14

Моделирование динамики магнитных наночастиц в оболочке полиэлектролитных капсул в низкочастотном магнитном поле

© И.А. Бурмистров,[1] С.Л. Грибановский,[2] Д.Б. Трушина[1]

[1] Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова Курчатовского комплекса кристаллографии и фотоники НИЦ „Курчатовский институт“
119333 Москва, Россия
[2] Научно-образовательный центр „Наноматериалы и нанотехнологии“
Тамбовского государственного университета им. Г.Р. Державина,
392000 Тамбов, Россия
e-mail: burmiivan@gmail.com

Поступило в Редакцию 4 сентября 2024 г.
В окончательной редакции 24 февраля 2025 г.
Принято к публикации 26 февраля 2025 г.

Проведено численное моделирование вращения однодоменной магнитной наночастицы в оболочке полиэлектролитной капсулы под действием низкочастотного магнитного поля. Продемонстрирована возможность резонансного увеличения амплитуды вращения магнитных наночастиц в рассматриваемой системе. По результатам моделирования определено, что импульсные режимы воздействия низкочастотного магнитного поля являются более перспективными для контролируемого высвобождения инкапсулируемых веществ, происходящего в результате механической деформации полиэлектролитной оболочки со встроенными в нее магнитными наночастицами.

Ключевые слова: магнитные наночастицы, полиэлектролитные капсулы, низкочастотное магнитное поле, управление проницаемостью оболочек, импульсное магнитное поле.

DOI: 10.61011/JTF.2025.06.60473.268-24

Введение

Разработка систем адресной доставки лекарств может значительно повысить эффективность, безопасность и удобство введения лекарств для пациентов. Микро- и наносистемы являются перспективной платформой для адресной доставки лекарств [1–3].

Полиэлектролитные капсулы (ПЭК) являются достаточно универсальными и многофункциональными носителями для адресной доставки лекарств [4,5]. Благодаря широким возможностям к функционализации оболочки ПЭК возможно получение носителей, чувствительных к различным физическим воздействиям: температура [6,7], ультразвук [8], лазерное излучение [9], магнитное поле [10,11]. Придание чувствительности может использоваться для управления высвобождением лекарства из ПЭК.

Текущий фокус исследований смещается от повышения накопления носителей лекарств в заданной области организма в сторону контролируемого локального высвобождения веществ [2,12]. Контроль высвобождения лекарств из носителей играет ключевую роль в оптимизации эффективности терапевтических систем. Невозможность точно регулировать параметры высвобождения может привести к недостаточной концентрации активного вещества в целевой области или к его избыточному высвобождению, что может вызвать токсические эффекты [13]. Контролируемое высвобождение лекарств за счет внешних стимулов позволяет более эффективно воздействовать на терапевтическую цель за счет локального поддержания концентрации лекарства в терапевтическом окне [14]. Моделирование воздействия различных параметров носителей на процесс высвобождения позволяет лучше понять, как эти факторы могут быть настроены для достижения нужной скорости и объема высвобождающегося лекарственного вещества, что критично для повышения эффективности и безопасности терапии.

1. Механизмы высвобождения

Существуют различные механизмы высвобождения веществ из ПЭК. К основным механизмам высвобождения веществ из капсул относят диффузию веществ по градиенту концентрации, эрозию оболочки (вымывание полимера из комплекса), химическое разрушение оболочки (протеолитическое расщепление полимеров оболочки, гидролиз полимеров и др.), разрыв оболочки под действием внутреннего давления (в том числе осмос), изменение фазового состояния оболочки, изменение пористости оболочки [15,16]. Эти механизмы можно разделить на неразрушающие структуру микрокапсул (диффузия, изменение пористости оболочки) и разрушающие (эрозия, гидролиз, изменение фазового состояния, высвобождение за счет осмоса). Особый интерес представляют неразрушающие механизмы высвобождения, которыми можно управлять дистанционно.

1.1. Изменение пористости

Изменение пористости оболочки для контролируемого высвобождения основано на температурной чувствительности полимеров. Например, для капсул на основе поли(N-изопропилакриламида) при температуре ниже нижней критической, составляющей около 32 °C, линейные цепи набухают и закрывают просвет пор в оболочках, уменьшая диффузию. При увеличении температуры полимеры с разной температурной чувствительностью могут в различной степени изменять конформацию. Это приводит к увеличению размеров пор в оболочке микрокапсул. За счет этого увеличивается проницаемость оболочки [17]. Изменение температуры оболочки микрокапсул может достигаться как за счет нагрева всего объема, в котором находятся микрокапсулы [18], так и за счет локального нагрева оболочки, например, при помощи лазерного излучения [19].

1.2. Диффузионный механизм

Диффузионный механизм высвобождения основан на разнице концентраций инкапсулированного вещества между внешним окружением и внутренним объемом микрокапсул. На диффузию веществ сквозь оболочку влияет толщина оболочки [20], молекулярная масса инкапсулированного вещества [21,22], скорость диффузии инкапсулированного вещества во внешней среде с поверхности микрокапсулы [23] и т.д.

Контролируемое дистанционное изменение проницаемости оболочки микрокапсулы, приводящее к изменению скорости диффузии, может быть достигнуто посредством нагрева [24] или механических деформаций [6,25].

Одним из перспективных методов создания механических деформаций в локальном объеме является использование магнитного поля. В этом случае механические деформации возникают за счет трансформации энергии низкочастотного магнитного поля (НЧМП) в механическое вращение магнитных наночастиц (МНЧ), встроенных в оболочку. При этом ориентация магнитного момента МНЧ под действием НЧМП изменяется за счет вращения самой частицы [27]. Данный механизм взаимодействия между МНЧ и НЧМП называется броуновской релаксацией.

1.3. МНЧ в качестве локальных медиаторов механических деформаций

Обширный теоретический анализ динамики вращения МНЧ под действием НЧМП для создания механических деформаций представлен в работах Ю.И. Головина и соавторов. В работах было проанализировано влияние параметров МНЧ (размер магнитного ядра, магнитный момент и т.д.) и упругих характеристик макромолекул на силу и величину деформации, возникающую в системе МНЧ–макромолекула–МНЧ при приложении НЧМП [28]. Было показано, что в системах МНЧ–макромолекула–МНЧ, находящихся в водной среде, вязкие и упругие силы не оказывают существенного влияния при частотах НЧМП ниже $\sim 10^4$ Hz. Показана принципиальная возможность при правильном подборе параметров системы получить силы, прикладываемые к макромолекуле, достаточные для изменения топологии ее активных центров и вторичной/третичной структуры. Показано, что в переменном магнитном поле с индукцией 0.1–1 T и круговой частотой $\leq 10^4\,\mathrm{s}^{-1}$ в макромолекулах можно индуцировать силы до нескольких сотен pN и вызывать абсолютную деформацию до нескольких десятков nm, развивая напряжения сжатия и сдвига до 10^8 Pa [28–30].

Ю.И. Головин и соавторы теоретически обосновали, что применение анизотропных МНЧ является более перспективным по сравнению с применением сферических МНЧ, так как позволяет достигать более сильных деформаций при аналогичных параметрах НЧМП [31].

В недавнем обзоре Cecile Naud и др. отмечается большой рост количества работ, в которых МНЧ используются в качестве локальных медиаторов механических деформаций для терапии рака [32]. В ряде работ, не вошедших в этот обзор, экспериментально показана возможность применения МНЧ в качестве локальных медиаторов механических деформаций. Было показано, что достигаемых сил достаточно, чтобы модулировать активность фермента [33], активировать ионные каналы и нарушать целостность клеточной мембраны [34], вызывать диссоциацию комплементарных цепей коротких дуплексов ДНК [35], индуцировать смерть опухолеассоциированных фибробластов, повреждая их лизосомы [36], контролировать дифференцировку и миграцию клеток в тканях в условиях *in vivo* [37]. Магнитные микродиски способны не только нарушать целостность клеточной мембраны, но и запускать апоптоз раковых клеток в условиях *in vitro* в результате воздействия НЧМП с частотой несколько десятков герц в течение 10 min [38]. В условиях *in vivo* апоптоз раковых клеток достигается за счет использования сферических МНЧ с помощью адресного воздействия на рецептор DR4 [39]. Была показана возможность управления экспрессией белка-лиганда, связанного с кубическими суперпарамагнитными наночастицами оксидов железа при 30-минутном воздействии НЧМП с частотой 50 Hz [40]. Помимо этого, в недавних работах продемонстрирована возможность управления активностью энзимов при помощи импульсных режимов НЧМП (1 s/0.3 s и 1 min/30 s длительности импульса/паузы соответственно) [41,42].

В ряде работ напрямую было показано, что воздействие НЧМП на МНЧ не приводит к существенному разогреву среды [43,44]. Под воздействием НЧМП не снижается активность иммобилизованных на МНЧ ферментов [41], не уменьшается жизнеспособность клеток с интернализованными магниточувствительными капсулами [43]. Эти экспериментальные данные свидетельству-

ют о совместимости использования магнитомеханической актуации с биологическими системами.

Вместе с тем количество экспериментальных работ остается достаточно небольшим. Приведенные теоретические исследования, в которых изучаются особенности динамики вращения МНЧ, в основном рассматривают системы МНЧ–макромолекула–МНЧ. Целью настоящей работы является анализ динамики вращения МНЧ, встроенных в оболочки полиэлектролитных капсул, с использованием компьютерного моделирования, а также сравнение деформаций оболочек, которые могут быть достигнуты при воздействии непрерывных и импульсных магнитных полей. Анализ деформаций полиэлектролитных оболочек в работе проводили с учетом типичных параметров наночастиц, применяемых для их модификации. Благодаря разработанным методами синтеза, отличной биосовместимости, выраженным суперпарамагнитным свойствам и возможности равномерно функционализировать ими оболочку капсулы, МНЧ оксидов железа размером около 10 nm являются наиболее часто используемыми. Такие частицы обладают выраженным броуновским механизмом релаксации магнитного момента, что, в сочетании с другими характеристиками, может обеспечить предсказуемое и контролируемое поведение наночастиц при воздействии магнитных полей.

2. Результаты компьютерного моделирования

2.1. Вращение МНЧ в непрерывных НЧМП

Для описания динамики движения МНЧ в оболочке ПЭК под действием НЧМП рассмотрим уравнение вращения одиночной сферической МНЧ [28,29]:

$$I\ddot{\varphi} = \boldsymbol{\mu} \times \mathbf{B}(t) - 8\pi\eta V_{HD}\dot{\varphi} - M \cdot (\varphi - \varphi_0), \qquad (1)$$

где I — момент инерции МНЧ, $\boldsymbol{\mu}$ — вектор магнитного момента МНЧ, $\mathbf{B}(t)$ — вектор индукции магнитного поля, η — вязкость в микроокружении МНЧ, V_{HD} — гидродинамический объем МНЧ, φ — текущий угол поворота МНЧ, φ_0 — начальный угол поворота МНЧ, $M \cdot (\varphi - \varphi_0)$ — момент упругих сил, действующий на МНЧ со стороны оболочки при повороте МНЧ на угол $(\varphi - \varphi_0)$.

Для моделирования приведем уравнение (1) к виду:

$$\ddot{\varphi} + b\dot{\varphi} + c \cdot (\varphi - \varphi_0) = d^* \sin(\omega t)\cos(\varphi), \qquad (2)$$

где ω — частота НЧМП, b — $8\pi\eta V_{HD}/I$, c — M/I, d — $\mu \cdot B/I$.

Были получены численные решения данного уравнения при различных значениях параметра c и фиксированных значениях $b = 1$, $d = 1$. В системе наблюдается резонанс вращения МНЧ, т.е. увеличение амплитуды вращения. В зависимости от упругих параметров системы (параметр c в уравнении (2)), амплитуда и частота резонанса могут изменять свои значения. Увеличение

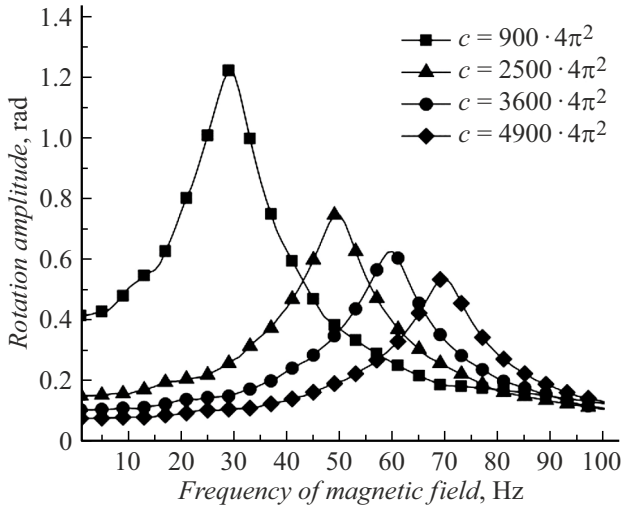

Рис. 1. Зависимость амплитуды вращения МНЧ в оболочке ПЭК от частоты НЧМП при различных значениях параметра c (остальные параметры остаются постоянными).

жесткости оболочки, т.е. увеличение c, приводит к увеличению резонансной частоты оболочки ПЭК и уменьшению амплитуды резонанса, что продемонстрировано на рис. 1.

Предполагая, что зависимость проницаемости оболочки для инкапсулированного содержимого от амплитуды вращения линейна, можно говорить о наличии резонансного усиления проницаемости деформации оболочки ПЭК. Резонансное усиление высвобождения, связанное с механической деформацией оболочки ПЭК, ранее было показано экспериментально [26,45].

2.2. Вращение МНЧ в импульсных НЧМП

Для рассматриваемой системы МНЧ в оболочках ПЭК большой интерес представляет воздействие импульсных полей с синусоидальной формой импульса. Во время пауз между импульсами величина индукции магнитного поля принималась равной нулю. В начале каждого импульса параметры магнитного поля соответствовали параметрам магнитного поля в начальный момент времени. Во время пауз между импульсами оболочка ПЭК релаксирует в недеформированное состояние. Можно выделить две различных ситуации:

1. Время паузы больше времени релаксации оболочки. В этом случае оболочка релаксирует до недеформированного состояния. Время релаксации зависит от упругих свойств оболочки и от вязкости внутри оболочки (параметры b и c в уравнении (2) соответственно). Из-за действия инерционных сил релаксация имеет осциллирующий вид. На рис. 2 показана временная зависимость угла поворота МНЧ при непрерывном и импульсном воздействии НЧМП частотой 5 Hz (для моделирования использовалась резонансная частота оболочки 5 Hz для обоих режимов). Вертикальными линиями показаны мо-

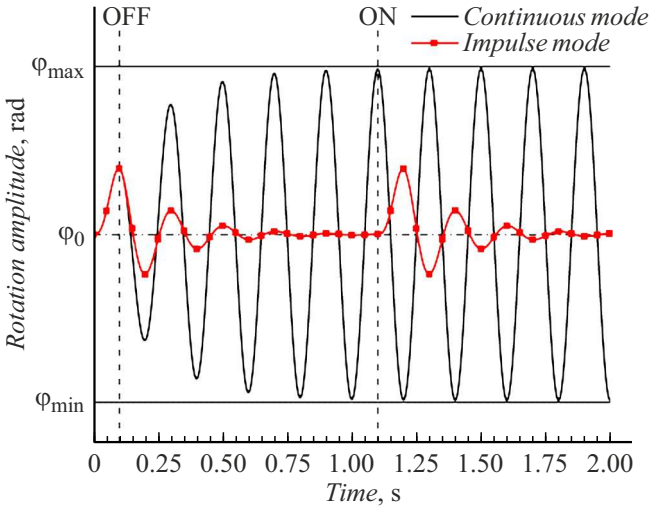

Рис. 2. Угол поворота МНЧ в оболочке ПЭК при воздействии непрерывного и импульсного ПМП (длительность паузы между импульсами больше длительности релаксации оболочки) ($T_{imp} = 0.1$ s, $T_{pause} = 1.0$ s).

менты выключения (OFF) и включения (ON) НЧМП для импульсного режима.

2. Время паузы меньше времени релаксации оболочки. Оболочка не успевает полностью релаксировать. В этом случае зависимость угла поворота от времени может иметь достаточно сложную зависимость, представленную на рис. 3. Для моделирования использовалось НЧМП с частотой 5 Hz и резонансной частотой оболочки 5 Hz для обоих режимов. Вертикальными линиями показаны моменты выключения (OFF) и включения (ON) НЧМП для импульсных режимов.

Из рис. 3 видно, что при уменьшении длительности паузы оболочка меньше успевает релаксировать. В момент очередного включения магнитного поля МНЧ начинает испытывать его воздействие.

Для сравнения импульсных и непрерывных режимов воздействия НЧМП введем усредненный по времени модуль угла поворота ($\langle\Delta\varphi\rangle_t$) МНЧ в оболочке ПЭК:

$$\langle\Delta\varphi\rangle_t = \frac{1}{t_{act}} \int_0^{t_{act}} |\Delta\varphi(t)| dt, \qquad (3)$$

где $\Delta\varphi(t)$ — отклонение МНЧ в момент времени t от начального положения, t_{act} — общее время воздействия.

Эта величина характеризует среднее по времени отклонение МНЧ от положения равновесия. Будем считать связь между $\langle\Delta\varphi\rangle_t$ и изменением проницаемости ПЭК линейной. Тогда воздействие НЧМП с режимами, для которых $\langle\Delta\varphi\rangle_t$ больше, будет приводить к большему высвобождению инкапсулированных веществ.

На рис. 4 представлена нормированная на максимум зависимость $\langle\Delta\varphi\rangle_t$ от частоты НЧМП и резонансной частоты оболочки ПЭК при непрерывном режиме воздействия. Полученная зависимость повторяет результат, представленный на рис. 1. Наибольшее значение $\langle\Delta\varphi\rangle_t$ достигается в области низких частот при совпадении резонансной частоты для оболочки ПЭК и частоты НЧМП. При отличии частоты НЧМП от резонансной частоты оболочки значение $\langle\Delta\varphi\rangle_t$ быстро уменьшается и становится меньше в 10^2-10^3 раз. Из рис. 4 видно, что при совпадении частоты НЧМП и резонансной частоты оболочки $\langle\Delta\varphi\rangle_t$ уменьшается в 10 раз при росте этих частот от 10 до 100 Hz.

Импульсные режимы в сравнении с непрерывными могут приводить к увеличению или уменьшению $\langle\Delta\varphi\rangle_t$ в зависимости от длительности импульса, длительности паузы, частоты магнитного поля и упругих характеристик самой системы.

На рис. 5 представлены значения $\langle\Delta\varphi\rangle_t$ для импульсных режимов, нормированные на максимальное значение. Для каждой пары значений резонансной частоты оболочки ПЭК и частоты НЧМП было проведено моделирование вращения МНЧ в оболочке ПЭК при различных значениях длительности импульса и паузы НЧМП (T_{imp} и T_{pause} в диапазоне 0–1 s, шаг — 0.005 s). По результатам моделирования для каждой пары значений резонансной частоты оболочки ПЭК и частоты НЧМП был выбран импульсный режим с наибольшим значением $\langle\Delta\varphi\rangle_t$.

Зависимости величины $\langle\Delta\varphi\rangle_t$ от частоты магнитного поля и резонансной частоты для оболочки ПЭК при непрерывном (рис. 4) и импульсном (рис. 5) режимах воздействия НЧМП имеют схожий характер, однако в случае импульсных режимов при несовпадении частоты магнитного поля и резонансной частоты оболочки ПЭК уменьшение $\langle\Delta\varphi\rangle_t$ происходит более плавно, чем в случае непрерывного режима воздействия.

Для оценки эффективности импульсных режимов по сравнению с непрерывным режимом воздействия для каждой пары значений частоты магнитного поля и резонансной частоты для оболочки ПЭК было получено отношение наибольшего $\langle\Delta\varphi\rangle_{t_imp}$ импульсного режима к $\langle\Delta\varphi\rangle_{t_cont}$ непрерывного режима. На рис. 6 представлена тепловая карта $\langle\Delta\varphi\rangle_{t_imp}/\langle\Delta\varphi\rangle_{t_cont}$.

Из рис. 6 видно, что на диагонали, которая соответствует близким значениям частоты магнитного поля и резонансной частоты оболочки ПЭК, $\langle\Delta\varphi\rangle_{t_imp} \sim \langle\Delta\varphi\rangle_{t_cont}$. В данной области частот создаваемые деформации при непрерывном и импульсном режимах воздействия отличаются не более чем в 5 раз. Это связано с наличием пауз в импульсных режимах, в течение которых оболочка релаксирует в недеформированное состояние. В связи с этим в данной области затруднительно выделить предпочтительный режим воздействия, при котором деформации были бы наибольшими.

В областях существенного отличия частот магнитного поля и резонансных частот оболочек ПЭК при импульсных режимах развиваются деформации, превосходящие деформации при непрерывных воздействиях НЧМП в десятки раз. Наибольшие отличия наблюдаются в случае,

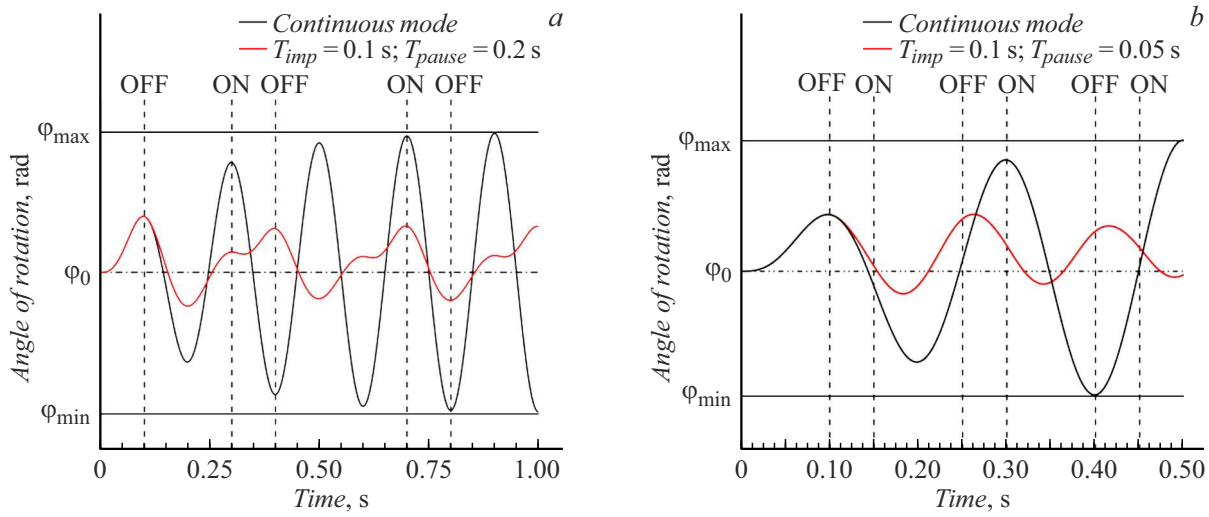

Рис. 3. Угол поворота МНЧ в оболочке ПЭК при воздействии непрерывного и импульсного ПМП (длительность паузы между импульсами меньше длительности релаксации оболочки): *a* — $T_{imp} = 0.1$ s, $T_{pause} = 0.2$ s, *b* — $T_{imp} = 0.1$ s, $T_{pause} = 0.05$ s.

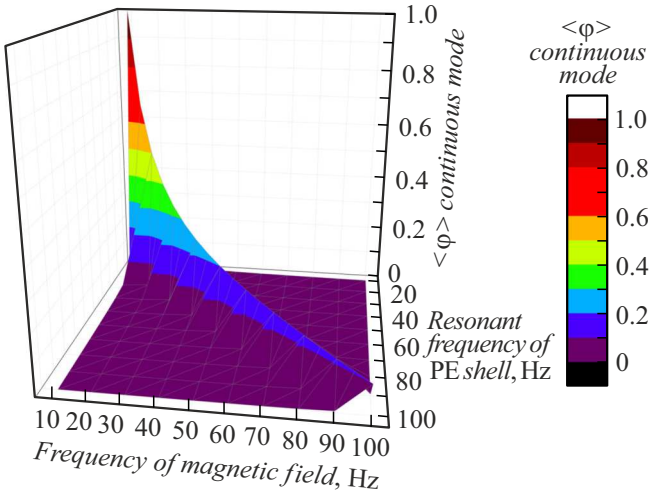

Рис. 4. Значения усредненной по времени деформации при непрерывном воздействии НЧМП различной частоты на ПЭК с различной резонансной частотой оболочки.

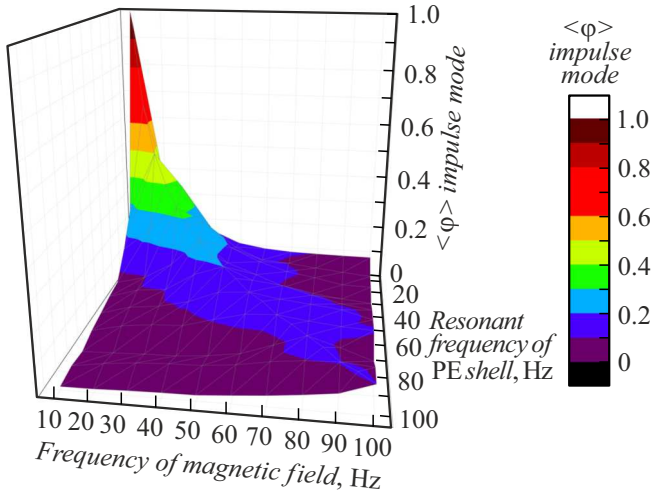

Рис. 5. Значения максимальной усредненной по времени деформации при импульсном воздействии НЧМП различной частоты на ПЭК с различной резонансной частотой оболочки.

когда частота НЧМП превосходит резонансную частоту оболочки ПЭК (область над диагональю на рис. 6). Рассмотрим эту область на карте более подробно, выбрав значения частоты НЧМП и резонансной частоты оболочки ПЭК 80 и 30 Hz соответственно.

На рис. 7 приведена зависимость $\varphi(t)$ для непрерывного и нескольких импульсных режимов в случае несовпадения частот (частота НЧМП — 80 Hz, резонансная частота оболочки ПЭК — 30 Hz). Зависимость показывает, как меняется со временем ориентация магнитного момента частиц в оболочке.

Кривая, соответствующая непрерывному режиму, пересекает прямую φ_0 большее количество раз, чем все кривые, соответствующие импульсным режимам. Кроме того, значения амплитуд вращения для непрерывного режима меньше, чем для импульсных (независимо от длительности пауз). Это обеспечивает увеличение $\langle \Delta\varphi \rangle_t$ при импульсном воздействии.

3. Обсуждение

Приведенные выше результаты были получены при различных значениях параметра c и фиксированных значениях $b = 1$, $d = 1$, уравнения (2). В статьях [28,29] даны следующие оценки значений параметров b и d: $d \sim 10^{14}-10^{17}$, $b \sim 10^{11}-10^{12}$. Оценочные значения параметра c можно получить, исходя из значений модуля Юнга для полиэлектролитных капсул из статей [46,47]. Обобщая результаты этих двух статей, можно сделать

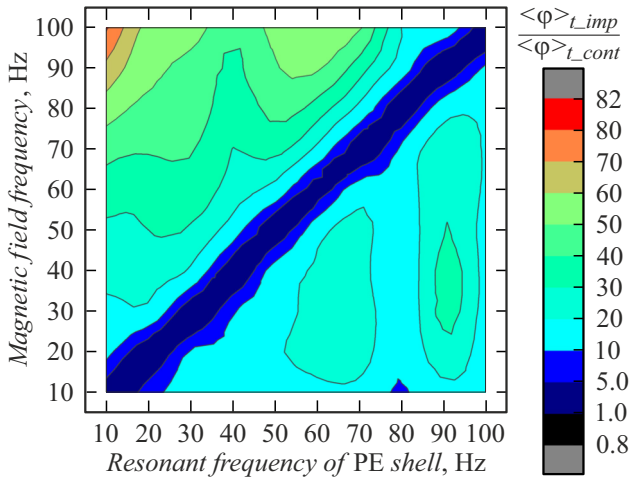

Рис. 6. Тепловая карта отношений наибольшего $\langle\Delta\varphi\rangle_{t_imp}$ импульсного режима к $\langle\Delta\varphi\rangle_{t_cont}$ непрерывного режима для различных значений частоты НЧМП и резонансной частоты оболочки ПЭК.

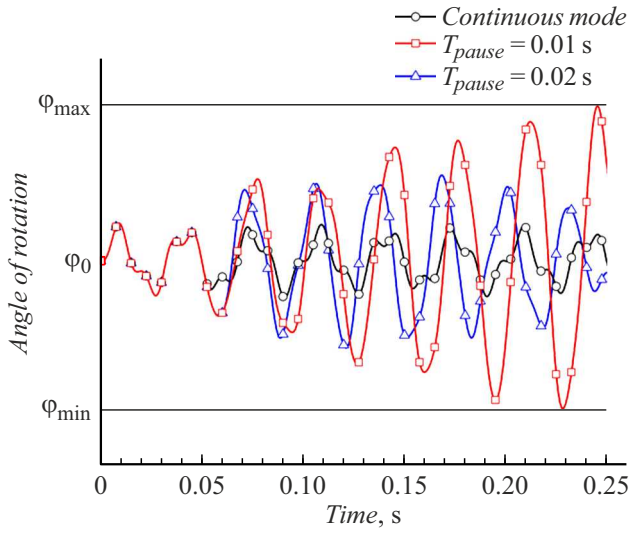

Рис. 7. Ориентация МНЧ в оболочке ПЭК при воздействии НЧМП в непрерывном и в импульсных режимах ($T_{imp} = 0.05$ s), при которых наблюдается многократное увеличение $\langle\Delta\varphi\rangle_t$.

вывод, что для полиэлектролитных капсул величина модуля Юнга $E \sim 1-100$ MPa. Тогда значение параметра c для полиэлектролитных капсул можно оценить как

$$c \sim \frac{RE\frac{S}{L}}{\rho R^5} \approx 10^{28}-10^{30}, \qquad (4)$$

где R — радиус магнитных наночастиц, E — модуль Юнга, L — длина части полимерной матрицы, деформируемой при вращении магнитной наночастицы, S — площадь сечения части полимерной матрицы, деформируемой при вращении магнитной наночастицы, ρ — плотность материала МНЧ. В полученной оценке использовались следующие значения $L \sim 10^{-8}$ m, $R \sim 10^{-8}$ m, $S \sim 10^{-16}$ m^2, $\rho \sim 5 \cdot 10^3$ kg/m^3. Выбор значения для L основан на оценке длины полиэлектролитной цепи при массе полиэлектролита 50–100 kDa [48,49]. При такой массе полиэлектролита длина полиэлектролитной цепи составляет 10–20 nm.

Исходя из теоретических представлений [50], при значениях $b \sim 10^{14}-10^{15}$ и $c \sim 10^{28}-10^{30}$, можно получить значение резонансной частоты полиэлектролитной оболочки до 100 Hz.

Стоит отметить, что большие значения параметров b и c приводят к уменьшению величины резонансного пика, а следовательно, и к снижению эффективности высвобождения инкапсулированных веществ при воздействии НЧМП. Несмотря на это, существующие экспериментальные результаты по высвобождению флуоресцентно-меченого декстрана, бычьего сывороточного альбумина, митоксантрона и доксициклина [25,26,43,45] из полиэлектролитных капсул свидетельствуют о возможности применения непрерывного НЧМП для контролируемого влияния на проницаемость их оболочек.

Заключение

В работе проанализирована динамика вращения МНЧ в оболочке ПЭК при воздействии НЧМП. Проведено компьютерное моделирование вращения МНЧ в оболочке ПЭК при различных параметрах НЧМП.

1. При помощи компьютерного моделирования был обоснован резонансный характер вращения МНЧ в оболочке. Ранее предположение о резонансном характере вращения МНЧ основывалось на экспериментальных данных.

2. Было показано, что в случае близких значений частот поля и оболочки ПЭК импульсные и непрерывный режимы НЧМП позволяют развить соизмеримые деформации.

3. При импульсном воздействии НЧМП с частотой, отличающейся от резонансной (собственной) частоты оболочки ПЭК, возможно увеличение деформации оболочки ПЭК (а значит и ее проницаемости) в несколько раз по сравнению с непрерывным воздействием НЧМП. Наибольший эффект достигается при частотах НЧМП, превосходящих резонансную частоту оболочки ПЭК.

Финансирование работы

Работа проведена в рамках выполнения государственного задания НИЦ „Курчатовский институт“.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

[1] M. Lengyel, N. Kállai-Szabó, V. Antal, A.J. Laki, I. Antal. Scientia Pharmaceutica, **87** (3), 20 (2019). DOI: 10.3390/scipharm87030020

[2] A. Tewabe, A. Abate, M. Tamrie, A. Seyfu, E.A. Siraj. J. Multidisciplinary Healthcare, **14**, 1711 (2021). DOI: 10.2147/JMDH.S313968

[3] F.M. Kashkooli, M. Soltani, M. Souri. J. Controlled Release, **327**, 316 (2020). DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.08.012

[4] A.S. Timin, D.J. Gould, G.B. Sukhorukov. Expert Opinion on Drug Delivery, **14** (5), 583 (2017). DOI: 10.1080/17425247.2017.1285279

[5] R. Kurapati, T.W. Groth, A.M. Raichur. ACS Appl. Bio Mater., **2** (12), 5512 (2019). DOI: 10.1021/acsabm.9b00703

[6] H. Zhang, Q. Wang, Y. Li, Y. Zhao. Gels, **8** (9), 583 (2022). DOI: 10.3390/gels8090583

[7] Y. Liu, Ch. Liu, J. Liu, Y. Qiao, Y. Liu, Y. Zhou, G. Li, Z. Yang, Z. Lia, Z. Sun. New J. Chem., **47** (1), 46 (2023).

[8] J. Fan, M. Xuan, P. Zhao, M. Loznik, J. Chen, F. Kiessling, L. Zheng, A. Herrmann. Nano Research, **16** (2), 2738 (2023). DOI: 10.1007/s12274-022-4919-9

[9] D.A. Gorin, S.A. Portnov, O.A. Inozemtseva, Z. Luklinska, A.M. Yashchenok, A.M. Pavlov, A.G. Skirtach, H. Möhwald, G.B. Sukhorukov. Phys. Chem. Chem. Phys., **10** (45), 6899 (2008).

[10] I. Burmistrov, M. Veselov, A. Mikheev, T. Pallaeva, T.V. Bukreeva, N. Klyachko, D. Trushina. Med. Sci. Forum, **14** (1), 90 (2022). DOI: 10.3390/ECMC2022-13495

[11] E.S. Vavaev, M. Novoselova, N.M. Shchelkunov, S. German, A.S. Komlev, M.D. Mokrousov, I.V. Zelepukin, A.M. Burov, B.N. Khlebtsov, E.V. Lyubin, S. Deyev, A.A. Fedyanin, D.A. Gorin. ACS Appl. Nano Mater., **5** (2), 2994 (2022). DOI: 10.1021/acsanm.2c00338

[12] J. Gao, J.M. Karp, R. Langer, N. Joshi. Chem. Mater., **35** (2), 359 (2023). DOI: 10.1021/acs.chemmater.2c03003

[13] N.M. AlSawaftah, N.S. Awad, W.G. Pitt, G.A. Husseini. Polymers, **14** (5), 936 (2022). DOI: 10.3390/polym14050936

[14] D.K. Kim, J. Dobson. J. Mater. Chem., **19** (35), 6294 (2009). DOI: 10.1039/B902711B

[15] A.P. Esser-Kahn, S.A. Odom, N.R. Sottos, S.R. White, J.S. Moore. Macromolecules, **44** (14), 5539 (2011). DOI: 10.1021/ma201014n

[16] S.U. Ahmad, B. Li, J. Sun, S. Arbab, Z. Dong, F. Cheng, X. Zhou, S. Mahfuz, J. Zhang. J. Veterinary Pharmacology and Therapeutics, **44** (3), 298 (2021). DOI: 10.1111/jvp.12946

[17] L.-Y. Chu, S.-H. Park, T. Yamaguchi, Sh.-ichi Nakao. Langmuir, **18** (5), 1856 (2002). DOI: 10.1021/la011385h

[18] X. Feng, Y. Zhu, Zh. Liu, C. Meng, L. Yang, X. Han, J. Yang, X. Jia. ACS Agricultural Sci. Technol., **1** (5), 507 (2021). DOI: 10.1021/acsagscitech.1c00122

[19] Y.H. Choi, J.-S. Hwang, S.H. Han, Ch.-S. Lee, S.-J. Jeon, Sh.-H. Kim. Adv. Functional Mater., **31** (24), 2100782 (2021).

[20] R. Klitzing, H. Möhwald. Macromolecules, **29** (21), 6901 (1996). DOI: 10.1021/MA960240S

[21] A. Kikuchi, M. Kawabuchi, A. Watanabe, M. Sugihara, Y. Sakurai, T. Okano. J. Controlled Release, **58** (1), 21 (1999). DOI: 10.1016/s0168-3659(98)00141-2

[22] F. He, li Mei, X.-J. Ju, R. Xie, W. Wang, Zh. Liu, F. Wu, L.-Y. Chu. J. Membrane Sci., **474**, 233 (2015). DOI: 10.1016/j.memsci.2014.10.012

[23] M.N. Singh, K.S.Y. Hemant, M. Ram, H.G. Shivakumar. Research in Pharmaceutical Sci., **5** (2), 65 (2010).

[24] Z. Lu, M.D. Prouty, Zh. Guo, V.O. Golub, Ch.S.S.R. Kumar, Yu.M. Lvov. Langmuir, **21** (5), 2042 (2005). DOI: 10.1021/la047629q

[25] D. Luo, R.N. Poston, D.J. Gould, G.B. Sukhorukov. Materials Science and Engineering: C, **94**, 647 (2019).

[26] I.A. Burmistrov, M.M. Veselov, A.V. Mikheev, T.N. Borodina, T.V. Bukreeva, M.A. Chuev, S.S. Starchikov, I.S. Lyubutin, V.V. Artemov, D.N. Khmelenin, N.L. Klyachko, D.B. Trushina. Pharmaceutics, **14** (1), 65 (2021). DOI: 10.3390/pharmaceutics14010065

[27] K. Wu, K. Schliep, X. Zhang, J. Liu, B. Ma, J.-P. Wang. Small, **13** (22), 1604135 (2017). DOI: 10.1002/smll.201770124

[28] Ю.И. Головин, С.Л. Грибановский, Н.Л. Клячко, А.В. Кабанов. ЖТФ, **84** (6), 147 (2014).

[29] Ю.И. Головин, С.Л. Грибановский, Д.Ю. Головин, Н.Л. Клячко, А.В. Кабанов. ФТТ, **56** (7), 1292 (2014).

[30] A.A. Nikitin, A.V. Ivanova, A.S. Semkina, P.A. Lazareva, M.A. Abakumov. Int. J. Mol. Sci., **23**, 11134 (2022). DOI: 10.3390/ijms231911134

[31] Ю.И. Головин, Н.Л. Клячко, С.Л. Грибановский, Д.Ю. Головин, А.А. Самодуров, А.Г. Мажуга, М. Сокольски-Папков, А.В. Кабанов. Письма в ЖТФ, **41** (9), 96 (2015). [Yu.I. Golovin, N.L. Klyachko, S.L. Gribanovskii, D.Yu. Golovin, A.A. Samodurov, A.G. Majouga, M. Sokolsky-Papkov, A.V. Kabanov. Tech. Phys. Lett., **41**, 455 (2015).]

[32] C. Naud, C. Thébault, M. Carrière, Y. Hou, R. Morel, F. Berger, B. Diény, H. Joisten. Nanoscale Adv., **2** (9), 3632 (2020). DOI: 10.1039/D0NA00187B

[33] K.Yu. Vlasova, H. Vishwasrao, M.A. Abakumov, D.Yu. Golovin, S.L. Gribanovsky, A.O. Zhigachev, A.A. Poloznikov, A.G. Majouga, Yu.I. Golovin, M. Sokolsky-Papkov, N.L. Klyachko, A.V. Kabanov. Scientific Reports, **10** (1), 4745 (2020). DOI: 10.1038/s41598-020-61364-w

[34] A.R. Iliasov, T. Nizamov, V.A. Naumenko, A. Garanina, S. Vodopyanov, A. Nikitin, A.G. Pershina, A.A. Chernysheva, Y. Kan, P.S. Mogilnikov, O. Metelkina, I.V. Schetinin, A. Savchenko, A.G. Majouga, M.A. Abakumov. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, **206**, 111931 (2021). DOI: 10.1016/j.colsurfb.2021.111931

[35] A.A. Nikitin, A.Yu. Yurenya, T.S. Zatsepin, I.O. Aparin, V.P. Chekhonin, A.G. Majouga, M. Farle, U. Wiedwald, M.A. Abakumov. ACS Appl. Mater. Interfaces, **13** (12), 14458 (2021). DOI: 10.1021/acsami.0c21002

[36] S. Lopez, N. Hallali, Y. Lalatonne, A. Hillion, J.C. Antunes, N. Serhan, P. Clerc, D. Fourmy, L. Motte, J. Carrey, V. Gigoux. Nanoscale Adv., **4** (2), 421 (2022). DOI: 10.1039/D1NA00474C

[37] S. Yun, T.-H. Shin, J.-H. Lee, M.H. Cho, Il-S. Kim, Ji-w. Kim, K. Jung, Il-Sh. Lee, J. Cheon, K. In Park. Nano Lett., **18** (2), 838 (2018). DOI: 10.1021/acs.nanolett.7b04089

[38] D.-H. Kim, E.A. Rozhkova, I.V. Ulasov, S.D. Bader, T. Rajh, M.S. Lesniak, V. Novosad. Nature Mater., **9** (2), 165 (2010). DOI: 10.1038/nmat2591

[39] M.H. Cho, E.J. Lee, M. Son, J.-H. Lee, D. Yoo, J.-Wook Kim, S.W. Park, J.-S. Shin, J. Cheon. Nature Mater., **11** (12), 1038 (2012). DOI: 10.1038/nmat3430

[40] J. Beltran-Huarac, D.N. Yamaleyeva, G. Dotti, Sh. Hingtgen, M. Sokolsky-Papkov, A.V. Kabanov. ACS Appl. Mater. Interfaces, **15** (16), 19877 (2023). DOI: 10.1021/acsami.3c00179

[41] A.D. Usvaliev, N.G. Belogurova, K.V. Pokholok, A.V. Finko, A.N. Prusov, D.Yu. Golovin, K.A. Miroshnikov, Yu.I. Golovin, N.L. Klyachko. Pharmaceutics, **15** (7), 1871 (2023). DOI: 10.3390/pharmaceutics15071871
[42] M. Veselov, M.V. Efremova, A.N. Prusov, N. Klyachko. Nanomaterials, **14** (5), 411 (2024). DOI: 10.3390/nano14050411
[43] A.A. Abalymov, R.A. Anisimov, P.A. Demina, V.A. Kildisheva, A.E. Kalinova, A.A. Serdobintsev, N.G. Novikova, D.B. Petrenko, A.V. Sadovnikov, D.V. Voronin, M.V. Lomova. Biomedicines, **12** (2), 443 (2024). DOI: 10.3390/biomedicines12020443
[44] I.M. Le-Deygen, K.Yu. Vlasova, E.O. Kutsenok, A.D. Usvaliev, M.V. Efremova, A.O. Zhigachev, P.G. Rudakovskaya, D.Yu. Golovin, S.L. Gribanovsky, E.V. Kudryashova, A.G. Majouga, Yu.I. Golovin, A.V. Kabanov, N.L. Klyachko. Nanomedicine, **21**, 102065 (2019).
[45] A. Mikheev, I. Burmistrov, V.B. Zaytsev, V.V. Artemov, D. Khmelenin, S.S. Starchikov, M. Veselov, N. Klyachko, T.V. Bukreeva, D. Trushina. J. Surf. Investigation: X-Ray, Synchrotron and Neutron Techniques, **16** (1), 7 (2022). DOI: 10.1134/S1027451021060355
[46] V.V. Lulevich, D. Andrienko, O.I. Vinogradova. J. Chem. Phys., **120** (8), 3822 (2004). DOI: 10.1063/1.1644104
[47] O.I. Vinogradova, D. Andrienko, V.V. Lulevich, S. Nordschild, G.B. Sukhorukov. Macromolecules, **37** (3), 1113 (2004). DOI: 10.1021/ma0350213
[48] B. Jachimska, T. Jasiński, P. Warszyński, Z. Adamczyk. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, **355** (1–3), 2010, 7 (2010). DOI: 10.1016/j.colsurfa.2009.11.012
[49] A. Han, R.H. Colby. Macromolecules, **54** (3), 1375 (2021). DOI: 10.1021/acs.macromol.0c02437
[50] М.И. Рабинович, Д.И. Трубецков. *Введение в теорию колебаний и волн* (Наука, М., 1984)