

02

Волновой диффузионный перенос белка HIF-1 α на СООН-МУНТ и регулирование им кислорода в биоклетках

© Н.Г. Бобенко,¹ В.В. Шунаев,² В.Е. Егорушкин,¹ О.Е. Глухова²

¹ Институт физики прочности и материаловедения СО РАН, 634055 Томск, Россия

² Институт физики, Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, 410012 Саратов, Россия
e-mail: nbobenko@ispms.ru

Поступило в Редакцию 22 декабря 2023 г.

В окончательной редакции 22 декабря 2023 г.

Принято к публикации 22 декабря 2023 г.

Легированные азотом многослойные углеродные нанотрубки, функционализированные карбоксильными группами (СООН-N-МУНТ), успешно используются для доставки различных лекарственных средств, генов и белков. Доставка и контролируемый выход белка HIF-1 α из носителя является важной задачей, так как его недостаток или избыток приводит к развитию гипоксии, онкологических, сердечно-сосудистых и других заболеваний. С использованием метода функционала электронной плотности и метода квантовых уравнений движения проведены моделирование и анализ электронно-энергетических свойств комплекса СООН-N-МУНТ/HIF-1 α , определены структурные условия эффективного прикрепления и доставки белка HIF-1 α , описаны условия волновой диффузии при доставке и регулировании концентрации кислорода белком HIF-1 α в биоклетках. Показано, что основную роль в диффузионной релаксации, регуляции кислорода и возможности доставки лекарств играет гибридизация электронных состояний. Природа волновой диффузии определена гибридизацией группы –ОН белка HIF-1 α и карбоксильной группы СООН-N-МУНТ.

Ключевые слова: углеродные нанотрубки, индуцированный гипоксией фактор HIF-1 α , карбоксильная группа, метод функционала электронной плотности в приближении сильной связи, метод квантовых уравнений движения, волновая диффузия.

DOI: 10.61011/JTF.2024.03.57373.306-23

Введение

Последние десятилетия во всем мире наблюдается рост заболеваний, обусловленных нарушением кислородного обмена в организме человека [1]. Регулировать концентрацию кислорода можно введением белка — фактора, индуцированного гипоксией 1-альфа (HIF-1 α). В 2019 г. была присуждена Нобелевская премия по медицине за открытие механизма регуляции гипоксии белком HIF-1 α . В частности, установлено влияние HIF-1 α на активность генов, которые меняют количество и интенсивность работы митохондрий, перенос и выработку кислорода [2]. Кроме того, HIF-1 α может также выступать переносчиком других лекарственных средств, „мишенью“ при проведении дополнительной химиотерапии при онкологических и других заболеваниях. Над задачей адресной доставки HIF-1 α к отдельным органам, тканям и биоклеткам работают исследователи во всем мире.

Уникальные свойства углеродных нанотрубок (УНТ), такие как высокое отношение поверхности к объему, повышенная прочность, биосовместимость, способность к функционализации и т.д., определяют их перспективность в биомедицине, сфере доставки лекарственных средств, белков и генов [3–5]. УНТ эффективно поглощаются различными типами клеток и уже используются

как переносчики противоопухолевых молекул, противовоспалительных препаратов, остеогенных стероидов дексаметазона и др. [6]. Функционализация поверхности УНТ позволила использовать их для доставки различных генов, таких как плазмидная ДНК, микро-РНК и малая интерферирующая РНК и др. Использование УНТ в качестве носителя биологически активного вещества увеличивает период полувыведения лекарств у людей и облегчает их доставку непосредственно к клеткам-мишеням [7]. УНТ с присоединенными СООН-группами являются многообещающими платформами для доставки многих лекарств, и HIF-1 α , в частности.

В настоящее время предложено несколько способов управления эффективностью загрузки и доставки лекарственных средств в структуры многослойных УНТ (МУНТ): варьирование способов импрегнации лекарственных средств, дополнительное модифицирование поверхности различными функциональными группами и др. Однако, отсутствие в настоящий момент информации о фундаментальных аспектах управления ключевыми механизмами, обеспечивающими применимость МУНТ в качестве носителя лекарственных средств, тормозит разработку систем адресной доставки лекарств на их основе.

Экспериментальных исследований по присоединению HIF-1 α к легированным азотом МУНТ, функционализированных карбоксильными группами (COOH-N-МУНТ) и определения роли карбоксильной функционализации пока не проводилось, однако обнаружено, что добавление siRNA/O УНТ приводит к сильному ингибированию клеточной активности HIF-1 α [8], а добавление окисленных N-ОУНТ — к снижению экспрессии белка HIF-1 α [9]. Увеличение концентрации кислорода, доставляемого в клетки одностенными нанотрубками, также увеличивает число управляемых молекулами HIF-1 α белков, участвующих в апоптозе, аутофагии, выживании и росте клеток [9].

Для скорейшего внедрения систем местной доставки лекарств на основе МУНТ необходимо разобраться в механизме регулирования HIF-1 α концентрации кислорода в организме. Изменения концентрации лекарства, высвобожденного из носителя вследствие обычной диффузии, линейно или экспоненциально зависят от времени [10,11]. Однако экспериментально для белков обнаружена также и волновая кинетика высвобождения лекарств [12]. Механизм волнового диффузионного выхода на настоящий момент не объяснен. В связи с этим целью настоящей работы является определение механизма формирования комплекса COOH-N-МУНТ/HIF-1 α , а также возможность волновой диффузии при доставке и регулирования концентрации кислорода белком HIF-1 α в биоклетках.

1. Методы исследования

Для построения атомных структур рассматриваемых объектов и анализа их электронно-энергетических свойств использовался метод функционала электронной плотности в приближении сильной связи с самосогласованным вычислением заряда SCC DFTB [13]. Метод ранее успешно применялся авторами для моделирования процесса функционализации графена кислородосодержащими группами и оксидами переходных металлов [14,15]. В рамках данного метода полная энергия структуры E_{tot} находится как сумма энергии зонной структуры E_{BS} , энергии отталкивания E_{rep} и энергии самосогласованного заряда E_{SCC} :

$$E_{tot} = E_{BS} + E_{rep} + E_{SCC}. \quad (1)$$

Взаимодействие атомов C, N, O, H описывалось базисным набором параметров 3ob-3-1, разработанным для биологических и органических молекул [16]. Поиск равновесных структур проводился минимизацией полной энергии (1) по координатам атомов методом сопряженных градиентов при электронной температуре 300 К, пока сила, действующая на атом, не превышала $1E^{-4}$ eV/atom. Для расчета зонной структуры использовалось разбиение обратного пространства методом Монкхорста-Пака с сеткой $16 \times 16 \times 1$.

Распределение зарядов на атомах рассчитывалось с помощью процедуры Малликена [17], согласно которой заряд на каждом из Z атомов равен:

$$Z = Z_A - GAP_A, \quad (3)$$

где Z_A — атомное число в Таблице Менделеева, а GAP_A — совокупный заряд на орбиталях, принадлежащих атому A.

Энергия связи E_b между объектами M и N находилась по классической формуле:

$$E_b(M + N) = E(M + N) - E(M) - E(N), \quad (4)$$

где $E(M)$ и $E(N)$ — энергии объектов M и N в изолированном состоянии, $E(M + N)$ — энергия после образования связи.

Метод квантовых уравнений движений использовался для развития теории гибридизации и кинетики деградации системы COOH-N-МУНТ-HIF1 α , определения структурных условий эффективного прикрепления и доставки белка HIF-1 α , путем установления характера химических связей и динамики их изменения. Данный метод используется в теориях химической связи и распада [18].

2. Результаты и обсуждения

2.1. Исследования методом SCC DFTB

Диаметр большинства синтезируемых МУНТ превышает 10 nm, в связи с чем небольшие участки внешних УНТ можно считать плоскими и моделировать монослойным графеном. Элементарная ячейка поверхности карбоксильно функционализированной азотированной COOH-N-МУНТ представляла собой лист графена и была построена на основе экспериментальных данных о структуре, полученных методами XPS, NEXAFS, КР [19] (рис. 1, а). Данная ячейка содержит 6% атомов кислорода, находящихся в карбоксильной и карбонильной группах, один дефект Стоуна-Уэллса, а также один азот замещения. Известно, что такая концентрация кислородосодержащих групп приводит к образованию дальнеупорядоченных структур [19], что обуславливает наличие граничных условий в виде трансляции на бесконечность по двум направлениям L_x и L_y . Для присоединения трех молекул HIF-1 α (C₂₆H₂₉NO₅), обозначенных голубыми атомами на рис. 1, b [20], элементарная ячейка МУНТ (серые атомы) была расширена. Численные эксперименты определили наиболее выгодные места посадки белка. Наибольшая по модулю энергия связи (−0.64 eV) наблюдалась в случае двух водородных связей —ОН белка с элементами —ОН и —О карбоксильной группы МУНТ. При этом длина связи ОН—ОН составила 1.876 Å, ОН—О — 1.936 Å.

На рис. 2 представлены графики плотности электронных состояний (ПЭС) и парциальной ПЭС комплекса COOH-N-МУНТ/HIF-1 α . Уровень Ферми систе-

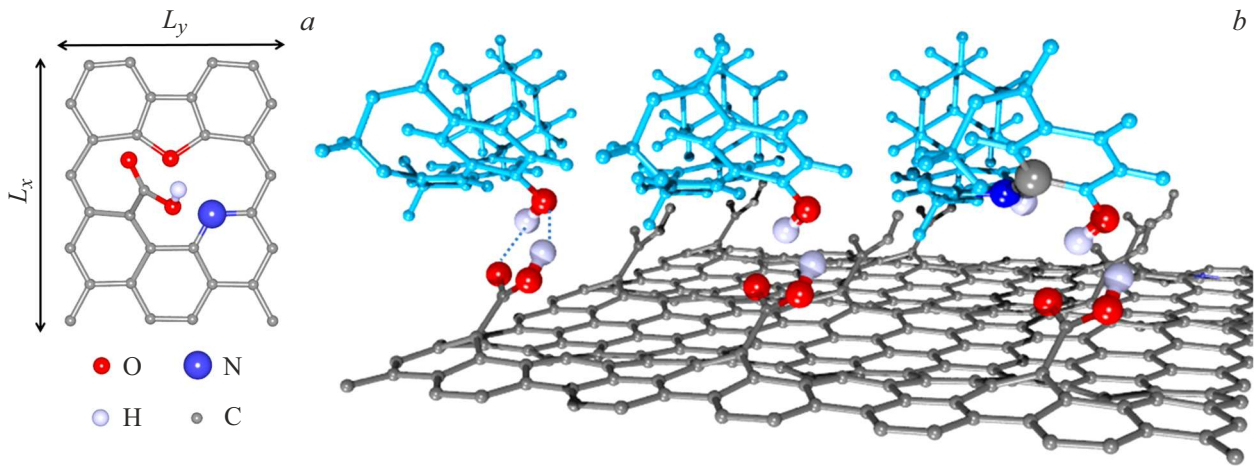


Рис. 1. *a* — элементарная ячейка COOH-N-MUNT; *b* — поверхность COOH-N-MUNT (серые атомы) с присоединенными молекулами белка HIF-1 α (голубые атомы). На правой молекуле белка выделены атомы азота, углерода, водорода, играющие ключевую роль в перераспределении заряда внутри системы.

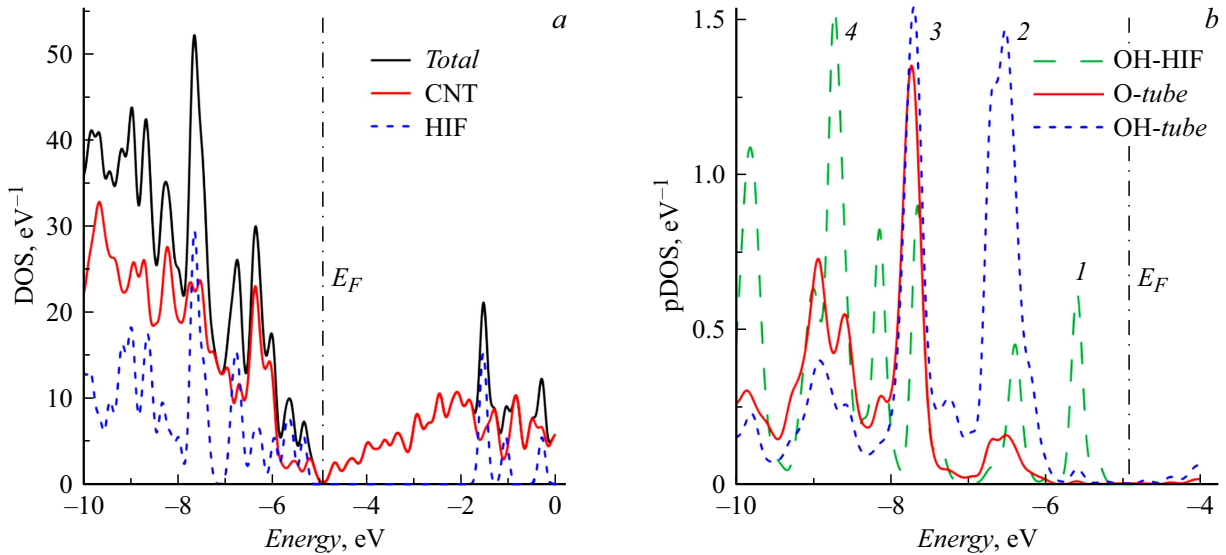


Рис. 2. ПЭС компонентов системы COOH-N-MUNT/HIF-1 α : *a* — полная ПЭС; *b* — парциальная ПЭС.

мы $E_F = -4.73$ eV (уровень Ферми элементарной ячейки COOH-N-MUNT -4.48 eV). Электронные состояния HIF-1 α разделены энергетической щелью ~ 3 eV на фоне общей высокой плотности состояний. Энергетические положения пиков (табл. 1) парциальной ПЭС HIF-1 α и COOH-N-MUNT не совпадают, что свидетельствует об их слабой гибридизации (рис. 2, *a*). Это подтверждают и парциальные ПЭС $-OH$ и $-O$ групп МУНТ и $-OH$ белка, связанных водородной связью: пики 1 и 3 в зоне $-OH$ белка расположены значительно ниже по энергии от пиков 2 и 4 $-OH$ трубки. Пик $-O$ (пик 4) обусловлен второй связью $-OH$ белка с $-O$ карбоксила (рис. 2, *b*).

Проанализируем перенос заряда между белком и карбоксилем на основе табл. 2, иллюстрирующей перераспределение заряда на отдельных атомах после формирования комплекса. Из таблицы следует, что $-OH$

Таблица 1. Положения пиков pDOS HIF-1 α и карбоксила и их энергетические разности (ω)

Номер пика				ω
1	2	3	4	
-5.58 (HIF $-OH$)	-6.60 (tube $-OH$)	-6.39 (HIF $-OH$)	-6.59 (tube $-O$)	1.02 (1–2) 0.20 (3–4)

карбоксила МУНТ отдает $0.01e$ $-OH$ белка. Кислород карбоксила белка забирает весь остальной перетекший заряд: по $0.01e$ от атома C и $-OH$ карбоксила МУНТ, а также от атомов C, N, H — ближайших атомов-доноров белка, указанных на рис. 2. Заметим, что не ближайший

Таблица 2. Перераспределение заряда на отдельных атомах COOH-N-МУНТ и HIF-1 α при образовании связи

HIF-1 α			COOH-N-МУНТ			
ОН	О	С	ОН	N	С	Н
-0.02e	+0.05e	-0.01e	+0.01e	-0.01e	-0.01e	-0.01e

Примечание*: Приведенные в таблице атомы выделены на рис. 1, b

атом углерода, связанный с атомом О-белка, передает заряд, а именно атом С, выделенный на рис. 1, b. Это может быть связано с влиянием атома N, увеличивающего заряд близлежащего к нему атома С, который и передает заряд атома О из карбоксила.

2.2. Исследования методом квантовых уравнений движения

Проведенные расчеты показывают, что во всех процессах функционализации и образования связи основную роль играет гибридизация и перенос заряда. Рассмотрим динамику гибридизации, используя метод квантовых уравнений движения.

Рассмотрим взаимодействие молекулы HIF-1 α с функционализированной нанотрубкой, приводящее к образованию новых химических связей. Эти процессы связаны с гибридизацией электронов белка и карбоксильного комплекса и могут быть исследованы в рамках стандартного гамильтониана в представлении вторичного квантования (для одной спиновой подзоны):

$$H = \sum_l \varepsilon_l c_l^\dagger c_l + \sum_n \varepsilon_n a_n^\dagger a_n + \sum_{e,n} V_{en} (c_l^\dagger a_n + a_n^\dagger c_l), \quad (5)$$

где $c_l^\dagger (c_l)$, $a_n^\dagger (a_n)$ — операторы рождения и уничтожения электронов белка и карбоксильной группы в представлении Ванье, ε_l , ε_n — энергии электронов относительно уровня Ферми, V_{ln} — матричные элементы гибридизации, n , l определяют положение атомов. Запишем уравнение движения

$$\dot{c}_l^\dagger = i[Hc_l^\dagger], \quad \dot{a}_n^\dagger = i[Ha_n^\dagger], \quad (6)$$

где [...] — коммутаторы. Выполняя простые преобразования, получаем следующую систему уравнений:

$$\ddot{c}_l + \gamma \dot{c}_l + \sum_n |V_{ln}|^2 c_l^\dagger = \sum_n V_{ln} \omega_{ln} e^{-\omega_{ln} t} a_n^\dagger, \quad (7)$$

$$\ddot{a}_n^\dagger + \sum_k |V_{kn}|^2 a_n^\dagger = \sum_k (\omega_{kn} - i\gamma) e^{\omega_{kn} t} c_k^\dagger, \quad (8)$$

где $\omega_{ln} = \varepsilon_l - \varepsilon_n$ (в единицах), γ — затухание моды c_l^\dagger вследствие гибридизации. Эти два процесса представляют собой два связанных колебательных процесса, где V и ω играют роли собственных и вынужденных частот соответственно.

Чтобы найти решение уравнения (8) с двухмодовой аппроксимацией в виде $a_n^\dagger = \rho e^{i\omega t}$, выразим a_n^\dagger из уравнения (8) и подставим в уравнение (7):

$$\ddot{c}_l^\dagger + \gamma \dot{c}_l^\dagger + V^2 \frac{V^2 + i\gamma\omega}{V^2 - \omega^2} c_l^\dagger = 0, \quad (9)$$

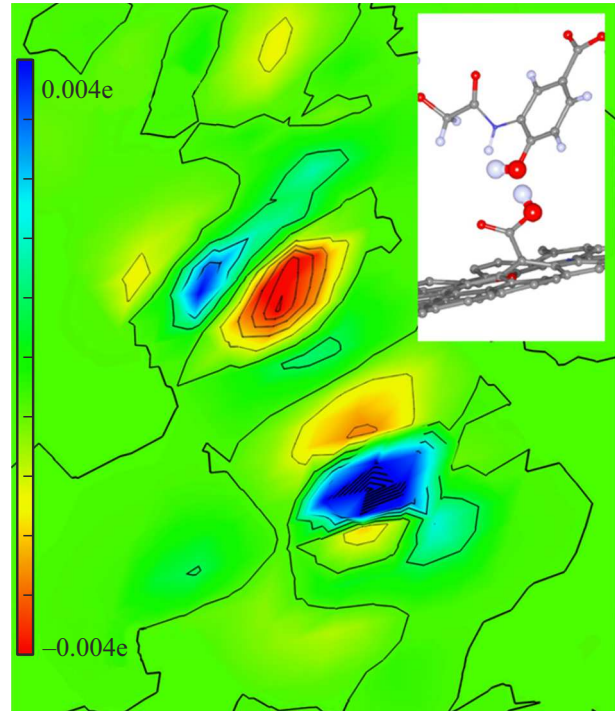


Рис. 3. Распределение электронной плотности вблизи связи COOH-N-МУНТ и HIF-1 α . Пространственное расположение атомов, для которых показано распределение электронной плотности, приведено на вставке.

где $V \equiv V_{ln}$, $\omega \equiv \omega_{ln}$. Это уравнение описывает реактивное (колебательное) и релаксационное движения в терминах средних значений. Как по форме, так и по содержанию уравнение (9) идентично феноменологическому уравнению движения для флуктуаций „параметра порядка“ [21] для электронной плотности c_l^\dagger молекулы. Следовательно, коэффициент перед c_l^\dagger в уравнении (9) является обратной восприимчивостью (χ^{-1}) в данном состоянии системы. Как известно, значение χ^{-1} соответствует квадрату частоты Ω^2 динамической моды молекулы [21].

Если $V > \omega$, $\Omega^2 = \frac{V^4 + i\gamma V^2}{V^2 - \omega^2}$, то значения V , ω и их отношение определяют химическую активность поверхности по отношению к колебательному поведению молекулы.

Но помимо случая $V > \omega$, который соответствует расположению молекулы вблизи поверхности, существует возможность состояния $\omega > V$, когда белок находится далеко от поверхности. Здесь гибридизация и перенос заряда малы. Для иллюстрации вышесказанного приведено распределение электронной плотности на рис. 3.

Для этих состояний гибридизации γ малы (рис. 3) и

$$\Omega = i \frac{V^2}{\sqrt{\omega^2 - V^2}}. \quad (10)$$

Уравнение (10) представляет собой релаксационную, диффузионную моду, и молекула движется в гидродинамическом режиме, где ее плотность колеба-

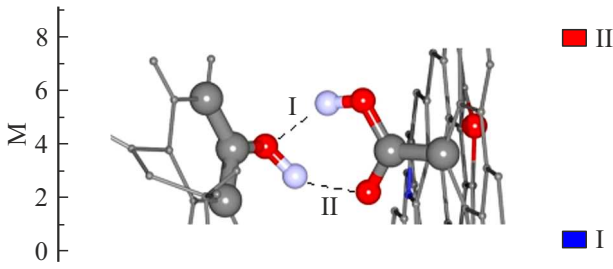


Рис. 4. Возможности выхода HIF-1α с поверхности COOH-N-МУНТ, обусловленные OH-OH (I) и OH-O (II) связями.

ния $\delta n \sim e^{i(\Omega t - \vec{q} \vec{r})}$ с $\Omega = iDq^2$ [22]. Таким образом, $\delta n \sim e^{-t/\tau}$, $\frac{1}{\tau} = Dq^2$ (D — коэффициент диффузии). Согласно уравнению (10):

$$D = \frac{V^2}{q^2 \sqrt{\omega^2 - V^2}}. \tag{11}$$

Поведение молекулы в этом состоянии является волнообразной диффузией, при которой плотность переносится из областей с избытком в области с дефицитом плотности белков на расстоянии длины волны $\lambda \sim \frac{2\pi}{q}$ (q — вектор рядом с K -точкой зоны Бриллюэна). Коэффициент диффузии D зависит только от V , ω и их отношения. Если $V \rightarrow \omega$, то коэффициент D растет. Способность белка к диффузии, связанная с карбоксильными комплексами, и высвобождение лекарственного средства также повышаются. В моделях диффузионного контроля [23] соотношение между числом высвобожденного белка M_1 и M_2 за время t имеет вид

$$\frac{M_2}{M_1} = \frac{D_2^2}{D_1^2} = \left(\frac{V_2}{V_1}\right)^4 \frac{(\omega_1^2 - V_1^2)}{(\omega_2^2 - V_2^2)}. \tag{12}$$

В случае $\omega \gg V$ и $V_2 \sim V_1$:

$$M_2 \sim M_1 \frac{\omega_1^2}{\omega_2^2}, \tag{13}$$

где M_2 — высвобождение за время t_2 , M_1 — высвобождение за время t_1 . Поскольку ω зависит от концентрации белка (c), мы можем вычислить $M_2(c)$, меняя ω в зависимости от концентрации и принимая $M_1 = 1$ (рис. 4).

При гибридизации HIF-1α молекулы с карбоксилем при 6% кислорода возникает две связи (вставка на рис. 3) и соответственно две величины ω : ω_{12} и ω_{34} (табл. 1). Величина ω_{12} относится к связи OH-OH, а ω_{34} — к связи OH-O. Величина ω_{34} , соответствующая связи OH-O, оказывается значительно меньше ω_{12} . Это приводит к двум возможностям изменения выхода белка (рис. 4). Первая возможность при соответствует понижению M с ростом концентрации (13), а вторая, при ω_{34} — его росту (13). Первый выход возможен при небольших количествах кислорода, а второй — при его избытке. Так как поведение молекул и возможный выход

определяется только связью группы –OH молекулы HIF-1α с –OH и –O карбоксила, то избыток кислорода может быть обусловлен и другими обстоятельствами, например, при связи HIF-1α с –O и –OH клетки (гипоксия, онкологические заболевания и др.). В этом случае поведение M определяет механизм регулирования взаимосвязи HIF-1α с кислородом в клетках: при недостатке кислорода (связь OH-OH) выход HIF-1α из клетки почти не изменен с ростом концентрации, а при избытке (связь OH-O) — выход увеличивается. Именно такой эффект наблюдается экспериментально [2].

Заключение

В работе проведено исследование взаимодействия белков HIF-1α с МУНТ, функционализированными карбоксильными группами. В результате серии квантово-механических расчетов определены оптимальные места посадки белковых структур, а также основной тип связи (водородная). Рассчитано перераспределение зарядов между атомами белка и COOH-N-МУНТ, развита теория гибридизации и кинетики деградации системы COOH-N-МУНТ-HIF1α. Показано, что волновой диффузионный механизм и возможность регулирования концентрации кислорода определяется особенностями электронной структуры, гибридизацией и химической связи HIF-1α и COOH-N-МУНТ. При этом в зависимости от избытка или недостатка кислорода гидроксильная группа HIF-1α образует химические связи либо с гидроксильной (OH-C), либо карбонильной OH-(O=C) группами соответственно. Формирование преимущественно связей одного или другого вида между HIF-1α и кислородсодержащими группами может быть ответственным за возникающие в биоклетках гипоксию или нормоксию.

Финансирование работы

Работа Н.Г. Бобенко и В.Е. Егорушкина выполнена в рамках государственного задания ИФПМ СО РАН, тема номер FWRW-2022-0002. Работа В.В. Шунаева и О.Е. Глухой выполненна при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках выполнения государственного задания (проект № FSRR-2023-0008).

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

[1] M. Nakane. J. Intensive Care, **8**, 95 (2020). DOI: 10.1186/s40560-020-00505-9
 [2] Z. Qing, Y. Qin, Y. Haifeng, W. Wenyi. Genes. Dis., **6** (4), 328 (2019). DOI: 10.1016/j.gendis.2019.10.006
 [3] H. Zare, S. Ahmadi, A. Ghasemi, M. Ghanbari. Int. J. Nanomed, **16**, 1681 (2021). DOI: 10.2147/IJN.S299448

- [4] R. Jha, A. Singh, P.K. Sharma, N.K. Fuloria. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **58**, 101811 (2020). DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101811
- [5] M. Darroudi, S.E. Nazari, P. Kesharwani, M. Rezayi, M. Khazaaci, A. Sahebkar. *Emerging Applications of Carbon Nanotubes in Drug and Gene Delivery* (Elsevier Ltd., 2023)
- [6] A.K. Mehata, A. Setia, Vikas, A.K. Malik, R. Hassani, H.G. Dailah, H.A. Alhazmi, A.A. Albarraq, S. Mohan, M.S. Muthu. *Pharmaceutics*, **15**, 722 (2023). DOI: 10.3390/pharmaceutics15030722
- [7] B.O. Murjani, P.S. Kadu, M. Bansod, S.S. Vaidya, M.D. Yadav. *Carbon Lett.*, **32**, 1207 (2022). DOI: 10.1007/s42823-022-00364-4
- [8] G. Bartholomeusz, P. Cherukuri, J. Kingston, L. Cognet, R. Lemos, T.K. Leeuw, L. Gumbiner-Russo, R.B. Weisman, G. Powis. *Nano Res.*, **2**, 279 (2009). DOI: 10.1007/s12274-009-9026-7
- [9] Y. Wang, C. Wang, Y. Jia, X. Cheng, Q. Lin, M. Zhu, Y. Lu, L. Ding, Z. Weng, K. Wu. *PLoS ONE*, **9**, e104209 (2014). DOI: 10.1371/journal.pone.0104209
- [10] D. Chudoba, M. Jażdżewska, K. Łudzik, S. Wołoszczuk, E. Juszyńska-Gałązka, M. Kościński. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 12003 (2021). DOI: 10.3390/ijms222112003
- [11] J.M. Tan, S. Bullo, S. Fakurazi, M.Z. Hussein. *Sci. Rep.*, **10**, 16941 (2020). DOI: 10.1038/s41598-020-73963-8
- [12] K.A. Prosolov, E.G. Komarova, E.A. Kazantseva, A.S. Lozhkomoev, S.O. Kazantsev, O.V. Bakina, M.V. Mishina, A.P. Zima, S.V. Krivoshechekov, I.A. Khlusov, Y.P. Sharkeev. *Materials*, **15**, 4643 (2022). DOI: 10.3390/ma15134643
- [13] M. Elstner, D. Porezag, G. Jungnickel, J. Elsner, M. Haugk, Th. Frauenheim, S. Suhai, G. Seifert. *Phys. Rev. B*, **58**, 7260 (1998). DOI: 10.1103/PhysRevB.58.7260
- [14] V. Shunaev, O. Glukhova. *Lubricants*, **10** (5), 79 (2022). DOI: 10.3390/lubricants10050079
- [15] V.V. Shunaev, O.E. Glukhova. *Membranes*, **11** (8), 642 (2021). DOI: 10.3390/membranes11080642
- [16] M. Gaus, A. Goez, M. Elstner. *Chem. Theory Comput.*, **9** (1), 338 (2012). DOI: 10.1021/ct300849w
- [17] R.S. Mulliken. *J. Chem. Phys.*, **23**, 1833 (1995). DOI: 10.1063/1.1740588
- [18] А.И. Базь, Я.Б.А. Зельдович, А.М. Переломов. *Рассеяние, реакции и распады в нерелятивистской квантовой механике* (Наука, М., 1971)
- [19] A.A. Belosludtseva, N.G. Bobenko, V.E. Egorushkin, P.M. Korusenko, N.V. Melnikova, S.N. Nesov. *Synth. Met.*, **280**, 116866 (2021). DOI: 10.1016/j.synthmet.2021.116866
- [20] Электронный ресурс. *National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 16124726*. Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/lw6> (Accessed Nov. 25, 2022)
- [21] E.M. Lifshitz, L.P. Pitaevskii. *Physical Kinetics* (Pergamon, London, UK, 1981)
- [22] D. Forster. *Hydrodynamic Fluctuations, Broken Symmetry, and Correlation Functions* (CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2018)
- [23] Y. Fu, W.J. Kao. *Expert Opin Drug Deliv.*, **7**, 429 (2010). DOI: 10.1517/17425241003602259