

ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОТЕХНИКИ И ЭЛЕКТРОНИКИ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 53.097

АКТИВАЦИЯ НАНОКОМПОЗИТНЫХ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ КАПСУЛ В ПРОВОДЯЩЕЙ ВОДНОЙ СРЕДЕ УЛЬТРАКОРОТКИМ ЭЛЕКТРИЧЕСКИМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ

© 2021 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 15.08.2020 г.

После доработки 15.08.2020 г.

Принята к публикации 23.08.2020 г.

В системе, моделирующей водные биологические среды, показана возможность активации нанокompозитных липосомальных капсул (НЛК), содержащих на внешней и внутренней поверхностях липосомальной мембраны сферические электропроводящие наночастицы, с помощью внешнего ультракороткого электрического воздействия. Эффект декапсуляции зарегистрирован методами флуориметрии. Показана ключевая роль проводящих наночастиц в повышении чувствительности НЛК к внешнему ультракороткому электрическому воздействию. Построена теоретическая модель нетеплового взаимодействия НЛК с ультракороткими электрическими импульсами, в рамках которой получено выражение для критического значения напряженности электрического поля, определяющего порог возникновения эффекта декапсуляции в проводящей среде. Описанный механизм декапсуляции объясняет избирательный характер ультракороткого импульсного электрического воздействия на НЛК.

DOI: 10.31857/S0033849421010022

ВВЕДЕНИЕ

Решение задачи управляемого гарантированного и в то же время безопасного для биологической среды раскрытия капсулы и выделения во внешнюю водную фазу инкапсулированного вещества является наиболее важной и актуальной частью проблемы адресной управляемой доставки лекарственных веществ в организме, решение которой позволит обеспечить пространственно-временное сопряжение действия лекарственных препаратов в целевой области [1–4]. В качестве носителей лекарственных препаратов активно разрабатываются дендримеры [5–7], полимерные микро- и наночастицы [8–10], гидрогели [11–13], комплексы полимеров и ДНК-полиплексы [14], липидные структуры, такие как липосомы и мицеллы [15–17], и др. Появление нового типа микрoконтeйнеров — полых полиэлектролитных нанокompозитных микрокапсул, которые могут быть также использованы для решения проблемы адресной доставки лекарственных веществ в организме человека, связано с открытием метода послойной полиионной сборки [18, 19]. Прони-

цаемость оболочки таких микрокапсул может изменяться в зависимости от величины pH окружающей среды [20, 21], а также под действием оптического излучения [22], переменного магнитного поля [23] и микроволнового излучения [24–26]. Однако использование этих капсул в медицинских приложениях осложняется трудоемкой многостадийной технологией получения полиэлектролитных нанокompозитных микрокапсул и капсулирования в них лекарственных препаратов. Указанных недостатков лишен другой класс капсул, основанный на биомиметических объектах — липосомах, которые активно используются для решения задачи адресной управляемой доставки лекарственных веществ в организме человека [27, 28].

Разработка методов, основанных на внешних физических воздействиях, является одним из наиболее эффективных подходов к решению указанной задачи адресного контролируемого и безопасного раскрытия капсулы — носителя лекарственных веществ. Показано, что весьма эффективным подходом к решению проблемы избирательности внешнего управляющего воздействия на нано-

композитные липосомальные капсулы (НЛК), содержащие капсулированные молекулы лекарственного препарата во внутреннем водном объеме липосомы, является метод их активации, основанный на воздействии ультракоротких электрических импульсов [29–32]. Более высокую чувствительность липосомальных капсул к ультракороткому электрическому воздействию удастся достичь посредством связывания с липосомальными мембранами (ЛМ) электропроводящих наночастиц квазисферической [26, 29, 30] и существенно анизотропной формы [31]. Неорганические наночастицы и нанокластеры в настоящее время активно используются в качестве важнейших функциональных компонентов перспективных разработок и технологий [33]. Металлические нанокластеры явились основой для создания одноэлектронного туннельного транзистора, функционирующего при комнатной температуре [34–37]. Для целей диагностики, терапии и в нанобиомедицинских исследованиях широко используются металлические, полупроводниковые и магнитные наночастицы.

В данной работе разрабатывается эффективный метод управляемого и вместе с тем безопасного для биологического окружения раскрытия НЛК с целью выделения инкапсулированного вещества в заданной области, перспективный для решения задач адресной управляемой доставки лекарственных препаратов в организме человека. С этой целью показано, что в системе, моделирующей биологические водные среды, возможна активации НЛК, содержащих сферические электропроводящие наночастицы на внешней и внутренней поверхности ЛМ, с помощью ультракороткого электрического воздействия. Установлена ключевая роль электропроводящих наночастиц в повышении чувствительности НЛК в внешнему ультракороткому электрическому воздействию. Построена теоретическая модель нетеплового воздействия ультракоротких электрических импульсов на НЛК, в рамках которой получено выражение для критического значения напряженности электрического поля, определяющего порог возникновения эффекта декапсуляции в проводящем водном солевом растворе. Описанный механизм декапсуляции объясняет избирательный характер ультракороткого импульсного воздействия на НЛК.

1. СИНТЕЗ НАНОКОМПОЗИТНЫХ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ КАПСУЛ

С целью решения задачи избирательной активации НЛК, используемых для управляемой адресной доставки лекарственных и других биологически активных веществ, были синтезированы нанокompозитные липосомы, обладающие повы-

шенной чувствительностью к внешнему электрическому полю. Их основой являются классические однослойные липосомы, синтезированные из амфифильных соединений липида фосфатидилхолина 80% и стеароилспермина 20% с характерным диаметром около 200 нм. На внешней и внутренней поверхности ЛМ локализованы связанные с молекулами стеароилспермина электропроводящие наночастицы магнетита с квазисферической формой и с характерным диаметром ~6 нм. Для получения водной суспензии катионных безлигандных наночастиц магнетита Fe_3O_4 со средним диаметром в пределах 4...6 нм был использован адаптированный классический метод Масарта [37]. НЛК созданы по методике [30], отличной от ранее использованной [29] тем, что предварительно синтезированные коллоидные наночастицы магнетита были изначально введены в исходный буферный раствор фосфатидилхолина 80% и стеароилспермина, который далее подвергался воздействию ультразвука. Исползованная методика приводила к связыванию коллоидных наночастиц магнетита с аминогруппами стеароилспермина как на внешней, так и на внутренней поверхности ЛМ, что обеспечило локализацию наночастиц магнетита на обеих поверхностях мембраны. Диаметр синтезированных новых НЛК составлял в среднем 150...200 нм, что соответствует размерам разработанных нами ранее нанокompозитных липосом [30], в которых коллоидные неорганические наночастицы были адсорбированы только на наружной поверхности ЛМ.

Для изучения возможностей активации и управляемого вскрытия созданных НЛК в условиях, максимально приближенных к условиям в реальных биологических водных средах, было проведено исследование влияния ультракоротких импульсов электрического поля на НЛК, суспендированные в водных растворах электролитов, в том числе в физиологическом растворе (150 мМ NaCl). Ввиду высокой проводимости таких суспензий для регистрации эффектов декапсуляции и изменения проницаемости ЛМ в качестве капсулируемого вещества использовали краситель карбоксифлуоресцеин и регистрировали изменение параметров его флуоресценции при высвобождении молекул красителя из внутреннего объема НЛК в наружную водную среду. Концентрация капсулированного карбоксифлуоресцеина обеспечивала самотушение флуоресценции его молекул во внутреннем водном липосомальном пространстве.

Характерные электронно-микроскопические изображения полученных НЛК, содержащих наночастицы магнетита на обеих поверхностях ЛМ представлены на рис. 1.

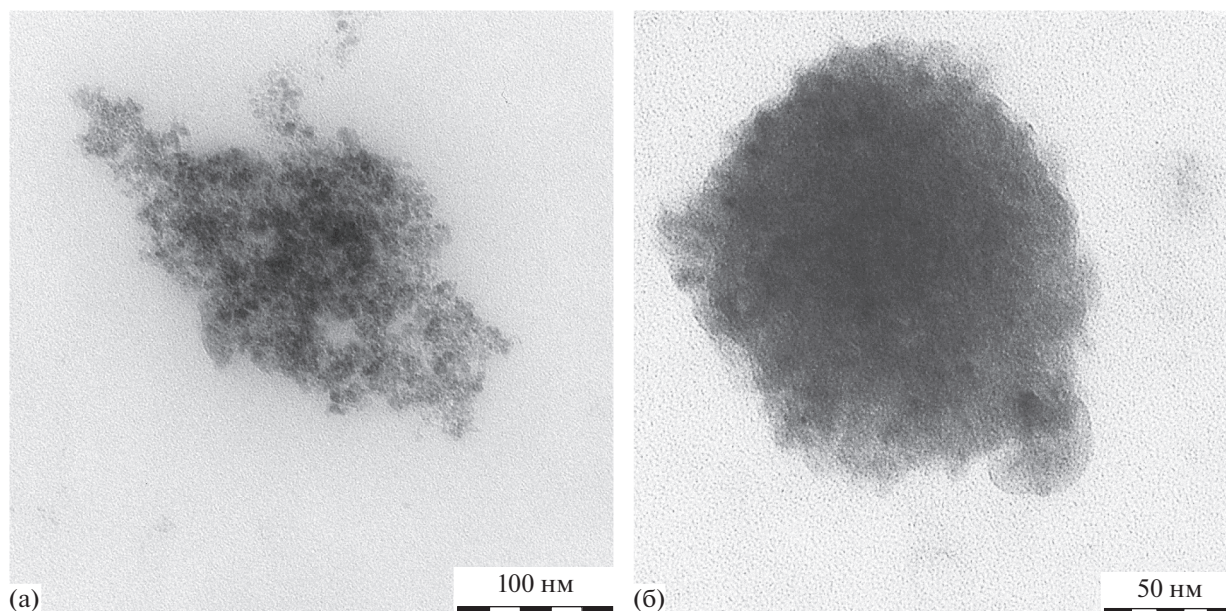


Рис. 1. Изображения НЛК, содержащих наночастицы Fe_3O_4 , локализованные на обеих поверхностях ЛМ: а — капсула не содержит карбоксифлуоресцеин, б — капсула содержит карбоксифлуоресцеин. Изображения получены методом просвечивающей электронной микроскопии.

2. УСТАНОВКА ДЛЯ ИМПУЛЬСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В РЕЖИМЕ ЭЛЕКТРОПОРАЦИИ НА СУСПЕНЗИИ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ КАПСУЛ, НАХОДЯЩИХСЯ В ПРОВОДЯЩЕЙ ВОДНОЙ СРЕДЕ

Исследование эффектов ультракороткого импульсного электрического воздействия в режиме электропорации на водные суспензии НЛК было проведено на специально созданном экспериментальном стенде (рис. 2).

Высоковольтный импульс варьруемой амплитуды генерировался источником FID Technology и подавался через коаксиальный кабель на систему электродов. Высоковольтный коаксиальный кабель длиной 3 м обеспечивал устойчивую работу генератора при переотражениях импульсов от нагрузки. Плоскопараллельные электроды с регулируемым зазором, изготовленные из меди с золотым покрытием, помещали в кювету с водной суспензией нанокompозитных везикул. Форма импульса напряжения на электродах контролировалось высоковольтным высокочастотным щупом Актаком АСА-6039 и регистрировалась скоростным осциллографом Infinium MSO 9404 с полосой пропускания 4 ГГц. Система плоскопараллельных электродов, расположенная в кювете с исследуемым образцом, позволяла изменять межэлектродный зазор в диапазоне 1...5 мм, что дополнительно давало возможность регулировки напряженности электрического поля в зоне воздействия. Харак-

терная осциллограмма однополярного электрического импульса на электродах с исследуемым образцом представлена на рис. 3.

Данная установка обеспечивает генерацию однополярных ультракоротких электрических импульсов в водной суспензии нанокompозитных везикул. Формы генерируемых однополярных ультракоротких импульсов измеряли непосредственно во время импульсного воздействия на исследуемые образцы. Длительность импульса на электродах при воздействии на водные суспензии нанокompозитных везикул на полувысоте составляла около 5 нс, длительность фронта 2 нс, пиковое напряжение варьировалось от 1 до 30 кВ, а частота следования импульсов составляла не менее 0.1 Гц.

3. УЛЬТРАКОРОТКОЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА НАНОКОМПОЗИТНЫЕ ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ КАПСУЛЫ В ПРОВОДЯЩЕЙ ВОДНОЙ СРЕДЕ

Эффекты декапсуляции, обусловленные воздействием ультракоротких электрических импульсов на НЛК, находящиеся в водной проводящей среде и содержащие во внутреннем объеме карбоксифлуоресцеин, были исследованы в рамках следующей схемы эксперимента. Между плоскими электродами с зазорами L , равными 1 и 2 мм, находится проводящая водная суспензия НЛК. На плоские электроды подавали ультракороткие им-

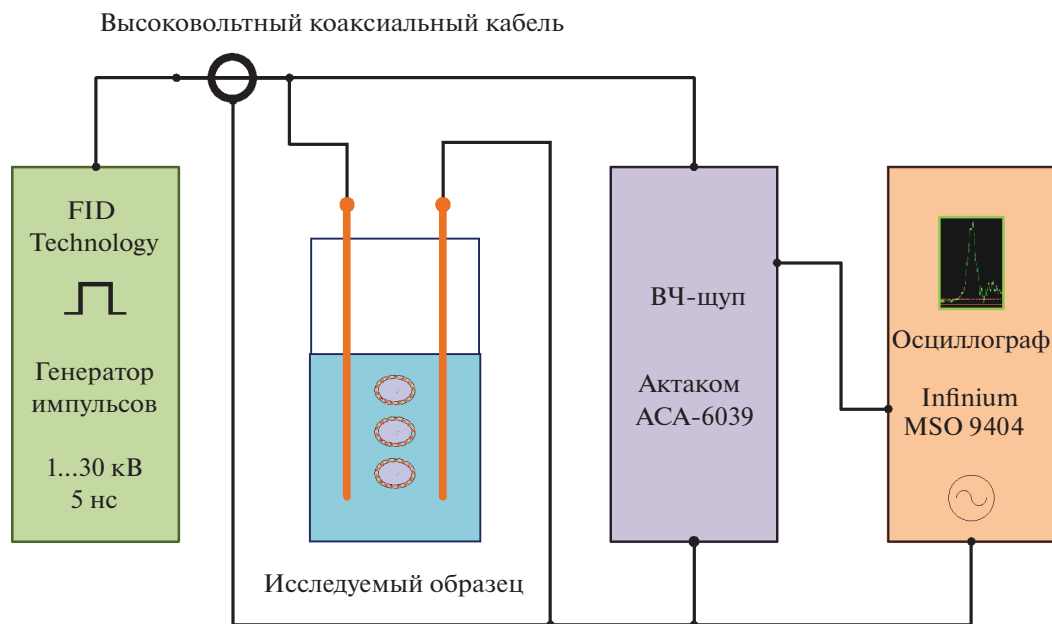


Рис. 2. Схема экспериментального стенда для исследования ультракороткого импульсного электрического воздействия в режиме электропорации на водные суспензии НЛК.

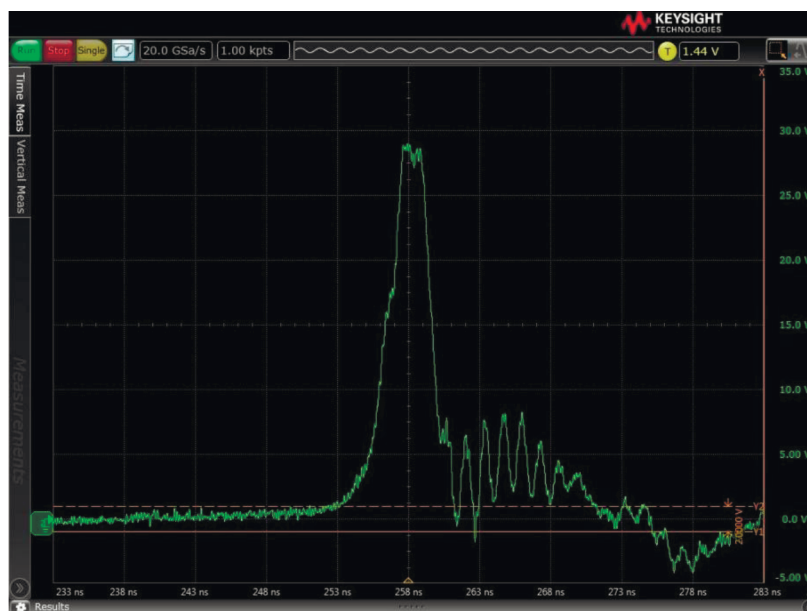


Рис. 3. Характерная осциллограмма электрического импульса на электродах с исследуемым образцом.

пульсы напряжения $U_0 = 1...10$ кВ длительностью на полувывоте $\tau \approx 5$ нс и частотой следования порядка 1 Гц (скважность порядка 10^8). Во время действия электрического импульса в водной среде (вдали от НЛК) возникало электрическое поле с напряженностью $E_b = U_0/L$ (рис. 4).

Выход изначально капсулированного во внутри-липосомальном пространстве красителя карбокси-флуоресцеина в наружную среду регистрировался по изменению интенсивности флуоресценции суспензии НЛК с использованием спектрофлуориметра Hitachi F3000. Полученные экспериментальные данные представлены в табл. 1. Увеличе-

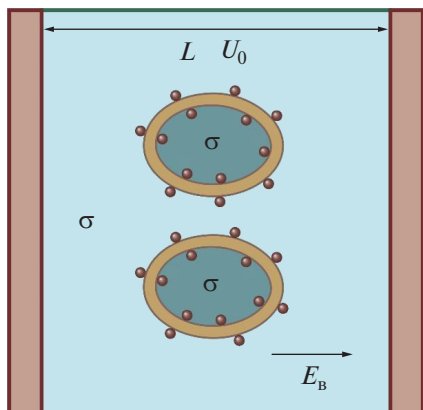


Рис. 4. Схема воздействия ультракоротких электрических импульсов на высокопроводящую водную суспензию НЛК.

ние интенсивности флуоресценции указывает на то, что в результате воздействия ультракоротких электрических импульсов в наружную среду из липосом выходят молекулы карбоксифлуоресцеина, изначально находившиеся во внутрилипосомальном пространстве в высокой концентрации, обеспечивающей эффект концентрационного тушения флуоресценции.

Приведенные данные позволяют сделать вывод, о том что эффект нарушения целостности ЛМ (декапсуляция) значительно выше при воздействии ультракоротких импульсов электрического поля на НЛК, содержащие проводящие наночастицы, чем на мембранные везикулы, не содержащие наночастиц магнетита. Полученные результаты указывают на ключевую роль проводящих наночастиц в повышении чувствительно-

сти НЛК к внешнему ультракороткому электрическому воздействию.

4. МОДЕЛЬ УЛЬТРАКОРОТКОГО ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫЕ ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ КАПСУЛЫ В ПРОВОДЯЩЕЙ СРЕДЕ

Для изучения механизма нетеплового воздействия ультракоротких электрических импульсов на НЛК, содержащие на внешней и внутренней поверхностях мембраны проводящие наночастицы и находящиеся в проводящей водной среде, рассмотрим следующую задачу. Для значений параметров рассматриваемой задачи выполняется условие квазистационарности электромагнитного поля $c\tau \gg l$ (c — скорость света) [38]. Длительность электрического импульса τ удовлетворяет условиям $\tau \gg \{\sigma_{\text{внеш}}^{-1}, \sigma_{\text{внут}}^{-1}\}$, где $\sigma_{\text{внеш}}, \sigma_{\text{внут}}$ — удельные проводимости водных солевых растворов вне и внутри капсул. В этом случае внутреннюю и внешнюю области капсулы можно считать проводником, а ЛМ диэлектриком. Оболочка капсулы является диэлектриком с диэлектрической проницаемостью $\epsilon_d = 2.7$. Электрический потенциал $\phi(\vec{r})$ и плотность электрического тока $\vec{j}(\vec{r})$ удовлетворяют уравнению Лапласа, закону Ома в дифференциальной форме и уравнению непрерывности

$$\Delta\phi = 0, \quad \vec{j} = \sigma\vec{E}, \quad \frac{\partial\rho}{\partial t} + \text{div}\vec{j} = 0, \quad (1)$$

где σ — удельная проводимость среды, $\vec{E}$ — напряженность электрического поля, ρ — плотность зарядов. Форма НЛК может изменяться, сохраняя

Таблица 1. Изменения интенсивности флуоресценции суспензии НЛК, под действием ультракоротких электрических импульсов длительностью 5 нс (серия из трех импульсов)

Образец	Напряженность, кВ/см	Интенсивность флуоресценции, отн. ед.
Нанокompозитные липосомы + карбоксифлуоресцин в растворе 0.15 M NaCl	3	59.4
	10	81.8
Липосомы без наночастиц Fe ₃ O ₄ + карбоксифлуоресцин в растворе 0.15 M NaCl	3	14.6
	10	17.8

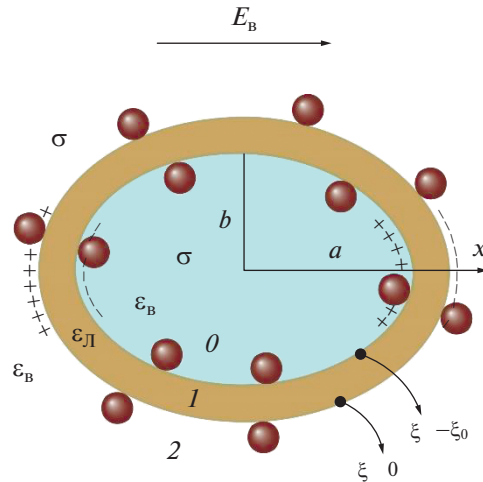


Рис. 5. Поляризация нанокompозитной липосомы во внешнем электрическом поле; 0 – внутренняя область эллипсоида, 1 – эллипсоидальный слой, 2 – внешняя область эллипсоида.

при этом постоянный объем. Как было показано ранее [29], форма липосомы изменяется от сферической до вытянутого эллипсоида вращения с наибольшей полуосью, параллельной внешнему полю $\vec{E}_B$. Выберем эллипсоидальную систему координат, центр которой находится в центре липосомы, и наибольшей полуосью, параллельной $\vec{E}_B$. В этом случае слоистая среда состоит из следующих трех областей (рис. 5).

Область 0 – внутренняя часть вытянутого эллипсоида вращения – является проводящей:

$$-b^2 < \xi < -\xi_0, \quad -a^2 < \zeta < -b^2, \quad 0 < \varphi < 2\pi,$$

где (ξ, ζ, φ) – эллипсоидальные координаты, $a > b = c$ – главные полуоси вытянутого эллипсоида вращения.

Область 1 – диэлектрический эллипсоидальный слой с диэлектрической проницаемостью ϵ_L :

$$-\xi_0 < \xi < 0, \quad -a^2 < \zeta < -b^2, \quad 0 < \varphi < 2\pi.$$

Область 2 – область вне эллипсоида – является проводящей:

$$0 < \xi, \quad a^2 < \zeta < -b^2, \quad 0 < \varphi < 2\pi.$$

Решение задачи (1) для электрического потенциала Φ ищем в следующем виде:

$$\Phi(\xi, \zeta) = \Phi_1(\xi, \zeta) + \Phi_2(\xi, \zeta), \quad (2)$$

где

$$\Phi_1(\xi, \zeta) = \begin{cases} -E_1 x \left(1 - \frac{J(\xi)}{n} \right), & \xi \geq 0, \\ 0, & \xi \leq 0, \end{cases}$$

$$\Phi_2(\xi, \zeta) = \begin{cases} E_2 x \left(1 - \frac{J(\xi)}{n + p(\xi_0)} \right), & \xi \geq -\xi_0, \\ 0, & \xi \leq -\xi_0, \end{cases}$$

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

$$p(\xi) = \frac{ab^2}{2} \int_{-\xi_0}^0 \frac{d\xi'}{(\xi' + a^2)^{3/2} (\xi' + b^2)},$$

$$n = \frac{ab^2}{(a^2 - b^2)^{3/2}} \left(\ln \frac{a + \sqrt{a^2 - b^2}}{a} - \frac{\sqrt{a^2 - b^2}}{a} + \ln \frac{a}{b} \right)$$

– коэффициент деполяризации липосомы, $\xi_0 = a^2 - (a - d)^2$ – параметр толщины ЛМ, d –

толщина мембраны, $x = \pm \sqrt{\frac{(\xi + a^2)(\zeta + a^2)}{a^2 - b^2}}$ – декартова координата вдоль большей полуоси эллипсоида. Коэффициенты E_1, E_2 могут быть найдены из граничных условий

$$\begin{aligned} 1. \quad \Phi &\rightarrow E_B x \quad \text{при} \quad \xi \rightarrow \infty, \\ 2. \quad \frac{\partial \Phi}{\partial \xi}(\xi = 0) &= 0, \end{aligned} \quad (3)$$

второе из которых является следствием закона Ома в дифференциальной форме и уравнения непрерывности на внешней поверхности ЛМ ($\xi = 0$). Решая (3), находим искомые коэффициенты

$$E_1 = \frac{n(1 + p(\xi_0))}{(1 - n)p(\xi_0)} E_B, \quad E_2 = \frac{n + p(\xi_0)}{(1 - n)p(\xi_0)} E_B, \quad (4)$$

где

$$n = \frac{1-e^2}{e^2} \left(\frac{1}{2e} \ln \frac{1+e}{1-e} - 1 \right),$$

$$p(\xi_0) = \frac{1-e^2}{e^2} \times \\ \times \left(\frac{1}{2e} \ln \frac{(\gamma+e)}{(\gamma-e)} - \frac{1}{2e} \ln \frac{(1+e)}{(1-e)} - \frac{1}{\gamma} + 1 \right),$$

$\gamma = \sqrt{1 - \xi_0/a^2}$, $e = \sqrt{1 - b^2/a^2}$ – эксцентриситет.

Напряженность электрического поля внутри мембраны, определяемая как

$$E_m = -\frac{1}{h_\xi(\xi=0)} \frac{\partial \phi_2}{\partial \xi}(\xi=0),$$

где $h_\xi(\xi=0) = 2ab/\sqrt{-\zeta}$ – коэффициент Ламе, с учетом (2) и (4) принимает вид

$$E_m = \frac{b}{a} \frac{x}{\sqrt{-\zeta}} \frac{p(\xi_0)+1}{p(\xi_0)(1-n)} E_b. \quad (5)$$

Отметим, что в случае формы слабо вытянутого эллипсоида ($e \rightarrow 0$) выражение (5) совпадает с хорошо известной формулой [39]

$$E_m = \frac{3R}{2d} E_b \cos \theta,$$

где R – радиус шара с объемом, равным объему липосомы, θ – сферическая координата. Наибольшее значение напряженности внутримембранного поля принимает в полярной области ($\zeta = -b^2$):

$$E_m = \frac{p(\xi_0)+1}{p(\xi_0)} \frac{1}{1-n} E_b. \quad (5)$$

На обеих поверхностях ЛМ находится поверхностный заряд с поверхностной плотностью

$$\Sigma(\zeta) = \frac{b \epsilon_b}{4\pi a e} \sqrt{\frac{\zeta+a^2}{-\zeta}} \frac{p(\xi_0)+1}{p(\xi_0)(1-n)} E_b. \quad (6)$$

Это приводит к тому, что у сферических проводящих наночастиц, находящихся в полярной области эллипсоида на обеих поверхностях ЛМ, возникают противоположные по знаку заряды:

$$Q = \frac{p(\xi_0)+1}{p(\xi_0)(1-n)} \epsilon_b r^2 E_b, \quad (7)$$

где r – радиус наночастицы. При достаточно высокой энергии взаимодействия двух наночастиц, расположенных на противоположных поверхностях ЛМ

$$U_E = Q^2/(\epsilon_L D) \quad (8)$$

(D – расстояние между центрами наночастиц), возможно разрушение ЛМ при условии

$$U_E = U_\pi, \quad (9)$$

где $U_\pi = \pi r^2 \alpha$ – доля поверхностной энергии ЛМ, приходящейся на одну наночастицу, α – коэффициент поверхностного натяжения ЛМ. Подставляя выражения (7) и (8) в условие (9), находим выражение для критического значения напряженности электрического поля вблизи липосомы –

$$E_b^{kp} = \frac{\sqrt{\pi \alpha D \epsilon_L}}{r \epsilon_b} \times \\ \times \frac{1 - \frac{1-e^2}{e^2} \left(\frac{1}{2e} \ln \frac{1+e}{1-e} - 1 \right)}{1 + \frac{e^2}{1-e^2} \left(\frac{1}{2e} \ln \frac{(\gamma+e)}{(\gamma-e)} - \frac{1}{2e} \ln \frac{(1+e)}{(1-e)} - \frac{1}{\gamma} + 1 \right)}^{-1}, \quad (10)$$

приводящее к разрушению ЛМ двумя наночастицами, расположенными на противоположных поверхностях ЛМ. В рассматриваемом случае при значениях параметров $S_C = 150 \text{ \AA}^2$, $\epsilon_L = 2.7$, $\epsilon_b = 80$, $\alpha = 25 \text{ дин/см}$ ($2.5 \times 10^{-2} \text{ Н/м}$) [40], $R = 100 \text{ нм}$, $r = 3 \text{ нм}$, $d = 3 \text{ нм}$, $D/r = 3$, получаем следующие критические значения напряженности электрического поля (10) и трансмембранного потенциала:

$$E_b^{kp} = 3.4 \text{ кВ/см}, \quad \Delta \phi^{kp} = 51 \text{ мВ}. \quad (11)$$

При этом величина E_b^{kp} (11) оказывается меньше величины напряженности поля, использованной в экспериментах по воздействию ультракоротких электрических импульсов на проводящие водные суспензии НЛК, что хорошо согласуется с результатами проведенного анализа.

Также следует отметить, что найденная в (11) величина критического значения напряженности электрического поля, обусловленная взаимодействием наночастиц, расположенных на противоположных поверхностях ЛМ, оказывается меньше ранее найденной [29] величины критического значения напряженности поля для случая НЛК, содержащих наночастицы только на внешней липосомальной поверхности. Такое соотношение критических значений напряженности электрического поля свидетельствует о большей чувствительности к внешнему импульсному электрическому воздействию НЛК, содержащих на внешней и внутренней поверхностях мембраны проводящие наночастицы. Избирательность дистанционного воздействия очень важна для применений, связанных с управляемой доставкой лекарств в организме, поскольку она позволяет избежать электропорации и повреждения окружающих клеток, обеспечивая избирательное вскрытие только НЛК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью решения задачи избирательной активации капсул, используемых для адресной управляемой доставки лекарственных и других биологически активных веществ, были синтезированы НЛК, обладающие повышенной чувствительностью в внешнему электрическому полю. Их основой являются однослойные липосомы, содержащие на внешней и внутренней поверхностях ЛМ квазисферические проводящие наночастицы магнетита с характерным диаметром 6 нм. В условиях, моделирующих биологические водные среды, показана возможность активации созданных новых НЛК с помощью внешнего ультракороткого электрического воздействия. Эффект декапсуляции экспериментально зарегистрирован методами флуориметрии. Показана ключевая роль проводящих наночастиц в повышении чувствительности НЛК к внешнему ультракороткому электрическому воздействию. Построена теоретическая модель нетеплового взаимодействия НЛК с ультракороткими электрическими импульсами. В рамках построенной модели описаны механизмы разрушения ЛМ капсул, обусловленные взаимодействием проводящих сферических наночастиц, расположенных на противоположных поверхностях ЛМ, которое возникает в результате ультракороткого электрического воздействия на водные суспензии НЛК. На основе описанных механизмов найдены выражения для критических значений напряженности электрического поля, определяющего порог возникновения декапсуляции НЛК в проводящей водной среде. Значение найденных величин критических полей согласуется с полученными экспериментальными данными. Описанные механизмы декапсуляции объясняют избирательный характер ультракороткого импульсного воздействия на НЛК. Избирательность внешнего управляющего воздействия принципиально необходима для эффективного решения задач управляемой доставки лекарств в организме.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания (номер АААА-А19-119041590070-1) и при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-29-02080).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Svenson S., Prud'homme R.K. // Multifunctional Nanoparticles for Drug Delivery Applications: Imaging, Targeting and Delivery Series / Ed. S. Svenson, R. K. Prud'homme. N.Y.: Springer, 2012.

2. Parveen S., Misra R., Sahoo S.K. // Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine. 2012. V. 8. № 2. P. 147.
3. Nasongkla N., Bey E., Ren J. et al. // Nano Lett. 2006. V. 6. № 11. P. 2427.
4. Wang A.Z., Langer R., Farokhzad O.C. // Annual Rev. Medicine. 2012. V. 63. P. 185.
5. Pandey N., Mahara K. // Pharma Tutor. 2017. V. 5. № 10. P. 48.
6. Tomalia D., Baker H., Dewald J. et al. // Polym. J. 1985. V. 17. № 1. P. 117.
7. Garg T., Singh O., Arora S., Murthy R. // Intern. J. Pharmaceutical Sci. Rev. Research. 2011. V. 7. № 2. P. 211.
8. Zhang Z., Tsai P.C., Ramezanli T., Michniak-Kohn B.B. // Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology. 2013. V. 5. № 3. P. 205.
9. Calzoni E., Cesaretti A., Polchi A. et al. // J. Functional Biomaterials. 2019. V. 10. № 1. P. 1001004.
10. Soppimath K.S., Aminabhavi T.M., Kulkarni A.R., Rudzinski W.E. // J. Controlled Release. 2000. V. 70. P. 1.
11. Narayanaswamy R., Torchilin V.P. // Molecules. 2019. V. 24. № 3. P. 603.
12. Bennett S.L., Melanson D.A., Torchiana D.F., Wiseman D.M. // J. Cardiac Surgery. 2003. V. 18. № 6. P. 494.
13. Van der Linden H.J., Herber S., Olthuis W., Bergveld P. // Analyst. February. 2003. V. 128. № 4. P. 325.
14. Sung Y., Kim S. // Biomaterials Research. 2019. V. 23. № 1. P. 85.
15. Elizondo E., Moreno E., Cabrera I. et al. // Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 2011. V. 104. P. 1.
16. Campbell P.I. // Cytobios. 1983. V. 37. P. 21.
17. Lombardo D., Kiselev M.A., Caccamo M.T. // J. Nanomaterials. 2019. № 12. P. 1.
18. Donath E., Sukhorukov G.B., Caruso F. et al. // Angewandte Chemie Int. Edition. 1998. V. 37. № 16. P. 2202.
19. Sukhorukov G.B., Donath E., Davis S.A. et al. // Polymers for Advance Technologies. 1998. V. 9. № 10–11. P. 759.
20. Sukhorukov G.B., Antipov A., Voigt A. et al. // Macromolecular Rapid Commun. 2001. V. 22. № 1. P. 44.
21. Khomutov G.B., Kim V.P., Potapenko K. V. et al. // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2017. V. 532. P. 150.
22. Radt B., Smith T.A., Caruso F. // Advanced Materials. 2004. V. 16. № 23–24. P. 2184.
23. Lu Z., Prouty M.D., Guo Z. et al. // Langmuir. 2005. V. 21. № 5. P. 2042.
24. Горин Д.А., Шукин Д.Г., Михайлов А.И. и др. // Письма в ЖТФ. 2006. Т. 32. № 2. С. 45.
25. Gorin D.A., Shchukin D.G., Koksharov Yu.A. et al. // Progress in Biomedical Optics and Imaging. 2007. V. 6536. P. 653604.

26. Гуляев Ю.В., Черепенин В.А., Вдовин В.А. и др. // РЭ. 2015. Т. 60. № 11. С. 1207.
27. Schwendener R.A. Bio-Applications of Nanoparticles / Ed. W.C.W. Chan. N.Y.: Springer Publ. Inc., 2007. P. 117.
28. Amstad E., Kohlbrecher J., Muller E. et al. // Nano Lett. 2011. V. 11. № 4. P. 1664.
29. Гуляев Ю.В., Черепенин В.А., Вдовин В.А. и др. // РЭ. 2015. Т. 60. № 10. С. 1051.
30. Гуляев Ю.В., Черепенин В.А., Вдовин В.А. и др. // РЭ. 2020. Т. 65. № 2. С. 189.
31. Гуляев Ю.В., Черепенин В.А., Таранов И.В. и др. // РЭ. 2016. Т. 61. № 1. С. 61.
32. Khomutov G B., Kim V P., Koksharov YA. et al. // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2017. V. 532. P. 26.
33. Gubin S.P., Gulyaev Yu.V., Khomutov G.B. et al. // Nanotechnology. 2002. V. 13. № 2. P. 185.
34. Кислов В.В., Колесов В.В., Таранов И.В. // РЭ. 2002. Т. 47. № 11. С. 1385.
35. Kislov V.V., Gulyaev Yu.V., Kolesov V.V. et al. // Int. J. Nanoscience. 2004. V. 3. № 1–2. P. 137.
36. Kislov V., Medvedev B., Gulyaev Yu. et al. // Int. J. Nanosci. 2007. V. 6. № 5. P. 373.
37. Кожушнер М.А., Гатин А.К., Гришин М.В. и др. // ФТТ. 2016. Т. 58. № 2. С. 259.
38. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Электродинамика сплошных сред. М.: Физматлит, 2003.
39. Schwan H. P. // Biological Effects and Dosimetry of Nonionizing Radiation. Ed. M. Grandolfo, S. M. Michaelson, A. Rindi. N.-Y.: Plenum Press, 1983. P. 213.
40. Ким В.П., Ермаков А.М., Глуховской Е.Г. и др. // Рос. нанотехнологии. 2014. Т. 9. № 5–6. С. 47.