

ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОТЕХНИКИ И ЭЛЕКТРОНИКИ  
В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 53.097

ДИСТАНЦИОННАЯ ДЕКАПСУЛЯЦИЯ  
НАНОКОМПОЗИТНЫХ ЛИПОСОМ, СОДЕРЖАЩИХ  
ВНЕДРЕННЫЕ ПРОВОДЯЩИЕ НАНОЧАСТИЦЫ,  
ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ИМПУЛЬСНОГО ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ

© 2015 г. Ю. В. Гуляев<sup>1</sup>, В. А. Черепенин<sup>1</sup>, В. А. Вдовин<sup>1</sup>, И. В. Таранов<sup>1</sup>,  
А. А. Ярославов<sup>2</sup>, В. П. Ким<sup>3</sup>, Г. Б. Хомутов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН,  
Российская Федерация, 125009, Москва, ул. Моховая, 11, стр. 7

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,  
Российская Федерация, 119992, Москва, Ленинские горы 1, стр. 3

<sup>3</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,  
Российская Федерация, 119992, Москва, Ленинские горы 1, стр. 2

E-mail: ivt@cplire.ru

Поступила в редакцию 13.05.2015 г.

Представлены результаты по созданию новых чувствительных к внешнему нетепловому электрическому воздействию наноконструктивных гибридных систем для инкапсулирования, адресной доставки и контролируемой декапсуляции доставляемых веществ в водных средах. Основой таких систем являются липосомы, содержащие электронейтральные биогенные липиды, функционализированные проводящими наночастицами и полимерами. Полученные системы исследованы методами просвечивающей электронной микроскопии, атомно-силовой микроскопии, электронного магнитного резонанса, лазерного светорассеяния, электрофореза и кондуктометрии. Найден эффект дистанционной декапсуляции построенных систем путем воздействия коротких (порядка 8 нс) электрических импульсов высокой напряженности (порядка 100 кВ/м). Предложена модель, описывающая механизм взаимодействия наноструктурированных липосом, содержащих на поверхности проводящие наночастицы, с внешним электрическим полем, которое приводит к существенному изменению структуры липосомы. В рамках построенной модели получены оценки критических значений внешнего электрического поля, приводящего к декапсуляции наноконструктивных липосом.

DOI: 10.7868/S0033849415100034

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время важной задачей, обуславливающей дальнейший прогресс в медицине, фармакологии, косметологии, сельском хозяйстве, биотехнологиях и в ряде других областей, является проблема создания эффективных систем для инкапсулирования и адресной доставки лекарств и других биологически активных веществ в заданное место организма, обеспечивающих управляемое постепенное или единовременное высвобождение доставляемых соединений в заданном месте и в определенное время. Разработка таких систем требует решения сложного комплекса взаимосвязанных биологических, химических, физических и нанотехнологических задач и привлекает все больший интерес исследователей в ведущих странах мира. Основные вопросы, которые необходимо решить в рамках этой задачи: как инкапсулировать и “адресно” доставить лекарственный препарат в определен-

ное место (или места) организма на носителе и как обеспечить его контролируемую декапсуляцию. При этом также необходимо учитывать потенциальную токсичность используемых веществ и материалов с целью максимального уменьшения возможных побочных негативных воздействий на организм. В настоящее время разрабатываются и тестируются наноконтейнеры на основе полимеров, в том числе дендримеров, мицелл, липосом, фуллеренов, гидрогелей, а также исследуются возможности их активации и управляемого высвобождения (декапсуляции) инкапсулированных веществ [1–6].

В последнее время благодаря методу послонной полиионной сборки появился новый класс интересных микрообъектов: полиэлектролитные и наноконструктивные полые микрокапсулы [7–9]. Микрокапсулы имеют ряд уникальных свойств (например, стенки микрокапсул могут изменять свою проницаемость при изменении химических

параметров локального окружения или под действием внешних физических воздействий), благодаря которым они могут широко использоваться в медицине, биологии, химии и технологии. Установлена возможность управления проницаемостью оболочки микрокапсул посредством изменения величины рН раствора [10], действия лазерного излучения [11, 12], переменного магнитного поля [13] и СВЧ-воздействия [14, 15]. Дистанционно управляемая целенаправленная адресная доставка лекарственных веществ при помощи нанокompозитных полимерных микрокапсул, чувствительных к импульсному электромагнитному воздействию, позволит существенно повысить эффективность действия лекарственных препаратов и уменьшить при этом их общую концентрацию в организме, что особенно важно для специфических лекарств с выраженной токсичностью (например, медикаментов, применяемых в области лечения онкологических заболеваний).

Полиэлектролитные микрокапсулы имеют, однако, и определенные недостатки, связанные с многостадийной и довольно трудоемкой процедурой их получения, затрудняющей создание технологий их массового производства. Существенные трудности связаны также с капсулированием многих веществ, поскольку полиэлектролитная оболочка этих капсул имеет высокую проницаемость для низкомолекулярных соединений. Вышеуказанных недостатков нет у липидных биомиметических везикул – липосом, широко используемых в модельных биофизических исследованиях и весьма перспективных для биомедицинских применений [16, 17]. Важной отличительной особенностью использования липосом в качестве основы для создания систем капсулирования и адресной доставки лекарств и других соединений является их биосовместимость. Круг веществ, которые могут быть заключены в липосомы, чрезвычайно широк – от неорганических ионов и низкомолекулярных органических соединений до крупных белков и нуклеиновых кислот. Водорастворимые (гидрофильные) лекарственные вещества могут быть заключены во внутреннее водное пространство липосом, а жирорастворимые (гидрофобные) – в бислойную липидную мембрану. Однако традиционно получаемые фосфолипидные липосомы, как правило, характеризуются низкой стабильностью и относительно коротким временем жизни, что ограничивает возможность их практического применения и требует разработки новых эффективных функциональных липосомальных систем [18].

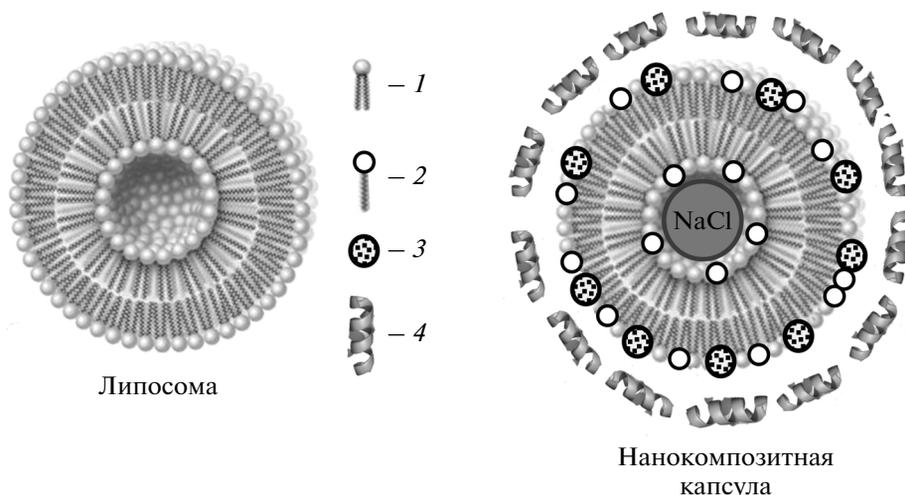
Новые подходы в создании липосомальных препаратов предполагают конструирование липосом, способных к управляемому выходу инкапсулированных веществ: такие липосомы могут подвергаться структурным изменениям в ответ на физико-химические стимулы. Примерами таких

липосом являются термочувствительные липосомы, из которых при гипертермии происходит выход инкапсулированного лекарства, и рН чувствительные липосомы, раскрытие которых происходит в кислой среде [19, 20].

Перспективным подходом к решению задачи управления пространственной локализацией микрореконтейнеров с лекарственными соединениями и их адресной доставки в организме является включение в состав магнитных наночастиц, что открывает возможности дистанционного управления ими при помощи внешнего магнитного поля. Идея целевой доставки терапевтических средств (таких как олигонуклеотиды, белки, лекарственные препараты) при использовании магнитного поля была предложена Виддером в 1978 г. [21]. В настоящее время наиболее широко применяются в биомедицине наночастицы магнитных оксидов железа (в основном магнетита  $Fe_3O_4$ ), что обусловлено их низкой токсичностью, довольно высокой намагниченностью насыщения и стабильностью магнитных характеристик [22–29]. Биомедицинские применения магнитных наночастиц в основном связаны с диагностикой (биосенсоры, контрастные средства для магниторезонансной томографии, маркеры биомолекул, биосепарация и пробоподготовка, исследования молекулярного взаимодействия) и с адресным терапевтическим воздействием (целевая доставка терапевтических молекул, в том числе ДНК, управляемая локальная гипертермия опухолей и др.) [23, 30, 31]. При функционализации липосом наночастицами оксида железа появляется возможность декапсуляции внутреннего содержимого липосом при помощи переменного магнитного поля [32].

В данной работе представлены новые перспективные системы для инкапсулирования, адресной доставки и управляемой декапсуляции различных веществ в водных средах, чувствительных к внешнему нетепловому электромагнитному воздействию. Основу таких систем составляют нанокompозитные коллоидные везикулы и капсулы, представляющие собой гибридные конструкции, содержащие липиды, поверхностно-активные соединения, полимеры (в том числе биополимеры), неорганические наночастицы и другие функциональные компоненты. Представлены также результаты по созданию нанокompозитных микрокапсул, чувствительных к внешнему нетепловому электрическому воздействию, построенных на основе биогенных липидов, новых синтетических функциональных катионных амфифильных молекул, полимеров и наночастиц магнетита.

Предложен механизм, описывающий взаимодействие наноструктурированных липосом, содержащих на поверхности проводящие наночастицы, с внешним нетепловым электрическим полем, который приводит к существенному изме-



**Рис. 1.** Схема строения обычной бислойной фосфолипидной липосомы (слева) и синтезированной в данной работе нанокomпозитных липосомальных микрокапсул (справа) на основе биогенных фосфолипидов, новых синтетических функциональных катионных амфифильных молекул СС, полиэлектролитов и магнитных наночастиц магнетита: 1 – фосфатидилхолин, 2 – стеарилспермин, 3 – наночастица  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , 4 – полиэлектролит (ПСС, ДНК).

нению структуры липосомы. Получены оценки критических значений внешнего электрического поля, приводящего к декапсуляции нанокomпозитных липосом.

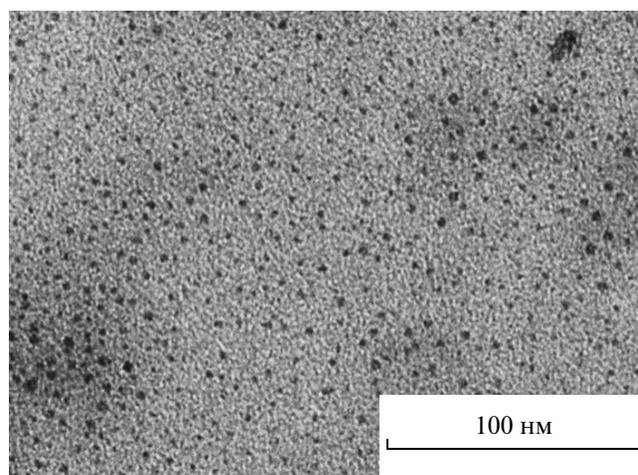
### 1. СОЗДАНИЕ НАНОКОМПОЗИТНЫХ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ КАПСУЛ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСОВ ЛИПИДОВ, ПОЛИМЕРОВ И ПРОВОДЯЩИХ НАНОЧАСТИЦ

В данной работе были синтезированы нанокomпозитные липосомальные системы, схема строения которых представлена на рис. 1.

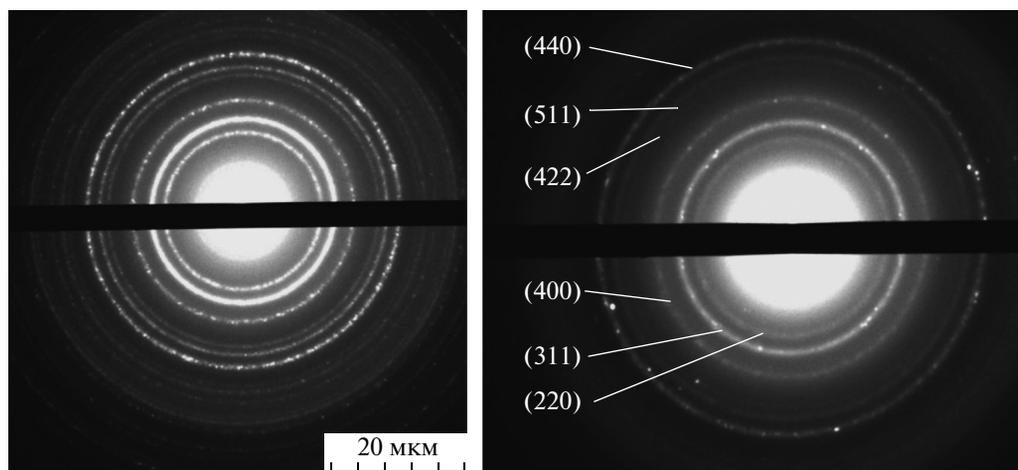
В работе использовали соли  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_2$ , спермин, стеариновую кислоту, фосфатидилхолин фирм Sigma/Aldrich и Fluka. Синтез коллоидных наночастиц магнетита  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  проводили при помощи известного метода, описанного Массартом в [33], и использовании в качестве прекурсоров солей двухвалентного и трехвалентного железа. Далее полученные наночастицы магнетита осаждали магнитным полем постоянного магнита и электростатически стабилизировали водным раствором соляной кислоты ( $\text{pH} = 3.7$ ). Стабилизированные коллоидные наночастицы магнетита обрабатывали ультразвуком в течение 15 мин, в результате был получен стабильный коллоидный раствор наночастиц магнетита. В полученном растворе коллоидных наночастиц магнетита их стабилизация обеспечивалась межчастичным электростатическим отталкиванием наночастиц при отсутствии каких-либо стабилизирующих лигандов. Средний размер наночастиц магнетита в образцах по данным просвечивающей элек-

тронной микроскопии (ПЭМ) составлял 6–8 нм (рис. 2).

Для синтеза липосом использовали растворы фосфатидилхолина и стеарилспермина (СС) в хлороформе. СС – амфифильное соединение, образованное путем связывания стеариновой кислоты и биогенного полиамина спермина амидной связью. Синтез липосом из молекул СС и фосфатидилхолина проводили путем смешивания исходных веществ в хлороформе, количество молекул СС составляло 20–25% от общего числа молекул липосомальной мембраны. Затем раствор высуши-



**Рис. 2.** Характерное электронно-микроскопическое изображение коллоидных наночастиц магнетита  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . Изображение получено методом просвечивающей электронной микроскопии.



**Рис. 3.** Дифрактограммы электронов в образце стандартных коллоидных наночастиц магнетита (слева) и синтезированных в работе наночастиц (справа). Цифрами указаны кристаллографические плоскости кристаллической фазы магнетита, обуславливающих соответствующие рефлекссы.

вали при использовании роторного испарителя, после чего на стенке испарительной колбы образовывалась пленка липида и СС. Дальнейшее добавление к сухой пленке водного раствора ( $pH = 4.5$ ) приводило к образованию многослойных липосом. После этого полученную суспензию обрабатывали в течение 10 мин ультразвуком. Ультразвуковое воздействие необходимо для получения однослойных липосом с меньшими размерами и узкой дисперсностью.

Адсорбцию наночастиц магнетита на липосомы проводили путем добавления 40 мкл полученного раствора наночастиц магнетита и 100 мкл раствора липосом в 800 мкл деионизованной воды с  $pH = 4.5$ . Прочное связывание катионных наночастиц магнетита с липосомами, содержащими СС, обусловлено, по-видимому, образованием координационных связей между ионами железа наночастиц магнетита и аминоклуппами спермина. Эффект образования высокоорганизованных поликомплексов наночастиц магнетита и спермина в объемной водной фазе описан ранее [34]. Аналогичным образом проводили адсорбцию на липосомы молекул полиэлектролита полистиролсульфонат (ПСС) или молекул ДНК. Липосомальные системы, содержащие во внутреннем пространстве везикулы концентрированный раствор NaCl, получали стандартным методом при использовании процедуры диализа.

## 2. ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАНОЧАСТИЦ И НАНОКОМПОЗИТНЫХ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ КАПСУЛ

Для получения электронно-микроскопических изображений использовали просвечиваю-

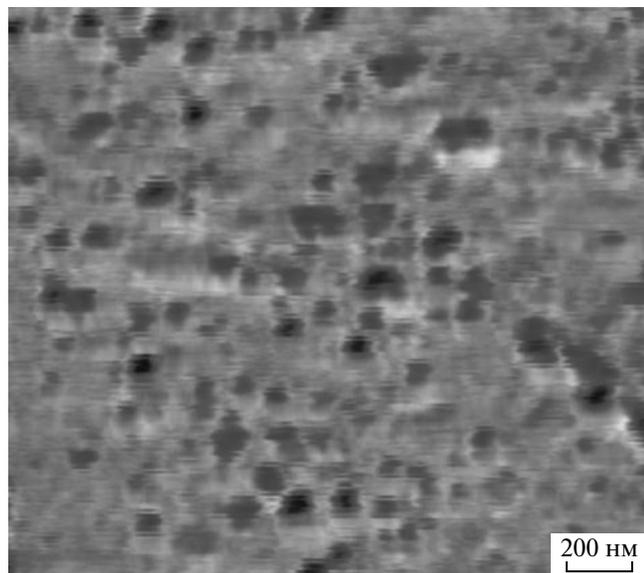
щий электронный микроскоп LEO 912AB фирмы ЮМЕГА (Германия). Образцы для измерений методом ПЭМ получали путем нанесения микрокапель водной суспензии, содержащей исследуемые объекты, на поверхность специальных подложек, выполненных в виде медных сеток (диаметр 3 мм), покрытых ультратонким слоем полимера (формвар) и аморфного углерода.

Методами динамического светорассеяния и электрофореза на установке Brookhaven Instruments Corporation 90 Plus проводили измерения размеров коллоидных частиц.

Образцы для измерений методом сканирующей атомно-силовой микроскопии (АСМ) были приготовлены путем адсорбции липосом и микрокапсул на атомарно-гладкую подложку – свежие сколы слюды. Затем образцы промывали в чистой воде и высушивали. Измерения проводили при использовании сканирующего зондового атомно-силового микроскопа Solver фирмы NTMDT (Россия).

На рис. 2 представлено изображение синтезированных наночастиц, полученное методом ПЭМ. Средний диаметр наночастиц составил 6–8 нм.

С целью установления структуры синтезированных наночастиц при помощи метода ПЭМ были получены картины электронной дифракции на наночастицах. Характерное изображение такой электронограммы представлено на рис. 3. При сравнении экспериментальной дифрактограммы с дифрактограммой эталонного образца наночастиц магнетита наблюдали совпадение положения дифракционных рефлекссов и их интенсивностей, свидетельствующее о том, что полученные наночастицы представляют собой нанофазный магнетит. Поскольку характеристики кристаллической решетки другого магнитного



**Рис. 4.** Топографическое изображение липосом с адсорбированными наночастицами магнетита, полученное методом АСМ.

оксида железа — маггемита  $Fe_2O_3$  — близки к параметрам решетки магнетита, не исключено присутствие в образце примесей магнитной нанофазы маггемита.

Синтезированные липосомы на основе фосфатидилхолина и СС исследовали методом динамического светорассеяния на установке Brookhaven Instruments Corporation 90 Plus. Диаметр синтезированных липосом по данным светорассеяния составлял не более 200 нм.

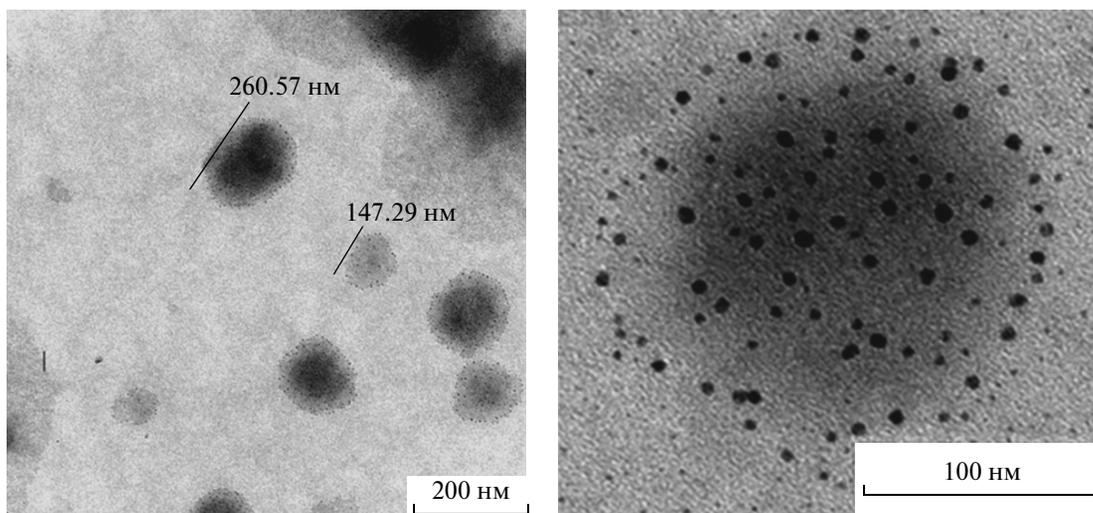
На рис. 4 представлено топографическое изображение таких липосом на поверхности слюды,

полученное методом АСМ. Как видно из рисунка, размеры липосом, определенные методом динамического светорассеяния и при помощи АСМ, довольно хорошо совпадают.

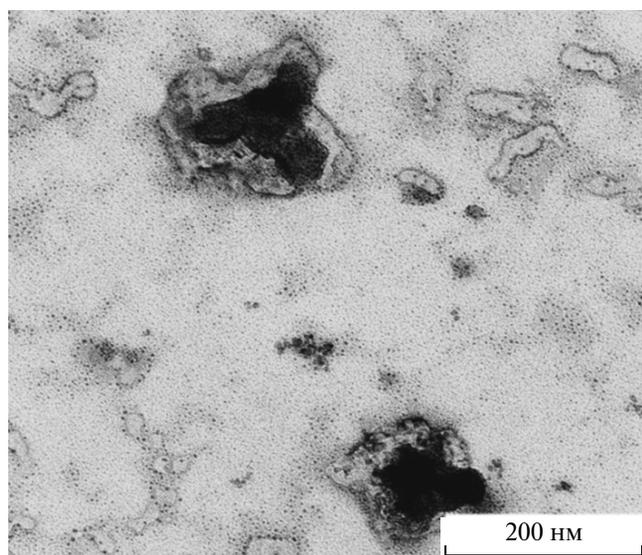
На рис. 5 представлены характерные электронно-микроскопические изображения наноконкомпозитных липосом с адсорбированными наночастицами магнетита. Из рисунка видно, что связанные наночастицы магнетита однородно распределены по поверхности липосом, при этом липосомы имеют квазисферическую форму и размеры около 200 нм, что совпадает с вышеприведенными результатами измерений методом динамического светорассеяния и АСМ.

Было проведено исследование возможности загрузки наноконкомпозитных липосом, образованных молекулами фосфатидилхолина и СС, с адсорбированными наночастицами магнетита модельным низкомолекулярным соединением — раствором NaCl. С этой целью формирование липосом проводили в концентрированном водном растворе соли NaCl с последующим диализом и удалением ионов  $Na^+$  и  $Cl^-$  из объема суспензии. На рис. 6 представлено характерное электронно-микроскопическое изображение полученных липосом, содержащих инкапсулированные кристаллы NaCl. Отчетливо видны кристаллы соли NaCl, окруженные липидной липосомальной мембраной, при этом форма таких липосом искажена и отличается от сферической вследствие образования кристаллов соли во внутрелипосомальном пространстве.

Целостность липосомальной мембраны и эффективность капсулирования оценивали путем измерения проводимости суспензии липосом. Проводимость контрольной суспензии липосом (без соли NaCl) составляла 16.5 мкСм/см, прово-



**Рис. 5.** Электронно-микроскопические изображения липосом с адсорбированными наночастицами магнетита. Слева — изображение липосом с характерными размерами, справа — увеличенное изображение наноконкомпозитной липосомы. Изображения получены методом ПЭМ.



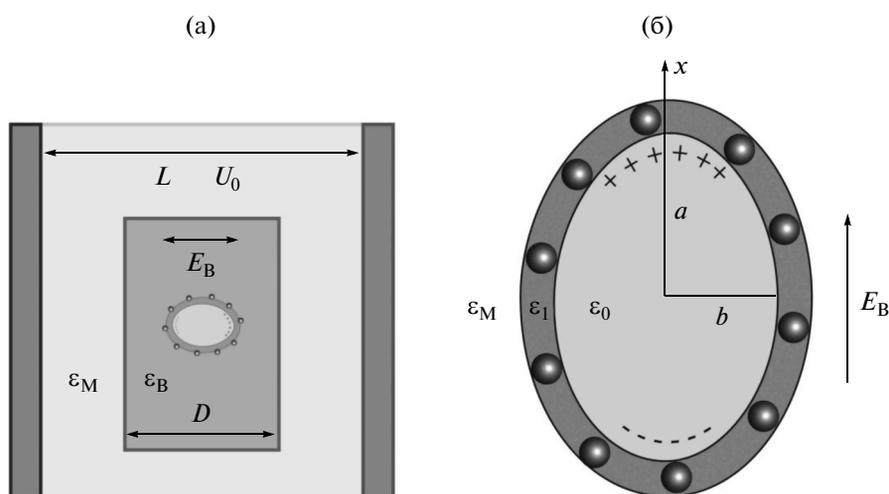
**Рис. 6.** Электронно-микроскопическое изображение нанокomпозитных липосом с адсорбированными наночастицами магнетита, содержащих во внутреннем объеме соль NaCl.

димость суспензии липосом, инкапсулированных раствором соли NaCl, была 16.7 мкСм/см. Разрушение липосомальной мембраны и выход в наружную водную фазу раствора соли NaCl инициировали путем добавления детергента тритон X100. После добавления детергента проводимость суспензии в разных экспериментах возрастала до 100 мкСм/см и более, что свидетельствует об эффективности капсулирования водорастворимых веществ синтезированными липосомами.

### 3. ИМПУЛЬСНОЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ НАНОКОМПОЗИТНЫЕ КАПСУЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ НАНОЧАСТИЦЫ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА

В данной работе проведено исследование возможности дистанционной активации нанокomпозитных липосом путем воздействия на них коротких электромагнитных импульсов высокой напряженности. Воздействие импульсного электрического поля на водную суспензию синтезированных липосомальных капсул со структурой, представленной на рис. 1, осуществлялось следующим образом (рис. 7а). Между плоскими электродами с зазором  $L = 1$  см находилось трансформаторное масло с относительной диэлектрической проницаемостью  $\epsilon_m = 2.2$ . В пространство между электродами был помещен цилиндрический контейнер толщиной  $D = 5$  мм, в котором находилась водная суспензия наноструктурированных липосом с характерным размером  $l \cong 200$  нм. В оболочки липосомальных мембран были иммобилизованы наночастицы магнетита с характерным размером 6 нм, а внутренний объем липосом содержал проводящий раствор соли NaCl. На электроды подавали импульсную длительностью  $\tau = 8$  нс разность потенциалов  $U_0 = 150$  кВ, при этом зазор между электродами составлял 1 см.

Эффект декапсуляции нанокomпозитных липосомальных капсул был зарегистрирован методом ПЭМ. На рис. 8 представлены характерные изображения нанокomпозитных липосом после воздействия на них электромагнитных импульсов, полученные методом ПЭМ. На представленных рисунках видны разрушенные липосомы, фрагменты их мембран, агрегаты наночастиц маг-



**Рис. 7.** Воздействие импульсного электрического поля на нанокomпозитные липосомы: а – схема эксперимента по импульсному воздействию электрического поля, б – поляризация нанокomпозитной липосомы во внешнем электрическом поле.

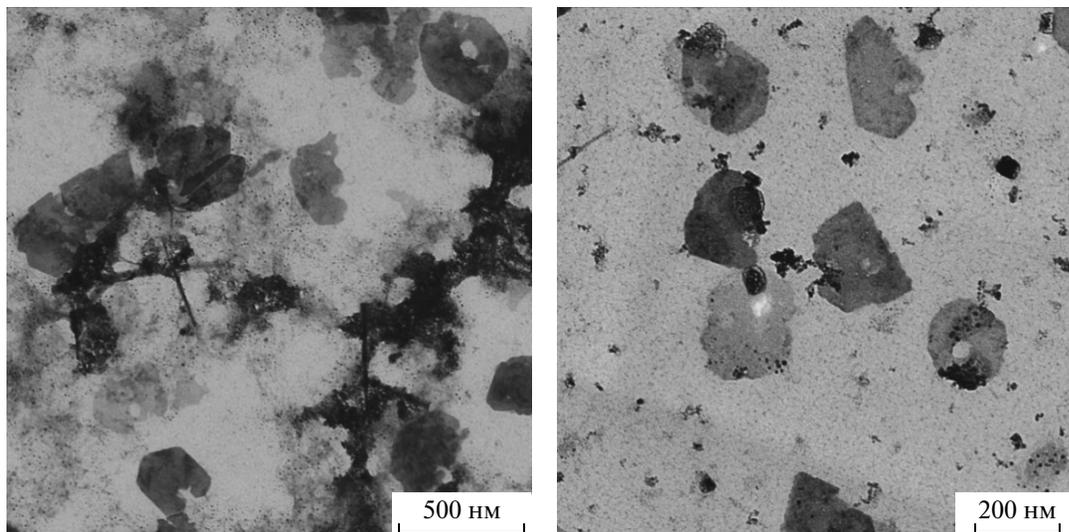


Рис. 8. Электронно-микроскопические изображения суспензии нанокomпозитных липосом после воздействия электромагнитных импульсов. Изображение получено методом ПЭМ.

нетита и характерные кубические кристаллы соли NaCl. Представляют интерес обнаруженные новые объекты, которые образовались в результате высокоэнергетического электромагнитного воздействия – стержнеобразные наноструктуры (вискеры), характерные для оксидов железа, и плоские наноструктуры с отверстиями и четкими границами.

Эффект декапсуляции нанокomпозитных липосомальных капсул также был зарегистрирован методом кондуктометрии. В таблице приведены значения удельной проводимости суспензии нанокomпозитных липосом, содержащих во внутреннем объеме соль NaCl до и после воздействия. Как следует из таблицы, импульсное электрическое воздействие приводит к эффекту декапсуляции нанокomпозитных липосом. При этом эффект декапсуляции, обусловленный внешним импульсным электрическим воздействием, существенно выше для нанокomпозитных липосом, содержащих наночастицы магнетита.

Для исследования возможности нетеплового воздействия импульсного электрического поля на нанокomпозитные липосомальные микрокап-

сулы, содержащие в оболочке адсорбированные наночастицы магнетита, и нахождения критических значений напряженности поля, приводящих к декапсуляции таких структур, рассмотрим следующий механизм взаимодействия липосом с внешним полем.

Рассматриваемый случай удовлетворяет условию квазистационарности электромагнитного поля  $ct \gg l$  ( $c$  – скорость света) [35]. В этом случае для нахождения величины электрического поля  $E_B$ , возникающего в цилиндрическом контейнере, используем решение уравнение Пуассона для диэлектрического цилиндра с диэлектрической проницаемостью воды  $\epsilon_B = 80$ , окруженного диэлектрической средой с диэлектрической проницаемостью  $\epsilon_M = 2.2$ , помещенного во внешнее однородное электрическое поле  $E_M$ , [36]:

$$\begin{cases} \varphi_B = E_B z, \\ \varphi_M = E_M z \left( 1 - \frac{\epsilon_B - \epsilon_M R^2}{\epsilon_B + \epsilon_M \rho^2} \right), \end{cases} \quad (1)$$

Изменение удельной проводимости суспензии нанокomпозитных липосом, обусловленное внешним импульсным электрическим воздействием

Удельная проводимость суспензии липосом, мкСм/см			
Тип воздействия	Липосомы без наночастиц магнетита	Липосомы + наночастицы магнетита	Липосомы + наночастицы магнетита + ПСС
Контроль	30	35	60
Импульсное электрическое воздействие	50	95	115
Тритон X-100	90	98	140

где

$$E_B = \frac{2\varepsilon_M}{\varepsilon_M + \varepsilon_B - (\varepsilon_B - \varepsilon_M)\frac{D^2}{L^2}} \frac{U_0}{L},$$

$$E_M = \frac{\varepsilon_M + \varepsilon_B}{\varepsilon_M + \varepsilon_B - (\varepsilon_B - \varepsilon_M)\frac{D^2}{L^2}} \frac{U_0}{L},$$

$\varphi_B$  – электрический потенциал внутри цилиндра,  $\varphi_M$  – электрический потенциал вне цилиндра,  $E_B$  – напряженность электрического поля внутри цилиндра,  $E_M$  – напряженность внешнего электрического поля,  $R = D/2$  – радиус цилиндра,  $\rho$  – цилиндрическая координата,  $z$  – пространственная координата, перпендикулярная плоскостям электродов.

Учитывая (1), находим, что электрическое поле внутри цилиндрического контейнера однородно и величина его напряженности в проведенном эксперименте составила  $E_B = 6 \times 10^5$  В/м. Таким образом, во время действия электрического импульса водная суспензия нанокompозитных липосом находилась в пространственно однородном внешнем электрическом поле  $E_B$ .

Оболочка используемых в данной работе липосом состояла из двух типов амфифильных молекул фосфатидилхолина и СС, при этом доля молекул СС составляла 20%. Аминогруппы гидрофильной части молекул СС способны протонироваться в водной фазе, приобретая при этом положительный заряд  $q$ , равный по величине заряду электрона. Внутренний объем липосомы является проводящим, поскольку содержит водный раствор соли NaCl. Оболочка липосомы является диэлектриком с диэлектрической проницаемостью

$\varepsilon_1 = 2.7$ . В ее оболочку внедрены проводящие наночастицы магнетита, имеющие форму, близкую к сферической радиусом  $\Delta \cong 3$  нм. Во время действия электрического импульса такой наноструктурированный липосомальный контейнер, окруженный водой, находится во внешнем однородном электрическом поле  $E_0$ . Вследствие действия внешнего электрического поля форма липосомы может изменяться, сохраняя при этом постоянный объем. Допустим, что форма липосомы изменяется от сферической до вытянутого эллипсоида вращения с наибольшей полуосью, параллельной внешнему полю  $\vec{E}_0$ .

Для изучения предела устойчивости описанного липосомального контейнера во внешнем поле рассмотрим задачу о поляризации слоистой эллипсоидальной среды во внешнем однородном электрическом поле. Выберем эллипсоидальную систему координат с началом отсчета в центре липосомы и наибольшей полуосью, параллельной  $\vec{E}_0$ . В этом случае слоистая среда состоит из следующих трех областей (рис. 7б).

Область I – внутреннее пространство вытянутого эллипсоида вращения с диэлектрической проницаемостью  $\varepsilon_0 \rightarrow \infty$ :  $-b^2 < \xi < 0$ ,  $-a^2 < \zeta < -b^2$ ,  $0 < \varphi < 2\pi$ , где  $(\xi, \zeta, \varphi)$  – эллипсоидальные координаты,  $a > b = c$  – полуоси вытянутого эллипсоида вращения.

Область II – эллипсоидальный слой с диэлектрической проницаемостью  $\varepsilon_1$ :  $0 < \xi < \xi_0$ ,  $-a^2 < \zeta < -b^2$ ,  $0 < \varphi < 2\pi$ .

Область III – внешнее пространство эллипсоида с диэлектрической проницаемостью  $\varepsilon_B$ :  $\xi_0 < \xi$ ,  $-a^2 < \zeta < -b^2$ ,  $0 < \varphi < 2\pi$ .

Решение для электрического потенциала  $\Phi = \Phi(\xi, \zeta)$  ищем в виде

$$\Phi = \begin{cases} \Phi_0 = E^{(i)}x, & -b^2 < \xi < 0, \quad -a^2 < \zeta < -b^2, \quad 0 < \varphi < 2\pi, \\ \Phi_1 = E_1x(1 - BJ(\xi)/n), & 0 < \xi < \xi_0, \quad -a^2 < \zeta < -b^2, \quad 0 < \varphi < 2\pi, \\ \Phi_2 = E_2x(1 - AJ(\xi)/n), & \xi_0 < \xi, \quad -a^2 < \zeta < -b^2, \quad 0 < \varphi < 2\pi, \end{cases} \quad (2)$$

где

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

$$n = n_x = J(0) = \frac{1 - e^2}{e^2} \left( \frac{1}{2e} \ln \frac{1+e}{1-e} - 1 \right)$$

– коэффициент деполяризации,  $e = \sqrt{1 - b^2/a^2}$  – эксцентриситет,

$$x = \pm \sqrt{\frac{(\xi + a^2)(\zeta + a^2)}{a^2 - b^2}},$$

$$r = \pm \sqrt{\frac{(\xi + b^2)(\zeta + b^2)}{b^2 - a^2}}.$$

Используя следующие граничные условия: вдали от центра эллипсоида, т.е. при  $R = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2} \rightarrow \infty$  ( $\xi \rightarrow \infty$ ),  $\Phi_2 \rightarrow E_0x$ ;

на границе областей I–II  $\Phi_0(\xi = 0) = \Phi_1(\xi = 0)$ , на границе областей II–III  $\Phi_1(\xi = \xi_0) = \Phi_2(\xi = \xi_0)$ ,  $\varepsilon_0 \frac{\partial \Phi_0}{\partial \xi}(\xi = 0) = \varepsilon_1 \frac{\partial \Phi_1}{\partial \xi}(\xi = 0)$ ;  $\varepsilon_1 \frac{\partial \Phi_1}{\partial \xi}(\xi = \xi_0) = \varepsilon_B \frac{\partial \Phi_2}{\partial \xi}(\xi = \xi_0)$ ,  
находим

$$E_2 = E_0, \quad B = \frac{\varepsilon_0 - \varepsilon_1}{\varepsilon_0 + \varepsilon_1(1/n - 1)}, \quad E^{(i)} = \frac{\varepsilon_1}{n\varepsilon_0 + (1-n)\varepsilon_1} E_1,$$

$$E_1 = \frac{-\frac{2a^2 J(\xi_0)}{n} \varepsilon_B}{\left(1 - \frac{J(\xi_0)}{n}\right) \frac{J(\xi_0)}{n} (\varepsilon_1 - \varepsilon_B) - \frac{2a^2 J(\xi_0)}{n} \left(\varepsilon_1 \frac{J(\xi_0)}{n} + \varepsilon_B \left(1 - \frac{J(\xi_0)}{n}\right)\right)} E_0, \quad (3)$$

$$A = \frac{(\varepsilon_1 - \varepsilon_B) \left(1 - \frac{J(\xi_0)}{n}\right) - \frac{2a^2 J(\xi_0)}{n} \varepsilon_1}{\left(1 - \frac{J(\xi_0)}{n}\right) \frac{J(\xi_0)}{n} (\varepsilon_1 - \varepsilon_B) - \frac{2a^2 J(\xi_0)}{n} \left(\varepsilon_1 \frac{J(\xi_0)}{n} + \varepsilon_B \left(1 - \frac{J(\xi_0)}{n}\right)\right)}.$$

В случае проводящей внутренней области эллипсоида (область I), т.е.  $\varepsilon_0 \rightarrow \infty$ , а также тонкого эллиптического слоя (область II), т.е.  $\xi_0 \ll a^2$ , выражения (3) принимают следующий вид:

$$\hat{E}_1 = \frac{E_1}{n}, \quad (6)$$

где

$$E^{(i)} = \frac{1}{n} \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_0} E_1, \quad E_2 = E_M, \quad B = 1,$$

$$E_1 = \frac{\varepsilon_B}{\varepsilon_1 + 2 \frac{\Delta R}{R} (\varepsilon_B - \varepsilon_1)} E_M, \quad (4)$$

$$A = \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_1 + 2 \frac{\Delta R}{R} (\varepsilon_B - \varepsilon_1)},$$

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

$$E_1 = \frac{\varepsilon_B}{\varepsilon_1 + 2 \frac{\Delta R}{R} (\varepsilon_B - \varepsilon_1)} E_M.$$

Полная энергия системы во внешнем электрическом поле  $U_\Sigma$  является суммой энергий:

$$U_\Sigma = U_k + U_{np} + U_s + U_\Pi, \quad (7)$$

где  $\Delta R$  – толщина эллиптического слоя,  $R$  – радиус шара объемом, равным объему внутренней области эллипсоида, т.е.  $R = \sqrt[3]{ab^2}$ .

где  $U_k$  – энергия проводящей поляризованной внутренней части эллипсоида во внешнем поле,  $U_{np}$  – энергия проводящих поляризованных в локальном поле эллипсоида наночастиц, находящихся в области II,  $U_s$  – энергия протонированных молекул СС с положительным зарядом, находящихся в локальном поле вблизи поверхности внутренней части эллипсоида,  $U_\Pi$  – энергия поверхностного натяжения оболочки липосомы.

Решения (2) и (4) позволяют найти напряженность электрического поля вблизи поверхности внутренней части эллипсоида:  $\vec{E}_1 = \hat{E}_1 \vec{n}_\xi$ , где  $\hat{E}_1 = \frac{1}{h_\xi} \frac{\partial \Phi_1}{\partial \xi}(\xi = 0)$ ,  $h_\xi = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{\xi - \zeta}{R_\xi}} - \text{коэффициент Ла-ме}$ ,  $R_\xi = \sqrt{(\xi + a^2)(\xi + b^2)}$ ,  $\vec{n}_\xi$  – единичный вектор нормали к поверхности, в следующем виде:

Энергию  $U_k$  находим, используя формулу [35, 36]

$$U_k = \lim_{\varepsilon_0 \rightarrow \infty} \frac{1}{8\pi} \int_{V_0} \left(1 - \frac{\varepsilon_0}{\varepsilon_M}\right) E_M E^{(i)} dV. \quad (8)$$

Применяя (2) и (4), получаем

$$U_k = -\frac{E_0^2 R^3}{6n} \frac{\varepsilon_B}{\varepsilon_1 + 2 \frac{\Delta R}{R} (\varepsilon_B - \varepsilon_1)}, \quad (9)$$

которая вблизи полярной области ( $\xi = 0$ ,  $\zeta = -b^2$ ) принимает вид

$$\hat{E}_1 = \frac{b}{aen} \sqrt{\frac{\zeta + a^2}{-\zeta}} E_1, \quad (5)$$

где применено условие постоянства объема эллипсоида  $V_0 = \frac{4\pi}{3}ab^2 = \frac{4\pi}{3}R^3 = \text{const.}$

В локальном поле вблизи поверхности внутренней проводящей части эллипсоида (в области II) находятся сферические проводящие наночастицы радиусом  $\Delta$ . Индивидуальная энергия  $i$ -й наночастицы  $\epsilon_i$  имеет вид

$$\epsilon_i = -\frac{\Delta^3 \hat{E}_1^2}{2}, \quad (10)$$

а полная энергия всех наночастиц  $U_{\text{нч}} = \sum_i^N \epsilon_i$  является суммой индивидуальных энергий  $\epsilon_i$ , где  $N$  – число наночастиц в оболочке липосомы. Заменяя суммирование на интегрирование по поверхности  $\sum_i^N \rightarrow \int \frac{dS}{S_{\text{нч}}}$ , где  $S_{\text{нч}} = S/N$  – площадь, приходящаяся на одну наночастицу,  $S$  – площадь поверхности эллипсоида,  $dS = (\vec{n}_\xi d\vec{S}_\xi) = h_\xi h_\varphi d\xi d\varphi$ ,

$$h_\xi = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{\xi - \zeta}{(\zeta + a^2)(-\zeta - b^2)}},$$

$$h_\varphi = \sqrt{\frac{(\xi + b^2)(\zeta + b^2)}{b^2 - a^2}}$$

– коэффициенты Ламе, получаем

$$U_{\text{нч}} = -\frac{\Delta^3 E_1^2 N 4\pi R^2 (1 - e^2)^{5/6}}{4n^2 S e^3} \times$$

$$\times (\arcsin e - e\sqrt{1 - e^2}), \quad (11)$$

где

$$S = 2\pi R^2 \left[ (1 - e^2)^{1/3} + \frac{\arcsin e}{e(1 - e^2)^{1/6}} \right].$$

Энергия поверхностного натяжения  $U_{\text{п}}$  имеет следующий вид:

$$U_{\text{п}} = \alpha S, \quad (12)$$

где  $\alpha$  – коэффициент поверхностного натяжения оболочки липосомы.

Протонированная молекула СС с электрическим зарядом  $q$ , находящаяся в локальном поле  $\hat{E}_1$  (5) вблизи поверхности внутренней части эллипсоида, имеет энергию

$$\epsilon_S^{(i)}(\zeta) = -qE_M \frac{\Delta R}{R} \frac{2(\epsilon_B - \epsilon_1)}{\epsilon_1 + 2\frac{\Delta R}{R}(\epsilon_B - \epsilon_1)} \frac{\sqrt{\zeta + a^2}}{e},$$

а полная энергия  $U_S = \sum_i \epsilon_S^{(i)}$  является суммой энергий всех молекул СС. Заменяя суммирование на интегрирование по поверхности липосомы  $\sum_i(\dots) \rightarrow \int_S(\dots) \frac{dS}{S_1}$ , где  $S_1$  – площадь поверхности липосомы, приходящаяся на одну молекулу СС, получаем

$$U_S = -\frac{4\pi R^2}{3 S_1 \epsilon_1 + 2\frac{\Delta R}{R}(\epsilon_B - \epsilon_1)} \times$$

$$\times \frac{1 - (1 - e^2)^{3/2}}{e^2 \sqrt{1 - e^2}} qE_M \Delta R. \quad (13)$$

Полная энергия системы (7)  $U_\Sigma = U_\Sigma(e)$  является функцией эксцентриситета  $e$ . Для исследования вопроса о наличии или отсутствии локально устойчивых состояний липосомы во внешнем поле  $E_M$  определим характер зависимости  $U_\Sigma(e)$  от эксцентриситета при малых  $e$ . Для этого разложим  $U_\Sigma(e)$  в ряд с точностью до  $e^4$ :

$$U_\Sigma(e) = U_\Sigma^{(0)} - e^2 U_\Sigma^{(1)} + e^4 U_\Sigma^{(2)}, \quad (14)$$

где

$$U_\Sigma^{(1)} = \frac{E_M^2 R^3}{5} \frac{\epsilon_1}{\epsilon_1 + 2\frac{\Delta R}{R}(\epsilon_B - \epsilon_1)} + \frac{2}{5} \left( \frac{\epsilon_B}{\epsilon_1 + 2\frac{\Delta R}{R}(\epsilon_B - \epsilon_1)} \right)^2 \Delta^3 E_M^2 N + \frac{\pi R^2}{S_1} \frac{\epsilon_B - \epsilon_1}{\epsilon_1 + 2\frac{\Delta R}{R}(\epsilon_B - \epsilon_1)} qE_M \Delta R,$$

$$U_\Sigma^{(2)} = \frac{8\pi}{45} R^2 \alpha - c_1 \left( \frac{\epsilon_B}{\epsilon_1 + 2\frac{\Delta R}{R}(\epsilon_B - \epsilon_1)} \right)^2 \Delta^3 E_M^2 N - c_2 E_M^2 R^3 \frac{\epsilon_B}{\epsilon_1 + 2\frac{\Delta R}{R}(\epsilon_B - \epsilon_1)} - \frac{5\pi R^3}{6 S_1} \frac{\epsilon_B - \epsilon_1}{\epsilon_1 + 2\frac{\Delta R}{R}(\epsilon_B - \epsilon_1)} qE_M \Delta R,$$

$$c_1 = \frac{5353}{33600} \cong 0.159, \quad c_2 = \frac{29}{175} \cong 0.166.$$

Из соотношения (14) видно, что квадратичный по  $e$  член разложения  $U_{\Sigma}(e)$  отрицательный для любых значений  $E_M$ , а член четвертого порядка по  $e$  меняет знак в зависимости от величины  $E_M$ . Локально устойчивое состояние системы существует при  $U_{\Sigma}^{(2)}(E_M) > 0$  и отсутствует при  $U_{\Sigma}^{(2)}(E_M) \leq 0$ . Следовательно, уравнение

$$U_{\Sigma}^{(2)}(E_{кр}) = 0 \quad (15)$$

определяет критическое значение напряженности внешнего электрического поля  $E_{кр}$ , приводящего к потере устойчивости системы. Из соотношений (14) и (15) следует, что при значениях внешнего поля, меньших критического  $E_M < E_{кр}$ , локально устойчивое состояние системы существует, а при значениях внешнего поля, больших критического  $E_M \geq E_{кр}$ , локально устойчивое состояние системы исчезает, т.е. происходит разрушение липосомы.

Уравнение (15) для критического значения внешнего поля имеет следующее решение:

$$E_{кр} = \frac{(E_{кр}^{(0)})^2}{2E_{кр}^{(1)}} (\sqrt{1 + 4(E_{кр}^{(1)}/E_{кр}^{(0)})^2} - 1), \quad (16)$$

где

$$E_{кр}^{(0)} = \left( \frac{280\pi}{261} \frac{1 + 2\frac{\Delta R}{R}(\epsilon_B - \epsilon_1)}{1 + N/N_0} \frac{\alpha}{R} \right)^{1/2}$$

– критическое значение внешнего поля без учета взаимодействия протонированных молекул СС с локальным полем вблизи поверхности эллипсоида ( $U_S = 0$ ),

$$N_0 = c_3 \frac{\epsilon_1 \left( \epsilon_1 + 2\frac{\Delta R}{R}(\epsilon_B - \epsilon_1) \right)}{\epsilon_B^2} \left( \frac{R}{\Delta} \right)^3,$$

$$c_3 = \frac{974400}{936775} \approx 1.04,$$

$$E_{кр}^{(1)} = \frac{16}{75} \frac{\epsilon_1 + 2\frac{\Delta R}{R}(\epsilon_B - \epsilon_1)}{\epsilon_B - \epsilon_1} \frac{\alpha S_1}{q\Delta R}$$

– критическое значение внешнего поля без учета взаимодействия проводящей поляризованной внутренней части эллипсоида с внешним полем ( $U_K = 0$ ) и без учета взаимодействия поляризованных наночастиц с локальным полем вблизи поверхности эллипсоида ( $U_{нч} = 0$ ).

Решение (16) принимает простой вид в частных случаях

$$E_{кр} = \begin{cases} E_{кр}^{(0)} & \text{при } E_{кр}^{(0)} \ll E_{кр}^{(1)}, \\ E_{кр}^{(1)} & \text{при } E_{кр}^{(1)} \ll E_{кр}^{(0)}. \end{cases} \quad (17)$$

Для значений параметров системы в рассматриваемом случае  $\alpha = 25$  дн/см [37],  $S_1 = 150 \text{ \AA}^2$  [37],  $R = 100$  нм,  $\Delta R = 6$  нм,  $\epsilon_1 = 2.7$ ,  $\epsilon_B = 80$  получаем  $E_{кр}^{(0)} = 1.9 \times 10^8$  В/м,  $E_{кр}^{(1)} = 1.3 \times 10^6$  В/м. Следовательно, критическое значение внешнего поля  $E_{кр}$  определяется энергией взаимодействия протонированных молекул СС с локальным полем вблизи поверхности внутренней части эллипсоида, при этом

$$E_{кр} = E_{кр}^{(1)} = \frac{16}{75} \frac{\epsilon_1 + 2\frac{\Delta R}{R}(\epsilon_B - \epsilon_1)}{\epsilon_B - \epsilon_1} \frac{\alpha S_1}{q\Delta R}, \quad (18)$$

а критическая разность потенциалов на мембране липосомы в полярной области в этом случае составляет  $\Phi_{кр}^{(1)} = \frac{32\alpha S_1}{75q} = 99.7$  мВ.

Значение (18) определяет критическое значение внешнего поля, приводящего к разрыву вытянутой поляризованной липосомы. Однако существенный вклад в локальное (вблизи проводящих наночастиц) разрушение оболочки липосомы вносит взаимодействие заряженных протонированных молекул СС с поляризованными наночастицами. Энергия  $\epsilon_{с-нч}$  отдельной молекулы СС, находящейся в локальном поле поляризованной наночастицы, имеет вид

$$\epsilon_{с-нч} = \frac{3\epsilon_B}{\epsilon_1 + 2\frac{\Delta R}{R}(\epsilon_B - \epsilon_1)} qE_M(\Delta R + \Delta). \quad (19)$$

В то же время, доля поверхностной энергии  $\epsilon_{п}$ , приходящейся на одну молекулу СС, равна

$$\epsilon_{п} = \alpha S_2, \quad (20)$$

где  $S_2$  – площадь, занимаемая одной молекулой СС.

Из условия  $\epsilon_{с-нч} = \epsilon_{п}$  равенства энергии взаимодействия протонированной молекулы СС с поляризованной наночастицей и поверхностной энергии, приходящейся на одну молекулу СС, находим критическое значение внешнего поля  $E_{кр}^{(с-нч)}$ , локально разрушающего (вблизи проводящих наночастиц) оболочку липосомы:

$$E_{кр}^{(с-нч)} = \frac{\alpha S_2}{3q(\Delta R + \Delta)} \frac{\epsilon_1 + 2\frac{\Delta R}{R}(\epsilon_B - \epsilon_1)}{\epsilon_B}. \quad (21)$$

Для использованных выше значений параметров рассматриваемой системы и  $S_2 = 30 \text{ \AA}^2$  [37]

критическое значение внешнего поля и разность потенциалов на мембране липосомы  $\Phi_{\text{кр}}^{(c-nч)}$  равны

$$E_{\text{кр}}^{(c-nч)} = 2.6 \times 10^5 \text{ В/м}, \quad \Phi_{\text{кр}}^{(c-nч)} = 20 \text{ мВ.} \quad (22)$$

Следовательно, критическое значение внешнего поля (21), при котором локально разрушается оболочка липосомы вблизи наночастиц, оказывается меньше критического значения внешнего поля (18):  $E_{\text{кр}}^{(c-nч)} < E_{\text{кр}}^{(1)}$ , а их отношение равно

$$\gamma = E_{\text{кр}}^{(1)} / E_{\text{кр}}^{(c-nч)} \cong 5 \quad (23)$$

для параметров рассматриваемой системы.

Таким образом, из соотношения (23) следует, что наличие проводящих наночастиц в оболочке липосомы снижает критическое значение внешнего электрического поля, необходимого для декапсуляции липосомы.

В проведенном эксперименте по декапсуляции нанокompозитных липосом напряженность электрического поля в водной суспензии липосом составила  $E_{\text{м}} = 6 \times 10^5 \text{ В/м}$  и оказалась больше критического значения  $E_{\text{кр}}^{(c-nч)}$  (22), но меньше критического значения  $E_{\text{кр}}^{(1)}$  (18):

$$E_{\text{кр}}^{(1)} > E_{\text{м}} > E_{\text{кр}}^{(c-nч)}. \quad (24)$$

Соотношения (24) для критических значений поля и величины поля, использованной в эксперименте, хорошо согласуются с полученными результатами по декапсуляции нанокompозитных липосом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для создания объектов, чувствительных к внешнему нетепловому электромагнитному воздействию, были синтезированы новые нанокompозитные липосомы, имеющие размеры до 300 нм, из молекул стеарилспермина и фосфатидилхолина. Показана возможность формирования на поверхности нанокompозитных липосом слоев полимеров, существенно увеличивающих стабильность липосом и их устойчивость к внешним воздействиям. Оболочки синтезированных липосом были функционализированы проводящими магнитными наночастицами (магнетита) с характерным размером 6–8 нм. Наличие наночастиц магнетита в оболочке полученных липосом обеспечивает эффективные возможности влияния на изменение структуры таких липосом внешнего нетеплового импульсного электрического воздействия. Для дополнительного контроля эффекта декапсуляции, возникающего вследствие нетеплового импульсного электромагнитного воздействия на полученные нанокompозитные липосомы, в их внутренний объем был помещен раствор NaCl.

Предложен механизм, описывающий взаимодействие наноструктурированных липосом, содержащих на поверхности проводящие наночастицы, с внешним импульсным электрическим полем, который приводит к существенному изменению структуры липосомы. Получены оценки критических значений внешнего электрического поля, приводящего к декапсуляции нанокompозитных липосом. Экспериментально показана возможность декапсуляции полученных нанокompозитных гибридных липосом при помощи коротких биполярных электрических импульсов. Экспериментально продемонстрирован и теоретически описан эффект снижения критических значений напряженностей электрического поля, вызывающих декапсуляцию нанокompозитных гибридных липосом, в результате наличия в их оболочках проводящих наночастиц. Полученные результаты указывают на возможность создания нанокompозитных гибридных липосом и везикул на основе комплексов липидов, полимеров и наночастиц, структура и проницаемость оболочек которых могут изменяться контролируемым образом при помощи нетеплового электромагнитного воздействия. Такие наносистемы могут быть основой для создания новых эффективных средств капсулирования, адресной доставки и управляемой декапсуляции различных веществ в водных средах, перспективных для биомедицинских и других применений.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 14-12-01379).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Freeman A.I., Mayhew E. // *Cancer*. 1986. V. 58. № S2. P. 573.
2. Multifunctional Nanoparticles for Drug Delivery Applications: Imaging, Targeting, and Delivery Series / Eds by Svenson S., Prudhomme R.K. N.Y.: Springer, 2012.
3. Parveen S., Misra R., Sahoo S.K. // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2012. V. 8. № 2. P. 147.
4. Kataoka K., Harada A., Nagasaki Y. // *Advanced Drug Delivery Rev.* 2001. V. 47. № 1. P. 113.
5. Nasongkla N., Bey E., Ren J. et al. // *Nano Lett.* 2006. V. 6. № 11. P. 2427.
6. Wang A.Z., Langer R., Farokhzad O.C. // *Annual Rev. Medicine*. 2012. V. 63. P. 185.
7. Donath E., Sukhorukov G.B., Caruso F. et al. // *Angewandte Chemie Int. Edition*. 1998. V. 37. № 16. P. 2201.
8. Sukhorukov G.B., Donath E., Davis S.A. et al. // *Polymer Advanced Technology*. 1998. V. 9. № 10–11. P. 759.
9. Radtchenko I.L., Sukhorukov G.B., Leporatti S. et al. // *J. Colloid. Interface Sci.* 2000. V. 230. № 2. P. 272.
10. Sukhorukov G.B., Antipov A., Voigt A. et al. // *Macromolecular Rapid Commun.* 2001. V. 22. № 1. P. 44.

11. Skirtach A.G., Antipov A.A., Shchukin D.G., Sukhorukov G.B. // *Langmuir*. 2004. V. 20. № 17. P. 6988.
12. Radt B., Smith T.A., Caruso F. // *Advanced Materials*. 2004. V. 16. № 23–24. P. 2184.
13. Lu Z., Prouty M.D., Guo Z. et al. // *Langmuir*. 2005. V. 21. № 5. P. 2042.
14. Горин Д.А., Шукин Д.Г., Михайлов А.И. и др. // *Письма в ЖТФ*. 2006. Т. 32. № 2. С. 45.
15. Gorin D.A., Shchukin D.G., Koksharov Yu.A. et al. // *Proc. SPIE*. 2007. V. 6536. P. 653604.
16. Schwendener R.A. *Bio-Applications of Nanoparticles* / Ed. by Chan W.C.W. // *Ser. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2007. V. 620. P. 117.
17. Lasic D.D. *Liposomes: from Physics to Applications*. Amsterdam: Elsevier, 1993.
18. Wagner A., Vorauer-Uhl K. // *J. Drug Delivery*. 2011. V. 2011. P. ID 591325.
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. Ranganathan I R., Madanmohan S., Kesavan A. et al. // *Int. J. Nanomedicine*, 2012. V. 7. P. 1043.
21. Widder K.J., Senyei A.E., Scarpelli D.G. // *Experimental Biology and Medicine*. 1978. V. 158. № 2. P. 141.
22. *Nanomaterials for Application in Medicine and Biology* / Eds. by Giersig M., Khomutov G.B. Dordrecht: Springer, 2008.
23. Губин С.П., Кокшаров Ю.А., Хомутов Г.Б., Юрков Г.Ю. // *Успехи химии*. 2005. Т. 74. № 6. С. 539.
24. Amstad E., Textor M., Reimhult E. // *Nanoscale*. 2011. V. 3. № 7. P. 2819.
25. Gupta A.K., Gupta M. // *Biomaterials*. 2005. V. 26. № 18. P. 3995.
26. Berry C., Curtis A. // *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2003. V. 36. № 7. P. R198.
27. Lu A.-H., Salabas E.L., Schuth F. // *Angewandte Chemie Int. Edition*. 2007. V. 46. № 8. P. 1222.
28. Kim J., Kim H.S. // *Angewandte Chemie Int. Edition*. 2008. V. 47. № 44. P. 8438.
29. Gupta A. // *IEEE Trans.* 2004. V. NB-3. № 1. P. 66.
30. Akbarzadeh A., Samiei M., Davaran S. // *Nanoscale Research Lett.* 2012. V. 7. P. 144.
31. Strijkers G.J., Kluza E., Van Tilborg G.A. et al. // *Angiogenesis*. 2010. V. 13. № 2. P. 161.
32. Amstad E., Kohlbrecher J., Muller E. et al. // *Nano Lett.* 2011. V. 11. № 4. P. 1664.
33. Massart R. // *IEEE Trans.* 1981. V. MAG-17. № 2. P. 1247.
34. Khomutov G.B., Koksharov Y.A. *Magnetic Nanoparticles* / Ed. by Gubin S.P. Weinheim: WILEY-VCH. 2009. P. 117.
35. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. *Электродинамика сплошных сред*. М.: Физматлит, 2003.
36. Батыгин В.В., Топтыгин И.Н. *Сб. задач по электродинамике*. М.: НИЦ “Регулярная и хаотическая динамика”, 2002.
37. Ким В.П., Ермаков А.М., Глуховской Е.Г. и др. // *Российские нанотехнологии*. 2014. Т. 9. № 5–6. С. 47.