

ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОТЕХНИКИ И ЭЛЕКТРОНИКИ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 53.097

ВОЗДЕЙСТВИЕ УЛЬТРАКОРОТКИХ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ИМПУЛЬСОВ НА НАНОКОМПОЗИТНЫЕ ЛИПОСОМЫ В ВОДНОЙ СРЕДЕ

© 2020 г. Ю. В. Гуляев^а, В. А. Черепенин^а, И. В. Таранов^{а, *}, В. А. Вдовин^а, Г. Б. Хомутов^{а, б}

^аИнститут радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН,
ул. Моховая, 11, стр. 7, Москва 125009 Российская Федерация

^бМосковский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Ленинские горы 1, стр. 2, Москва 119992 Российская Федерация

*E-mail: ivt@cplire.ru

Поступила в редакцию 17.04.2019 г.

После доработки 17.04.2019 г.

Принята к публикации 12.06.2019 г.

Впервые получены нанокompозитные липосомы с модифицированной структурой, содержащие функциональные электропроводящие наночастицы, связанные как с внутренней, так и с внешней поверхностью липосомальной мембраны. Обнаружено, что в результате воздействия ультракоротких импульсов электрического поля длительностью менее 10 нс и напряженностью порядка 10 кВ/см на водную суспензию таких липосом, содержащих капсулированное модельное соединение (NaCl), происходит декапсуляция, сопровождающаяся соответствующим увеличением проводимости водной среды. Показан избирательный характер использованного воздействия, обеспеченный наличием функциональных наночастиц на обеих поверхностях липосомальных мембран. Построена теоретическая модель нетеплового воздействия ультракоротких электрических импульсов на нанокompозитные липосомы с модифицированной структурой, описывающая механизм разрушения липосомальной оболочки.

DOI: 10.31857/S0033849420020096

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время активно разрабатываются нанокапсулы в качестве носителей лекарственных средств и ищутся методы управляемого высвобождения инкапсулированных веществ под действием внешних физических или химических воздействий. Открытие метода послойной полиионной сборки привело к появлению нового типа микроконтейнеров — полых полиэлектролитных нанокompозитных микрокапсул [1, 2], которые могут быть использованы для решения проблемы адресной доставки лекарственных веществ в организме человека. Обнаружено, что проницаемость оболочки таких микрокапсул может изменяться в зависимости от величины pH раствора [3, 4], а также под действием оптического излучения [5], переменного магнитного поля [6] и электромагнитного излучения в микроволновом диапазоне [7–9]. В то же время трудоемкая многостадийная технология получения полиэлектролитных нанокompозитных микрокапсул и капсулирования в них заданных веществ затрудняет использование этих капсул в медицинских приложениях.

Другой тип капсул, основанный на биомиметических объектах — липосомах, лишен назван-

ных недостатков и уже активно используется в подходах к решению задачи адресной доставки лекарственных веществ в организме человека [10, 11] и других модельных биофизических исследованиях. Наиболее актуальной частью проблемы адресной доставки лекарственных веществ является решение задачи гарантированного дистанционного, с одной стороны, и безопасного для биологической среды, с другой, раскрытия капсулы и выделения инкапсулированного вещества. Выбор ультракороткого нетермического электрического воздействия в качестве метода декапсуляции специально синтезированных, чувствительных к данному типу воздействия, наноструктурированных липосомальных капсул, содержащих в оболочке неорганические наночастицы, оказывается весьма плодотворным подходом к решению проблемы избирательности воздействия на лекарственные капсулы [12, 13]. Уникальные свойства неорганических наночастиц открывают возможности для их применения в качестве важнейших функциональных компонентов перспективных технологий [14]. Так, например, функционирующий при комнатной температуре одноэлектронный туннельный транзистор впервые был создан с использованием металлических нанокластеров

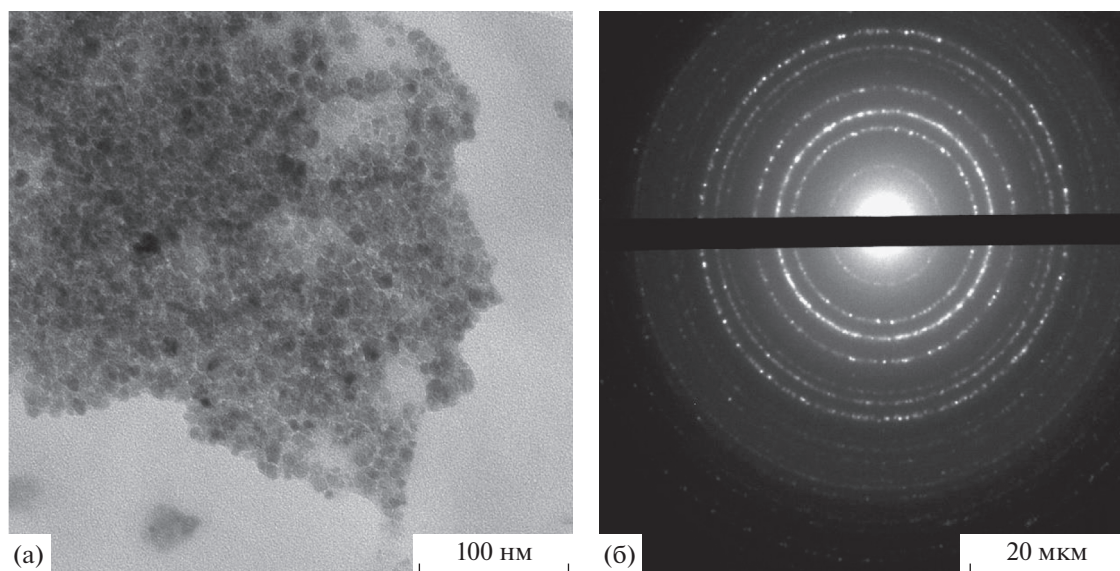


Рис. 1. Характерное электронно-микроскопическое изображение образца синтезированных наночастиц магнетита (а) и картина электронной дифракции, полученная на данном образце наночастиц (б).

[15–18]. Металлические и магнитные наночастицы традиционно используются при диагностике, терапии и в нано-биомедицинских исследованиях [19]. Обнаружено, что связанные с молекулой ДНК квазилинейные полупроводниковые наностержни CdSe обладают существенно поляризованным характером флюоресценции [17, 20].

В данной работе развивается подход к решению задачи избирательного электрического воздействия на транспортные лекарственные капсулы. Ультракороткие импульсы электрического поля с высокой напряженностью, не оказывающие при этом термического воздействия, использованы в качестве инструмента для вскрытия транспортных капсул, специально созданных для этого типа воздействия. Нанокompозитные липосомы с модифицированной структурой, содержащие функциональные электропроводящие наночастицы, связанные как с внутренней, так и с внешней поверхностью липосомальной мембраны, были выбраны в качестве таких транспортных капсул для увеличения чувствительности к выбранному типу воздействия.

1. СОЗДАНИЕ НАНОКОМПОЗИТНЫХ ЛИПОСОМ С МОДИФИЦИРОВАННОЙ СТРУКТУРОЙ

Стабильные водные суспензии коллоидных наночастиц магнетита и золота, имеющих диаметр менее 10 нм были получены по методу Масарта [21]. На рис. 1а представлено характерное электронно-микроскопическое изображение образца синтезированных наночастиц магнетита, а на рис. 1б — соответствующая электронограмма, ос-

новные дифракционные рефлексы которой полностью соответствуют стандартной электронограмме эталонного образца нанокompозитного магнетита. Особое внимание было уделено получению суспензий квази-монодисперсных наночастиц, обеспечивающих достаточно высокую воспроизводимость их физико-химических свойств и, соответственно, характеристик нанокompозитных липосом, содержащих такие наночастицы. Стеарилспермин был синтезирован из стеариновой кислоты ($C_{17}H_{35}COOH$) и природного полиамина спермина ($C_{10}H_{26}N_4$) фирмы Sigma/Aldrich путем формирования между ними пептидной (амидной) связи. В данной работе синтезированы новые нанокompозитные липосомы с модифицированной структурой, в которых функциональные неорганические наночастицы связаны как с внутренней, так и с внешней поверхностью липосомальной мембраны. Идея создания таких липосом обусловлена стремлением увеличить чувствительность создаваемых нанокompозитных везикул к внешнему воздействию ультракоротких электрических импульсов, что позволило бы снизить величины напряженности внешнего импульсного электрического поля, при которых будет происходить эффективное изменение структуры и проницаемости мембран таких липосом, приводящее к эффекту декапсуляции. Для создания таких нанокompозитных везикул была разработана специальная оригинальная методика, отличающаяся от используемой нами ранее методики получения смешанных липосом [12, 13]. Отличие состоит в том, что в водный буферный раствор, который контактирует с сухой смесью молекул фосфатидилхолина и стеароилспермина и подвергается воздействию ультразвука, изначально

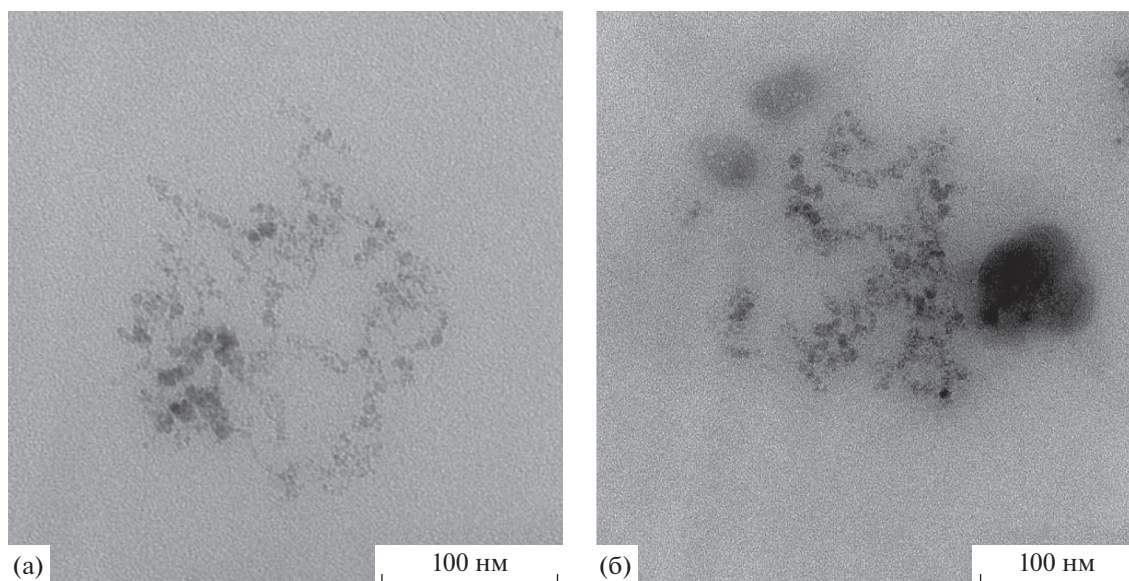


Рис. 2. Изображения нанокompозитных липосом с модифицированной структурой, содержащих наночастицы магнетита Fe_3O_4 : а – липосома не содержит раствор NaCl , б – липосома содержит NaCl . Изображения получены методом просвечивающей электронной микроскопии.

вводят коллоидные электропроводящие наночастицы. В работе установлена возможность формирования рассматриваемых нанокompозитных липосом, содержащих наночастицы магнетита Fe_3O_4 , а также возможность капсулирования в таких липосомах низкомолекулярных соединений с целью их последующего высвобождения ультракороткими импульсами электрического поля высокой напряженности. На рис. 2 представлены характерные электронно-микроскопические изображения нанокompозитных липосом с модифицированной структурой, содержащих наночастицы магнетита как на внутренней, так и на внешней поверхности липосомальной мембраны.

2. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ УЛЬТРАКОРОТКИХ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ИМПУЛЬСОВ НА НАНОКОМПОЗИТНЫЕ ЛИПОСОМЫ С МОДИФИЦИРОВАННОЙ СТРУКТУРОЙ

Возможность дистанционной декапсуляции описанных выше нанокompозитных липосомальных капсул, содержащих на внешней и внутренней поверхности мембраны сферические проводящие наночастицы, при воздействии на них ультракоротких электрических импульсов может быть исследована в рамках ранее использованной [12, 13] схемы эксперимента (рис. 3). Между плоскими электродами с зазором $L = 1$ см находится трансформаторное масло с относительной диэлектрической проницаемостью $\epsilon_m = 2.2$, в которое помещен цилиндрический контейнер диаметром $D = 5$ мм с

водной суспензией предварительно синтезированных нанокompозитных липосомальных капсул. На плоские электроды подаются импульсы напряжения $U_0 = 1.5 \times 10^5$ В длительностью $\tau = 10^{-8}$ с. Воздействие ультракоротких электрических импульсов на суспензию нанокompозитных липосом с

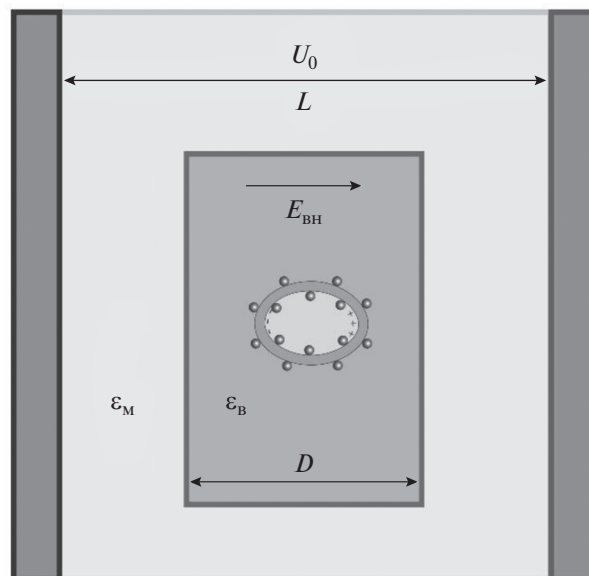


Рис. 3. Схема воздействия ультракоротких электрических импульсов на слабо проводящую водную суспензию нанокompозитных липосом с модифицированной структурой, содержащих на внешней и внутренней поверхности мембраны проводящие наночастицы.

Таблица 1. Регистрация изменений удельной проводимости (в мкСм/см) водных суспензий нанокompозитных липосом, содержащих функциональные наночастицы на обеих поверхностях мембраны, обусловленных воздействием ультракоротких электрических импульсов и детергента тритон X-100

Условия, при которых определялась проводимость	Суспензия липосом, не содержащих функциональные наночастицы	Суспензия нанокompозитных липосом, содержащих функциональные наночастицы на обеих поверхностях мембраны
До воздействия ультракоротких электрических импульсов	30 ± 2	35 ± 2
После воздействия ультракоротких электрических импульсов	50 ± 2	95 ± 3
После добавления детергента тритона X-100	90 ± 2	98 ± 2

модифицированной структурой вызывало декапсуляцию липосомальных капсул, высвобождая при этом в окружающую воду, содержащуюся внутри липосомальных капсул, соль NaCl. Регистрация изменения удельной проводимости водной суспензии нанокompозитных липосом, обусловленного высвобождением NaCl из внутреннего липосомального объема в водную среду, позволяло судить о декапсуляции липосомальных капсул.

В табл. 1 представлены результаты эксперимента по измерению проводимости водной суспензии нанокompозитных мембранных везикул, функционализированных наночастицами магнетита на внешней и внутренней поверхности мембраны, содержащих во внутреннем объеме раствор NaCl, до и после воздействия на них импульсов электрического поля, а также после полностью разрушающего “химического” воздействия детергента тритона X-100. Измерения проводили при температуре 22°C. Среднеквадратичная погрешность в таблице определена исходя из полученных данных серии аналогичных экспериментов. Если принять изменение значения проводимости образцов после разрушения везикул детергентом тритоном X-100 за 100%, то можно оценить в процентном соотношении долю вышедшего в наружный объем раствора соли NaCl. Так, при воздействии электрических импульсов на нанокompозитные мембранные везикулы на основе липосом без наночастиц выход в наружный объем соли NaCl составил 33.3%. В случае же с нанокompозитными мембранными везикулами на основе липосом и наночастиц магнетита выход в наружный объем соли NaCl после воздействия электрическими импульсами составил 95.2%. Данный результат свидетельствует о существенном увеличении чувствительности нанокompозитных липосомальных капсул к электрическим воздействиям за счет включения в их структуру электропроводящих наночастиц. Полученные результаты свидетельствуют, что эффект нарушения целостности мембран липосом значительно меньше при воздействии импульсов электрического поля на мембранные

везикулы, не содержащие проводящих наночастиц, по сравнению с аналогичным воздействием на нанокompозитные мембранные везикулы, связанные с наночастицами магнетита. Этот факт обуславливает избирательность воздействия электрических импульсов на нанокompозитные липосомы с модифицированной структурой, содержащие электропроводящие наночастицы на внешней и внутренней поверхности мембраны.

3. МОДЕЛЬ ВОЗДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАКОРОТКИХ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ИМПУЛЬСОВ НА НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫЕ ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ КАПСУЛЫ С МОДИФИЦИРОВАННОЙ СТРУКТУРОЙ

Для изучения механизма нетеплового воздействия ультракоротких электрических импульсов на наноструктурированные липосомальные капсулы, содержащие на внешней и внутренней поверхности мембраны проводящие наночастицы, рассмотрим следующую модель. Основой нанокompозитных липосомальных капсул являются однослойные липосомы, синтезированные из амфифильных соединений фосфатидилхолина – 80% и стеарилспермина 20% с характерным размером около 200 нм. Внешняя и внутренняя поверхности липосомальной мембраны связаны с проводящими наночастицами магнетита с формой, близкой к сферической, и характерным размером 6 нм. Внутренний объем липосомальных капсул заполнен раствором соли NaCl и вследствие этого является проводящим. Построенные таким образом липосомальные капсулы находятся в водной среде с низкой удельной проводимостью. Длительность электрического импульса τ удовлетворяет условиям $\sigma_{\text{внеш}}^{-1} \gg \tau \gg \sigma_{\text{внут}}^{-1}$, где $\sigma_{\text{внеш}}, \sigma_{\text{внут}}$ – удельные проводимости водных солевых растворов вне и внутри капсул. В этом случае внутреннюю область капсулы можно считать проводником, а внешнюю – диэлектриком.

Отметим, что для значений параметров нашей задачи выполняется условие квазистационарности электромагнитного поля $c\tau \gg l$ (c – скорость света) [22]. Длительность электрического импульса τ удовлетворяет условиям $\sigma_{\text{внеш}}^{-1} \gg \tau \gg \sigma_{\text{внут}}^{-1}$, где $\sigma_{\text{внеш}}, \sigma_{\text{внут}}$ – удельные проводимости водных солевых растворов вне и внутри капсул, при котором внутреннюю область капсулы можно считать проводником, а внешнюю – диэлектриком. Оболочка капсулы является диэлектриком с диэлектрической проницаемостью $\epsilon_l = 2.7$. Молекулы стеарилспермина в водной среде приобретают единичный положительный заряд q , равный по величине заряду электрона.

Ранее было показано [12], что при данной схеме воздействия (см. рис. 3) во время действия электрического импульса липосомальные капсулы оказываются во внешнем электрическом поле:

$$E_{\text{вн}} = \frac{2\epsilon_m}{\epsilon_v + \epsilon_m - (\epsilon_v - \epsilon_m)\frac{D^2}{L^2}} \frac{U_0}{L^2}, \quad (1)$$

которое принимает значение $E_{\text{вн}} = 10.5$ кВ/см в рассматриваемом случае $D/L = 1/2$, $\epsilon_v = 80$ – диэлектрическая проницаемость воды.

Во время действия электрического импульса такая наноструктурированная липосомальная капсула, окруженная водой, находится во внешнем однородном электрическом поле $E_{\text{вн}}$. Вследствие действия внешнего электрического поля форма липосомы может изменяться, сохраняя при этом постоянный объем. Как было показано ранее [12], форма липосомы изменяется от изначальной сферической до вытянутого эллипсоида вращения с наибольшей полуосью, параллельной внешнему полю $\vec{E}_{\text{вн}}$. Рассмотрим задачу о поляризации слоистой эллипсоидальной среды во внешнем однородном электрическом поле. Выберем эллипсоидальную систему координат с центром в центре липосомы и наибольшей полуосью, параллельной $\vec{E}_{\text{вн}}$. В этом случае слоистая среда состоит из следующих трех областей (рис. 4).

Область “0” – внутренность вытянутого эллипсоида вращения: $-b^2 < \xi < 0$, $-a^2 < \zeta < -b^2$, $0 < \varphi < 2\pi$, где (ξ, ζ, φ) – эллипсоидальные координаты, $a > b = c$ – главные полуоси вытянутого эллипсоида вращения, является проводящей.

Область “1” – эллипсоидальный слой с диэлектрической проницаемостью ϵ_l : $0 < \xi < \Delta$, $-a^2 < \zeta < -b^2$, $0 < \varphi < 2\pi$.

Область “2” – внешность эллипсоида с диэлектрической проницаемостью ϵ_v : $\Delta < \xi$, $-a^2 < \zeta < -b^2$, $0 < \varphi < 2\pi$.

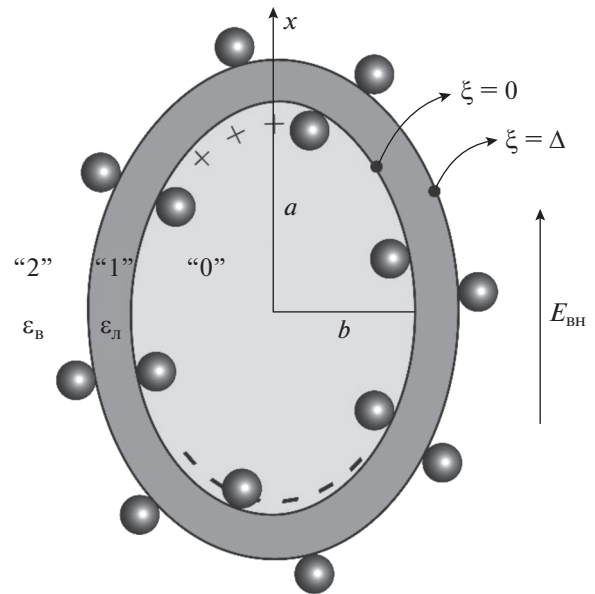


Рис. 4. Поляризация нанокompозитной липосомы с модифицированной структурой во внешнем электрическом поле.

Электрический потенциал $\Phi = \Phi(\xi, \zeta)$ в рассматриваемом случае является решением уравнения Лапласа $\Delta\Phi = 0$, решение которого ищем в следующем виде:

$$\Phi = \begin{cases} \Phi_0 = 0, & -b^2 \leq \xi \leq 0, & -a^2 \leq \zeta \leq -b^2, \\ & 0 \leq \varphi < 2\pi, \\ \Phi_l = E_l x K(\xi)/n, & 0 \leq \xi \leq \Delta, \\ & -a^2 \leq \zeta \leq -b^2, & 0 \leq \varphi < 2\pi, \\ \Phi_v = E_{\text{вн}} x (1 - AJ(\xi)/n), & \Delta \leq \xi \\ & -a^2 \leq \zeta \leq -b^2, & 0 \leq \varphi < 2\pi, \end{cases} \quad (2)$$

где

$$J(\xi) = \frac{ab^2}{2} \int_{\xi}^{\infty} \frac{d\xi'}{(\xi' + a^2)^{3/2} (\xi' + b^2)},$$

$$K(\xi) = \frac{ab^2}{2} \int_0^{\xi} \frac{d\xi'}{(\xi' + a^2)^{3/2} (\xi' + b^2)},$$

$n = \frac{1-e^2}{e^2} \left(\frac{1}{2e} \ln \frac{1+e}{1-e} - 1 \right)$ – коэффициент деполяризации, $e = \sqrt{1-b^2/a^2}$ – эксцентриситет, $\Delta = (a+d)^2 - a^2$ – параметр толщины липосомальной мембраны, d – толщина мембраны, $x = \pm \sqrt{\frac{(\xi+a^2)(\xi+b^2)}{a^2-b^2}}$ – декартова координата вдоль большей полуоси эллипсоида.

Граничные условия

$$\begin{aligned}\Phi_{\text{л}}(\xi = \Delta) &= \Phi_{\text{в}}(\xi = \Delta), \\ \epsilon_{\text{л}} \frac{\partial \Phi_{\text{л}}}{\partial \xi}(\xi = \Delta) &= \epsilon_{\text{в}} \frac{\partial \Phi_{\text{в}}}{\partial \xi}(\xi = \Delta)\end{aligned}\quad (3)$$

позволяют найти коэффициенты A и E_1 в следующем виде:

$$\begin{cases} E_1 = \frac{n\epsilon_{\text{в}}}{n\epsilon_{\text{л}} + (1-n)(\epsilon_{\text{в}} - \epsilon_{\text{л}})} \frac{\Delta}{2a^2} E_{\text{вн}} \\ A = \frac{n\left(\epsilon_{\text{л}} - \frac{\Delta}{2a^2}(\epsilon_{\text{в}} - \epsilon_{\text{л}})\right)}{n\epsilon_{\text{л}} + (1-n)(\epsilon_{\text{в}} - \epsilon_{\text{л}})} \frac{\Delta}{2a^2} \end{cases} \quad (4)$$

Напряженность электрического поля вблизи полярной области ($\zeta = -b^2$) вытянутой липосомальной капсулы в этом случае принимает вид

$$E_{\text{л}} = \frac{n\epsilon_{\text{в}}}{n\epsilon_{\text{л}} + (1-n)(\epsilon_{\text{в}} - \epsilon_{\text{л}})} \frac{E_{\text{вн}}}{n} \quad (5)$$

Поляризация внутренней проводящей области липосомальной капсулы приводит к появлению поверхностной плотности заряда

$$\sigma_Q = \sigma_Q(\zeta) = \frac{\epsilon_{\text{л}} b}{4\pi a e n} \sqrt{\frac{\zeta + a^2}{-\zeta}} E_1 \quad (6)$$

на внутренней поверхности липосомальной мембраны. Это приводит к тому, что у сферических проводящих наночастиц, находящихся на внешней поверхности липосомальной мембраны, возникают заряды, которые могут быть найдены методом изображений [22]. Дипольный момент “изображения”, возникающий у наночастицы, расположенной в полярной области, индуцируемый поверхностным зарядом σ_Q , можно определить следующим образом:

$$\mu_Q = \int x' dQ', \quad (7)$$

где $x' = \frac{r^2}{l^2}(a + r - x)$, $dQ' = \frac{r}{l} \sigma_Q(\zeta) dS$, $l^2 = a^2 e^2 \times \left[\left(\frac{1+\gamma}{e^2} - u \right)^2 - \left(\frac{1+\gamma}{e^2} - 1 \right)^2 + \frac{\gamma^2}{e^2} \right]$, $dS = \frac{2\pi b}{ae} \times \sqrt{\frac{-\zeta}{\zeta + a^2}} d\zeta$, $u = \frac{\sqrt{\zeta + a^2}}{ae}$, $\gamma = \frac{r}{a}$, r – радиус наночастицы.

В этом случае дипольный момент “изображения” можно представить в виде интеграла

$$\mu_Q = \frac{r^3 \epsilon_{\text{л}} (1 - e^2) E_1}{n e^3} \times \int_{-1}^1 \frac{(1 + \gamma - u) u}{\left[\left(\frac{1+\gamma}{e^2} - u \right)^2 - \left(\frac{1+\gamma}{e^2} - 1 \right)^2 + \frac{\gamma^2}{e^2} \right]^{3/2}} du, \quad (8)$$

который для слабо вытянутой липосомы ($e \rightarrow 0$) принимает вид

$$\begin{aligned}\mu_Q &= \frac{3 \epsilon_{\text{л}} r^2 R E_1}{2(1 + \gamma)} \left[\delta(1 + \beta^2) - \frac{\delta \beta(1 + \beta^2)}{\sqrt{2 + \beta^2}} + \right. \\ &\quad \left. + \beta \left(\frac{\gamma}{2(1 + \gamma)} + \beta^2 \right) (\sqrt{2 + \beta^2} - \beta) - \right. \\ &\quad \left. - \frac{2}{3} \beta \left((2 + \beta^2)^{3/2} - \beta^3 \right) \right], \quad (9)\end{aligned}$$

где $\beta = \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{\gamma}{\sqrt{1 + \gamma}}$, $\delta = 1 - \frac{\gamma}{2(1 + \gamma)}$, $\gamma = \frac{r}{R}$, R – радиус шара с объемом, равным объему липосомы.

Поскольку молекулы стеароилспермина в водной среде приобретают единичный положительный заряд q , равный по величине заряду электрона, липосомальная поверхность равномерно заряжена с постоянной плотностью заряда $\sigma_{\text{с}} = q/S_{\text{с}}$, где $S_{\text{с}}$ – площадь, приходящаяся на одну молекулу стеароилспермина. Этот поверхностный заряд $\sigma_{\text{с}}$ создает дополнительный дипольный момент “изображения”

$$\mu_{\text{с}} = \frac{4\pi r^3 b \sigma_{\text{с}}}{a e^3} \times \int_{-1}^1 \frac{(1 + \gamma - u) \sqrt{1 - e^2} u}{\left[\left(\frac{1+\gamma}{e^2} - u \right)^2 - \left(\frac{1+\gamma}{e^2} - 1 \right)^2 + \frac{\gamma^2}{e^2} \right]^{3/2}} du \quad (10)$$

у наночастицы, расположенной на внешней поверхности липосомальной мембраны вблизи полярной области. В случае слабо вытянутой липосомы ($e \rightarrow 0$) этот дипольный момент “изображения” принимает вид

$$\mu_{\text{с}} = \frac{2\pi r^2 R \sigma_{\text{с}}}{1 + \gamma} \left[\delta \left(1 - \frac{\beta}{\sqrt{2 + \beta^2}} \right) + \beta (\sqrt{2 + \beta^2} - \beta) \right]. \quad (11)$$

В то же время наночастицы, находящиеся на внутренней поверхности липосомальной мембраны, обладают зарядом $Q(\zeta) = 4\pi r^2 \sigma_Q(\zeta)$. При достаточно высокой энергии взаимодействия

двух наночастиц, расположенных на противоположных поверхностях липосомальной мембраны

$$U_E = \frac{Q(\mu_c + \mu_o)}{\epsilon_l D^2} \quad (12)$$

(D — расстояние между центрами наночастиц), возможно разрушение липосомальной мембраны. Условием такого разрушения является следующее

$$U_E = U_n, \quad (13)$$

где $U_n = \pi r^2 \alpha$ — доля поверхностной энергии липосомальной мембраны, приходящейся на одну наночастицу, α — коэффициент поверхностного натяжения липосомальной мембраны. Подставляя выражения (9) и (11) в условие (13), находим выражение для критического значения напряженности электрического поля вблизи липосомы:

$$E_{\text{вн}}^{(\text{кр})} = \frac{\epsilon_l + (\epsilon_b - \epsilon_l) \frac{2d}{R}}{\epsilon_b} \frac{\alpha D^2 (1 + \gamma)}{6r^2 R \sigma_c} \times \left[\delta \left(1 - \frac{\beta}{\sqrt{2 + \beta^2}} \right) + \beta \left(\sqrt{2 + \beta^2} - \beta \right) \right]^{-1}, \quad (14)$$

приводящее к разрушению липосомальной мембраны двумя наночастицами, расположенными на противоположных поверхностях липосомальной мембраны. В рассматриваемом случае $S_c = 150 \text{ \AA}^2$, $\epsilon_l = 2.7$, $\epsilon_b = 80$, $\alpha = 25 \text{ дин/см}$ [4], $R = 100 \text{ нм}$, $r = 3 \text{ нм}$, $D/r = 3$, критическое значение напряженности электрического поля (14) становится равным

$$E_{\text{вн}}^{(\text{кр})} = 3.3 \text{ кВ/см} \quad (15)$$

и оказывается меньшим значения напряженности электрического поля $E_{\text{вн}} = 10.5 \text{ кВ/см}$, возникавшего вблизи липосомальных капсул во время воздействия на них ультракоротких электрических импульсов в ранее проведенных экспериментах [12, 13]. Следует отметить, что величина критического значения напряженности электрического поля (14), обусловленная взаимодействием наночастиц, расположенных на противоположных поверхностях липосомальной мембраны, оказывается меньше ранее найденной [12, 13] величины критического значения напряженности поля для случая липосомальных капсул, содержащих наночастицы только на внешней липосомальной поверхности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые получены новые нанокompозитные липосомы с модифицированной структурой, содержащие функциональные электропроводящие наночастицы, связанные как с внутренней, так и

с внешней поверхностью липосомальной мембраны. Обнаружено, что в результате воздействия ультракоротких импульсов электрического поля длительностью менее 10 нс и напряженностью порядка 10 кВ/см на водную суспензию таких липосом, содержащих капсулированное модельное соединение (NaCl), происходит декапсуляция, сопровождающаяся соответствующим увеличением проводимости водной среды. Показано, что чувствительность полученных нанокompозитных липосом к ультракороткому электрическому воздействию обусловлена включением в их структуру электропроводящих наночастиц. Обнаружено, что эффект декапсуляции липосомальных капсул значительно выше в случае воздействия на липосомальные капсулы, связанные с функциональными наночастицами, по сравнению со случаем аналогичного воздействия на те же капсулы, не содержащие наночастиц. Этот факт обуславливает избирательность ультракороткого электрического воздействия на нанокompозитные липосомы, содержащие электропроводящие наночастицы.

Построена теоретическая модель нетеплового воздействия ультракоротких электрических импульсов на нанокompозитные липосомы с модифицированной структурой, описывающая механизм разрушения липосомальной оболочки. В рамках построенной модели найдено выражение для критического значения напряженности электрического поля, приводящего к разрушению липосомальной мембраны наночастицами, расположенными на противоположных поверхностях мембраны, которое численно согласуется с полученными экспериментальными данными.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания и частично поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (проект № 18-29-02080).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Donath E., Sukhorukov G.B., Caruso F. et al. // *Angeordnete Chemie Int. Edition*. 1998. V. 37. № 16. P. 2202.
2. Sukhorukov G.B., Donath E., Davis S.A. et al. // *Polymers for Advance Technologies*. 1998. V. 9. № 10–11. P. 759.
3. Sukhorukov G.B., Antipov A., Voigt A. et al. // *Macromolecular Rapid Commun*. 2001. V. 22. № 1. P. 44.
4. Khomutov G.B., Kim V.P., Potapenkov K.V. et al. // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2017. V. 532. P. 150.
5. Radt B., Smith T.A., Caruso F. // *Advanced Materials*. 2004. V. 16. № 23–24. P. 2184.
6. Lu Z., Prouty M.D., Guo Z. et al. // *Langmuir*. 2005. V. 21. № 5. P. 2042.
7. Горин Д.А., Шукин Д.Г., Михайлов А.И. и др. // *Письма в ЖТФ*. 2006. Т. 32. № 2. С. 45.

8. Gorin D.A., Shchukin D.G., Koksharov Yu.A. et al. // Progress in Biomedical Optics and Imaging. 2007. V. 6536. P. 653604.
9. Гуляев Ю.В., Черепенин В.А., Вдовин В.А. и др. // РЭ. 2015. Т. 60. № 11. С. 1207.
10. Schwendener R.A. Bio-Applications of Nanoparticles / Ed. by Chan W.C.W. N.Y.: Springer Publisher Inc., 2007. P. 117.
11. Amstad E., Kohlbrecher J., Muller E. et al. // Nano Lett. 2011. V. 11. № 4. P. 1664.
12. Гуляев Ю.В., Черепенин В.А., Таранов И.В. и др. // РЭ. 2016. Т. 61. № 1. С. 61.
13. Гуляев Ю.В., Черепенин В.А., Вдовин В.А. и др. // РЭ. 2016. Т. 60. № 10. С. 1051.
14. Khomutov G.B., Kim V.P., Koksharov Y.A. et al. // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2017. V. 532. P. 26.
15. Gubin S.P., Gulyaev Yu.V., Khomutov G.B. et al. // Nanotechnology. 2002. V. 13. № 2. P. 185.
16. Кислов В.В., Колесов В.В., Таранов И.В. // РЭ. 2002. Т. 47. № 11. С. 1385.
17. Kislov V.V., Gulyaev Yu.V., Kolesov V.V. et al. // Int. J. Nanoscience. 2004. V. 3. № 1–2. P. 137.
18. Kislov V., Medvedev B., Gulyaev Yu. et al. // Int. J. Nanoscience. 2007. V. 6. № 5. P. 373.
19. Koning G.A., Eggermont A.M.M., Lindner L.H., ten Hagen T.L.M. // Pharmaceutical Research. 2010. V. 27. № 8. P. 1750.
20. Artemyev M., Kisiel D., Abmiotko S. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 2004. V. 126. № 34. P. 10594.
21. Massart R. // IEEE Trans. 1981. V. MAG-17. № 2. P. 1247.
22. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Электродинамика сплошных сред. М.: Физматлит, 2003.
23. Ким В.П., Ермаков А.В., Глуховской Е.Г. и др. // Российские нанотехнологии. 2014. Т. 9. № 5–6. С. 46.