

УДК 577.15

МАГНИТНЫЕ ЛИПОСОМЫ ДЛЯ КОНТРОЛИРУЕМОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ МОЛЕКУЛ В УСЛОВИЯХ НЕГРЕЮЩЕГО НИЗКОЧАСТОТНОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ

К.Ю. Власова¹, С.Ч. Ванзаракшаева¹, И.М. Ле-Дейген¹, М.М. Веселов¹,
А.В. Петрунин¹, А.Н. Прусов², А.В. Шуклинов³, Ю.И. Головин^{1,3},
А.В. Кабанов^{1,4}, Н.Л. Клячко^{1,3,4*}

(¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра химической энзимологии; ² НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова; ³ Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина; ⁴ Фармацевтический факультет Университета Северной Каролины, Чарлз Хилл, США; *e-mail: klyachko@enzyme.chem.msu.ru)

Разработаны функционализированные магнитные анионные липосомы (МАЛип), содержащие магнитные наночастицы (МНЧ) магнетита, для контролируемого высвобождения ингибитора протеаз под действием внешнего негреющего низкочастотного переменного магнитного поля (НЧ ПМП). Показано, что экспозиция в НЧ ПМП частотой 110 Гц и напряженностью 70–150 кА/м вызывает увеличение скорости высвобождения белка на 23–35%. Полученные результаты открывают перспективы для разработки метода контролируемого высвобождения белков из липосом.

Ключевые слова: магнитные липосомы, негреющее низкочастотное переменное магнитное поле, контролируемое высвобождение высокомолекулярных соединений (белков).

Основные сокращения: НЧ ПМП – низкочастотное переменное магнитное поле, АЛип – анионные липосомы, МАЛип – магнитные анионные липосомы, МНЧ – магнитные наночастицы, *ф*-МНЧ – функционализированные магнитные наночастицы, ББИ – ингибитор протеаз типа Баумана–Бирка.

Липосомы имеют множество преимуществ перед другими системами доставки лекарств, однако они обладают рядом недостатков, из которых наиболее существенный заключается в медленном высвобождении инкапсулированных молекул.

В большом ряду подходов к стимул-чувствительному высвобождению препаратов из липосом [1–7] наиболее перспективен метод воздействия негреющим низкочастотным магнитным полем (НЧ ПМП) с частотой $f < 1000$ Гц. Такие поля безопасны для человека даже при больших значениях магнитной индукции, обладают глубокой проникающей способностью в биологические ткани и могут селективно воздействовать на магниточувствительные материалы, вводимые в организм, не затрагивая окружающие органы и ткани [8]. Ранее нами было показано, что с помощью воздействия НЧ ПМП на магнитные липосомы, содержащие МНЧ в мембране, можно дистанционно контролировать высвобождение низкомолекулярных соединений из везикул [9].

В присутствии НЧ ПМП понижается стабильность липидного бислоя магнитных липосом (что обусловлено механическим воздействием

на МНЧ), испытывающих релаксацию по Брауну [10]. Вращательно-колебательные движения частиц в НЧ ПМП способны вызывать деформационные напряжения в структуре мембраны, что приводит к ее разупорядочению и, как следствие, повышению проницаемости для малых молекул. Описанный подход, будучи альтернативой магнитной гипертермии – методу повышения проницаемости мембран магнитных липосом в результате нагрева МНЧ в высокочастотном ($f = 200–600$ кГц) магнитном поле [10], имеет ряд преимуществ.

Цель настоящей работы – изучение влияния НЧ ПМП на динамику высвобождения высокомолекулярного ингибитора протеаз типа Баумана–Бирка из магнитных анионных липосом, содержащих МНЧ магнетита, ковалентно иммобилизованных на поверхности везикул.

Экспериментальная часть

Материалы

В работе использовали ацетилацетонат железа(III), бензиловый спирт, дофамин, α -химо-трипсин (α -ХТ), ингибитор протеаз семейства Баумана–Бирка (ББИ), таблетки на-

трий-фосфатного буфера (PBS), 1-Этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид (EDC), N-гидроксисукцинимид (NHS) – все производства фирмы «Sigma» (США); дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ), (1,2-дистеарил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин)-карбокси-полиэтилен гликоль-2000 (ДСФЭ-ПЭГ2К) производства фирмы «Avanti Polar Lipids» (США).

Методы

Синтез МНЧ магнетита. МНЧ получали термическим разложением ацетилацетоната в бензиловом спирте по методике, описанной в [11].

Функционализация МНЧ магнетита дофамином. Для ковалентной иммобилизации МНЧ на поверхность анионных липосом частицы функционализировали дофамином. МНЧ (3 мг) диспергировали в хлороформе (2 мл) с помощью ультразвукового (УЗ) щупа. Дофамин (6 мг) растворяли в 1 мл диметилформамида (ДМФА), добавляли к диспергированным частицам и инкубировали при комнатной температуре в течение 24 ч. По истечении времени инкубации частицы промывали хлороформом и высушивали на ротаторном испарителе. Полученный черный порошок ϕ -МНЧ хранили под вакуумом при комнатной температуре. Эффективность сорбции дофамина определяли методом ИК-Фурье-спектроскопии на приборе «Agilent Cary 630» (США).

Получение анионных липосом (АЛип), загруженных ББИ. Липосомы получали методом гидратации липидной пленки. Липиды (16 мг ДПФХ и 1,6 мг ДСФЭ-ПЭГ2К-COONa) диспергировали в 5 мл хлороформа и 1 мл метанола в УЗ-ванне до полного растворения компонентов. Затем на ротаторном испарителе отгоняли органический растворитель до образования однородной пленки на стенках колбы. Полученную пленку диспергировали 1 мл раствора ББИ (1 мг/мл) в 10 mM натрий-фосфатном буфере (pH 7,4) (или в некоторых экспериментах 1 мл 10 mM натрий-фосфатного буфера) с последующей обработкой смеси в УЗ-ванне в течение 30–60 с. Полученную суспензию подвергали трем циклам заморозки/разморозки и оставляли инкубироваться в течение 3 ч при 45 °C, постоянно перемешивая. Затем суспензию гомогенизировали при температуре 45 °C путем экструзии через поликарбонатные мембраны с размером пор 400 и 200 нм (по 10 раз через каждый тип мембраны). От незагруженного белка суспензию очищали с помощью диализа. Образец помещали в диализный

мешок с размером пор 12 кДа и диализовали против внешнего 10 mM натрий-фосфатного буфера (pH 7,4) в течение 12 ч при 4 °C. Концентрацию загруженного ББИ определяли методом ИК-Фурье-спектроскопии в режиме нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). В качестве стандартов для построения калибровочной прямой использовали растворы ББИ заданной концентрации.

Конъюгация ϕ -МНЧ на поверхность МА-Лип. Иммобилизацию ϕ -МНЧ проводили карбодиимидным методом. Для этого к конечному раствору МАЛип (с концентрацией липидов 17,6 мг/мл) добавляли 0,8 мкг EDC и 0,8 мкг NHS, при тщательном перемешивании инкубировали 15 мин, а затем отделяли непрореагировавшие EDC и NHS с помощью колонки NAP-25. К конечной суспензии добавляли водный раствор ϕ -МНЧ, предварительно диспергированных УЗ-щупом. Соотношение числа активированных карбоксильных групп на поверхности АЛип к числу частиц в растворе (по концентрации Fe) составляло 1:5. Реакционную смесь инкубировали, постоянно перемешивая при 15 °C в течение 1,5 ч. Несвязавшиеся ϕ -МНЧ отделяли центрифугированием при 7500 об/мин (центрифуга «MiniSpin», США) в течение 2 мин. В результате частицы выпадали в осадок, а МАЛип оставались в надосадочном растворе.

Определение концентрации железа. Концентрацию железа определяли с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-АЭС).

Определение размеров. Размер МНЧ и липосом определяли методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) («JEM 2010», 200 кВ) с уранилацетатом в качестве контрастирующего агента, а также методом динамического светорассеяния («ZetaSizer Malvern»).

ИК-Фурье спектроскопия в режиме НПВО. ИК-спектры растворов образцов регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре «Tensor 27» («Bruker», Германия), оснащенном термостатом «Huber» (США), при 25 °C. Порошки образцов анализировали с помощью ИК-Фурье-спектрометра «Agilent Cary 630» (США).

Ингибирование активности α -ХТ. Кинетику гидролиза N-сукцинил-Ala-Ala-Pro-Phe- α -нитроанилида, катализируемого α -ХТ, определяли спектрофотометрически на длине волны 405 нм. Для определения каталитической активности α -ХТ в отсутствие ББИ в лунке 96-луночного пластикового планшете смешивали 287 мкл 0,1 M буфера Tris-HCl (pH 8,2) с 10 мкл раствора

α -ХТ и 3 мкл раствора субстрата в смеси диоксана и ацетонитрила (10 мг/мл). После тщательного перемешивания регистрировали зависимость поглощения от времени на длине волны 405 нм («SpectraMax M5»). Для определения каталитической активности α -ХТ в комплексе с ББИ в лунке 96-луночного планшета смешивали 280 мкл буферного раствора 0,1 М Tris-HCl (pH 8,2) с 10 мкл раствора α -ХТ, 7 мкл образца, содержащего ББИ (в некоторых случаях после воздействия НЧ ПМП) и инкубировали в течение 3 мин при непрерывном перемешивании, затем добавляли 3 мкл раствора субстрата в смеси диоксана и ацетонитрила (10 мг/мл) и регистрировали зависимость поглощения от времени на длине волны 405 нм («SpectraMax M5»). Степень ингибирования (%) находили по формуле:

$$\text{Ингибирование, \%} = 100 [(V_0 - V_1) / V_0], \quad (1)$$

где V_0 – тангенс угла наклона кинетической кривой реакции гидролиза в отсутствие ББИ, V_1 – тангенс угла наклона кинетической кривой реакции гидролиза в присутствии ББИ.

Действие НЧ ПМП. Для генерации внешнего НЧ ПМП использовали установку «TOR 01/12» («Nanodiagnosics LLC»). Поле, будучи однородным (с точностью $\pm 2\%$), могло вызывать только вращательные осцилляции МНЧ, поступательные осцилляции были пренебрежимо малы. Образцы подвергали экспозиции в поле в течение 5 и 15 мин, после чего регистрировали кинетику ферментативного гидролиза N-сукцинил-Ala-Ala-Pro-Phe-p-нитроанилида и по формуле (1) рассчитывали степень ингибирования (%) реакции. Косвенно определяли количество доступного ББИ по степени ингибирования реакции гидролиза и находили эффективность действия НЧ ПМП по формуле:

$$\text{Эффект поля, \%} = 100 [(C_{\text{ПМП}} - C_0) / C_{\text{исх.}}], \quad (2)$$

где C_0 – количество ингибитора без действия НЧ ПМП, $C_{\text{ПМП}}$ – количество ингибитора после дей-

ствия НЧ ПМП, $C_{\text{исх.}}$ – количество ингибитора, загруженного в МАЛип.

Результаты и их обсуждение

Получение магнитных липосом. Для иммобилизации МНЧ поверхность липосом была функционализирована карбоксильными группами (COO^-) за счет включения в липидный состав ДСФЭ-ПЭГ2К- COONa . В состав липидной мембраны входил также ДПФХ в соотношении ДПФХ : ДСФЭ-ПЭГ2К- COONa , равном 96,6:3,4 (по молям), температура фазового перехода которого составляла 41 °С. Загрузку белка проводили универсальным методом гидратации тонкой липидной пленки с циклами заморозки/разморозки. После этого для увеличения загрузки ББИ суспензию инкубировали в течение 3 ч при $T = 45$ °С (выше фазового перехода). Затем суспензию гомогенизировали при $T = 40$ – 50 °С путем экструзии через углеродные мембраны с размером пор 0,4 и 0,2 мкм. Средняя концентрация загруженного белка составила 0,2 мг/мл (эффективность загрузки 20%).

Для определения локализации ББИ в АЛип использовали метод ИК-Фурье-спектроскопии. В табл. 1 представлены положения основных полос поглощения в спектрах АЛип и АЛип, загруженных ББИ. Следует обратить внимание на положение полос симметричных (с) и асимметричных (ас) колебаний CH_2 -групп. Консервативность в их положении указывает на отсутствие значимого взаимодействия ББИ с гидрофобной частью мембраны. В то же время в области поглощения PO_2 ас-группы наблюдается высокочастотный сдвиг, указывающий на образование водородных связей.

Анализ рис. 1 и табл. 1 показывает, что область поглощения С–О–С-связи ПЭГ в составе АЛип после включения белка меняется. Полученные данные позволяют сделать вывод, что при введении ББИ в состав АЛип происходит изменение формы полосы поглощения, соответствующей

Т а б л и ц а 1

Характеристические полосы поглощения ИК-спектров АЛип и АЛип, загруженных ББИ, при 25 °С в 10 М натрий-фосфатном буфере

Образец	νCH_2 ас, см^{-1}	νCH_2 с, см^{-1}	νCO , см^{-1}	νPO_2 ас, см^{-1}	$\nu\text{C-O-C}$, см^{-1}	$\nu\text{Амид}$, см^{-1}
АЛип	2918,8	2850,8	1734,7	1227,5 1248,2	1095,4 1065,5	–
ББИ-АЛип	2918,3	2850,3	1734,2	1227,5 1249,7	1089,6	1552,9 1643,1

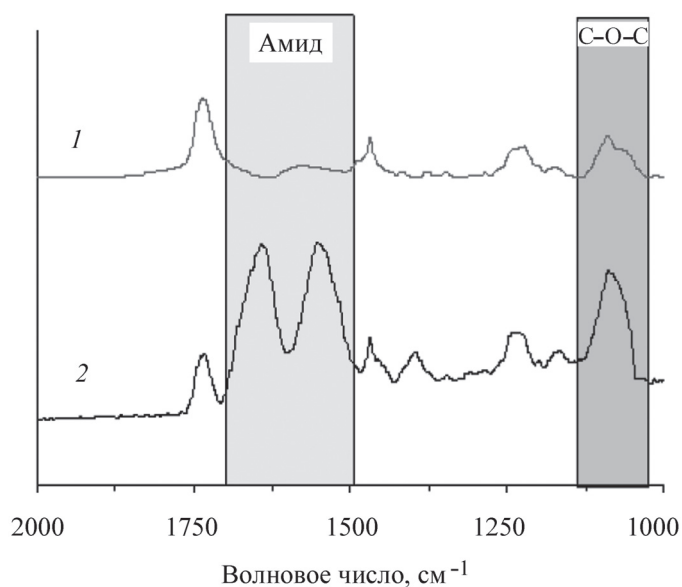


Рис. 1. ИК-Фурье-спектры АЛип (1) и ББИ-АЛип (2) липидного состава ДПФХ/ДСФЭ-ПЭГ2К-СООНа при $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ в 10 мМ натрий-фосфатном буфере

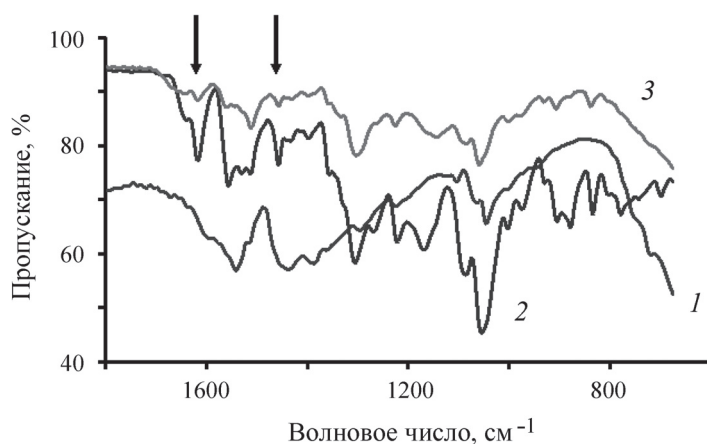


Рис. 2. ИК-Фурье-спектры порошков МНЧ (1), дофамина (2) и ϕ -МНЧ (3) при $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$

ПЭГ, следовательно, происходит взаимодействие белка с ПЭГ. Таким образом, ББИ локализуется на поверхности липосомальной мембраны в ПЭГ как внутри АЛип, так и снаружи. Полученные комплексы ББИ-АЛип имели средний гидродинамический диаметр $D_{HD} \approx 187 \pm 2\text{ нм}$ (PDI $0,23 \pm 0,02$) и ζ -потенциал $\approx -(21,6 \pm 1,0)\text{ мВ}$.

Ковалентную иммобилизацию МНЧ проводили карбодиимидным методом. Для этого поверхность МНЧ, полученных методом высокотемпературного разложения ацетилацетоната железа(III) в бензиловом спирте, предварительно функционализировали аминогруппами. Средний диаметр исходных МНЧ по данным ПЭМ составил 7–9 нм. В качестве эффективного низкомолекулярного со-

единения для функционализации мы использовали дофамин. Сорбция молекул дофамина на поверхность МНЧ происходит за счет образования хелатных комплексов между Fe_3O_4 и гидроксильными группами дофамина [12]. Эффективность функционализации МНЧ проверяли методом ИК-спектроскопии. На рис. 2 видно появление пиков, характерных для дофамина на поверхности МНЧ (ϕ -МНЧ). По литературным данным, после сорбции дофамина на поверхностях частиц некоторые полосы поглощения в ИК-спектре молекулы смещаются [12]. Полосы, присутствующие при 1440 и 1600 см^{-1} , относятся соответственно к симметричным и асимметричным растягивающим колебаниям ароматических C–C-связей.

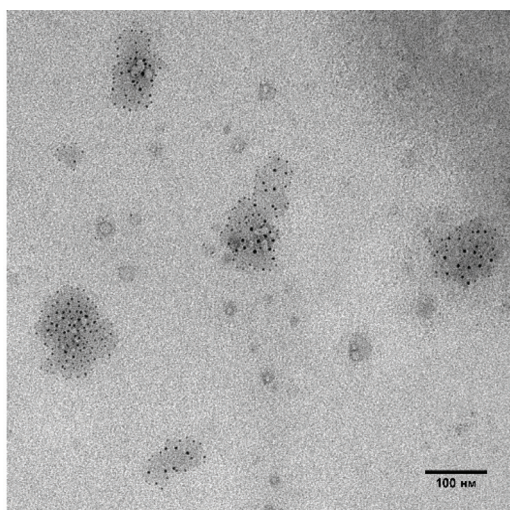


Рис. 3. ПЭМ-микрофотография ББИ-МАЛип состава ДПФХ/ДСФЭ-ПЭГ2К-СООНа (96,6 и 3,4% по молям соответственно). Шкала 100 нм

Карбодиимидный метод относится к одним из наиболее простых методов конъюгации МНЧ с аминогруппами, экспонированными на поверхности частиц, и молекул, содержащих карбоксильные группы. Ковалентную конъюгацию ϕ -МНЧ с ББИ-АЛип проводили при соотношении добавляемых частиц и АЛип, равном 5:1 (по концентрации активных групп). На рис. 3 представлена ПЭМ-микрофотография конечной суспензии МАЛип после очистки от несвязавшихся ϕ -МНЧ, которая подтверждает эффективность иммобилизации.

Действие НЧ ПМП на ББИ-МАЛип. Исследовано магнитомеханическое индуцирование высвобождения ББИ из полученных МАЛип. За

высвобождением ингибитора следили по ингибированию реакции гидролиза N-сукцинил-Ala-Ala-Pro-Phe-p-нитроанилида, катализируемой α -ХТ. Параметры НЧ ПМП ($f = 110$ Гц, $H = 70$ и $H = 150$ кА/м) были выбраны с учетом ранее полученных в нашей лаборатории результатов на аналогичных системах, когда макромолекула ковалентно иммобилизована на поверхность МНЧ [13].

За эффективностью магнитомеханического индуцирования высвобождения ББИ из МАЛип посредством ϕ -МНЧ при экспозиции в НЧ ПМП следили по изменению степени ингибирования реакции гидролиза, катализируемого α -ХТ. Для того чтобы оценить эффект действия поля, сравнивали количество высвободившегося ингибитора из ББИ-МАЛип без предварительной экспозиции в НЧ ПМП и после нее (рис. 4).

Так, эффект поля составил 23% при экспозиции в поле в течение 5–15 мин. Согласно теоретическим расчетам [8, 10], при увеличении напряженности НЧ ПМП растет сила, индуцированная вращательно-колебательным движением МНЧ. Как следствие, потенциально должен усиливаться эффект магнитомеханического разупорядочения мембраны липосом. Действительно, в нашем случае при увеличении H от 70 до 150 кА/м наблюдалась тенденция к увеличению эффекта НЧ ПМП (т.е. к росту количества высвободившегося ББИ).

Для подтверждения нашего предположения о том, что ББИ высвобождается из ПЭГ-оболочки МАЛип, мы исследовали действие поля на состояние мембраны с помощью ИК-Фурье-

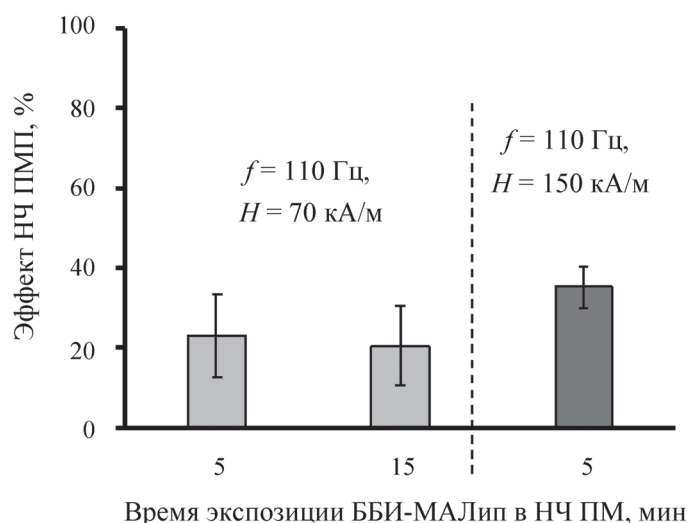


Рис. 4. Эффект поля на высвобождения ББИ из ББИ-МАЛип в НЧ ПМП ($f = 110$ Гц, $H = 70$ кА/м и $H = 150$ кА/м); измерения проводили при комнатной температуре, концентрация α -ХТ и субстрата в реакционной смеси составляла 3,5 и 100 мкг/мл (значения представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, $n = 9$)

Т а б л и ц а 2

**Характеристические полосы спектров ИК-Фурье-спектроскопии образцов АЛип и МАЛип при 25 °С
в 10 мМ натрий-фосфатном буфере ($f = 110$ Гц, $H = 70$ кА/м)**

Образец	νCH_2 ас, см^{-1}	νCH_2 с, см^{-1}	νCO , см^{-1}	νPO_2 ас, см^{-1}	$\nu\text{C}-\text{O}-\text{C}$, см^{-1}
АЛип	2918,3	2850,3	1735,6	1224,1	1094,8 1047,2
АЛип НЧ ПМП 5 мин					
АЛип НЧ ПМП15 мин					
МАЛип	2917,8	2849,8	1733,2	1225,1 1237,6	1094,8 1047,2
МАЛип НЧ ПМП 5 мин	2918,3	2849,8	1736,1	1226,0 1236,2	1094,9 1048,1
МАЛип НЧ ПМП 15 мин	2918,3	2849,8	1732,3 1713,9	1226,0 1234,2	1093,4 1048,6

спектроскопии в режиме НПВО, позволяющей получать детальную информацию о тонкой структуре надмолекулярных систем и сайтах взаимодействия. Липосомы АЛип, содержащие ДПФХ и ДСФЭ-ПЭГ2К- COONa , находятся в гелеобразном состоянии при комнатной температуре. Две наиболее интенсивные полосы поглощения соответствуют асимметричным (2920 см^{-1}) и симметричным (2850 см^{-1}) валентным колебаниям групп CH_2 . Положение данных полос поглощения зависит от характера упаковки гидрофобных цепей в бислой. Полоса поглощения карбонильных групп ($1715\text{--}1745\text{ см}^{-1}$) чувствительна к изменениям микроокружения на границе липид–вода, в то время как полоса поглощения асимметричных валентных колебаний фосфатной группы ($1220\text{--}1260\text{ см}^{-1}$) служит сенсором взаимодействия с катионными лигандами. Полоса поглощения при 1096 см^{-1} , которая соответствует валентным колебаниям $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ -связи, представляет собой основную характеристическую полосу поглощения молекулы ПЭГ [14].

По данным положения характеристических полос спектров, приведенных в табл. 2, можно сделать вывод, что само по себе внешнее магнитное поле с данными параметрами никак не влияет на состояние мембраны, так как положение характеристических полос не изменяется после экспозиции в НЧ ПМП. Положение полос асимметричных и симметричных колебаний CH_2 -групп для всех типов АЛип как при воздействии НЧ ПМП, так и в контрольных экспериментах без НЧ ПМП, не изменяется. Следует вывод, что ϕ -МНЧ не воздействуют на саму липидную мембрану.

Значительные изменения наблюдались в положениях полос PO_2 ас-колебаний для МАЛип,

что подтверждает взаимодействие МНЧ непосредственно с поверхностью липосомальной мембраны. Экспозиция в НЧ ПМП приводит к сдвигу данного плеча, что свидетельствует о возможном усилении таких взаимодействий в поле.

По изменению положения пиков колебаний $\text{C}-\text{O}-\text{C}$, соответствующих состоянию ПЭГ, в условиях НЧ ПМП видно, что частицы за счет механического вращения возмущают молекулы ПЭГ на поверхности МАЛип. Иными словами, наблюдаемое ингибирование α -ХТ в растворе происходит за счет связывания белка ББИ, высвободившегося из поверхностного ПЭГ покрытия МАЛип.

Таким образом, НЧ ПМП способствует усилению высвобождения высокомолекулярного ББИ из плотной ПЭГ-короны МАЛип (продвижению выходящего из МАЛип ингибитора). Продемонстрирована возможность высвобождения белковой молекулы из БИК на поверхности МАЛип под действием НЧ ПМП. Показана перспективная возможность использования магнитного липосомального контейнера в биотехнологии или наномедицине при доставке высокомолекулярных соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 17-54-33027 и № 18-29-09154), Госрегистрационной темы АААА-А16-116052010081-5, Договора с ООО «Наноматериалы», а также с использованием оборудования, закупленного по Программе развития МГУ имени М.В. Ломоносова ПНР 5-13.

Конфликта интересов нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guo H., Chen W., Sun X., Liu Y. N., Li J., Wang J. // Carbohydrate polymers. 2015. Vol. 118. P. 209.
2. Bae S., Lee S.W., Hirukawa A., Takemura Y., Jo Y.H., Lee S.G. // IEEE Transactions on Nanotechnology. 2009. Vol. 8. N 1. P. 86.
3. Amstad E., Kohlbrecher J., Müller E., Schweizer T., Textor M., Reimhult E. // Nano letters. 2011. Vol. 11. N 4. P. 1664.
4. Nappini S., Al Kayal T., Berti D., Norden B., Baglioni P. // J. Physical Chemistry Lett. 2011. Vol. 2. N 7. P. 713.
5. Qiu D., An X. // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2013. Vol. 104. P. 326.
6. Nappini S., Bonini M., Ridi F., Baglioni P. // Soft Matter. 2011. Vol. 7. N 10. P. 4801.
7. Bi H., Ma Sh., Li Q., Han X. // J. Materials Chemistry B. 2016. Vol. 4. N 19. P. 3269.
8. Golovin Yu.I., Gribanovsky S.L., Golovin D.Y., Klyachko N.L., Majouga A.G., Master A.M., Sokolsky M., Kabanov A.V. // J. Control. Release. 2015. Vol. 219. P. 43.
9. Vlasova K.Yu., Pironyan A., Le-Deygen I., Vishwasrao H., Klyachko N.L., Rudakovskaya P., Kireev I.I., Kabanov A.V. and Sokolsky-Papkov M. // J. Colloid and Interface Science. 2019. Vol. 522. P. 689.
10. Golovin Yu.I., Klyachko N.L., Majouga A.G., Sokolsky M., Kabanov A.V. // J. Nanopart. Res. 2017. Vol. 19. P. 63.
11. Vishwasrao H., Master A., Xinming Y. et al. // Chemistry of Materials. 2016. Vol. 28. N 9. P. 3024.
12. Gao F., Qu H., Duan Y. et al. // RSC Adv. The Royal Society of Chemistry. 2014. Vol. 4. N 13. P. 6657.
13. Efremova M., Veselov M., Barulin A. et al // ACS Nano. 2018. Vol. 12. N 4. P. 3190.
14. Deygen I.M., Kudryashova E.V. // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2016. Vol. 141. P. 36.

Поступила в редакцию 10.02.2020

Получена после доработки 12.02.2020

Принята к публикации 20.02.2020

MAGNETIC LIPOSOMES FOR REMOTE CONTROLLED HIGH-MOLECULAR DRUGS RELEASE UNDER LOW FREQUENCY NON – HEATING MAGNETIC FIELD

K.Yu. Vlasova¹, S.Ch. Vanzarakshaeva¹, M.M. Veselov¹, I.M. Le-Deygen¹, A.V. Petrunin¹, A.N. Prusov², A.B. Shuklinov³, Y.I. Golovin^{1,3}, A.V. Kabanov^{1,4}, N.L. Klyachko^{1,3,4*}

(¹ Department of Chemical Enzymology, School of Chemistry, Lomonosov Moscow State University; ² A.N.Belozersky Research Institute of Physical Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University; ³ G.R. Derzhavin Tambov State University, Tambov; ⁴ Center for Nanotechnology in Drug Delivery, University of North Carolina at Chapel Hill; *e-mail: klyachko@enzyme.chem.msu.ru; vlasova_k.y@mail.ru)

Magnetic anionic liposomes (MALip) conjugated with magnetite magnetic nanoparticles (MNP) were developed for controlled release of a protease inhibitor (BBI) under exposure to low frequency non – heating magnetic field (LF AFM). It was shown, that an increase up to 35% of the protein release rate occurs during the MALip were exposed to LF AMF (frequency 110 Hz, intensity 75–150 kA/m) during 5–15 minutes. The research provides prospects of the development of remotely controlled proteins release from liposomes.

Key words: magnetic liposomes, non-heating low-frequency alternating magnetic field, controlled drug release.

Сведения об авторах: Власова Ксения Юрьевна – мл. науч. сотр. химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, канд. хим. наук (vlasova_k.y@mail.ru); Ванзаракшаева Сарюна Чингисовна – студентка факультета наук о материалах МГУ имени М.В. Ломоносова (svanzarakshaeva@yandex.ru); Веселов Максим Михайлович – аспирант химического факультета МГУ (veselov.mac@gmail.com); Петрунин Александр Валерьевич – студент химического факультета МГУ (alex.petrinin.29@gmail.com); Ле-Дейген Ирина Михаловна – ассистент химического факультета МГУ, канд. хим. наук (i.m.deygen@enzyme.chem.msu.ru); Прусов Андрей Николаевич – ст. науч. сотрудник НИИ физико-химической биологии им. Белозерского МГУ, канд. биол. наук (prusov@genebee.msu.ru); Шуклинов Алексей Васильевич – вед. специалист ТГУ им. Державина, канд. физ.-матем. наук (tambovbest@yahoo.com); Головин Юрий Иванович – профессор химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, директор центра Нанотехнологий и наноматериалов ТГУ им. Г.Р. Державина, докт. физ.-матем. наук (yugolovin@yandex.ru); Кабанов Александр Викторович – директор Центра нанотехнологий в области доставки лекарств в Университете Северной Каролины в Чапел-Хилле, профессор и заведующий лабораторией химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, чл.-корр. РАН, докт. хим. наук (kabanov@enzyme.chem.msu.ru); Клячко Наталья Львовна – профессор химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, докт. хим. наук (klyachko@enzyme.chem.msu.ru).