

УДК 577.352.3

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ АНАЛИЗА ВЕЗИКУЛЯРНОЙ СТРУКТУРЫ НАНОЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ ФОСФОЛИПИДНОЙ ТРАНСПОРТНОЙ НАНОСИСТЕМЫ ПО ДАННЫМ МАЛОУГЛОВОГО РАССЕЯНИЯ НЕЙТРОНОВ

© 2023 г. М. А. Киселев<sup>a, b, \*</sup>, Е. В. Земляная<sup>a, b</sup>, Е. И. Жабицкая<sup>a, b</sup>,  
М. В. Башакин<sup>a, b</sup>, А. И. Иваньков<sup>a, c, d</sup>

<sup>a</sup>Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, 141980 Россия

<sup>b</sup>Государственный университет “Дубна”, Дубна, 141980 Россия

<sup>c</sup>Институт проблем безопасности АЭС НАН Украины, Чернобыль, 07270 Украина

<sup>d</sup>Киевский национальный университет им. Т. Шевченко, Киев, 01601 Украина

\*e-mail: kiselev@jinr.ru

Поступила в редакцию 17.01.2022 г.

После доработки 24.02.2022 г.

Принята к публикации 24.02.2022 г.

Проведен анализ спектров малоуглового рассеяния нейтронов на полидисперсных популяциях однослойных везикул в зависимости от концентрации мальтозы в растворе тяжелой воды. Измерения спектров проведены на малоугловом спектрометре “ЮМО”. Исследованы два вида наносистем: фосфолипидная транспортная наносистема, а также нанолечекарство “Индолип” на основе фосфолипидной транспортной наносистемы. Обсуждены возможности получения информации о везикулярной структуре нанолечекарств на базе фосфолипидной транспортной наносистемы по данным малоуглового рассеяния нейтронов. Проведенный анализ спектров малоуглового рассеяния основан на применении метода разделенных формфакторов. Полученные значения базовых структурных параметров указанных везикулярных систем (средний радиус везикул в популяции, толщина бислоя поперек мембраны, коэффициент полидисперсности и др.) в целом согласуются с соответствующими результатами аналогичной обработки данных малоуглового рассеяния рентгеновских лучей. Однако по сравнению с малоугловым рентгеновским рассеянием метод малоуглового рассеяния нейтронов оказывается менее чувствительным к детальному учету особенностей структуры бислоя оболочки везикул.

**Ключевые слова:** малоугловое рассеяние нейтронов, метод разделенных формфакторов, фосфолипидная транспортная система, “Индолип”, однослойные везикулы фосфолипидов.

**DOI:** 10.31857/S1028096023010119, **EDN:** BLDRAL

### ВВЕДЕНИЕ

Одним из активно развиваемых в последние годы способов повышения эффективности существующих лекарств является разработка для них систем транспорта (доставки) с применением современных нанотехнологий. В настоящее время готовые лекарственные формы, разработанные на основе различных систем транспорта, уже внедрены в медицинскую практику. Эти препараты отличаются высокой эффективностью и широко востребованы на рынке лекарственных средств.

Наиболее перспективными с этой точки зрения представляются системы транспорта лекарств на основе фосфолипидов [1]. Однослойные везикулы (полые наноразмерные частицы, содержимое которых ограничено одним бислоем) фосфолипидов размерами 20–200 нм позволяют транспортировать как водорастворимые, так и водонерастворимые молекулы лекарств [2] и, со-

ответственно, относятся к нанолечекарствам. Как установлено в последние годы, уменьшение размеров и площади поверхности частиц, используемых для транспорта лекарств, существенно продлевает время циркуляции лекарств в кровотоке и тем самым увеличивает терапевтическую эффективность воздействия лекарственной субстанции на человеческий организм [3].

Гидрофильные (растворимые в воде) молекулы действующего вещества лекарственной формы могут встраиваться во внутреннюю область везикулы, заполненную водой, а гидрофобные (нерастворимые в воде) молекулы лекарства могут встраиваться в фосфолипидный бислой везикулы. Для эффективного практического использования везикул в качестве системы доставки лекарств, а также для улучшения технологии их производства необходима точная информация об их структуре.

Известным и широко используемым экспериментальным методом исследования структуры везикулярных систем является малоугловое рассеяние нейтронов (МУРН) и рентгеновских лучей (МУРР) [4–7]. Развитый в работах [8, 9] метод разделенных формфакторов (РФФ) представляет собой эффективный инструмент анализа спектров малоуглового рассеяния на полидисперсных везикулах фосфолипидов в избытке жидкости для получения информации о структуре и свойствах таких систем. Так, метод РФФ был успешно применен для анализа структуры однослойных везикул димиристоилфосфатидилхолина [9] при различных фазовых состояниях липидного бислоя. В [10] исследовали влияние диметилсульфоксида на структуру липидного бислоя везикул из дипальмитоилфосфатидилхолина. В работах [11–13] с помощью подхода РФФ исследованы многокомпонентные везикулярные системы на основе церамида 6, моделирующие верхний слой кожи млекопитающих (Stratum Corneum). В работах [14, 15] метод РФФ адаптирован для анализа данных МУРР.

В институте биомедицинской химии на основе растительных (соевых) фосфолипидов разработана технология получения транспортных наночастиц предельно малого размера (150–250 Å) в виде лиофильно высушенного порошка, стабильного при хранении [16]. Показано, что встраивание некоторых лекарственных субстанций в эти наночастицы существенно увеличивает их биодоступность и терапевтическую эффективность [17]. В [18] путем сравнительного анализа спектров МУРР на образцах вышеупомянутой фосфолипидной транспортной наносистемы (ФТНС) и “классической” везикулярной системы димиристоилфосфатидилхолина показано, что наночастицы ФТНС имеют морфологию однослойных везикул.

В настоящей работе представлены результаты РФФ-анализа спектров МУРН, полученных на малоугловом спектрометре “ЮМО” (ОИЯИ, Дубна) на полидисперсной популяции однослойных везикул ФТНС в зависимости от концентрации мальтозы в растворе тяжелой воды. Аналогичные расчеты сделаны для везикулярной системы лекарства “Индолип”, полученного путем встраивания молекул индометацина в липидный бислой везикулы ФТНС. Индометацин ( $C_{19}H_{16}C_1NO_4$ ) – известный лекарственный препарат, оказывающий противовоспалительное и жаропонижающее действие.

Отметим, что лиофилизированная ФТНС состоит из соевых фосфолипидов и мальтозы с массовым соотношением компонент 1 : 4. Однослойные везикулы образуются при растворении лиофилизированного порошка ФТНС в воде. Для увеличения контраста между липидным бислоем и водой в нейтронных экспериментах используют тяжелую воду ( $D_2O$ ). Увеличение концентрации ФТНС в тяжелой воде ведет к увеличению концентрации недеитерированной мальтозы и, соот-

ветственно, увеличению фона (в нашем случае – некогерентного). Это ограничивает возможности измерения кривой МУРН в области больших значений вектора рассеяния и, следовательно, определения структуры липидного бислоя везикулы. Тем самым, применение МУРН представляется оправданным при относительно низких концентрациях ФТНС в тяжелой воде.

Целью настоящего исследования является изучение на примере систем ФТНС и “Индолипа” возможности получения информации о везикулярной структуре нанолечеств на основе анализа спектров МУРН в рамках метода РФФ при концентрациях мальтозы в  $D_2O$  20% и ниже.

## ЭКСПЕРИМЕНТ

Спектры МУРН регистрировали с помощью нейтронного спектрометра “ЮМО” в двухдетекторной геометрии [19] на импульсном реакторе “ИБР-2” (Лаборатория нейтронной физики им. Франка, ОИЯИ, Дубна, Россия). Расстояние от образца до детекторов составляло 4.5 и 13 м, что позволило проводить измерения в диапазоне переданных импульсов от 0.007 до 0.5 Å<sup>-1</sup>. Первичную обработку спектров выполняли с помощью программы SAS [20]. Образцы полидисперсных популяций однослойных везикул ФТНС и “Индолипа” готовили методом растворения лиофилизированного порошка в тяжелой воде в концентрациях 5, 10 и 25%. Концентрация мальтозы после растворения препарата в  $D_2O$  составляла 4, 8 и 20% соответственно. Измерения проводили при комнатной температуре.

## МОДЕЛЬ И МЕТОД РАСЧЕТА

Для анализа структуры везикулярной системы использовали метод РФФ, основанный на факторизации выражения для амплитуды рассеяния. Метод подробно описан в ряде работ [8–10]. Ниже приведены основные формулы, определяющие данный подход.

Макроскопическое сечение малоуглового рассеяния для полидисперсной популяции однослойных везикул может быть выражено:

$$I(q) = \frac{d\Sigma}{d\Omega}(q) + \frac{1}{2} \Delta^2 \frac{d^2}{dq^2} \left[ \frac{d\Sigma}{d\Omega}(q) \right] + I_B. \quad (1)$$

Здесь  $q$  – значение вектора рассеяния;  $\Delta$  – второй момент функции разрешения спектрометра;  $I_B$  – интенсивность некогерентного фона. Формула для  $d\Sigma(q)/d\Omega$  имеет вид:

$$\frac{d\Sigma}{d\Omega}(q) = n \frac{\int_{R_{\min}}^{R_{\max}} \frac{d\Sigma}{d\Omega_{\text{мон}}}(q, R, \langle R \rangle) G(R, \langle R \rangle) dR}{\int_{R_{\min}}^{R_{\max}} G(R, \langle R \rangle) dR}, \quad (2)$$

где  $\langle R \rangle$  – средний радиус везикулы; пределы интегрирования  $R_{\min}$  и  $R_{\max}$  выбирают в зависимости от предполагаемого размера везикул в исследуемом образце;  $d\Sigma(q)/d\Omega_{\text{мон}}$  – макроскопическое сечение монодисперсной популяции везикул, определяемое как:

$$\frac{d\Sigma}{d\Omega_{\text{мон}}}(q) = nF_s(q, R)F_b(q, d)S(q, R), \quad (3)$$

где  $n$  – число везикул на единицу объема;  $S(q, R)$  – структурный фактор в форме Дебая [21];  $F_s$  и  $F_b$  – формфакторы бесконечно тонкой сферической оболочки радиуса  $R$  и липидного бислоя толщины  $d$  соответственно:

$$F_s(q, R) = \left(4\pi \frac{R^2}{qR} \sin(qR)\right)^2, \quad (4)$$

$$F_b(q, d) = \left(\int_{-d/2}^{+d/2} \Delta\rho(x) \cos(qx) dx\right)^2.$$

Здесь  $\Delta\rho(x) = \rho(x) - \rho_{D_2O}$  – разность плотности длины рассеяния нейтрона между липидным бислоем  $\rho(x)$  и тяжелой водой  $\rho_{D_2O}$  (контраст). Для учета полидисперсности радиуса везикул используют распределение Шульца:

$$G(R, \langle R \rangle) = \frac{R^m}{m!} \left(\frac{m+1}{\langle R \rangle}\right)^{m+1} \exp\left[-\frac{(m+1)R}{\langle R \rangle}\right], \quad (5)$$

где  $m$  – коэффициент полидисперсности; среднеквадратичное отклонение радиуса везикул (полидисперсность) от среднего радиуса  $\langle R \rangle$  рассчитывают по формуле  $\sigma = (1 + m)^{-1/2}$ .

В проведенных расчетах функцию  $\rho(x)$  плотности длины рассеяния нейтрона липидного бислоя аппроксимировали на основе двух моделей, представленных на рис. 1. Это, во-первых, двухступенчатая модель, позволяющая учитывать различие в плотности длины рассеяния нейтронов в областях полярных “голов” и углеводородных цепочек ( $\rho_{CH_2}$  и  $\rho_{CH_3}$ ) бислоя. Данная модель использована в рамках подхода РФФ для анализа спектров МУРР на везикулах димиристоилфосфатидилхолина и ФТНС [14, 15]. Второй вариант – гидрофобно-гидрофильная модель плотности, в которой распределение воды в бислое задано линейно и учтено различие плотности длины рассеяния на внешней гидрофильной и внутренней гидрофобной областях бислоя. Данная модель успешно была использована для анализа структуры различных везикулярных систем по данным МУРН [9, 11–13].

Параметрами подгонки в обоих случаях являются: средний радиус везикулы  $\langle R \rangle$ , коэффициент полидисперсности  $m$ , число везикул на единицу объема  $n$ , величина некогерентного фона  $I_b$ , толщина бислоя  $d$ . Для двухступенчатой модели, кроме того, уточняемыми были значения пара-

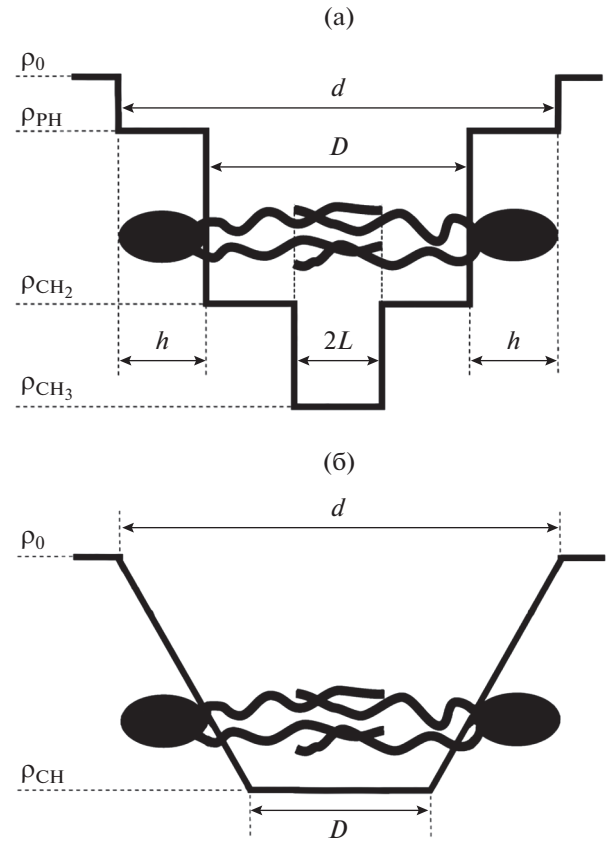


Рис. 1. Модели плотности длины рассеяния: (а) двухступенчатая модель; (б) гидрофобно-гидрофильная модель.

метра  $\rho_{PH}$  – плотности длины рассеяния нейтронов в гидрофильной области полярных “голов” и  $2L$  – толщина центральной области бислоя. Толщина области полярных “голов”  $h$  может быть вычислена как  $h = (d - D)/2$ . Толщина области  $CH_2$  может быть вычислена как  $S = D/2 - L$ .

Плотность длины рассеяния углеводородных цепочек в гидрофобно-гидрофильной модели фиксировали  $\rho_{CH} = -0.36 \times 10^{10} \text{ см}^{-2}$ . В двухступенчатой модели полагали  $\rho_{CH_2} = -0.292 \times 10^{10} \text{ см}^{-2}$  и  $\rho_{CH_3} = -0.848 \times 10^{10} \text{ см}^{-2}$ . Значения  $\rho_0$ , характеризующие плотность длины рассеяния от раствора, составляют для концентраций мальтозы в  $D_2O$ , равных 4, 8 и 20% соответственно,  $6.253 \times 10^{10}$ ,  $5.119 \times 10^{10}$  и  $5.685 \times 10^{10} \text{ см}^{-2}$ .

Расчеты проводили на основе двух независимых подходов, обеспечивающих согласующиеся результаты. В первом использовали программу DFUMIL из библиотеки JINRLIB компьютерных программ ОИЯИ [22] для локальной минимизации функционала, определяющего отклонение расчетных сечений от экспериментальных данных в рамках обобщенного метода наименьших квадратов [23]. Во втором применяли глобальную минимизацию на основе метода асинхронной дифференциальной эволюции [24, 25]. Отметим,

**Таблица 1.** Расчетные параметры модели РФФ для везикулярных систем ФТНС и “Индолипа” с двухступенчатой функцией распределения плотности длины рассеяния нейтронов

Содержание мальтозы	Образец	$R, \text{Å}$	$\sigma$	$d, \text{Å}$	$D, \text{Å}$	$L, \text{Å}$	$\chi^2$
4%	ФТНС	$134 \pm 3$	38%	$50.6 \pm 0.4$	$27.3 \pm 0.2$	$13.6 \pm 0.9$	0.7
	“Индолип”	$153 \pm 3$	35%	$39.7 \pm 0.4$	$16.7 \pm 0.2$	$0.0 \pm 0.1$	2.2
8%	ФТНС	$137 \pm 2$	38%	$47.3 \pm 0.3$	$21.4 \pm 0.2$	$10.7 \pm 0.3$	0.4
	“Индолип”	$161 \pm 2$	38%	$47.0 \pm 0.3$	$18.2 \pm 0.1$	$9.0 \pm 0.1$	0.8
20%	ФТНС	$143 \pm 2$	30%	$44.5 \pm 0.3$	$22.6 \pm 0.2$	$11.2 \pm 0.1$	0.3
	“Индолип”	$156 \pm 2$	27%	$45.1 \pm 0.2$	$22.9 \pm 0.7$	$12.0 \pm 0.1$	1.8

**Таблица 2.** Расчетные параметры модели РФФ для везикулярных систем ФТНС и “Индолипа” с гидрофобно-гидрофильной моделью распределения плотности длины рассеяния нейтронов

Содержание мальтозы	Образец	$R, \text{Å}$	$\sigma_R, \%$	$d, \text{Å}$	$D, \text{Å}$	$\chi^2$
4%	ФТНС	$143.9 \pm 3$	38%	$49.8 \pm 0.3$	$20.4 \pm 0.6$	3.4
	“Индолип”	$164.9 \pm 2$	34%	$45.6 \pm 0.5$	$15.8 \pm 0.9$	3.3
8%	ФТНС	$144.7 \pm 2$	38%	$51.3 \pm 0.2$	$17.6 \pm 0.5$	3.7
	“Индолип”	$177.7 \pm 2$	30%	$46.55 \pm 0.4$	$16.6 \pm 0.7$	3.1
20%	ФТНС	$157.6 \pm 1$	30%	$49.9 \pm 0.2$	$17.0 \pm 0.3$	4.1
	“Индолип”	$166.6 \pm 1$	25%	$45.8 \pm 0.3$	$16.0 \pm 0.5$	9.1

что для реализации первого подхода создан онлайн-интерфейс, описанный в [26]. В настоящее время на базе платформы HUBRIIT Многофункционального информационно-вычислительного центра Лаборатории информационных технологий ОИЯИ ведут работы по созданию единой информационной системы для высокопроизводительных расчетов параметров везикулярных систем на основе анализа малоугловых спектров рассеяния методом РФФ с возможностью выбора метода минимизации и визуализации получаемых результатов.

Значения  $\chi^2$ , приведенные в таблицах, рассчитывали по формуле

$$\chi^2 = \frac{1}{N - k} \sum_{i=1}^N \left( \frac{\frac{d\Sigma}{d\Omega}(q_i) - \frac{d\Sigma}{d\Omega_{\text{exper}}}(q_i)}{\delta(q_i)} \right)^2, \quad (6)$$

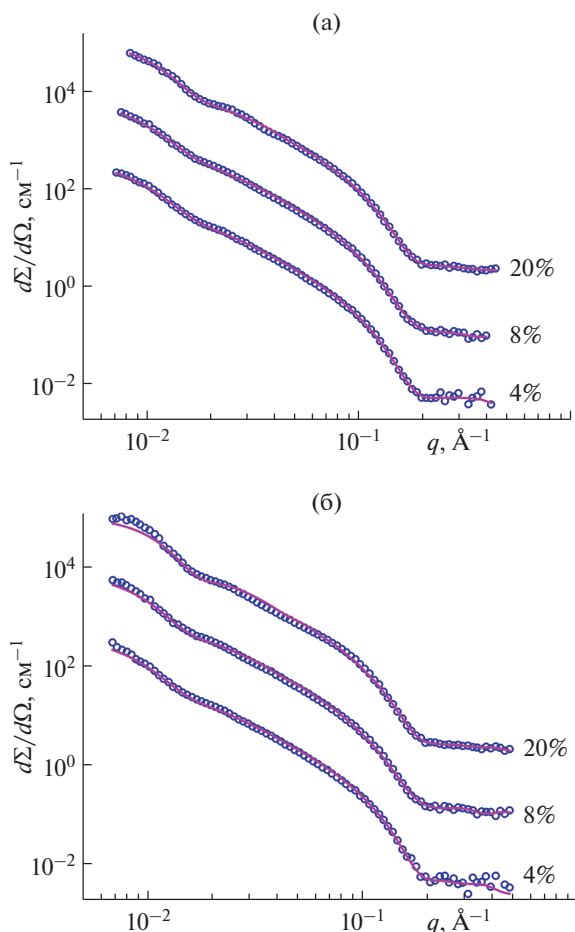
где  $\delta(q_i)$  – ошибка экспериментальных данных;  $N$  – число экспериментальных точек;  $k$  – количество уточняемых параметров.

## РЕЗУЛЬТАТЫ, ОБСУЖДЕНИЕ, ВЫВОДЫ

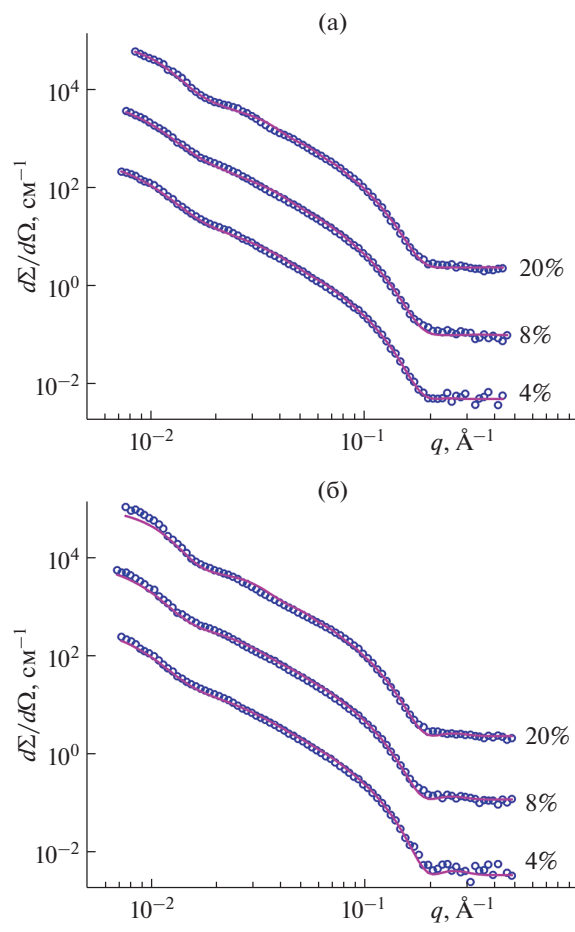
Основные результаты расчетов параметров полидисперсных популяций однослойных везикул ФТНС и “Индолипа” в зависимости от концентрации мальтозы, полученные с использованием двухступенчатой модели бислоя, представлены в табл. 1 и на рис. 2. Из табл. 1 видно, что структурные параметры, определяющие геометрию везикул ФТНС и

“Индолипа”, в целом близки между собой, при этом размер везикул “Индолипа” оказывается на 10–15% больше по сравнению с ФТНС.

Отметим, что в большинстве расчетов по этой модели обнаружены нулевые или близкие к нулю значения толщины одной из областей, соответствующих углеводородным цепочкам  $\text{CH}_2$  или  $\text{CH}_3$ . Так, например, для популяции “Индолипа” с концентрацией мальтозы 4% подгонка экспериментальных данных дает  $L = 0$  (область  $\text{CH}_3$ ), а для популяции ФТНС при той же концентрации получено нулевое значение  $S = D/2 - L$ , соответствующее области углеводородных цепочек  $\text{CH}_2$ . Это означает, что при уточнении двухступенчатая модель бислоя становится одноступенчатой. Наблюдаемая тенденция свидетельствует о том, что МУРН, по сравнению с МУРР, менее чувствителен к границам между областями внутри бислоя. Из-за этого осцилляции в правой части кривой МУРН, соответствующей рассеянию на бислое, выражены гораздо слабее, чем в случае экспериментов МУРР [15]. В связи с этим оправданным представляется использование для анализа данных МУРН более простых моделей бислоя, в том числе гидрофобно-гидрофильной модели, хорошо зарекомендовавшей себя, как уже было сказано выше, при анализе данных МУРН на везикулярных системах различного химического состава. Результаты расчетов по этой модели представлены в табл. 2 и на рис. 3. Видно, что расчеты по двум указанным моделям дают сопоставимые значения среднего радиуса, полидисперсности,



**Рис. 2.** Расчетные и экспериментальные спектры МУРН на образцах везикул ФТНС (а) и Индолипа (б) в растворах мальтозы с концентрацией: 4%, 8%, 20%. Расчет сделан с использованием двухступенчатой модели бислоя.



**Рис. 3.** Расчетные и экспериментальные спектры МУРН на образцах везикул ФТНС (а) и Индолипа (б) в растворах мальтозы с концентрацией: 4%, 8%, 20%. Расчет сделан с использованием гидрофобно-гидрофильной модели бислоя.

толщины бислоя и размера гидрофобной области для везикул ФТНС и “Индолипа”. Рассчитанный средний радиус везикул ФТНС при концентрации мальтозы 20% оказался более чем на 20% ниже значения, полученного в [15] на основе анализа данных МУРН на ФТНС при той же концентрации мальтозы. Следует отметить, что полученные значения  $\langle R \rangle = 143$  (двухступенчатая модель) и  $156 \text{ \AA}$  (гидрофобно-гидрофильная модель) в целом согласуются с приближенными оценками, сделанными в [17] и [18]:  $\langle R \rangle = 136$  и  $160 \text{ \AA}$  соответственно.

Таким образом, на основе проведенных расчетов можно констатировать, что МУРН применим для исследования базовых структурных параметров полидисперсных везикулярных систем нанолекарств, характеризующихся достаточно малыми размерами везикул при условии их относительно низкой концентрации в растворе тяжелой воды. Подтверждена возможность использования метода РФФ для анализа спектров МУРН, при использовании моделей без учета различий меж-

ду рассеянием на углеводородных цепочках разного типа внутри бислоя. Следует использовать менее сложные, чем при анализе данных МУРН, модели бислоя.

Отметим в заключение, что модель РФФ, определяемая формулами (1)–(5), построена в пренебрежении возможной несимметричностью бислоя. При малых размерах везикул роль несимметричности бислоя может возрастать и оказывать влияние на получаемые расчетные результаты. Учет этого фактора требует дальнейших исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Das S., Chaudhury A. // AAPS Pharm. Sci. Tech. 2011. V. 12. P. 62. <https://www.doi.org/10.1208/s12249-010-9563-0>
2. Martins S., Sarmiento B., Ferreira D.C. et al. // Int. J. Nanomedicine. 2007. V. 2. P. 595.
3. Стрекалова О.С. Фосфолипидные наночастицы: получение, характеристика, использование для

- транспорта лекарств в организме: Автореферат дисс. канд. биологических наук: 03.01.04. М.: ИБМХ РАМН, 2010. 27 с.
4. *Киселев М.А.* // Физика элементарных частиц и атомного ядра. 2011. Т. 42. С. 578.
  5. *Свергун Д.И., Фейгин Л.А.* Рентгеновское и нейтронное малоугловое рассеяние. М.: Наука, 1986. 276 с.
  6. *Kucerka N., Mu-Ping Nieh, John Katsaras J.* // *Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes.* Elsevier; Burlington: Academic Press, 2010. V. 12. P. 201.
  7. *Kiselev M.A., Lombardo D.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 2017. V. 1861. P. 3700.  
<https://www.doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.04.022>
  8. *Kiselev M.A., Lesieur P., Kisselev F.M. et al.* // *J. Appl. Phys. A.* 2002. V. 74. P. S1654.  
<https://www.doi.org/10.1007/s003390201837>
  9. *Kiselev M.A., Zemlyanaya E.V., Aswal V.K., Neubert R.* // *Eur. Biophys. J.* 2006. V. 35. P. 477.  
<https://www.doi.org/10.1007/s00249-006-0055-9>
  10. *Киселев М.А., Земляная Е.В.* // Кристаллография. 2017. Т. 62. С. 795.  
<https://www.doi.org/10.7868/S0023476117050113>
  11. *Zemlyanaya E.V., Kiselev M.A., Zbytovska J. et al.* // *Crystallogr. Rep.* 2006. V. 51. P. 22.  
<https://www.doi.org/10.1134/S1063774506070054>
  12. *Земляная Е.В., Киселев М.А., Нойберт Р. и др.* // Поверхность. Рентген., синхротр. и нейтрон. исслед. 2008. № 11. С. 14.
  13. *Kiselev M.A., Zemlyanaya E.V., Ryabova N.Y. et al.* // *Appl. Phys. A.* 2014. V. 116. P. 319.  
<https://www.doi.org/10.1007/s00339-013-8123-3>
  14. *Киселев М.А., Земляная Е.В., Жабицкая Е.И., Аксенов В.Л.* // Кристаллография. 2015. Т. 60. С. 140.  
<https://www.doi.org/10.7868/S0023476115010117>
  15. *Киселев М.А., Земляная Е.В., Грузинов А.Ю. и др.* // Поверхность. рентген., синхротр. и нейтрон. ис- след. 2019. № 2. С. 49.  
<https://www.doi.org/10.1134/S0207352819020057>
  16. Патент 2463057 (Российская Федерация). Наноформа фосфолипидного препарата для перорального применения и способ ее получения / Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН(ИБМХРАМН). Арчаков А.И., Гусева М.К., Учайкин В.Ф. и др. // МПК А61К 31/685 А61К 9/127 А61К 1/16 В82В 1/00.
  17. *Ipatova O.M., Torkhovskaya T.I., Medvedeva N.V. et al.* // *Biomed. Chem.* 2010. V. 4. P. 82.
  18. *Kiselev M.A., Zemlyanaya E.V., Ipatova O.M. et al.* // *J. Pharmaceutical Biomed. Analysis* 2015 V. 114. P. 288.  
<https://www.doi.org/10.1016/j.jpba.2015.05.034>
  19. *Kuklin A.I., Ivankov O.I., Rogachev A.V. et al.* // *Crystallography Reports.* 2021. V. 66. № 2. P. 230.  
<https://www.doi.org/10.1134/S1063774521020085>
  20. *Soloviev A.G., Solovjeva T.M., Ivankov O.I. et al.* // *J. Phys.: Conference Series.* 2017. V. 848. P. 012020.  
<https://www.doi.org/10.1088/1742-6596/848/1/012010>
  21. *Kiselev M.A., Lesieur P., Kisselev A.M., et al.* // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A.* 2001. V. 470. P. 409.  
[https://www.doi.org/10.1016/S0168-9002\(01\)01087-7](https://www.doi.org/10.1016/S0168-9002(01)01087-7)
  22. Библиотека компьютерных программ JINRLIB (2016) ОИЯИ, Дубна.  
<http://www.jinr.ru/programs/jinrlib>
  23. *Dymov S.N., Kurbatov V.S., Silin I.N., Yaschenko S.V.* // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A.* 2000. V. 440. P. 431.  
[https://www.doi.org/10.1016/S0168-9002\(99\)00758-5](https://www.doi.org/10.1016/S0168-9002(99)00758-5)
  24. *Zhabitskaya E.I., Zhabitsky M.V.* // *Lecture Notes in Computer Science.* Springer, 2012. V. 7125. P. 328.
  25. *Жабицкая Е.И., Жабицкий М.В.* // Математическое моделирование. 2012. Т. 24. № 12. С. 33.
  26. *Земляная Е.В., Киселев М.А., Лукьянов К.В. и др.* // Системный анализ в науке и образовании. 2017. № 4. С. 1.

## Investigation of the Possibilities of Analysis of the Vesicular Structure of PTNS-Based Nanodrugs Using the Small-Angle Neutron Scattering Data

M. A. Kiselev<sup>1, 2, \*</sup>, E. V. Zemlyanaya<sup>1, 2</sup>, E. I. Zhabitskaya<sup>1, 2</sup>, M.V. Bashashin<sup>1, 2</sup>, O. I. Ivankov<sup>1, 3, 4</sup>

<sup>1</sup>Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, 141980 Russia

<sup>2</sup>State University "Dubna", Dubna, 141980 Russia

<sup>3</sup>Institute for Safety Problems of Nuclear Power Plants, NAS Ukraine, Chornobyl, 07270 Ukraine

<sup>4</sup>Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, 01601 Ukraine

\*e-mail: [kiselev@jinr.ru](mailto:kiselev@jinr.ru)

The small-angle neutron scattering spectra of polydispersed populations of unilamellar vesicles were analyzed depending on the concentration of maltose in a heavy water solution. The spectra were measured on a YuMO small-angle spectrometer at the Dzhelepov Laboratory of Neutron Physics of the Joint Institute for Nuclear Research (Dubna). Two types of nanosystems developed at the Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry. This is a phospholipid transport nanosystem, as well as the Indolip nanodrug based on a phospholipid transport nanosystem. The possibilities of obtaining information on the vesicular structure of nanodrugs based on a phospholipid transport nanosystem using the small-angle neutron scattering data are discussed. Computer analysis of small-angle scattering spectra is based on the application of the separated form factors method. The values of the basic structural parameters of these vesicular systems (the average radius of vesicles in the population, the thickness of the bilayer across the membrane, the polydispersity coefficient, etc.) obtained on this basis are generally consistent with the corresponding results of similar processing of small-angle X-ray scattering data. However, compared with small-angle X-ray scattering, the method of small-angle neutron scattering turns out to be less sensitive to the detailed consideration of structural features of the vesicle shell bilayer.

**Keywords:** small-angle neutron scattering, separated form factors method, phospholipid transport system, indolip, unilamellar phospholipid vesicles.