КОЛЛОИДНЫЙ ЖУРНАЛ /
COLLOID JOURNAL, 2025, том 87, № 6, с. 779–802

УДК 544.77
DOI: 10.7868/S3034543X25060114 Обзор / Review

ПОЛИМЕРНЫЕ МИЦЕЛЛЫ ДЛЯ НАНОМЕДИЦИНЫ: КАК ПОВЫСИТЬ ИХ УСТОЙЧИВОСТЬ?

© 2025 г. Е. В. Кузнецова[1, 2, *], С. Н. Чвалун[1, 2]

[1]*Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", пл. Академика Курчатова, 1, Москва, 123182 Россия*

[2]*Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН, ул. Профсоюзная, 70, Москва, 117393 Россия*

**e-mail: kuznetsova.kate992@gmail.com*

Аннотация. Полимерные мицеллы уже несколько десятилетий остаются одними из самых активно исследуемых объектов в области наномедицины, в том числе в рамках фармакотерапии раковых заболеваний. Благодаря своему строению "ядро–корона", регулируемым в широком диапазоне параметрам (размеру, форме, сорбционной емкости, скорости разложения и др.), возможности придания стимул-чувствительных свойств и пр. полимерные мицеллы зарекомендовали себя как перспективные носители, способные эффективно инкапсулировать различные лекарственные вещества, адресно доставлять их в целевые ткани и органы, обеспечивая при этом их контролируемое и длительное высвобождение. Несмотря на многочисленные исследования, на сегодняшний день в разных частях мира одобрено всего четыре наноформы противораковых агентов на основе полимерных мицелл. В представленном обзоре обсуждается один из существенных недостатков полимерных мицелл – носителей лекарств, а именно возможность их распада до неассоциированных макромолекул при резком разбавлении и/или изменении условий внешней среды (pH, температуры, ионной силы раствора) вследствие недостаточной термодинамической стабильности (устойчивости). Рассматриваются некоторые стратегии, применяемые для устранения данного недостатка, которые включают в себя химическую сшивку полимерных цепей, формирующих ядро или корону мицелл, физическую сшивку сегментов мицеллы за счет дополнительных гидрофобных, электростатических взаимодействий или стереокомплексообразования, а также формирование так называемых мономолекулярных мицелл.

Ключевые слова: полимеры, амфифильные блок-сополимеры, полимерные мицеллы, термодинамическая стабильность, системы адресной доставки лекарств, наномедицина, противораковая терапия

Финансирование работы. Работа проведена в рамках выполнения госзадания НИЦ "Курчатовский институт".

Соблюдение этических стандартов. В данной работе отсутствуют исследования на людях или животных.

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Поступила в редакцию 20.08.2025
После доработки 14.09.2025
Принята к публикации 15.09.2025

© Кузнецова Е.В., Чвалун С.Н. , 2025

КОЛЛОИДНЫЙ ЖУРНАЛ /
COLLOID JOURNAL, 2025, vol. 87, no. 6, pp. 779–802

DOI: 10.7868/S3034543X25060114 Обзор / Review

POLYMERIC MICELLES FOR NANOMEDICINE: HOW TO ENHANCE THEIR STABILITY?

E. V. Kuznetsova[1, 2, *], S. N. Chvalun[1, 2]

[1]*National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, 123182 Russia*

[2]*Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials, Russian Academy of Sciences, Moscow, 117393 Russia*

**e-mail: kuznetsova.kate992@gmail.com*

Abstract. Polymeric micelles remain actively studied objects in the nanomedicine, including the anticancer pharmacotherapy, for several decades. Due to their "core–corona" structure, adjustable parameters (i.e. size, shape, sorption capacity, degradation rate, etc.), the ability to impart stimuli-sensitive properties, etc., polymeric micelles have proven themselves as promising carriers that are capable of effective encapsulation of various drug substances, their delivery to target tissues and organs, while ensuring their controlled and prolonged release. Despite numerous studies, only four nanoforms of anticancer agents based on polymeric micelles have been approved in different parts of the world to date. The presented review discusses one of the significant disadvantages of polymeric micelles as drug carriers, namely the chance of their disintegration into unassociated macromolecules upon dilution and/or environmental conditions changes (pH, temperature, ionic strength of the solution), and considers some strategies used to eliminate this disadvantage due to insufficient thermodynamic stability. The strategies include chemical cross-linking of polymeric chains that form the core or corona of micelles, physical cross-linking of micelle segments due to additional hydrophobic, electrostatic interactions or stereocomplexation, and the formation of monomolecular micelles.

Keywords: polymers, amphiphilic block copolymers, polymeric micelles, thermodynamic stability, targeted drug delivery systems, nanomedicine, anticancer therapy

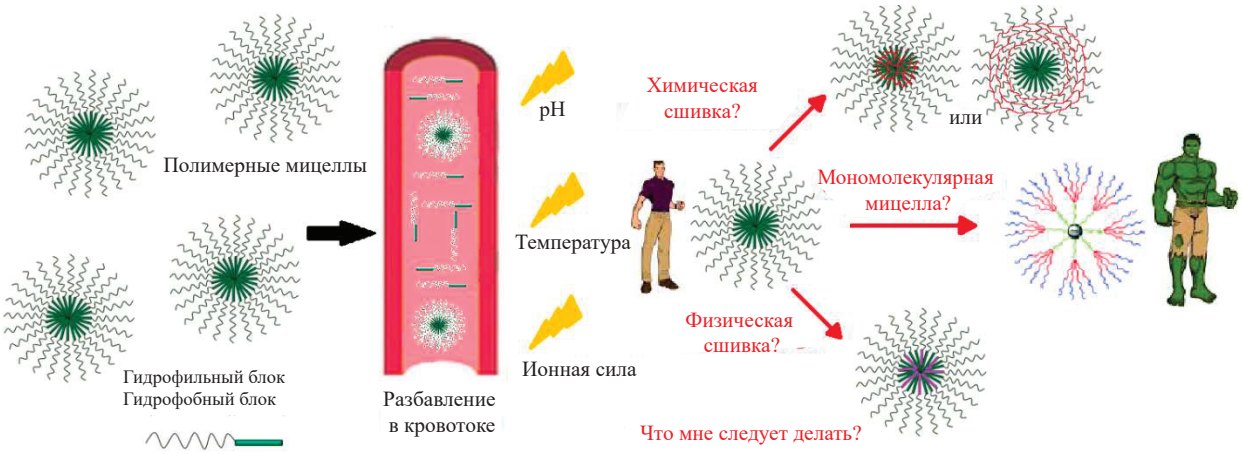
Funding. The work was carried out within the framework of a state assignment of the National Research Center "Kurchatov Institute".

Ethics declarations. There are no studies in humans or animals in this work.

Conflict of interests. The authors of this work declare that they have no conflict of interest.

Received August 20, 2025
Revised September 14, 2025
Accepted September 15, 2025

© Kuznetsova E.V., Chvalun S.N., 2025



ВВЕДЕНИЕ

Наномедицина, в рамках которой для диагностики и/или терапии множества заболеваний, в том числе раковых, применяют различные наноразмерные (от 1 до 1000 нм) объекты, активно развивается последние несколько десятилетий [1–4]. Для визуализации и диагностики в комбинации с терапией различных опухолей успешно используют металлические наночастицы, в частности, золотые [5–7], для фармакотерапии – в основном липосомы [8–12], липидные наночастицы [10, 13–15], полимерные наночастицы и полимерные мицеллы [16–21] и пр. Применение нанообъектов в качестве систем адресной доставки лекарств позволяет улучшать фармакокинетический профиль активного вещества путем защиты его от деградации в физиологических условиях, “настраивать” его биораспределение и обеспечивать накопление в целевых тканях и органах, тем самым снижая общую токсичность и повышая эффективность лекарственной терапии [22, 23]. В настоящее время также активно получают и исследуют нанорадиосенсибилизаторы на основе различных наночастиц для доставки в опухоли тяжелых элементов, например, гафния или гадолиния, в рамках лучевой терапии [24]. Кроме того, иммунотерапия практически невозможна без наноносителей, так как активные агенты (например, моноклональные антитела) в свободной форме, как правило, стремительно разрушаются и плохо усваиваются иммунными клетками.

Известно, что наноносители, способные длительно циркулировать в кровотоке, накапливаются в пораженных тканях и органах благодаря так называемому эффекту повышенной проницаемости и удержания (EPR-эффект, от англ. “enhanced permeability and retention effect”) [25, 26]. Как правило, размер таких носителей варьируется от 10 до 200 нм [27]. Считается, что частицы размером менее 10 нм быстро выводятся почками [27], не доходя до целевых тканей, тогда как частицы с диаметром, превышающим 200 нм, подвергаются фагоцитозу со стороны макрофагов, что препятствует их эффективному транспорту в опухоли посредством EPR-механизма [28]. Согласно EPR-эффекту, проникновение наночастиц в опухоль происходит через межэндотелиальные щели, а удержание – за счет дисфункции ее лимфатических сосудов. Однако последние работы указывают на то, что помимо упомянутого выше EPR-эффекта существует еще и механизм активного транспорта и удержания (ATR-эффект, от англ. “the active transport and retention”), согласно которому нанообъекты проникают в опухоль посредством эндотелиального трансцитоза, везикуло-вакуолярных органелл и/или миграции иммунных клеток (т.е. благодаря активным транспортным процессам), тогда как удержание происходит за счет взаимодействия наночастиц с опухоль-ассоциированными макрофагами, фибробластами, раковыми клетками и/или компонентами внеклеточного матрикса (Рис. 1) [29]. Таким образом, доставка наночастиц в опухоль может осуществляться путем сочетания механизмов EPR и ATR. Кроме того, в настоящее время развиваются также подходы “активного нацеливания” наноносителей, заключающиеся в модификации поверхности частиц различными лигандами, обладающими высоким сродством к специфическим рецепторам в тканях-мишенях, что облегчает поглощение модифицированных носителей опухолевыми клетками и обеспечивает их повышенное адресное накопление [30–32]. В качестве таких лигандов применяют низкомолекулярные соединения (например, фолиевую кислоту или биотин), полисахариды, пептиды и пр.

Полимерные мицеллы, самопроизвольно образующиеся при ассоциации в растворе макромолекул амфифильных блок-сополимеров (при определенных условиях), являются крайне перспективными объектами для задач наномедицины. Такие мицеллы благодаря своему строению “ядро–корона” являются предпочтительными системами адресной доставки для мало- и нерастворимых в воде лекарственных средств. Так, гидрофобное ядро выступает в качестве резервуара для молекул лекарства, а гидрофильная корона обеспечивает стабильность мицеллы в водной

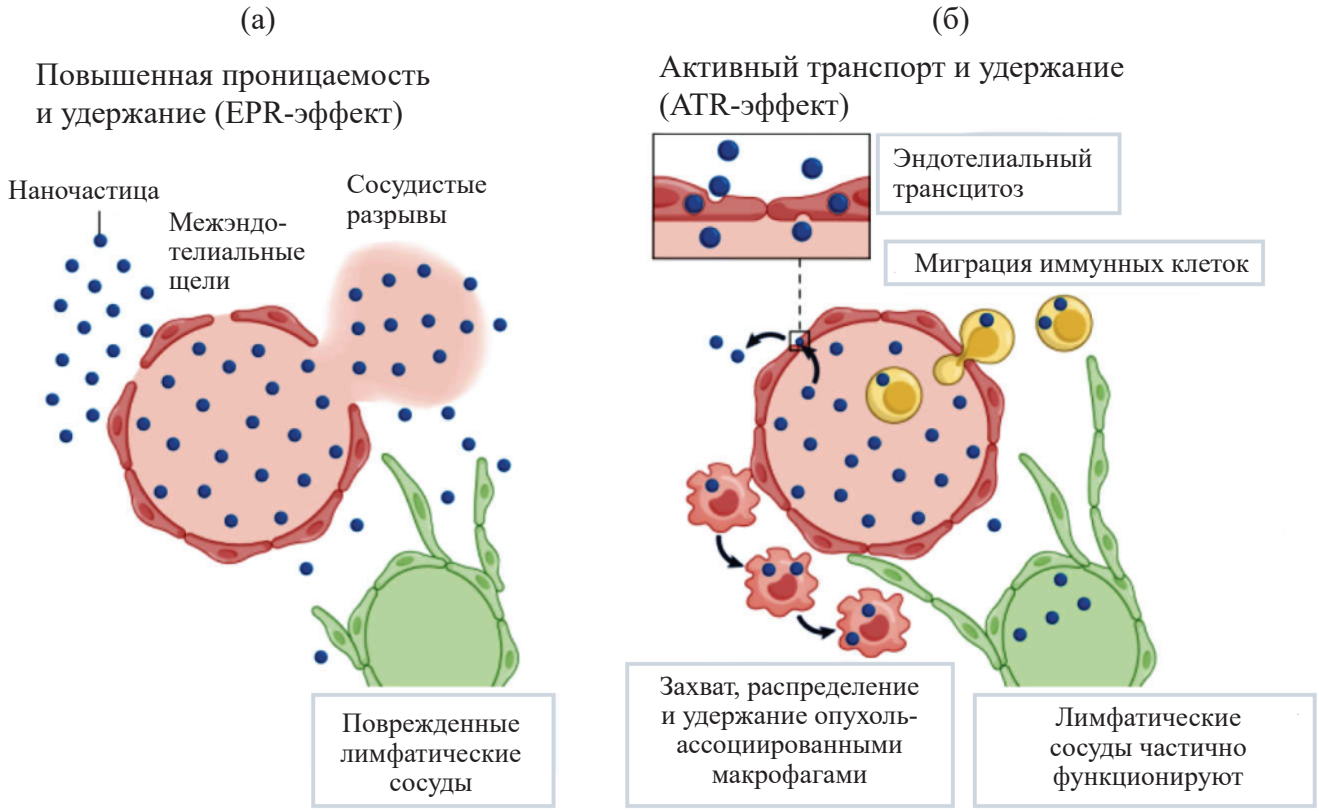


Рис. 1. Схематичное представление EPR-эффекта (а), согласно которому нанообъекты проникают в опухоли через межэндотелиальные щели, в том числе через сосудистые разрывы, и удерживаются в них из-за нарушения лимфодренажа. Схематичное представление ATR-эффекта (б), в рамках которого наночастицы проникают в опухоли преимущественно посредством трансцитоза эндотелиальными клетками, везикуло-вакуолярных органелл и/или взаимодействия с циркулирующими иммунными клетками, после чего удерживаются опухоль-ассоциированными макрофагами. Адаптировано из [29]. Copyright © 2024, Springer Nature Limited.
Fig. 1. Schematic representation of the EPR effect (a), according to which nanoobjects penetrate into tumors through inter-endothelial gaps, including vascular ruptures, and are retained in them due to impaired lymphatic drainage. Schematic representation of the ATR effect (b) according to in which nanoparticles penetrate into tumors primarily due to transcytosis by endothelial cells, vesicular-vacuolar organelles, and/or interaction with circulating immune cells, after which they are retained by tumor-associated macrophages. Adapted from [29]. Copyright © 2024, Springer Nature Limited.

среде и экранирование ее ядра и, соответственно, лекарства от растворителя [33, 34]. По сравнению со многими “твердыми” наночастицами, которые высвобождают загруженный в них лекарственный агент медленно, неконтролируемо или неэффективно, полимерные мицеллы, как правило, высвобождают лекарство в более контролируемой манере [35].

К настоящему времени для клинического использования в рамках противораковой терапии одобрено всего четыре нанопрепарата на основе полимерных мицелл (Рис. 2) [22]. К ним относится “Nanoxel” – наноформа паклитаксела на основе полимерных мицелл из поли(винилпирролидона)-*б*-поли(*N*-изопропилакриламида) (ПВП-*б*-ПНИПАМ), разрешенная для использования в Индии в 2006 г. для терапии метастатического рака молочной железы. В свою очередь, “Nanoxel-M” и “Genexol-PM” представляют собой мицеллы из биоразлагаемого низкомолекулярного амфифильного блок-сополимера поли(D,L-лактида)-*б*-поли(этиленгликоля) (П(D,L)ЛА-*б*-ПЭГ), содержащие доцетаксел и паклитаксел соответственно. “Genexol-PM” был одобрен для применения в Корее в 2007 г. для терапии рака молочной железы и немелкоклеточного рака легкого. Препарат “Apealea” – это наноформа паклитаксела на основе мицелл из конъюгата ретиноевая кислота–ПЭГ. “Apealea” в комбинации с карбоплатином был одобрен Европейским медицинским агентством в 2018 г. для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим платино-чувствительным раком яичников. Однако мицеллы оказались слабосвязанными, что приводит к их быстрому распаду в кровотоке и, соответственно, профилям биораспределения, аналогичным для чистого препарата [22].

Несмотря на многочисленные исследования полимерных мицелл в качестве потенциальных систем адресной доставки лекарств, наноформ препаратов

Полимерные мицеллы



Nanoxel
ПВП–ПНИПАМ сополимер
ЛА: Паклитаксел
D_h: 80–100 нм
$t_{1/2}$: 2–4 ч

Nanoxel-M
ПЭГ–П(D,L)ЛА сополимер
ЛА: Доцетаксел
D_h: 10–50 нм
$t_{1/2}$: 2–3 ч

Genexol-PM
ПЭГ–П(D,L)ЛА сополимер
ЛА: Паклитаксел
D_h: 20–50 нм
$t_{1/2}$: 2.5–5 ч

Apealea
Ретиноевая кислота–ПЭГ
ЛА: Паклитаксел
D_h: 20–30 нм
$t_{1/2}$: 5–6 ч

Рис. 2. Нанопрепараты на основе полимерных мицелл, одобренные для клинического применения или исследованные в клинических испытаниях для противораковой терапии. Для каждого препарата приведен состав полимера – основы для мицеллы, инкапсулированный лекарственный агент (ЛА), гидродинамический диаметр мицеллы (D_h) и период полувыведения из кровотока ($t_{1/2}$). Адаптировано из [22]. Copyright © 2025, Elsevier (Open Access).
Fig. 2. Nanopreparations based on polymeric micelles approved for clinical use or investigated in clinical trials for anticancer therapy. The composition of the initial polymer – base of the micelle the encapsulated active pharmaceutical ingredient (API), the hydrodynamic diameter of the micelle (D_h) and the half–life from the bloodstream ($t_{1/2}$) are given for each nanosomal drug form. Adapted from [22]. Copyright © 2025, Elsevier (Open Access).

на их основе по-прежнему ограниченное количество (Рис. 2). Это связано в том числе с тем, что полимерные мицеллы – это динамические системы, которые, попадая в кровоток, могут распадаться и преждевременно высвобождать загруженное лекарство, не достигнув целевых тканей и органов [35]. Известно, что основной движущей силой самоорганизации амфифильных блок-сополимеров в растворе являются гидрофобные взаимодействия, в результате которых и происходит формирование мицелл при концентрации, превышающей критическую концентрацию мицеллообразования (ККМ). При значительном разбавлении, а также под воздействием внешних условий, например, при изменении pH, температуры или ионной силы раствора, полимерные мицеллы могут диссоциировать на свободные макромолекулы [36, 37], что ограничивает их практическое применение в качестве средств доставки лекарств. Поэтому при разработке лекарственных наноформ на основе полимерных мицелл необходимо либо оптимизировать структуру и состав исходного полимера, либо использовать другие стратегии повышения устойчивости (здесь и далее под “устойчивостью” подразумевается термодинамическая стабильность) мицелл, которые включают в себя химическую или физическую сшивку блоков, формирующих ядро и/или корону, получение мономолекулярных мицелл и пр.

Отметим, что ежегодно публикуется большое количество обзоров, посвященных полимерным мицеллам [30, 31, 38–48]. Чаще всего в них рассматриваются такие вопросы, как оптимизация загрузки и кинетики высвобождения лекарственных агентов из мицелл [39, 40], функционализация поверхности мицелл с целью придания им стимул-чувствительных свойств [31, 41] или обеспечения их “активного нацеливания” [30], последние достижения в борьбе с определенным заболеванием с использованием полимерных мицелл-носителей лекарств [42–44], методы исследования мицелл [45] и пр. Однако проблема недостаточной термодинамической стабильности полимерных мицелл, на наш взгляд, мало освещена в литературе. Так, в [46] рассматривается применение только физически (т.е. нековалентно) сшитых полимерных мицелл для биомедицинских применений, некоторые примеры нековалентных взаимодействий между макромолекулами амфифильных блок-сополимеров, а именно гидрофобные, “гость–хозяин” и координационные, в результате которых формируются физически сшитые мицеллы, рассмотрены в [47], в [48] приведены примеры получения мономолекулярных мицелл.

В данном обзоре внимание сосредоточено на мицеллах на основе синтетических амфифильных блок-сополимеров, которые используются (в основном) как потенциальные системы доставки противораковых лекарственных препаратов. Рассматриваются такие стратегии повышения их термодинамической стабильности (устойчивости), как химическая сшивка блоков, формирующих ядро и/или корону, комплексообразование за счет нековалентных взаимодействий между блоками (так называемая физическая сшивка) и получение мономолекулярных мицелл, то есть мицелл, сформированных одной амфифильной макромолекулой, обсуждаются их достоинства и недостатки.

ХИМИЧЕСКАЯ СШИВКА СЕГМЕНТОВ ПОЛИМЕРНОЙ МИЦЕЛЛЫ КАК СТРАТЕГИЯ ПОВЫШЕНИЯ ЕЕ УСТОЙЧИВОСТИ

Одной из часто применяемых стратегий повышения устойчивости полимерных мицелл к внешним воздействиям и предотвращения преждевременного высвобождения загруженного в них вещества является сшивка за счет ковалентных взаимодействий гидрофобных или гидрофильных сегментов макромолекул, формирующих мицеллярное ядро или корону соответственно. В основном для получения химически сшитых мицелл в состав цепи одного из блоков амфифильного блок-сополимера вводят фото-/УФ-сшиваемые функциональные группы или группы, способные к полимеризации, после чего в систему добавляют сшивающий агент и воздействуют на нее внешним стимулом [49]. Однако отметим, что существуют и другие подходы для получения химически сшитых полимерных мицелл, выбор которых зависит, в том числе, от природы загружаемого лекарственного агента [50]. Например, в случае агентов на основе комплексов переходных металлов, таких как платина или рутений, непосредственно молекула лекарственного вещества может выступать в качестве сшивающего агента [51, 52]. Так, в [51] получили сшитые полимерные мицеллы за счет комплексообразования между молекулами *цис*-диамминдихлороплатины(II) (цисплатина) и блок-сополимера этиленгликоля и аспарагиновой кислоты, характеризующиеся пролонгированным временем циркуляции в кровотоке и специфическим аккумулированием в опухоли. В случае лекарственных агентов из класса таксанов (противоопухолевых препаратов паклитаксела, доцетаксела и пр.) или антрациклинов (антибиотиков) часто получают конъюгаты мицелл с молекулами действующих веществ, используя клик-химию, формирование амидных связей и др. [53, 54]. В данном разделе будут рассмотрены примеры получения химически сшитых мицелл за счет образования ковалентных связей между гидрофобными или гидрофильными сегментами молекул амфифильных блок-сополимеров.

Одна из первых работ, в которой успешно реализовали концепцию повышения стабильности полимерных мицелл за счет химической сшивки ядра, была опубликована в 1979 г. [55]. На основе тройных блок-сополимеров поли(стирола)-*б*-поли(бутадиена)-*б*-поли(стирола) (ПС-*б*-ПБ-*б*-ПС) в смеси тетрагидрофуран (ТГФ)/2-метоксиэтанол с варьируемой объемной долей (φ) последнего от 36 до 55 об. % получили сферические мицеллы, состоящие из ПБ ядра, окруженного ПС короной. Химическую сшивку ПБ цепей, содержащих большое количество реакционноспособных двойных связей, осуществляли с помощью УФ-облучения (λ = 360 нм) в присутствии дибензоилпероксида в качестве фотоинициатора. Методами статического рассеяния света и аналитического ультрацентрифугирования было установлено, что после добавления к полученной суспензии ТГФ (хорошего растворителя для обоих блоков, $\varphi_{ТГФ}$ = 64 об. %) ПС-*б*-ПБ-*б*-ПС мицеллы с химически сшитыми ПБ ядрами сохраняют свою структуру и не распадаются до свободных блок-сополимерных цепей. В дальнейшем были опубликованы работы, посвященные образованию и исследованию полимерных мицелл с химически сшитой короной [56, 57]. Thurmond и др. получили сферические мицеллы на основе ПС-*б*-поли(4-винилпиридина) ($ПС_{47}$-*б*-$ПВП_{55}$, цифры обозначают степень полимеризации того или иного блока) сополимера в смеси ТГФ/вода (φ_{H_2O} = 30 об. %) со сшитой ПВП короной [56]. Для этого проводили кватернизацию цепей гидрофильного блока ПВП посредством реакции $ПС_{47}$-*б*-$ПВП_{55}$ с п-(хлорметил)стиролом, затем в систему вводили водорастворимый радикальный инициатор 4,4′-азобис(4-цианвалериановую кислоту), смесь облучали (λ = 254 нм) в течение 24 ч, в результате чего происходила сшивка гидрофильных цепей в короне $ПС_{47}$-*б*-$ПВП_{55}$ мицелл посредством радикальной полимеризации стиренильных боковых групп ПВП блока. В [57] в смеси ТГФ/вода были сформированы сферические мицеллы на основе поли(акриловой кислоты)-*б*-ПС ($ПАК_{120}$-*б*-$ПС_{130}$), состоящие из ПС ядра, стабилизированного сшитой гелеобразной ПАК короной, способной в 2–3 раза набухать в водной среде. Сшивку ПАК цепей осуществляли посредством реакции амидирования с использованием таких сшивающих агентов, как 2,2'-(этилендиокси)-бис(этиламин), гексакис(этиленгликоль)диамин, гексаметилендиамин и триэтилентетрамин.

После выхода пионерских работ [55–57] было опубликовано множество статей, посвященных получению мицелл с химически сшитым ядром или короной [58–65]. Однако химическая сшивка, обеспечивающая, с одной стороны, получение высокоустойчивых полимерных мицелл, оказалась способна приводить к замедленному или неполному высвобождению загруженного вещества [61, 66], а также снижению эффективности его загрузки [67]. Поэтому в последние два десятилетия ведутся активные разработки и исследования сшитых стимул-чувствительных мицелл, способных контролируемо высвобождать загруженный лекарственный агент вследствие какого-либо внешнего воздействия: изменения температуры [68, 69], pH [69–72], редокс-потенциала [73–76] и пр.

Например, в [74] получили сферические редокс-чувствительные сшитые мицеллы на основе звездообразных амфифильных блок-сополимеров поли(фурфурилметакрилата)-*б*-поли(этиленоксида)$_2$ ($ПФМА_n$-*б*-$(ПЭО_{45})_2$), гидродинамический радиус (R_h) которых варьировался от 25 до 33 нм в зависимости от степени полимеризации гидрофобного ПФМА блока (n = 9, 12 и 15 мономерных звеньев). Звездообразный блок-сополимер $ПФМА_n$-*б*-$(ПЭО_{45})_2$ представлял собой Y-образный сополимер типа AB_2 (два полимерных блока-луча, одна точка соединения). Водные суспензии мицелл готовили диализом, в качестве неселективного органического растворителя

использовали ацетонитрил. Химическую сшивку ПФМА цепей в ядре мицелл осуществляли с помощью дисульфид-содержащего бисмалеимидного сшивающего агента дитиобис(малеимидо)этана (ДТМЭ): образование ковалентных связей происходило между малеимидными фрагментами ДТМЭ и фурановыми фрагментами ПФМА по реакции Дильса-Альдера. Схема синтеза используемых в [74] сополимеров и получения сшитых $ПФМА_n$-*б*-$(ПЭО_{45})_2$ мицелл приведена на Рис. 3а и 3б соответственно. Благодаря наличию дисульфидных связей (–S–S–) в сшитом ПФМА ядре и их способности легко восстанавливаться до тиоловых групп (–SH) под воздействием клеточного микроокружения, $ПФМА_n$-*б*-$(ПЭО_{45})_2$ мицеллы могут контролируемо высвобождать загруженный в них лекарственный агент. Это было экспериментально подтверждено при добавлении к водной суспензии $ПФМА_n$-*б*-$(ПЭО_{45})_2$ мицелл, нагруженных доксорубицином (ДОКС), раствора восстанавливающего агента 1,4-дитиотреитола (ДТТ). При pH = 7.4 и 5.0 количество высвободившегося за 48 ч ДОКС из $ПФМА_n$-*б*-$(ПЭО_{45})_2$ мицелл с не сшитым ПФМА ядром (микНСШМ/ДОКС) составило 35 и 63% соответственно, тогда как при аналогичных условиях из $ПФМА_n$-*б*-$(ПЭО_{45})_2$ мицелл со сшитым ПФМА ядром (микСШМ/ДОКС) высвободилось всего 12 и 22% ДОКС соответственно (Рис. 3в). При добавлении же восстанавливающего агента ДТТ к суспензии микСШМ/ДОКС мицелл наблюдали возрастание скорости высвобождения ДОКС: количество высвободившего за то же время лекарственного агента составило 29% (pH = 7.4) и 60% (pH = 5.0) (Рис. 3в). Таким образом, в нормальных физиологических условиях высвобождение ДОКС из $ПФМА_n$-*б*-$(ПЭО_{45})_2$ мицелл минимально, тогда как при патологических условиях в опухоли оно существенно возрастает. Также установлено, что химическая сшивка ПФМА цепей в ядре $ПФМА_n$-*б*-$(ПЭО_{45})_2$ мицелл способствовала росту эффективности загрузки (EE, от англ. “encapsulation efficacy”) ДОКС в частицы: величина EE для микНСШМ/ДОКС и микСШМ/ДОКС составила 66.8 и 76.0% соответственно. Кроме того, нагруженные лекарственным агентом $ПФМА_n$-*б*-$(ПЭО_{45})_2$ мицеллы со сшитым ПФМА ядром оказались стабильны в течение 20 дней в условиях, близких к физиологическим (pH = 7.4). По данным динамического рассеяния света (ДРС) величина R_h сшитых мицелл практически не менялась (R_h ~36–40 нм), что, по-видимому, связано с образованием ПФМА сетки в результате химической сшивки, ограничивающей мобильность сегментов полимерных цепей и фиксирующей структуру таких мицелл. В свою очередь, значение R_h для нагруженных ДОКС $ПФМА_n$-*б*-$(ПЭО_{45})_2$ мицелл с не сшитым ПФМА ядром возрастало от 42 до 61 нм в течение 20 дней, что указывает на меньшую стабильность по сравнению со сшитыми мицеллами.

В [75] получили два типа редокс-чувствительных мицелл на основе линейного сополимера $ПФМА_9$-*б*-$ПЭО_{45}$ со сшитым ПФМА ядром, содержащим диселенидные (–Se–Se–) и дисульфидные (–S–S–) связи – $(Se\text{-}ПФМА_9\text{-}б\text{-}ПЭО_{45})_2$ и $(S\text{-}ПФМА_9\text{-}б\text{-}ПЭО_{45})_2$ соответственно. Химическую сшивку гидрофобных цепей в ядре $ПФМА_9$-*б*-$ПЭО_{45}$ мицелл осуществляли также по реакции Дильса-Альдера с использованием малеимидных сшивающих агентов (ДТМЭ и диселенобис(малеимидо)этан (ДсеМЭ)). Оба типа мицелл, нагруженных ДОКС, оставались стабильными в фосфатно-солевом буфере при pH = 7.2 и 6.5 при 4 и 24°C в течение семи дней: изменения их размера и индекса полидисперсности (ИП) не наблюдали. Добавление же к водной суспензии $(Se\text{-}ПФМА_9\text{-}б\text{-}ПЭО_{45})_2$ и $(S\text{-}ПФМА_9\text{-}б\text{-}ПЭО_{45})_2$ мицелл 10 мМ глутатиона (ГТТ) и 100 мМ H_2O_2 (т.е. моделирование микроокружения опухоли) приводило к структурным изменениям исследуемых мицелл. Так, при инкубации $(Se\text{-}ПФМА_9\text{-}б\text{-}ПЭО_{45})_2$ и $(S\text{-}ПФМА_9\text{-}б\text{-}ПЭО_{45})_2$ мицеллярных суспензий с 10 мМ ГТТ наблюдали возрастание размера и ИП мицелл, что, по-видимому, связано с разрывом диселенидных и дисульфидных связей в ПФМА ядрах с образованием –SeH и –SH групп соответственно. В свою очередь, инкубация $(Se\text{-}ПФМА_9\text{-}б\text{-}ПЭО_{45})_2$ мицелл с 100 мМ H_2O_2 также приводила к росту их размера и ИП, происходящему, возможно, вследствие разрыва –Se–Se– связей и образования SeOOH, тогда как никаких изменений в случае $(S\text{-}ПФМА_9\text{-}б\text{-}ПЭО_{45})_2$ мицелл после добавления H_2O_2 не наблюдали. При исследовании кинетики высвобождения ДОКС из $(Se\text{-}ПФМА_9\text{-}б\text{-}ПЭО_{45})_2$ и $(S\text{-}ПФМА_9\text{-}б\text{-}ПЭО_{45})_2$ мицелл обнаружено, что в присутствии 10 мМ ГТТ (pH = 5.0) скорость высвобождения ДОКС из $(S\text{-}ПФМА_9\text{-}б\text{-}ПЭО_{45})_2$ мицелл ниже, чем из $(Se\text{-}ПФМА_9\text{-}б\text{-}ПЭО_{45})_2$. При введении же 100 мМ H_2O_2 количество высвободившегося агента за 48 ч составило 20 и 70% для $(S\text{-}ПФМА_9\text{-}б\text{-}ПЭО_{45})_2$ и $(Se\text{-}ПФМА_9\text{-}б\text{-}ПЭО_{45})_2$ мицелл соответственно. Таким образом, показано, что $(Se\text{-}ПФМА_9\text{-}б\text{-}ПЭО_{45})_2$ мицеллы являются более редокс-чувствительными по сравнению с $(S\text{-}ПФМА_9\text{-}б\text{-}ПЭО_{45})_2$ мицеллами и могут быть перспективными объектами для наномедицины.

В [77] получили и исследовали стимул-чувствительные мицеллы на основе амфифильного триблок-сополимера ABC-типа поли(1-нитробензил)метакрилат-*б*-поли(*N*-3-имидазолилпропил)метак-риламид-*б*-поли[метоксиполи(этиленгликоль)метак-рилат] ($ПНБМА_5$-*б*-$ПИмПМ_{10}$-*б*-$П(П(ЭГ)_5МА)_9$), состоящие из гидрофобного ПНБМА ядра, покрытого слоем из способного к химической сшивке ПИмПМ, окруженного внешней гидрофильного П(П(ЭГ)МА) короной (Рис. 4). Наличие в $ПНБМА_5$-*б*-$ПИмПМ_{10}$-*б*-$П(П(ЭГ)_5МА)_9$ сополимере pH-чувствительных имидазольных групп в боковой цепи ПИмПМ, а также фотолабильных о-нитробензойных групп в боковой цепи ПНБМА обеспечивает pH- и УФ-чувствительные свойства блок-сополимерных мицелл.

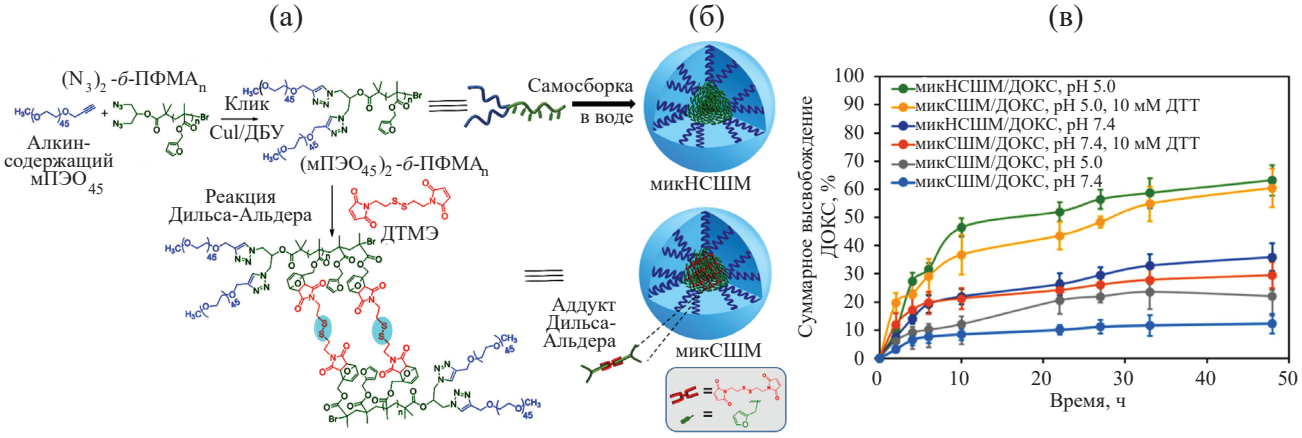


Рис. 3. Схема синтеза ПФМА$_n$-*б*-(ПЭО$_{45}$)$_2$ сополимеров (а), схема получения мицелл на основе ПФМА$_n$-*б*-(ПЭО$_{45}$)$_2$ с различным типом ядер (б) и кинетика высвобождения лекарственного агента ДОКС из ПФМА$_n$-*б*-(ПЭО$_{45}$)$_2$ мицелл в зависимости от типа ядра (не сшитое/сшитое), значения pH и наличия восстанавливающего агента ДТТ (в). Адаптировано из [74]. Copyright © 2023, American Chemical Society.

Fig. 3. Scheme of synthesis of PFMA$_n$-*b*-(PEO$_{45}$)$_2$ copolymers (a), scheme of obtaining micelles based on PFMA$_n$-*b*-(PEO$_{45}$)$_2$ with different types of core (b) and cumulative release kinetics of the drug agent DOX from PFMA$_n$-*b*-(PEO$_{45}$)$_2$ micelles depending on the type of core (not cross-linked/cross-linked), pH values and the presence of the reducing agent DTT (c). Adapted from [74]. Copyright © 2023, American Chemical Society.

Сшивку ПИмПМ цепей в сферических ПНБМА$_5$-*б*-ПИмПМ$_{10}$-*б*-П(П(ЭГ)$_5$МА)$_9$ мицеллах осуществляли посредством комплексообразования с Zn^{2+} (Рис. 4), что приводило к снижению величины гидродинамического диаметра (D_h) мицелл от 120 ± 3 до 87 ± 2 нм. Кроме того, химическая сшивка способствовала повышению термодинамической стабильности мицелл: значение ККМ для ПНБМА$_5$-*б*-ПИмПМ$_{10}$-*б*-П(П(ЭГ)$_5$МА)$_9$ мицелл со сшитым ПИмПМ слоем составило $7.1 \cdot 10^{-4}$ мг/мл, тогда как для не сшитых мицелл – $1.4 \cdot 10^{-3}$ мг/мл. Также установлено, что ПНБМА$_5$-*б*-ПИмПМ$_{10}$-*б*-П(П(ЭГ)$_5$МА)$_9$ мицеллы со сшитым ПИмПМ слоем, нагруженные ДОКС, характеризуются меньшей скоростью высвобождения лекарственного агента по сравнению с не сшитыми мицеллами. Так, количество высвободившегося за 64 ч ДОКС из не сшитых мицелл при pH = 7.4, 6.5 и 5.0 составило 7.8, 15.1 и 53.6% соответственно, тогда как из мицелл со сшитым ПИмПМ слоем – 4.8, 14.6 и 42.3%. В свою очередь, воздействие УФ-облучения (λ = 365 нм, 10 мин) приводило к существенному росту скорости высвобождения ДОКС из сшитых ПНБМА$_5$-*б*-ПИмПМ$_{10}$-*б*-П(П(ЭГ)$_5$МА)$_9$ мицелл при pH = 5.0, что, по-видимому, связано с их разрушением в результате облучения. Таким образом, химическая сшивка ПИмПМ цепей в исследуемых мицеллах может снижать нежелательное преждевременное высвобождение ДОКС из ПНБМА$_5$-*б*-ПИмПМ$_{10}$-*б*-П(П(ЭГ)$_5$МА)$_9$ при их циркуляции в кровотоке, а фоточувствительные о-нитробензильные группы в ПНБМА ядре могут обеспечить настраиваемое высвобождение лекарственного агента в целевом органе.

Анализ литературы показал, что химически сшитые мицеллы активно исследуют в качестве потенциальных носителей для адресной доставки лекарственных веществ. Однако работ, посвященных изучению влияния природы химической сшивки, длины сшивающего блока и пр. на стабильность сшитых частиц, их поведение *in vivo*, иммунный ответ и взаимодействие с моноцитами (разновидность лейкоцитов, уничтожающие различные патогены) и др., опубликовано немного [50, 78]. Например, в [78] исследовали влияние природы гидрофильной короны, а также плотности химической сшивки гидрофобных цепей в ядре блок-сополимерных мицелл на иммунный ответ, а также их взаимодействие с моноцитами человека. Мицеллы получали на основе амфифильных блок-сополимеров, гидрофобный блок которых представлял собой статистический сополимер бутилакрилата (БА) и винилдиметилазлактона (ВДМ) с различным мольным содержанием ВДМ (от 0 до 10 мол. %), выступающего в качестве сшивающего агента. В качестве гидрофильного блока использовали поли(этиленгликоль)акрилат (ПЭГА), поли(*N*-акрилоилморфолин) (ПНАМ) или поли(*N*-акрилоилтиоморфолин оксид) (ПНАТО). Обнаружено, что природа гидрофильной короны блок-сополимерных мицелл оказывает незначительное влияние на иммунный ответ в физиологических условиях. Мицеллы же с малой плотностью сшивки ВДМ цепей в П(БА-*со*-ВДМ) ядре вызывали иммуномодулирующий эффект, заключающийся в усиленном высвобождении цитокинов из изолированных моноцитов человека (воспалительный ответ организма), тогда как введение мицелл с высокой плотностью сшивки (10 мол. % ВДМ) позволяло избегать нежелательного иммунного ответа.

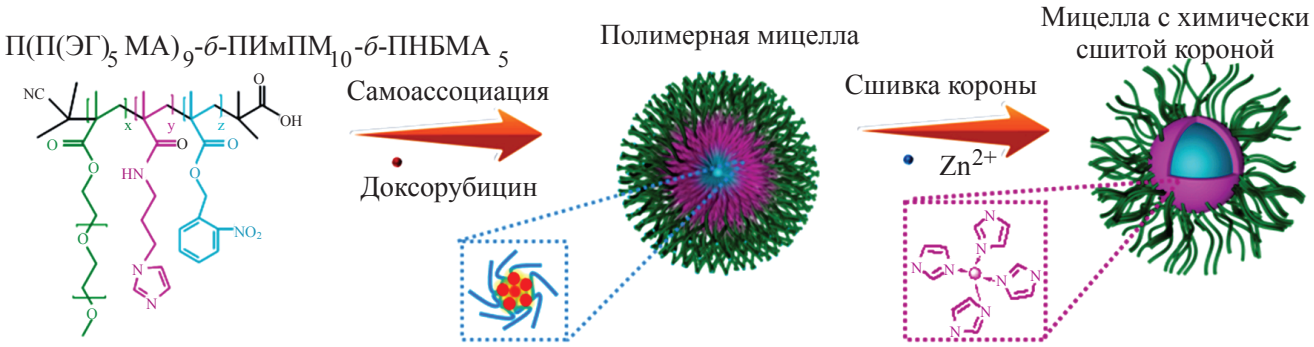


Рис. 4. Схема получения $ПНБМА_5$-*б*-$ПИмПМ_{10}$-*б*-$П(П(ЭГ)_5МА_9)$ мицелл и последующей химической сшивки ПИмПМ цепей в их составе посредством комплексообразования с ионами цинка. Адаптировано из [77]. Copyright © 2023, Elsevier B.V.
Fig. 4. The scheme of obtaining $PNBMA_5$-*b*-$PImPM_{10}$-*b*-$P(P(EG)_5MA_9)$ micelles and subsequent chemical cross-linking of PImPM chains in their composition by complexation with zinc ions. Adapted from [77]. Copyright © 2023, Elsevier B.V.

Отметим, что, несмотря на преимущества химически сшитых блок-сополимерных мицелл по сравнению с не сшитыми мицеллами (повышенную термодинамическую стабильность, меньший размер, контролируемое высвобождение загруженных агентов и пр.), образование ковалентных связей в ядре и/или короне мицеллы может оказывать негативное влияние как на биодеградируемость носителя, так и на биоактивность загруженного в него лекарственного агента [79]. Кроме того, методики синтеза амфифильных блок-сополимеров, используемых для получения химически сшитых мицелл со стимул-чувствительными свойствами, как правило, длительные, трудо- и ресурсоемкие [80].

ФИЗИЧЕСКАЯ СШИВКА СЕГМЕНТОВ ПОЛИМЕРНОЙ МИЦЕЛЛЫ КАК СТРАТЕГИЯ ПОВЫШЕНИЯ ЕЕ УСТОЙЧИВОСТИ

Для улучшения устойчивости полимерных мицелл, увеличения в них содержания загруженного лекарственного вещества и обеспечения его пролонгированного и настраиваемого высвобождения многие исследователи сосредоточили свое внимание на получении так называемых смешанных мицелл – мицелл, состоящих из блок-сополимеров различного состава, образованных в результате гидрофобных и электростатических взаимодействий, стереокомплексообразования, взаимодействий типа “гость–хозяин”, образования водородных связей и пр., то есть за счет физической сшивки сегментов мицеллы [79].

Гидрофобные взаимодействия

Смешанные полимерные мицеллы, образованные за счет гидрофобных взаимодействий, можно получать на основе смесей линейных амфифильных блок-сополимеров, например, Pluronic F127 и Pluronic P123 [81], П(D,L)ЛА-*б*-ПЭГ и поли(L-гистидин)-*б*-ПЭГ (ПГИС-*б*-ПЭГ) [82], Pluronic P123 и Pluronic F88 [83], смесей линейного амфифильного блок-сополимера и гомополимера, например, П(D,L)ЛА-*б*-ПЭГ и поли(L,L-лактида) (П(L,L)ЛА) [84], смесей линейного и разветвленного амфифильных блок-сополимеров, например, Pluronic F127 и поли[(этиленгликоль)метилметакрилата-*со*-лаурилметакрилата] [85] и др.

В [83] исследовали мицеллы на основе смеси двух биосовместимых амфифильных триблок-сополимеров поли(этиленоксида)-*б*-поли(пропиленоксида)-*б*-поли(этиленоксида) (ПЭО-*б*-ППО-*б*-ПЭО), а именно Pluronic P123 ($ПЭО_{20}$-*б*-$ППО_{70}$-*б*-$ПЭО_{20}$) и Pluronic F88 ($ПЭО_{104}$-*б*-$ППО_{39}$-*б*-$ПЭО_{104}$), в качестве потенциальных носителей для слаборастворимого в воде кверцетина. Кверцетин – это биоактивный флавоноид, который обладает широким спектром фармакологических свойств – противоопухолевыми, противовоспалительными, антигистаминными и пр. Смешанные Pluronic P123/Pluronic F88 мицеллы, нагруженные кверцетином, получали методом гидратации тонкой пленки (смесь блок-сополимеров и лекарства растворяли в хлороформе, органический растворитель удаляли при помощи ротационного испарителя, в результате чего получали тонкую пленку, к которой затем добавляли воду). Установлено, что варьирование массового соотношения блок-сополимеров на этапе синтеза смешанных мицелл позволяет получать мицеллы с повышенной термодинамической устойчивостью. Так, по данным УФ-спектрофотометрии величина ККМ для чистых сополимеров Pluronic P123 и Pluronic F88 составляет 0.001 и 1.7 масс./об. % [86], тогда как для их смесей значение ККМ снижается от 0.084 до 0.0092 масс./об. % при варьировании массового соотношения Pluronic P123 : Pluronic F88 от 1 : 2 к 2 : 1. При этом массовое соотношение блок-сополимеров не оказывало влияния на величину D_h смешанных Pluronic P123/Pluronic F88 мицелл, которая составила ~20 нм, и их форму:

все мицеллы обладали сферической морфологией. Полученные смешанные мицеллы Pluronic P123/Pluronic F88, нагруженные кверцетином, характеризовались пролонгированным высвобождением активного агента (по сравнению с чистым лекарством) и эффективно *in vitro* ингибировали рост опухолевых клеток линии MCF-7 (аденокарциномы молочной железы человека). Так, при pH 7.4 и 30°C за 12 ч наблюдали высвобождение лишь 30% кверцетина из смешанных Pluronic P123/Pluronic F88 мицелл (2 : 1), тогда как в случае чистого лекарства – 60% за то же время.

В [82] получали и исследовали смешанные pH-чувствительные мицеллы на основе П(D,L)ЛА-*б*-ПЭГ и ПГИС-*б*-ПЭГ сополимеров. Для обеспечения адресной доставки мицелл в опухоль по механизму "активного" нацеливания П(D,L)ЛА-*б*-ПЭГ дополнительно модифицировали фосфатидилсерин-связывающим пептидом (ФССП-6). ФССП-6 состоит из 14 аминокислотных остатков, обладает высоким сродством и способностью к специфичному связыванию с фосфатидилсерином – анионному фосфолипидному компоненту клеточной мембраны, который в раковых клетках находится не во внутренней, а в наружной поверхности мембраны сосудистого эндотелия (в отличие от здоровых клеток). Стимул-чувствительность смешанных ФССП-6-П(D,L)ЛА-*б*-ПЭГ/ПГИС-*б*-ПЭГ мицелл обеспечивалась наличием ПГИС блока: в кислой среде имидазольная группа становится положительно заряженной, что должно приводить к дестабилизации мицеллярной структуры и высвобождению лекарства внутри опухоли. Полученные диализом из диметилсульфоксида смешанные ФССП-6-П(D,L)ЛА-*б*-ПЭГ/ПГИС-*б*-ПЭГ (25/75 масс. %) мицеллы обладали сферической формой, наноразмером (D_h = 220 ± 10 нм) и малым ИП (0.17 ± 0.03), а также характеризовались высокой термодинамической стабильностью: по данным флуоресцентной спектроскопии величина ККМ составила 4 мкг/мл. Полученные мицеллы оказались устойчивы в диапазоне pH от 9.0 до 7.4 (размер ~200 нм оставался постоянным), тогда как в кислой среде (pH ≤ 6.5) становились не стабильны (наблюдали резкое увеличение их D_h до 500 нм и более). По-видимому, наблюдаемый рост размера мицелл со снижением pH связан с протонированием имидазольной группы, входящей в состав ПГИС блока, которое приводит к росту сил электростатического отталкивания, ослаблению гидрофобных взаимодействий и увеличению набухания мицелл, и чем выше степень ионизации ПГИС (чем выше кислотность среды), тем больше степень набухания и, соответственно, размер мицелл. ФССП-6-П(D,L)ЛА-*б*-ПЭГ/ПГИС-*б*-ПЭГ мицеллы эффективно инкапсулировали паклитаксел: величина ЕЕ равнялась 83.5 ± 4.82% при исходной загрузке 10 масс. % (относительно массы смеси блок-сополимеров). Скорость высвобождения паклитаксела из смешанных ФССП-6-П(D,L)ЛА-*б*-ПЭГ/ПГИС-*б*-ПЭГ мицелл также зависела от pH среды: за 48 ч наблюдали высвобождение 51.4, 56.8 и 78.1% препарата при pH = 7.4, 6.5 и 5.0 соответственно. Эксперименты *in vitro* на клеточной линии HeLa (эпителиоидной карциномы шейки матки) показали улучшенный в 2.3 раза цитотоксический эффект смешанных мицелл по сравнению с таксолом (коммерческим препаратом паклитаксела), что подтверждает эффективность полученных мицелл. В свою очередь, исследования *in vivo* на лабораторных крысах Спрег-Доули и мышах породы Куньмин показали длительное время циркуляции смешанных ФССП-6-П(D,L)ЛА-*б*-ПЭГ/ПГИС-*б*-ПЭГ мицелл в кровотоке, а также их эффективное накопление и удержание в опухоли.

Электростатические взаимодействия

Электростатические взаимодействия также относятся к нековалентным взаимодействиям, которые могут быть движущей силой самоорганизации макромолекул амфифильных блок-сополимеров, содержащих противоположно заряженные сегменты, в мицеллярные структуры – полиионные комплексы (ПИК) [79]. Такие системы активно исследуют с середины 1990-х гг., когда впервые были получены водорастворимые ПИК-мицеллы, состоящие из противоположно заряженных диблок-сополимеров поли(L-лизина)-*б*-ПЭГ (ПЛ-*б*-ПЭГ) и поли(аспарагиновой кислоты)-*б*-ПЭГ (ПАСПК-*б*-ПЭГ) [87]. Сферические ПЛ-*б*-ПЭГ/ПАСПК-*б*-ПЭГ мицеллы обладали строением "ядро–корона": ядро представляло собой ПИК, сформированный за счет электростатических взаимодействий между ПЛ (поликатионом) и ПАСПК (полианионом), тогда как корона состояла из нейтральных ПЭГ-цепей. Отметим, что в [87] ПИК-мицеллы получили методом прямого растворения исходных блок-сополимеров, то есть без использования какого-либо органического растворителя, что, безусловно, является преимуществом при использовании таких систем в качестве средств доставки различных лекарств.

ПИК-мицеллы, для получения которых используют различные противоположно заряженные полиэлектролиты, могут эффективно инкапсулировать не только низкомолекулярные лекарственные средства [88, 89], но и нуклеиновые кислоты (плазмидную ДНК, олигонуклеотиды, малую интерферирующую РНК) [90–92], антитела [93] и пр. Отметим, что стабильность ПИК-мицелл в растворе зависит как от химического состава исходных полимеров, так и от параметров окружающей среды, в том числе ионной силы раствора. Как правило, с увеличением ионной силы раствора ПИК-мицеллы диссоциируют до свободных блок-сополимерных цепей [94, 95], что нежелательно в рамках их практического применения, поэтому для повышения устойчивости подобных систем получают ПИК-мицеллы, движущей силой формирования которых являются не только электростатические, но и дополнительные (например, гидрофобные, π–π и пр.) взаимодействия [95–97].

В [95] получили ПИК-мицеллы на основе диблок-сополимеров, состоящих из поликатиона поли(винилбензилтриметиламмония

хлорида) (ПВБТАХ) и незаряженного поли(2-метакрилоилоксиэтилфосфорилхолина) (ПМФХ) (ПВБТАХ$_{48}$-*б*-ПМФХ$_{20}$), полианиона поли(п-стиролсульфоната натрия) (ПСС) и ПМФХ (ПСС$_{51}$-*б*-ПМФХ$_{20}$) (Рис. 5). Здесь самоорганизация блок-сополимеров в ПИК-мицеллы происходила за счет как электростатических, так и гидрофобных взаимодействий между ПВБТАХ и ПСС блоками, тогда как преципитацию ПИК-мицелл в растворе предотвращал ПМФХ – неионный гидрофильный полимер с высокой биосовместимостью. Мицеллы, полученные в результате стехиометрического смешения ПВБТАХ$_{48}$-*б*-ПМФХ$_{20}$ и ПСС$_{51}$-*б*-ПМФХ$_{20}$ сополимеров в воде, характеризовались мономодальным распределением по их величинам R_h. Значение R_h мицелл составило ~20 нм, причем оно оставалось неизменным в течение 20 дней, что указывает на повышенную стабильность мицелл в водной среде, которая, по-видимому, связана с дополнительными гидрофобными взаимодействиями между боковыми фенильными группами блоков ПВБТАХ и ПСС.

Поскольку ПИК-мицеллы ПВБТАХ$_{48}$-*б*-ПМФХ$_{20}$/ПСС$_{51}$-*б*-ПМФХ$_{20}$ в [95] сформированы в результате электростатических взаимодействий между ПВБТАХ и ПСС, то они будут чувствительны к изменению ионной силы раствора. Как отмечалось выше, ПИК-мицеллы склонны диссоциировать до свободных блок-сополимерных цепей при достаточно высоких концентрациях соли в растворе. Так, в [94] ПИК-мицеллы, сформированные при смешении поли((3-(метакрилоиламино)пропил)триметиламмоний хлорида)-*б*-ПМФХ (ПМАПТАХ$_{48}$-*б*-ПМФХ$_{100}$) и поли(2-(акриламида)-2-метилпропансульфоната натрия)-*б*-ПМФХ (ПАМПС$_{45}$-*б*-ПМФХ$_{100}$), оказались устойчивы в растворе до концентрации NaCl, равной 0.2 М (R_h мицелл = 15 нм). Тогда как с увеличением концентрации соли от 0.2 до 0.8 М наблюдали уменьшение размера мицелл, а при концентрации ≥ 0.8 М произошла диссоциация ПИК-мицелл: в растворе наблюдали свободные блок-сополимерные цепи с R_h ~3 нм. Однако полученные в [95] ПВБТАХ$_{48}$-*б*-ПМФХ$_{20}$/ПСС$_{51}$-*б*-ПМФХ$_{20}$ мицеллы оказались стабильны в водно-солевом растворе вплоть до концентрации NaCl, равной 2 М (величина R_h мицелл не менялась и составила ~20 нм), что, по-видимому, связано с дополнительной стабилизацией ядра ПИК-мицелл посредством гидрофобных взаимодействий.

Стереокомплексообразование

Стереокомплексообразование – это явление, при котором в результате смешения набора комплементарных лево- и правовращающих структур образуется стереокомплекс. Формирование стереокомплекса обеспечивается стереоселективными взаимодействиями (стереоспецифическим ван-дер-ваальсовым взаимодействием, электростатическими силами или образованием водородных связей) между двумя стереорегулярными полимерами противоположной хиральности [98]. Одним из хорошо изученных примеров является стереокомплексообразование эквимолярной смеси биоразлагаемого стереорегулярного полимера П(L,L)А и его энантиомера поли(D,D-лактида) (П(D,D)ЛА) [99]. П(L,L)А/П(D,D)ЛА стереокомплекс характеризуется повышенной температурой плавления ($T_{пл.}$ ~230°C) по сравнению с монополимером П(L,L)ЛА или П(D,D)ЛА ($T_{пл.}$ ~180°C). Кроме того, чистый П(L,L)ЛА и П(D,D)ЛА (α-форма) кристаллизуется в орторомбическую решетку 10_3 [100], тогда как стереокомплекс П(L,L)А/П(D,D)ЛА –

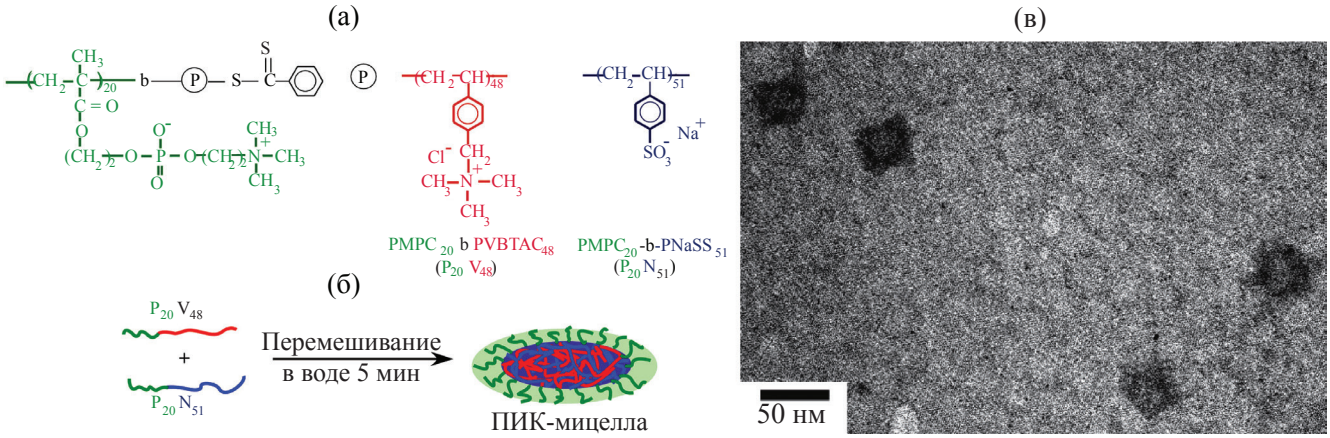


Рис. 5. Структурные формулы ПВБТАХ$_{48}$-*б*-ПМФХ$_{20}$ и ПСС$_{51}$-*б*-ПМФХ$_{20}$ сополимеров (а), схема получения ПИК-мицелл на их основе (б) и ПЭМ-изображение ПВБТАХ$_{48}$-*б*-ПМФХ$_{20}$/ПСС$_{51}$-*б*-ПМФХ$_{20}$ мицелл (в). Адаптировано из [95]. Copyright © 2022, The Chemical Society of Japan.
Fig. 5. Structural formulas of PVBTAC$_{48}$-*b*-PMPC$_{20}$ and PNaSS$_{51}$-*b*-PMPC$_{20}$ copolymers (a), a scheme for obtaining PIC micelles based on them (b) and a TEM image of PVBTAC$_{48}$-*b*-PMPC$_{20}$/PNaSS$_{51}$-*b*-PMPC$_{20}$ micelles (c). Adapted from [95]. Copyright © 2022, The Chemical Society of Japan.

в триклинную решетку 3_1 [101], обеспечивающую максимальные ван-дер-ваальсовые взаимодействия между соседними спиралями с противоположной хиральностью. К синтетическим полимерам, способным к формированию стереокомплексов, относятся также поли(метилметакрилат) ПММА, полиизоцианаты, полиацетилены и пр. [102].

Стереокомплексообразование как стратегию повышения коллоидной стабильности полимерных мицелл активно используют для задач наномедицины [103–108]. Стереокомплексные мицеллы, как правило, характеризуются более низкими значениями ККМ, меньшими размерами и повышенной устойчивостью. Так, в [108] диализом из ТГФ получили и исследовали мицеллы на основе П(D,L)ЛА$_{66}$-*б*-ПЭО$_{113}$, П(L,L)ЛА$_{46}$-*б*-ПЭО$_{113}$, а также эквимолярной смеси П(L,L)ЛА$_{46}$-*б*-ПЭО$_{113}$ и П(D,D)ЛА$_{56}$-*б*-ПЭО$_{113}$. Установлено, что в процессе лиофилизации (без добавления криопротектора) и последующего ре-суспендирования в воде лишь стереокомплексные П(L,L)ЛА$_{46}$-*б*-ПЭО$_{113}$/П(D,D)ЛА$_{56}$-*б*-ПЭО$_{113}$ мицеллы сохраняют свою структуру и размер (D_h составил ~30 нм до и после лиофилизации), тогда как остальные склонны к агрегации. Также полученные стереокомплексные мицеллы оказались способны инкапсулировать противораковый агент оксалиплатин: по данным масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой содержание загруженного вещества в мицеллах составило 1.26 масс. %., ЕЕ – 25.2%. В [103] диализом из диметилформамида (ДМФА) получили сферические стереокомплексные мицеллы размером ~100 нм на основе П(L,L)ЛА-*б*-декстрана (П(L,L)ЛА$_{1440}$-*б*-ДЕКС$_{37}$) и П(D,D)ЛА$_{1577}$-*б*-ДЕКС$_{37}$, нагруженные паклитакселом (ЕЕ = 86.7%). П(L,L)ЛА$_{1440}$-*б*-ДЕКС$_{37}$/П(D,D)ЛА$_{1577}$-*б*-ДЕКС$_{37}$ мицеллы с паклитакселом оказались стабильны в растворе бычьего сывороточного альбумина в натрий-фосфатном буфере при 37°C в течение двух недель. Кроме того, они характеризовались более контролируемым *in vitro* высвобождением паклитаксела (натрий-фосфатный буфер, pH 7.4, 37°C) и *in vivo* повышенным аккумулированием в опухоли (ортотропная модель рака молочной железы 4T1 у мышей) по сравнению с чистым лекарством.

В [105] нанопреципитацией из ДМФА готовили смешанные мицеллы на основе разветвленного метил-β-циклодекстрина–П(L,L)ЛА (МβЦД–П(L,L)ЛА) и линейного П(D,L)ЛА-*б*-ПЭГ, а также стереокомплексные мицеллы из эквимолярной смеси МβЦД-П(L,L)ЛА и МβЦД–П(D,D)ЛА с П(D,L)ЛА-*б*-ПЭГ, нагруженные ДОКС (Рис. 6). Все образцы характеризовались высокой величиной ЕЕ (91–95%), однако *in vitro* скорость высвобождения ДОКС (натрий-фосфатный буфер, 37°C) оказалась ниже в случае стереокомплексных МβЦД–П(L,L)ЛА/МβЦД–П(D,D)ЛА)/П(D,L)ЛА-*б*-ПЭГ мицелл, что, по-видимому, связано с особенностью упаковки полимерных цепей в стереокомплексном П(L,L)ЛА/П(D,D)ЛА ядре. Несмотря на это, *in vitro* цитотоксические испытания на клеточных линиях HeLa (карцинома шейки матки человека) и K562 (хроническая миелогенная лейкемия) показали, что именно стереокомплексные мицеллы, нагруженные ДОКС, проявляют наибольшую

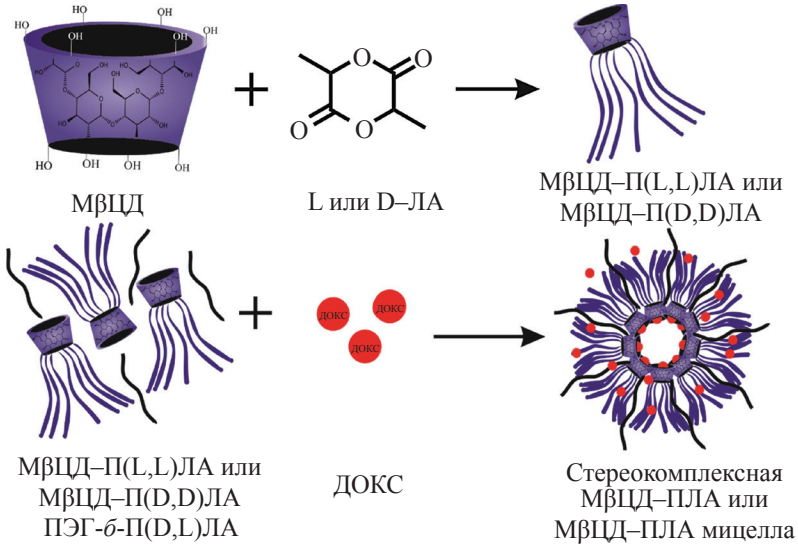


Рис. 6. Схема синтеза МβЦД–П(L,L)ЛА или МβЦД–П(D,D)ЛА полимера (верхний ряд) и схема получения МβЦД–П(L,L)ЛА/ П(D,L)ЛА-*б*-ПЭГ и стереокомплексных (МβЦД–П(L,L)ЛА/МβЦД–П(D,D)ЛА)/П(D,L)ЛА-*б*-ПЭГ мицелл, нагруженных доксорубицином (нижний ряд) Адаптировано из [105]. Copyright © 2019, Elsevier Ltd.
Fig. 6. Synthesis scheme of MβCD–P(L,L)LA or MβCD–P(D,D)LA polymer (top row) and the scheme for obtaining MβCD–P(L,L)LA/ P(D,L)LA-*b*-PEG and stereocomplex (MβD–P(L,L)LA/MβCD-P(D,D)LA)/P(D,L)LA-*b*-PEG micelles loaded with doxorubicin (bottom row). Adapted from [105]. Copyright © 2019, Elsevier Ltd.

противоопухолевую эффективность по сравнению с мицеллами МβЦД–П(L,L)ЛА/П(D,L)ЛА-*б*-ПЭГ и свободным лекарством.

Отметим, что стереокомплексообразование полимеров идентичного состава, но с различной хиральностью широко распространено и достаточно подробно изучено [109–111], тогда как процесс образования стереокомплексов полимерами различного химического состава и хиральности исследован в значительно меньшей степени. Так, в [112] предложили использовать стереокомплексообразование как подход к созданию систем контролируемой доставки пептидов и белков с целью повышения их стабильности. Известно, что пептиды и белки характеризуются стереоселективностью. В качестве их мономерных звеньев выступают аминокислоты, основная цепь которых имеет одинаковую структуру и включает в себя амино- и карбоксильную группы, тогда как боковые цепи различны. Кроме того, все природные аминокислоты, за исключением глицина, имеют хиральный атом углерода, что делает их оптически активными и существующими в виде L-энантиомера [98]. Так, в [112] простым смешением в течение 72 ч L-инсулина и $П(D,D)ЛА_{11}$-*б*-$ПЭГ_{113}$ сополимера в воде при 60°C и различном массовом соотношении инсулин/полимер (5, 10, 20 или 30% масс./масс.) получили гетеростереокомплексные мицеллы. *In vitro* высвобождение (натрий-фосфатный буфер, 37°C) инсулина из сформированных мицелл с гетеростереокомплексным ядром L-инсулин/П(D,D)ЛА происходило в течение 14 недель, причем “взрывной” характер высвобождения на начальном этапе отсутствовал. Кроме того, характер высвобождения инсулина из мицелл не зависел от его массового содержания в них: по-видимому, кинетика высвобождения инсулина определяется именно скоростью деградации полимерных цепей П(D,D)ЛА и последующим разрушением гетеростереокомплекса, а не скоростью диффузии инсулина из ядра полимерной мицеллы. Терапевтическую эффективность мицеллл L-инсулин/$П(D,D)ЛА_{11}$-*б*-$ПЭГ_{113}$ оценивали на модели диабета у мышей породы Акита. В результате тщательного контроля уровня глюкозы в крови лабораторных животных и их массы тела в течение 17 недель установлено, что для мышей, получавших инсулин в наноформе, характерно значительное снижение уровня глюкозы, а также нормальный набор массы тела.

Отметим, что стереокомплексообразование является эффективной стратегией повышения стабильности не только полимерных мицелл, но и гидрогелей [113, 114].

МОНОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИЦЕЛЛЫ

Мономолекулярные мицеллы – это наноразмерные структуры типа “ядро–корона”, состоящие из одной амфифильной макромолекулы определенного химического состава, гидрофобные и гидрофильные части которой формируют ядро и корону соответственно. Получение мономолекулярных мицелл также является перспективной стратегией повышения устойчивости полимерных наноформ лекарственных препаратов, так как они обладают превосходной стабильностью к резкому разбавлению, изменениям pH, температуры, ионной силы раствора. Мономолекулярные мицеллы могут быть сформированы различными амфифильными полимерами: блочными, гребнеобразными, звездообразными, дендримерами, сверхразветвленными [115–121].

Отметим, что благодаря своим структурным особенностям звездообразные и сверхразветвленные полимеры обладают более низкими значениями ККМ (по сравнению с линейными) и открывают широкие возможности для функционализации и придания им стимул-чувствительных свойств [122, 123], а мицеллы на их основе характеризуются повышенной устойчивостью и способностью к более эффективному инкапсулированию лекарственных молекул. Кроме того, в ряду полимеров с близкой молекулярной массой и химическим составом увеличение числа ветвлений в структуре приводит к росту периода полувыведения ($t_{1/2}$) из кровотока: разветвленные полимеры способны дольше циркулировать в кровотоке, чем линейные [124]. Например, в [125] синтезировали серию полиэфирных дендримеров, состоящих из двух дендронов на основе 2,2-бис(гидроксиметил) пропионовой кислоты, которые затем функционализировали ПЭГ с 2, 4 и 8 лучами, и исследовали влияние архитектуры дендримера на скорость его выведения из кровотока. Так, для трех типов макромолекул со схожей молекулярной массой ~40 кДа величина $t_{1/2}$ составила 1.4 ± 0.4 ч для двухлучевого дендримера (т.е. линейного полимера), 26 ± 6 и 31 ± 2 ч – для 4- и 8-лучевого дендримера соответственно [126]. Таким образом, синтез разветвленных полимерных макромолекул и создание на их основе мономолекулярных мицелл для адресной доставки лекарств представляется перспективным направлением в наномедицине, так как мономолекулярная мицелла по определению не способна к распаду и, соответственно, преждевременному нежелательному высвобождению загруженного вещества при резком разбавлении.

В [121] синтезировали звездообразные блок-сополимеры различного строения с количеством лучей от 2 до 8 из поли(капролактоновых) (ПКЛ) сегментов с варьируемой растворимостью и скоростью разложения – медленно деградируемых гидрофобных ПКЛ цепей и быстро разлагаемых анионных ПКЛ цепей с карбоксильными группами (К-ПКЛ). Оказалось, что именно 6-лучевые блок-сополимеры $sПКЛ_{48}$-*б*-$К\text{-}ПКЛ_x$ (здесь величина 48 означает, что на один луч sПКЛ приходится 8 мономерных звеньев) в зависимости от степени полимеризации x гидрофильных анионных цепей К-ПКЛ могут формировать мономолекулярные мицеллы. Так, $sПКЛ_{48}$-*б*-$К\text{-}ПКЛ_x$, где x = 12, 24 или 36 звеньев (то есть 2, 4 или 6 звеньев на луч), в водной среде самоассоциировали в мультимицеллы с величиной D_h, равной ~170,

115 и 60 нм соответственно. В свою очередь, sПКЛ$_{48}$-*б*-К-ПКЛ$_{48}$ и sПКЛ$_{48}$-*б*-К-ПКЛ$_{60}$ образовывали мономолекулярные мицеллы, характеризующиеся существенно меньшим размером (D_h ~35 и 24 нм), формирование которых было подтверждено также методом флуоресцентной спектроскопии. По-видимому, с увеличением молекулярной массы цепей К-ПКЛ в лучах и, соответственно, ростом числа отрицательно заряженных групп на периферии макромолекулы происходит коллапс гидрофобных ПКЛ цепей, что обеспечивает образование компактного ядра мономицеллы и тем самым минимизацию электростатического отталкивания между заряженными лучами К-ПКЛ (Рис. 7). Степень полимеризации заряженных гидрофильных цепей К-ПКЛ в 6-лучевых сополимерах оказывала влияние и на содержание в мицеллах загруженного лекарства ДОКС: в случае sПКЛ$_{48}$-*б*-К-ПКЛ$_x$ (x = 12, 24 или 36 звеньев) количество загруженного вещества в мультимицеллах составило менее 3%, тогда как в случае sПКЛ$_{48}$-*б*-К-ПКЛ$_{48}$ и sПКЛ$_{48}$-*б*-К-ПКЛ$_{60}$ содержание лекарства в мономицеллах достигало 5.5 и 14.3% соответственно.

Кроме того, изучили устойчивость к разбавлению наноформ ДОКС на основе мульти- и мономицелл sПКЛ$_{48}$-*б*-К-ПКЛ$_x$. Согласно ДРС-данным, последовательное разбавление в 1000 раз суспензии мономицелл sПКЛ$_{48}$-*б*-К-ПКЛ$_{60}$, нагруженных лекарством, не приводило к изменению их размера, тогда как уже стократное разбавление мультимицелл sПКЛ$_{48}$-*б*-К-ПКЛ$_{36}$ с ДОКС приводило к их диссоциации на более мелкие частицы (наблюдали бимодальное распределение интенсивности рассеянного света по размерам). *In vitro* цитотоксический эффект обоих типов мицелл, нагруженных ДОКС, а также чистого лекарства исследовали на клеточных линиях MCF-7 (рак молочной железы), MDA-MB-231 и MDA-MB-468 (трижды негативный рак молочной железы) и MIA PaCa2 (рак поджелудочной железы) с помощью МТТ-теста. ДОКС-содержащие мономицеллы sПКЛ$_{48}$-*б*-К-ПКЛ$_{60}$ показали более низкие значения IC$_{50}$ (т.е. концентрацию активного вещества, которая ингибирует рост клеток на 50%) по сравнению с мультимицеллами sПКЛ$_{48}$-*б*-К-ПКЛ$_{36}$ на всех исследуемых клеточных линиях, что может быть связано с повышенным содержанием лекарства в них (~3 и 14.3% для мульти- и мономицелл соответственно).

Также оценили *in vivo* противоопухолевую эффективность мицелл, нагруженных ДОКС, в модели подкожной ксенотрансплантации рака поджелудочной железы у мышей (MIA PaCa2). Животные с опухолью размером ~50 мм^3 были разделены на четыре группы, в зависимости от номера группы мышам осуществляли внутрибрюшинное введение натрий-фосфатного буфера (негативный контроль), свободного ДОКС (позитивный контроль), ДОКС-содержащие мультимицеллы sПКЛ$_{48}$-*б*-К-ПКЛ$_{36}$ и мономицеллы sПКЛ$_{48}$-*б*-К-ПКЛ$_{60}$. Для группы животных, получающих инъекции буферного раствора (негативный контроль), наблюдали экспоненциальный рост V опухоли в течение недели, а за 19 дней наблюдений V опухоли достиг ~1500 мм^3. Для группы, получающей чистый ДОКС (позитивный контроль), характерно существенное подавление роста опухоли, V которой достиг ~500 мм^3 к концу эксперимента. Аналогичные результаты были получены для группы мышей, которым вводили суспензию мультимицелл sПКЛ$_{48}$-*б*-К-ПКЛ$_{36}$ с активным агентом, что указывает на схожую эффективность исследуемой наноформы со свободным лекарством. В свою

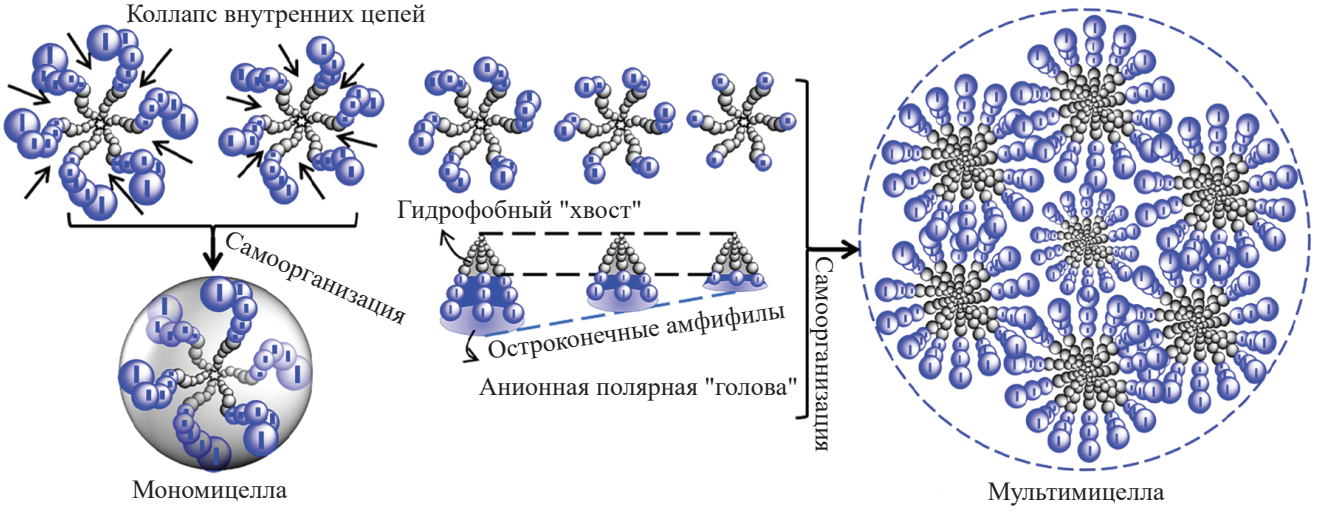


Рис. 7. Схематичное изображение формирования мульти- и мономицелл в зависимости от молекулярного состава 6-лучевых сополимеров sПКЛ$_{48}$-*б*-К-ПКЛ$_x$. Адаптировано из [121]. Copyright © 2025, Wiley-VCH GmbH.
Fig. 7. Schematic representation of the formation of multi- and monomicelles depending on the molecular composition of 6-arm copolymers sPCL$_{48}$-*b*-K-PCL$_x$. Adapted from [121]. Copyright © 2025, Wiley-VCH GmbH.

очередь, ДОКС-содержащие мономицеллы sПКЛ$_{48}$-*б*-К-ПКЛ$_{60}$ показали наиболее эффективное подавление роста опухоли по сравнению с чистым лекарством и его наноформой на основе мультимицелл: на 19 день *V* опухоли составил ~225 мм^3, что может быть связано с их лучшим накоплением и удержанием благодаря малому размеру (~24 нм). Отметим, что разработанный подход не ограничивается только моделью рака поджелудочной железы и может быть использован и для других моделей рака.

Как отмечалось выше, мономолекулярные мицеллы могут быть также приготовлены и на основе гребнеобразных полимеров – разветвленных полимеров, представляющих собой линейную основную цепь с привитыми боковыми цепями. Например, в [127] для получения мономолекулярных мицелл со строением “ядро–корона” синтезировали гребнеобразный полимер, состоящий из основной цепи и привитых амфифильных боковых цепей. Синтез такого гребнеобразного полимера осуществляли в несколько стадий (Рис. 8). На первом этапе получали основную полимерную цепь сополимеризацией (2-триметилсилокси)этилметакрилата (ЭМА-ТМС) и метилметакрилата (ММА) с мольным соотношением ЭМА-ТМС/ММА, варьируемым от 30 до 72%. В результате была получена серия П(ЭМА-ТМС-*со*-ММА) сополимеров со степенью полимеризации основной цепи, равной ~1000 мономерных звеньев (контурная длина ~150 нм), и различной степенью прививки (0.3, 0.5 и 0.72). Далее к основной цепи полимера пришивали боковые гидрофобные цепи П(D,L)ЛА со степенью полимеризации ~20 мономерных звеньев, которые затем модифицировали гидрофильными цепями поли(2-метакрилоилоксиэтил фосфорилхолина) (ПМФХ) со степень полимеризации ~150 мономерных звеньев. Мономицеллы на основе синтезированных гребнеобразных полимеров П(ЭМА$_{800}$-*со*-ММА$_{300}$)-*графт*-(П(D,L)ЛА$_{14}$-*б*-ПМФХ$_{140}$) (шифр ГБ1), П(ЭМА$_{600}$-*со*-ММА$_{600}$)-*графт*-(П(D,L)ЛА$_{17}$-*б*-ПМФХ$_{150}$) (шифр ГБ2) и П(ЭМА$_{240}$-*со*-ММА$_{560}$)-*графт*-(П(D,L)ЛА$_{22}$-*б*-ПМФХ$_{180}$) (шифр ГБ3) получали методом замены растворителя (диализом). По данным атомно-силовой микроскопии исследуемые полимеры ГБ1, ГБ2 и ГБ3 формировали цилиндрические мономицеллы с длиной 138.3, 134.6 и 117.5 нм, шириной – 76.1, 88.2 и 83.3 нм, толщиной ПФМХ короны – 13.8, 33.5 и 32.8 нм. Также для сравнения были получены сферические мицеллы на основе линейного блок-сополимера П(D,L)ЛА$_{21}$-*б*-ПМФХ$_{135}$.

Установлено, что при массовом соотношении полимер : лекарство = 3 : 1 все полученные мономолекулярные цилиндрические мицеллы ГБ1–ГБ3 способны эффективно инкапсулировать два модельных вещества (родамин Б и паклитаксел) независимо от степени их гидрофобности. Так, в случае менее гидрофобного родамина Б величина ЕЕ для всех исследуемых мономицелл составила 50–55%, тогда как содержание загруженного вещества (DLC, от англ. “drug loading content”) – 14–15%. Для П(D,L)ЛА$_{21}$-*б*-ПМФХ$_{135}$ мицелл значения ЕЕ и DLC равнялись 44 и 11% соответственно. Более гидрофобный паклитаксел также эффективнее инкапсулировался в мономолекулярные мицеллы ГБ1–ГБ3 по сравнению с П(D,L)ЛА$_{21}$-*б*-ПМФХ$_{135}$ мицеллами. В ряду мономолекулярных мицелл наибольшей ЕЕ паклитаксела обладали ГБ3 – 83% (DLC = 21.7%), наименьшей – ГБ1: значения ЕЕ и DLC составили 73 и 18.5% соответственно. Мицеллы же на основе П(D,L)ЛА$_{21}$-*б*-ПМФХ$_{135}$

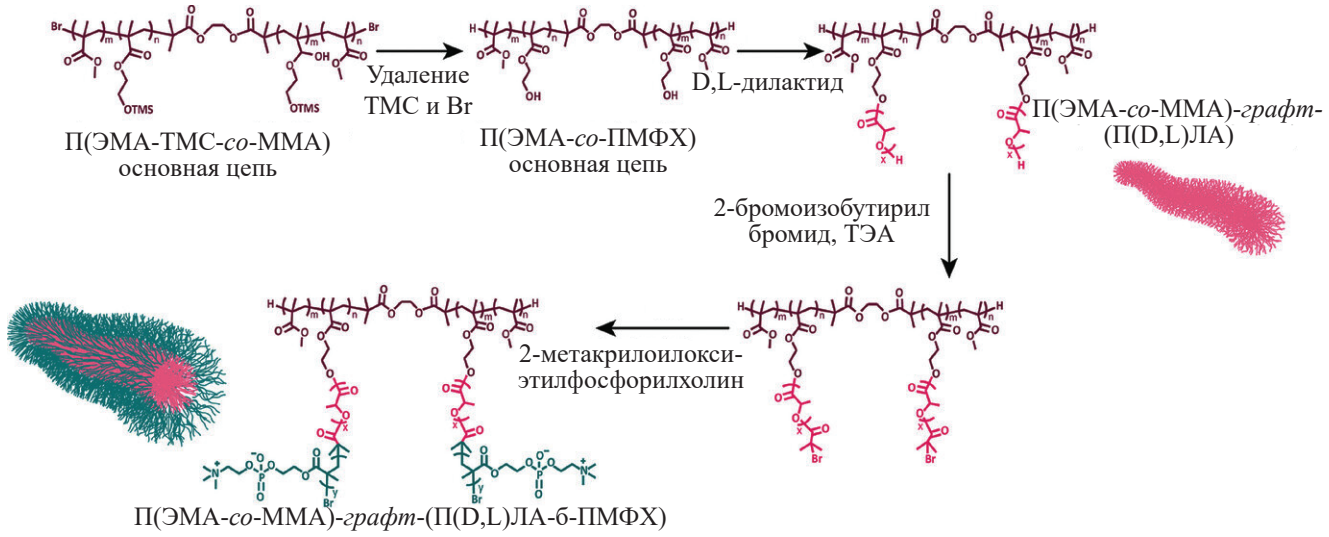


Рис. 8. Схематичное изображение синтеза гребнеобразных полимеров П(ЭМА-*со*-ММА)-*графт*-(П(D,L)ЛА-*б*-ПМФХ) – основ для мономолекулярных мицелл. Адаптировано из [127]. Copyright © 2024, Wiley-VCH GmbH (Open Access).
Fig. 8. Schematic representation of the synthesis of bottlebrush polymers PH(EMA-*co*-MMA)-*graft*-(P(D,L)LA-*b*–PMPC) - bases for monomolecular micelles. Adapted from [127]. Copyright © 2024, Wiley-VCH GmbH (Open Access).

оказались способны загрузить лишь 14.4% паклитаксела (величина ЕЕ = 57%). Наблюдаемые различия могут быть связаны с варьируемым объемом гидрофобного П(D,L)ЛА ядра в исследуемых мицеллах: в случае мицелл на основе гребнеобразных полимеров число гидрофобных сегментов гораздо больше (по сравнению с линейным блок-сополимером), что и приводит к увеличению в них количества загруженных активных веществ. Отметим, что наибольшее содержание гидрофобных веществ продемонстрировали мицеллы на основе ГБ3 – полимера с наименьшей плотностью прививки боковых цепей, то есть данный параметр также следует учитывать при разработке наноформ лекарств на основе подобных полимеров.

При сравнении кинетики высвобождения активных агентов из мономолекулярных мицелл на основе ГБ1–ГБ3 и П(D,L)ЛА$_{21}$-*б*-ПМФХ$_{135}$ обнаружено, что все мономицеллы характеризуются более медленным высвобождением как родамина Б, так и паклитаксела по сравнению с П(D,L)ЛА$_{21}$-*б*-ПМФХ$_{135}$ мицеллами. По-видимому, это может быть связано с динамической структурой П(D,L)ЛА$_{21}$-*б*-ПМФХ$_{135}$ мицелл, вследствие которой они могут частично диссоциировать в водной среде, что приводит к более интенсивному (и даже “взрывному”) высвобождению загруженных молекул.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полимерные мицеллы, зарекомендовавшие себя как перспективные наноносители, способные эффективно инкапсулировать различные лекарственные средства, обеспечивать их *in vitro* пролонгированное высвобождение и адресную доставку, оказались не лишены недостатков. Так, значительное разбавление (например, при попадании в кровоток) или резкое изменение условий внешней среды (pH, температуры, ионной силы раствора) может повлечь распад полимерных мицелл до неассоциированных полимерных макромолекул и, соответственно, преждевременное “взрывное” высвобождение загруженного в них лекарственного агента. Для преодоления данного ограничения разрабатывается множество стратегий повышения устойчивости полимерных мицелл, в обзоре рассмотрены лишь некоторые из них: химическая сшивка полимерных цепей, формирующих ядро и/или корону мицелл, комплексообразование за счет нековалентных взаимодействий между блоками (или физическая сшивка) и получение мономолекулярных мицелл, то есть мицелл, сформированных одной амфифильной макромолекулой.

Химическая сшивка полимерных цепей в ядре или короне мицеллы существенно повышают ее устойчивость к внешним воздействиям. Однако, несмотря на то, что химически сшитые полимерные мицеллы (в том числе стимул-чувствительные) получают и исследуют, начиная с конца 70-х гг. XX века, по-прежнему остро стоит вопрос о влиянии природы и плотности химической сшивки на поведение таких мицелл *in vivo*. Кроме того, химическая сшивка может оказывать неблагоприятное влияние как на биоразлагаемость носителя, так и на биоактивность загруженного в него лекарственного агента. В свою очередь, физическая сшивка сегментов полимерных мицелл за счет нековалентных взаимодействий (гидрофобных, электростатических взаимодействий, стереокомплексообразования и пр.) также позволяет повысить устойчивость мицелл, увеличить в них содержание загруженного лекарственного вещества и обеспечить его пролонгированное и настраиваемое высвобождение. Отметим, что для получения физически сшитых полимерных мицелл используют смеси полимеров различного химического состава (кроме случая стереокомплексообразования, хотя и здесь есть возможность получать гетеростереокомплексы), что открывает широкие возможности для исследователей: комбинируя различные полимеры в варьируемом соотношении, можно добиться действительно впечатляющих результатов. И, наконец, получение мономолекулярных мицелл также является перспективной стратегией повышения не только устойчивости полимерных наноформ лекарств (ведь мономицеллы по определению не способны диссоциировать), но также существенного увеличения времени их циркуляции в кровотоке. Мономолекулярные мицеллы можно получать на основе полимеров различного строения: блочных, гребнеобразных, звездообразных, дендримеров, сверхразветвленных, однако все методики синтеза являются многоступенчатыми, длительными, трудо- и ресурсозатратными.

Отметим, что все вышеперечисленные стратегии имеют достоинства и недостатки. И мы полагаем, что выбор того или иного пути повышения устойчивости полимерных мицелл для использования их в наномедицине должен зависеть от конкретной задачи: типа опухоли, природы используемого лекарственного агента, желаемого профиля высвобождения и пр.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Riehemann K., Schneider S.W., Luger T.A. et al.* Nanomedicine – Challenge and perspectives // Angewandte Chemie International Edition. 2025. V. 48. № 5. P. 872–897.
https://doi.org/10.1002/anie.200802585
2. *Кузнецова Е.В., Кузнецов Н.М.* Коллоидные объекты в биомедицине: Современные тенденции и перспективы // Коллоидный журнал. 2023. Т. 85. № 5. С. 551–555.
https://doi.org/10.31857/S0023291223600748
3. *Shi J., Kantoff P.W., Wooster R., Farokhzad O.C.* Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities // Nature Reviews Cancer. 2017. V. 17. P. 20–37.
https://doi.org/10.1038/nrc.2016.108
4. *Sedush N.G., Kadina Y.A, Razuvaeva E.V., et al.* Nanoformulations of drugs based on biodegradable lactide copolymers with various molecular structures and architectures // Nanotechnology in Russia. 2021. V. 16. P. 421–438.
https://doi.org/10.1134/S2635167621040121
5. *Hu X., Cheng J., Yuan R., et al.* Gold nanoparticles: diagnostic and therapeutic applications in neurodegenerative disorders // Journal of Drug Targeting. 2025. P. 1–18.
https://doi.org/10.1080/1061186X.2025.2509287
6. *Li B., Yakufu M., Xie R., et al.* Functional gold nanoparticles in diagnosis and treatment of cancer: A systematic review // APL Materials. 2025. V. 13. № 5. P. 050602.
https://doi.org/10.1063/5.0273264
7. *Dykman L., Khlebtsov B., Khlebtsov N.* Drug delivery using gold nanoparticles // Advanced Drug Delivery Reviews. 2025. V. 216. P. 115481.
https://doi.org/10.1016/j.addr.2024.115481
8. *Ефимова А.А., Сыбачин А.В.* Стимул-чувствительные системы для доставки лекарств на основе бислойных липидных везикул: новые тенденции // Коллоидный журнал. 2023. Т. 85. № 5. С. 566–582.
https://doi.org/10.31857/S0023291223600608
9. *Sun W., He W.* Application of liposome-based drug delivery systems in tumor treatment // Journal of Cluster Science. 2025. V. 36. P. 118.
https://doi.org/10.1007/s10876-025-02836-9
10. *Cheng Z., Huang H., Yin M., Liu H.* Applications of liposomes and lipid nanoparticles in cancer therapy: current advances and prospects // Experimental Hematology & Oncology. 2025. V. 14. P. 11.
https://doi.org/10.1186/s40164-025-00602-1
11. *Efimova A.A., Abramova T.A., Yatsenko I.V., et al.* pH-Sensitive multiliposomal containers for encapsulation and rapid release of bioactive substances // Molecules. 2025. V. 30. №12. P. 2608.
https://doi.org/10.3390/molecules30122608
12. *Efimova A.A., Sybachin A.V., Chvalun S.N., et al.* Biodegradable multi-liposomal containers // Polymer Science Series B. 2015. V. 57. P. 140–144.
https://doi.org/10.1134/S1560090415020050
13. *Мищенко Е.В., Гилёва А.М., Марквичева Е.А., Королева М.Ю.* Наноэмульсии и твердые липидные наночастицы с инкапсулированным доксорубицином и тимохиноном // Коллоидный журнал. 2023. Т. 85. № 5. С. 619–628.
https://doi.org/10.31857/S002329122360058X
14. *Gupta A., Jadhav S.R., Colaco V., et al.* Harnessing unique architecture and emerging strategies of solid lipid nanoparticles to combat colon cancer: A state-of-the-art review // International Journal of Pharmaceutics. 2025. V. 675. P. 125562.
https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125562
15. *Широких А.Д., Гурулева Ю.А., Маринец Е.А., Королева М.Ю.* Липидные наночастицы для инкапсулирования и доставки лютеина // Коллоидный журнал. 2023. Т. 85. № 5. С. 705–714.
https://doi.org/10.31857/S0023291223600530
16. *Меркулова М.А., Осипова Н.С., Калистратова А.В., Ермоленко Ю.В., Гельперина С.Э.* Коллоидные системы доставки этопозида на основе биодеградируемых полимерных носителей (Обзор литературы) // Коллоидный журнал. 2023. Т. 85. № 5. С. 593–618.
https://doi.org/10.31857/S0023291223600463

17. *Kuznetsova E.V., Sedush N.G., Puchkova Y.A., et al.* Highly stable docetaxel-loaded nanoparticles based on poly(D,L-lactide)-*b*-poly(ethylene glycol) for cancer treatment: Preparation, characterization, and in vitro cytotoxicity studies // Polymers. 2023. V. 15. № 10. P. 2296.
https://doi.org/10.3390/polym15102296

18. *Puchkova Y., Sedush N., Kuznetsova E., Chvalun S.* Self-assembly behavior and cytotoxicity of PEG-*b*-PLA nanoparticles for improved oxaliplatin delivery: Effect of PLA block length// Reviews and Advances in Chemistry. 2023. V. 13. P. 152–159.
https://doi.org/10.1134/S2634827623600056

19. *Dixit T., Vaidya A., Ravindran S.* Polymeric nanoparticles-based targeted delivery of drugs and bioactive compounds for arthritis management // Future Science OA. 2025. V. 11. № 1. P. 2467591.
https://doi.org/10.1080/20565623.2025.2467591

20. *Othman R.S., Zarei S., Haghighat H.R., et al.* Recent advances in smart polymeric micelles for targeted drug delivery // Polymers for Advanced Technologies. 2025. V. 36. № 4. P. e70180.
https://doi.org/10.1002/pat.70180

21. *Kuznetsova E.V., Vantsyan M.A., Kalinin K.T., et al.* Poly(D,L-lactide-*co*-glycolide) nanoparticles modified by layer-by-layer adsorption of polyethyleneimine and dextran sulfate for cyanocobalamin embedding // BioNanoScience. 2025. V. 15. P. 174.
https://doi.org/10.1007/s12668-024-01792-4

22. *Pallares R.M., Barmin R.A., Wang A., et al.* Clinical cancer nanomedicines // Journal of Controlled Release. 2025. V. 385. P. 113991.
https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.113991

23. *van der Meel R., Sulheim E., Shi Y., et al.* Smart cancer nanomedicine // Nature Nanotechnology. 2019. V. 14. P. 1007–1017.
https://doi.org/10.1038/s41565-019-0567-y

24. *Gerken L.R.H., Gerdes M.E., Pruschy M., Hermann I.K.* Prospects of nanoparticle-based radioenhancement for radiotherapy // Materials Horizons. 2023. V. 10. № 10. P. 4059–4082.
https://doi.org/10.1039/D3MH00265A

25. *Konno T., Maeda H., Iwai K., et al.* Selective targeting of anti-cancer drug and simultaneous image enhancement in solid tumors by arterially administered lipid contrast medium // Cancer. 1984. V. 54. № 11. P. 2367–2374.
https://doi.org/10.1002/1097-0142(19841201)54:11<2367::aid-cncr2820541111>3.0.co;2-f

26. *Vagena I.-A., Malapani C., Gatou M.-A., et al.* Enhancement of EPR effect for passive tumor targeting: Current status and future perspectives // Applied Sciences. 2025. V. 15. № 6. P. 3189.
https://doi.org/10.3390/app15063189

27. *Beach M.A., Nayanathara U., Gao Y., et al.* Polymeric nanoparticles for drug delivery // Chemical Reviews. 2024. V. 124. № 9. P. 5505–5616.
https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.3c00705

28. *Öztürk K., Kaplan M., Çalış M.* Effects of nanoparticle size, shape, and zeta potential on drug delivery // International Journal of Pharmaceutics. 2024. V. 666. P. 124799.
https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124799

29. *Dasgupta A., Sofias A.M., Kiessling F., Lammers T.* Nanoparticle delivery to tumours: from EPR and ATR mechanisms to clinical impact // Nature Reviews Bioengineering. 2024. V. 4. P. 714–716.
https://doi.org/10.1038/s44222-024-00203-3

30. *Zheng Y., Oz Y., Gu Y., et al.* Rational design of polymeric micelles for targeted therapeutic selivery // Nanotoday. 2024. V. 55. P. 102147.
https://doi.org/10.1016/j.nantod.2024.102147

31. *Othman R.S., Zarei S., Haghighat H.S., et al.* Recent advances in smart polymeric micelles for targeted drug delivery // Polymers for Advanced Technologies. 2025. V. 36. № 4. P. e70180.
https://doi.org/10.1002/pat.70180

32. *Yang C., Ma H., Liang Z., et al.* Cyclic RGD modified dextran-quercetin polymer micelles for targeted therapy of breast cancer // International Journal of Biological Macromolecules. 2025. V. 308. P. 142272.
https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.142272

33. *Cabral H., Miyata K., Osada K., Kataoka K.* Block copolymer micelles in nanomedicine applications // Chemical Reviews. 2018. V. 118. № 14. P. 6844–6892.
https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00199

34. *Zhang C., Yan L., Wang X., et al.* Progress, challenges, and future of nanomedicine // Nanotoday. 2020. V. 35. P. 101008.
https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.101008

35. *Hwang D., Ramsey J.D., Kabanov A.V.* Polymeric micelles for the delivery of poorly soluble drugs: From nanoformulation to clinical approval // Advanced Drug Delivery Reviews. 2020. V. 156. P. 80–118.
https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.09.009

36. *Fan X., Chang J.Y., Lim Y.X., et al.* Review of adaptive programmable materials and their bioapplications // ACS Applied Materials & Interfaces. 2016. V. 8. № 49. P. 333351–33370.
https://doi.org/10.1021/acsami.6b09110

37. *Xiang Y., Oo N.N.L., Lee J.P., et al.* Recent development of synthetic nonviral systems for sustained gene delivery // Drug Discovery Today. 2017. V. 22. № 9. P. 1318–1335.
https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.04.001

38. New *Jain A., Bhardwaj K., Bansal M.* Polymeric micelles as drug delivery system: Recent advances, approaches, applications and patents // Current Drug Safety. 2024. V. 19. № 2. P. 163–171.
https://doi.org/10.2174/1574886318666230605120433

39. *Ahmad I., Kushwaha P., Usmani S., Tiwari A.* Polymeric micelles: Revolutionizing cancer therapeutics for enhanced efficacy // Bionanoscience. 2025. V. 15. P. 186.
https://doi.org/10.1007/s12668-025-01803-y

40. *Zhang Y., Ren T., Gou J.* Strategies for improving the payload of small molecular drugs in polymeric micelles // Journal of Controlled Release. 2017. V. 261. P. 352–366.
https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.01.047

41. *Jin Z., Al Amili M., Guo S.* Tumor microenvironment-responsive drug delivery based on polymeric micelles for precision cancer therapy: Strategies and prospects // Biomedicines. 2024. V. 12. № 2. P. 417.
https://doi.org/10.3390/biomedicines12020417

42. *Li S., Li T., Wang X.* Research progress of treating ulcerative colitis and colon cancer by using oral colon targeted drug delivery system based on polymer micelles // Journal of Drug Targeting. 2025. P. 1–26.
https://doi.org/10.1080/1061186X.2025.2514564

43. *Sil D., Kumar D., Das Kurmi D., Kumar M.* Recent progress in polymeric micelle – Enabled targeted nanotherapeutics for diabetic retinopathy // Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2025. V. 104. P. 106448.
https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106448

44. *Junnuthula V., Kolimi P., Nyavanandi D., et al.* Polymeric micelles for breast cancer therapy: Recent updates, clinical translation and regulatory considerations // Pharmaceutics. 2022. V. 14. № 9. P. 1860.
https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091860

45. *Ghezzi M., Pescina S., Padula C., et al.* Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions // Journal of Controlled Release. 2021. V. 332. P. 312–336
https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.02.031

46. *Lin M., Dai Y., Xia F., Zhang X.* Advances in non-covalent crosslinked polymer micelles for biomedical applications // Materials Science and Engineering: C. 2021. V. 119. P. 111626
https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111626

47. *Zhang X., Zhuo J., Wang D., Zhu X.* Supramolecular polymers for drug delivery // Chemistry – A European Journal. 2025. V. 31. № 17. P. e202404617.
https://doi.org/10.1002/chem.202404617

48. *Yao X., Cao X., He J., et al.* Controlled fabrication of unimolecular micelles as versatile nanoplatform for multifunctional applications // Small. 2024. V. 20. № 48. P. 2405816.
https://doi.org/10.1002/smll.202405816

49. *O'Reilly R.K., Hawker C.J., Wooley K.L.* Cross-linked block copolymer micelles: functional nanostructures of great potential and versatility // Chemical Society Reviews. 2006. V. 35. № 11. P. 1068–1083.
https://doi.org/10.1039/B514858H

50. *Bauer T.A., Alberg I., Zengerling L.A., et al.* Tuning the cross-linking density and cross-linker in core cross-linked polymeric micelles and its effects on the particle stability in human blood plasma and mice // Biomacromolecules. 2023. V. 24. № 8. P. 3545–3556.
https://doi.org/10.1021/acs.biomac.3c00308

51. *Nishiyama N., Kato Y., Sugiyama Y., Kataoka K.* Cisplatin-loaded polymer-metal complex micelle with time-modulated decaying property as a novel drug delivery dystem // Pharmaceutical Research. 2001. V. 18. № 7. P. 1035–1041. https://doi.org/10.1023/a:1010908916184

52. *Bauer T.A., Eckrich J., Wiesmann N., et al.* Photocleavable core cross-linked polymeric micelles of polypept(o)ides and ruthenium(II) complexes // Journal of Material Chemistry B. 2021. V. 9. № 9. P. 8211–8223. https://doi.org/10.1039/D1TB01336J

53. *Talelli M., Barz M., Rijcken C.J., et al.* Core-crosslinked polymeric micelles: Principles, preparation, biomedical applications and clinical translation // Nano Today. 2015. V. 10. № 1. P. 93–117. https://doi.org/10.1016/j.nantod.2015.01.005

54. *Hu Q., Rijcken C.J., Bansal R., et al.* Complete regression of breast tumour with a single dose of docetaxel-entrapped core-cross-linked polymeric micelles // Biomaterials. 2015. V. 53. P. 370–378. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.02.085

55. *Procházka K., Baloch M.K., Tuzar Z.* Photochemical stabilization of block copolymer micelles // Die Makromolekulare Chemie. 1979. V. 180. № 10. P. 2521–2523. https://doi.org/10.1002/macp.1979.021801029

56. *Thurmond K.B., Kowalewski T., Wolley K.L.* Water-soluble knedel-like structures: The preparation of shell-cross-linked small particles // Journal of the American Chemical Society. 1996. V. 118. № 30. P. 7239–7240. https://doi.org/10.1021/ja961299h

57. *Huang H., Kowalewski T., Remsen E.E., et al.* Hydrogel-coated glassy nanospheres: A novel method for the synthesis of shell cross-linked knedels // Journal of the American Chemical Society. 1997. V. 119. № 48. P. 11653–11659. https://doi.org/10.1021/ja9717469

58. *Shuai X., Merdan T., Schaper A.K., et al.* Core-cross-linked polymeric micelles as paclitaxel carriers // Bioconjugate Chemistry. 2004. V. 15. № 3. P. 441–448. https://doi.org/10.1021/bc034113u

59. *Matsumoto K., Hirabayashi T., Harada T., Matsuoka H.* Synthesis of shell cross-linked block copolymer micelles with poly(p-styrenesulfonic acid) in the micelle core // Macromolecules. 2005. V. 38. № 24. P. 9957–9962. https://doi.org/10.1021/ma0511651

60. *Yang R., Meng F., Ma S., et al.* Galactose-decorated cross-linked biodegradable poly(ethylene glycol)-b-poly(ε-caprolactone) block copolymer micelles for enhanced hepatoma-targeting delivery of paclitaxel // Biomacromolecules. 2011. V. 12. № 8. P. 3047–3055. https://doi.org/10.1021/bm2006856

61. *Yan L., Yang L., He H., et al.* Photo-cross-linked mPEG-poly(γ-cinnamyl-L-glutamate) micelles as stable drug carriers // Polymer Chemistry. 2012. V. 3. № 5. P. 1300–1307. https://doi.org/10.1039/C2PY20049J

62. *Piogé S., Nesterenko A., Brotons G., et al.* Core cross-linking of dynamic diblock copolymer micelles: Quantitative study of photopolymerization efficiency and ,icelle structure // Macromolecules. 2011. V. 44. № 3. P. 594–603. https://doi.org/10.1021/ma102284y

63. *Yilmaz Z.E., Vanslambrouk S., Cajot S., et al.* Core cross-linked micelles of polyphosphoester containing amphiphilic block copolymers as drug nanocarriers // RSC Advances. 2016. V. 6. № 48. P. 42081–42088. https://doi.org/10.1039/C6RA07422G

64. *Stouten J., Sijstermans N., Babilotte J., et al.* Micellar drug delivery vehicles formed from amphiphilic block copolymers bearing photo-cross-linkable cyclopentenone side groups // Polymer Chemistry. 2022. V. 13. № 33. P. 4832–4847. https://doi.org/10.1039/D2PY00631F

65. *Li J., Guo S., Wang M., et al.* Poly(lactic acid)/poly(ethylene glycol) block copolymer based shell or core cross-linked micelles for controlled release of hydrophobic drug // RSC Advances. 2015. V. 5. № 25. P. 19484–19492. https://doi.org/10.1039/C4RA14376K

66. *Murthy K.S., Ma Q., Clark C.G., et al.* Fundamental design aspects of amphiphilic shell-crosslinked nanoparticles for controlled release applications // Chemical Communications. 2001. № 8. P. 773–774. https://doi.org/10.1039/b100819f

67. *Zhou Q., Zhang L., Yang T.H., Wu H.* Stimuli-responsive polymeric micelles for drug delivery and cancer therapy // International Journal of Nanomedicine. 2018. V. 13. P. 2921–2942. https://doi.org/10.2147/IJN.S158696

68. *Wei H., Cheng C., Chang C., et al.* Synthesis and applications of shell cross-linked thermoresponsive hybrid micelles based on poly(N-isopropylacrylamide-*co*-3-(trimethoxysilyl)propyl methacrylate)-*b*-poly(methyl methacrylate) // Langmuir. 2008. V. 24. № 9. P. 4564–4570.
https://doi.org/10.1021/la703320h

69. *Sánchez-Bustos E., Cornejo-Bravo J.M., Licea-Claverie A.* Core cross-linked star polymers for temperature/pH controlled delivery of 5-fluorouracil // Journal of Chemistry. 2016. V. 2016. P. 4543191.
https://doi.org/10.1155/2016/4543191

70. *Bai J., Wang J., Feng Y., et al.* Stability-tunable core-crosslinked polymeric micelles based on an imidazole-bearing block polymer for pH-responsive drug delivery // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2022. V. 639. P. 128353.
https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.128353

71. *Chen J., Ouyang J., Kong J., et al.* Photo-cross-linked and pH-sensitive biodegradable micelles for doxorubicin delivery // ACS Applied Materials & Interfaces. 2013. V. 5. № 8. P. 3108–3117.
https://doi.org/10.1021/am400017q

72. *Bayram N.N., Ulu G.T., Topuzoğullari M., et al.* HER2-targeted, degradable core cross-linked micelles for specific and dual pH-Sensitive DOX release // Macromolecular Bioscience. 2022. V. 22. № 1. P. 2100375.
https://doi.org/10.1002/mabi.202100375

73. *Gulfam M., Matini T., Monteiro P.F., et al.* Bioreducible cross-linked core polymer micelles enhance in vitro activity of methotrexate in breast cancer cells // Biomaterials Science. 2017. V. 5. № 3. P. 532–550.
https://doi.org/10.1039/C6BM00888G

74. *Kumar P., Kim S.-H., Yadav S., et al.* Redox-responsive core-cross-linked micelles of miktoarm poly(ethylene oxide)-b-poly(furfuryl methacrylate) for anticancer drug delivery // ACS Applied Materials & Interfaces. 2023. V. 15. № 10. P. 12719–12734.
https://doi.org/10.1021/acsami.2c21152

75. *Yadav S., Ramesh K., Reddy O.S., et al.* Redox-responsive comparison of diselenide and disulfide core-cross-linked micelles for drug delivery application // Pharmaceutics. 2023. V. 15. № 4. P 1159.
https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041159

76. *Biswas D., An S.Y., Li Y., et al.* Intracellular delivery of colloidally stable core-cross-linked triblock copolymer micelles with glutathione-responsive enhanced drug release for cancer therapy // Molecular Pharmaceutics. 2017. V. 14. № 8. P. 2518–2528.
https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b01146

77. *Feng Y., Bai J., Du X., Zhao X.* Shell-cross-linking of polymeric micelles by Zn coordination for photo- and pH dual-sensitive drug delivery // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2023. V. 666. P. 131369.
https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2023.131369

78. *Gardey E., Sobotta F.H., Hoeppener S., et al.* Influence of core cross-linking and shell composition of polymeric micelles on immune response and their interaction with human monocytes // Biomacromolecules. 2020. V. 21. № 4. P. 1393–1406.
https://doi.org/10.1021/acs.biomac.9b01656

79. *Chen S., Cheng S.-X., Zhuo R.-X.* Self-assembly strategy for the preparation of polymer-based nanoparticles for drug and gene delivery // Macromolecular Bioscience. 2010. V. 11. № 5. P. 576–589.
https://doi.org/10.1002/mabi.201000427

80. *Jimaja S., Varlas S., Foster J.C., et al.* Stimuli-responsive and core cross-linked micelles developed by NiCCo-PISA of helical poly(arylisocyanide)s // Polymer Chemistry. 2022. V. 13. № 27. P. 4047–4053.
https://doi.org/10.1039/d2py00397j

81. *Anirudhan T.S., Varghese S., Manjusha V.* Hyaluronic acid coated Pluronic F127/Pluronic P123 mixed micelle for targeted delivery of paclitaxel and curcumin // International Journal of Biological Macromolecules. 2021. V. 192. P. 950–957.
https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.061

82. *Guan S., Zhang Q., Bao J., et al.* Phosphatidylserine targeting peptide-functionalized pH sensitive mixed micelles for enhanced anti-tumor drug delivery // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2020. V. 147. P. 87–101.
https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.12.012

83. *Patel H.S., Shaikh S.J., Ray D., et al.* Formulation, solubilization, and in vitro characterization of quercetin-incorporated mixed micelles of PEO-PPO-PEO block copolymers // Applied Biochemistry and Biotechnology. 2022. V. 194. P. 445–463.
https://doi.org/10.1007/s12010-021-03691-w

84. *Stepanova D.A., Pigareva V.A., Berkovich A.K., et al.* Ultrasonic film rehydration synthesis of mixed polylactide micelles for enzyme-resistant drug delivery nanovehicles // Polymers. 2022. V. 14. № 19. P. 4013.
https://doi.org/10.3390/polym14194013

85. *Gerardos A.M., Balafouti A., Pispas S.* Mixed hyperbranched/triblock copolymer micelle assemblies: Physicochemical properties and potential for drug encapsulation // Macromolecular Chemistry and Physics. 2023. V. 224. № 17. P. 2300109.
https://doi.org/10.1002/macp.202300109

86. *Alexandridis P., Holzwarth J.F., Hatton T.A.* Micellization of poly (ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly (ethylene oxide) triblock copolymers in aqueous solutions: thermodynamics of copolymer association // Macromolecules. 1994. V. 27. № 9. P. 2414–2425.
https://doi.org/10.1021/ma00087a009

87. *Harada A, Kataoka K.* Formation of polyion complex micelles in an aqueous milieu from a pair of oppositely-charged block copolymers with poly(ethylene glycol) segments // Macromolecules. 1995. V. 28. № 15. P. 5294–5299.
https://doi.org/10.1021/ma00119a019

88. *Zheng P., Liu Y., Chen J., et al.* Targeted pH-responsive polyion complex micelle for controlled intracellular drug delivery // Chinese Chemical Letters. 2020. V. 31. № 5. P. 1178–1182.
https://doi.org/10.1016/j.cclet.2019.12.001

89. *Luo Y.-L., Yuan J.-F., Shi J.-H., Gao Q.-Y.* Synthesis and characterization of polyion complex micelles and their controlled release of folic acid // Journal of Colloid and Interface Science. 2010. V. 350. № 1. P. 140–147.
https://doi.org/10.1016/j.jcis.2010.06.014

90. *Dufresne M.-H., Elsabahy M., Leroux J.-C.* Characterization of polyion complex micelles designed to address the challenges of oligonucleotide delivery // Pharmaceutical Research. 2008. V. 25. P. 2083–2093.
https://doi.org/10.1007/s11095-008-9591-6

91. *Zhao J., Liu T., Li Y., et al.* Hepatocellular carcinoma epi-immunotherapy with polyion complex micelles co-delivering HDAC8 inhibitor and PD-L1 siRNA // Chemical Engineering Journal. 2025. V. 503. P. 158138.
https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.158138

92. *Schwiertz D., Angelina J., Zhang H., Barz M.* Miktoarm star-polypept(o)ide-based polyion complex micelles for the delivery of large nucleic acids // Biomacromolecules. 2024. V. 25. № 10. P. 6539–6554.
https://doi.org/10.1021/acs.biomac.4c00695

93. *Chen P., Yang W., Hong T,. et al.* Nanocarriers escaping from hyperacidified endo/lysosomes in cancer cells allow tumor-targeted intracellular delivery of antibodies to therapeutically inhibit c-MYC // Biomaterials. 2022. V. 288. P. 121748.
https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121748

94. *Nakai K., Nishiuchi M., Inoue M., et al.* Preparation and characterization of polyion complex micelles with phosphobetaine shells // Langmuir. 2013. V. 29. № 31. P. 9651–9661.
https://doi.org/10.1021/la401063b

95. *Pham T.T., Takahashi R., Pham T.D., Yusa S.* Stable water-soluble polyion complex micelles composed of oppositely charged diblock copolymers and reinforced by hydrophobic interactions // Chemistry Letters. 2022. V. 51. № 8. P. 877–880.
https://doi.org/10.1246/cl.220241

96. *Pham T.T., Pham T.D., Yusa S.* Polyion complex (PIC) micelles formed from oppositely charged styrene-based polyelectrolytes via electrostatic, hydrophobic, and π–π interactions // Polymer Journal. 2022. V. 54. № 9. P. 1091–1101.
https://doi.org/10.1038/s41428-022-00659-3

97. *Aydinlioglu E., Abdelghani M., Le Fer G., et al.* Robust polyion complex vesicles (PICsomes) based on PEO-b-poly(amino acid) copolymers combining electrostatic and hydrophobic interactions: Formation, siRNA loading and intracellular delivery // Macromolecular Chemistry and Physics. 2022. V. 224. № 1. P. 2200306.
https://doi.org/10.1002/macp.202200306

98. *Saklani R., Domb A.J.* Peptide and protein stereocomplexes // ACS Omega. 2024. V. 9. № 16. P. 17726–17740.
https://doi.org/10.1021/acsomega.4c00178

99. *Ikada Y., Jamshidi K., Tsuji H., Hyon, S.-H.* Stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactides) // Macromolecules. 1987. V. 20. № 4. P. 904–906. https://doi.org/10.1021/ma00170a034

100. *De Santis P., Kovacs A.J.* Molecular conformation of poly(S-laictide) // Biopolymers. 1968. V. 6. № 3. P. 209–306. https://doi.org/10.1002/bip.1968.360060305

101. *Okihara T., Tsuji M., Kawaguchi A., et al.* Crystal structure of sterocomplex of poly(l-alanine-lactide) and poly(d-lactide) // Journal of Macromolecular Science, Part B. 1991. V. 30. № 1–2. P. 119–140. https://doi.org/10.1080/00222349108245788

102. *Qiu Y., Wei X., Lam J.W.Y., et al.* Chiral nanostructures from artificial helical polymers: Recent advances in synthesis, regulation, and functions // ACS Nano. 2025. V. 19. № 1. P. 229–280. https://doi.org/10.1021/acsnano.4c14797

103. *Piao L., Li Y., Zhang H., Jiang J.* Stereocomplex micelle loaded with paclitaxel for enhanced therapy of breast cancer in an orthotopic mouse model // Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. 2019. V. 30. № 3. P. 233–246. https://doi.org/10.1080/09205063.2019.1565612

104. *Li W., Fan X., Wang X., et al.* Stereocomplexed micelle formation through enantiomeric PLA-based Y-shaped copolymer for targeted drug delivery // Materials Science and Engineering: C. 2018. V. 91. P. 688–695. https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.06.006

105. *Kost B., Brzeziński M., Cieślak M., et al.* Stereocomplexed micelles based on polylactides with β-cyclodextrin core as anti-cancer drug carriers // European Polymer Journal. 2019. V. 120. P. 109271. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.109271

106. *Niu H., Li J., Cai Q., et al.* Molecular stereocomplexation for enhancing the stability of nanoparticles encapsulated in polymeric micelles for magnetic resonance imaging // Langmuir. 2020. V. 36. № 46. P. 13881−13889. https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c02281

107. *Liu Y., Xu C., Fan X., et al.* Preparation of mixed micelles carrying folates and stable radicals through PLA stereocomplexation for drug delivery // Materials Science and Engineering: C. 202. V. 108. P. 110464. https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110464

108. *Desyatskova A.M., Kuznetsova E.V., Puchkova Y.A., et al.* Effect of stereocomplex formation between enantiomeric poly(l,l-lactide) and poly(d,d-lactide) blocks on self-organization of amphiphilic poly(lactide)-block-poly(ethylene oxide) copolymers in dilute aqueous solution // Mendeleev Communications. 2023. V. 33. № 1. P. 86–89. https://doi.org/10.1016/j.mencom.2023.01.027

109. *Brizzolara D., Cantow H.-J., Diederichs K., et al.* Mechanism of the stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactide)s // Macromolecules. 1996. V. 29. № 1. P. 191–197. https://doi.org/10.1021/ma951144e

110. *Hu C., Zhang Y., Pang X., Chen X.* Poly(lactic acid): Recent stereochemical advances and new materials engineering // Advanced Materials. 2024. V. 37. № 22. P. 2412185. https://doi.org/10.1002/adma.202412185

111. *Rijpkema S.J., Toebes B.J., van Vlaenderen L., et al.* Influence of tacticity on the self-assembly of poly(ethylene glycol)-b-poly(lactic acid) block copolymers// ACS Macro Letters. 2025. V. 14. № 1. P. 101–106. https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.4c00758

112. *Shapira-Furman T., Domb A.J.* Insulin extended release from PLA-PEG stereocomplex nanoparticles // Macromolecular Bioscience. 2023. V. 24. № 5. P. 2300497. https://doi.org/10.1002/mabi.202300497

113. *Ohya Y., Yoshida Y., Kumagae T., Kuzuya A.* Gelation upon the mixing of amphiphilic graft and triblock copolymers containing enantiomeric polylactide segments through stereocomplex formation // Gels. 2024. V. 10. № 2. P. 139. https://doi.org/10.3390/gels10020139

114. *Фомина Ю.С., Семкина А.С., Загоскин Ю.Д., Алексанян М.М., Чвалун С.Н., Григорьев Т.Е.* Биосовместимые гидрогели на основе биоразлагаемых полиэфиров и их сополимеров // Коллоидный журнал. 2023. Т. 85. № 5. С. 682–704. https://doi.org/10.31857/S0023291223600554

115. *Fan X., Li Z., Loh X.J.* Recent development of unimolecular micelles as functional materials and applications // Polymer Chemistry. 2016. V. 7. № 38. P. 5898–5919. https://doi.org/10.1039/C6PY01006G

116. *Yang D.-P., Oo M.N.N.L., Deen G.R., et al.* Nano-star-shaped polymers for drug delivery applications // Molecular Rapid Communications. 2017. V. 38. № 21. P. 1700410. https://doi.org/10.1002/marc.201700410

117. *Liu W., Li J., Qin Z., et al.* Zwitterionic unimolecular micelles with pH and temperature response: Enhanced in vivo circulation stability and tumor therapeutic efficiency // Langmuir. 2020. V. 36. № 13. P. 3356–3366. https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c00206

118. *Liu F., Wang D., Zhang M., et al.* Synthesis of enzyme-responsive theranostic amphiphilic conjugated bottlebrush copolymers for enhanced anticancer drug delivery // Acta Biomaterialia. 2022. V. 144. P. 15–31. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.03.028

119. *Liu F., Wang J., Qin Y., et al.* One-pot synthesis of enzyme and GSH dual-responsive zwitterionic copolymers with cross-linked shells for enhanced anticancer drug delivery // ACS Applied Polymer Materials. 2025. V. 7. № 3. P. 2061–2072. https://doi.org/10.1021/acsapm.4c03864

120. *Tondock F., Nash D., Hudziak C., et al.* Design and synthesis of amphiphilic statistical copolymers forming unimeric micelles with thermoresponsive behaviour in the physiological range // Polymer Chemistry. 2025. V. 16. № 19. P. 2216–2231. https://doi.org/10.1039/D4PY01450B

121. *Pathan S., Jayakannan M.* Tweaking unimolecular micellar nanoarchitecture for drug delivery in tumor xenograft mice models // Small. 2025. V. 21. № 31. P. 2503155. https://doi.org/10.1002/smll.202503155

122. *Gomzyak V.I., Sedush N.G., Puchkov A.A., et al.* Linear and branched lactide polymers for targeted drug delivery systems // Polymer Science, Series B. 2021. V. 63. № 3. P. 257–271. https://doi.org/10.1134/S1560090421030064

123. *Puchkov A.A., Sedush N.G., Buzin A.I., et al.* Synthesis and characterization of well-defined star-shaped poly(L-lactides) // Polymer. 2023. V. 264. P. 125573. https://doi.org/10.1016/j.polymer.2022.125573

124. *Fox M.E., Szoka F.C., Frechet J.M.J.* Soluble polymer carriers for the treatment of cancer: The importance of molecular architecture // Accounts of Chemical Research. 2009. V. 42. № 8. P. 1141–1151. https://doi.org/10.1021/ar900035f

125. *Gillies E.R., Frechet J.M.J.* Designing macromolecules for therapeutic applications: Polyester dendrimer – poly(ethylene oxide) "bow-tie" hybrids with tunable molecular weight and architecture // Journal of the American Chemical Society. 2002. V. 124. № 47. P. 14137–14146. https://doi.org/10.1021/ja028100n

126. *Gillies E.R., Dy E., Frechet J.M.J., Szoka F.C.* Biological evaluation of polyester dendrimer: Poly(ethylene oxide) "bow-tie" hybrids with tunable molecular weight and architecture // Molecular Pharmaceutics. 2005. V. 2. № 2. P. 129–138. https://doi.org/10.1021/mp049886u

127. *Phan Q.T., Rabanel J.-M., Mekhjian D., et al.* Core–shell bottlebrush polymers: Unmatched delivery of small active compounds deep into tissues // Small. 2024. V. 21. № 5. P. 2408616. https://doi.org/10.1002/smll.202408616