

УДК 615.03

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-4-64-76>

НАНОСИСТЕМЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ВОЗМОЖНОСТИ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

© А. Н. Усеинова*, Е. А. Егорова, С. П. Марьяненко, Н. Л. Иванцова

Медицинская академия имени С. И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия

Ведение пациентов с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), сопровождается трудностями ранней диагностики, отсутствием специфической профилактики и дорогостоящим лечением. На данный момент от эпидемии, вызванной ВИЧ, от синдрома приобретенного иммунного дефицита (СПИД), умерло 32,7 млн человек по всему миру. Одним из наиболее важных направлений, позволяющих осуществлять контроль вирусной нагрузки и продлевать продолжительность жизни пациентов с ВИЧ, является наличие достаточного количества вариантов лечения ВИЧ-инфекции, доступных на каждой стадии заболевания, что увеличивает эффективность терапии и позволяет избежать и/или минимизировать побочные эффекты лекарств.

Целью данной работы является обзор различных направлений в разработке новых лекарственных форм антиретровирусных средств на основе наносистем (НС) как препаратов, обладающих большей эффективностью для профилактики и лечения ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ, СПИД, антиретровирусная терапия, наносистемы, нанотехнологии

*Контакт: Усеинова Асие Наримановна, mametova.as@mail.ru

NANOSYSTEMS FOR THE DELIVERY OF ANTIRETROVIRAL DRUGS: OPPORTUNITIES, PROBLEMS, AND PROSPECTS

© A. N. Useinova*, S. P. Mar'yanenko, E. A. Egorova, N. L. Ivancova

S. I. Georgievsky Medical Academy of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Management of patients with an infection caused by the human immunodeficiency virus (HIV), is accompanied by difficulties of early diagnosis, expensive treatment, and the lack of specific prevention. To date, 32,7 million people worldwide have died due to the HIV epidemic from Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). One of the most important directions, to enable monitoring of viral load and extend the life expectancy of patients with HIV is to have a sufficient number of HIV treatment options available at each stage of the disease, which increases the effectiveness of treatment and allows to avoid and/or minimize the side effects of medication.

The objective of this work is to review the various directions in the development of new dosage forms antiretroviral agents based nanosystems (NS) as the drugs having greater efficacy for the prevention and treatment of HIV infection.

Key words: HIV, AIDS, antiretroviral therapy, nanosystems, nanotechnology

*Contact: Useinova Asie Narimanovna, mametova.as@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Усеинова А.Н., Егорова Е.А., Марьяненко С.П., Иванцова Н.Л. Наносистемы для доставки антиретровирусных лекарственных средств: возможности, проблемы и перспективы // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 4. С. 64–76, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-4-64-76>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Useinova A.N., Mar'yanenko S.P., Egorova E.A., Ivancova N.L. Nanosystems for the delivery of antiretroviral drugs: opportunities, problems, and prospects // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021. Vol. 13, No. 4. P. 64–76, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-4-64-76>.

Введение. Пандемия ВИЧ/СПИДа представляет собой самую серьезную проблему глобального здравоохранения в современной истории [1]. Заболевание является инфекцией с многолетним течением, которая при прогрессировании сокращает жизнь пациента. Эти факторы, а также широкая распространенность инфекции в различных странах, в том числе и на территории Российской Федерации, обуславливают необходимость постоянного обновления знаний врачей всех специальностей в области антиретровирусной терапии.

Известно, что СПИД вызывают два типа ВИЧ: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Первый распространяется по всему миру, а вот второй находится преимущественно в Западной Африке и сообществах в Европе, которые имеют различного рода связи с Западной Африкой. ВИЧ-1 и ВИЧ-2 имеют много общего, включая их базовое расположение генов, пути внутриклеточной репликации, способы передачи и клинические последствия. Однако ВИЧ-2 характеризуется более низкой трансмиссивностью и более медленным прогрессированием до СПИДа [2, 3].

Половой путь передачи, безусловно, остается преобладающим способом передачи [4]. Благодаря целевым программам профилактики число новых случаев инфицирования ВИЧ сократилось на 40% с момента пика пандемии в 1998 г. [5]. В 2019 г. около 1,7 млн человек были инфицированы ВИЧ по сравнению с 2,8 млн человек в 1998 г. [5].

Люди, живущие с ВИЧ-инфекцией, подвергаются повышенному риску развития других инфекций, таких как туберкулез, гепатит В и гепатит С. В течение 2020 г. присоединилась еще и опасность заражения SARS-CoV-2, появились случаи коинфекции ВИЧ/SARS-CoV-2, что имеет свои особенности течения [6]. В этом контексте остается неясным, подвергаются ли люди, живущие с ВИЧ-инфекцией, повышенному риску тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом.

Учитывая большое количество людей, инфицируемых ежегодно, возникает необходимость в дополнительных усилиях для борьбы с вирусным иммунодефицитом. В связи с этим перед исследовательским сообществом может быть поставлена задача по разработке передовых методов профилактики, выявления и лечения ВИЧ-инфекций, которые могли бы значительно сократить количество вновь инфицированных людей и обеспечить повышение качества жизни пациента.

На протяжении десятилетий биомедицинские исследования разрабатывали быстрые решения,

предоставляя эффективные инструменты для лечения или смягчения последствий ВИЧ — инфекции. Одним из них является использование полимеров в качестве носителей лекарственных веществ или макромолекулярных пролекарств. Было обнаружено, что биосовместимые полимерные системы, содержащие лекарственные средства, проявляют меньшую токсичность, увеличивают доставку на сайт, улучшают стабильность и растворимость лекарственных средств и демонстрируют превосходную фармакокинетику по сравнению с неполимерными лекарственными средствами [5]. Концепция полимерного закрепления лекарственных средств была успешно применена к различным лекарственным средствам и другим гибридным системам, а также к многочисленным методам лечения различных нозологий (рак, остеоартрит, ВИЧ-инфекция и т.д.). Когда терапевтическое средство доставляется через наночастицы (НЧ), НС по большей части регулирует фармакокинетический профиль, а не само лекарство [7, 8]. Важнейшими параметрами, отличающими наноразмерные системы доставки разных типов, являются: обеспечение контроля высвобождения лекарства, защиту лекарства от метаболического разрушения и выведения из организма, обеспечение возможности воздействия на определенные типы клеток или тканей, ограничение побочных эффектов и токсичности и поддержание постоянных терапевтических концентраций [7, 9].

Нанотерапевтические платформы, обычно используемые для доставки АРВ-препаратов ВИЧ, включают полимерные, неорганические и твердые липидные НЧ, полимерные мицеллы, липосомы, наносуспензии и дендримеры. Первоначально наноструктурированные системы доставки были разработаны для увеличения периода полураспада АРВ-препаратов в плазме с целью создания терапии длительного действия. В настоящий момент наносистемы позволяют достигнуть терапевтических концентраций доставленных препаратов в тканях, в которых раньше это сделать было невозможно, например, головной мозг, половые органы [9–11].

Есть несколько типов полимерных систем, которые используются в качестве носителей лекарств. В основном их можно разделить на два типа: натуральные и синтетические полимеры.

1. Природные полимеры. Это полимеры природного происхождения, особенностями которых является то, что они биосовместимы, биоразлагаемы

и облигатно имеют в своей химической структуре функциональные группы, которые как раз и используются для связывания лекарства или молекулы-мишени с целью доставки к месту осуществления фармакологического эффекта. Чаще всего среди природных полимеров используются полипептиды, полисахариды и гликопротеины [12]. К сожалению, они имеют некоторые недостатки, такие как быстрая разлагаемость в биологических системах и низкое механическое сопротивление. Типичными примерами являются крахмал и желатин, которые быстро удаляются благодаря их многочисленным биоразлагаемым связям, или полипептиды, которые быстро метаболизируются протеолизом при большинстве путей введения [13]. Кроме того, гидрофильность природных полимеров обеспечивает очень низкое проникновение в биомембраны. Из-за этих недостатков в большинстве случаев необходимо проводить химические модификации, чтобы придать им подходящие свойства для использования в качестве носителей для транспортировки лекарственных средств. Некоторые из этих модификаций состоят из реакций сшивания, прививки или дериватизации функциональных групп, присутствующих в их химической структуре (этерификация, метилирование). Есть несколько интересных примеров использования природных полимеров в формах препаратов против ВИЧ. На данный момент на III фазе клинических испытаний находятся многие микробициды с использованием каррагинана [12], сульфата целлюлозы [14] и декстрина-2-сульфата [15].

2. Синтетические полимеры. Неоспоримым преимуществом синтетических полимеров является их большая универсальность, химическая и механическая стабильность. Различные полимеры, такие как полиэтиленгликоль (PEG), N-(2-гидроксипропил) метакриламид (HPMA), полиэтиленимин (PEI), полиамидоамин (PAA), были синтезированы и широко используются в качестве средств доставки лекарственных средств.

Наночастицы золота (AuNP) широко используются в нанотерапии ВИЧ-инфекции из-за их биосовместимости [16]. Наночастицы серебра (AgNP) представляют особый интерес для лечения ВИЧ-инфекции из-за их врожденной противовирусной активности, тем самым позволяя NP действовать как терапевтическое средство против ВИЧ. Считается, что AgNP размером от 1 до 10 нм ингибируют ВИЧ, связываясь с белком gp120, ответственным за связывание вируса с рецептором CD4 и корецепторами, предотвращая проникновение

в клетки [10, 17]. Однако AgNP проникают в эндотелиальные клетки микрососудов головного мозга (ВМЕС) и вызывают воспаление гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [18], что делает их непригодными для использования в системах доставки, нацеленных на резервуар ВИЧ в головном мозге.

Некоторые исследованные носители противовирусных препаратов основаны на использовании синтетических полимеров. Противовирусные препараты используются для лечения ВИЧ-инфекции, а также герпеса, гепатита В и С, гриппа А и В и геморрагической лихорадки Эбола. Gunaseelan и соавт. разработали полимер, конъюгированный полиэтиленгликоль (ПЭГ) с саквинавиром (SQV), который является ингибитором протеазы ВИЧ-1 [19]. Препарат ковалентно присоединялся к полимеру через сложноэфирную связь с аминогруппой цистеина, которая впоследствии могла подвергаться гидролизу. Аминогруппа цистеинового фрагмента обеспечивала сайт связывания для более медленно разрушающейся амидной связи с активированными N-гидроксисукцинимидом формами PEG и PEG-биотина. Был разработан и утвержден анализ для измерения активности SQV и других ингибиторов протеазы в биологических образцах. В этом анализе, расщепление флуоресцентного субстрата с внутренним гашением Arg-Glu (EDANS)-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys (DABCYL) — Arg ВИЧ-1 протеазы, ингибировал SQV дозозависимо в концентрациях 0,05–0,5 мкМ. Было показано, что все конъюгаты пролекарств неактивны в этом анализе до тех пор, пока сложноэфирная связь не будет расщеплена и не будет высвобожден активный SQV. Периоды полураспада пролекарств при реконверсии пролекарства в 0,1N HCl, фосфатно-солевом буфере (PBS) при pH=7,4 и в плазме с добавкой при 37° С составляли 9, 14 и 0,9 часа соответственно. Изучение представленных систем на клетках MT-2 позволило выявить лучшее поглощение выделенного препарата к ВИЧ-1 клетками, а также большую растворимость их в воде, более длительный период полураспада в плазме и выраженную противовирусную активность [19]. Другой пример — работа P. Vlieghe и соавт., которые сообщили о включении азидотимидина в к-каррагинан через сложноэфирную связь [16]. Спейсер на основе сложного диэфира сукцината был использован для ковалентного связывания зидовудина (ZDV) с каппа-каррагинаном, что привело к получению трехкомпонентного пролекарства. Ожидается, что

этот полимерный носитель, благодаря своей внутренней активности против ВИЧ, будет действовать не только как агент доставки лекарственного средства, но также как агент против ВИЧ. Синергизм между двумя лекарствами (каппа-каррагинан и ZDV) был продемонстрирован, когда клетки MT-4 были предварительно инкубированы с конъюгатом каппа-каррагинан-ZDV до инфицирования ВИЧ-1. Для достижения этого синергетического эффекта требовалось пороговое значение для ZDV, загруженного в каппа-каррагинан. Такие конъюгаты каппа-каррагинан-ZDV могут представлять большой терапевтический интерес, поскольку эти конъюгаты, которые содержат низкую концентрацию ZDV, обладают улучшенной анти-ВИЧ-активностью по сравнению со свободным ZDV. Более того, каппа-каррагинан — это хорошо переносимый биополимер, уже используемый в пищевой промышленности.

Достижения в области нанонауки продемонстрировали, что НС играют важную роль в профилактике и лечении ВИЧ-инфекции. Использование наночастиц приводит к замедленному высвобождению лекарств и увеличению стабильной концентрации в плазме в терапевтическом диапазоне при снижении дозы и частоты приема [20, 21]. Кроме того, наносистемы обладают универсальностью, заключающейся в возможности функционализации с помощью определенных лигандов, и преимуществом присутствия в основном в интересующем биологическом участке, снижая повреждение других тканей.

Липосомы. Превосходная биосовместимость и простота функционализации липосом делают их привлекательной альтернативой неорганическим НС [22]. Они представляют собой липидные везикулы различного размера и структурной сложности, внутри которых могут быть инкапсулированы различные полярные, апольярные и амфипатические лекарственные средства. Они быстро абсорбируются фагоцитарными клетками печени, селезенки и ретикулоэндотелиальной системы.

Катионные липосомы быстро набирают популярность в качестве везикул для доставки АРВ-препаратов из-за их способности проникать через ГЭБ посредством адсорбционно-опосредованного трансцитоза через эндотелиальные клетки микрососудов головного мозга [18]. Они состоят из фосфолипидного бислоя, который охватывает водное ядро, и их можно использовать для транспортировки либо гидрофобных лекарств, диспергированных

в фосфолипидных хвостах, либо гидрофильных лекарств, инкапсулированных в водном ядре. Направляющие фрагменты или короткие цепи PEG могут быть прикреплены к поверхности для прямого накопления в определенных тканях или защиты липосом от иммунного клиренса.

Однако покрытие липосом гидрофильными полимерами не всегда выгодно, поскольку некоторые из них не разрушаются ферментами человека, и, следовательно, полимеры могут накапливаться и вызывать долгосрочные эффекты [23]. В других случаях они могут препятствовать высвобождению лекарства и взаимодействию с клеточной мембраной в том месте, где они должны действовать, что приводит к снижению терапевтической эффективности. Другой недостаток липосом, как покрытых, так и непокрытых, состоит в том, что при лечении пациентов наблюдались побочные эффекты на респираторном и гемодинамическом уровнях, вызывающие реакции гиперчувствительности.

Очень важно отметить, что путем присоединения сахара к поверхности липосом, можно увеличить клеточное поглощение инкапсулированного АРВ препарата через рецепторы связывания углеводов, обнаруженные на поверхности лимфоцитов, моноцитов и макрофагов [24].

В исследовании, проведенном лабораторией Jain, галактозилированные липосомы, нагруженные ZDV, показали повышенное его поглощение альвеолярными макрофагами *in vitro*. Липосомы, модифицированные сахаром, также показали повышенные концентрации в плазме, снижение поглощения почками и более высокое распределение в печени, селезенке, лимфатических узлах и легких почти в 10 раз выше, чем свободный ZDV после внутривенного введения на модели крыс [25]. В то время как это исследование было направлено на демонстрацию способности модифицированных липосом накапливаться в вирусной резервной ткани, еще одним свойством, которое делает липосомы интересным средством доставки АРВ-препаратов, является их трансдермальная способность [26]. Трансдермальная доставка липосом может быть дополнительно улучшена путем включения этанола в липосомы индинавира (IDV) [26].

Можно сделать вывод, что такая трансдермальная система доставки АРВ-препаратов, вероятно, будет привлекательной альтернативой ежедневной пероральной терапии или другим инъекционным платформам наномедицины. Его способность вызывать улучшенное поглощение макрофагами

и повышенное накопление лекарства в тканях с резервом вируса, как продемонстрировали ранее упомянутые липосомы, полученные в той же лаборатории, делает такую систему доставки достойной дальнейшего исследования.

Лаборатория Jain под руководством J.Y. Но Rodney смогла продемонстрировать улучшение накопления в лимфатических узлах пегилированных липосом, инкапсулирующих три АРВ-препарата [26, 27]. Гидрофильный тенофовир (TFV) был захвачен внутри водного ядра и прикреплен к гидрофильным головкам фосфолипидов, а гидрофобные ритонавир (RTV) и лопинавир (LPV) хранились внутри гидрофобного ядра фосфолипидного бислоя [27, 28]. Через 24 часа после подкожного введения трех свободных АРВ-препаратов в модели приматов на животных практически не было обнаружено концентраций, которые нужно было обнаружить RTV или LPV [28]. Наблюдалось повышенное накопление препаратов в лимфатических узлах, это было продемонстрировано путем присоединения нацеленных на CD4 пептидов к поверхности липосом, такие добавления усложняют систему и затрудняют масштабирование [27].

Заключая выше сказанное, необходимо учитывать особенности процесса накопления немодифицированных липосом в лимфатических узлах и в первую очередь продолжить разработку более простой системы доставки. Хотя многие платформы наномедицины были исследованы для доставки одного АРВ, но есть очень немногие из них, которые инкапсулировали три АРВ. Поскольку монотерапия не является вариантом лечения, а все рекомендуемые начальные схемы лечения ВИЧ-инфекции состоят как минимум из трех терапевтических средств, и для клинических разработок чрезвычайно важно исследовать комбинированные нанотерапевтические препараты. Хотя комбинация RTV, LPV и TFV в настоящее время не рекомендуется в качестве терапии Food and Drug Administration (FDA) [29], система доставки, предложенная лабораторией, может быть скорректирована и использована для включения других комбинаций АРВ-препаратов. Вероятно, что нужно продвигаться в направлении разработки подобных НС. Однако все-таки необходимо решить проблему низкой стабильности при хранении и ограниченной нагрузочной способности липосом, чтобы они имели истинный клинический потенциал.

Твердые липидные наносистемы. Твердые липидные наносистемы (Solid lipid nanosystems —

SLN) представляют собой тип коллоидных наночастиц, состоящих из физиологически твердых липидов, диспергированных в водном растворе поверхностно-активного вещества, часто содержащем фосфолипиды [27, 28]. SLN демонстрируют биосовместимость, аналогичную липосомам, с лучшей эффективностью захвата гидрофобных лекарств, более низкой стоимостью и улучшенной масштабируемостью [22, 30]. Их можно использовать для инкапсулирования гидрофильных или гидрофобных лекарственных средств, а поверхность можно модифицировать лигандами для нацеливания на ткани. Свойства и терапевтическое высвобождение SLN можно контролировать путем изменения липидных компонентов и модификаций поверхности [31]. Эффективность инкапсуляции гидрофильных веществ в SLN обычно низкая, если не используется состав двойной эмульсии, но следы остатков растворителя от этого метода могут вызвать токсичность [32, 33]. SLN, созданные с использованием катионных липидов, демонстрируют улучшенное клеточное поглощение, которое, как полагают, является результатом заряженных взаимодействий с клеточными рецепторами [34]. Это повышенное поглощение клетками может способствовать увеличению проникновения через ГЭБ и накоплению SLN в головном мозге.

SLN естественным образом способны накапливаться в лимфатических тканях кишечника, поскольку они индуцируют образование хиломикронных энтероцитами, что способствует абсорбции их липидной матрицы лимфатической системой кишечника [35, 36].

Одно из первых применений SLN для лечения ВИЧ-инфекции было проведено в 2006 году. Проницаемость ГЭБ для трех различных АРВ-препаратов (ставудина, делавирдина и саквинавира (SQV)), сравнивалась между двумя полимерными НЧ, изготовленными из полибутилцианоакрилата (PBCA) и метилметакрилат-сульфопрпилметакрилат и приготовленные с помощью микроэмульсии [37].

Все три системы доставки показали увеличение проницаемости ГЭБ для всех трех АРВ-препаратов, с 3–16-кратным увеличением поглощения монослоем эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга человека по сравнению с поглощением свободных лекарств [37]. Положительно заряженные наночастицы PBCA показали лучшую проницаемость ГЭБ по сравнению с тремя системами доставки для всех инкапсулированных АРВ-препаратов из-за их потенциала электростатиче-

ских взаимодействий с отрицательно заряженными эндотелиальными клетками микрососудов головного мозга (НВМЕС) [37].

Концентрация LPV при введении непосредственно в двенадцатиперстную кишку через SLN глицерина бегената была в 4,91 раза выше в кишечной лимфе, чем LPV, вводимая в суспензии метилцеллюлозы [35]. Аналогичным образом эфавиренц (EFV), инкапсулированный в мультлипидные SLN, был обнаружен в пониженных концентрациях в печени (на 44,70% ниже) и повышенных концентрациях в селезенке по сравнению со свободным EFV [36]. Это указывает на то, что SLN EFV обходят печень, попадая в лимфу после перорального введения крысам [36]. Даже игнорируя возможность проникновения через ГЭБ и лимфатического нацеливания, инкапсуляция APB-препаратов в твердых липидных НС может значительно улучшить фармакокинетику лекарств [38].

Загрузка EFV в SLN глицерина моностеарата увеличивала пиковую концентрацию препарата в плазме более чем в пять раз, чем свободный EFV, и AUC (площадь под кривой зависимости концентрации препарата в плазме от времени) более чем в 10 раз [38].

Конечно, несмотря на эти преимущества, ограниченная воспроизводимость от партии к партии, трудности стерилизации и низкая стабильность SLN создают проблемы для их широкого использования. Однако если идти в этом направлении, изучать, то, возможно, в скором времени нас ждут новые открытия.

Полимерные мицеллы. Это наноразмерные, самоорганизующиеся, супрамолекулярные, коллоидные, сферические системы с гидрофобным ядром и гидрофильным слоем, образованным путем агрегации [39]. Свойства мицелл зависят от баланса между гидрофобным ядром и гидрофильным слоем, который придает им форму и размер. Таким образом, гидрофильный блок используется для инкапсулирования лекарств с большим разнообразием структур, липофильности и зарядов. Эти преимущества дают мицеллам широкое распространение в качестве носителей лекарств. Блок-полимеры, которые часто изучаются, включают PEG-полиаминокислоты), PEG-поли (d, l-лактид) (PEG-PLA), PEG-поли (-капролактон) (PEG-ПКЛ), PEG-дистеароилфосфатидилэтаноламин (PEG-DSPE) [39].

Инкапсуляция EFV в различные полимерные мицеллы, образованные как из линейных трехблочных полимеров полиэтиленоксид-полипропиленок-

сид-полиэтиленоксид (PEO-PPO-PEO), известных как поллоксамеры, так и из цепей PPO с четырьмя ветвями и блоками PEO на конце каждого плеча, известными как поллоксаминны привели к улучшенной пероральной биодоступности EFV [40, 41].

Мицеллы поллоксаминна оказались менее стабильными, чем мицеллы поллоксамера, но обе мицеллы привели к более чем 5000-кратному увеличению растворимости EFV с 4 мкг/мл до более чем 20 мг/мл [40].

Инкапсуляция полимерных мицелл привела к увеличению максимальной концентрации EFV в плазме на 87,6% и увеличению значений AUC на 56,5% по сравнению с суспензией свободного EFV, вводимой перорально на модели крыс [40]. Кроме того, полимерные мицеллы привели к уменьшению вариабельности между индивидуальными фармакокинетическими профилями EFV [40]. Чтобы сбалансировать пероральную биодоступность со стабильностью мицелл и кинетикой высвобождения различных блок-сополимеров, была создана многокомпонентная полимерная мицелла, состоящая из поллоксамеров для обеспечения стабильности и поллоксаминнов для улучшения инкапсуляции EFV и пероральной биодоступности [41, 42]. Интраназальное введение этих нагруженных EFV многокомпонентных полимерных мицелл привело к концентрации EFV в ЦНС в четыре раза выше, чем внутривенное введение [42]. Несмотря на их потенциал, для интраназальной доставки лекарств, такие полимерные мицеллы не подходят для использования в системе доставки с замедленным высвобождением [43]. Мицеллы не демонстрируют длительного высвобождения и распадаются при связывании со слизистой оболочкой, что требует разработки альтернативной системы доставки, если желательной функцией является замедленное высвобождение посредством введения через слизистые оболочки [43].

Можно предположить, что необходимы дальнейшие исследования профиля высвобождения платформ доставки, ведь такие полимерные мицеллы все еще демонстрируют полимерзависимую биосовместимость.

Дендримеры. Это сверхразветвленные и гиперфункциональные трехмерные синтетические макромолекулы, которые предлагают поливалентные взаимодействия [44]. По мере увеличения генерации их форма меняется с овальной на сферическую, в то время как их размер остается в пределах наномасштаба. Они характеризуются легко контролируемой

структурой, очень низким индексом полидисперсности и большим количеством периферических функциональных групп [45, 46]. Эти группы можно использовать для связывания целевой молекулы или лекарства и управления растворимостью и стабильностью в различных биологических средах и pH. Дендримеры синтезируются с помощью итеративного метода, который может быть сходящимся или расходящимся. Это обеспечивает рост поколений с наличием внутренних полостей, которые можно использовать для инкапсуляции широкого спектра наночастиц (НЧ) или молекул, таких как лекарства, агенты визуализации.

Как правило, вирусы прикрепляются к клеткам-хозяевам и проникают в них посредством поливалентных взаимодействий между вирусными лигандами и рецепторами на клеточной мембране. Таким образом, использование моновалентных препаратов для подавления проникновения вируса и последующего распространения не очень эффективно из-за сильных поливалентных взаимодействий вирус-клетка [47]. Следовательно, существует необходимость в разработке противовирусных агентов на основе поливалентных взаимодействий для эффективной защиты вирусных частиц и ингибирования взаимодействий вирус-клетка, предотвращения проникновения и последующего заражения [48]. Однако сложно поддерживать жизнеспособность клетки-хозяина при нацеливании на вирус.

Компания Starpharma разработала дендример полилизина с концевыми группами нафталин-3,6-дисульфоната, названный VivaGel, с продемонстрированной профилактикой ВИЧ-инфекции на моделях нечеловеческих приматов [49, 50]. Фаза I клинических испытаний использования противовирусных дендримеров для профилактики ВИЧ-инфекции была завершена в 2007 и 2009 гг. [51, 52]. Нацеливание на дендримеры также было продемонстрировано с помощью дендримеров маннозилированного полипропиленмина, инкапсулирующих АРВ-препараты для системной доставки, которые показали улучшенное усвоение макрофагами и Т-клетками и повышенной активностью против ВИЧ [53, 54]. Повышенное проникновение через ГЭБ и накопление в микроглии (иммунных клетках головного мозга) достигается за счет загрузки терапевтических агентов системно доставляемых дендримеров полиамидоамина (ПАМАМ) с концевыми гидроксильными группами [55, 56]. Конъюгация

концевых функциональных групп, таких как амины, с дендримерами полиамидоамина приводила к образованию дыр в клеточных мембранах, когда концентрации дендримеров превышали 10 нМ, что позволяло дендримерам диффундировать через клетку и проникать в нее [57]. Жирные кислоты конъюгировали с концевыми аминогруппами для создания дендримеров, способных нацеливаться на клетки, экспрессирующие рецепторы этих кислот [58].

Хотя дендримеры полиамидоамина не использовались и на данный момент не используются для лечения ВИЧ-инфекции, их повышенное поглощение микроглиальными клетками, их способность пересекать ГЭБ при внутривенном введении и легкость, с которой они могут быть функционализированы целевыми лигандами, делают их привлекательными кандидатами для доставки АРВ-препаратов к человеческому телу, в частности, в ЦНС. Антивирусная природа дендримеров в сочетании с их нацеливанием на иммунные клетки делает их наноструктурированные системы интересными как для системной, так и для локальной доставки.

Наногели. Наногель (НГ) представляет собой трехмерную сшитую полимерную матрицу, которая имеет нанометрические размеры в трех измерениях. Учитывая их высокую способность удерживать воду, наноразмерную величину и возможность их синтеза с использованием биосовместимых полимеров. Они находят широкое применение в наномедицине, учитывая их высокую способность удерживать воду, наноразмерную величину и возможность их синтеза с использованием биосовместимых полимеров. Молекулы лекарств, инкапсулированные в НГ, обладают высокой стабильностью, и, кроме того, степень сшивания можно регулировать для контроля инкапсуляции и высвобождения лекарств [59, 60]. НГ могут быть синтезированы с применением различных методологий, среди которых наиболее широко используются контролируемая и неконтролируемая радикальная полимеризация и химия «щелчка».

Кроме того, наногели могут быть сконструированы так, чтобы сжиматься или набухать в ответ на внешние стимулы, при этом pH, температура, ферменты, свет и окислительно-восстановительный потенциал являются наиболее важными стимулами [61]. Среди НГ те, которые проявляют чувствительность к стимулам, считаются очень выгодными, поскольку они могут достигать контролируемого высвобождения в интересующем участке¹ [62].

¹ Drug Database: Rilpivirine [cited 20 April 2021]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/drugs/rilpivirine/patient>.

Чаще всего такие наногели используются у пациентов женского пола, так как длительная задержка АРВ-препаратов во влагалище важна для устойчивой защиты от ВИЧ-инфекции [63]. Работа лаборатории Зальцмана продемонстрировала, что влагалищную задержку элвитегравира можно увеличить, инкапсулируя лекарство в матрицу полимолочной кислоты (PLGA)-универсальный биополимер, покрытую поверхностно-модифицированным гиперразветвленным полиглицирином, с образованием наночастиц с улучшенной адгезией лейкоцитов и эпителиальных клеток [63]. Аналогичная стратегия заключается в прикреплении человеческих анти-CD4-антител к поверхности PLGA наночастиц, нагруженных SLN и приготовленных в гидроксипропилцеллюлозном геле, удваивая захват наночастиц иммунными клетками CD4⁺ после вагинального введения и увеличивая концентрацию АРВ препаратов в месте инфекции [64]. Включение маравирока в гель силиконового эластомера привело к увеличению и поддержанию постоянной концентрации АРВ в тканях влагалища по сравнению с гелем гидроксипропилцеллюлозы, нагруженным маравироком [65].

Наносуспензии. Наиболее успешной наноструктурированной системой доставки АРВ-препаратов являются наносуспензии. В данный момент две инъекционные наносуспензии, носители АРВ-препаратов длительного действия, находятся в фазе III клинических испытаний и привлекают особое внимание для лечения ВИЧ-инфекции¹ [66]. Они состоят из кристаллизованных лекарств, измельченных в НЧ, стабилизированных поверхностно-активными веществами и суспендированных в водной фазе. Основными путями введения являются подкожный и внутримышечный для образования гелеобразного депо лекарства. Поскольку НЧ являются чистым лекарством, наносуспензии обладают высокоэффективной седиментационной устойчивостью [67]. Наносуспензии также просты в производстве по сравнению с другими наноразмерными системами доставки и, таким образом, легко масштабируются для массового производства [49]. Недостатком наносуспензий является возможность введения в их состав только гидрофильных соединений, что значительно ограничивает применение [67, 49].

Компания Tibotec Pharmaceuticals в партнерстве с Johnson & Johnson разработала наночастицы кри-

сталлического свободного основания рилпивирин (RPV) различного размера, стабилизированные различными поверхностно-активными веществами [68]. Подкожная инъекция частиц размером 200 нм в дозе 5 мг/кг привела к постоянным концентрациям в плазме 25 нг/мл в течение 20 дней у собак с медленным снижением до 1–3 нг/мл через 3 месяца после инъекции [68]. Дальнейшее изучение наносуспензии 200 нм RPV показало, что внутримышечное введение в дозе 5 мг/кг приводило к 100-кратной более высокой концентрации РПВ в лимфатических узлах, окружающих место инъекции, чем в плазме через месяц после инъекции и концентрации в 3–6 раз выше через 3 месяца [69]. Клинические испытания фазы I показали, что концентрация в плазме крови у здоровых добровольцев составила 16,2 нг/мл через 84 дня после внутримышечной инъекции 600 мг пролонгированного действия [70–72].

ViiV Healthcare при поддержке GlaxoSmithKline создала наносуспензию 200 нм НЧ кристаллического каботегривира в виде свободной кислоты, стабилизированного поверхностно-активным веществом и смешанного с водным раствором полимера [48]. Каботегривир (САВ) является аналогом долутегривира, одобренного FDA, в настоящее время проходит III фазу клинических испытаний для внутримышечных инъекций длительного действия [67, 73]. Фаза I клинических испытаний доз 100–800 мг суспензии САВ длительного действия, вводимой подкожно или внутримышечно, приводила к концентрации в плазме выше 0,166 мкг/мл в течение не менее 24 недель для всех дозы не менее 200 мг и определяемые концентрации в плазме для всех доз через 48 недель [67]. Текущие клинические испытания фазы III изучают эффективность наносуспензии с концентрацией 200 мг/мл 200 нм кристаллических, свободных кислотных НЧ САВ, стабилизированных полисорбатом 20 (поверхностно-активное вещество) и объединенных в водном растворе PEG 3350 и маннита, вводимых внутримышечно в дозе 400 мг каждые 4 недели [72].

Несмотря на способность комбинаций RPV и САВ длительного действия, используемых в сочетании с уменьшением вирусной нагрузки в моделях мышей на животных, и их продвижении к клиническим испытаниям фазы III, вирусная репликация была обнаружена в макрофагах

¹ Cabotegravir — Health Professional. NIH [Internet]. Clinicalinfo.hiv.gov. 2021 [cited 20 April 2021]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/drugs/cabotegravir/health-professional>.

in vitro [74]. Одним из решений этого недостатка проникновения является улучшение накопления вирусных резервов путем модификации наночастиц для увеличения поглощения макрофагами [75].

Лаборатория Гендельмана продемонстрировала улучшение накопления в лимфатических узлах и селезенке, а также увеличенное внешнее накопление в печени и легких наночастиц индивири (IDV), доставленных через макрофаги, полученные из костного мозга у гуманизированных мышей [76]. Однако использование для доставки чужеродных макрофагов, загруженных в эксперименте *in vitro* с наночастицами, нецелесообразно проецировать на человека. Более перспективным подходом является создание миристоилированного пролекарства САВ, которое все еще может кристаллизоваться и которое может быть преобразовано в наночастицы (НМСАВ) посредством гомогенизации под высоким давлением [75]. Было показано, что НМСАВ более эффективно поглощается макрофагальными клетками, происходящими из моноцитов человека, *in vitro*, чем наносуспензия САВ длительного действия, при этом НМСАВ обеспечивает внутриклеточную концентрацию в 60 раз выше. Внутримышечная инъекция НМСАВ мышам привела к концентрации САВ выше в лимфатических узлах, селезенке, кишечнике, почках и легких через 28 дней после инъекции, тогда как концентрации во всех тканях были ниже значения для мышей, получавших лечение с наносуспензией САВ. Другой проблемой является отсутствие доступных АРВ-препаратов длительного действия для использования в комбинированной терапии [75]. Поскольку RPV и САВ являются единственными препаратами пролонгированного действия, находящимися в настоящее время в клинической разработке, они изучаются в клинических испытаниях фазы III в качестве комбинированной терапии [71]. Фаза IIb клинических испытаний инъекционной терапии RPV/САВ длительного действия продемонстрировала сопоставимую анти-ВИЧ активность с пероральной схемой, состоящей из каботегавира, абакавира и ламивудина [73].

Также возможно создание наносуспензий RPV и САВ благодаря их плохой растворимости в воде [67, 75].

Большинство других одобренных FDA АРВ-препаратов, включая нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ), которые являются компонентом почти всех одобренных FDA комбинированных терапевтических АРВ-препаратов, не

обладают необходимыми химическими свойствами, позволяющими изготовить наносуспензию. Поэтому необходимо разработать в будущем более эффективные комбинированные методы лечения длительного действия, есть необходимость использовать альтернативный подход для создания систем доставки НИОТ длительного действия, включая тенофовир, абакавир, эмтрицитабин и ламивудин, которые рекомендуются для использования в сочетании с долутегравиром.

Заключение. За последние три десятилетия в диагностике, лечении и профилактике ВИЧ-инфекции были достигнуты большие успехи [77]. Полимеры превратились в эффективные инструменты для разработки стратегий диагностики, профилактики и лечения ВИЧ-инфекции. В частности, они нашли применение в качестве агентов-носителей для противовирусных препаратов, разработки микробицидов, вакцин, генной терапии и многого другого.

Недавний прогресс в разработке субмикрометрических систем открывает новые перспективы внедрения нескольких наноформулированных структур для борьбы с этой вирусной инфекцией. Хотя нанонаука показала многообещающий прогресс в лечении и профилактике ВИЧ-инфекции за счет увеличения периода полураспада терапевтических средств и увеличения накопления в тканях-резервуарах вируса, очень немногие из предложенных наноструктурированных систем прошли клинические испытания. Многие современные медицинские подходы, основанные на НП, сталкиваются с трудностями отчасти из-за того, что они не обладают многофункциональностью, необходимой для выполнения всех биологических и терапевтических требований [22]. Способность наносистем улучшать нацеливание на вирусные резервуары, ограничивать побочные эффекты, продлевать период полувыведения из плазмы и увеличивать интервалы дозирования по-прежнему делает их привлекательными альтернативами традиционному пероральному лечению. Однако проблемы, связанные с токсичностью полимеров, плохой масштабируемостью, ограниченной стабильностью при хранении, низкой эффективностью загрузки и накоплением наноматериалов в основных органах, являются препятствиями на пути развития этой области [11]. Однако есть надежда, что указанные проблемы будут устранены в будущем и наносистемы займут значимое место в клинической практике.

Длительная терапия может быть связана со значительными побочными эффектами, а несоблюдение пациентом режима приема препаратов может привести к лекарственной устойчивости. Следовательно, существует потребность в улучшенной системе доставки, которая продлит интервалы между дозами, увеличит накопление в вирусных резервуарах и сведет к минимуму токсичность лекарства.

Большие надежды возлагаются на системы, сопряженные с наногелем и лекарственным сред-

ством, которые улучшат эффективность противовирусной терапии. Это связано не только с вышеупомянутыми преимуществами, но и благодаря своему размеру, они могут пересекать ГЭБ и воздействовать на центральную нервную систему, уничтожая возбудителя ВИЧ-инфекции в головном мозге.

Наконец, лекарство от ВИЧ-инфекции, которое когда-то считалось недостижимой целью, теперь стало реальностью, а искоренение этой смертельной инфекции — достижимой краткосрочной целью.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parker R. The Global HIV/AIDS Pandemic, Structural Inequalities, and the Politics of International Health // *American Journal of Public Health*. 2002. Vol. 92, No. 3. P. 343–347. DOI: 10.2105/ajph.92.3.343.
2. Nyamweya S., Hegedus A., Jaye A., Rowland-Jones S., Flanagan K., Macallan D. Comparing HIV-1, and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis // *Reviews in Medical Virology*. 2013. Vol. 23, No. 4. P. 221–240. DOI: 10.1002/rmv.1739.
3. Shaw G., Hunter E. HIV Transmission // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012. Vol. 2, No. 11. P. a006965-a006965. DOI: 10.1101/Csh Perspect.a006965.
4. Global HIV & AIDS statistics — 2020 fact sheet [Internet]. Unaids.org. 2021 [cited 20 April 2021]. Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
5. Dragojevic S., Ryu J., Raucher D. Polymer-Based Prodrugs: Improving Tumor Targeting and the Solubility of Small Molecule Drugs in Cancer Therapy // *Molecules*. 2015. Vol. 20, No. 12. P. 21750–21769. DOI: 10.3390/molecules201219804.
6. Gilbert P., McKeague I., Eisen G., Mullins C., Guéye-NDiaye A., Mboup S. et al. Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal // *Statistics in Medicine*. 2003. Vol. 22, No. 4. P. 573–593. DOI: 10.1002/sim.1342.
7. Macheras P. Modeling in biopharmaceutics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. [Place of publication not identified]. // *SPRINGER*. Vol. 2018.
8. Kim P., Read S. Nanotechnology and HIV: potential applications for treatment and prevention // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2010. Vol. 2, No. 6. P. 693–702. DOI: 10.1002/wnan.118.
9. Nowacek A., Gendelman H. NanoART, neuroAID, S and CNS drug delivery // *Nanomedicine*. 2009. Vol. 4, No. 5. P. 557–574. DOI: 10.2217/nnm.09.38.
10. Roy U., Rodríguez J., Barber P., das Neves J., Sarmento B., Nair M. The potential of HIV-1 nanotherapeutics: from in vitro studies to clinical trials // *Nanomedicine*. 2015. Vol. 10, No. 24. P. 3597–3609. doi: 10.2217/nnm.15.160.
11. Aderibigbe B.A., Mukaya H.E. Nano- and microscale drug delivery systems // *Polymer Therapeutics*. 2017. Vol. 3. P. 33–48. DOI: 10.1016/B978-0-323-52727-9.00003-0.
12. Foster V., Carraher C., Gebelein C. Applied bioactive polymeric materials // *Plenum Press*. 1989. P. 103–114. New York. DOI: 10.1007/978-1-4684-5610-3.
13. Van Damme L., Govinden R., Mirembé F., Guédou F., Solomon S., Becker M. et al. Lack of Effectiveness of Cellulose Sulfate Gel for the Prevention of Vaginal HIV Transmission // *New England Journal of Medicine*. 2008. Vol. 359, No. 5. P. 463–472. DOI: 10.1056/NEJMoa0707957.
14. Skoler-Karppoff S., Ramjee G., Ahmed K., Altini L., Plagianos M., Friedland B. et al. Efficacy of Carraguard for prevention of HIV infection in women in South Africa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *The Lancet*. 2008. Vol. 372, No. 9654. P. 1977–1987. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61842-5.
15. Gunaseelan S., Debrah O., Wan L., Leibowitz M., Rabson A., Stein S. et al. Synthesis of Poly(ethylene glycol)-Based Saquinavir Prodrug Conjugates and Assessment of Release and Anti-HIV-1 Bioactivity Using a Novel Protease Inhibition Assay // *Bioconjugate Chemistry*. 2004. Vol. 15, No. 6. P. 1322–1333. DOI: 10.1021/bc0498875.
16. Chen Y., Hung Y., Liao I., Huang G. Assessment of the In Vivo Toxicity of Gold Nanoparticles // *Nanoscale Research Letters*. 2009. Vol. 4, No. 8. P. 858–864. DOI: 10.1007/s11671-009-9334-6.
17. Zhou Y., Peng Z., Seven E., Leblanc R. Crossing the blood-brain barrier with nanoparticles // *Journal of Controlled Release*. 2018. Vol. 270. P. 290–303. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.12.015.

18. Martins C., Araújo F., Gomes M., Fernandes C., Nunes R., Li W. et al. Using microfluidic platforms to develop CNS-targeted polymeric nanoparticles for HIV therapy // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019. Vol. 138. P. 111–124. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.01.014.
19. Vlieghe P., Clerc T., Pannecouque C., Witvrouw M., De Clercq E., Salles J et al. Synthesis of New Covalently Bound–Carrageenan–ZDV Conjugates with Improved Anti-HIV Activities // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002. Vol. 45, No. 6. P. 1275–1283. DOI: 10.1021/jm010969d.
20. Surve D., Jindal A. Recent advances in long-acting nanoformulations for delivery of antiretroviral drugs // *Journal of Controlled Release*. 2020. Vol. 324. P. 379–404. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.05.022.
21. Kumar L., Verma S., Prasad D., Bhardwaj A., Vaidya B, Jain A. Nanotechnology: A magic bullet for HIV AIDS treatment // *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2014. Vol. 43, No. 2. P. 71–86. DOI: 10.3109/21691401.2014.883400.
22. Moghimi S., Szebeni J. Stealth liposomes and long-circulating nanoparticles: critical issues in pharmacokinetics, opsonization and protein-binding properties // *Progress in Lipid Research*. 2003. Vol. 42, No. 6. P. 463–478. DOI: 10.1016/s0163-7827, No. 03)00033-x.
23. Geszke-Moritz M., Moritz M. Solid lipid nanoparticles as attractive drug vehicles: Composition, properties and therapeutic strategies // *Materials Science and Engineering*. 2016. Vol. 68. P. 982–994. DOI: 10.1016/j.msec.2016.05.119.
24. Garg M., Jain N. Reduced hematopoietic toxicity, enhanced cellular uptake and altered pharmacokinetics of azidothymidine loaded galactosylated liposomes // *Journal of Drug Targeting*. 2006. Vol. 14, No. 1. P. 1–11. DOI: 10.1080/10611860500525370.
25. Dubey V., Mishra D., Nahar M., Jain V., Jain N. Enhanced transdermal delivery of an anti-HIV agent via ethanolic liposomes // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 2010. Vol. 6, No. 4. P. 590–596. DOI: 10.1016/j.nano.2010.01.002.
26. Shao J., Kraft J., Li B., Yu J., Freeling J., Koehn J et al. Nano drug formulations to enhance HIV drug exposure in lymphoid tissues and cells: clinical significance and potential impact on treatment and eradication of HIV/AIDS // *Nanomedicine*. 2016. Vol. 11, No. 5. P. 545–564. DOI: 10.2217/nmm.16.1.
27. Ho R., Yu J., Li B., Kraft J., Freeling J., Koehn J et al. Systems Approach to targeted and long-acting HIV/AIDS therapy // *Drug Delivery and Translational Research*. 2015. Vol. 5, No. 6. P. 531–539. DOI: 10.1007/s13346-015-0254-y.
28. Moyo S., Wilkinson E., Novitsky V., Vandormael A., Gaseitsiwe S., Essex M et al. Identifying Recent HIV Infections: From Serological Assays to Genomics // *Viruses*. 2015. Vol. 7, No. 10. P. 5508–5524. DOI: 10.3390/v7102887.
29. Kuo Y., Su F. Transport of stavudine, delavirdine, and saquinavir across the blood-brain barrier by poly butyl cyanoacrylate, methylmethacrylate-sulfopropylmethacrylate, and solid lipid nanoparticles // *International Journal of Pharmaceutics*. 2007. Vol. 340, No. 1–2. P. 143–152. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.03.012.
30. Almeida A., Souto E. Solid lipid nanoparticles as a drug delivery system for peptides and proteins // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007. Vol. 59, No. 6. P. 478–490. DOI: 10.1016/j.addr.2007.04.007.
31. Kammari R., Das N., Das S. Nanoparticulate Systems for Therapeutic and Diagnostic Applications // *Emerging Nanotechnologies for Diagnostics, Drug Delivery and Medical Devices*. 2017. Vol. 105–144. DOI: 10.1016/B978-0-323-42978-8.00006-1.
32. Becker Peres L, Becker Peres L, de Araújo P, Sayer C. Solid lipid nanoparticles for encapsulation of hydrophilic drugs by an organic solvent-free double emulsion technique // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2016. Vol. 140. P. 317–323. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.12.033.
33. Doktorovová S, Santos D, Costa I, Andreani T, Souto E, Silva A. Cationic solid lipid nanoparticles interfere with the activity of antioxidant enzymes in hepatocellular carcinoma cells // *International Journal of Pharmaceutics*. 2014. Vol. 471, No. 1–2. P. 18–27. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.05.011.
34. Aji Alex M, Chacko A, Jose S, Souto E. Lopinavir loaded solid lipid nanoparticles, (No. SLN) for intestinal lymphatic targeting // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011. Vol. 42, No. 1–2. P. 11–18. DOI: 10.1016/j.ejps.2010.10.002.
35. Makwana V., Jain R., Patel K., Nivsarkar M., Joshi A. Solid lipid nanoparticles, (No. SLN) of Efavirenz as lymph targeting drug delivery system: Elucidation of the mechanism of uptake using chylomicron flow blocking approach // *International Journal of Pharmaceutics*. 2015. Vol. 495, No. 1. P. 439–446. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.09.014.
36. Fahr A., Liu X. Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs // *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2007. Vol. 4. P. 403–416. DOI: 10.1517/17425247.4.4.403.
37. Gaur P., Mishra S., Bajpai M., Mishra A. Enhanced Oral Bioavailability of Efavirenz by Solid Lipid Nanoparticles: In Vitro Drug Release and Pharmacokinetics Studies // *BioMed Research International*. 2014. P. 1–9. DOI: 10.1155/2014/363404.
38. Chiappetta D., Hocht C., Taira C., Sosnik A. Efavirenz-loaded polymeric micelles for pediatric anti-HIV pharmacotherapy with significantly higher oral bioavailability // *Nanomedicine*. 2010. Vol. 5, No. 1. P. 11–23. DOI: 10.2217/nmm.09.90.
39. Tan C., Wang Y., Fan W. Exploring Polymeric Micelles for Improved Delivery of Anticancer Agents: Recent Developments in Preclinical Studies // *Pharmaceutics*. 2013. Vol. 5, No. 4. P. 201–219. DOI: 10.3390/pharmaceutics5010201.
40. Chiappetta D., Hocht C., Taira C., Sosnik A. Oral pharmacokinetics of the anti-HIV efavirenz encapsulated within polymeric micelles // *Biomaterials*. 2011. Vol. 32, No. 9. P. 2379–2387. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.11.082.
41. Chiappetta D., Hocht C., Opezzo J., Sosnik A. Intranasal administration of antiretroviral-loaded micelles for anatomical targeting to the brain in HIV // *Nanomedicine*. 2013. Vol. 8, No. 2. P. 223–237. doi: 10.2217/nmm.12.104.

42. Seremeta K., Chiappetta D., Sosnik A. Poly (ϵ -caprolactone), Eudragit® RS 100 and poly, No. ϵ -caprolactone)/Eudragit® RS 100 blend sub-micron particles for the sustained release of the antiretroviral efavirenz // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2013. Vol. 102. P. 441–449. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2012.06.038.
43. Mohideen M., Quijano E., Song E., Deng Y., Panse G., Zhang W. et al. Degradable bioadhesive nanoparticles for prolonged intravaginal delivery and retention of elvitegravir // *Biomaterials*. 2017. Vol. 144. P. 144–154. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.08.029.
44. Farias E.D., Bouchet L.M., Brunetti V., Strumia M.C. Dendrimers and dendronized materials as nanocarriers // Grumezescu A., Ficiu D., editors. *Nanostructures for Novel Therapy: Synthesis, Characterization, and Applications* // Elsevier. 2017. Vol. 429–456. DOI: 10.1016/j.arabjc.2012.09.010.
45. Barrios-Gumiel A., Sepúlveda-Crespo D., Jiménez J., Gómez R., Muñoz-Fernández M., de la Mata F. Dendronized magnetic nanoparticles for HIV-1 capture and rapid diagnostic // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2019. Vol. 181. P. 360–368. doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.05.050.
46. Dey P, Bergmann T., Cuellar-Camacho J., Ehrmann S., Chowdhury M., Zhang M., Dahmani I., Haag R., Azab W. Multivalent Flexible Nanogels Exhibit Broad-Spectrum Antiviral Activity by Blocking Virus Entry // *ACS Nano*. 2018. Vol. 12, No. 7. P. 6429–6442. DOI: 10.1021/acsnano.8b01616.
47. Rupp R., Rosenthal S.L., Stanberry LR. Viva Gel (SPL7013 Gel.) a candidate dendrimer-microbicide for the prevention of HIV and HSV infection // *Int J Nanomedicine*. 2007. Vol. 2, No. 4. P. 561–566. DOI: 10.2147/DDDT.S133170.
48. Macchione M., Biglione C., Strumia M. Design, Synthesis and Architectures of Hybrid Nanomaterials for Therapy and Diagnosis Applications // *Polymers*. 2018. Vol. 10, No. 5. P. 527. DOI: 10.3390/polym10050527.
49. McCarthy T., Karellas P., Henderson S., Giannis M., O'Keefe D., Heery G. et al. Dendrimers as Drugs: Discovery and Preclinical and Clinical Development of Dendrimer-Based Microbicides for HIV and STI Prevention // *Molecular Pharmaceutics*. 2005. Vol. 2, No. 4. P. 312–318. DOI: 10.1021/mp050023q.
50. SPL7013 Gel — Male Tolerance Study — Full-Text View — ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2021 [cited 20 April 2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00370357>.
51. Retention and Duration of Activity of SPL7013 (VivaGel®) After Vaginal Dosing. Full Text View — ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2021 [cited 20 April 2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00740584>.
52. Dutta T., Jain N. Targeting potential and anti-HIV activity of lamivudine loaded mannosylated poly (propylene imine) dendrimer // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — General Subjects*. 2007. Vol. 1770, No. 4. P. 681–686. DOI: 10.1016/j.bbagen.2006.12.007.
53. Gajbhiye V., Ganesh N., Barve J., Jain N. Synthesis, characterization and targeting potential of zidovudine loaded sialic acid conjugated-mannosylated poly (propylene imine) dendrimers // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013. Vol. 48, No. 4–5. P. 668–679. DOI: 10.1016/j.ejps.2012.12.027.
54. Kannan S., Dai H., Navath R., Balakrishnan B., Jyoti A., Janisse J et al. Dendrimer-Based Postnatal Therapy for Neuroinflammation and Cerebral Palsy in a Rabbit Model // *Science Translational Medicine*. 2012. Vol. 4, No. 130. P. 130ra46–130ra46. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003162.
55. Nance E., Kambhampati S., Smith E., Zhang Z., Zhang F., Singh S. et al. Dendrimer-mediated delivery of N-acetyl cysteine to microglia in a mouse model of Rett syndrome // *Journal of Neuroinflammation*. 2017. Vol. 14, No. 1. doi: 10.1186/s12974-017-1004-5.
56. Hong S., Bielinska A., Mecke A., Keszlér B., Beals J., Shi X. et al. Interaction of Poly, (No. amidoamine) Dendrimers with Supported Lipid Bilayers and Cells: Hole Formation and the Relation to Transport // *Bioconjugate Chemistry*. 2004. Vol. 15, No. 4. P. 774–782. DOI: 10.1021/bc049962b.
57. Kukowska-Latallo J., Patri A.K., Chen C., Ge S., Cao Z., Kotlyar A., East A.T., Baker J.R. Targeted gadolinium-loaded dendrimer nanoparticles for tumor-specific magnetic resonance contrast enhancement // *International Journal of Nanomedicine*. 2008. Vol. 201. DOI: 10.2147/IJN.S2696.
58. Baert L., van 't Klooster G., Dries W., François M., Wouters A., Basstanie E et al. Development of a long-acting injectable formulation with nanoparticles of rilpivirine (TMC278) for HIV treatment // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009. Vol. 72, No. 3. P. 502–508. DOI: 10.1016/j.ejpb.2009.03.006.
59. Macchione M., Sacarelli M., Racca A., Biglione C., Panzetta-Dutari G., Strumia M. Dual-responsive nanogels based on oligo (ethylene glycol) methacrylates and acidic co-monomers // *Soft Matter*. 2019. Vol. 15, No. 47. P. 9700–9709. DOI: 10.1039/c9sm01180c.
60. Das S, Bharadwaj P., Bilal M., Barani M., Rahdar A., Taboada P., Bunga S., Kyzas G. Stimuli-Responsive Polymeric Nanocarriers for Drug Delivery, Imaging, and Theragnosis // *Polymers*. 2020. Vol. 12, No. 6. P. 1397. DOI: 10.3390/polym12061397.
61. Molina M., Asadian-Birjand M., Balach J., Bergueiro J., Miceli E., Calderón M. Stimuli-responsive nanogel composites and their application in nanomedicine // *Chemical Society Reviews*. 2015. Vol. 44, No. 17. P. 6161–6186. DOI: 10.1039/c5cs00199d.
62. Wang H., Chen Q., Zhou S. Carbon-based hybrid nanogels: a synergistic nanoplatforms for combined biosensing, bioimaging, and responsive drug delivery // *Chemical Society Reviews*. 2018. Vol. 47, No. 11. P. 4198–4232. DOI: 10.1039/c7cs00399d.
63. Ho E., Chen., Dash., Sayre C., Davies N., Gu et al. Novel intravaginal nanomedicine for the targeted delivery of saquinavir to CD4⁺ immune cells // *International Journal of Nanomedicine*. 2013. Vol. 8. P. 2847–2853. DOI: 10.2147/IJN.S46958.
64. Forbes C., Lowry D., Geer L., Veazey R., Shattock R, Klasse P. et al. Non-aqueous silicone elastomer gels as a vaginal microbicide delivery system for the HIV-1 entry inhibitor maraviroc // *Journal of Controlled Release*. 2011. Vol. 156, No. 2. P. 161–169. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.08.006.

65. Jiang Y., Emau P., Cairns J., Flanary L., Morton W., McCarthy T. et al. SPL7013 Gel as a Topical Microbicide for Prevention of Vaginal Transmission of SHIV89.6P in Macaques // *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2005. Vol. 21, No. 3. P. 207–213. DOI: 10.1089/aid.2005.21.207.
66. Spreen W., Margolis D., Pottage J. Long-acting injectable antiretrovirals for HIV treatment and prevention // *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2013. Vol. 8, No. 6. P. 565–571. DOI: 10.1097/COH.0000000000000002.
67. Malamataris M., Taylor K., Malamataris S., Douroumis D., Kachrimanis K. Pharmaceutical nanocrystals: production by wet milling and applications // *Drug Discovery Today*. 2018. Vol. 23, No. 3. P. 534–547. DOI: 10.1016/j.drudis.2018.01.016.
68. Van 't Klooster G., Hoeben E., Borghys H., Looszova A., Bouche M., van Velsen F et al. Pharmacokinetics and Disposition of Rilpivirine (TMC278) Nanosuspension as a Long-Acting Injectable Antiretroviral Formulation // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010. Vol. 54, No. 5. P. 2042–2050. DOI: 10.1128/AAC.01529-09.
69. Jackson A., Else L., Mesquita P., Egan D., Back D., Karolia Z., et al. A Compartmental Pharmacokinetic Evaluation of Long-Acting Rilpivirine in HIV-Negative Volunteers for Pre-Exposure Prophylaxis // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2014. Vol. 96, No. 3. P. 314–323. DOI: 10.1038/clpt.2014.118.
70. Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (No. CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1, No. HIV-1. Infected Adults — Full-Text View — ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2021 [cited 20 April 2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03299049>.
71. Monroe M., Flexner C., Cui H. Harnessing nanostructured systems for improved treatment and prevention of HIV disease // *Bioengineering & translational medicine*. 2021. Vol. 3, No. 2. P. 102–123. DOI: 10.1002/btm2.10096.
72. Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants — Full-Text View — ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2021 [cited 20 April 2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02938520>.
73. Margolis D., Gonzalez-Garcia J., Stellbrink H., Eron J., Yazdanpanah Y., Podzamczar D et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2) 96-week results of a randomized, open-label, phase 2b, non-inferiority trial // *The Lancet*. 2017. Vol. 390, No. 10101. P. 1499–1510. DOI: 10.1016/S0140-6736, No. 17)31917-7.
74. Arainga M., Edagwa B., Mosley R., Poluektova L., Gorantla S., Gendelman H. A mature macrophage is a principal HIV-1 cellular reservoir in humanized mice after treatment with long-acting antiretroviral therapy // *Retrovirology*. 2017. Vol. 14, No. 1. doi: 10.1186/s12977-017-0344-7.
75. Zhou T., Su H., Dash P., Lin Z., Dyavar Shetty B., Kocher T. et al. Creation of a nano formulated cabotegravir prodrug with improved antiretroviral profiles // *Biomaterials*. 2018. Vol. 151. P. 53–65. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.10.023.
76. Dou H., Destache C., Morehead J., Mosley R., Boska M., Kingsley J. et al. Development of a macrophage-based nanoparticle platform for anti-retroviral drug delivery // *Blood*. 2006. Vol. 108, No. 8. P. 2827–2835. DOI: 10.1182/blood-2006-03-012534.
77. Buchanan A., Cunningham C. Advances and Failures in Preventing Perinatal Human Immunodeficiency Virus Infection // *Clinical Microbiology Reviews*. 2009. Vol. 22, No. 3. P. 493–507. DOI: 10.1128/CMR.00054-08.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 23.04.2021 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — А.Н.Усеинова. Вклад в сбор данных — Е.А.Егорова, С.П.Марьяненко, Н.Л.Иванцова. Вклад в анализы и выводы — А.Н.Усеинова. Вклад в подготовку рукописи — Е.А.Егорова, С.П.Марьяненко, Н.Л.Иванцова.

Сведения об авторах:

Усеинова Асие Наримановна — доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского»; 295051, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7; e-mail: mametova.as@mail.ru; ORCID 0000–0003–0725–5455; SPIN-код: 9031–2079;

Егорова Елена Александровна — доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского»; 295051, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7; e-mail: egorovapharm@mail.ru; ORCID 0000–0003–4012–2523; SPIN-код: 6856–7328;

Марьяненко София Павловна — студентка III курса специальность «Лечебное дело» Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского»; 295051, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7; e-mail: sofya-maryanenko@mail.ru; ORCID 0000–0003–0765–5336;

Иванцова Наталья Леонидовна — доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», 295051, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7; e-mail: ivantsova69@mail.ru; ORCID 0000–0003–3325–7948; SPIN-код: 3640–9298.