

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

АГЛЯДЫ REVIEWS

УДК 577.3; 620.3:615.473.92
<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2022-67-4-419-425>

Поступила в редакцию 02.03.2022
Received 02.03.2022

А. И. Становая¹, В. М. Абашкин¹, А. В. Вчерашняя¹, М. М. Терехова¹, В. А. Жогла¹,
И. В. Галец-Буй¹, С. С. Живицкая², Д. Г. Щербин¹

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

²Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

ТОКСИЧНОСТЬ ПОЛИАМИДОАМИННЫХ ДЕНДРИМЕРОВ *IN VIVO*

Аннотация. Одной из важных задач современной медицины является создание эффективных средств доставки лекарственных препаратов различной природы. При разработке таких систем в первую очередь возникает проблема токсичности для организма человека используемых соединений и структур.

В данном обзоре проанализирована литература, в которой охарактеризована токсичность полиамидоаминовых (ПАММ) дендримеров *in vivo*. Результаты исследований показывают, что токсичность ПАММ дендримеров зависит от их физических параметров (размера, генерации, поверхностного заряда), используемой дозы и способа введения. Показано, что катионные ПАММ дендримеры малых и средних генераций нетоксичны *in vivo* при внутривенном и внутрибрюшинном введении мышам в дозах до 10 мг/кг. В свою очередь анионные, нейтральные и модифицированные ПАММ дендримеры не проявляют токсичности независимо от способа введения. Таким образом, варьируя способы введения, величину дозы, осуществляя модификации поверхности дендримеров, можно достичь снижения токсичности и с успехом применять их в качестве носителей лекарственных препаратов.

Ключевые слова: наноматериалы, ПАММ дендримеры, поверхностный заряд, токсичность *in vivo*, мыши, крысы

Для цитирования: Токсичность полиамидоаминовых дендримеров *in vivo* / А. И. Становая [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 419–425. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2022-67-4-419-425>

Alesia I. Stanavaya¹, Viktor M. Abashkin¹, Aliaksandra V. Vcherashniaya¹, Maria M. Terehova¹,
Victoriya A. Zhogla¹, Inessa V. Halets-Bui¹, Slaviana S. Zhyvitskaya², Dzmitry G. Shcharbin¹

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

²Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

TOXICITY OF POLYAMIDOAMINE DENDRIMERS *IN VIVO*

Abstract. The development of effective drug delivery systems is a crucial task for modern medicine. The main problem is the occurrence of non-specific toxicity leading to undesirable side effects *in vivo*.

This article aims at reviewing recent research on the toxicity of polyamidoamine (PAMAM) dendrimers *in vivo*. The research results show that the toxicity of PAMAM dendrimers and modified nanoparticles depends both on the characteristics of the particles themselves (size, generation and surface charge) and on the administration parameters. It has been shown that cationic PAMAM dendrimers of small and medium generations are non-toxic *in vivo* when administered intravenously and intraperitoneally to mice at doses up to 10 mg/kg. In turn, anionic, neutral, and modified PAMAM dendrimers do not exhibit toxicity, regardless of the route of administration. Thus, by varying methods of administration, the dose, and modifying the surface of dendrimers, the decrease in toxicity can be achieved, promising a path towards their successful application as drug carriers.

Keywords: nanomaterials, PAMAM dendrimers, surface charge, *in vivo* toxicity, mice, rats

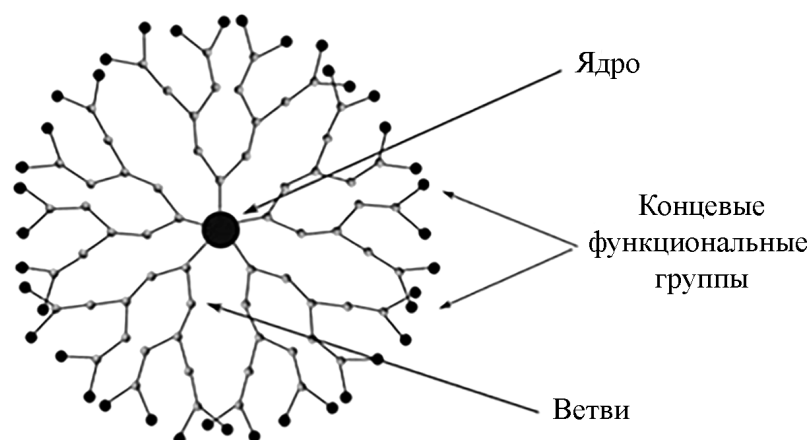
For citation: Stanavaya A. I., Abashkin V. M., Vcherashniaya A. V., Terehova M. M., Zhogla V. A., Halets-Bui I. V., Zhyvitskaya S. S., Shcharbin D. G. Toxicity of polyamidoamine dendrimers *in vivo*. *Vesti Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2022, vol. 67, no. 4, pp. 419–425 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2022-67-4-419-425>

Введение. Дендримеры представляют собой наноразмерные синтетические полимеры с гиперразветвленной структурой (см. рисунок). Все дендримеры имеют схожее строение: состоят из центрального ядра и двух или более ветвей, длина которых зависит от генерации дендримера. Количество поверхностных участков на каждой ветви удваивается с каждой генерацией. В отличие от традиционных полимеров синтез дендримеров обеспечивает возможность получения монодисперсных, структурно-контролируемых макромолекулярных архитектур, подобных наблюдаемым в биологических системах, что и позволило выделить дендримеры в принципиально новый класс нанотехнологических полимеров [1].

Полиамидоаминные (ПАМАМ) дендримеры были синтезированы в середине 1980-х годов и стали первыми представителями полимеров данного класса. Благодаря простоте синтеза, характерным свойствам и коммерческой доступности ПАМАМ дендримеры нашли свое применение в биологии и медицине в качестве невирусных векторов для генетической терапии, средств доставки некоторых гидрофобных лекарственных препаратов, противовоспалительных, противовирусных агентов, антиоксидантов [1].

В настоящее время широко распространена модификация поверхности дендримеров катионными, анионными или нейтральными группами для специфического связывания тех или иных веществ, поэтому принято различать катионные, анионные и нейтральные дендримеры. Наличие той или иной группы может существенно менять их взаимодействие с биологическими структурами и определять их токсичность для организма. В связи с этим активно проводятся исследования катионных, анионных и нейтральных дендримеров *in vivo* с целью оценки их биораспределения в органах и тканях и токсичности (летальности и/или развития побочных эффектов у животных) [1–4].

Катионные ПАМАМ дендримеры. Впервые оценка биологических эффектов ПАМАМ дендримеров *in vivo* была проведена Roberts с соавт. в 1996 г. [2] В работе исследованы токсичность, иммуногенность и биораспределение катионных ПАМАМ дендримеров трех генераций, меченных изотопом ^{14}C (Г3 – 24 концевые аминные группы, Г5 – 96, Г7 – 384), на мышах. Показано, что при внутрибрюшинном введении мышам ПАМАМ дендримеры исследуемых генераций в низких концентрациях накапливаются в легких и сердце, в умеренных – в печени, селезенке и почках, в высоких – в поджелудочной железе. Наибольшее накопление Г3 наблюдалось в почках: ~16 % введенной дозы на 1 г (ID/г) через 48 ч. Г5 и Г7 преимущественно локализовались в поджелудочной железе (максимальные концентрации ~32 % ID/г через 24 ч и ~20 % ID/г через 2 ч). При этом для Г7 наблюдались чрезвычайно высокие уровни экскреции с мочой со значениями 46 % ID/г через 2 ч и 74 % ID/г через 4 ч. Исследуемые катионные дендримеры активно выводились из системы кровообращения. Анализ не выявил наличия ПАМАМ дендримеров (Г3, Г5, Г7) в крови уже через 2 ч после введения. В экспериментах Roberts с соавт. [2] не отмечено



Схематическая структура дендримера

Schematic structure of a dendrimer

токсичности в течение 2 ч после введения мышам катионных ПАМАМ дендримеров Г3, Г5 и Г7. Однако одно животное в группе Г7, получавшее самую высокую дозу, погибло через 24 ч после инъекции, что могло быть связано с осложнениями, вызванными ПАМАМ дендримерами Г7, но не было явным образом подтверждено. Также не выявлено иммуногенности катионных ПАМАМ дендримеров согласно анализу иммунопреципитации и анализу двойной диффузии по Оухтерлони (при $5 \cdot 10^{-5}$ ммоль/кг). В 7- и 30-дневной группах у всех животных (кроме одной мыши, которая погибла после введения ПАМАМ Г7) отмечался нормальный характер роста, без существенных различий в массе тела между мышами обработанной и контрольной групп. Ни у одного из животных не обнаружено макро- или микроскопических нарушений. Результаты 6-месячного эксперимента, в котором осуществлялся контроль массы тела подопытных животных, согласовались с показателями краткосрочных экспериментов. Одна смерть (по причинам, не связанным с экспериментом) произошла в группе, животным которой вводили ПАМАМ Г7. У остальных мышей не отмечено изменений в массе тела по сравнению с контрольной группой. Однако во всех образцах печени имела место вакуолизация цитоплазмы [2]. Malik с соавт. [4] также обнаружили, что катионные дендримеры более высоких генераций непригодны для парентерального введения крысам, особенно в больших концентрациях. Okuda с соавт. [5] изучили у мышей токсичность катионных ПАМАМ дендримеров Г6 при внутривенном введении (1, 5 и 10 мг/кг) на основе активности сыворотки глутаминовой пировиноградной трансаминазы в качестве индикатора повреждения печени. Никаких значительных изменений не наблюдалось даже при максимальной концентрации дендримеров. Таким образом, показано, что введение ПАМАМ дендримеров Г6 внутривенно не вызывает острого повреждения печени мышей, в том числе при сравнительно высоких концентрациях (ПАМАМ дендримеры Г7 токсичны при 44 мг/кг) [5]. Karolczak с соавт. [6] обнаружили, что все крысы, которые получали внутрибрюшинные инъекции катионных ПАМАМ дендримеров Г4, выживали в течение 60 дней как в экспериментальной, так и в контрольной группе. Показано, что введение катионных ПАМАМ дендримеров Г4 контрольным недиабетическим крысам не вызывало изменения их массы тела. Лечение диабетических животных ПАМАМ дендримерами Г4 значительно снижало концентрацию глюкозы в крови и подавляло характерные признаки поздних диабетических осложнений по сравнению с контрольными диабетическими животными. Инъекция ПАМАМ дендримеров Г4 значительно увеличивала массу тела крыс с диабетом (в среднем на 17 %). ПАМАМ дендримеры Г4 значительно уменьшали вызванную диабетом проницаемость гематоэнцефалического барьера, что согласуется со снижением уровня глюкозы в крови и улучшением биохимических признаков тяжелой гипергликемии [6]. Таким образом, ПАМАМ дендримеры Г4 приводят к нормализации биохимических параметров и состояния гематоэнцефалического барьера у крыс с диабетом, однако при этом в некоторых экспериментах показана их токсичность для диабетических животных. Напротив, на выживаемость здоровых крыс введение дендримеров никак не влияло. Противовоспалительная активность ПАМАМ дендримеров Г4 у диабетических крыс хорошо коррелирует с их способностью восстанавливать биохимические параметры [6]. Chauhan с соавт. [7] исследовали на крысах противовоспалительную активность немодифицированных катионных ПАМАМ дендримеров Г4 и ряда поверхностно-модифицированных ПАМАМ дендримеров с индометацином и без него. Обнаружено, что катионные ПАМАМ дендримеры Г4 проявляют значительную противовоспалительную активность в отсутствие индометацина при тестировании на модели, индуцированной каррагенином, при этом активность повышалась с увеличением его концентрации.

Токсичность анионных и нейтральных ПАМАМ дендримеров. Согласно исследованиям, анионные и нейтральные ПАМАМ дендримеры не обладают токсичностью. Malik с соавт. [4] показали, что карбоксилированные дендримеры ПАМАМ Г2.5, Г3.5, Г5.5 не проявляют токсичности при внутрибрюшинном и внутривенном введении крысам. Thiagarajan с соавт. [8] обнаружили, что ПАМАМ дендримеры Г6.5 не токсичны при пероральном введении мышам. Их вес через 10 дней не отличался сколько-нибудь значительно от веса животных контрольной группы. Такие показатели крови, как азот мочевины крови, креатинин, аспартатаминотрансфераза, аланин-

аминотрансфераза, общий билирубин, общий белок, альбумин, также не изменились [8]. Kanpan с соавт. [9] изучили доставку противовоспалительного агента N-ацетил-L-цистеина (НАС) с использованием дендримеров ПАМАМ-ОН в качестве носителей (комплексы дендримеров и НАС, D-НАС) у кроликов. Не обнаружено достоверных различий прироста веса с 1-го по 5-й день между контрольными группами животных и кроликами, получавшими НАС или D-НАС. При этом животные, получавшие инъекции буфера и дендримеров, набирали меньший вес, чем кролики, которым вводили НАС или D-НАС. Меньшая прибавка в весе у животных, получавших буфер и только дендримеры, может быть связана с повышением скорости катаболизма вследствие продолжающегося воспаления. Выживаемость до 5-го дня была одинаковой во всех группах [9].

Токсичность комплексов катионных ПАМАМ дендримеров с нуклеиновыми кислотами (дендриплексов). Нейтрализация положительного заряда катионных ПАМАМ дендримеров в их комплексах с нуклеиновыми кислотами значительно снижает их токсичность. Kukowska-Latallo с соавт. [10], использовавшие катионный дендример ПАМАМ Г9 в комплексе с плазмидной ДНК для регуляции экспрессии хлорамфеникол-1-ацетилтрансферазы (pCF1CAT) у мышей, не обнаружили никаких изменений, кровоизлияний или связанных с лечением повреждений легких (доза 32–36 мг/кг). В частности, не развивалось воспаление или пневмония, не наблюдалось активации нейтрофилов [10]. Navarro с соавт. [11], используя люциферазную плазмиду, связывающуюся с катионными ПАМАМ дендримерами Г4 и Г5, для доставки генов у мышей, обнаружили, что только с полиплексами ПАМАМ Г4 при соотношении зарядов 6:1 (Г4:плазида) активность аспартаттрансаминазы значительно увеличивается по сравнению с таковой у животных, которым вводился чистый буфер, при этом наблюдался некроз печени [11]. Следует отметить, что полиплексы LPEI и BPEI индуцировали токсичность для печени при значительно более низких дозах поликатионов ($N/P = 6$, что соответствует дозе поликатиона 2 мг/кг и дозе пДНК 2,5 мг/кг), тогда как при добавлении ПАМАМ дендримеров их токсичность для печени наблюдалась при дозе чистого ПАМАМ, равной 10 мг/кг. При образовании комплексов с плазмидами существенной токсичности для печени или изменений в гистологии не наблюдалось. По-видимому, оба полиплекса ПАМАМ (Г4 и Г5) хорошо переносятся мышами до соотношения зарядов 4:1, что соответствует дозам 6,7 и 6,8 мг/кг для ПАМАМ дендримеров Г4 и Г5 соответственно, тогда как доза 10 мг/кг ПАМАМ дендримеров Г4 приводила к повышению уровня ферментов печени и к некрозу. Для всех протестированных образцов тканей самая высокая экспрессия люциферазы была обнаружена в опухолевой ткани, за которой следовали ткани легких; у остальных органов уровни экспрессии люциферазы лишь незначительно превышали контрольные значения [11]. Maquyama-Tabata с соавт. [12] не обнаружили признаков воспаления ни в одной из опухолей при использовании плазмидных векторов на основе вируса Эпштейна–Барра в сочетании с дендримерами SuperfectTM при генной терапии рака у мышей. Han с соавт. [13] разработали пептидный HAIYPRH (T7)-конъюгированный полиэтиленгликоль-модифицированный ПАМАМ дендример для совместной доставки доксорубина и терапевтического гена, кодирующего апоптоз-инициирующий лиганд, связанный с фактором некроза опухоли человека. Отмечено отсутствие токсичности всех систем для мышей. Обнаружены доказательства токсичности только у животных, получавших доксорубин (5 мг/кг) [13, 14].

Закключение. Таким образом, токсичность дендримеров в экспериментах *in vivo* во многом зависит от их генерации, дозы, способа введения, а также от наличия модификаций [15]. Практически все дендримеры малых и средних генераций нетоксичны *in vivo*, хотя и демонстрируют некоторую цитотоксичность *in vitro* [16]. Наиболее часто токсичность *in vivo* наблюдается для высоких генераций немодифицированных катионных дендримеров при инъекциях в высоких дозах (>10 мг/кг) [17]. Различные модификации дендримеров приводят к снижению их токсичности [18]. Некоторые из нежелательных эффектов после введения дендримеров уменьшились при длительном дозировании, что указывает на развитие адаптивных или противодействующих механизмов [19]. Более того, в период восстановления нарушенные показатели возвращались к нормальному уровню после прекращения введения агентов животным. Вышеупомянутые

особенности модифицированных ПАМAM дендримеров могут свидетельствовать о перспективности их применения для самых разнообразных задач биомедицины, таких как доставка лекарственных препаратов, противоопухолевая терапия, компьютерная томография и магнитно-резонансная визуализация [20].

Благодарности. Данная работа поддержана Государственным комитетом по науке и технологиям Республики Беларусь (ГКНТ РБ) и Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (БРФФИ), гранты Б20СЛКГ-002, Б21КОРГ-001, Б21АРМГ-002, Б22УЗБ-003, Б21ТЮБ-001, Б21РМ-045, Б21М-001.

Acknowledgements. 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 B20SLKG-002, B21KORG-001, B22UZB-003, B21ARMG-002, B21TUB-001, B21RM-045, B21M-001.

Список использованных источников

1. A new class of polymers: Starburst-dendritic macromolecules / D. A. Tomalia [et al.] // Polym. J. – 1985. – Vol. 17, N 1. – P. 117–132. <https://doi.org/10.1295/polymj.17.117>
2. Roberts, J. C. Preliminary biological evaluation of polyamidoamine (PAMAM) Starburst™ dendrimers / J. C. Roberts, M. K. Bhalgat, R. T. Zera // J. Biomed. Mater. Res. – 1996. – Vol. 30, N 1. – P. 53–65. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199601\)30:1<53::AID-JBM8>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199601)30:1<53::AID-JBM8>3.0.CO;2-Q)
3. Hepatocyte targeting of ¹¹¹In-labeled oligo-DNA with avidin or avidin-dendrimer complex / M. Mamede [et al.] // J. Control. Release. – 2004. – Vol. 95, N 1. – P. 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2003.11.015>
4. Dendrimers: Relationship between structure and biocompatibility *in vitro*, and preliminary studies on the biodistribution of ¹²⁵I-labelled polyamidoamine dendrimers *in vivo* / N. Malik [et al.] // J. Control. Release. – 2000. – Vol. 65, N 1–2. – P. 133–148. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00246-1](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00246-1)
5. Biodistribution characteristics of amino acid dendrimers and their PEGylated derivatives after intravenous administration / T. Okuda [et al.] // J. Control. Release. – 2006. – Vol. 114, N 1. – P. 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.05.009>
6. Poly(amido)amine dendrimers generation 4.0 (PAMAM G4) reduce blood hyperglycaemia and restore impaired blood-brain barrier permeability in streptozotocin diabetes in rats / K. Karolczak [et al.] // Int. J. Pharm. – 2012. – Vol. 436, N 1–2. – P. 508–518. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.033>
7. Unexpected *in vivo* anti-inflammatory activity observed for simple, surface functionalized poly(amidoamine) dendrimers / A. S. Chauhan [et al.] // Biomacromolecules. – 2009. – Vol. 10, N 5. – P. 1195–1202. <https://doi.org/10.1021/bm9000298>
8. Evidence of oral translocation of anionic G6.5 dendrimers in mice / G. Thiagarajan [et al.] // Mol. Pharm. – 2013. – Vol. 10, N 3. – P. 988–998. <https://doi.org/10.1021/mp300436c>
9. Dendrimer-based postnatal therapy for neuroinflammation and cerebral palsy in a rabbit model / S. Kannan [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2012. – Vol. 4, N 130. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003162>
10. Intravascular and endobronchial DNA delivery to murine lung tissue using a novel, nonviral vector / J. F. Kukowska-Latallo [et al.] // Hum. Gene Ther. – 2000. – Vol. 11, N 10. – P. 1385–1395. <https://doi.org/10.1089/10430340050057468>
11. Low generation PAMAM dendrimer and CpG free plasmids allow targeted and extended transgene expression in tumors after systemic delivery / G. Navarro [et al.] // J. Control. Release. – 2010. – Vol. 146, N 1. – P. 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.04.030>
12. Effective suicide gene therapy *in vivo* by EBV-based plasmid vector coupled with polyamidoamine dendrimer / H. Maruyama-Tabata [et al.] // Gene Ther. – 2000. – Vol. 7, N 1. – P. 53–60. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3301044>
13. Plasmid pORF-hTRAIL and doxorubicin co-delivery targeting to tumor using peptide-conjugated polyamidoamine dendrimer / L. Han [et al.] // Biomaterials. – 2011. – Vol. 32, N 4. – P. 1242–1252. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.09.070>
14. Tat-BMPs-PAMAM conjugates enhance therapeutic effect of small interference RNA on U251 glioma cells *in vitro* and *in vivo* / L. Han [et al.] // Hum. Gene Ther. – 2010. – Vol. 21, N 4. – P. 417–426. <https://doi.org/10.1089/hum.2009.087>
15. Exploration of biomedical dendrimer space based on in-vivo physicochemical parameters: Key factor analysis (Part 2) / S. Mignani [et al.] // Drug Discov. Today. – 2019. – Vol. 24, N 5. – P. 1184–1192. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.03.001>
16. 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>
17. Duncan, R. Dendrimer biocompatibility and toxicity / R. Duncan, L. Izzo // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2005. – Vol. 57, N 15. – P. 2215–2237. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.09.019>
18. Toxicity and surface modification of dendrimers: a critical review / R. Kharwade [et al.] // Curr. Drug Deliv. – 2022. – Vol. 19, N 4. – P. 451–465. <https://doi.org/10.2174/1567201818666211021160441>
19. *In vivo* toxicity of poly(propyleneimine) dendrimers / B. Ziemba [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2011. – Vol. 99, N 2. – P. 261–268. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.33196>
20. *In vivo* therapeutic applications of phosphorus dendrimers: State of the art / S. Mignani [et al.] // Drug Discov. Today. – 2021. – Vol. 26. – P. 677–689. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.11.034>

References

1. Tomalia D. A., Baker H., Dewald J., Hall M., Kallos G., Martin S., Roeck J., Ryder J., Smith P. A new class of polymers: Starburst-dendritic macromolecules. *Polymer Journal*, 1985, vol. 17, no. 1, pp. 117–132. <https://doi.org/10.1295/polymj.17.117>
2. Roberts J. C., Bhalgat M. K., Zera R. T. Preliminary biological evaluation of polyamidoamine (PAMAM) StarburstTM dendrimers. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1996, vol. 30, no. 1, pp. 53–65. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199601\)30:1<53::AID-JBM8>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199601)30:1<53::AID-JBM8>3.0.CO;2-Q)
3. Mamede M., Saga T., Ishimori T., Higashi T., Sato N., Kobayashi H., Brechbiel M. W., Konishi J. Hepatocyte targeting of ¹¹¹In-labeled oligo-DNA with avidin or avidin-dendrimer complex. *Journal of Controlled Release*, 2004, vol. 95, no. 1, pp. 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2003.11.015>
4. Malik N., Wiwattanapatapee R., Klopsch R., Lorenz K., Frey H., Weener J. W., Meijer E. W., Paulus W., Duncan R. Dendrimers: Relationship between structure and biocompatibility *in vitro*, and preliminary studies on the biodistribution of ¹²⁵I-labelled polyamidoamine dendrimers *in vivo*. *Journal of Controlled Release*, 2000, vol. 65, no. 1–2, pp. 133–148. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00246-1](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00246-1)
5. Okuda T., Kawakami S., Maeie T., Niidome T., Yamashita F., Hashida M. Biodistribution characteristics of amino acid dendrimers and their PEGylated derivatives after intravenous administration. *Journal of Controlled Release*, 2006, vol. 114, no. 1, pp. 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.05.009>
6. Karolczak K., Rozalska S., Wiecek M., Labieniec-Watala M., Watala C. Poly(amido)amine dendrimers generation 4.0 (PAMAM G4) reduce blood hyperglycaemia and restore impaired blood-brain barrier permeability in streptozotocin diabetes in rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, vol. 436, no. 1–2, pp. 508–518. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.033>
7. Chauhan A. S., Diwan P. V., Jain N. K., Tomalia D. A. Unexpected *in vivo* anti-inflammatory activity observed for simple, surface functionalized poly(amidoamine) dendrimers. *Biomacromolecules*, 2009, vol. 10, no. 5, pp. 1195–1202. [doi:10.1021/bm9000298](https://doi.org/10.1021/bm9000298)
8. Thiagarajan G., Sadekar S., Greish K., Ray A., Ghandehari H. Evidence of oral translocation of anionic G6.5 dendrimers in mice. *Molecular Pharmaceutics*, 2013, vol. 10, no. 3, pp. 988–998. [doi:10.1021/mp300436c](https://doi.org/10.1021/mp300436c)
9. Kannan S., Dai H., Navath R. S., Balakrishnan B., Jyoti A., Janisse J., Romero R., Kannan R. M. Dendrimer-based postnatal therapy for neuroinflammation and cerebral palsy in a rabbit model. *Science Translational Medicine*, 2012, vol. 4, no. 130. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003162>
10. Kukowska-Latallo J. F., Raczka E., Quintana A., Chen C., Rymaszewski M., Baker J. R. Intravascular and endobronchial DNA delivery to murine lung tissue using a novel, nonviral vector. *Human Gene Therapy*, 2000, vol. 11, no. 10, pp. 1385–1395. <https://doi.org/10.1089/10430340050057468>
11. Navarro G., Maiwald G., Haase R., Rogach A. L., Wagner E., de Ilarduya C. T., Ogris M. Low generation PAMAM dendrimer and CpG free plasmids allow targeted and extended transgene expression in tumors after systemic delivery. *Journal of Controlled Release*, 2010, vol. 146, no. 1, pp. 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.04.030>
12. Maruyama-Tabata H., Harada Y., Matsumura T., Satoh E., Cui F., Iwai M., Kita M., Hibi S., Imanishi J., Sawada T., Mazda O. Effective suicide gene therapy *in vivo* by EBV-based plasmid vector coupled with polyamidoamine dendrimer. *Gene Therapy*, 2000, vol. 7, no. 1, pp. 53–60. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3301044>
13. Han L., Huang R., Li J., Liu S., Huang S., Jiang C. Plasmid pORF-hTRAIL and doxorubicin co-delivery targeting to tumor using peptide-conjugated polyamidoamine dendrimer. *Biomaterials*, 2011, vol. 32, no. 4, pp. 1242–1252. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.09.070>
14. Han L., Zhang A., Wang H., Pu P., Jiang X., Kang C., Chang J. Tat-BMPs-PAMAM conjugates enhance therapeutic effect of small interference RNA on U251 glioma cells *in vitro* and *in vivo*. *Human Gene Therapy*, 2010, vol. 21, no. 4, pp. 417–426. <https://doi.org/10.1089/hum.2009.087>
15. Mignani S., Rodrigues J., Roy R., Shi X., Cena V., El Kazzouli S., Majoral J.-P. Exploration of biomedical dendrimer space based on in-vivo physicochemical parameters: Key factor analysis (Part 2). *Drug Discovery Today*, 2019, vol. 24, pp. 1184–1192. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.03.001>
16. Jain K., Kesharwani P., Gupta U., Jain N.K. Dendrimer toxicity: Let's meet the challenge. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, vol. 394, pp. 122–142. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.04.027>
17. Duncan R., Izzo L. Dendrimer biocompatibility and toxicity. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2005, vol. 57, pp. 2215–2237. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.09.019>
18. Kharwade R., Badole P., Mahajan N., More S. Toxicity and surface modification of dendrimers: a critical review. *Current Drug Delivery*, 2022, vol. 19, pp. 451–465. <https://doi.org/10.2174/1567201818666211021160441>
19. Ziemba B., Janaszewska A., Ciepluch K., Krotekiewicz M., Fogel W. A., Appelhans D., Voit B., Bryszewska M., Klajnert B. *In vivo* toxicity of poly(propyleneimine) dendrimers. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2011, vol. 99, pp. 261–268. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.33196>
20. Mignani S., Shi X., Ceña V., Shcharbin D., Bryszewska M., Majoral J.-P. *In vivo* therapeutic applications of phosphorus dendrimers: State of the art. *Drug Discovery Today*, 2021, vol. 26, pp. 677–689. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.11.034>

Информация об авторах

Становая Аlesia Игоревна – науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: alesiastanovaya@gmail.com

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

Вчерашня Александра Васильевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: vcherashniaya@gmail.com

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

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

Живицкая Славяна Сергеевна – студент. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: slaviankazhivicka@gmail.com

Щербин 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

Information about the authors

Alesia I. Stanavaya – 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: alesiastanovaya@gmail.com

Viktar M. Abashkin – 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

Aliaksandra V. Vcherashniaya – 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: vcherashniaya@gmail.com

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

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

Slaviana S. Zhyvitskaya – Student. Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: slaviankazhivicka@gmail.com

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