

УДК 544.77:541.18

ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ МИКРОКАПСУЛЫ: О ФОРМИРОВАНИИ И ВОЗМОЖНОСТЯХ РЕГУЛИРОВКИ МНОГОСЛОЙНЫХ СТРУКТУР

© 2022 г. Т. В. Букреева^{1, 2, *}, Т. Н. Бородина¹, Д. Б. Трушина¹

¹Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН, Ленинский проспект, 59, Москва, 119333 Россия

²НИЦ “Курчатовский институт”, пл. Академика Курчатова, 1, Москва, 123182 Россия

*e-mail: bukreeva@crys.ras.ru

Поступила в редакцию 13.05.2022 г.

После доработки 22.06.2022 г.

Принята к публикации 23.06.2022 г.

В настоящем обзоре рассмотрены принципы формирования полиэлектролитных микрокапсул с использованием метода послойной сборки, описаны межмолекулярные взаимодействия в системе, перечислены факторы, влияющие на параметры создаваемых структур. Представлены работы по регулировке внутренней структуры полиэлектролитных оболочек за счет изменения условий окружающей среды, в частности рассмотрено влияние температуры на полиэлектролитные оболочки различного состава. Приведены примеры изменения проницаемости оболочек, а также придания капсулам заданных оптических свойств за счет включения красителей и наночастиц в состав полиэлектролитных мультислоев. Описаны возможные подходы к дистанционной регулировке проницаемости оболочек под действием внешних физических стимулов, таких как лазерное и микроволновое излучение, низкочастотное магнитное поле. Отдельная глава обзора посвящена способам инкапсулирования капель эмульсий с использованием послойного нанесения полиэлектролитов.

Ключевые слова: полиэлектролиты, послойная сборка, мультислойные пленки, микрокапсулы, эмульсии, инкапсулирование, регулирование проницаемости

DOI: 10.31857/S0023291222600158

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всем мире остро стоит проблема повышения эффективности лекарственных средств. В связи с этим со стороны медицины и фарминдустрии повышается запрос на микро- и нанодисперсные лекарственные формы, потому что именно такие формы способны обеспечить адресную доставку лекарств к разным типам тканей при различных путях введения с минимальными потерями функционального вещества и иметь физиологическую универсальность [1].

На сегодняшний день разработано множество микро- и нанодисперсных систем доставки лекарств, среди которых наиболее известны липосомы, мицеллы, полимерные частицы [2, 3]. Но, пожалуй, одними из самых универсальных носителей с точки зрения материалов изготовления и регулировки свойств можно считать капсулы, формируемые методом послойной сборки – “layer-by-layer” (LbL). Подход был предложен в 1966 году Р. Илером [4], который продемонстрировал конструирование многослойной пленки на гладкой поверхности стекла путем чередующегося нанесения слоев положительно и отрицательно заряженных колло-

идных частиц кремнезема и оксида алюминия из золей. Было заявлено, что так можно изучать адсорбцию наночастиц, полиионов, поверхностно-активных веществ и водорастворимых полимеров на плоской подложке. Предложенный метод получил развитие в 90-е годы прошлого века [5] и затем привлек широкое внимание исследователей благодаря возможности тонкой регулировки свойств формируемых многослойных пленок как на макро-, так и на наноуровне [6]. В конце XX века способ LbL успешно применили к созданию полиэлектролитных оболочек на коллоидных частицах и получению полых капсул в результате растворения ядра-темплата [7–9]. С тех пор наблюдался большой прогресс в области исследования таких систем [10–12]. Следует отметить, что если в начале 2000-х годов большое внимание уделялось физико-химическим аспектам формирования полиэлектролитных капсул, то в последнее время большинство работ посвящено инкапсулированию лекарственных препаратов и изучению возможностей биомедицинского применения создаваемых с использованием метода LbL средств доставки лекарств и диагностических агентов. Од-

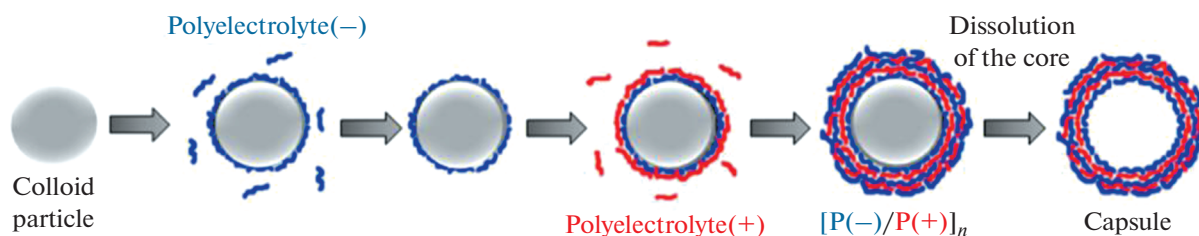


Рис. 1. Схема формирования капсул методом LbL [16] (Публикуется с разрешения Elsevier B.V. © 2018).

нако, для успешной разработки микро- и нанодисперсных лекарственных форм на основе LbL-капсул требуется глубокое понимание механизмов взаимодействия компонентов оболочки на молекулярном уровне.

В работах по созданию и исследованию LbL-капсул, начиная с 2005 г., принимали участие сотрудники Института кристаллографии РАН. В настоящее время это направление является одним из основных, развиваемых в лаборатории биоорганических структур ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН. В представленном обзоре кратко описано формирование LbL-капсул за счет самосборки полиэлектролитов (без ковалентных взаимодействий), а также способы регулировки внутренней структуры оболочек за счет изменения условий окружающей среды и включения различных неполиэлектролитных компонентов. Отдельная глава посвящена инкапсулированию капель эмульсий с использованием послойного нанесения полиэлектролитов. Только правильный выбор компонентов оболочки и условий формирования системы благодаря пониманию взаимодействий на молекулярном уровне может привести к созданию микро- и наноносителей с регулируемыми свойствами, высокоперспективных в качестве новых средств доставки лекарств.

ФОРМИРОВАНИЕ LbL-КАПСУЛ

Полиэлектролитные капсулы получают следующим образом [13] (рис. 1): коллоидные частицы, обладающие поверхностным зарядом, помещают в раствор противоположно заряженного полиэлектролита. При этом полиион адсорбируется на поверхности частиц, образуя “петли”, благодаря чему происходит перезарядка поверхности частицы. Затем из системы удаляют избыток полиэлектролита, отделяя осадок центрифугированием (реже — фильтрованием), и частицы помещают в раствор противоположно заряженного полиэлектролита. Для нанесения полиэлектролитов на коллоидные частицы также могут быть использованы микрофлюидика, электрофорез и т.д. [12, 14]. Повторяя циклы адсорбции, получают многослойную оболочку, которая проницаема для низкомолекуляр-

ных соединений, поэтому ядро может быть удалено растворением. В результате в случае устойчивости созданной структуры образуется полая капсула. При этом размер капсулы, а в некоторых случаях и форма, определяются размером и формой частицы-ядра [15]. Преимуществами таких капсул перед другими подобными системами являются формирование мультислойной оболочки с нанометровой точностью контроля толщины, получение капсул с широким диапазоном задаваемых размеров — от сотен нанометров до десятков микрон. Кроме того, можно создавать достаточно монодисперсные системы и довольно просто регулировать проницаемость оболочек с помощью pH среды, ионной силы раствора и других условий внешней среды.

Ключевую роль в процессе формирования LbL-оболочек играет способность противоположно заряженных полиэлектролитов при смешивании самоорганизовываться в надмолекулярные структуры в дополнение к интерполиэлектролитному комплексообразованию [17–20]. Именно это позволяет тонко регулировать толщину оболочки и оптимизировать ее проницаемость.

Зависимость количества адсорбированных полимеров или толщины LbL-пленки от числа нанесенных бислоев бывает двух типов: линейной и нелинейной [21, 22] (рис. 2). Тип многослойного роста пленок определяется конкретной парой полиэлектролитов и условиями нанесения. При линейном росте наблюдается постоянное увеличение толщины пленки (рис. 2, зависимость 1), которое можно регулировать изменением конформации полиэлектролитов в растворе. Принято считать, что такой рост мультислойной пленки происходит в случае сильного переплетения полиэлектролитных цепей за счет диффузии в направлении, перпендикулярном поверхности пленки, и образования смешанного слоя [23]. Линейный рост толщины LbL-пленки наблюдался для наиболее известных пар синтетических полиэлектролитов: полиаллиламин-гидрохлорида (ПАН) и полистиролсульфоната натрия (PSS) при любых условиях сборки, полидиаллилдиметиламмоний-хлорида (PDADMAC) и PSS в условиях высокой плотности заряда (при низкой ионной силе растворов) [24, 25], а также

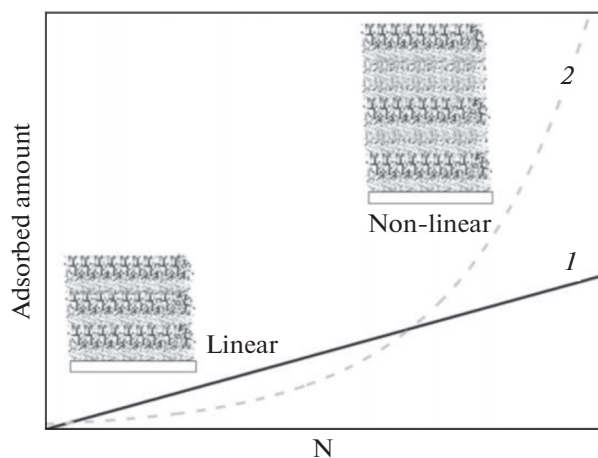


Рис. 2. Схема, представляющая два основных механизма роста LbL-пленок: 1 – линейный, 2 – нелинейный [22] (Публикуется с разрешения Elsevier B.V. © 2020).

для пленок из PAAH и полиакриловой кислоты (PAA) [26]. При нелинейном росте LbL-пленки толщина обычно увеличивается быстрее, чем при линейном (рис. 2, зависимость 2). Нелинейный рост в литературе часто называют экспоненциальным, хотя зависимость не всегда является строго экспоненциальной. Предполагается, что этот тип роста обусловлен нанесением более одного слоя при каждом цикле адсорбции из-за сложных диффузионных процессов как внутри многослойной структуры, так и снаружи при взаимодействии пленки с раствором [22]. Нелинейный рост толщины LbL-пленки был обнаружен для PDADMAC и PSS в условиях слабой заряженности полиэлектролитов (при высокой ионной силе раствора или в растворителях с пониженной полярностью) [27], а также он обычно наблюдается при формировании пленок из биополимеров, например, поли-L-лизина (PLL) и гиалуроновой кислоты (HA) [28] или хитозана и HA [29].

При создании LbL-капсул из противоположно заряженных полиэлектролитов основной вклад в межслойные взаимодействия, обеспечивающие стабильность системы, вносят электростатические силы. Существенную роль играют также водородные связи. Возможно даже формирование капсулы полностью за счет водородных связей, такие системы были получены, например, из поливинилпирролидона и фенилборно-модифицированного альгината [30]. Также при создании LbL-оболочек необходимо учитывать гидрофобные взаимодействия, которые часто возникают из-за наличия основной углеводородной цепи у используемых полимеров [31]. Существуют немногочисленные работы, в которых послойная сборка плоских пленок реализована за счет взаимодействия типа “гость—хозяин” [32, 33], однако для формирова-

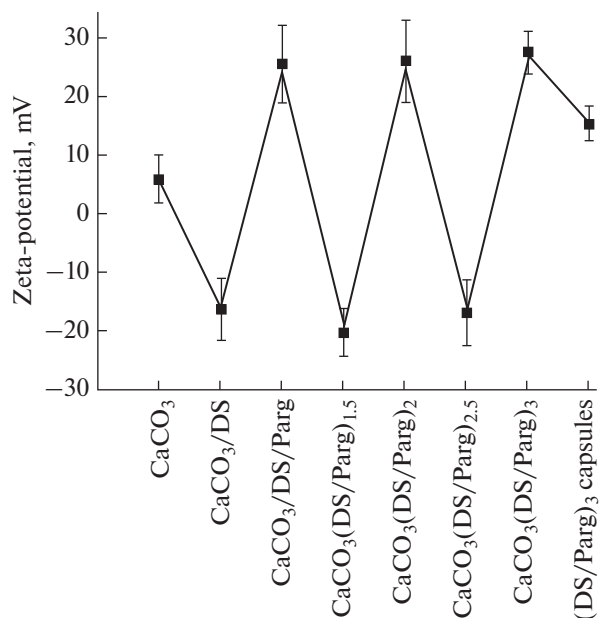


Рис. 3. Изменение ζ -потенциала в процессе нанесения декстран-сульфата (DS) и поли-L-аргинина (Parg) на субмикрочастицы карбоната кальция. Последнее значение соответствует поллой капсуле после растворения CaCO_3 -ядра [35] (Публикуется с разрешения Elsevier B.V. © 2019).

ния капсул этот подход мало развит. Была создана только система из PAAH с ковалентно “пришитым” циклодекстрином, и молекул этого же полимера, модифицированного ферроценом [34]. Таким образом, для получения мультислойных капсул могут быть задействованы не только электростатические взаимодействия.

Сборка полиэлектролитов на противоположно заряженных поверхностях обусловлена явлением инверсии заряда, о котором уже упоминалось выше. Перезарядка поверхности происходит из-за стерических затруднений, благодаря которым сложно обеспечить необходимое для нейтрализации соответствие между зарядами адсорбирующегося полимерного иона и противоположным зарядом подложки. Это приводит к возникновению в слое дополнительных противоположно заряженных молекулярных звеньев, которые выступают в жидкую среду, окружающую пленку, в виде “петель” и “хвостов”. Считается, что перезарядка достигает максимума на поверхности осаждаемых слоев, быстро затухая в направлении, перпендикулярном плоскости поверхности [27]. Экспериментально об инверсии заряда поверхности коллоидных частиц в процессе формирования LbL-капсул судят, определяя ζ -потенциал из результатов измерений электрофоретической подвижности частиц. Об успешной многослойной сборке свидетельствует переключение поверх-

ностного потенциала между положительными и отрицательными значениями при последовательном нанесении поликатиона и полианиона, соответственно (рис. 3).

Отсутствие согласования зарядов мономеров в соседних слоях при нанесении LbL-пленок приводит к избытку заряда на пленке. Этот избыток необходимо компенсировать для выполнения условия электронейтральности, обеспечивающего стабильность осаждаемых пленок [36], что возможно за счет включения небольших ионов в состав пленки. Таким образом, различают два механизма компенсации заряда [37]: 1) внутренний, при котором при многослойной сборке небольшие ионы вытесняются из пленки и образуются мультислои со стехиометрией 1 : 1 между мономерами поликатиона и полианиона, что приводит к высокому ионному “сшиванию” между цепями противоположно заряженных полиэлектролитов (наблюдается при сборке высокозаряженных полиэлектролитов); 2) внешний, наиболее распространенный, когда для обеспечения баланса зарядов необходимо наличие противоионов, в результате чего происходит образование многослойных пленок с широким диапазоном стехиометрий. Высвобождение противоионов из многослойной пленки приводит к существенному увеличению энтропии системы, что благоприятно для уменьшения свободной энергии. Следовательно, прирост энтропии становится важным фактором сборки мультислоев, имеющих внутреннюю компенсацию. Сохранение противоионов внутри многослойных пленок снижает вклад энтропии в процесс сборки [22]. Механизм компенсации в полиэлектролитных мультислоях может зависеть от физико-химических параметров, контролирующих ионное равновесие, таких как ионная сила или pH. Соответственно, изменяя эти параметры, можно влиять на структуру и свойства LbL-пленок. Например, было показано, что компенсационный механизм мультислоев из PDAD-MAC и PSS может переключаться с преимущественно внутреннего при низкой ионной силе на внешний при высокой ионной силе [27].

Структура полиэлектролитных мультислоев существенным образом зависит от природы полиэлектролитов и условий сборки и играет важную роль в физико-химических свойствах собранных систем. Трехмерную структуру пленки подразделяют на три зоны [38]: I — структура вблизи подложки (для LbL-оболочек — вблизи ядра), определяется влиянием поверхности, на которую осаждается пленка; II — однородная область после нанесения определенного количества слоев, в процессе сборки имеет все большую толщину; III — внешняя зона, имеющая постоянную толщину после нанесения каждого бислоя в течение всего

процесса сборки. При этом структура зоны II часто имеет сходство со структурой интерполиэлектродитных комплексов в растворе, а зоны III — свободного полиэлектролита, образующего внешний слой. Влияние структуры частицы-ядра на формирование и структуру оболочек LbL-капсул рассмотрено, например, в обзоре [11].

Химическая природа полиэлектролитов наряду с условиями нанесения влияет на сложный баланс взаимодействий в процессе формирования LbL-пленки и определяет их способность к самосборке [39]. Изучение роли взаимодействий необходимо для регулировки толщины, структуры и свойств оболочек полиэлектролитных капсул. Например, известно, что толщина слоев LbL-пленки увеличивается с увеличением степени гидрофобности полиэлектролитов, что связывают с облегчающим нанесение вытеснением более гидрофобного вещества из водного раствора, а также сольватацией полимерных цепей и набуханием нанесенного слоя [22]. Гибкость полимерных цепей влияет на возможность изменения конформации и таким образом тоже определяет взаимодействие между молекулами.

Так как основной вклад при создании полиэлектролитных пленок вносит взаимодействие зарядов, важным параметром является плотность заряда полимера. Ниже порогового значения плотности заряда связь полимера с подложкой или предыдущим слоем настолько слаба, что воздействие раствора противоположно заряженного полиэлектролита приводит к удалению слабосвязанного слоя и образованию комплекса в объеме раствора. При этом изменение энтальпии, связанное с электростатическим взаимодействием, не может компенсировать прирост энтропии из-за высвобождения слабо адсорбированного полимера с поверхности [40, 41]. Следует отметить, что порог плотности заряда может быть смещен добавлением соли в раствор полиэлектролита, т.е. усилением роли гидрофобных взаимодействий [42]. Зависимость количества адсорбированного полиэлектролита от плотности заряда определяется балансом между электростатическим притяжением полианиона и поликатиона и растворимостью полиэлектролита. Кроме того, при анализе влияния плотности заряда на адсорбцию полиэлектролита необходимо учитывать его распределение в полимерной цепи.

Еще один параметр, который необходимо учитывать при LbL-сборке — это молекулярная масса полиэлектролитов. Влияние молекулярной массы на многослойный рост является результатом баланса между двумя противоположными процессами: термодинамически обусловленным отрывом внешнего слоя, приводящим к образованию интерполиэлектродитных комплексов в растворе, и

кинетически контролируемой адсорбцией, приводящей к формированию многослойной структуры [43]. Было показано, что в случае низкой молекулярной массы (сотни дальтон) роста многослойной пленки не происходит из-за отрыва полиэлектролитного слоя при воздействии на него полиэлектролита противоположного заряда. Увеличение молекулярной массы полиэлектролитов способствует нанесению мультислоев – повышается количество адсорбированного полимера и жесткость полученных пленок, что наблюдали, например, при послойном нанесении PLL и PAA [44]. В [43] этот эффект объясняют замедлением обмена адсорбированного полимера между мультислоем и раствором.

Подходы к регулировке структуры плоских пленок, формируемых методом LbL, с помощью контроля межмолекулярных взаимодействий, в полной мере могут быть использованы при создании LbL-капсул. Кроме того, уже готовые капсулы могут менять свою структуру и свойства за счет изменения условий окружающей среды, существенно влияющих на взаимодействие компонентов оболочки. Также этого можно достичь включением различных неполиэлектролитных компонентов, придающих капсулам дополнительную функциональность, например, молекул красителей или наночастиц. Работы в этой области рассмотрены в следующей главе обзора.

РЕГУЛИРОВАНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ ОБОЛОЧЕК LbL-КАПСУЛ

Многослойные полимерные LbL-капсулы обладают большим потенциалом для использования в качестве контейнеров для инкапсулирования и доставки целевых веществ. Важной особенностью LbL-капсул является широкий выбор материала оболочек и возможность собирать многослойные структуры не только из комплекса поликатион/полианион, но и включать в их состав различные функциональные соединения [45], наночастицы [46–50], а также формировать капсулы, состоящие из комплекса полиэлектролит/наночастицы [51]. Макроскопические свойства и поведение сформированных LbL-капсул в различных внешних условиях в основном определяются электростатическим взаимодействием между сегментами противоположно заряженных полиионов. Особенный интерес вызывает возможность регулировать проницаемость и толщину оболочки предварительно сформированных капсул с помощью изменения внешних условий. При этом в качестве стимулов, в первую очередь, рассматривают ионную силу и pH, поскольку они напрямую влияют на взаимодействие между зарядами [13]. В частности, увеличение ионной силы при-

водит к экранированию зарядов и ослаблению взаимодействия между заряженными группами в многослойных полимерных структурах. Инкапсулирование в результате варьирования pH в основном реализуется для оболочек, содержащих слабые полиэлектролиты, поскольку изменение pH в таких системах приводит к избытку зарядов. Например, в случае традиционно используемой пары полиэлектролитов PAAH (слабый поликатион) и PSS (сильный полианион) оболочка капсулы проницаема для макромолекул в кислой среде за счет появления дополнительных положительных зарядов и их взаимного отталкивания, в то время как в щелочной среде капсула находится в “закрытом” состоянии [15]. Возможность переключения оболочки капсулы между “открытым” и “закрытым” состояниями служит эффективным инструментом инкапсулирования функциональных веществ.

Важным фактором, влияющим на межмолекулярные взаимодействия в LbL-капсулах, является температура. В работах [52, 53] впервые было показано, что LbL-капсулы из комплекса PDADMAC/PSS с четным числом слоев демонстрируют 2–3-кратное уменьшение среднего размера при повышении температуры от 20 до 70°C. Размер капсул с нечетным числом слоев при нагревании увеличивался в 5 раз по сравнению с исходным размером, и при дальнейшем температурном воздействии их целостность нарушалась [52]. Отмечалось усиление этих эффектов с увеличением количества слоев. Капсулы с четным числом слоев имеют практически скомпенсированное количество положительных и отрицательных зарядов в оболочке. При этом объем стенки капсулы может быть достаточно гидрофобным, так как большинство противоположных зарядов образуют ионные пары. Энергетически наиболее выгодное состояние многослойных капсул определяется разницей энергии взаимодействия между полиэлектролитным материалом и водой и энергией взаимодействия внутри самого полиэлектролитного комплекса. Поскольку оба полимера PDADMAC и PSS весьма гидрофобные, то капсулы, сформированные на их основе, будут стремиться максимально уменьшить поверхность контакта с водой, в результате чего происходит сжатие капсул. Таким образом, в этой системе поведение капсул контролируется взаимодействиями между полиэлектролитами и несвязанной водой. В случае избыточного количества положительных зарядов в оболочках с нечетным количеством слоев от PDADMAC на внешнем слое баланс между конкурирующими электростатическими и гидрофобными силами сдвигается в сторону электростатических. В этом случае наблюдаемые эффекты связаны с отталкиванием между положительными зарядами, приводящими к расширению капсул, со-

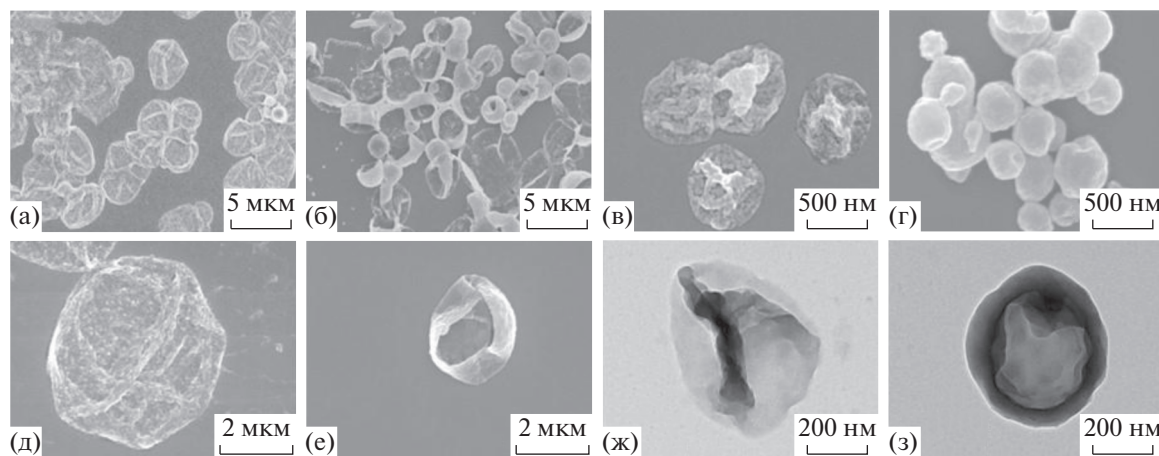


Рис. 4. СЭМ-изображения групп микронных и субмикронных капсул $(\text{Parg}/\text{DS})_4\text{Parg}$ до (а, в) и после инкубирования при 90°C (б, г). Индивидуальные капсулы до (д, ж) и после термического воздействия (е, з) [16] (Публикуется с разрешения Elsevier B.V. © 2018).

ответственно [53]. Повышение подвижности полимерных цепей при увеличении температуры обеспечивает возможность изменения межмолекулярных взаимодействий в обеих системах, тогда как при комнатной температуре полиэлектролитный мультислой находится в стеклообразном состоянии. В следующих работах анализ данных, полученных методами эллипсомерии и нейтронной рефлектометрии, показал, что влияние температуры сказывается также на частичной деградации внешних слоев LbL-капсулы и уплотнении внутренних слоев, что обусловлено уменьшением количества связанной воды в многослойной структуре в процессе термической обработки [54].

Для применения LbL-капсул *in vivo* необходимо формировать их оболочки из полимеров, способных к биодegradации. С этим связан интерес к развитию биодegradуемых капсул, в том числе к изучению влияния температуры на их многослойные оболочки. Авторами впервые было показано, что уменьшение среднего размера капсул и утолщение их оболочек в результате нагрева суспензии LbL-капсул наблюдается не только для небидegradуемых полимеров, но и для биодegradуемых оболочек из комплекса Parg/DS [16]. При комнатной температуре молекулы полиэлектролитов находятся в стеклообразном состоянии и изменение структуры многослойной оболочки стерически затруднено. Несмотря на то, что температура стеклования индивидуальных полиэлектролитов достаточно высокая (например, для PSS – 200°C , для PDADMAC – 70°C , для DS – 133°C [52, 55]), дифференциальная сканирующая калориметрия подтверждает возможность макроскопических перестроек многослойных структур при более низких температурах в водных суспензиях полиэлектролитных комплексов [16, 53]. Для

оболочек состава PDADMAC/PSS и Parg/DS эндотермический пик на термограммах наблюдается при $35\text{--}40^\circ\text{C}$ [53] и $60\text{--}70^\circ\text{C}$ [16] и энтальпия фазового перехода составляет 1.4 и 4 Дж/г, соответственно. В результате нагрева полимерные цепи становятся более подвижными и могут менять свое пространственное расположение и конформацию. Получив дополнительные степени свободы, система стремится к состоянию с минимумом энтропии, которому соответствует конформация полимерной цепи в виде гауссова клубка. Этим объясняется термоиндуцированное сжатие капсул Parg/DS , которое позволяет уменьшить диаметр биодegradуемых капсул в 1.5–2.5 раза. В отличие от наблюдаемых эффектов для комплекса PDADMAC/PSS, эффект для Parg/DS не зависит от последовательности слоев, их четного или нечетного количества [16]. Это связано с тем, что гидрофобное взаимодействие, описанное выше, для этих полиэлектролитов не характерно. Поскольку гидратация соли первичного амина в Parg выражена меньше, чем у четвертичного амина в PDADMAC, то увеличения размеров капсул Parg/DS с нечетным количеством слоев и внешним слоем Parg не происходит. Было продемонстрировано, что эффект уменьшения размера наблюдается как для микронных, так и для субмикронных капсул Parg/DS : нагрев суспензии капсул при 90°C в течение 60 мин привел к уменьшению среднего размера капсул с 5.0 ± 0.4 до 2.7 ± 0.3 мкм (рис. 4а, 4б), и с 0.49 ± 0.16 до 0.28 ± 0.09 нм (рис. 4в, 4г) [16]. Помимо температуры инкубации на реструктуризацию мультислоев влияет продолжительность нагревания.

На сканирующих электронных изображениях (рис. 4д–4з) видно, что независимо от размера исходных LbL-капсул их оболочки после термиче-

ского воздействия утолщаются. Утолщение и уплотнение оболочки капсул в водном растворе целевого вещества в процессе их термической обработки могут быть использованы для повышения эффективности капсулирования, что было продемонстрировано при включении водорастворимого модельного соединения родамина 6G и противоракового средства доксорубицина [35, 56]. Сравнение эффективности загрузки интактных и термо-усаженных капсул Parg/DS доксорубицином и его профили высвобождения из капсул также свидетельствует о том, что капсулы после нагрева становятся менее проницаемыми для низкомолекулярного вещества [35]. Методика термоиндуцированного сжатия впервые была применена авторами к LbL-капсулам из биоразлагаемых полиэлектролитов Parg/DS с включенными в средний слой оболочки магнитными наночастицами оксидов железа. Было показано, что наночастицы в составе оболочки не препятствуют термо-сжатию капсул [56].

Включение дополнительных компонентов в оболочку полиэлектролитных капсул может целенаправленно влиять на их структуру и способствовать снижению проницаемости, позволяя осуществить инкапсулирование необходимых веществ. Например, проницаемость оболочек капсул из PDADMAC и PSS было предложено регулировать путем их модификации гидрофобным пигментом и кофактором ряда ферментов гематином [57]. В работе продемонстрирована более эффективная адсорбция гематина из щелочного раствора на оболочках капсул (PSS/PDADMAC)₄ по сравнению с капсулами (PSS/PDADMAC)₄PSS, что обусловлено в основном электростатическим взаимодействием двух карбоксильных групп гематина с поликатионом. Адсорбция гематина на оболочках полиэлектролитных капсул привела к снижению их проницаемости для родамина 6G и доксорубицина. Таким образом, использование гематина в качестве верхнего слоя оболочки предотвращает нежелательное спонтанное высвобождение инкапсулированного доксорубицина [57].

Кроме того, включение неполиэлектролитных молекул или наночастиц в состав оболочек LbL-капсул может придать системе определенные макроскопические свойства, например, оптические. Так, включение плазмонно-резонансных наночастиц или красителей обеспечивает поглощение капсулами лазерного излучения соответствующей длины волны, что приводит к локальному разогреву оболочки и ее деформации или полному разрушению, способствующим высвобождению инкапсулированного вещества [58–60].

Внедрение нанодиазмов в оболочки LbL-капсул обеспечило изменение теплопроводности и повысило чувствительность системы к микровол-

новому облучению [49]. Для включения нанодиазмов в оболочки капсул из PAM/PSS предварительно были получены их коацерваты с PSS, образуемые за счет гидрофобных взаимодействий между нанодиазмами и бензолным кольцом PSS. Воздействие микроволнового поля (2.45 Гц, 800 Вт, 5 мин) на капсулы (PSS/PAM)₄PSS, два последних полианионных слоя которых образованы коацерватами нанодиазмов с PSS, привело к изменениям морфологии и нарушению целостности оболочек, о чем свидетельствуют данные сканирующей электронной микроскопии (рис. 5).

Эффект микроволнового вскрытия капсул может иметь как тепловую, так и нетепловую природу, что было изучено в дальнейшей работе [61]. Для анализа локального нагрева LbL-оболочки были модифицированы специальными сенсорами, апконвертирующими наночастицами. Спектры люминесценции апконвертирующих наночастиц использовали для определения температуры внутри наноболочки при воздействии микроволнового поля. В результате анализа спектров фотолюминесценции был сделан вывод о локальном изменении температуры в оболочке капсулы при облучении в электромагнитном поле с частотой 2.45 Гц и мощностью 800 Вт от 25 до 55°C [61].

Еще одним примером воздействия внешнего поля на нанокompозитные LbL-капсулы для управления проницаемостью их оболочек являются работы [46–48, 50]. В этих исследованиях авторы разрабатывают направление магнитомеханической актуации наночастиц в оболочках LbL-капсул при приложении внешнего переменного магнитного поля. Особенностью этого подхода является использование негреющего низкочастотного (до 100 Гц) магнитного поля, которое благодаря высокой проникающей способности, локальности и безопасности более предпочтительно для применения *in vivo*, чем магнитная гипертермия. Включение *in vivo*, чем магнитная гипертермия. Включение в многослойные оболочки магнитных наночастиц с около сферической формой [46, 48, 50], а также анизотропных нанопроволок [47] позволяет исследовать возможность изменения проницаемости LbL-оболочек в результате вращательно-колебательного или поступательно-колебательного движения наночастиц в слоях оболочки. Так, было показано, что при приложении магнитного поля с индукцией 100 мТл из капсул (PAM/PSS)₃ с наночастицами оксидов железа происходит более интенсивное высвобождение флуоресцентно меченных молекул декстрана при частоте поля 50 Гц, чем при других использованных частотах [46]. Эффект связан с изменением межмолекулярных взаимодействий полиэлектролитов при механическом движении наночастиц внутри оболочки.

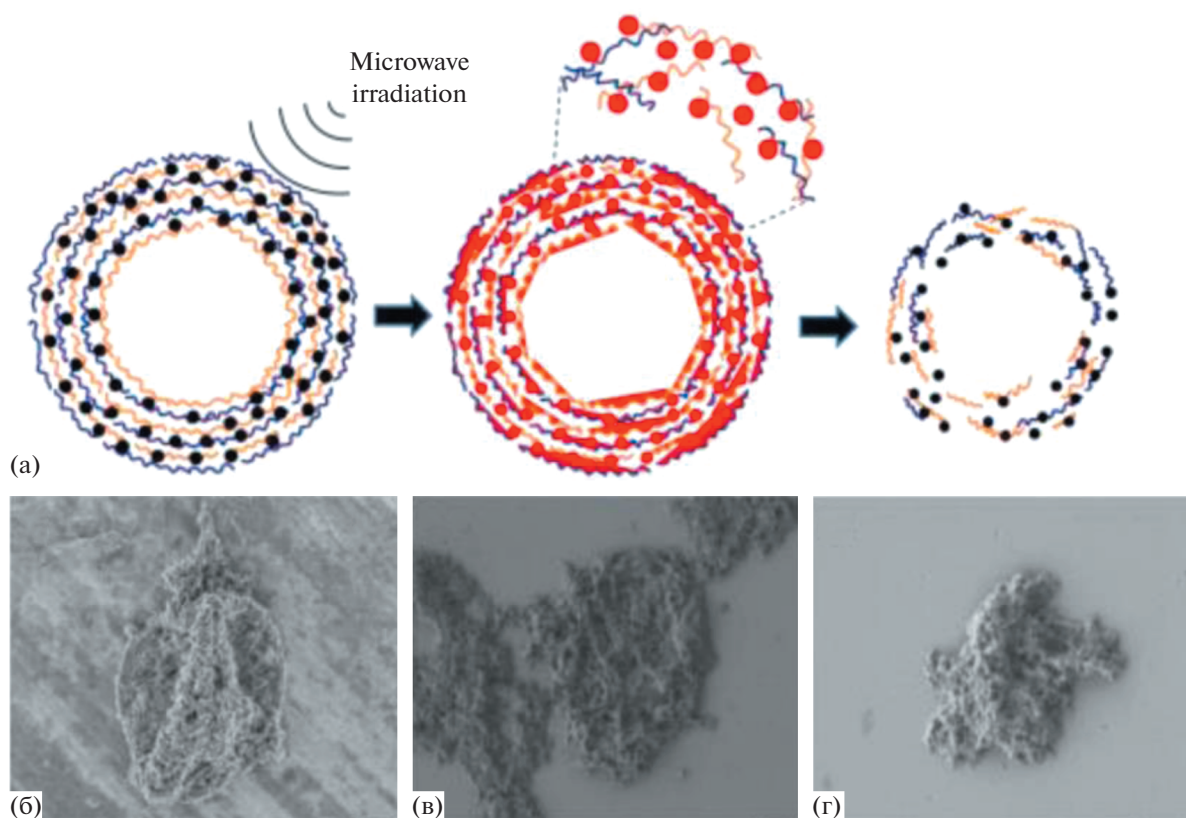


Рис. 5. Схема влияния микроволнового излучения на оболочки микрокапсул с нанодиамазами (а), СЭМ-изображения intactных капсул PSS/ПАН с нанодиамазами в оболочке (б) и капсул после микроволнового воздействия (в, г) [61] (Публикуется с разрешения Elsevier B.V. © 2021).

ЭМУЛЬСИОННЫЕ LbL-КАПСУЛЫ

Отдельной актуальной задачей современной коллоидной химии является формирование многослойных эмульсионных капсул, которые имеют широкие перспективы использования в областях биомедицины. Многослойные капсулы на основе эмульсий масло-в-воде представляют собой капли масла (ядро), окруженные слоями нанометровой толщины (оболочка), состоящими из различных поверхностно-активных веществ (ПАВ) и/или синтетических или биополимеров. Создание дополнительной полимерной оболочки на поверхности капель дисперсной фазы первичной эмульсии обеспечивает, с одной стороны, ее повышенную устойчивость к коалесценции, а с другой стороны, способствует приданию дополнительных функциональных свойств полученной системе. Технология формирования LbL-оболочки на поверхности капель эмульсий заключается в многократной последовательной адсорбции противоположно заряженных полиэлектролитов на капле масла, стабилизированной ионными эмульгаторами или поверхностно-активными полимерами.

С участием автора этого обзора впервые были получены капсулы с оболочкой из слоя амфифиль-

ных молекул на поверхности масляного ядра и чередующихся слоев противоположно заряженных полиэлектролитов [62]. В качестве стабилизатора эмульсии (и материала первого слоя оболочки капсулы) использовали известное катионное ПАВ — дидодецилдиметиламмоний бромид (DODAB). Исходную эмульсию масло-в-воде готовили в две стадии. Сначала DODAB в смеси додекан/хлороформ смешивали с водой, насыщенной хлороформом, путем встряхивания, а затем эмульгирование проводили на гомогенизаторе Ultra Turrax. При этом хлороформ вымывался, в результате чего формировался плотный слой ПАВ на границе раздела жидких фаз эмульсии. Мультислойная сборка на поверхности эмульсионных капель была осуществлена путем последовательной адсорбции полиэлектролитов (рис. 6) из их растворов.

Отделение капель дисперсной фазы исходной эмульсии, покрытых DODAB, от дисперсионной среды проводили с помощью свободной флотации, т.к., несмотря на сильное электростатическое отталкивание капель, центрифугирование даже при низких значениях об./мин приводило к их деформации и сильной коалесценции. Первичную эмульсию по каплям добавляли в раствор

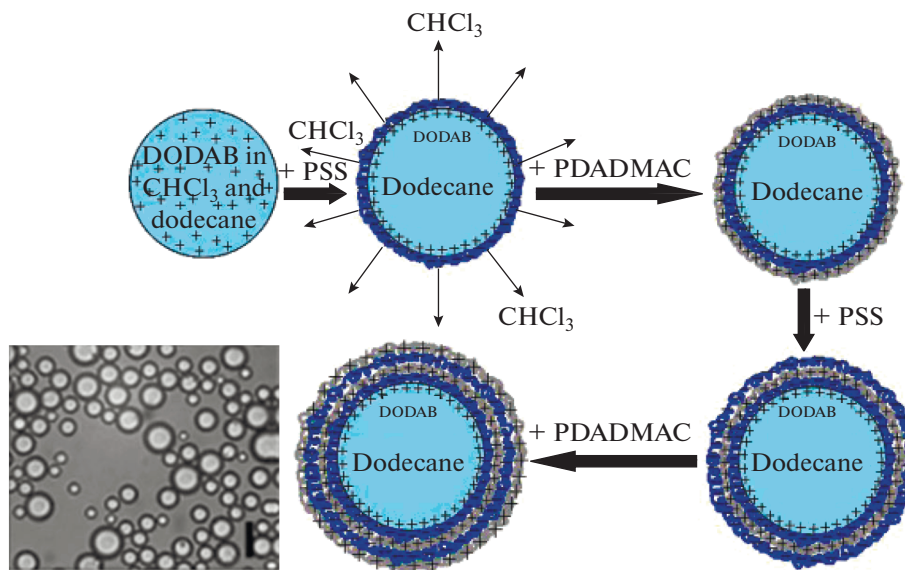


Рис. 6. Схема нескольких стадий процесса формирования многослойных капсул на основе эмульсии с использованием послойного нанесения полиэлектrolитов. На вставке – микрофотография эмульсии с 4 нанесенными полиэлектrolитными слоями (метка соответствует 10 мкм) [62] (Публикуется с разрешения American Chemical Society © 2008).

противоположно заряженного полиэлектrolита (PSS) при непрерывном перемешивании. Следующая стадия инкапсулирования была проведена таким же образом с водным раствором положительно заряженного полиэлектrolита (PDADMAC) (рис. 6). Чередующееся нанесение противоположно заряженных полиэлектrolитных слоев проводили несколько раз. Эффективность формирования полиэлектrolитной оболочки на поверхности первичной эмульсии была доказана с помощью измерений дзета-потенциала, а также конфокальной лазерной сканирующей микроскопии путем нанесения флуоресцентно-меченного полимера.

Следует отметить, что при использовании водорастворимых ПАВ для получения первичной эмульсии со свойствами темплата [63] их стабилизирующий эффект определяется плотностью молекул на границе раздела масло/вода, который, в свою очередь, тесно связан с переменной объемной концентрацией. Будучи смешанным с раствором белка или полиэлектrolита, который формирует первый стабильный слой на поверхности капли, раствор ПАВ разбавляется и, следовательно, изменяется его равновесная поверхностная плотность. Кроме того, присутствие свободных молекул ПАВ в водной фазе при добавлении вещества, противоположно заряженного покрытию, приводит к образованию комплексов в объеме раствора.

Было показано, что методика LbL-эмульсионного инкапсулирования может быть использована для соединений, способных формировать нематические жидкие кристаллы, например, 4'-пентил-4-цианобифенила [64]. Стабилизацию первич-

ной эмульсии этого вещества в воде проводили с помощью катионного фосфолипида или анионного полиэлектrolита PSS, демонстрируя эффективность последнего в качестве стабилизатора вследствие дифильной природы его макромолекул. Далее была сформирована мультислойная оболочка на поверхности капель эмульсии последовательным осаждением PAN и PSS [64].

Перспективными темплатами для инкапсулирования капель жидкой дисперсной фазы являются эмульсии Пикеринга. В [65] были сформированы микрокапсулы на основе эмульсий Пикеринга с оболочкой из природного нанокремнезема и полимерных слоев хитозана и альгината кальция, содержащие додекан, соевое и кунжутное масла, витамин Е. Было показано, что трехслойная полимерная оболочка увеличивает устойчивость капсул к коалесценции и разрушению в результате центрифугирования. В работе [66] авторы продемонстрировали возможность стабилизации эмульсий смесью одноименно заряженных детонационных наноалмазов (DND) и наночастиц силики (Ludox Cl (LCl)), что привело к формированию коллоидосом субмикронного размера. На поверхности таких коллоидосом была успешно сформирована мультислойная оболочка из наночастиц и полиэлектrolитов (рис. 7), регулирующая скорость высвобождения лекарственного вещества тимохинона [66].

Белки в чередовании с биоэмульгаторами также могут быть эффективно использованы для инкапсулирования капель эмульсий. Это показано, например, в работах МакКлимента с со-

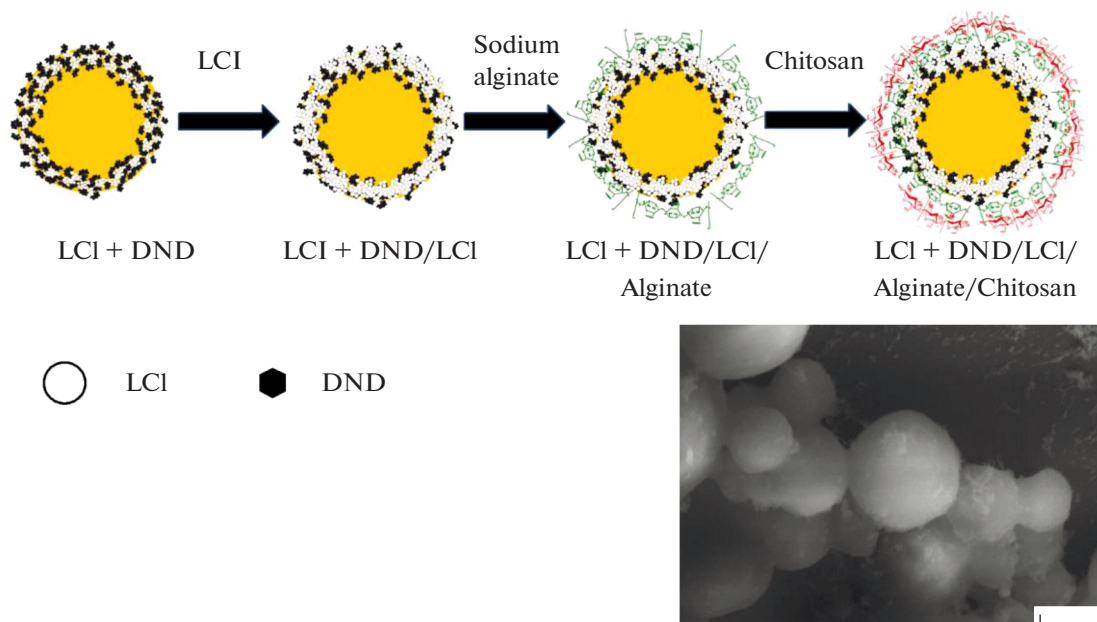


Рис. 7. Схематическое изображение формирования мультислойных капсул на основе эмульсии Пикеринга, стабилизированной силикой и наноалмазами. На вставке — крио-СЭМ-изображение полученных капсул (метка соответствует 1 мкм) [66] (Публикуется с разрешения MDPI © 2022).

трудниками [63, 67, 68] на различных системах, относящихся к пищевым. Многие белки представляют собой поверхностно-активные вещества, которые могут быть использованы в качестве эмульгаторов при формировании эмульсий масло-в-воде. Их молекулы способны повышать стабильность и обеспечивать желаемые физико-химические свойства эмульсий [69]. Способность белков обеспечивать стерическое и/или электростатическое отталкивание между каплями масла играет важную роль в стабилизации капель против флокуляции и коалесценции при длительном хранении [70, 71]. Стабилизируя первичную эмульсию, белки одновременно заряжают адсорбционную поверхность [68] и, следовательно, делают возможным последующие стадии послойного нанесения синтетических или биополиэлектролитов для формирования многослойных эмульсионных капсул. Дополнительные возможности дает использование ультразвуковой обработки, которая вызывает образование свободных радикалов и приводит к возникновению ковалентных связей между соседними молекулами белков оболочки [72, 73]. Такая кросс-полимеризация является одним из перспективных способов капсулирования, так как не требует использования токсичных реагентов, больших энергетических и временных затрат, громоздкого оборудования.

Примером успешного использования ультразвуковой обработки с последующим LbL-инкапсулированием является работа [74], в которой

формировали эмульсии из смеси (толуол/гидрофобное вещество)/(вода/полиглутамат натрия). Полиэлектролитная оболочка первичной эмульсии была создана методом послойной сборки и представляла собой многослойную структуру, образованную бислоями полиэтиленimina и полиакриловой кислоты. Было показано, что мультислойная система значительно более устойчива (более месяца при температуре 2–5°C) к агрегации и разрушению при хранении по сравнению с первичной эмульсией (несколько часов при температуре 2–5°C). Аналогичным способом были получены капсулы при ультразвуковом эмульгировании витамина Е в растворе гуммиарабика [75]. Первичная эмульсия имела отрицательный дзета-потенциал поверхности, что позволило сформировать полиэлектролитную оболочку на поверхности дисперсной фазы путем электростатической адсорбции положительно заряженного PLL с последующим внедрением капсул в полимерную пленку на основе альгината натрия (рис. 8).

В работе [76] авторы успешно модифицировали оболочку первичной эмульсии, полученной путем ультразвуковой обработки раствора бычьего сывороточного альбумина и силиконового масла, полиионной сборкой противоположно заряженных полиэлектролитов (PSS и PAH) и магнитных наночастиц. Была показана чувствительность мультислойных полифункциональных эмульсионных капсул к действию внешнего магнитного поля. В [77] разработан новый тип микроконтейнеров

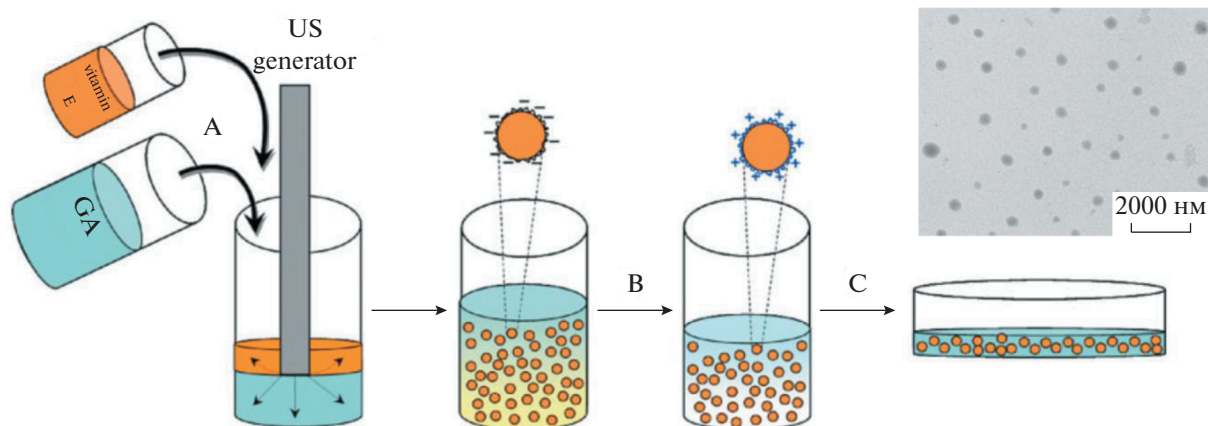


Рис. 8. Схема приготовления капсул с гидрофобным ядром: А – эмульгирование витамина Е в растворе гуммиарабика; В – нанесение дополнительного слоя полиэлектролита; С – включение капсул в альгинатную пленку. На вставке – ПЭМ-изображение капсул [75] (Публикуется с разрешения WILEY-VCH Verlag GmbH & Co © 2011).

на основе комплекса хитозана и ксантановой камеди, дополнительно заполимеризованного под действием низкочастотного ультразвука на границе раздела вода/масло прямой эмульсии. Оба полимера представляют собой натуральные полисахариды, биосовместимые, биоразлагаемые и широко используемые в разработках новых средств доставки лекарств. В работах [78–80] с использованием ультразвуковой обработки получены капсулы из комплекса диэтиламиноэтилдекстрана и ксантановой камеди на ядре из соевого масла и путем электростатической адсорбции проведена их модификация поли-*L*-лизинном. Исходные капсулы имели субмикронный размер и ζ -потенциал -40 мВ (рН 7.0). В результате покрытия капсул поли-*L*-лизинном их поверхность приобретает положительный заряд ($\zeta = +25$ мВ при рН 7.0). Авторами было показано, что модификация послойной адсорбцией полиэлектролитов контейнеров с масляным ядром, полученных кросс-полимеризацией под действием ультразвуковой обработки, позволяет регулировать их взаимодействие с клеточной мембраной [78–80].

Таким образом, формирование многослойной оболочки на поверхности капель первичной эмульсии с помощью послойного нанесения полиэлектролитов позволяет создать оболочку заданного полимерного состава с регулируемой толщиной. LbL-способ приготовления загруженных полиэлектролитных контейнеров через инкапсулирование капель дисперсной фазы эмульсий может быть рассмотрен в качестве общего подхода, который не зависит ни от природы используемого масла, ни от специфического характера маслорастворимой загрузки капсулы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Капсулы, формируемые с использованием послойной сборки полиэлектролитов, в настоящее время являются одними из наиболее развиваемых и перспективных объектов в области создания новых средств доставки лекарств. Большое научное внимание эти системы привлекают благодаря широким возможностям регулировки их свойств, что достигается выбором материалов оболочки и условий создания систем. Формирование LbL-капсул с заданными свойствами определяется способностью противоположно заряженных полиэлектролитов при последовательной адсорбции не только образовывать интерполиэлектролитные комплексы, но и самоорганизовываться в надмолекулярные структуры. При этом структура формирующихся пленок зависит от межмолекулярных взаимодействий, а соответственно ключевую роль играет природа полиэлектролитов (степень гидрофобности, гибкость полимерной цепи, плотность и распределение заряда), их молекулярная масса, а также условия внешней среды (рН, ионная сила, температура). Помимо электростатических сил для создания LbL-капсул могут быть использованы и другие взаимодействия (гидрофобные, водородные связи, взаимодействия типа “гость-хозяин”). Следует отметить, что при формировании капсул из противоположно заряженных полиэлектролитов надо рассматривать весь спектр взаимодействий между компонентами системы, учитывая влияние внешних условий и баланс сил с учетом энтропийного вклада.

Макроскопические свойства и поведение сформированных LbL-капсул в различных условиях внешней среды также определяются межмолекулярными взаимодействиями компонентов оболочки. В частности, при определенном составе

оболочки нагрев системы может приводить к расширению или сжатию капсул, что дает возможность не только регулировать проницаемость и толщину оболочек, осуществляя инкапсулирование и высвобождение целевого вещества, но и снижать размер носителя лекарства для его успешного использования *in vivo*. Включение красителей или наночастиц в состав оболочек полиэлектролитных капсул также может влиять на их структуру и свойства, в частности изменять проницаемость оболочек, придавать капсулам чувствительность к воздействию лазерного и микроволнового излучения, магнитного поля для осуществления дистанционного высвобождения инкапсулированных веществ.

Особое внимание в разработках LbL-капсул уделяется системам на основе эмульсий масло-в-воде, так как такие носители перспективны в качестве средств доставки липофильных лекарств. Важную роль в создании эмульсионных капсул с многослойной полиэлектролитной оболочкой играет способ стабилизации первичной эмульсии. Метод LbL был успешно применен к получению капсул на основе эмульсий, стабилизированных низкомолекулярными ионогенными ПАВ, индивидуальными наночастицами и их смесью (эмульсии Пикеринга), полимерными ПАВ и их комплексами, в том числе кросс-полимеризованными под действием ультразвуковой кавитации. Проведенные исследования показали, что создание LbL-оболочки на поверхности капле дисперсной фазы первичной эмульсии обеспечивает повышенную устойчивость системы к коалесценции и механическим воздействиям, а также дает возможность регулировать скорость высвобождения инкапсулированных веществ и взаимодействие капсул с клеточными мембранами.

Рассмотренные в обзоре принципы и подходы к созданию и модифицированию капсул с использованием методики LbL демонстрируют широкие возможности управления свойствами таких носителей и их высокую перспективность в разработках новых микро- и нанодисперсных систем доставки лекарств.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН в части разработки способов регулирования проницаемости полиэлектролитных капсул, а также НИЦ “Курчатовский институт” (приказ № 2755 от 28.10.2021 г.) в части изучения принципов послыонной сборки полиэлектролитов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sindhvani S., Chan W.C.W.* Nanotechnology for modern medicine: next step towards clinical translation // *J. Intern. Med.* 2021. V. 290. № 3. P. 486–498.
2. *Abdel-Mageed H.M. et al.* Nanoparticles in nanomedicine: a comprehensive updated review on current status, challenges and emerging opportunities // *J. Microencapsul.* 2021. V. 38. // J. № 6. P. 414–436.
3. *Rai S., Singh N., Bhattacharya S.* Concepts on smart nano-based drug delivery system // *Recent Pat. Nanotechnol.* 2022. V. 16. № 1. P. 67–89.
4. *Iler R.K.* Multilayers of colloidal particles // *J. Colloid Interface Sci.* 1966. V. 21. № 6. P. 569–594.
5. *Decher G.* Fuzzy nanoassemblies: toward layered polymeric multicomposites // *Science.* 1997. V. 277. № 5330. P. 1232–1237.
6. *Schlenoff J.B.* Retrospective on the future of polyelectrolyte multilayers // *Langmuir.* 2009. V. 25. № 24. P. 14007–14010.
7. *Sukhorukov G.B. et al.* Layer-by-layer self assembly of polyelectrolytes on colloidal particles // *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* 1998. V. 137. № 1–3. P. 253–266.
8. *Donath E. et al.* Novel hollow polymer shells by colloid-templated assembly of polyelectrolytes // *Angew. Chemie Int. Ed.* 1998. V. 37. № 16. P. 2201–2205.
9. *Caruso F., Caruso R.A., Möhwald H.* Nanoengineering of inorganic and hybrid hollow spheres by colloidal templating // *Science.* 1998. V. 282. № 5391. P. 1111–1114.
10. *Ghiman R. et al.* Recent progress in preparation of microcapsules with tailored structures for bio-medical applications // *J. Mol. Struct.* 2022. V. 1248. P. 131366.
11. *Vikulina A.S., Campbell J.* Biopolymer-based multilayer capsules and beads made via templating: advantages, hurdles and perspectives // *Nanomaterials.* 2021. V. 11. № 10. P. 2502.
12. *Mateos-Maroto A. et al.* Polyelectrolyte multilayered capsules as biomedical tools // *Polymers (Basel).* 2022. V. 14. № 3. P. 479.
13. *Букреева Т.В., Фейгин Л.А.* Нанокapsулы из полимеров // *Природа.* 2013. № 12. С. 78–84.
14. *Yan Y., Björnalm M., Caruso F.* Assembly of layer-by-layer particles and their interactions with biological systems // *Chem. Mater.* 2014. V. 26. № 1. P. 452–460.
15. *Möhwald H., Donath E., Sukhorukov G.* Smart Capsules // *Multilayer Thin Films.* Weinheim, FRG: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2002. P. 363–392.
16. *Trushina D.B. et al.* Heat-driven size reduction of biodegradable polyelectrolyte multilayer hollow capsules assembled on CaCO₃ template // *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2018. V. 170. P. 312–321.
17. *Decher G., Hong J.-D.* Buildup of ultrathin multilayer films by a self-assembly process, 1. Consecutive adsorption of anionic and cationic bipolar amphiphiles on charged surfaces // *Makromol. Chemie. Macromol. Symp.* 1991. V. 46. № 1. P. 321–327.

18. *Decher G., Hong J.D., Schmitt J.* Buildup of ultrathin multilayer films by a self-assembly process: III. Consecutively alternating adsorption of anionic and cationic polyelectrolytes on charged surfaces // *Thin Solid Films*. 1992. V. 210–211. P. 831–835.
19. *Kabanov V.A., Zevin A.B.* Soluble interpolymeric complexes as a new class of synthetic polyelectrolytes // *Pure Appl. Chem*. 1984. V. 56. № 3. P. 343–354.
20. *Gucht J. van der et al.* Polyelectrolyte complexes: Bulk phases and colloidal systems // *J. Colloid Interface Sci*. 2011. V. 361. № 2. P. 407–422.
21. *Lavalle P. et al.* Comparison of the structure of polyelectrolyte multilayer films exhibiting a linear and an exponential growth regime: an in situ atomic force microscopy study // *Macromolecules*. 2002. V. 35. № 11. P. 4458–4465.
22. *Guzmán E., Rubio R.G., Ortega F.* A closer physicochemical look to the layer-by-layer electrostatic self-assembly of polyelectrolyte multilayers // *Adv. Colloid Interface Sci*. 2020. V. 282. P. 102197.
23. *Elbert D.L., Herbert C.B., Hubbell J.A.* Thin polymer layers formed by polyelectrolyte multilayer techniques on biological surfaces // *Langmuir*. 1999. V. 15. № 16. P. 5355–5362.
24. *Guzmán E. et al.* Evidence of the influence of adsorption kinetics on the internal reorganization of polyelectrolyte multilayers // *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp*. 2011. V. 384. № 1–3. P. 274–281.
25. *Guzmán E. et al.* Growth of polyelectrolyte layers formed by poly(4-styrenesulfonate sodium salt) and two different polycations: new insights from study of adsorption kinetics // *J. Phys. Chem. C*. 2012. V. 116. № 29. P. 15474–15483.
26. *Johansson E., Blomberg E., Wägberg L.* Adhesive Interaction between polyelectrolyte multilayers of polyallylamine hydrochloride and polyacrylic acid studied using atomic force microscopy and surface force apparatus // *Langmuir*. 2009. V. 25. № 5. P. 2887–2894.
27. *Schlenoff J.B., Dubas S.T.* Mechanism of polyelectrolyte multilayer growth: charge overcompensation and distribution // *Macromolecules*. 2001. V. 34. № 3. P. 592–598.
28. *Picart C. et al.* Buildup mechanism for poly(L-lysine)/hyaluronic acid films onto a solid surface // *Langmuir*. 2001. V. 17. № 23. P. 7414–7424.
29. *Schneider A. et al.* Elasticity, biodegradability and cell adhesive properties of chitosan/hyaluronan multilayer films // *Biomed. Mater*. 2007. V. 2. № 1. P. S45–S51.
30. *Belbekhouche S., Charaabi S., Carbonnier B.* Glucose-sensitive capsules based on hydrogen-bonded (polyvinylpyrrolidone/phenylboronic–modified alginate) system // *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2019. V. 177. P. 416–424.
31. *Schönhoff M.* Layered polyelectrolyte complexes: physics of formation and molecular properties // *J. Phys. Condens. Matter*. 2003. V. 15. № 49. P. R1781–R1808.
32. *Suzuki I. et al.* Construction of positively-charged layered assemblies assisted by cyclodextrin complexation // *Chem. Commun*. 2002. № 2. P. 164–165.
33. *Crespo-Biel O. et al.* Supramolecular layer-by-layer assembly: alternating adsorptions of guest- and host-functionalized molecules and particles using multivalent supramolecular interactions // *J. Am. Chem. Soc*. 2005. V. 127. № 20. P. 7594–7600.
34. *Wang Z., Feng Z., Gao C.* Stepwise assembly of the same polyelectrolytes using host–guest interaction to obtain microcapsules with multiresponsive properties // *Chem. Mater*. 2008. V. 20. № 13. P. 4194–4199.
35. *Trushina D.B. et al.* Doxorubicin-loaded biodegradable capsules: temperature induced shrinking and study of cytotoxicity *in vitro* // *J. Mol. Liq*. 2019. V. 284. № 5. P. 215–224.
36. *Fares H.M., Schlenoff J.B.* Equilibrium overcompensation in polyelectrolyte complexes // *Macromolecules*. 2017. V. 50. № 10. P. 3968–3978.
37. *Lourenço J.M.C. et al.* Counterions in layer-by-layer films—influence of the drying process // *J. Colloid Interface Sci*. 2007. V. 313. № 1. P. 26–33.
38. *Das B.P., Tsianou M.* From polyelectrolyte complexes to polyelectrolyte multilayers: electrostatic assembly, nanostructure, dynamics, and functional properties // *Adv. Colloid Interface Sci*. 2017. V. 244. P. 71–89.
39. *Klitzing V.R.* Internal structure of polyelectrolyte multilayer assemblies // *Phys. Chem. Chem. Phys*. 2006. V. 8. № 43. P. 5012–5033.
40. *Dubas S.T., Schlenoff J.B.* Factors controlling the growth of polyelectrolyte multilayers // *Macromolecules*. 1999. V. 32. № 24. P. 8153–8160.
41. *Hoogeveen N.G. et al.* Formation and stability of multilayers of polyelectrolytes // *Langmuir*. 1996. V. 12. № 15. P. 3675–3681.
42. *Sun Q. et al.* Charge density threshold for LbL self-assembly and small molecule diffusion in polyelectrolyte multilayer films // *Polymer*. 2005. V. 46. № 13. P. 4958–4966.
43. *Sui Z., Salloum D., Schlenoff J.B.* Effect of molecular weight on the construction of polyelectrolyte multilayers: stripping versus sticking // *Langmuir*. 2003. V. 19. № 6. P. 2491–2495.
44. *Towle E.G., Ding I., Peterson A.M.* Impact of molecular weight on polyelectrolyte multilayer assembly and surface properties // *J. Colloid Interface Sci*. 2020. V. 570. P. 135–142.
45. *Марченко И.В. и др.* Включение нафталоцианина в состав оболочек полиэлектролитных капсул и их разрушение под воздействием лазерного излучения // *Коллоид. журн*. 2018. Т. 80. № 4. С. 416–423.
46. *Burmistrov I.A. et al.* Permeability of the composite magnetic microcapsules triggered by a non-heating low-frequency magnetic field // *Pharmaceutics*. 2021. V. 14. № 1. P. 65.
47. *Долуденко И.М. и др.* Получение цилиндрических магнитных наночастиц для функционализации

- полиэлектролитных микрокапсул // Журнал технической физики. 2020. Т. 90. № 9. С. 1435–1441.
48. Бурмистров И.А. и др. Влияние низкочастотного магнитного поля на полиэлектролитные микрокапсулы с наночастицами магнетита // Журнал технической физики. 2020. Т. 90. № 9. С. 1428–1434.
49. Borodina T. et al. Modification of the polyelectrolyte capsule shell by nanodiamonds for remote microwave opening // Mater. Lett. 2019. V. 251. P. 81–84.
50. Михеев А.В. и др. Высвобождение ТРИТЦ-декстрана из композитных микрокапсул под воздействием низкочастотного переменного магнитного поля // Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. 2022. № 1. С. 10–17.
51. Gorin D.A. et al. Effect of microwave irradiation on composite iron oxide nanoparticle/polymer microcapsules // Saratov Fall Meeting / Ed. Zimnyakov D.A., Khlebtsov N.G. 2007. V. 6536. P. 653604–653610.
52. Köhler K. et al. Thermal behavior of polyelectrolyte multilayer microcapsules. 1. The effect of odd and even layer number // J. Phys. Chem. B. 2005. V. 109. № 39. P. 18250–18259.
53. Köhler K., Möhwald H., Sukhorukov G.B. Thermal behavior of polyelectrolyte multilayer microcapsules: 2. insight into molecular mechanisms for the PDAD-MAC/PSS system // J. Phys. Chem. B. 2006. V. 110. № 47. P. 24002–24010.
54. Zerball M. et al. The effect of temperature treatment on the structure of polyelectrolyte multilayers // Polymers (Basel). 2016. V. 8. № 4. P. 120.
55. Lamichhane S. et al. Dextran sulfate as a drug delivery platform for drug-coated balloons: preparation, characterization, in vitro drug elution, and smooth muscle cell response // J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater. 2016. V. 104. № 7. P. 1416–1430.
56. Трушина Д.Б. и др. Термоиндуцированное сжатие капсул из комплекса “сульфат декстрана/полиаргинин” с магнитными наночастицами в составе оболочки // Коллоид. журн. 2018. Т. 80. № 6. С. 738–744.
57. Румянцева С.С., Букреева Т.В. Изменение проницаемости оболочек полиэлектролитных капсул посредством их модификации гематином // Коллоид. журн. 2019. Т. 81. № 4. С. 508–516.
58. Skirtach A.G. et al. Remote Activation of Capsules Containing Ag Nanoparticles and IR Dye by Laser Light // Langmuir. 2004. V. 20. № 17. P. 6988–6992.
59. Марченко И.В. и др. Воздействие импульсного лазерного излучения на оболочки полиэлектролитных капсул, модифицированные флуоресцентными красителями // Коллоид. журн. 2016. Т. 78. № 2. С. 163–170.
60. Букреева Т.В. и др. Получение полиэлектролитных микрокапсул с наночастицами серебра и золота в оболочке и дистанционное разрушение таких капсул воздействием лазерного излучения // Кристаллография. 2006. Т. 51. № 5. С. 920–926.
61. Borodina T. et al. A microwave-triggered opening of the multifunctional polyelectrolyte capsules with nanodiamonds in the shell composition // Polymer. 2021. V. 212. P. 123299.
62. Grigoriev D.O. et al. New method for fabrication of loaded micro- and nanocontainers: emulsion encapsulation by polyelectrolyte layer-by-layer deposition on the liquid core // Langmuir. 2008. V. 24. № 3. P. 999–1004.
63. Surh J. et al. Influence of environmental stresses on stability of O/W emulsions containing cationic droplets stabilized by SDS–fish gelatin membranes // J. Agric. Food Chem. 2005. V. 53. № 10. P. 4236–4244.
64. Tjipto E. et al. Tailoring the interfaces between nematic liquid crystal emulsions and aqueous phases via layer-by-layer assembly // Nano Lett. 2006. V. 6. № 10. P. 2243–2248.
65. Паламарчук К.В. и др. Инкапсулирование масляных фаз различного состава в оболочку из наночастиц природного гидротермального кремнезема и полиэлектролитных слоев // Коллоид. журн. 2021. Т. 83. № 2. С. 197–204.
66. Palamarchuk K.V. et al. Development of submicrocapsules based on co-assembled like-charged silica nanoparticles and detonation nanodiamonds and polyelectrolyte layers // Pharmaceutics. 2022. V. 14. № 3. P. 575.
67. Guzey D., McClements D.J. Formation, stability and properties of multilayer emulsions for application in the food industry // Adv. Colloid Interface Sci. 2006. V. 128–130. P. 227–248.
68. Gu Y.S., Decker A.E., McClements D.J. Production and characterization of oil-in-water emulsions containing droplets stabilized by multilayer membranes consisting of β -lactoglobulin, κ -carrageenan and gelatin // Langmuir. 2005. V. 21. № 13. P. 5752–5760.
69. Norde W. Colloids and Interfaces in Life Sciences and Bionanotechnology. CRC Press, 2011.
70. A. Bos M., van Vliet T. Interfacial rheological properties of adsorbed protein layers and surfactants: a review // Adv. Colloid Interface Sci. 2001. V. 91. № 3. P. 437–471.
71. Wilde P. et al. Proteins and emulsifiers at liquid interfaces // Adv. Colloid Interface Sci. 2004. V. 108–109. P. 63–71.
72. Grinstaff M.W., Suslick K.S. Air-filled proteinaceous microbubbles: synthesis of an echo-contrast agent // Proc. Natl. Acad. Sci. 1991. V. 88. № 17. P. 7708–7710.
73. Bang J.H., Suslick K.S. Applications of Ultrasound to the Synthesis of Nanostructured Materials // Adv. Mater. 2010. V. 22. № 10. P. 1039–1059.
74. Teng X., Shchukin D.G., Möhwald H. Encapsulation of Water-Immiscible Solvents in Polyglutamate/ Polyelectrolyte Nanocontainers // Adv. Funct. Mater. 2007. V. 17. № 8. P. 1273–1278.
75. Borodina T. et al. Vitamin E microspheres embedded within a biocompatible film for planar delivery // Adv. Eng. Mater. 2011. V. 13. № 3. P. B123–B130.

76. Han Y. *et al.* Sonochemical synthesis of magnetic protein container for targeted delivery // *Macromol. Rapid Commun.* 2008. V. 29. № 14. P. 1203–1207.
77. Borodina T.N. *et al.* Preparation of multifunctional polysaccharide microcontainers for lipophilic bioactive agents // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2014. V. 6. № 9. P. 6570–6578.
78. Mironov E.P. *et al.* Enzymatic degradation of the polymer capsules with a hydrophobic core in the presence of Langmuir lipid monolayer as a model of the cellular membrane // *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2019. V. 184. P. 110464.
79. Borodina T. *et al.* Fabrication and evaluation of nanocontainers for lipophilic anticancer drug delivery in 3D *in vitro* model // *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* 2021. V. 109. № 4. P. 527–537.
80. Миронов Е.П., Бородина Т.Н., Букреева Т.В. Взаимодействие полимерных капсул с гидрофобным ядром и модельной клеточной мембраны на границе фаз вода/воздух // *Коллоид. журн.* 2017. Т. 79. № 4. С. 461–467.