РОССИЙСКИЕ НАНОТЕХНОЛОГИИ, 2024, том 19, № 1, с. 96–102

ПОЛИМЕРНЫЕ, БИООРГАНИЧЕСКИЕ И ГИБРИДНЫЕ НАНОМАТЕРИАЛЫ

УДК 547:544.77:547.022.1

НАНОКОМПЛЕКСЫ АНТРАЦИКЛИНОВОГО АНТИБИОТИКА ДАУНОМИЦИНА И ДОКСОРУБИЦИНА С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕЛЕНА И ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНОМ: СПЕКТРАЛЬНЫЕ И РАЗМЕРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

© 2024 г. А. И. Киппер^{1,*}, Л. Н. Боровикова¹, И. С. Гаркушина¹

¹Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, Россия

**E-mail: kipper@imc.macro.ru* Поступила в редакцию 14.07.2023 г. После доработки 21.09.2023 г. Принята к публикации 03.10.2023 г.

Установлено влияние гидроксильной группы в агликоне противоопухолевого антибиотика доксорубицина на спектрофотометрические и размерные характеристики нанокомплексов "доксорубицин-поливинилпирролидон-наночастицы селена". Вовлеченность компонентов тройных комплексов в межмолекулярные взаимодействия оценивали спектрофотометрическим методом. Методами статического и динамического рассеяния света определены радиусы инерции (40–60 нм) и гидродинамические радиусы (20–70 нм) синтезированных нанокомплексов. Гидроксильная группа, присутствующая в структуре противоопухолевого антибиотика, способствовала формированию в водной среде более рыхлой, протекаемой оболочки нанокомплекса по сравнению с нанокомплексами "дауномицин-поливинилпирролидон-наночастицы селена". Увеличение концентрации Se при синтезе нанокомплексов приводило к расширению рыхлой оболочки. Выявленные закономерности в дальнейшем будут способствовать разработке методов синтеза нанокомплексов для модификации водорастворимых противоопухолевых антибиотиков.

DOI: 10.56304/S1992722323601337

введение

Начиная с открытия пенициллина в 1940 г. Флемингом и доказательства его высокой клинической эффективности для человека, работы по получению и выявлению новых антибиотических препаратов, незаменимых при выявлении бактериальных, вирусных и раковых заболеваний, активно продолжаются. К этой задаче добавилась проблема снижения токсичности антибиотиков, пролонгирования их действия и резистентности микроорганизмов к ним.

Антрациклиновые антибиотики дауномицин (ДМ) и доксорубицин (ДОКС) наряду с высокой антибактериальной активностью обладают противоопухолевой активностью. Механизм биологического действия этих соединений связан с внедрением (интеркалированием) четырех конденсированных циклов между парами оснований в молекуле ДНК. Таким образом, эта интеркаляция предотвращает связывание РНК-полимеразы с ДНК, что приводит к подавлению синтеза РНК. Благодаря этому свойству антрациклиновые антибиотики ДМ и ДОКС широко применяются при лечении злокачественных опухолей различной этиологии [1, 2]. Однако практическое применение ДМ и ДОКС (как и других противоопухолевых антибиотиков) ограничено их кардиотоксичностью и развитием резистентности опухолевых клеток. Для преодоления этих ограничений в последние годы большое внимание уделяется модификации антибиотиков, созданию препаратов с различными механизмами действия, разработке новых способов доставки лекарственных средств, что может привести к появлению новых, более качественных препаратов для клинического применения [3–9].

Одним из подходов к модификации антибиотиков является получение комплексов на основе противоопухолевых антибиотиков, наночастиц (**HY**) биогенных элементов и биосовместимых полимеров [10–12]. В многочисленных исследованиях, посвященных комплексам **HY** с полимерами и/или антибиотиками, широко обсуждались методы синтеза оболочечно-ядерных структур, их физические и химические свойства, а также их применение в биомедицинских и различных других целях [13–15]. Однако влияние строения антибиотиков на физико-химические свойства синтезируемых комплексов не изучалось.



Рис. 1. Структурные формулы ПВП (а), ДМ (б) и ДОКС (в).

Селен (Se) представляет особый интерес, так как обладает противоопухолевой активностью [16–18]. Отметим, что грань между необходимой лекарственной дозой ионизированного селена и его токсичностью крайне мала. Хорошо известно, что токсичность селена снижается при переходе от его ионной формы к НЧ селена в нулевой степени окисления (Se⁰), обладающим высокой противоопухолевой активностью [19, 20].

К сожалению, НЧ Se гидрофобны и не образуют стабильных водных растворов. Для их стабилизации в растворах используют полимеры различной природы [21-24]. Было показано, что поливинилпирролидон (ПВП) является эффективным стабилизатором НЧ Se в водном растворе [25]. Способность ПВП растворяться в воде и образовывать комплексы с различными веществами обусловлена гидратацией макромолекулы через неподеленные пары электронов карбонильного атома кислорода в пирролидоновом кольце. За счет образования водородных связей между карбонильной группой ПВП и протонами воды каждое лактамное кольцо макромолекулы связывает одну или две молекулы воды. В водных растворах ПВП существует в виде клубка размером 2-100 нм в диапазоне $M = 10^4 - 10^6$.

Цель данной работы — анализ спектральных и размерных характеристик комплексов антрациклиновых противоопухолевых антибиотиков ДМ и ДОКС с наночастицами селена и макромолекулами ПВП для установления влияния гидроксильной группы в агликоне ДОКС, отличающего его

РОССИЙСКИЕ НАНОТЕХНОЛОГИИ том 19 № 1 2024

от молекулы ДМ, на структуру нанокомплекса и его конформационные характеристики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали селенистую и аскорбиновую кислоты ("Вектон", Санкт-Петербург), ДМ (M = 563.7 г/моль; ОАО "ОНОПБ", пос. Восточный, Кировская обл.), ДОКС (M = 579.99 г/моль; ОАО "ОНОПБ", пос. Восточный, Кировская обл.), поливинилпирролидон ($M_w = 55000$; "Ferak", Berlin). Вещества растворяли в дистиллированной воде.

ПВП – биоактивный полимер (рис. 1а), широко применяемый в медицине для пролонгации действия лекарственных преператов, имеет пик поглощения в области 220–230 нм [26].

Молекула ДМ состоит из тетрациклического антрахиноидного агликона даунорубицинона, соединенного гликозидной связью с аминосахаром даунозамином (рис. 1б). Для тетрациклического антрахиноидного агликона даунорубицинона максимум поглощения при 234 нм связан с электронными переходами между валентными молекулярными орбиталями карбонильных групп второго кольца, при 252 нм – с бензольным кольцом, при 290 нм - с поглощением фенольной группы третьего кольца. Аминосахар даунозамин имеет максимумы поглощения при 480, 495 и 532 нм за счет электронных переходов между валентными молекулярными орбиталями встроенного в кольцо атома кислорода и аминогруппы. Агликон является гидрофобной частью молекулы антибиотика, а аминосахар даунозамин – ее гидрофильной частью. Этот аминосахар содержит способную к ионизации NH_2 -группу ($pK_{\alpha} = 8.2$).

Антрациклиновый антибиотик ДОКС (рис. 1в) состоит из хромофора — тетрациклического антрахиноидного агликона доксорубицинона, соединенного гликозидной связью с аминосахаром даунозамином. Наличие гидроксильной группы в агликоне позволяет предположить, что кроме гидрофобных взаимодействий агликон может образовывать водородные связи. ДОКС имеет пять характеристических пиков поглощения 248, 290, 485, 496, 535 нм.

Наночастицы Se синтезировали по реакции между селенистой (H₂SeO₃) и аскорбиновой (C₆H₈O₆) кислотами [25]. В отсутствие ПВП полученные наночастицы были седиментационно нестабильны и выпадали в осадок через 5-10 ч. ДОКС, как и ДМ, не стабилизировали наночастицы Se в водных растворах даже при СДМ или $C_{\text{ЛОКС}} \gg C_{\text{Se}}$. Для получения нанокомплекса с ДМ ранее был разработан способ синтеза с предварительной стабилизацией наночастиц селена ПВП с последующим введением антибиотика при атмосферном давлении и температуре 20°С [27]. Аналогичную методику использовали для получения тройных комплексов с ДОКС при $C_{\Pi B\Pi} = 1$ мг/мл, $C_{\text{Se}} = 0.05 \text{ мг/мл}$ и $C_{\text{Докс}} = 0.025 \text{ мг/мл}$. В реакци-онную колбу объемом 20 мл помещали 5 мл раствора ПВП с С = 2 мг/мл. Затем добавляли 3.75 мл дистиллированной воды и 0.5 мл раствора H₂SeO₃ с С = 1.64 мг/мл. После перемешивания на магнитной мешалке в течение 10 мин в реакционную колбу добавляли 0.5 мл $C_6H_8O_6$ с C = 4.47 мг/мл. Через сутки в полученный водный раствор наночастиц Se, стабилизированных ПВП, добавляли 0.25 мл ДОКС с C = 1 мг/мл. Для получения других концентраций ДОКС в композитах в реакционную колбу вводили 0.375, 0.5 мл раствора ДОКС соответственно. Выбор концентраций при синтезе тройных комплексов определялся областями концентраций, при которых ДМ, ДОКС, Se и ПВП используются в практической медицине.

Измерение оптической плотности (**ОП**) синтезированных нанокомплексов проводили на спектрофотометре Shimadzu 1900i (Япония) в диапазоне длин волн 220—900 нм в кварцевых кюветах 1 × 1 см.

Методом спектрофотометрического титрования исследовали возможность образования комплекса ДМ и ДОКС с ПВП. Метод заключался в последовательном измерении ОП растворов с фиксированной концентрацией ($C_{\rm ДМ/ДОКС} =$ = 0.05 мг/мл (0.9 × 10⁻⁴ мол/л)) и различной в них концентрацией ПВП ($C_{\rm ПВП} = 0-1$ мг/мл (0.1– 1.8 × 10⁻⁵ мол/л)) [28]. Измерение ОП проводили на всех длинах волн характеристических максимумов ДМ и ДОКС, что дало возможность оценить вовлеченность конкретной группы ДМ и ДОКС в процесс комплексообразования.

Наличие межмолекулярных взаимодействий между компонентами в тройных комплексах оценивали по изменению значения ОП между ОП нанокомплекса и значениями ОП исходных компонентов. Были проведены расчеты разницы значений ОП (ΔD) между ОП нанокомплекса ($D_{\rm HK}$) и значениями ОП исходных компонентов (ΔD) между ОП нанокомплекса ($D_{\rm HK}$) и значениями ОП исходных компонентов ($D_{\rm ДM}$ и $D_{\rm \Pi B\Pi-Se}$) или ($D_{\rm ДOKC}$ и $D_{\rm \Pi B\Pi-Se}$) в точках максимумов оптического поглощения "чистого" ДМ или ДОКС как в УФ-области, так и в видимой области спектра [29, 30]:

$$\Delta D = D_{\rm HK} - (D_{\rm ДM/ДOKC} + D_{\rm \Pi B\Pi - Se})$$

При отсутствии взаимодействия между компонентами комплекса $\Delta D = 0$, при наличии взаимодействия $\Delta D < 0$ или $\Delta D > 0$ (гипохромный или гиперхромный эффект соответственно).

Значения гидродинамических радиусов наноструктур R_h получали методом динамического рассеяния света (ДРС) с использованием установки FotocorComplex (источник света – He-Neлазер с длиной волны $\lambda = 632.8$ нм, мощностью ~20 мВ; коррелятор Photocor-FC с числом каналов 288) (ЗАО "Антекс", Россия). Обработку результатов регистрации корреляционных функций флуктуаций интенсивности рассеянного света проводили с помощью программы DynaLS ("Гелиос", Россия), позволяющей из полученных коэффициентов поступательной диффузии D с использованием формулы Стокса-Эйнштейна определить гидродинамический радиус R_h = $= kT/6\pi D_0\eta_0$ (k – постоянная Больцмана, T – абсолютная температура, η_0 – вязкость растворителя). Погрешность измерения составляла 10%.

Радиусы инерции R_g комплексов при температуре 25°С определяли методом статического рассеяния света (СРС) по измерениям интенсивности рассеянного света R_{θ} на углах $\theta = 45^{\circ}$ и $\theta = 135^{\circ}$ по отношению к падающему лазерному лучу. Данные измерений интенсивностей анализировали с использованием соотношения

$$[z] = (R_{q=45}^{\circ}/R_{q=135}^{\circ}) = (P_{v}(\theta = 45^{\circ})/P_{v}(\theta = 135^{\circ}))_{C \to 0} = f(D_{S}/\lambda),$$

где [z] — характеристическая асимметрия рассеяния, R_{θ} — приведенная интенсивность избыточного рассеяния света под углом θ , $P_v(\theta)$ — фактор рассеяния, величину которого определяют размер рассеивающей частицы D_S и состояние поляризации падающего света (индекс *v* соответствует вертикальной поляризации) с длиной волны λ [31]. Погрешность измерения составляла 15%.



Рис. 2. Зависимость гидродинамических радиусов, комплексов ДМ (*1*) и ДОКС (*2*) с ПВП от концентрации ПВП.

По соотношению экспериментальных величин R_g и R_h находили значение конформационноструктурного параметра $\rho = R_g/R_h$, отражающего изменения в структурной организации нанокомплекса [31].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Спектрофотометрические измерения коллоидных растворов комплексов ДОКС–ПВП не зафиксировали сдвигов пиков поглощения ДОКС при увеличении концентрации ПВП. Такая же тенденция наблюдалась в случае комплексов ДМ–ПВП [27]. Однако в обеих системах наблюдался гиперхромный эффект в УФ-области спектра. При увеличении концентрации ПВП показано увеличение разницы между ОП растворов нанокомплексов и значениями плотностей растворов исходных компонентов ($\Delta D > 0$). УФ-область спектра характеризует поглощение агликона антрациклиновых антибиотиков, гиперхромный эффект для комплексов в этой области спектра свидетельствует об образовании комплекса за счет взаимодействия гидрофобных агликонов ДОКС и ДМ и гидрофобной частью цепи ПВП.

В отсутствие ПВП амфифильные молекулы ДМ образовывали агрегаты размером 440 нм, который сохранялся и при малых концентрациях ПВП. При увеличении концентрации ПВП, обладающего способностью гидрофилизовать гидрофобные участки молекулы ДМ, происходили разрушение агрегатов ДМ и образование комплексов меньшего размера, который оставался на уровне ~10 нм при $C_{\Pi B\Pi} > 0.75 \times 10^{-5}$ мол/л (рис. 2, зависимость *I*). Антибиотик ДОКС (рис. 2, зависимость 2) в отсутствие ПВП образовывал агрегаты с меньшим размером – R_h составлял 167 нм. Присутствие ПВП приводило к формированию комплекса ДОКС-ПВП размером ~100 нм. с ростом концентрации ПВП размер уменьшался до ~50 нм. По всей видимости, это обусловлено уменьшением гидрофобной доли в ДОКС, связанной с появлением ОН-группы вместо СН₂.

Для модификации ДМ и ДОКС синтезировали нанокомплексы с наночастицами Se и ПВП и исследовали их оптические (рис. 3, 4) и размерные характеристики. Все синтезированные образцы были седиментационно устойчивы в растворе более четырех месяцев.

Изменение ОП спектров поглощения тройных нанокомплексов показало, что во всем исследованном диапазоне концентраций Se ($C_{\text{Se}} = 0.025 - 0.05 \text{ мг/мл}$) в УФ- и видимой областях спектра проявлялся гиперхромный эффект ($\Delta D > 0$). Гиперхромный эффект в УФ-области спектра в тройных системах связан с гидрофобными взаи-



Рис. 3. Зависимость оптической плотности нанокомплексов с ДМ от длины волны: $C_{\Pi B\Pi} = 1$ мг/мл и $C_{Se} = 0.025$ мг/мл (а), $C_{Se} = 0.0375$ мг/мл (б), $C_{Se} = 0.05$ мг/мл (в): 1 - ДМ, $2 - ({Se - \Pi B\Pi} - \text{ДM})$.

РОССИЙСКИЕ НАНОТЕХНОЛОГИИ том 19 № 1 2024



Рис. 4. Зависимость оптической плотности нанокомплексов с ДОКС от длины волны: $C_{\Pi B\Pi} = 1$ мг/мл и $C_{Se} = 0.025$ мг/мл (а), $C_{Se} = 0.0375$ мг/мл (б), $C_{Se} = 0.05$ мг/мл (в); 1 - ДОКС, $2 - (Se - \Pi B\Pi) - \text{ДОКС}$.

модействиями ДМ и ДОКС с наночастицами селена и ПВП, а в видимой области – с электростатическими взаимодействиями аминосахарных фрагментов антибиотиков с ПВП [26, 28]. Отметим, что в случае с ДМ изменение ОП в видимой области стало заметно проявляться только при $C_{Se} = 0.05$ мг/мл (рис. 3), а в системе с ДОКС изменение в видимой области спектра наблюдалось во всем диапазоне исследованных концентраций селена (рис. 4).

Для определения размерных характеристик нанокомплексов антрациклинового противоопухолевого антибиотика ДМ и ДОКС с наночастицами селена и ПВП методами ДРС и СРС были исследованы тройные комплексы ПВП–Se–ДМ, ПВП–Se–ДОКС и двойные комплексы ПВП– Se. Гистограммы ДРС по размерам образцов тройных комплексов демонстрировали узкое унимодальное распределение.



Рис. 5. Зависимость R_g от концентрации наночастиц Se в нанокомпозитах: $1 - \Pi B\Pi - Se$, $2 - (\Pi B\Pi - Se) - ДM$, $3 - (\Pi B\Pi - Se) - ДOKC$.

Из данных СРС видно, что величины радиусов инерции $R_{\rm g}$ для систем ПВП–Se и (ПВП–Se)– ДМ очень близки (рис. 5, кривые 1, 2). Характер зависимости $R_{\rm g}$ от $C_{\rm Se}$ остается для обеих систем одинаковым – монотонное уменьшение $R_{\rm g}$ нано-комплексов с ростом $C_{\rm Se}$, что может быть обусловлено наращиванием массы их ядер и изменением оболочки в процессе синтеза ("поджатие" оболочки), с другой стороны, возможно увеличение ее протекаемости.

Для нанокомплекса (ПВП–Se)–ДОКС характер зависимости R_g от C_{Se} меняется (рис. 5, кривая 3): при малых C_{Se} значения R_g тройного нанокомплекса лежат ниже значений R_g для системы ПВП–Se, затем при увеличении C_{Se} происходит рост значений R_g нанокомплекса (ПВП–Se)–ДОКС вплоть до $C_{Se} = 0.4-0.5$ мг/мл и при дальнейшем увеличении C_{Se} происходит падение размеров нанокомплекса (ПВП–Se)–ДОКС до уровня размеров ПВП–Se при $C_{Se} = 0.075$ мг/мл.

Зависимости гидродинамических радиусов R_h от концентрации НЧ Se для системы с ДМ также подтверждают предыдущие данные о схожести характера зависимостей и близости величин R_h нанокомплексов ПВП–Se и (ПВП–Se)–ДМ (рис. 6, кривые 1, 2). Увеличение C_{Se} сначала приводило к незначительному возрастанию величин гидродинамических радиусов, а затем после некоторого насыщения происходило поджатие нанокомплекса в целом и величина R_h уменьшалась, как и в случае зависимости R_g от C_{Se} , до значения R_h , соответствующего R_h нанокомплекса ПВП–Se.

В случае нанокомплексов (ПВП–Se)–ДОКС кривая зависимости R_h от C_{Se} (рис. 6, кривая 3) располагалась ниже кривой для системы ПВП– Se (кроме одной точки при $C_{Se} = 0.0125$ мг/мл). При этом величины R_h в диапазоне C_{Se} от 0.035 до 0.05 мг/мл были практически постоянными, сле-



Рис. 6. Зависимость R_h от концентрации наночастиц Se в нанокомпозитах: $1 - \Pi B\Pi - Se$, $2 - (\Pi B\Pi - Se) - ДM$, $3 - (\Pi B\Pi - Se) - ДOKC$.

довательно, непротекаемая часть нанокомплексов (ядра), согласно используемой гидродинамической модели, при увеличении $C_{\rm Se}$ до 0.05 мг/мл не изменялась.

Зависимости конформационно-структурного параметра $\rho = R_g/R_h$ от концентрации $C_{\rm Se}$ отражают изменения в структурной организации нанокомплексов. Экспериментальные значения ρ для клубкообразных макромолекул в термодинамически "хорошем" растворителе обычно находятся в интервале 1.5–1.7, а меньшие значения ρ ($\rho < < \rho_{\kappa n}$) наблюдаются при переходе к сферическим образованиям и значение $\rho = 0.775$ соответствует сплошной однородной сфере [31].

Таким образом, величина $\rho \approx 0.8$ для нанокомплексов ПВП–Se и (ПВП–Se)–ДМ в диапазоне значений C_{Se} от 0.025 до 0.075 мг/мл (рис. 7) свидетельствует о формировании в этой области однородных сферических частиц. При этом симбатный и близкий ход зависимостей для систем ПВП–Se и (ПВП–Se)–ДМ говорит о том, что введение молекул ДМ в сформировавшийся комплекс ПВП–Se не приводило к значительным изменениям размерных характеристик и его структуры.

Изменение значений ρ от 0.8 до 1.2 для тройных систем (ПВП–Se)–ДОКС при увеличении концентрации селена свидетельствует о переходе нанокомплекса от структуры однородной сферы ($\rho = 0.8$) к структуре, в которой проявляется протекаемость внешних участков нанокомплекса ($\rho = 1.2$), и можно говорить о "разрыхлении" части наружной оболочки нанокомплекса и возрастании ее толщины с ростом концентрации селена.

Таким образом, замена в агликоне CH₃-группы на OH-группу весьма заметно сказывалась на



Рис. 7. Зависимость ρ от концентрации наночастиц Se в нанокомплексах: $1 - \Pi B\Pi - Se$, $2 - (\Pi B\Pi - Se) - ДM$, $3 - (\Pi B\Pi - Se) - ДOKC$.

структуре нанокомплекса и его размерах. Если в системе с ДМ образовывалась практически не меняющаяся с ростом C_{Se} компактная структура, размер которой тоже не претерпевал существенных изменений, то для системы с ДОКС формировалась структура с рыхлой протекаемой оболочкой, толщина которой увеличивалась с ростом C_{Se} .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление ОН-группы в молекулярной структуре ДОКС не привело к существенному различию размеров тройных комплексов (ПВП–Se)– ДОКС и (ПВП–Se)–ДМ. Образование достаточно малых комплексов с R_g от 40 до 60 нм и R_h от 20 до 70 нм позволит использовать эти комплексы в противоопухолевой терапии.

Наличие группы ОН приводило к образованию нанокомплексов (ПВП–Se)–ДОКС с более протекаемой оболочкой по сравнению с нанокомплексами (ПВП–Se)–ДМ, при этом ширина протекаемой оболочки нанокомплексов (ПВП– Se)–ДОКС увеличивалась с увеличением концентрации Se.

Полученные данные могут служить основой для дальнейшей разработки метода синтеза нанокомплексов с целью создания препаратов на основе антрациклиновых антибиотиков, модифицированных наночастицами, обладающих малой токсичностью по сравнению с исходными антибиотиками при сохранении своей биологической активности.

Авторы выражают благодарность О.Н. Писареву.

102

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Arcamone F.* Doxorubicin anticancer antibiotics. New York: Academic Press, 1981. 369 p.
- Горбунова В.А. Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей. М.: Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, 1998. 128 с.
- Bakker M.H., Grillaud M., Wu D.J. et al. // Macromol. Rapid. Commun. 2018. V. 39. P. 1. https://doi.org/10.1002/marc.201800007
- Cuihua H., Chen X., Huang Y. // Drug Des. 2016. V. 5 (3). P. 1.
- https://doi.org/10.4172/2169-0138.1000138
- Zunino F., Capranico G. // Anti-Cancer Drug Design. 1990. V. 5. P. 307.
- 6. Arcamone F. // Cancer Res. 1985. V. 45. P. 5995.
- Kuznetsov D.D., Alsikafi N.F., O'Connor R.C. et al. // Expert Opinion. Pharmacother. 2001. № 2. P. 1009. https://doi.org/10.1517/14656566.2.6.1009
- Minotti G., Menna P., Salvatorelli E. et al. // Pharmacol. Rev. 2004. V. 56. P. 185. https://doi.org/10.1124/pr.56.2.6
- Arcamone F., Cassinelli G., Fantini G. et al. // Biotechnol. Bioeng. 1969. V. 11. P. 1101. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0290(20000320)67: 6<704:AID-BIT8>3.0.CO;2-L
- Allahverdiyev A.M., Kon K.V., Abamor E.S. et al. // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2011. V. 11. P. 1035. https://doi.org/10.1586/eri.11.121
- Park S., Park H., Jeong S. et al. // J. Nanomaterials. 2019. art. 3481397. https://doi.org/10.1155/2019/3481397
- Farooq M.U., Novosad V., Rozhkova E.A. et al. // Sci. Rep. 2018. V. 8. art. 2907. https://doi.org/10.1038/s41598-018-21331-y
- Kumar K.S., Kumar V.B., Paik P. // Review Article. Recent Advancement in Functional Core-Shell. 2013. https://doi.org/10.1155/2013/672059
- 14. Dzhardimalieva G.I., Pomogailo A.D., Golubeva N.D. et al. // Colloid Journal. 2011. V. 73 (4). P. 458. https://doi.org/10.1134/s1061933x11040041
- Kokkarchedu V., Mohan Y.M., Núñez D. et al. // RSC Adv. 2019. V. 9 (15). P. 8326. https://doi.org/10.1039/c9ra00536f
- Khurana A., Tekula S., Saifi M.A. et al. // Biomed. Pharmacother. 2019. V. 111. P. 802. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.146

- Maiyo F, Singh M. // Nanomedicine. 2017. V. 12 (9). P. 1075. https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0024
- HosnedlovaB., Kepinska M., Skalickova S. et al. // Int. J. Nanomed. 2018. V. 13. P. 2107. https://doi.org/10.2147/IJN.S157541
- Li Q., Chen T., Yang. F. // Mater. Lett. 2010. V. 64 (5). P. 614. https://doi.org/10.1016/j.memsci.2009.02.012
- 20. Liu W., Wong Y., ZhangY. // ACS Nano. 2012. V. 6 (8). P. 6578. https://doi.org/10.1021/nn202452c
- Bhol P., Mohanty M., Mohanty P.S. // J. Mol. Liq. 2021.
 V. 325. P. 115135. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.115135
- Jayeoye T.J., Olatunde O.O., Rujiralai T. // Colloids Surf. B. 2020. V. 193. P. 111112. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111112
- Madkour M., Bumajdad A., Al-Sagheer F. //Adv. Colloid Interface Sci. 2019. V. 270. P. 38. https://doi.org/10.1016/j.cis.2019.05.004
- Verkhovskii R., Kozlova A., Atkin V. et al. // Heliyon. 2019. V. 5 (3). P. e01305. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01305
- Kopeikin V.V., Valueva S.V., Kipper A.I. et al. // Polym. Sci. A. 2003. V. 45 (4). P. 374.
- Tran M.T., Van Tinh L., Van B.H. et al.// J. Nanomaterials. 2012. Art. 528047. https://doi.org/10.1155/2012/528047
- Kipper A.I., Borovikova L.N., Yakovlev I.V. et al. // Zurnal Prikladnoi Khimii. 2018. V. 91 (1). P. 131. https://doi.org/10.1134/S1070427218010196
- Borovikova L.N., Titova A.V., Kipper A.I. et al. // Russian Journal of General Chemistry. 2017. V. 87 (5). P. 1031. https://doi.org/10.1134/S1070363217050231 29
- 29. Brown D.V., Floyd A.J., Sainsbury M. // Organic Spectroscopy. School of Chemistry, University of Bath, Chichester New York Brisbane Toronto Singapore: John Wiley & Sona, 1988. 258 p.
- 30. *Beker J.* // Spectroskopie. Vogel Industrie Medien GmbH & CoKG, Wurzburg (Germany), 1997. 528 p.
- Burchard B.W. // Laser Light Scattering in Biochemistry / Eds. Harding S.E. et al. Cambridge: Royal Soc. Chem., 1992. 354 p.