

ФІЗИЧНАЯ ХІМІЯ
PHYSICAL CHEMISTRY

УДК [544.72.023.223+54–126::544.133]:544.77.032.12
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2018-54-2-135-145>

Поступила в редакцию 19.05.2017
Received 19.05.2017

Т. Г. Шутова¹, К. С. Ливонович¹, В. В. Паньков²

¹*Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*

²*Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь*

**ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ СОПОЛИМЕРА И МУЛЬТИСЛОЙНОЙ ОБОЛОЧКИ
НА АГРЕГАТИВНУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ НАНОКАПСУЛ
(ХИТОЗАН-*прив*-ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ / ПОЛИСТИРОЛСУЛЬФОНАТ)_n**

Аннотация. Нанокapsулы, состоящие из магнитного ядра и мультислойной полиэлектролитной оболочки на основе хитозана и его сополимеров с полиэтиленгликолем (ХН) и полистиролсульфоната (ПСС), получены методом послойной сборки. Изучено влияние числа бислоев ХН/ПСС в оболочке, степени полимеризации хитозана и наличия боковых цепей полиэтиленгликоля на агрегативно-седиментационную устойчивость нанокapsул в различных средах (воде, 0,9 %-ном растворе NaCl, эмбриональной телячьей сыворотке (ЭТС)). Показано, что диаметр нанокapsул (ХН/ПСС)_n со слоем ПСС на поверхности в ЭТС не изменяется при 37 °С в течение 6–8 ч. Адсорбция альбумина на поверхности нанокapsул позволяет стабилизировать их в изотоническом 0,9 %-ном растворе NaCl и ЭТС. Совместное использование сополимера и альбумина в составе оболочек в целом улучшает агрегативно-седиментационную устойчивость нанокapsул в воде и позволяет получить устойчивые нанокapsулы с магнитным ядром за меньшее число циклов адсорбции.

Ключевые слова: нанокapsулы, мультислойная оболочка, сополимер хитозан-*прив*-полиэтиленгликоль, агрегативная устойчивость

Для цитирования. Шутова, Т. Г. Влияние структуры сополимера и мультислойной оболочки на агрегативную устойчивость нанокapsул (хитозан-*прив*-полиэтиленгликоль/полистиролсульфонат)_n / Т. Г. Шутова, К. С. Ливонович, В. В. Паньков // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2018. – Т. 54, № 2. – С. 135–145. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2018-54-2-135-145>

T. G. Shutava, K. S. Livanovich, V. V. Pankov

Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

**INFLUENCE OF COPOLYMER STRUCTURE AND LAYER-BY-LAYER SHELL
ON AGGREGATIVE STABILITY OF (CHITOSAN-*graft*-POLYETHYLENE
GLYCOL / POLYSTYRENE SULFONATE)_n NANOCAPSULES**

Abstract. Nanocapsules consisted of magnetic core and polyelectrolyte shell on the basis of chitosan or its polyethylene glycol (PEG) grafted copolymers (CH) and polystyrene sulfonate (PSS) were obtained by layer-by-layer assembly. The influence of the number of CH/PSS bilayers in a shell, polymerization degree of CH, and the presence of grafted PEG chains on aggregative and sedimentation stability of the obtained nanocapsules in different media (water, 0.9 % NaCl solution, fetal bovine serum (FBS)) was discussed. It was shown that the diameter of PSS-terminated (CH/PSS)_n nanocapsules in FBS does not change at 37 °C for 6–8 h. Adsorption of bovine serum albumin on the surface of the layer-by-layer nanocapsules stabilizes them in isotonic 0.9 % solution of NaCl and FBS. Co-introduction of copolymer and albumin in the shells improves generally the aggregative stability of nanocapsules in water and allows one to obtain stable nanocapsules with magnetic core for fewer adsorption cycles.

Keywords: nanocapsules, layer-by-layer shell, chitosan-*graft*-polyethylene glycol copolymer, aggregative stability

For citation. Shutava T. G., Livanovich K. S., Pankov V. V. Influence of copolymer structure and layer-by-layer shell on aggregative stability of (chitosan-*graft*-polyethylene glycol / polystyrene sulfonate)_n nanocapsules. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya khimichnykh nauk=Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2018, vol. 54, no. 2, pp. 135–145 (In Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2018-54-2-135-145>

Введение. Магнитные наночастицы активно применяют в качестве контрастирующих агентов для магнитно-резонансной томографии, гипертермических веществ для термической абляции/гипертермии опухолей, контейнеров для адресной магнитоуправляемой доставки лекарственных соединений [1, 2]. Свойства таких частиц можно существенно улучшить, сформировав на их поверхности тонкую полимерную оболочку.

Чередующиеся слои полимеров толщиной от одного до нескольких десятков нанометров могут быть получены на поверхности ядер методом послойной сборки, который позволяет интегрировать в оболочки компоненты различной природы (полиэлектролиты, белки, наночастицы и др.) [3–8]. Структура полиэлектролитов и архитектура мультислойной оболочки влияют на размеры нанокapsул [4–6], уменьшить которые удастся, используя низкомолекулярные полимеры [5–7] и модифицированные методики послойной сборки (ультразвуковое диспергирование, ультрафильтрацию и др.) [7–13].

В последнее время возрос интерес к нано- и микрокапсулам, модифицированным полиэтиленгликолем (ПЭГ), поливиниловым спиртом и декстраном. Слои гидрофильных полимеров не только изменяют характер взаимодействия поверхностей с белковыми соединениями [7, 14–16], но и существенно снижают агрегирование наночастиц и микрокапсул в растворах солей и белков [14, 17]. Блок и привитые сополимеры полиэлектролитов и гидрофильных неионогенных олигомеров могут быть введены в мультислойное покрытие путем чередующейся адсорбции с противоположно заряженными полиэлектролитами, что позволяет контролировать толщину и свойства покрытия [7, 15].

Амфифильный белок альбумин широко используется для модификации поверхности нанокapsул и диагностических частиц [18]. Слой ковалентно или электростатически связанного с поверхностью альбумина позволяет увеличить поглощение наночастиц клетками и повысить накопление наночастиц в опухолевых тканях [19, 20]. Характерной особенностью альбуминов является их способность к комплексообразованию как с поликатионами, так и с полианионами в растворах [21, 22] и мультислойных пленках [23, 24].

Цель работы – изучение закономерностей формирования нанокapsул с мультислойной оболочкой на основе хитозанов (ХН) с различной молекулярной массой (M_v), в том числе их сополимеров с ПЭГ, и полистиролсульфоната, а также факторов, влияющих на агрегативную устойчивость нанокapsул в различных средах. Предполагается, что включение в состав полиэлектролитной оболочки двух гидрофильных компонентов, а именно хитозана, модифицированного ПЭГ, и альбумина, позволит уменьшить агрегирование нанокapsул в процессе сборки оболочки и улучшит их седиментационную устойчивость в растворах солей. Нанокapsулы, устойчивые при хранении длительное время и стабильные при переносе в инъекционные растворы, среды для культивирования клеток и сыворотку крови, востребованы в различных биомедицинских приложениях.

Материалы и методы. В работе использованы хитозан средней молекулярной массы (Х1, 450 кДа, Sigma), метоксиполиэтиленгликоль (ПЭГ, 5 кДа, Sigma), полистиролсульфонат натрия (ПСС, 70 кДа, Sigma), бычий сывороточный альбумин (БСА, Sigma), эмбриональная телячья сыворотка (ЭТС, HyClone, GEHealthcare, происхождение – Южная Америка).

Хитозаны с M_v 18 кДа (Х2) и 60 кДа (Х3) и привитые сополимеры хитозанов Х1 и Х2 с ПЭГ (Х1-ПЭГ и Х2-ПЭГ соответственно) получали согласно [15]. Структура сополимеров подтверждена ИК-спектроскопией и аналитически. Все ХН, в том числе синтезированные сополимеры, имеют одинаковую степень ацетилирования глюкозаминных звеньев, равную $0,25 \pm 0,02$. Доля звеньев, аминогруппа которых ковалентно модифицирована ПЭГ, в Х1-ПЭГ и Х2-ПЭГ составляет $0,15 \pm 0,01$ [15]. Это соответствует степени прививки g , равной 5 (на каждые пять неацетилированных аминогрупп в исходном хитозане в сополимере приходится одна привитая цепь ПЭГ).

Твердый раствор феррита $Mg_{0,1}Fe_{2,9}O_4$ синтезирован соосаждением солей металлов карбонатом натрия в щелочной среде [25]. Коллоиды феррита, дисперсная фаза которых покрыта слоем поликатиона ХН (Ф/ХН), получали с использованием ультразвуковой ванны «Сапфир» (рабочая частота 35 кГц, Россия) и погружного ультразвукового диспергатора УЗГ-13–0,1/22 (рабочая частота 22 кГц, Россия) [25]. Суспензию (~20 мл), содержащую 0,15 мг/мл феррита и 3 мг ХН на 1 мг дисперсной фазы, подвергали обработке в ультразвуковой ванне в течение 2 мин, погружным

диспергатором 4–5 раз по 45 с, а затем еще 2 мин в ультразвуковой ванне. Для предотвращения перегрева образца при ультразвуковой обработке смесь охлаждали на ледяной бане. Наночастицы, покрытые слоем поликатиона, отделяли с помощью постоянного магнита и диспергировали в дистиллированной воде в концентрации $\sim 0,5$ мг/мл в пересчете на феррит. Концентрацию феррита в образцах дисперсий определяли, используя методику измерения общего железа с орто-фенантролином [26].

Оболочку, состоящую из 1–4 бислоев ХН/ПСС, формировали на наночастицах феррита методом послойной сборки [5–13]. К 5 мл коллоида Ф/ХН добавляли 50 мкл раствора ПСС с концентрацией 5 мг/мл и диспергировали 30 с в ультразвуковой ванне для предотвращения агрегирования частиц. Полученные нанокапсулы отделяли с помощью постоянного магнита, промывали дистиллированной водой и редиспергировали. Слой поликатиона на поверхности наночастиц формировали аналогично. ХН добавляли к дисперсии наночастиц в концентрации 0,5 мг/мл. Адсорбцию полиэлектролитов повторяли для получения оболочки с заданным числом бислоев (n). БСА добавляли к растворам нанокапсул в концентрации 1,0 мг/мл.

Для исследования коллоидной устойчивости 50 мкл дисперсии нанокапсул добавляли в 1 мл H_2O , 0,9 %-ного раствора NaCl (при 25 °С) или ЭТС (при 37 °С) и тщательно перемешивали. Концентрация нанокапсул в растворах составляла 25 мг/л в пересчете на феррит ($\sim 0,1$ мМ Fe). Измерения ζ -потенциала нанокапсул проводили в течение 10 мин после смешения растворов, диаметра – через заданные промежутки времени.

Гидродинамический диаметр, индекс полидисперсности (PDI) и ζ -потенциал наночастиц и нанокапсул определяли на приборе ZetaSizer NanoZS (Malvern, США). Распределение нанокапсул по размерам рассчитывали с использованием стандартного программного обеспечения прибора. Диаметр d соответствует размеру фракции, максимально представленной в образце. Для характеристики размеров нанокапсул в ЭТС использовали положение соответствующего максимума Z на диаграмме распределения интенсивности рассеяния света. Значения вязкости и индекса рефракции для ЭТС принимали равными 1,670 сП и 1,350 соответственно. Все измерения проводили для трех независимо полученных образцов нанокапсул с заданной структурой оболочки. Каждый образец измерялся трижды, используя усреднение по 7 измерениям длительностью 5 с. Приведенные на графиках величины являются средними выборки, стандартное отклонение представлено планкой погрешности.

Мутность ЭТС при инкубировании с нанокапсулами (25 мг/л в пересчете на феррит) при 37 °С определяли по оптической плотности при 600 нм на спектрофлуориметре CM2203 (Solar, Беларусь).

Морфологию нанокапсул исследовали при помощи сканирующего зондового микроскопа MultiMode Nanoscope III (Veeco, USA), используя зонды NPS-1 из нитрида кремния с константами жесткости от 0,06 до 0,58 Н/м. Скорость сканирования – 3–5 Гц. Плотность информации составляла 512×512 пикселей. Изображения обрабатывали с помощью программного обеспечения Nanoscope v531.

Результаты и их обсуждение. Коллоиды Ф/ХН, диаметр дисперсной фазы d которых не превышает 100 нм, были получены диспергированием суспензии феррита в растворах хитозанов Х1, Х2, Х3, а также сополимера Х2-ПЭГ (рис. 1, a – z , при $n = 0,5$, $t = 0$). Диаметр частиц с Х1-ПЭГ достигает 220 нм, что может быть связано с большой молекулярной массой сополимера ($\sim 10^6$ Да). Величина PDI для коллоидов Ф/ХН находится в пределах 0,2–0,3, что указывает на узкое распределение частиц по размерам. Размеры наночастиц в Ф/Х1, рассчитанные по данным сканирующей зондовой микроскопии, не превышают 70 нм (рис. 2), что хорошо согласуется с диаметром d , определенным по светорассеянию.

Несмотря на высокий ζ -потенциал, равный $+22 \pm 2$ мВ (рис. 3), коллоид Ф/Х1 быстро теряет агрегативную устойчивость; через 24 ч после получения размеры частиц в воде превышают 1 мкм (рис. 1, a). Кажущееся уменьшение размеров частиц в Ф/Х1 при хранении в течение 5 и более дней связано с седиментацией крупных агрегатов. Дисперсная фаза коллоидов, стабилизированных низкомолекулярными хитозанами Х2 и Х3, имеет сравнимые с Ф/Х1 величины ζ -потенциала, равные $+21 \pm 2$ и 20 ± 12 мВ соответственно, однако для Ф/Х2 и Ф/Х3 после двух недель хранения при комнатной температуре не наблюдается существенного увеличения d (рис. 1, b). Такое

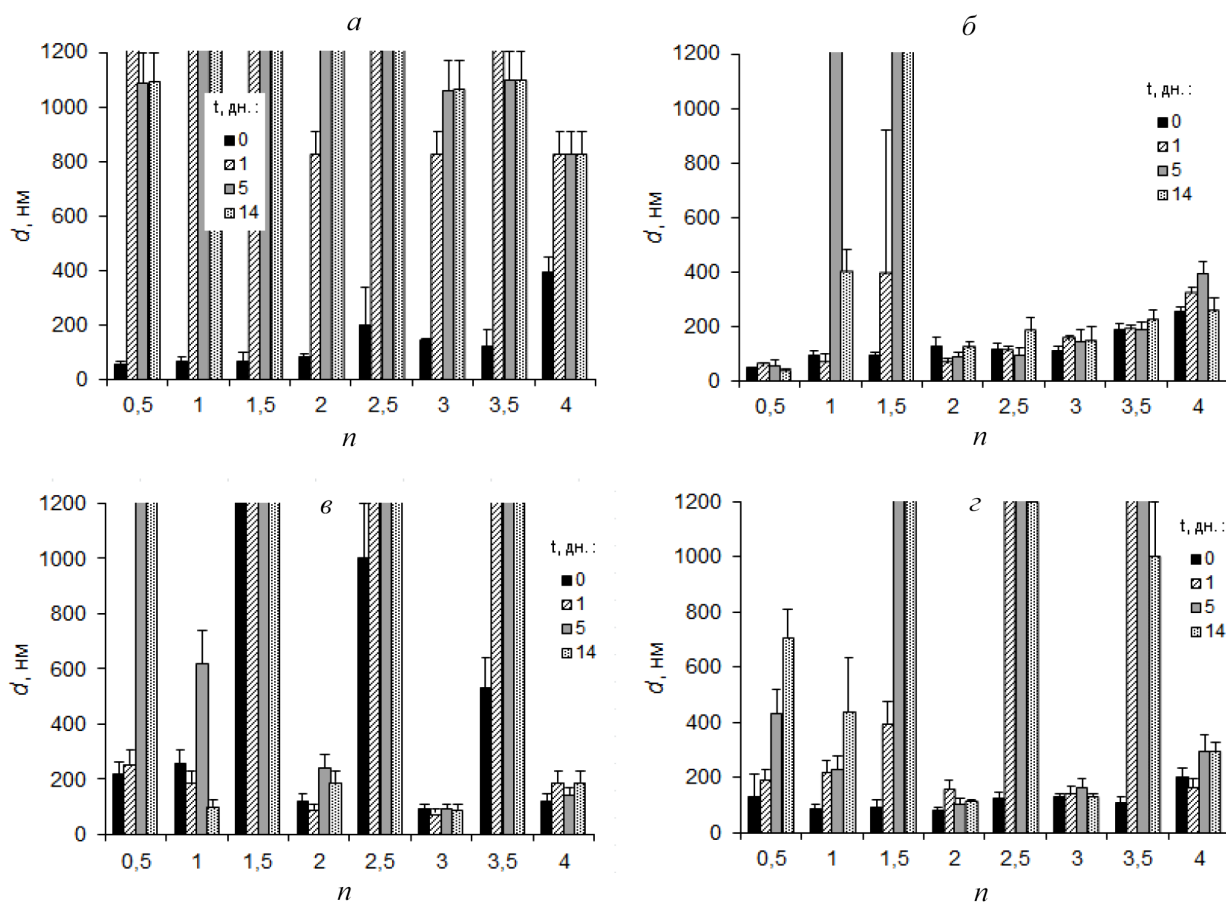


Рис. 1. Изменение диаметра нанокapsул $\Phi/(\text{XН}/\text{ПСС})_n$ во времени. XН: *a* – X1; *б* – X3; *в* – X1-ПЭГ; *з* – X2-ПЭГ. H_2O , 25 ± 3 °C. Целые значения n соответствуют нанокapsулам, внешним слоем оболочки которых являются ПСС; полуцелые – XН. Высота оси значений ограничена из-за неточности определения d агрегатов частиц

Fig.1. Changes of the diameter of $\Phi/(\text{CH}/\text{PSS})_n$ nanocapsules upon storage. CH: *a* – CH1; *б* – CH3; *в* – CH1-PEG, *з* – CH2-PEG. H_2O , 25 ± 3 °C. The integer values of n correspond to nanocapsules with PSS outer shell layer; the half-integer – with CH outer shell layer. The height of the value axis is limited because of inaccuracy in determining d of particle aggregates

различие, по-видимому, можно объяснить десорбцией части звеньев длинных макромолекул X1 с поверхности феррита и последующей ресорбции их на соседних наночастицах, что приводит к быстрому увеличению числа агрегатов в $\Phi/\text{X1}$.

Коллоиды $\Phi/\text{XН}$ с сополимерами X1-ПЭГ и X2-ПЭГ теряют агрегативную устойчивость в течение 5–14 дней (рис. 1, *в*, *з*, $n = 0,5$). Это связано с невысокими значениями ζ -потенциала дисперсной фазы, $+8 \pm 1$ мВ и $+15 \pm 1$ мВ для $\Phi/\text{X1}$ -ПЭГ и $\Phi/\text{X2}$ -ПЭГ соответственно (рис. 3, *a*). Тем не менее устойчивость коллоида с сополимером X1-ПЭГ выше, чем с X1, поскольку ПЭГ обеспечивает дополнительную стерическую стабилизацию наночастиц.

Диспергирование ферритов непосредственно в растворе БСА позволяет получить частицы с широким распределением по размерам, в котором преобладает фракция 350–380 нм. Полученные дисперсии $\Phi/\text{БСА}$ неустойчивы, магнитная фаза в них быстро выпадает в осадок [25]. При добавлении БСА к коллоидам $\Phi/\text{XН}$ формируются агрегаты частиц с размерами более 400 нм (рис. 4, *a–з*, $n = 0,5$ при $t = 0$), а для коллоида с низкомолекулярным хитозаном X2 диаметр дисперсной фазы увеличивается от 44 ± 9 до 93 ± 19 нм. Согласно данным динамического рассеяния света, фракция частиц с диаметром 5–7 нм, соответствующим макромолекулам БСА, в $\Phi/\text{XН}/\text{БСА}$ отсутствует. Адсорбция БСА подтверждается также изменением ζ -потенциала дисперсной фазы в $\Phi/\text{XН}/\text{БСА}$, для которого характерны слабоотрицательные значения (рис. 3, *б*). С течением времени диаметр частиц в $\Phi/\text{X1}$ и $\Phi/\text{X1}$ -ПЭГ, на поверхности которых адсорбирован БСА, уменьшается до 320–400 нм, а для низкомолекулярных хитозанов X2 и X3 и сополимера X2-ПЭГ характерно дальнейшее укрупнение частиц (рис. 4, *б*, *з*).

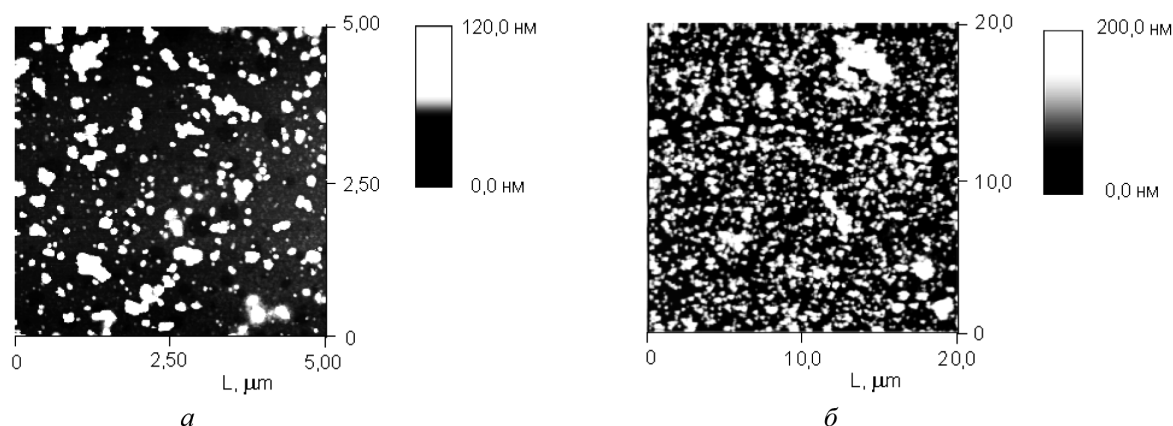


Рис. 2. СЗМ изображения наночастиц $\Phi/\text{X1}$ (а) и нанокapsул $\Phi/(\text{X1-ПЭГ/ПСС})_2$ (б)
 Fig. 2. SPM images of F/CH1 nanoparticles (a) and F/(CH1-PEG/PSS)₂ nanocapsules (b)

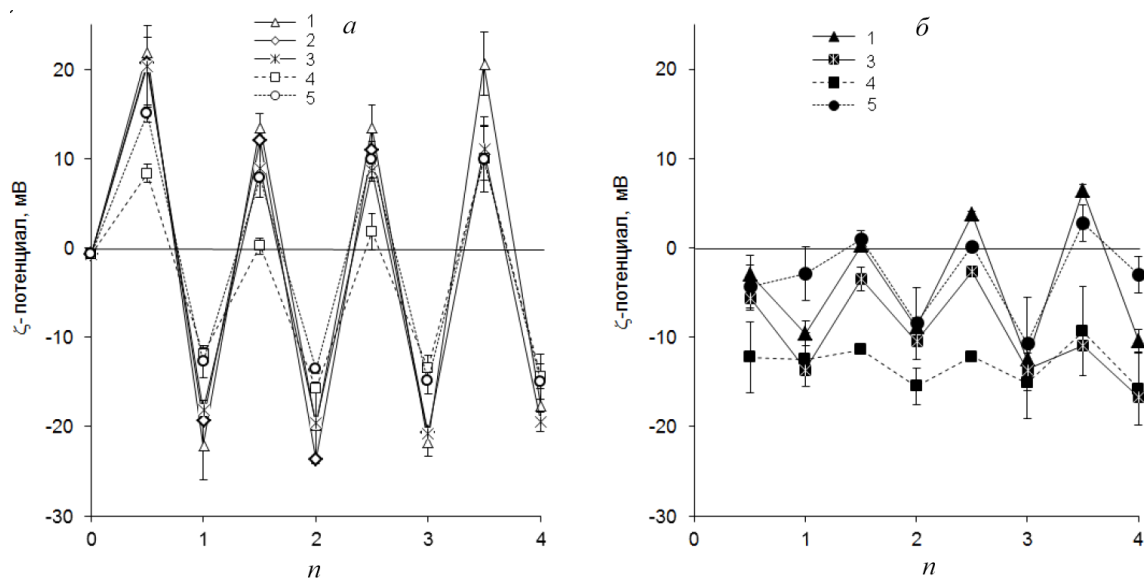


Рис. 3. ζ -потенциал нанокapsул с оболочкой $(\text{XН/ПСС})_n$ (а) и $(\text{XН/ПСС})_n/\text{BSA}$ (б). XН: 1 – X1, 2 – X2, 3 – X3, 4 – X1-ПЭГ, 5 – X2-ПЭГ

Fig. 3. ζ -potential of nanocapsules with a $(\text{CH/PSS})_n$ (a) and a $(\text{CH/PSS})_n/\text{BSA}$ (b) shell. CH: 1 – CH1, 2 – CH2, 3 – CH3, 4 – CH1-PEG, 5 – CH2-PEG

Изменения ζ -потенциала нанокapsул $\Phi/(\text{XН/ПСС})_n$ в процессе чередующейся адсорбции положительно заряженных XН и отрицательно заряженного ПСС подтверждают формирование мультислойных оболочек на поверхности частиц (рис. 3, а).

Рост диаметра нанокapsул $\Phi/(\text{XН/ПСС})_n$ с увеличением числа адсорбированных слоев n наиболее заметен для хитозана X1 и отмечен для X3, что может быть вызвано образованием небольшого числа слипшихся нанокapsул на каждом этапе адсорбции немодифицированных полисахаридов (рис. 1, а, б). Диаметр нанокapsул $\Phi/(\text{X2-ПЭГ/ПСС})_n$ также увеличивается с ростом n , но для оболочки с $n = 4$ он не превышает 150 нм (рис. 1, в). Несмотря на одинаковую степень прививки ПЭГ в сополимерах X1-ПЭГ и X2-ПЭГ, длинная глюкозаминовая цепь X1-ПЭГ способствует слипанию нанокapsул с сополимером на поверхности. При адсорбции ПСС низкий диаметр нанокapsул $(\text{X1-ПЭГ/ПСС})_n$ восстанавливается. Следует отметить, что диаметр нанокapsул $(\text{X1-ПЭГ/ПСС})_n$, оболочка которых содержит целое число бислоев, возрастает незначительно с увеличением n (рис. 1, в), т. е. необратимого агрегирования нанокapsул с внешним слоем X1-ПЭГ не происходит. Нанокapsулы $\Phi/(\text{XН/ПСС})_n$ характеризуются узким распределением по размерам, величина PDI для них не превышает 0,4.

Согласно данным СЗМ, подавляющее число нанокapsул $\Phi/(X1\text{-ПЭГ/ПСС})_n$ имеют размеры в диапазоне от 30 до 90 нм (рис. 2, б). Более крупные агломераты, по-видимому, образуются при высушивании дисперсии на поверхности подложки в процессе приготовления образцов.

Нанокapsулы $\Phi/(X1/\text{ПСС})_n$ на основе хитозана с длинной глюкозаминовой цепью независимо от структуры оболочки теряют агрегативную устойчивость в течение 24 ч, при этом формируется значительная фракция осадка (рис. 1, а). В случае же низкомолекулярных хитозанов X2 и X3 диаметр нанокapsул, содержащих 2 и более бислоя, практически не изменяется в течение 14 дней. Для нанокapsул с меньшим числом бислоев, полиэлектролиты в оболочке которых более лабильны, характерно увеличение диаметра на 1–5-й день (рис. 1, б).

Диаметр нанокapsул с верхним слоем сополимеров X1-ПЭГ и X2-ПЭГ в воде в течение 24 ч достигает значений, превышающих 1,2 мкм (рис. 1, в, г). В то же время отрицательно заряженные нанокapsулы $\Phi/(X1\text{-ПЭГ/ПСС})_n$ и $\Phi/(X2\text{-ПЭГ/ПСС})_n$ с целым n более устойчивы при комнатной температуре. Например, для $\Phi/X2\text{-ПЭГ/ПСС}$ диаметр менее 200 нм сохраняется в течение 5 дней, а лишь затем увеличивается до 500 нм. Для $\Phi/(X1\text{-ПЭГ/ПСС})_n$ и $\Phi/(X2\text{-ПЭГ/ПСС})_n$ при $n = 2, 3, 4$ величина d практически не изменяется в течение 14 дней.

Адсорбция БСА на поверхности нанокapsул на основе немодифицированных хитозанов X1, X2 и X3 приводит к увеличению их диаметра в воде на 50–200 нм (рис. 4, а, б). Для нанокapsул на основе сополимеров X1-ПЭГ и X2-ПЭГ характерно чередование величин d в зависимости от полиэлектролита, предшествующего БСА (рис. 4, в, г). Средний диаметр нанокapsул $\Phi/(X1\text{-ПЭГ/ПСС})_n$ и $\Phi/(X2\text{-ПЭГ/ПСС})_n$ с внешним слоем ПСС после адсорбции БСА не превышает 200 нм, а для нанокapsул с сополимером на поверхности характерны высокие, превышающие 400 нм, значения d , что указывает на частичное агрегирование дисперсной фазы. По данным динамического рассеяния света свободный альбумин в образцах $\Phi/(XН/\text{ПСС})_n/\text{БСА}$ отсутствует. После адсорбции БСА нанокapsулы с верхним слоем ХН приобретают отрицательный или слабopоложительный заряд, а ζ -потенциал нанокapsул с ПСС на поверхности становится менее отрицательным (рис. 3, б). Полипептидная цепь БСА содержит основные и кислотные группы, что позволяет белку образовывать комплексы как с поликатионами, так и с полианионами на поверхности наночастиц [21, 23, 24]. Наличие в альбумине гидрофобных доменов и возможность образования межмолекулярных водородных связей рядом аминокислот, по-видимому, способствует ассоциации белка с ПЭГ на поверхности нанокapsул с верхним слоем сополимера, что существенно увеличивает их размеры по сравнению с нанокapsулами с ПСС на поверхности [27, 28].

Устойчивость нанокapsул $\Phi/(XН/\text{ПСС})_n/\text{БСА}$ в воде зависит от числа бислоев, структуры ХН и полимера, предшествующего БСА. Нанокapsулы, содержащие один или два бислоя X1/ПСС, выпадают в осадок уже через 24 ч, а диаметр нанокapsул с $n = 3$ увеличивается в течение 24 ч от 190 до 460 нм, а затем уменьшается до 220 нм через 5 дней. При $n = 4$ диаметр ~ 400 нм сохраняется в течение 14 дней, но формируется незначительная фракция крупных 0,8–1,0 мкм частиц (рис. 4, а). Размеры нанокapsул на основе X3 при $n = 2, 3, 4$ практически не изменяются в течение двух недель (рис. 4, б). Диаметр нанокapsул на основе сополимеров X1-ПЭГ и X2-ПЭГ с целым числом бислоев n также остается практически неизменным в течение этого периода времени (рис. 4, в, г).

В то же время размеры нанокapsул $\Phi/(XН/\text{ПСС})_n/\text{БСА}$ с полуцелым числом бислоев, в которых альбумину предшествует слой ХН, в воде быстро увеличиваются, достигая 1–2 мкм на 1–5-й день (рис. 4). Исключение составляют лишь нанокapsулы на основе низкомолекулярных хитозанов при $n = 3,5$, для которых величина d не изменяется при хранении. Агрегирование нанокapsул, в оболочке которых использован сополимер, носит обратимый характер, d капсул возрастает в течение 1–5 дней без образования осадка, а затем уменьшается (рис. 4, в, г). Можно предположить, что альбумин постепенно диффундирует вглубь полиэлектролитной оболочки и стабилизирует наночастицы [23].

В 0,9 %-ном растворе NaCl коллоиды $\Phi/\text{XН}$ и нанокapsулы $\Phi/(XН/\text{ПСС})_n$ неустойчивы и быстро агрегируют. Их эффективный диаметр в течение 10 мин после смешения увеличивается до 0,5–2,0 мкм, а затем наблюдается седиментация осадка. Высокий индекс PDI (более 0,4) и большая

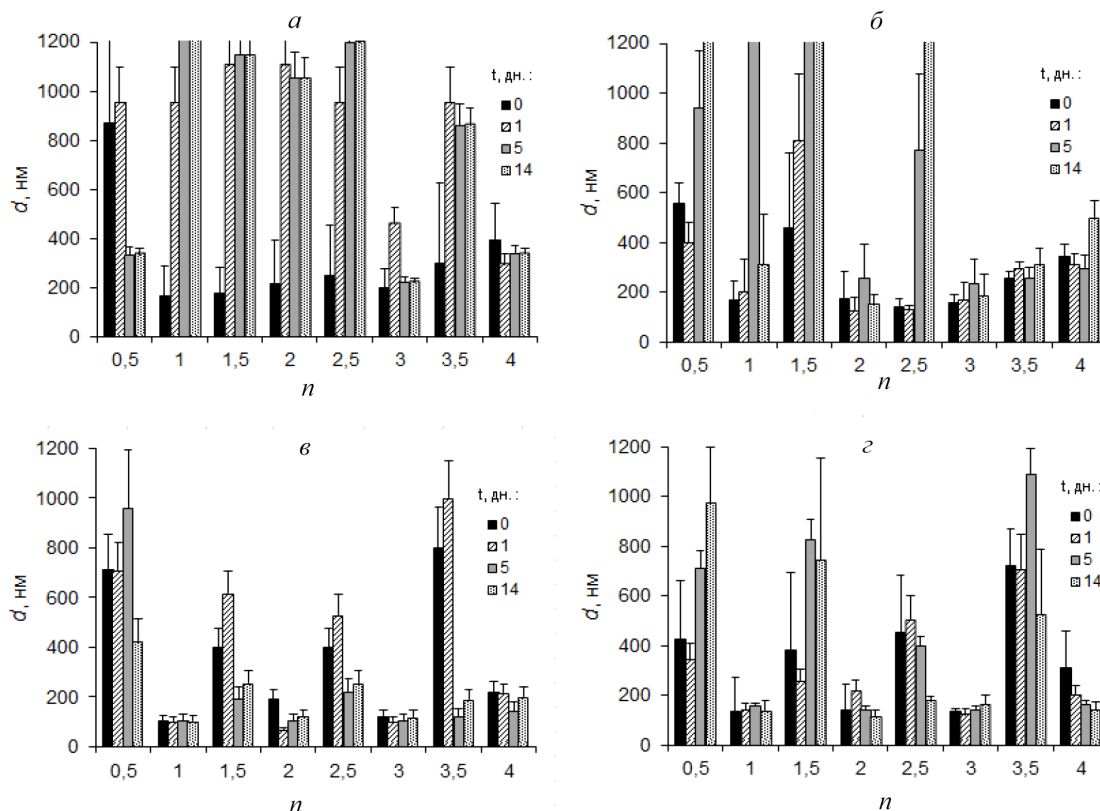


Рис. 4. Изменение диаметра нанокапсул $\Phi/(\text{XH}/\text{ПСС})_n/\text{БСА}$ во времени. ХН: а – X1; б – X3, в – X1-ПЭГ, г – X2-ПЭГ, H_2O , $25 \pm 3^\circ\text{C}$

Fig. 4. Changes of the diameter of $\text{F}/(\text{CH}/\text{PSS})_n$ nanocapsules upon storage. CH: а – CH1; б – CH3; в – CH1-PEG, г – CH2-PEG. H_2O , $25 \pm 3^\circ\text{C}$

(до 0,4 мкм) величина стандартного отклонения диаметра для выборки нанокапсул с одинаковой оболочкой указывают на возросшую полидисперсность образцов.

В то же время диаметр нанокапсул с $\Phi/(\text{XH}/\text{ПСС})_n/\text{БСА}$, в которых БСА адсорбирован на слой ПСС, в 0,9 %-ном растворе NaCl практически не изменяется по сравнению с водой (рис. 5). В случаях, когда адсорбции БСА предшествует хитозаны X1, X2 и X3 или сополимер X1-ПЭГ, размеры капсул в растворе соли увеличиваются до 450–500 нм, однако БСА предотвращает их седиментацию. В наибольшей степени стабилизирующий эффект альбумина проявляется на примере нанокапсул $\Phi/(\text{X2-ПЭГ}/\text{ПСС})_n/\text{БСА}$, для которых практически отсутствует чередование величины d для оболочек с предшествующим слоем ПСС и ХН. Нанокапсулы $\Phi/(\text{X1-ПЭГ}/\text{ПСС})_n/\text{БСА}$ и $\Phi/(\text{X2-ПЭГ}/\text{ПСС})_n/\text{БСА}$, хранившиеся в течение 14 дней, сохраняют высокую коллоидную устойчивость в 0,9 %-ном растворе NaCl.

Согласно данным динамического рассеяния света, в эмбриональной телячьей сыворотке присутствуют две основные фракции наночастиц, положение максимумов рассеяния Z которых соответственно равно $5,3 \pm 2,2$ нм (альбумин) и $35,3 \pm 21,5$ нм (глобулины, липопротеины и др.). При добавлении в ЭТС 50 мкл/мл дистиллированной воды величина Z для белков практически не изменяет-

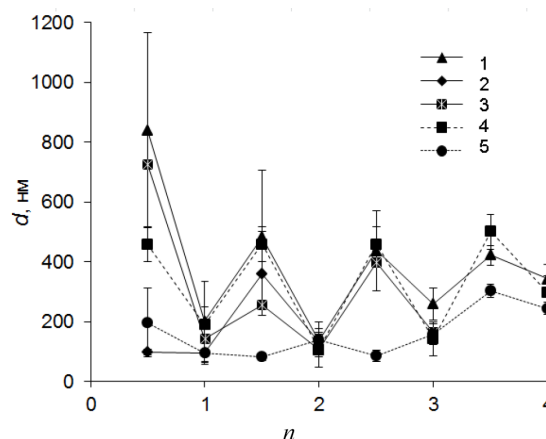


Рис. 5. Диаметр нанокапсул с оболочкой $(\text{CH}/\text{ПСС})_n/\text{БСА}$ в 0,9 %-ном NaCl. ХН: 1 – X1, 2 – X2, 3 – X3, 4 – X1-ПЭГ, 5 – X2-ПЭГ

Fig. 5. Diameter of nanocapsules with a $(\text{CH}/\text{PSS})_n/\text{BSA}$ shell in 0.9 % NaCl. CH: 1 – CH1, 2 – CH2, 3 – CH3, 4 – CH1-PEG, 5 – CH2-PEG

ся, а при добавлении дисперсии нанокapsул появляется максимум в области 150–320 нм, соответствующий их размерам. В ЭТС диаметр нанокapsул с внешним слоем ХН, независимо от длины глюкозаминовой цепи и степени прививки ПЭГ, на 50–75 нм больше, чем нанокapsул со слоем ПСС на поверхности (рис. 6). По-видимому, это связано с особенностями адсорбции различных фракций белков ЭТС (альбуминов и иммуноглобулинов) на положительно и отрицательно заряженных частицах [16, 23, 24]. При этом для нанокapsул $\Phi/(\text{ХН/ПСС})_n/\text{БСА}$ влияние слоя, предшествующего альбумину, на диаметр нанокapsул в ЭТС практически отсутствует.

При инкубировании в ЭТС при 37 °С диаметр наночастиц $\Phi/\text{ХН}$ остается на уровне 300–350 нм в течение 6–8 ч, а характер изменений диаметра нанокapsул $\Phi/(\text{ХН/ПСС})_n$ в сыворотке зависит от полиэлектролита, адсорбированного на их поверхности (рис. 6, б). Размер нанокapsул $\Phi/(\text{ХН/ПСС})_n$ с целым числом бислоев n в ЭТС практически не изменяется с течением времени. Одного бислоя ХН/ПСС достаточно для стабилизации нанокapsул в ЭТС. Для нанокapsул со слоем ХН на поверхности величина Z уменьшается и достигает 150–200 нм через 2–4 ч инкубирования при 37 °С (рис. 6, б). Наблюдаемые закономерности связаны, по-видимому, с характером взаимодействия белков ЭТС, главным образом альбумина, с полиэлектролитной оболочкой нанокapsул. Альбумин, постепенно диффундируя в оболочку, стабилизирует ее, что приводит к пептизации частиц [5]. Диаметр нанокapsул, на поверхности которых уже адсорбирован слой БСА, в ЭТС не изменяется в течение 6–8 ч при 37 °С и не зависит от слоя, предшествующего альбумину. В течение 6–8 ч также не увеличивается мутность ЭТС, в которую добавлены нанокapsулы с различной оболочкой, что подтверждает отсутствие агрегатов белков и крупных частиц.

Таким образом, несмотря на простоту приготовления коллоидов $\Phi/\text{ХН}$ по сравнению с нанокapsулами с мультислойной оболочкой, их агрегативная устойчивость в воде мала и сохраняется в течение длительного времени только для хитозанов с низкими значениями M_w , 18 и 60 кДа. В 0,9 %-ных растворах NaCl наночастицы $\Phi/\text{ХН}$ быстро выпадают в осадок, а в ЭТС их диаметр увеличивается до 300–350 нм. Добавление БСА к $\Phi/\text{ХН}$ способствует сохранению диаметра частиц в ЭТС, но приводит к возрастанию степени агрегирования дисперсной фазы в воде.

В то же время агрегативную устойчивость нанокapsул в воде, изотоническом 0,9 %-ном растворе NaCl и ЭТС можно контролировать, варьируя структуру и состав мультислойной оболочки. Некоторые характеристики нанокapsул с заданной структурой оболочки значительно превосходят таковые коллоидов $\Phi/\text{ХН}$.

Для достижения высокой коллоидной устойчивости нанокapsул $\Phi/(\text{ХН/ПСС})_n$ предпочтительнее формировать оболочки с целым числом бислоев, имеющие отрицательный заряд поверхности. Слой альбумина, адсорбированный на поверхности нанокapsул, играет ключевую роль

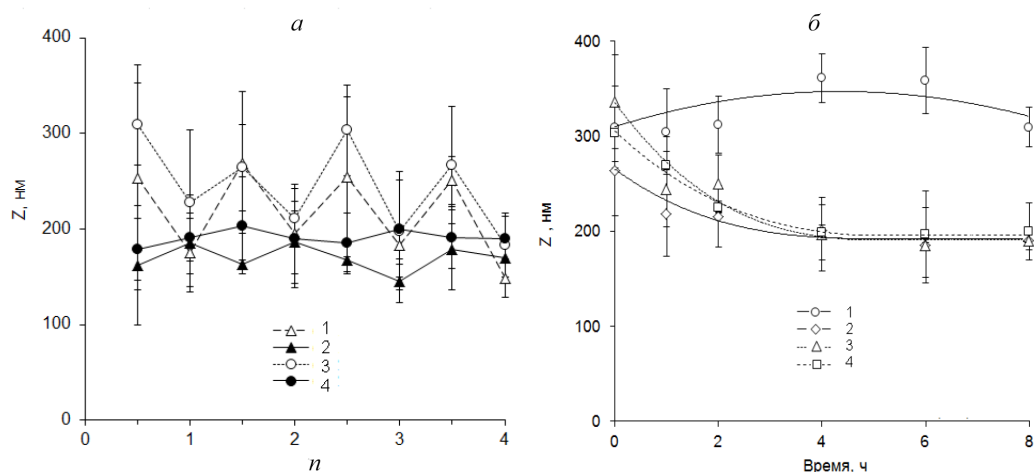


Рис. 6. Диаметр Z нанокapsул в ЭТС в зависимости от структуры оболочки (а, 1 – $(\text{Х1/ПСС})_n$; 2 – $(\text{Х1/ПСС})_n/\text{БСА}$; 3 – $(\text{Х2-ПЭГ/ПСС})_n$; 4 – $(\text{Х2-ПЭГ/ПСС})_n/\text{БСА}$, $t = 10$ мин) и времени (б, $\Phi/(\text{Х2-ПЭГ/ПСС})_n$, n : 1 – 0,5; 2 – 1,5; 3 – 2,5; 4 – 3,5). Температура 37 °С

Fig. 6. Diameter Z of nanocapsules in FBS as a function of shell structure (а, 1 – $(\text{CH1/PSS})_n$; 2 – $(\text{CH1/PSS})_n/\text{BSA}$; 3 – $(\text{CH2-PEG/PSS})_n$; 4 – $(\text{CH2-PEG/PSS})_n/\text{BSA}$, $t = 10$ min) and time (б, $\Phi/(\text{CH2-PEG/PSS})_n$, n : 1 – 0.5; 2 – 1.5; 3 – 2.5; 4 – 3.5). Temperature 37 °С

в придании им высокой агрегативной устойчивости в изотоническом 0,9 %-ном растворе NaCl, а также способствует сохранению размеров наночастиц в ЭТС.

Для формирования мультислойных оболочек на наночастицах предпочтительнее использовать хитозан с малым числом глюкозаминовых звеньев или его сополимер с ПЭГ. Это позволяет минимизировать слипание наночастиц с увеличением числа бислоев ХН/ПСС в процессе формирования оболочек, улучшает агрегативную устойчивость наночастиц в воде и в сочетании со слоем БСА на поверхности способствует сохранению устойчивости в растворе NaCl. Величина M_v хитозана не влияет на характеристики наночастиц в ЭТС.

Использование сополимеров хитозана с ПЭГ имеет как преимущества, так и определенные недостатки в зависимости от числа бислоев в оболочке и величины M_v глюкозаминовой цепи сополимера. Сополимеры способствуют получению наночастиц $\Phi/(ХН/ПСС)_n$ с внешним слоем ПСС, диаметр которых меньше, чем наночастиц с немодифицированным хитозаном, что наиболее заметно для сополимера высокомолекулярного хитозана (рис. 1). Недостатком является уменьшение устойчивости наночастиц с сополимером на поверхности при хранении, а также существенное увеличение их диаметра при адсорбции БСА.

Использование сополимеров в составе оболочек наночастиц не дает никаких преимуществ по сравнению с хитозаном в отношении их диаметра в ЭТС. Однако для мультислойных покрытий на основе сополимеров хитозана и ПЭГ на планарной поверхности показано ингибирование адсорбции белков ЭТС [15]. Это позволяет предположить, что оболочки на основе сополимеров можно использовать для контроля взаимодействия наночастиц с иммунной системой организма и их распределения в тканях.

Совместное использование сополимера в оболочке и дополнительного слоя альбумина на ее поверхности в целом улучшает устойчивость наночастиц в воде (рис. 4). Эффект, превышающий действие сополимера и альбумина по отдельности, особенно заметен для наночастиц с целым числом бислоев. Сополимеры существенно улучшают устойчивость наночастиц $\Phi/(ХН/ПСС)_n/БСА$, оболочка которых содержит один бислой ХН/ПСС, для низкомолекулярного сополимера, и до двух бислоев для сополимера с большей молекулярной массой. Это позволяет получить устойчивые наночастицы с магнитным ядром за меньшее число циклов адсорбции и может существенно упростить синтез контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии.

Таким образом, одновременно используя в составе мультислойных оболочек на наночастицах альбумин и сополимеры хитозана с ПЭГ и варьируя число бислоев, можно контролировать диаметр полученных наночастиц и их агрегативно-седиментационную устойчивость в различных средах.

Список использованных источников

1. Synthesis, Functionalization, and Biomedical Applications of Multifunctional Magnetic Nanoparticles / R. Hao [et al.] // *Adv. Mater.* – 2010. – Т. 22, № 25. – С. 2729–2742. DOI: 10.1002/adma.201000260
2. Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles as MRI contrast agents for Non-invasive Stem Cell Labeling and Tracking / L. Li [et al.] // *Theranostics.* – 2013. – Т. 3, № 8. – С. 595–615. DOI: 10.7150/thno.5366
3. Shutava, T. Spherical and tubule nanocarriers for sustained drug release / T. Shutava, R. Fakhrullin, Y. Lvov // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2014. – № 18. – С. 141–148. DOI: 10.1016/j.coph.2014.10.001
4. Layer-by-layer surface modification of lipid nanocapsules / S. Hirsjärvi [et al.] // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2010. – Т. 76, № 2. – С. 200–207. DOI: 10.1016/j.ejpb.2010.07.010
5. Schneider, G. Functional Core/Shell Nanoparticles via Layer-by-Layer Assembly. Investigation of the Experimental Parameters for Controlling Particle Aggregation and for Enhancing Dispersion Stability / G. Schneider, G. Decher // *Langmuir.* – 2008. – Т. 24, № 5. – С. 1778–1789. DOI: 10.1021/la7021837
6. Bantchev, G. Layer-by-Layer Nanoshell Assembly on Colloids Through Simplified Washless Process / G. Bantchev, Z. Lu, Y. Lvov // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2009. – Т. 9, № 1. – С. 396–403. DOI: 10.1166/jnn.2009.J055
7. Architectural layer-by-layer assembly of drug nanocapsules with PEGylated polyelectrolytes / T. G. Shutava [et al.] // *Soft Matter.* – 2012. – Т. 8, № 36. – С. 9418–9427. DOI: 10.1039/C2SM25683E
8. Sonication-Assisted Layer-by-Layer Assembly for Low Solubility Drug Nanoformulation / A. C. Santos [et al.] // *ACS Appl. Mater. Inter.* – 2015. – Т. 7. – С. 11972–11983. DOI: 10.1021/acsami.5b02002
9. Fabrication of polymeric nanocapsules from curcumin-loaded nanoemulsion templates by self-assembly / S. Abbas [et al.] // *Ultrason. Sonochem.* – 2015. – Т. 23. – С. 81–92. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2014.10.006
10. Díez-Pascual, A. M. Effect of layer-by-layer confinement of polypeptides and polysaccharides onto thermoresponsive microgels: A comparative study / A. M. Díez-Pascual, J. E. Wong // *J. Colloid Interf. Sci.* – 2010. – Т. 347, № 1. – С. 79–89. DOI: 10.1016/j.jcis.2010.03.042

11. Influence of different salts on micro-sized polyelectrolyte hollow capsules / R. Georgieva [et al.] // *J. Mater. Chem.* – 2005. – Т. 15, № 40. – С. 4301–4310. DOI: 10.1039/b507848b
12. Surface Texture of Poly(styrenesulfonate sodium salt) and Poly(diallyldimethylammonium chloride) Micron-Sized Multilayer Capsules: A Scanning Force and Confocal Microscopy Study / C. Gao [et al.] // *J. Phys. Chem. B.* – 2000. – Т. 104, № 30. – С. 7144–7149. DOI: 10.1021/jp000615i
13. Salt-induced fusion of microcapsules of polyelectrolytes / R. Zhang [et al.] // *Soft Matter.* – 2010. – Т. 6, № 19. – С. 4742–4747. DOI: 10.1039/C0SM00218F
14. Controlling Properties and Cytotoxicity of Chitosan Nanocapsules by Chemical Grafting / L. De Matteis [et al.] // *Mar. drugs.* – 2016. – Т. 14, № 10. – С. 175. DOI: 10.3390/md14100175
15. Шутова, Т. Г. Мультислойные пленки модифицированных полиэтиленгликолем полисахаридов / Т. Г. Шутова, А. А. Мاستич, К. С. Ливонович // Труды Белорусского государственного университета. Физиологические, биохимические и молекулярные основы функционирования биосистем. – 2014. – Т. 9, ч. 1. – С. 102–109.
16. Jian, Y. Effect of serum on PEGylated quantum dots: Cellular uptake and intracellular distribution / Y. Jian, X. Xu, Y. Li, Z. Gu // *Prog. Nat. Sci.* – 2013. – Т. 23, № 6. – С. 566–572. DOI: 10.1016/j.pnsc.2013.11.012
17. Usov, D. Dextran coatings for aggregation control of layer-by-layer assembled polyelectrolyte microcapsules / D. Usov, G.B. Sukhorukov // *Langmuir.* – 2010. – Т. 26, № 15. – С. 12575–12584. DOI: 10.1021/la1018949
18. Alekseev, R. J. Serum albumin: structure, functions, and health impact / R. J. Alekseev, A. L. Rebane. – New York : Nova Science Publ., 2005. – 700 с.
19. Body distribution of fully biodegradable [14 C]-poly (lactic acid) nanoparticles coated with albumin after parenteral administration to rats / D. Bazile [et al.] // *Biomater.* – 1992. – Т. 13, № 15. – С. 1093–1102. DOI: 10.1016/0142-9612(92)90142-b
20. Surface modification of PLGA nanoparticles via human serum albumin conjugation for controlled delivery of docetaxel / S. Manoochchri [et al.] // *DARU J. Pharm. Sci.* – 2013. – Т. 21, № 1. – С. 58–67. DOI: 10.1186/2008-2231-21-58
21. Effect of polyelectrolyte structure on protein–polyelectrolyte coacervates: Coacervates of bovine serum albumin with poly (diallyldimethylammonium chloride) versus chitosan / A. B. Kayitmazer [et al.] // *Biomacromol.* – 2007. – Т. 8, № 11. – С. 3568–3577. DOI: 10.1021/bm700645t
22. Battal, Y. B. The fluorescence study of interaction between bovine serum albumin and polyacrylic acid / Y. B. Battal, M. Topuzogullari, Z. Mustafaeva // *J. Fluoresc.* – 2009. – С. 1–11. DOI:10.1007/s10895-009-0484-9
23. Protein interactions with polyelectrolyte multilayers: interactions between human serum albumin and polystyrene sulfonate/polyallylamine multilayers / G. Ladam [et al.] // *Biomacromol.* – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 674–687. DOI: 10.1021/bm005572q
24. Kumorek, M. Protein Interactions With Quaternized Chitosan/Heparin Multilayers / M. Kumorek, D. Kubies, T. Riedel // *Physiol. Res.* – 2016. – Т. 65, № 2. – С. 253–261.
25. Наночастицы $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$: синтез, магнитные свойства, функционализация поверхности / В. В. Паньков [и др.] // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси: Сер. хим. наук.* – 2017. – № 2. – С. 15–24.
26. Меньшикова, В. Л. Химический анализ в энергетике: в 5 кн. / В. Л. Меньшикова. – М.: МЭИ, 2008. – Кн. 1, 2. – 407 с.
27. Cocke, D. Interaction between poly (ethylene glycol) and human serum albumin / D. Cocke // *Chem. Commun.* – 1997. – № 23. – С. 2331–2332. DOI: 10.1039/a706040h
28. Bekale, L. The role of polymer size and hydrophobic end-group in PEG–protein interaction / L. Bekale, D. Agudelo, H. Tajmir-Riahi // *Colloids and Surfaces B.* – 2015. – Т. 130, С. 141–148. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.03.045

References

1. Hao R., Xing R., Xu Z., Hou Y., Gao S., Sun S. Synthesis, Functionalization, and Biomedical Applications of Multifunctional Magnetic Nanoparticles. *Advanced Materials*, 2010, vol. 22, no. 25, pp. 2729–2742. DOI: 10.1002/adma.201000260
2. Li L., Jiang W., Luo K., Song H., Lan F., Wu Y., Gu Z. Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles as MRI Contrast Agents for Non-Invasive Stem Cell Labeling and Tracking. *Theranostics*, 2013, vol. 3, no. 8, pp. 595–615. DOI: 10.7150/thno.5366
3. Shutava T., Fakhrullin R., Lvov Y. Spherical and Tubule Nanocarriers for Sustained Drug Release. *Current Opinion in Pharmacology*, 2014, vol. 18, pp. 141–148. DOI: 10.1016/j.coph.2014.10.001
4. Hirsjärvi S., Qiao Y., Royere A., Bibette J., Benoit J.-P. Layer-by-Layer Surface Modification of Lipid Nanocapsules. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2010, vol. 76, no. 2, pp. 200–207. DOI: 10.1016/j.ejpb.2010.07.010
5. Schneider G., Decher G. Functional Core/Shell Nanoparticles via Layer-by-Layer Assembly. Investigation of the Experimental Parameters for Controlling Particle Aggregation and for Enhancing Dispersion Stability. *Langmuir*, 2008, vol. 24, no. 5, pp. 1778–1789. DOI: 10.1021/la7021837
6. Bantchev G., Lu Z., Lvov Y. Layer-by-Layer Nanoshell Assembly on Colloids Through Simplified Washless Process. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2009, vol. 9, no. 1, pp. 396–403. DOI: 10.1166/jnn.2009.J055
7. Shutava T. G., Patekari P. P., Arapov K. A., Torchilin V. P., Lvov Y. M. Architectural Layer-by-Layer Assembly of Drug Nanocapsules with PEGylated Polyelectrolytes. *Soft Matter*, 2012, vol. 8, no. 36, pp. 9418–9427. DOI: 10.1039/C2SM25683E
8. Santos A. C., Patekari P., Jesus S., Veiga F., Lvov Y., Ribeiro A. J. Sonication-Assisted Layer-by-Layer Assembly for Low Solubility Drug Nanoformulation. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 2015, vol. 7, no. 22, pp. 11972–11983. DOI: 10.1021/acsami.5b02002
9. Abbas S., Karangwa E., Bashari M., Hayat K., Hong X., Sharif H. R., Zhang X. Fabrication of Polymeric Nanocapsules from Curcumin-Loaded Nanoemulsion Templates by Self-Assembly. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2015, vol. 23, pp. 81–92. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2014.10.006

10. Díez-Pascual A. M., Wong J. E. Effect of Layer-by-Layer Confinement of Polypeptides and Polysaccharides onto Thermoresponsive Microgels: A Comparative Study. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2010, vol. 347, no. 1, pp. 79–89. DOI: 10.1016/j.jcis.2010.03.042
11. Georgieva R., Dimova R., Sukhorukov G., Ibarz G., Möhwald H. Influence of Different Salts on Micro-Sized Polyelectrolyte Hollow Capsules. *Journal of Materials Chemistry*, 2005, vol. 15, no. 40, pp. 4301–4310. DOI: 10.1039/b507848b
12. Gao C., Leporatti S., Donath E., Möhwald H. Surface Texture of Poly(styrenesulfonate Sodium Salt) and Poly(diallyldimethylammonium Chloride) Micron-Sized Multilayer Capsules: A Scanning Force and Confocal Microscopy Study. *Journal of Physical Chemistry B*, 2000, vol. 104, no. 30, pp. 7144–7149. DOI: 10.1021/jp000615i
13. Zhang R., Kohler K., Kreft O., Skirtach A., Mohwald H., Sukhorukov G., Salt-Induced Fusion of Microcapsules of Polyelectrolytes. *Soft Matter*, 2010, vol. 6, no. 19, pp. 4742–4747. DOI: 10.1039/C0SM00218F
14. De Matteis L., Alleva M., Serrano-Sevilla I., García-Embidi S., Stepien G., Moros M., de la Fuente J. M. Controlling Properties and Cytotoxicity of Chitosan Nanocapsules by Chemical Grafting. *Marine Drugs*, 2016, vol. 14, no. 10, pp. 175. DOI: 10.3390/md14100175
15. Shutava T. G., Mastich A. A., Livanovich K. S. Multilayer films of the poly(ethylene glycol)-modified polysaccharides. *Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Fiziologicheskije, biokhimicheskie i molekulyarnye osnovy funkcionirovaniya biosistem = Scientific works of the Belarusian State University*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 101–109 (in Russian).
16. Jian Y., Xu X., Li Y., Gu Z. Effect of Serum on PEGylated Quantum Dots: Cellular Uptake and Intracellular Distribution. *Progress in Natural Science: Materials International*, 2013, vol. 23, no. 6, pp. 566–572. DOI: 10.1016/j.pnsc.2013.11.012
17. Usov D., Sukhorukov G. B. Dextran Coatings for Aggregation Control of Layer-by-Layer Assembled Polyelectrolyte Microcapsules. *Langmuir*, 2010, vol. 26, no. 15, pp. 12575–12584. DOI: 10.1021/la1018949
18. Alekseev R. J., Rebane A. L. *Serum Albumin: Structure, Functions, and Health Impact*. Nova Science Publ., 2012. 177 p.
19. Bazile D., Ropert C., Huve P., Verrecchia T., Mariard M., Frydman A., Veillard M., Spenlehauer G. Body Distribution of Fully Biodegradable [14 C]-Poly (Lactic Acid) Nanoparticles Coated with Albumin after Parenteral Administration to Rats. *Biomaterials*, 1992, vol. 13, no. 15, pp. 1093–1102. DOI: 10.1016/0142-9612(92)90142-b
20. Manoochehri S., Darvishi B., Kamalinia G., Amini M., Fallah M., Ostad S. N., Atyabi F., Dinarvand R. Surface Modification of PLGA Nanoparticles via Human Serum Albumin Conjugation for Controlled Delivery of Docetaxel. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, vol. 21, no. 1, pp. 58. DOI: 10.1186/2008-2231-21-58
21. Kayitmazer A. B., Strand S. P., Tribet C., Jaeger W., Dubin P. L. Effect of Polyelectrolyte Structure on Protein–Polyelectrolyte Coacervates: Coacervates of Bovine Serum Albumin with Poly (Diallyldimethylammonium Chloride) versus Chitosan. *Biomacromolecules*, 2007, vol. 8, no. 11, pp. 3568–3577. DOI: 10.1021/bm700645t
22. Budama Battal Y., Topuzogullari M., Mustafaeva Z. The Fluorescence Study of Interaction between Bovine Serum Albumin and Polyacrylic Acid. *Journal of Fluorescence*, 2009, pp. 1–11. DOI: 10.1007/s10895-009-0484-9
23. Ladam G., Gergely C., Senger B., Decher G., Voegel J.-C., Schaaf P., Cuisinier F. J. Protein Interactions with Polyelectrolyte Multilayers: Interactions between Human Serum Albumin and Polystyrene Sulfonate/Polyallylamine Multilayers. *Biomacromolecules*, 2000, vol. 1, no. 4, pp. 674–687. DOI: 10.1021/bm005572q
24. Kumorek M., Kubies D., Riedel T. Protein Interactions With Quaternized Chitosan/Heparin Multilayers. *Physiological Research*, 2016, vol. 65, pp. S253.
25. Pankov V., Shutava T. G., Livanovich K. S., Kotsikau D. A., Petrova E. G., Natarov V. O., Truhanov S. V. Mg_xZn_y-Fe_{3-x-y}O₄ nanoparticles: synthesis, magnetic properties and surface functionalization. *Vestsi Nacyynal'naj akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2017, no. 2, pp. 15–24 (in Russian).
26. Menshikova V. L. *Chemical analysis in energetic. Volumes 1, 2*. Moscow, MEI Publ., 2008. 407 p. (in Russian).
27. Cocks D. Interaction between Poly (Ethylene Glycol) and Human Serum Albumin. *Chemical Communications*, 1997, no. 23, pp. 2331–2332. DOI: 10.1039/a706040h
28. Bekale L., Agudelo D., Tajmir-Riahi H. The Role of Polymer Size and Hydrophobic End-Group in PEG–protein Interaction. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2015, vol. 130, pp. 141–148. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.03.045

Информация об авторах

Шутова Татьяна Геннадьевна – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник, Институт химии новых материалов, Национальная академия наук Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tshutova@yahoo.com, shutova@ichnm.basnet.by

Ливонович Константин Сергеевич – мл. науч. сотрудник, Институт химии новых материалов, Национальная академия наук Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: konstantin.livonovich@yandex.by

Панков Владимир Васильевич – д-р хим. наук, профессор, зав. кафедрой физической химии, Белорусский государственный университет (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: pankov@bsu.by

Information about the authors

Tatsiana G. Shutava – Ph. D. (Chemistry), Leading researcher, Institute of Chemistry of New Materials, National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skaryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tshutova@yahoo.com, shutova@ichnm.basnet.by

Konstantin S. Livanovich – Junior researcher, Institute of Chemistry of New Materials, National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skaryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: konstantin.livonovich@yandex.by

Vladimir V. Pankov – D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Department, Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: pankov@bsu.by