

ВЛИЯНИЕ НАНОСТЕРЖНЕЙ ЗОЛОТА НА АКТИВАЦИЮ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ КАПСУЛ УЛЬТРАКОРОТКИМИ ЭЛЕКТРИЧЕСКИМИ ИМПУЛЬСАМИ

Ю. В. Гуляев¹, В. А. Черепенин¹, И. В. Таранов¹, В. А. Вдовин¹, В. В. Файкин¹,
В. И. Тюкавин¹, А. В. Сыбачин^{1,2}, А. А. Ярославов^{1,2}, В. П. Ким^{1,3},
К. В. Потапенков^{1,3}, Г.Б. Хомутов^{1,3}

¹ Институт радиотехники и электроники им. В.А.Котельникова РАН

² МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет

³ МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет

Статья поступила в редакцию 25 октября 2016 г.

Аннотация. Данная работа посвящена решению проблемы избирательности электромагнитного воздействия на лекарственные контейнеры. В качестве дистанционного воздействия были выбраны ультракороткие электрические импульсы высокой напряженности. В качестве специального класса контейнеров, чувствительных к данному типу воздействия, использовали липосомальные капсулы, мембраны которых были связаны с существенно анизотропными частицами - наностержнями золота. Основой для создания нанокompозитных липосомальных капсул послужили однослойные липосомы, синтезированные стандартным ультразвуковым методом из амфифильных соединений фосфатидилхолина - 80% и стеарилспермина - 20%. В качестве существенно анизотропных проводящих наночастиц были использованы наностержни золота с характерными диаметром 10 нм и длиной 100 нм. Длительность использованного электрического импульса составляла около 10 нс. При этом напряженность электрического поля вблизи липосомальных капсул составляла около 10 кВ/см. Обнаружен эффект декапсуляции нанокompозитных липосомальных капсул, оболочки которых связаны с существенно анизотропными наностержнями золота, обусловленный воздействием на них ультракоротких электрических импульсов. Найденный эффект зарегистрирован методами кондуктометрии по изменению удельной проводимости водной суспензии липосомальных капсул, которая

увеличивалась вследствие высвобождения соли NaCl из внутреннего объема капсул. Независимо указанный эффект декапсуляции был подтвержден методами просвечивающей электронной микроскопии. Предложен механизм разрушения липосомальной оболочки капсул золотыми наностержнями в результате их ротационного смещения, обусловленного импульсным электрическим воздействием. На основе данного механизма найдено выражение для критического значения напряженности электрического поля, определяющего порог возникновения данного эффекта. Численное значение найденной величины критического поля согласуются с полученными экспериментальными данными. Экспериментально показано, что обнаруженный эффект декапсуляции обусловлен наличием золотых наностержней, в оболочке липосомальных капсул, и не наблюдается при их отсутствии.

Ключевые слова: капсулы, липосомы, структура, наночастицы, наностержни золота, полиэлектролиты, импульс электрического поля.

Abstract. This work is devoted to solving the problem of selectivity of electromagnetic activation of drug carriers. Ultrashort electrical pulses of high voltage were used as a remote stimulating effect. A special class of stimulus-sensitive drug carriers was used representing nanocomposite liposomal membrane capsules containing significantly anisotropic particles - gold nanorods – bound to the membrane surface. Nanocomposite liposomal capsules were based on the unilamellar liposomes synthesized by standard ultrasonic method using amphiphilic compounds phosphatidylcholine (80%) and stearylpermine (20%). Gold nanorods with typical diameter 10 nm and 100 nm length were used as an essentially anisotropic conductive nanoparticles. The duration of an electrical pulse used was about 10 ns. In this case, the electric field strength near the liposome capsules was about 10 kV/cm. The effect of decapsulation of nanocomposite liposomal capsules containing significantly anisotropic gold nanorods bound to the liposomal membrane caused by ultrashort electrical pulses was observed. The effect was registered using conductometric method due to the changes of the conductivity of an aqueous suspension of liposomal

capsules which increased due to the NaCl salt release from the internal volume of the capsule. This effect of decapsulation was confirmed independently by transmission electron microscopy technique. The mechanism of destruction of the nanocomposite liposomal membrane was proposed based on the gold nanorods rotational displacement caused by the effect of the external electric pulse. On the basis of this mechanism the theoretical expression for the critical value of the pulse electric field which determines the threshold of the decapsulation effect was found. The numerical value of the found critical field value was in agreement with obtained experimental data. It was experimentally shown that the observed decapsulation effect was due to the presence of gold nanorods bound with liposomal capsules, and decapsulation was not observed in the absence of nanorods.

Keywords: capsules, liposomes, structure, nanoparticles, gold nanorods, polyelectrolytes, pulse of electric field.

1. Введение

Одним из наиболее важных и актуальных направлений современной фундаментальной и прикладной науки является создание новых эффективных биосовместимых наноматериалов и систем на их основе для капсулирования, адресной доставки в определенное место организма и управляемого высвобождения биологически-значимых соединений в заданном месте организма и в нужное время. Разработка таких систем требует решения междисциплинарного комплекса взаимосвязанных нанотехнологических, физических, химических и биологических задач, и привлекает всё больший интерес исследователей в ведущих исследовательских центрах мира. Основными вопросами, которые необходимо решить в рамках этой проблемы, являются следующие: как инкапсулировать и «адресно» доставить лекарственный препарат в определенное место (или места) организма на носителе и как обеспечить его контролируемое высвобождение от носителя. 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 исследуются наноконтейнеры и носители лекарственных средств на основе дендримеров, мицелл, липосом, фуллеренов, гидрогелей и т.п., а также ищутся возможности их управляемого высвобождения инкапсулированных веществ под действием внешних физических или химических воздействий [1-4].

Одним из наиболее интересных классов микроконтейнеров, возникший в результате развития метода послойной полиионной сборки, являются полиэлектролитные и нанокомпозитные полые микрокапсулы [5-7]. Они обладают рядом уникальных свойств, благодаря которым в будущем могут найти широкое применение в медицине, биологии, химии и технологии. Стенки микрокапсул могут изменять свою проницаемость при изменении химических параметров их локального окружения или под действием внешних физических воздействий. Установлена возможность управления проницаемостью оболочки микрокапсул посредством изменения величины pH раствора [8], действием оптического излучения [9, 10], переменного магнитного поля [11] и воздействия СВЧ-излучения [12, 13]. Чувствительность к импульсному электромагнитному воздействию нанокомпозитных полимерных микрокапсул [14, 15] открывает возможности для дистанционно управляемой целенаправленной адресной доставки лекарственных веществ. Однако, наряду с вышеописанными достоинствами полиэлектролитные микрокапсулы обладают определенными недостатками, связанными с многостадийной и довольно трудоемкой процедурой их получения. Также, существенные трудности связаны с капсулированием многих веществ, поскольку полиэлектролитная оболочка таких капсул имеет высокую проницаемость для низкомолекулярных соединений. Вышеуказанных недостатков лишены липидные биомиметические везикулы - липосомы, широко используемые в модельных биофизических исследованиях и весьма перспективные для биомедицинских применений [16, 17]. Важной отличительной чертой использования липосом в качестве основы для создания систем капсулирования и адресной доставки биологически

значимых соединений является их биосовместимость, поскольку мембраны липосом формируют из молекул, входящих в состав биологических мембран. Круг веществ, которые могут быть заключены в липосомальные контейнеры, чрезвычайно широк – от неорганических ионов до крупных белков и нуклеиновых кислот.

Актуальной и вместе с тем наиболее сложной проблемой является задача эффективного дистанционного и при этом безопасного для биологического окружения высвобождения инкапсулированного вещества из контейнера. Решение данной проблемы состоит в нахождении метода воздействия и создании специального контейнера, чувствительного именно к найденному методу. Ряд работ по изменению проницаемости оболочек контейнеров при помощи оптического излучения, микроволновых полей, переменного магнитного поля, изменению химического состава окружающей среды [9-19] посвящены решению этой проблемы. Одним из наиболее перспективных подходов к решению проблемы избирательности воздействия на лекарственные контейнеры состоит в выборе в качестве метода воздействия ультракоротких электромагнитных импульсов, а в качестве контейнера наноструктурированных липосомальных капсул, содержащих неорганические наночастицы.

Неорганические наночастицы являются уникальными объектами фундаментальных исследований, а также важнейшими функциональными компонентами перспективных устройств и технологий. С использованием металлических нанокластеров, был впервые создан одноэлектронный туннельный транзистор, функционирующий при комнатной температуре [20-22]. Для целей диагностики и терапии в nano-биомедицинских исследованиях широко используются металлические и магнитные наночастицы [23, 24]. Полупроводниковые наночастицы существенно вытянутой формы (наностержни) и их организованные ансамбли обладают анизотропными оптическими свойствами. Флюоресценция квазилинейных структур полупроводниковых наностержней CdSe, связанных с молекулой ДНК как

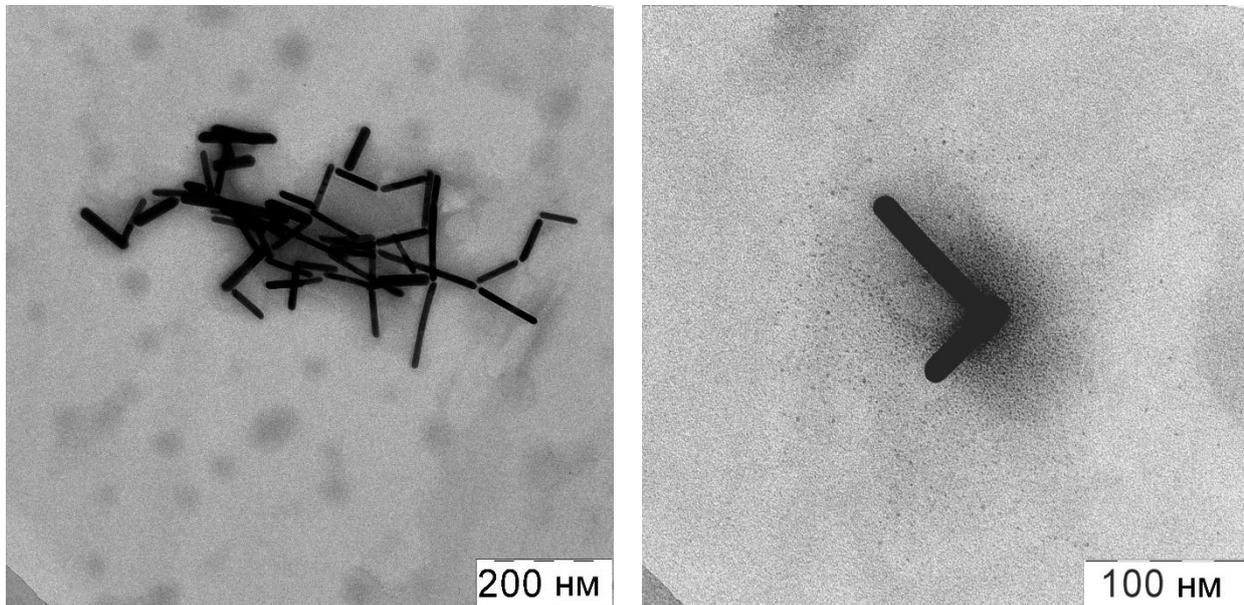
адсорбирующей матрицей, носит существенно поляризованный характер [22, 25].

Данная работа посвящена решению проблемы избирательности электромагнитного воздействия на лекарственные контейнеры. В качестве дистанционного воздействия были выбраны ультракороткие электрические импульсы высокой напряженности. В качестве специального класса контейнеров, чувствительных к данному типу воздействия, использованы липосомальные капсулы, мембраны которых были связаны с существенно анизотропными частицами - наностержнями золота. Нанокompозитные липосомальные капсулы, содержащие наностержни золота, были синтезированы на основе методики [26, 27]. Длительность использованного электрического импульса составляла около 10 нс. Импульсы такой длительности, в соответствии с [28], будем называть ультракороткими.

2. Создание нанокompозитных липосомальных капсул, содержащих наностержни золота.

Основой для создания нанокompозитных липосомальных капсул послужили однослойные липосомы, синтезированные стандартным ультразвуковым методом из амфифильных соединений фосфатидилхолина - 80% и стеарилспермина (СС) - 20%. В качестве существенно анизотропных проводящих наночастиц были использованы наностержни золота с характерными диаметром 10 нм и длиной 100 нм. Связывание наностержней золота с внешней поверхностью предварительно синтезированных однослойных липосом проводилась путем добавления 40 мкл водной суспензии наностержней золота и 100 мкл раствора липосом в 800 мкл деионизованной воды и последующей инкубацией. При использовании стандартной процедуры диализа внутренний объем капсулы заполнялся раствором соли NaCl. Структура синтезированных липосомальных нанокompозитных капсул была подтверждена методами просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ).

Характерные изображения липосомальных капсул, содержащих золотые наностержни золота, представлены на рис. 1.



1.а.

1.б.

Рис. 1 Изображения группы липосомальных капсул (1.а.) и одиночной липосомальной капсулы (1.б), содержащей наностержни золота, полученные методами ПЭМ.

3. Декапсуляция липосомальных капсул ультракороткими электрическими импульсами

Возможность дистанционной декапсуляции вышеописанных нанокompозитных липосомальных капсул, содержащих наностержни золота, при воздействии на них ультракоротких электрических импульсов была исследована в рамках следующей схемы эксперимента (рис. 2). Между плоскими электродами с зазором $L = 1$ см находилось трансформаторное масло с относительной диэлектрической проницаемостью $\epsilon_m = 2.2$, в которое был помещен цилиндрический контейнер диаметром $D = 5$ мм с водной суспензией предварительно синтезированных нанокompозитных липосомальных капсул с характерным размером $l \cong 200$ нм. Внешняя поверхность липосомальных мембран была связана с электропроводящими наностержнями золота с характерной длиной 100 нм и средним диаметром 10 нм, а внутренний объем

везикул содержал проводящий раствор NaCl. Импульсы напряжения $U_0 = 1,5 \cdot 10^5$ В длительностью $\tau = 10^{-8}$ с подавались на плоские электроды.

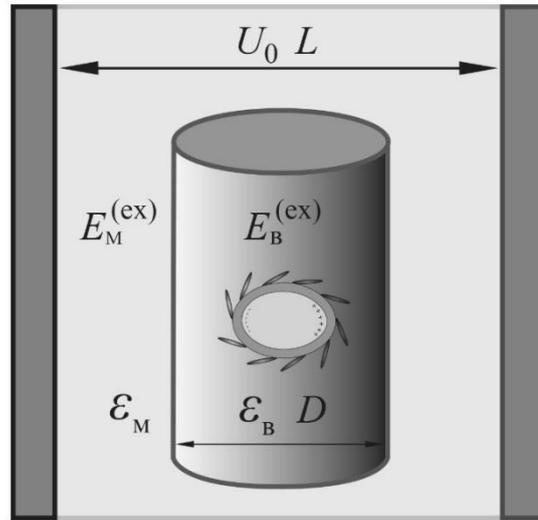


Рис. 2. Схема воздействия ультракоротких электрических импульсов на водную суспензию нанокompозитных липосомальных капсул, содержащих наностержни золота.

Воздействия ультракоротких электрических импульсов на суспензию нанокompозитных липосом приводило к декапсуляции липосомальных контейнеров. Соль NaCl, содержащаяся внутри липосомальных капсул, при этом высвобождалась в окружающую воду, увеличивая удельную проводимость суспензии. Следовательно, изменение удельной проводимости суспензии после воздействия на нее электрических импульсов позволяло судить о декапсуляции липосомальных контейнеров.

Экспериментально обнаружено, что в результате воздействия ультракоротких электрических импульсов величина удельной проводимости суспензии нанокompозитных липосомальных капсул увеличилась со 103 мкСм/см до 114 мкСм/см. В тоже время полная декапсуляция нанокompозитных липосом, получаемая химическим путем посредством добавления детергента тритон X100, соответствовала удельной проводимости суспензии 127 мкСм/см. Также было обнаружено, что воздействие тех же

электрических импульсов на липосомальные капсулы, не связанные с наностержнями золота, к заметному изменению удельной проводимости суспензии не приводило. Таким образом, методом кондуктометрии был обнаружен эффект декапсуляции нанокompозитных липосомальных капсул, содержащих наностержни золота, вызванный воздействием на них ультракоротких электрических импульсов.

Методы ПЭМ позволили независимо подтвердить наличие этого эффекта. Типичное изображение нанокompозитных липосомальных капсул после воздействия на них ультракоротких электромагнитных импульсов приведено на рис. 3. На нем отсутствуют целые липосомы, видны фрагменты мембран разрушенных липосом и скопления золотых наностержней. В тоже время, после аналогичного воздействия на липосомальные капсулы, не содержащие наностержни золота, методами ПЭМ не было обнаружено изменения структуры капсул.

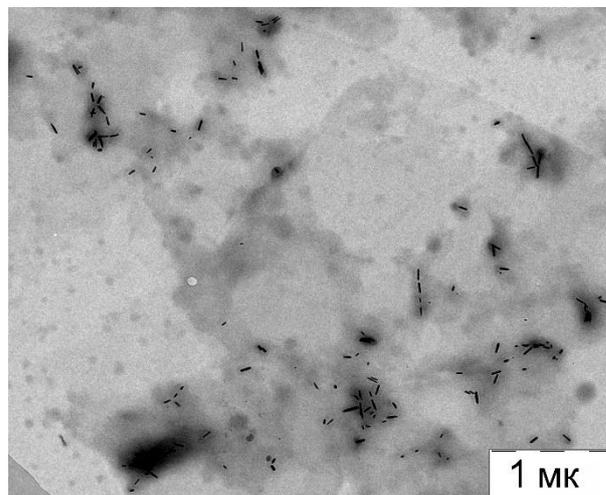


Рис. 3. Изображение разрушенных нанокompозитных липосомальных капсул после воздействия на них ультракоротких электромагнитных импульсов, полученное методами ПЭМ.

Рассмотрим возможный механизм разрушения липосомальной оболочки капсул, вследствие ротационного смещения наностержней золота, обусловленного импульсным электрическим воздействием.

Отметим, что для значений параметров нашей задачи выполняется условие квазистационарности электромагнитного поля $ct \gg l$ (c – скорость света) [29]. Длительность электрического импульса τ удовлетворяет условиям $\sigma_{\text{внеш}}^{-1} \gg \tau \gg \sigma_{\text{внут}}^{-1}$, где $\sigma_{\text{внеш}}, \sigma_{\text{внут}}$ – удельные проводимости водных солевых растворов вне и внутри капсул, при котором внутреннюю область капсулы можно считать проводником, а внешнюю – диэлектриком. Оболочка капсулы является диэлектриком с диэлектрической проницаемостью $\epsilon_L = 2,7$. С ее внешней поверхностью связаны проводящие наностержни золота, имеющие существенно вытянутую форму. Молекулы СС в водной среде приобретают единичный положительный заряд q равный по величине заряду электрона.

Ранее было показано [27], что при данной схеме воздействия (рис. 2.) во время действия электрического импульса липосомальные капсулы оказываются во внешнем электрическом поле

$$E_B^{(ex)} = \frac{2 \epsilon_M}{\epsilon_B + \epsilon_M - (\epsilon_B - \epsilon_M) \frac{D^2}{L^2}} \frac{U_0}{L}, \quad (1)$$

которое принимает значение $E_B^{(ex)} = 10.5$ кВ/см в рассматриваемом случае $D/L = 1/2$, $\epsilon_B = 80$ – диэлектрическая проницаемость воды.

Форма липосомальной капсулы во внешнем электрическом поле $E_B^{(ex)}$ может меняться, как было показано в [27], от сферической к форме вытянутого эллипсоида вращения (рис. 4.). Решая задачу, аналогичную [27], о распределении электрического поля в слоистой эллипсоидальной среде, находим выражение для напряженности электрического поля вблизи полярной области вытянутой липосомальной капсулы

$$E_L = \frac{\epsilon_L + 2 n_L \frac{\Delta R}{R} (\epsilon_B - \epsilon_L)}{\epsilon_L + 2 \frac{\Delta R}{R} (\epsilon_B - \epsilon_L)} \frac{E_B^{(ex)}}{n_L}, \quad (2)$$

где $n_L = \frac{1-e_L^2}{e_L^2} \left(\frac{1}{2e_L} \ln \frac{1+e_L}{1-e_L} - 1 \right)$, $e_L = \sqrt{1 - b_L^2/a_L^2}$ – эксцентриситет

эллипсоидальной липосомы, $a_l > b_l$ – главные полуоси эллипсоида, ΔR – толщина липосомальной мембраны, R – радиус шара с объемом, равным объему липосомы. Внешняя поверхность липосомальной мембраны связана с проводящими наностержнями золота (рис. 4.), которые могут изменять собственную ориентацию в поле E_l (2). Будем считать, что форма золотых наностержней близка в форме вытянутого эллипсоида вращения с главными полуосями $a_r > b_r$.

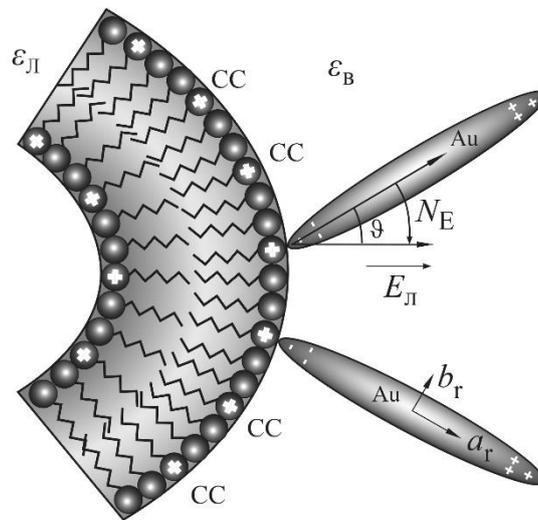


Рис. 4. Схема взаимодействия наностержней золота с липосомальной мембраной

В этом случае у проводящего наностержня, находящегося в поле E_l , возникает вращающий момент

$$N_E = a_r b_r^2 \frac{3n_r - 1}{6n_r(1 - n_r)} \sin^2 2\vartheta E_l^2, \quad (3)$$

где $n_r = \frac{1 - e_r^2}{e_r^2} \left(\frac{1}{2e_r} \ln \frac{1 + e_r}{1 - e_r} - 1 \right)$, ϑ – угол между \vec{E}_l и наибольшей главной полуосью золотого наностержня, $e_l = \sqrt{1 - b_l^2/a_l^2}$, – эксцентриситет эллипсоидального наностержня. Этот вращающий момент оказывается наибольшим вблизи полюса липосомы, и в случае сильно вытянутого

наностержня $a_r \gg b_r$, слабо деформированной липосомы $a_L \cong b_L$ и $\vartheta \cong \pi/4$ принимает вид

$$N_E = \frac{3a_r^3}{2} \left(\frac{\varepsilon_L + \frac{2}{3} \frac{\Delta R}{R} (\varepsilon_B - \varepsilon_L)}{\varepsilon_L + 2 \frac{\Delta R}{R} (\varepsilon_B - \varepsilon_L)} \right)^2 \left(\left(\ln \frac{2a_r}{b_r} - 1 \right)^{-1} - 2 \frac{b_r^2}{a_r^2} \right) (E_B^{(ex)})^2. \quad (4)$$

При достаточной величине вращающего момента (4) происходит ротационное смещение золотого наностержня, при котором возможно вырывание молекул из липосомального монослоя, связанных с наностержнем. Это в свою очередь может приводить к разрушению липосомальной мембраны. Условием вырывания липосомальных молекул из липосомального бислоя при ротационном смещении наностержня является следующее

$$N_E \geq N_{\Pi}, \quad (5)$$

где

$$N_{\Pi} = 2\alpha\delta \sqrt{\pi S_0} \quad (6)$$

– момент сил поверхностного натяжения, действующий на золотой наностержень при вырывании молекулы СС из липосомального монослоя, α – коэффициент поверхностного натяжения мембраны липосомы, $\delta = b_r^2/a_r$ – радиус кривизны золотого наностержня вблизи его полюса, S_0 – площадь, приходящаяся на одну молекулу в мембране липосомы.

Подставляя выражения (4) и (6) в условие (5), находим выражение для критического значения напряженности $E_B^{(кр)}$ электрического поля вблизи липосомы, приводящее к появлению вращающего момента золотого наностержня, достаточного для вырывания молекул СС из мембраны липосомы

$$E_B^{(кр)} = \frac{2}{3} \frac{b_r}{a_r^2} \frac{\varepsilon_L + 2 \frac{\Delta R}{R} (\varepsilon_B - \varepsilon_L)}{\varepsilon_L + \frac{2}{3} \frac{\Delta R}{R} (\varepsilon_B - \varepsilon_L)} \left(\frac{3\alpha\sqrt{\pi S_0}}{\left(\ln \frac{2a_r}{b_r} - 1 \right)^{-1} - 2 \frac{b_r^2}{a_r^2}} \right)^{1/2} \quad (7)$$

для случая $a_r \gg b_r$, $a_L \cong b_L$, $\vartheta = \pi/4$.

В рассматриваемом случае $a_r = 120$ нм, $a_r/b_r \cong 10$, $S_0 = 30 \text{ \AA}^2$, $\alpha = 25$ дин/см [30], $\varepsilon_L = 2,7$, $\varepsilon_B = 80$, $\Delta R/R \cong 1/50$ критическое значение напряженности электрического поля (7) становится равным

$$E_B^{(кр)} = 9,8 \text{ кВ/см}, \quad (8)$$

и оказывается меньшим значения напряженности электрического поля $E_B^{(ex)}$ (1), возникающего вблизи липосомальных капсул во время воздействия на них электрических импульсов в проведенном эксперименте.

Таким образом, в проведенном эксперименте условие (5) вырывания липосомальных молекул из липосомального бислоя при ротационном смещении наностержня оказывается выполненным. В тоже время, экспериментально обнаружен эффект разрушения липосомальных капсул, содержащих золотые наностержни, в результате воздействия на них импульсного электрического поля.

4. Заключение

Обнаружен эффект декапсуляции нанокompозитных липосомальных капсул, оболочки которых связаны с существенно анизотропными наночастицами (наностержнями) золота, обусловленный воздействием на них ультракоротких электрических импульсов. Показан избирательный характер данного типа воздействия. Эффект декапсуляции наблюдался только при воздействии на липосомальные капсулы, содержащие наностержни золота и отсутствовал при воздействии на подобные капсулы без золотых наночастиц. Предложен механизм разрушения липосомальной оболочки капсул золотыми наностержнями в результате их ротационного смещения, обусловленного импульсным электрическим воздействием. На основе данного механизма найдено выражение для критического значения напряженности электрического поля, определяющего порог возникновения данного эффекта. Численное значение найденной величины критического поля согласуется с полученными экспериментальными данными. Избирательность дистанционного воздействия очень важна для применений, связанных с управляемой доставкой лекарств в

организме, поскольку она позволяет избежать повреждения окружающих клеток, обеспечивая раскрытия только нанокompозитных липосомальных капсул.

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

Литература

1. Freeman A.I., Mayhew E. Targeted drug delivery. *Cancer*, 1986, vol. 58, pp. 573–583.
2. Svenson S., Robert K. Multifunctional Nanoparticles for Drug Delivery Applications: Imaging, Targeting, and Delivery Series. *Nanostructure Science and Technology*, Springer, 2012, 373p.
3. Parveen S., Misra R., Sahoo S.K. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2012, vol. 8, no. 2, pp. 147-166.
4. Kataoka K., Harada A., Nagasaki Y. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, vol. 47, no. 1, pp. 113–131.
5. Donath E., Sukhorukov G.B., Caruso F., Devis S.A., Möhwald H. Novel Hollow Polymer Shells by Colloid-Templated Assembly of Polyelectrolytes. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, 1998, vol. 37, 2202 p.
6. Sukhorukov G.B., Donath E., Davis S.A., Lichtenfeld A., Caruso F., Popov V.I., Möhwald H. Stepwise polyelectrolyte assembly on particle surfaces: A Novel Approach to Colloid Design. *Polym. Adv. Technol.*, 1998, vol. 9, 759 p.
7. Radtchenko I.L., Sukhorukov G.B., Leporatti S., Khomutov G.B., Donath E., Mohwald H. Assembly of alternated multivalent ion/polyelectrolyte layers on colloidal particles. Stability of the multilayers and encapsulation of macromolecules into polyelectrolyte capsules. *J. Colloid. Interface Sci.*, 2000, vol. 230, no. 2, pp. 272-280.

8. Sukhorukov G.B., Antipov A., Voigt A., Donath E., Möhwald H. pH-Controlled Macromolecule Encapsulation in and Release from Polyelectrolyte Multilayer Nanocapsules. *Macromol. Rapid Commun*, 2001, vol. 22, pp. 44-46.
9. Skirtach A.G., Antipov A.A., Shchukin D.G., Sukhorukov G.B. Remote activation of capsules containing Ag nanoparticles and IR dye by laser light. *Langmuir*, 2004, vol. 20, pp. 6988-6992.
10. Radt B., Smith T.A., Caruso F. Optically Addressable Nanostructured Capsules. *Adv. Mater*, 2004, vol. 16, pp. 2184-2189.
11. Lu Z., Prouty M.D., Guo Z., Golub V.O., Kumar C.S.S.R., Lvov Y.M. Magnetic switch of permeability for polyelectrolyte microcapsules embedded with Co, Au nanoparticles. *Langmuir*, 2005, vol. 21, pp. 2042-2050.
12. Gorin D.A., Shchukin D.G., Mikhailov A.I., Kohler K., Sergeev S.A., Portnov S.A., Taranov I.V., Kislov V.V., Sukhorukov G.B. Effect of Microwave Radiation on Polymer Microcapsules Containing Inorganic Nanoparticles. *Technical Physics Letters*, 2006, vol. 32, no. 1, pp. 70-72.
13. Gorin D.A., Shchukin D.G., Koksharov Yu.A., Portnov S.A., Köhler K., Taranov I.V., Kislov V.V., Khomutov G.B., Möhwald H., Sukhorukov G.B. Effect of microwave irradiation on composite iron oxide nanoparticle/polymer microcapsules. *Progress in Biomedical Optics and Imaging*. 2007. V. 6536. P. 653604.
14. Гуляев Ю.В., Черепенин В.А., Вдовин В.А., Таранов И.В., Сухоруков Г.Б., Горин Д.А., Хомутов Г.Б. // *Радиотехника электроника*. 2015. Т.60. №11. С. 1207-1212.
15. Гуляев Ю.В., Черепенин В.А., Вдовин В.А., Таранов И.В., Сухоруков Г.Б., Горин Д.А., Хомутов Г.Б. // *Журнал Радиоэлектроники* [электронный журнал]. 2014. №12. URL: <http://jre.cplire.ru/mac/dec14/25/text.pdf>.
16. Schwendener R.A. Liposomes in biology and medicine. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2007, vol. 620, pp. 117-28.
17. Lasic D.D. Liposomes: from physics to applications. *Elsevier, Amsterdam, New York*, 1993, 575 p.

18. Amstad E., Kohlbrecher J., Muller E., Schweizer T., Textor M., and Reimhult E. // *Nano Letters*, 2011. V.11, P.1664.
19. Горин Д.А., Щукин Д.Г., Михайлов А.И. и др. // *Письма в ЖТФ*. 2006.Т. 32. №2. С. 45.
20. Gubin S.P., Gulyaev Yu.V., Khomutov G.B. et al. // *Nanotechnology*. 2002, V.13. №2. P.185.
21. Кислов В.В., Колесов В.В., Таранов И.В.// *РЭ*. 2002.Т.47.№ 11. С.1385.
22. Kislov V., Medvedev B., Gulyaev Yu.et al. // *Int. J. Nanoscience*. 2007. V. 6. № 5. P. 373.
23. Gupta A.K., Gupta M. // *Biomaterials*. 2005. V.26. №18. P.3995.
24. Koning G.A., Eggermont A.M.M., Lindner L.H., ten Hagen T.L.M. // *Pharmaceutical Research*. 2010. V.27. №8. P.1750.
25. Artemyev M., Kisiel D., Abmiotko S. et al.// *J. Amer. Chemical Soc.* 2004. V. 126. № 34. P. 10594.
26. Гуляев Ю.В., Черепенин В.А., Таранов И.В. и др. // *Журнал радиоэлектроники* [электронный журнал]. 2014. №11, URL: <http://jre.cplire.ru/jre/nov14/9/text.pdf>
27. Гуляев Ю.В., Черепенин В.А., Вдовин В.А. и др. // *РЭ*. 2015. Т.60. №10. С.1051-1063.
28. Schoenbach K.H., Beebe S. J., Buescher E. S. // *Bioelectromagnetics*. 2001, V.22. №6. P.440.
29. Ландау Л.Д. , Лифшиц Е.М. Электродинамика сплошных сред. М.: Физматлит, 2003.
30. Ким В.П., Ермаков А.М., Глуховской Е.Г. и др. // *Российские нанотехнологии*. 2014. Т. 9. №. 5-6. С.47.