Stoichiometry and structure of poly(amidoamine) dendrimer-lipid complexes. *ACS Nano*, 2009, vol. 3, no. 7, pp. 1886–1896. <https://doi.org/10.1021/nn900173e>
- Klajnert B., Epan R. M. PAMAM dendrimers and model membranes: differential scanning calorimetry studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, vol. 305, no. 1–2, pp. 154–166. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.08.015>
- Klajnert B., Janiszewska J., Urbanczyk-Lipkowska Z., Bryszewska M., Epan R. M. DSC studies on interactions between low molecular mass peptide dendrimers and model lipid membranes. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, vol. 327, no. 1–2, pp. 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.07.018>
- Lombardo D., Calandra P., Bellocco E., Laganà G., Barreca D., Magazù S., Wanderlingh U., Kiselev M. A. Effect of anionic and cationic polyamidoamine (PAMAM) dendrimers on a model lipid membrane. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2016, vol. 1858, no. 11, pp. 2769–2777. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.08.001>

15. Kelly C. V., Leroueil P. R., Orr B. G., Holl M. M. B., Andricioaei I. Poly(amidoamine) dendrimers on lipid bilayers II: Effects of bilayer phase and dendrimer termination. *Journal of Physical Chemistry. B*, 2008, vol. 112, no. 31, pp. 9346–9353. <https://doi.org/10.1021/jp8013783>
16. Jin Y., Hammer J., Pate M., Zhang Y., Zhu F., Zmuda E., Blazyk J. Antimicrobial activities and structures of two linear cationic peptide families with various amphipathic beta-sheet and alpha-helical potentials. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, vol. 49, no. 12, pp. 4957–4964. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.12.4957-4964.2005>
17. Moraes M. L., Baptista M. S., Itri R., Zucolotto V., Oliveira O. N. Immobilization of liposomes in nanostructured layer-by-layer films containing dendrimers. *Materials Science & Engineering. C, Biomimetic and Supramolecular Systems*, 2008, vol. 28, no. 4, pp. 467–471. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2007.04.017>
18. Lai J., Yuan C., Thomas J. Single-cell measurements of polyamidoamine dendrimer binding. *Annals of Biomedical Engineering*, 2002, vol. 30, pp. 409–416. <https://doi.org/10.1114/1.1470180>
19. Sideratou Z., Foundis J., Tsiourvas D., Nezis I. P., Papadimas G., Paleos C. M. A novel dendrimeric “Glue” for adhesion of phosphatidyl choline-based liposomes. *Langmuir*, 2002, vol. 18, no. 13, pp. 5036–5039. <https://doi.org/10.1021/la020150i>
20. Pantos A., Tsiourvas D., Nounesis G., Paleos C. M. Interaction of functional dendrimers with multilamellar liposomes: design of a model system for studying drug delivery. *Langmuir*, 2005, vol. 21, no. 16, pp. 7483–7490. <https://doi.org/10.1021/la0510331>
21. Tsogas I., Sideratou Z., Tsiourvas D., Theodossiou T. A., Paleos C. M. Interactive transport of guanidinylated poly(propylene imine)-based dendrimers through liposomal and cellular membranes. *ChemBiochemistry*, 2007, vol. 8, no. 15, pp. 1865–1876. <https://doi.org/10.1002/cbic.200700289>
22. Roy B., Panda A. K., Parimi S., Ametov I., Barnes T., Prestidge C. A. Physico-chemical studies on the interaction of dendrimers with lipid bilayers. 1. Effect of dendrimer generation and liposome surface charge. *Journal of Oleo Science*, 2014, vol. 63, no. 11, pp. 1185–1193. <https://doi.org/10.5650/jos.ess14081>
23. Esfand R., Tomalia D. A. Poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications. *Drug Discovery Today*, 2001, vol. 6, no. 8, pp. 427–436. [https://doi.org/10.1016/s1359-6446\(01\)01757-3](https://doi.org/10.1016/s1359-6446(01)01757-3)
24. Cloninger M. J. Biological applications of dendrimers. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2002, vol. 6, no. 6, pp. 742–748. [https://doi.org/10.1016/s1367-5931\(02\)00400-3](https://doi.org/10.1016/s1367-5931(02)00400-3)
25. Shcharbin D., Drapeza A., Loban V., Lisichenok A., Bryszewska M. The breakdown of bilayer lipid membranes by dendrimers. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 2006, vol. 11, no. 2, pp. 242–248. <https://doi.org/10.2478/s11658-006-0018-2>
26. Cherenkevich S. N., Khmel'nitskii A. I., Drapeza A. I., Bakovich I. A. Single ion channels and macroscopic conductivity of bilayer lipid membranes. *Biophysics*, 1989, vol. 34, no. 1, pp. 45–48.
27. Weaver J. C., Chizmadzhev Y. A. Theory of electroporation : a review. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 1996, vol. 41, no. 2, pp. 135–160. [https://doi.org/10.1016/S0302-4598\(96\)05062-3](https://doi.org/10.1016/S0302-4598(96)05062-3)
28. Mecke A., Uppuluri S., Sassanella T. M., Lee D. K., Ramamoorthy A., Baker J. R. Jr., Orr B. G., Banaszak Holl M. M. Direct observation of lipid bilayer disruption by poly(amidoamine) dendrimers. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2004, vol. 132, no. 1, pp. 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2004.09.001>
29. Klajnert B., Epand R. M. PAMAM dendrimers and model membranes: differential scanning calorimetry studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, vol. 305, no. 1–2, pp. 154–166. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.08.015>
30. Zhang Z. Y., Smith B. D. High-generation polycationic dendrimers are unusually effective at disrupting anionic vesicles: membrane bending model. *Bioconjugate Chemistry*, 2000, vol. 11, no. 6, pp. 805–814. <https://doi.org/10.1021/bc000018z>
31. Kakorin S., Neumann E. Ionic conductivity of electroporated lipid bilayer membranes. *Bioelectrochemistry*, 2002, vol. 56, no. 1–2, pp. 163–166. [https://doi.org/10.1016/s1567-5394\(02\)00040-3](https://doi.org/10.1016/s1567-5394(02)00040-3)
32. Brzozowska I., Figaszewski Z. A. The influence of pH on phosphatidylcholine monolayer at the air/aqueous solution interface. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2003, vol. 27, no. 4, pp. 303–309. [https://doi.org/10.1016/S0927-7765\(02\)00095-4](https://doi.org/10.1016/S0927-7765(02)00095-4)
33. Quinn P., Dawson R. M. C. The pH dependence of calcium adsorption onto anionic phospholipid monolayers. *Chemistry and Physics of Lipids*, 1972, vol. 8, no. 1, pp. 1–9. [https://doi.org/10.1016/0009-3084\(72\)90038-2](https://doi.org/10.1016/0009-3084(72)90038-2)
34. Chernitskii E. A., Vorobei A. V. *Structure and functions of erythrocyte membranes*. Minsk, Nauka i tekhnika Publ., 1981. 216 p. (in Russian).
35. Halets I., Shcharbin D., Klajnert B., Bryszewska M. Contribution of hydrophobicity, DNA and proteins to the cytotoxicity of cationic PAMAM dendrimers. *International Journal of Pharmaceutics*, 2013, vol. 454, no. 1, pp. 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.06.061>
36. Jones C. F., Campbell R. A., Brooks A. E., Assemi S., Tadjiki S., Thiagarajan G., Mulcock C., Weyrich A. S., Brooks B. D., Ghandehari H., Grainger D. W. Cationic PAMAM dendrimers aggressively initiate blood clot formation. *ACS Nano*, 2012, vol. 6, no. 11, pp. 9900–9910. <https://doi.org/10.1021/nn303472r>
37. Jain K., Kesharwani P., Gupta U., Jain N. K. Dendrimer toxicity: Let's meet the challenge. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, vol. 394, no. 1–2, pp. 122–142. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.04.027>
38. Merino S., Brauge L., Caminade A.M., Majoral J. P., Taton D., Gnanou Y. Synthesis and characterization of linear, hyperbranched, and dendrimer-like polymers constituted of the same repeating unit. *Chemistry*, 2001, vol. 7, no. 14, pp. 3095–3105. [https://doi.org/10.1002/1521-3765\(20010716\)7:14<3095::aid-chem3095>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20010716)7:14<3095::aid-chem3095>3.0.co;2-s)

39. Tomalia D. A., Khanna S. N. A systematic framework and nanoporous concept for unifying nanoscience: hard/soft nanoelements, superatoms, meta-atoms, new emerging properties, periodic property patterns, and predictive mendeleev-like nanoporous tables. *Chemical Reviews*, 2016, vol. 116, no. 4, pp. 2705–2774. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00367>
40. Joester D., Losson M., Pugin R., Heinzelmann H., Walter E., Merkle H. P., Diederich F. Amphiphilic dendrimers: novel self-assembling vectors for efficient gene delivery. *Angewandte Chemie International Edition Engl.*, 2003, vol. 42, no. 13, pp. 1486–1490. <https://doi.org/10.1002/anie.200250284>
41. Percec V., Wilson D. A., Leowanawat P., Wilson C. J., Hughes A. D., Kaucher M. S. [et al.]. Self-assembly of Janus dendrimers into uniform dendrimersomes and other complex architectures. *Science*, 2010, vol. 328, no. 5981, pp. 1009–1014. <https://doi.org/10.1126/science.1185547>
42. Sherman S. E., Xiao Q., Percec V. Mimicking complex biological membranes and their programmable glycan ligands with dendrimersomes and glycodendrimersomes. *Chemical Reviews*, 2017, vol. 117, no. 9, pp. 6538–6631. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00097>
43. Elizondo-García M. E., Márquez-Miranda V., Araya-Durán I., Valencia-Gallegos J. A., González-Nilo F. D. Self-assembly behavior of amphiphilic janus dendrimers in water: a combined experimental and coarse-grained molecular dynamics simulation approach. *Molecules*, 2018, vol. 23, no. 4, p. 969. <https://doi.org/10.3390/molecules23040969>
44. Torre P., Xiao Q., Buzzacchera I., Sherman S. E., Rahimi K., Kostina N. Y. [et al.]. Encapsulation of hydrophobic components in dendrimersomes and decoration of their surface with proteins and nucleic acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, vol. 116, no. 3, pp. 15378–15385. <https://doi.org/10.1073/pnas.1904868116>
45. Wagner J., Dillenburger M., Simon J., Oberländer J., Landfester K., Mailänder V., Ng D. Y. W., Müllen K., Weil T. Amphiphilic dendrimers control protein binding and corona formation on liposome nanocarriers. *Chemical Communications (Camb.)*, 2020, vol. 56, no. 61, pp. 8663–8666. <https://doi.org/10.1039/d0cc02486d>
46. Wagner J., Li L., Simon J., Krutzke L., Landfester K., Mailänder V., Müllen K., Ng D. Y. W., Wu Y., Weil T. Amphiphilic polyphenylene dendron conjugates for surface remodeling of Adenovirus 5. *Angewandte Chemie*, 2020, vol. 59, no. 14, pp. 5712–5720. <https://doi.org/10.1002/anie.201913708>
47. Qiu J., Chen L., Zhan M., Laurent R., Bignon J., Mignani S., Shi X., Caminade A. M., Majoral J. P. Facile synthesis of amphiphilic fluorescent phosphorus dendron-based micelles as antiproliferative agents: first investigations. *Bioconjugate Chemistry*, 2021, vol. 32, no. 2, pp. 339–349. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.0c00716>
48. Wu L. P., Ficker M., Christensen J. B., Trohopoulos P. N., Moghimi S. M. Dendrimers in medicine: therapeutic concepts and pharmaceutical challenges. *Bioconjugate Chemistry*, 2015, vol. 26, no. 7, pp. 1198–1211. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.5b00031>
49. Pérez-Herrero E., Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2015, vol. 93, pp. 52–79. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.03.018>
50. Morgan M. T., Nakanishi Y., Kroll D. J., Griset A. P., Carnahan M. A., Wathier M., Oberlies N. H., Manikumar G., Wani M. C., Grinstaff M. W. Dendrimer-encapsulated camptothecins: increased solubility, cellular uptake, and cellular retention affords enhanced anticancer activity *in vitro*. *Cancer Research*, 2006, vol. 66, no. 24, pp. 11913–11921. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2066>
51. Dufès C., Uchegbu I. F., Schätzlein A. G. Dendrimers in gene delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2005, vol. 57, no. 15, pp. 2177–2202. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.09.017>
52. Chen C. Z., Beck-Tan N. C., Dhurjati P., van Dyk T. K., LaRossa R. A., Cooper S. L. Quaternary ammonium functionalized poly(propylene imine) dendrimers as effective antimicrobials: structure-activity studies. *Biomacromolecules*, 2000, vol. 1, no. 3, pp. 473–480. <https://doi.org/10.1021/bm0055495>
53. Sun B., Slomberg D. L., Chudasama S. L., Lu Y., Schoenfisch M. H. Nitric oxide-releasing dendrimers as antibacterial agents. *Biomacromolecules*, 2012, vol. 13, no. 10, pp. 3343–3354. <https://doi.org/10.1021/bm301109c>
54. Kannan R. M., Nance E., Kannan S., Tomalia D. A. Emerging concepts in dendrimer-based nanomedicine: from design principles to clinical applications. *Journal of Internal Medicine*, 2014, vol. 276, no. 6, pp. 579–617. <https://doi.org/10.1111/joim.12280>
55. Terehova M., Dzmitruk V., Abashkin V., Kirakosyan G., Ghukasyan G., Bryszewska M. [et al.]. Comparison of the effects of dendrimer, micelle and silver nanoparticles on phospholipase A₂ structure. *Journal of Biotechnology*, 2021, vol. 331, pp. 48–52. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2021.03.009>

Информация об авторах

Терехова Мария Михайловна – мл. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: maryterekhova@tut.by

Абашкин Виктор Михайлович – мл. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: viktar.abashkin@gmail.com

Information about the authors

Maria M. Terehova – Junior Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: maryterekhova@tut.by

Viktar M. Abashkin – Junior Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: viktar.abashkin@gmail.com

Жогла Виктория Андреевна – мл. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: victoriya.zhogla@gmail.com

Галец-Буй Инесса Веславовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: inessahalets@gmail.com

Лозникова Светлана Жоржевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: s_loznikova@mail.ru

Брышевска Мария – д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией. Лодзьский университет (141/143, Pomorska, 90-236, г. Лодзь, Польша). E-mail: marbrys@biol.uni.lodz.pl

Ионов Максим – д-р биол. наук, профессор. Лодзьский университет (141/143, Pomorska, 90-236, г. Лодзь, Польша). E-mail: maksim.ionov@biol.uni.lodz.pl

Вацуликова Ивета – д-р биол. наук, профессор. Университет имени Я. А. Коменского (Šafárikovo námestie, 6, 81499, Братислава, Словакия). E-mail: iveta.waczulikova@fmph.uniba.sk

Мажораль Жан-Пьер – д-р хим. наук, профессор, заведующий лабораторией. Университет Тулузы (205, route de Narbonne, 31077, Toulouse Cedex 4, France). E-mail: majoral@lcc-toulouse.fr

Шербин Дмитрий Григорьевич – д-р биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: shcharbin@gmail.com

Victoriya A. Zhogla – Junior Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: victoriya.zhogla@gmail.com

Inessa V. Halets-Bui – Ph. D. (Biol.), Senior Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: inessahalets@gmail.com

Svetlana Zh. Loznikova – Ph. D. (Biol.), Senior Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: s_loznikova@mail.ru

Maria Bryshewska – D. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory. University of Lodz (141/143, Pomorska, 90-236, Lodz, Poland). E-mail: marbrys@biol.uni.lodz.pl

Maksim Ionov – D. Sc. (Biol.), Professor. University of Lodz (141/143, Pomorska, 90-236, Lodz, Poland). E-mail: maksim.ionov@biol.uni.lodz.pl

Iveta Waczulikova – D. Sc. (Biol.), Professor. Comenius University (6, Šafárikovo námestie, 81499, Bratislava, Slovakia). E-mail: iveta.waczulikova@fmph.uniba.sk

Jean-Pierre Majoral – D. Sc. (Chem.), Professor, Head of the Laboratory. University of Toulouse (205, route de Narbonne, 31077, Toulouse Cedex 4, France). E-mail: majoral@lcc-toulouse.fr

Dzmitry G. Shcharbin – D. Sc. (Biol.), Associate Professor, Head of the Laboratory. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shcharbin@gmail.com