



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2024. Т. 24, вып. 1. С. 15–27
Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology, 2024, vol. 24, iss. 1, pp. 15–27
<https://ichbe.sgu.ru>

<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2024-24-1-15-27>, EDN: NWNRES

Научная статья
УДК 544

Исследование зависимости физико-химических свойств флуоресцентных гибридных полимерных носителей от условий гидротермального синтеза



А. А. Ковыршина[✉], А. А. Бакал, М. С. Савельева, И. Ю. Горячева, П. А. Демина

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

Ковыршина Анастасия Алексеевна, студент кафедры общей и неорганической химии Института химии, a.kovirshina@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-5406-6828>

Бакал Артём Алексеевич, аспирант кафедры общей и неорганической химии Института химии, artembakal95@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3260-4744>

Савельева Мария Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории «Дистанционно управляемые системы для тераностики» Научно-го медицинского центра, mssaveleva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2021-0462>

Горячева Ирина Юрьевна, доктор химических наук, профессор кафедры общей и неорганической химии, директор Института химии, goryachevai@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1781-6180>

Демина Полина Анатольевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории «Дистанционно управляемые системы для тераностики» Научно-го медицинского центра, polina.a.demina@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9203-582X>

Аннотация. В настоящее время поиск новых видов носителей для низкомолекулярных веществ, а также разработка оптимальных методов для эффективной инкапсуляции этих веществ являются важными задачами современной химии и фармакологии. Однако в данной сфере все еще имеются ограничения, среди которых одно из наиболее существенных – это отсутствие оптимального носителя, способного стабильно удерживать низкомолекулярное вещество. В качестве эффективного кандидата для этих целей представлены гибридные полимерные структуры, полученные методом гидротермального синтеза *in situ*. В качестве модельного низкомолекулярного вещества для инкапсуляции в структуры был использован флуоресцентный краситель родамин Б. Полученные гибридные полимерные структуры продемонстрировали хорошую стабильность при их хранении в водной среде в течение 336 ч с высвобождением низкомолекулярного красителя родамина Б не более 2%. Кроме того, было исследовано влияние условий получения гибридных носителей (включая состав носителей (толщина полимерной оболочки и наличие ядра карбоната кальция) и температуру синтеза) на их физико-химические характеристики. Таким образом, был выявлен оптимальный подход к получению флуоресцентных гибридных полимерных носителей с набором желаемых свойств. В частности, было показано, что для получения стабильного гибридного полимерного носителя с яркой флуоресценцией оптимальными условиями получения являются температура гидротермального синтеза 180°C и отсутствие ядра внутри полиэлектролитной оболочки. Результаты, представленные в данном исследовании, могут быть использованы для создания функциональных платформ и систем, обладающих регулируемыми флуоресцентными свойствами и возможностью доставки низкомолекулярных веществ.

Ключевые слова: гидротермальный синтез, низкомолекулярные красители, инкапсуляция, структуры ядро–оболочка, кинетика высвобождения

Благодарности: Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 22-23-00313, <https://rscf.ru/project/22-23-00313/>).

Для цитирования: Ковыршина А. А., Бакал А. А., Савельева М. С., Горячева И. Ю., Демина П. А. Исследование зависимости физико-химических свойств флуоресцентных гибридных полимерных носителей от условий гидротермального синтеза // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2024. Т. 24, вып. 1. С. 15–27. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2024-24-1-15-27>, EDN: NWNRES

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

Dependence of physical-chemical properties of fluorescent hybrid polymer carriers on the conditions of hydrothermal synthesis

А. А. Kovyryshina[✉], А. А. Bakal, М. S. Saveleva, I. Yu. Goryacheva, P. A. Demina

Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia



Anastasia A. Kovyrshina, a.kovyrshina@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-5406-6828>

Artem A. Bakal, artembakal95@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3260-4744>

Mariia S. Saveleva, mssaveleva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2021-0462>

Irina Yu. Goryacheva, goryachevaiy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1781-6180>

Polina A. Demina, polina.a.demina@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9203-582X>

Abstract. Currently, the search for new types of carriers for low-molecular weight substances, as well as the development of optimal methods for the effective encapsulation of these substances are important tasks of modern chemistry and pharmacology. However, there are still limitations in this area, among which one of the most significant is the lack of the optimal carrier capable of stably retaining a low-molecular weight substance. The work presents hybrid polymer structures obtained by *in situ* hydrothermal synthesis as an effective candidate for these purposes. The fluorescent dye rhodamine B has been used as a model low-molecular weight substance for encapsulation into the structures. The resulting hybrid polymer structures demonstrated good stability when stored in an aqueous environment for 336 h with the release of the low-molecular weight dye rhodamine B no more than 2%. In addition, the influence of the conditions for obtaining hybrid carriers (including the composition of the carriers (thickness of the polymer shell and the presence of a calcium carbonate core) and synthesis temperature) on their physical-chemical characteristics has been studied. Thus, the optimal approach for obtaining fluorescent hybrid polymer carriers with a set of desired properties has been revealed. In particular, it has been shown that the optimal production conditions are hydrothermal synthesis temperature of 180 °C and the absence of CaCO₃ core inside the polyelectrolyte shell which allow us to obtain a stable hybrid polymer carrier with bright fluorescence. The results presented in this study can be used to create functional platforms and systems with tunable fluorescent properties and the ability to deliver low-molecular weight substances.

Keywords: hydrothermal synthesis, low-molecular-weight dyes, encapsulation, core-shell structures, release kinetics

Acknowledgments: This work was supported by the Russian Science Foundation (project no. 22-23-00313, <https://www.rscf.ru/en/project/22-23-00313/>).

For citation: Kovyrshina A. A., Bakal A. A., Saveleva M. S., Goryacheva I. Yu., Demina P. A. Dependence of physical-chemical properties of fluorescent hybrid polymer carriers on the conditions of hydrothermal synthesis. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2024, vol. 24, iss. 1, pp. 15–27 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2024-24-1-15-27>, EDN: NWNRES

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

Введение

Инкапсуляция низкомолекулярных веществ в различные носители является одной из важных задач современной химии, однако широкое применение таких носителей ограничено рядом недостатков [1]. Процесс инкапсуляции является комплексным и осложнен наличием таких побочных эффектов, как низкая эффективность загрузки, диффузия инкапсулянта в среду и ограниченный круг носителей, способных эффективно предотвратить спонтанное высвобождение веществ в среду [2–4]. В качестве матриц-носителей низкомолекулярных веществ используют полимерные наночастицы [5], различного рода эмульсии [6–9], структуры «ядро–оболочка» [10, 11], массивы так называемых «чемберов» [12, 13], а также цеолитные структуры [14].

Полимерные микрокапсулы представляют собой универсальный носитель [15], позволяющий инкапсулировать широкий спектр веществ [16–22]. Простота получения, легко изменяемые и управляемые свойства – главные преимущества данных систем [23]. Основными физико-химическими свойствами являются их механические свойства и поведение в растворах при изменении внешних условий. Один из ключевых параметров – проницаемость оболочек микрокапсул, которая

и определяет условия иммобилизации веществ и их высвобождение в среду. Известно, что проницаемость полиэлектролитной оболочки зависит от состава и толщины самой оболочки [24], заряда диффундирующих соединений, а также таких факторов окружающей среды, как температура, pH и ионная сила раствора, полярность растворителя [25–29]. Поскольку инкапсуляция низкомолекулярных веществ требует оптимизации подходов к загрузке и стабилизации этих веществ, то варьирование состава и параметров получения полимерных носителей позволит создать носители с контролируемыми свойствами и способные выполнить требуемые задачи.

Ранее был разработан тип гибридных термообработанных полимерных носителей, содержащих низкомолекулярный флуоресцентный краситель родамин Б, которые прекрасно себя зарекомендовали в качестве фотоперекрывающих клеточных меток [30–32]. Варьирование параметров процесса получения флуоресцентных меток поможет оптимизировать протокол получения, а также улучшить свойства разрабатываемых систем. Поэтому целью данной работы было изучение влияния состава гибридных полимерных носителей и температуры гидротермального синтеза на структуру и стабильность разрабатываемых систем.



Материалы и методы

Полиаллиламин гидрохлорид (РАН, $M_w = 17.5$ kDa), полистиролсульфонат натрия (PSS, $M_w = 70$ kDa), натриевая соль декстрана сульфата (DS, $M_w = 40$ kDa), родамин Б (RhB), кальция хлорид дигидрат, натрия карбонат, соляная кислота и натрия хлорид производства Sigma.

Для приготовления растворов использовалась деионизованная вода (ДВ) с удельным сопротивлением более 18.2 МОм см^{-1} , полученная на системе очистки воды Milli-Q Direct 8 (Millipore).

Формирование гибридных полимерных носителей гидротермальным методом

Микрочастицы карбоната кальция со структурной модификацией ватерита, выступающие в качестве ядра, были синтезированы путем смешивания растворов солей хлорида кальция и карбоната натрия [16]. Для этого равные объемы (2 мл) эквимольных солей (0.33 М) смешивались при интенсивном перемешивании. Затем на сформированные частицы CaCO_3 (40 мг) методом последовательной адсорбции наносились слои полиэлектролитов РАН и PSS (2 мл, 1 мг/мл в 0.15 М или 0.5 М NaCl) при перемешивании на вертикальном ротаторе в течение 15 мин. Между нанесениями полиэлектролитов проводились процедуры центрифугирования (900 г, 1 мин) и промывки ДВ. После формирования гибридных структур с полимерной оболочкой состава $(\text{РАН}/\text{PSS})_4$ (ПЭ, РЕ) часть образцов обрабатывали соляной кислотой (0.2 М), в результате чего ватеритное ядро растворялось и формировались полые микрокапсулы состава $(\text{РАН}/\text{PSS})_4$. Затем полученные структуры как полые, так и ядро/оболочка, инкубировались в водном растворе DS (1 мл, 2 мг/мл) в течение 1 ч, центрифугировались и затем диспергировались в водном растворе красителя RhB (2 мл, 0.5 мг/мл). Суспензию переносили в автоклав высокого давления. После 3 ч гидротермального синтеза при температурах 100, 150, 180 и 200 °С полученные образцы тщательно промывали ДВ, пока надосадочная жидкость не стала бесцветной.

В результате были получены образцы гидротермально обработанных гибридных полимерных носителей различного состава, характеристики которых представлены в таблице.

Характеристики гидротермально обработанных гибридных полимерных носителей

Table. Characteristics of hydrothermally treated hybrid polymer carriers

Реагент / Reagent			Название образца / Sample name
CaCO_3	0.15 M NaCl	0.5 M NaCl	
–	+	–	ПЭ(0.15; t) РЕ(0.15; t)
+	+	–	CaCO_3 /ПЭ(0.15; t) CaCO_3 /РЕ(0.15; t)
–	–	+	ПЭ(0.5; t) РЕ(0.5; t)
+	–	+	CaCO_3 /ПЭ(0.5; t) CaCO_3 /РЕ(0.5; t)

Примечание. ПЭ – полиэлектролитная оболочка состава $(\text{РАН}/\text{PSS})_4$; t здесь и далее при описании указывает температуру гидротермального синтеза (100, 150, 180 или 200 °С).

Note. PE – polyelectrolyte shell of composition $(\text{РАН}/\text{PSS})_4$; t hereinafter in the description indicates the hydrothermal synthesis temperature (100, 150, 180 or 200 °С).

Характеризация гидротермально обработанных гибридных полимерных носителей

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) проводилась с использованием MIRA II LMU (TESCAN, Чехия). Для этого каплю водной суспензии образца помещали на кремниевую пластину и оставляли до полного высыхания. Затем наносили тонкий слой золота (толщина около 5 нм) с помощью установки вакуумного напыления Emitech K350 (Emitech Ltd, Англия). Изображения СЭМ были проанализированы с использованием программного обеспечения ImageJ [33], для каждого типа образца выборка составляла 100 частиц.

Спектры поглощения и флуоресценции записывались с помощью спектрометра Shimadzu UV-1800 (Shimadzu, Япония) и мультифункционального флуориметра Cary Eclipse (Agilent Technologies, Австралия) соответственно.

Стабильность полученных гидротермально обработанных гибридных полимерных носителей проводили в ДВ. Для этого 25×10^6 частиц заливали 2 мл ДВ, инкубировали в течение определенного времени, затем центрифугировали, отбирали супернатанты и повторно заливали 2 мл ДВ. Все супернатанты собирались для дальнейшего измерения опти-



ческой плотности. Количество вышедшего из носителей красителя (в %) было рассчитано как отношение изменения массы красителя в супернатантах к исходной массе красителя.

Результаты и их обсуждение

Формирование гибридных полимерных носителей является многостадийным процессом. Схема получения представлена на рис. 1.

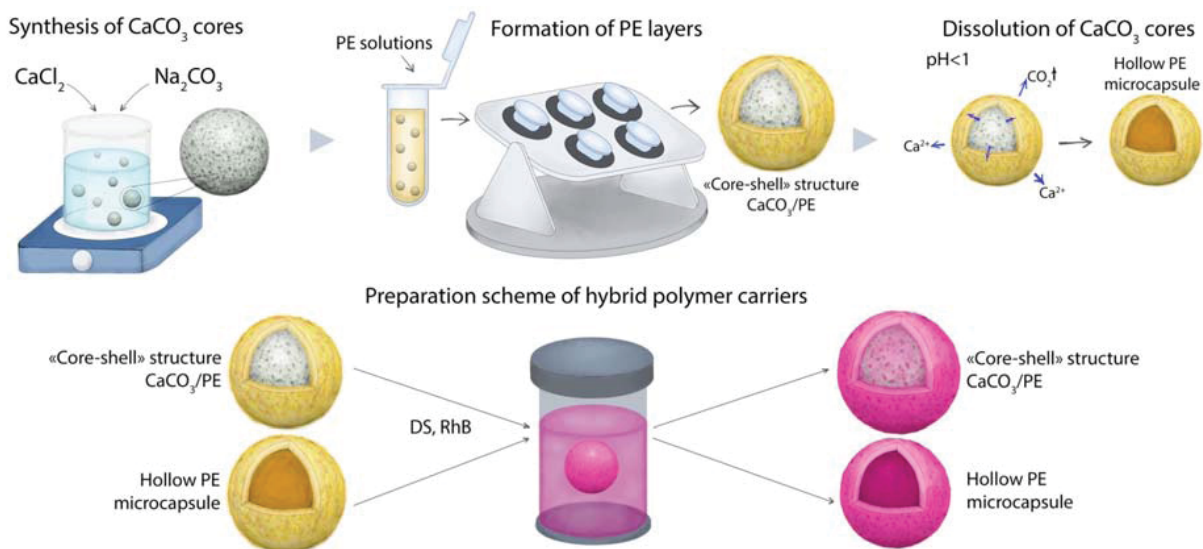


Рис. 1. Схема формирования гибридных полимерных носителей
Fig. 1. Preparation scheme of hybrid polymer carriers

Формирование микрочастиц карбоната кальция

На первом этапе получали сферические пористые микрочастицы карбоната кальция. Из анализа СЭМ-изображений (рис. 2, а) видно, что

сформированные частицы имеют сферическую форму, которая соответствует структурной модификации ватерита [34], а средний размер полученных частиц лежит в диапазоне 2.05 ± 0.54 мкм (см. рис. 2, б).

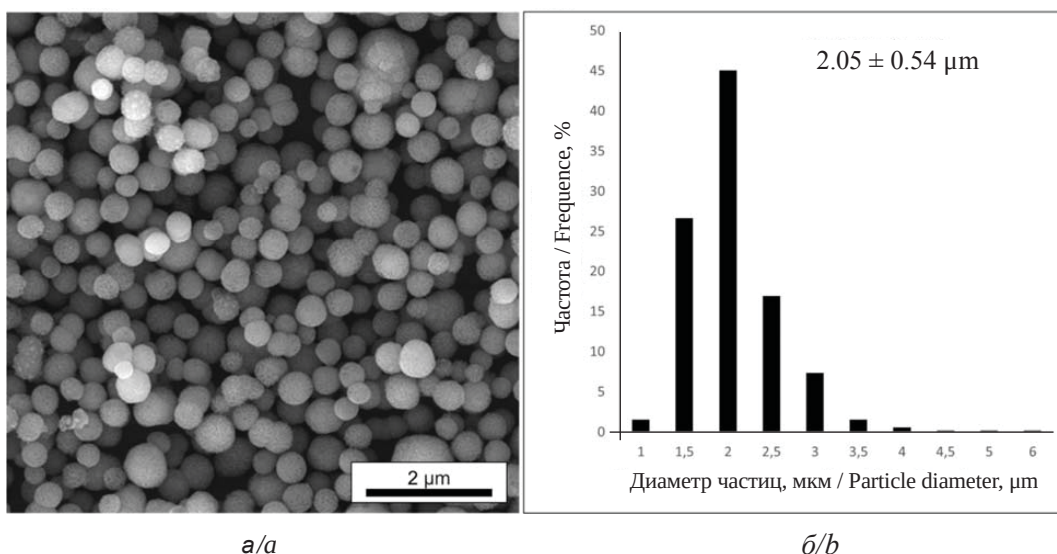


Рис. 2. СЭМ-изображение частиц карбоната кальция: а – со структурой ватерита; б – распределение частиц по размерам

Fig. 2. SEM-image of calcium carbonate particles: a – with a vaterite structure; b – particle size distribution



Формирование гибридных полимерных носителей

На втором этапе методом последовательной адсорбции полиэлектролитов формировали оболочку на микрочастицах CaCO_3 . Для этого микрочастицы поочередно инкубировали в водных растворах PАН и PSS с различной ионной силой (0.15 и 0.5 М NaCl). После формирования структур $\text{CaCO}_3/\text{PE}(0.15)$ и $\text{CaCO}_3/\text{PE}(0.5)$ «ядро–оболочка» для части образца проводили растворение ватеритного ядра, и для дальнейшей работы использовали полые оболочки (микрокапсулы PE(0.15) и PE(0.5)).

Полученные структуры «ядро–оболочка» и микрокапсулы далее использовали в качестве прекурсора для формирования гибридных полимерных носителей. Для этого структуры поочередно инкубировали в водном растворе DSS, а затем в водном растворе флуоресцентного красителя RhB, в котором далее проводили гидротермальный синтез. Варьирование температуры проводили с целью изучения влияния температуры на процесс формирования носителей.

Поскольку подобные разрабатываемым структуры ранее уже были апробированы в качестве фотоконвертируемых меток для трекинга клеток [30–32], то задача усиления эффективности фотоконверсии является целесообразной. Ранее предполагалось, что в основе этого процесса лежит фотохимическое разложение красителя RhB под действием лазерного облучения, фотокатализируемое углеродными структурами [31, 35]. Введение в систему дополнительных источников углеродных структур, таких как DS, может привести к увеличению содержания углерода и тем самым усилить фотоконверсию. Известно, что такие структуры на основе DS обладают хорошими фотокалитическими свойствами [36]; кроме того, этот полимер имеет высокий отрицательный заряд в водной среде, что может препятствовать агрегации флуоресцентных маркеров при гидротермальном синтезе.

В результате была получена серия образцов, отличающихся составом и условиями получения. Характеристические СЭМ-изображения полимерных носителей и средний размер частиц представлены на рис. 3.

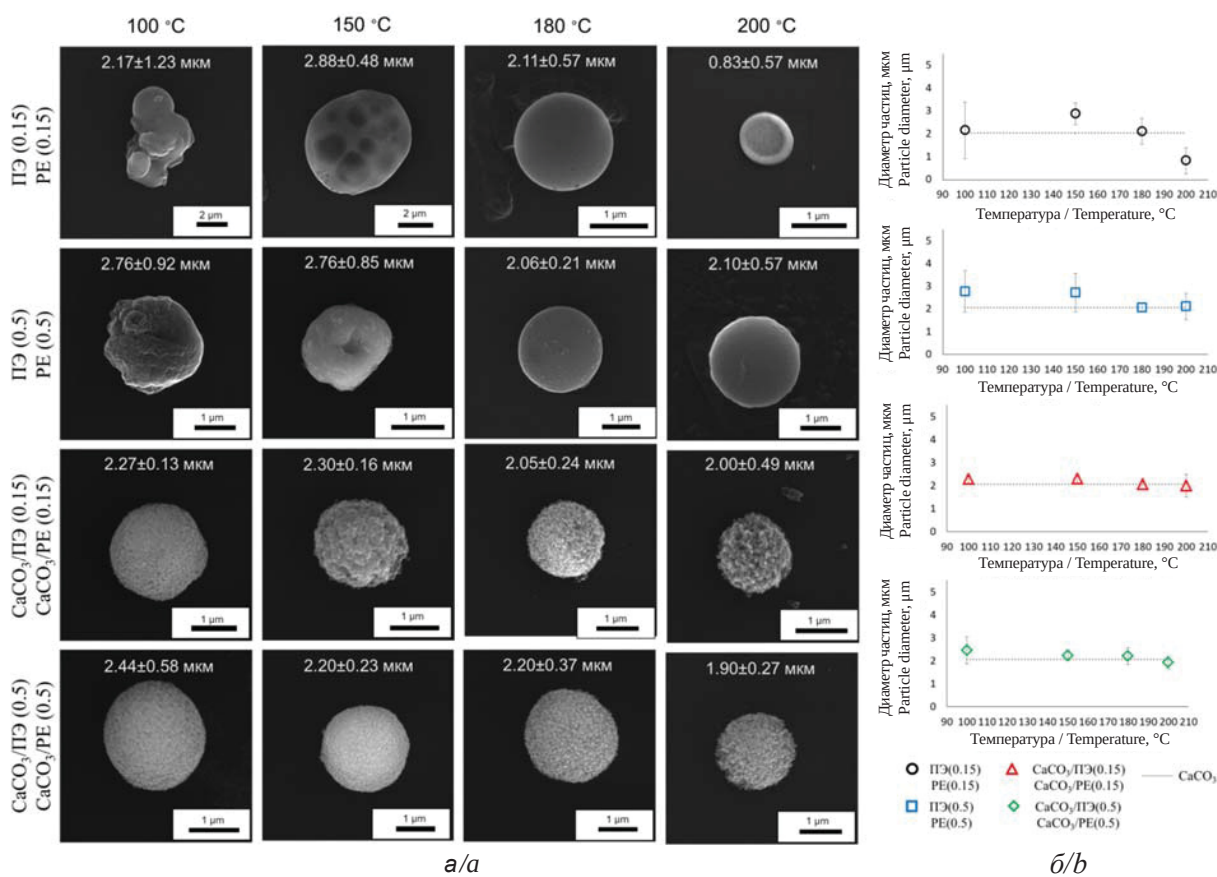


Рис. 3. Характеристические СЭМ-изображения полимерных носителей: а – полученных при различных температурах; б – зависимости диаметра носителей от температуры гидротермального синтеза
 Fig. 3. Characteristic SEM-images of polymer carriers: a – obtained at different temperatures; b – the dependence of the carriers diameter on the hydrothermal synthesis temperature



У образцов серии PE(0.15; 100), PE(0.15, 150), PE(0.5; 100) и PE(0.5; 150) форма частиц несферическая (см. рис. 3, а), а также наблюдается большой разброс по размерам частиц (см. рис. 3, б). Данный факт делает полученные носители не пригодными для дальнейшего использования в качестве флуоресцентных меток. Образец PE(0.15; 200) имеет средний размер частиц менее 1 мкм, что затрудняет применение данных носителей в клеточном трекинге и мечении.

Среди представленных полых структур по форме и размеру оптимальными были признаны образцы, полученные при 180° С для обеих молярностей солей, а также образец PE(0.5; 200).

Известно, что толщина формируемой на теплоте полимерной оболочки зависит от величины ионной силы раствора полимера [37, 38]. Чем тоньше оболочка, тем она больше подвержена деформации при воздействии высоких температур [25, 39, 40], что и наблюдалось в случае ПЭ микрокапсул, полученных при 200° С.

Морфология сформированных структур «ядро–оболочка» при 100°С полностью повторяет форму исходного карбоната, при этом оболочка практически не видна. Это можно объяснить тем, что при данной температуре полиэлектролитная оболочка недостаточно де-

формировалась и может оставаться проницаема для низкомолекулярного красителя [39], что не дает эффективной инкапсуляции.

При увеличении температуры гидротермального синтеза поверхность носителей становится более шероховатой, причем чем ниже ионная сила полиэлектролита, тем быстрее изменяется поверхность носителя. Так, образец CaCO₃/PE(0.15; 200) демонстрирует более развитую поверхность, чем образец CaCO₃/PE(0.5; 200). Следовательно, более плотная полиэлектролитная оболочка защищает ватеритное ядро от разрушения при высоких температурах и давлении.

Следует отметить, что средний размер структур «ядро–оболочка» статистически не отличается от размера исходных частиц ватерита (см. рис. 3, б).

Определение содержания флуоресцентного красителя в гибридных полимерных носителях

Поскольку исследуемые носители потенциально могут быть использованы в качестве меток для трекинга индивидуальных клеток, то они должны обладать яркой и стабильной флуоресценцией. Поэтому было определено содержание флуоресцентного красителя RhB в 25×10^6 частицах для каждой серии образцов (рис. 4).

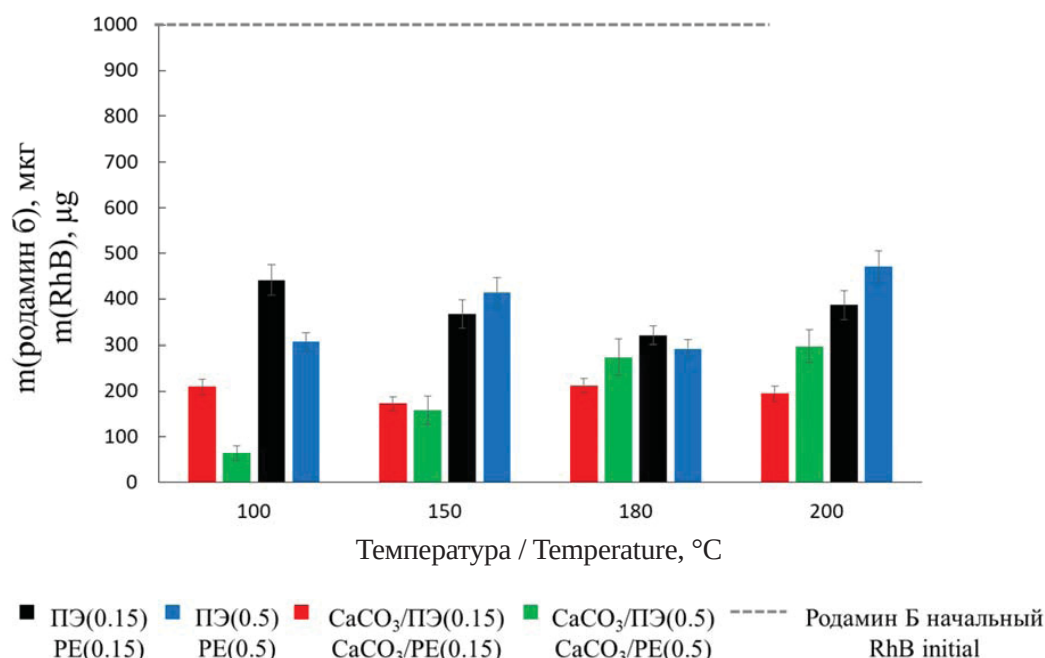


Рис. 4. Гистограмма распределения содержания красителя RhB в термообработанных полимерных носителях в зависимости от температуры гидротермального синтеза и исходное содержание RhB в реакционной смеси (цвет онлайн)

Fig. 4. Histogram of the RhB dye content distribution in thermally treated polymer carriers depending on the temperature of hydrothermal synthesis, and initial RhB content in reaction mixture (color online)



Из рис. 4 видно, что содержание красителя RhV в структурах «ядро–оболочка» ниже по сравнению с полыми ПЭ микрокапсулами. Однако для образцов, полученных при 180° С, эта разница минимальна. Это может говорить о том, что при данной температуре гидротермального синтеза процесс инкапсуляции низкомолекулярного красителя протекает независимо от состава гибридных полимерных носителей.

Разница в количестве инкапсулированного красителя в гибридных носителях, полученных при 100°С, также может быть обусловлена невысокой температурой гидротермального синтеза и, как следствие, неэффективной деформацией полимерной оболочки. Это также хорошо согласуется с данными СЭМ-анализа (см. рис. 3, а).

В то же время при температуре гидротермального синтеза 150°С разница между образцами PE(0.15; 150) и PE(0.5; 150), а также CaCO₃/PE(0.15; 150) и CaCO₃/PE(0.5; 150) незна-

чительна. Следовательно, толщина полимерной оболочки не влияет на эффективность инкапсуляции низкомолекулярного красителя.

Разницу в количестве инкапсулированного RhV в гибридных носителях, полученных при 200° С, можно объяснить разницей в морфологии поверхности образцов CaCO₃/PE(0.15; 200) и CaCO₃/PE(0.5; 200). В то время как для образцов PE(0.15; 200) и PE(0.5; 200) эта разница обусловлена размерами частиц (см. рис. 3, б).

Для образцов PE(0.15; 180), PE(0.5; 180), CaCO₃/PE(0.15; 180) и CaCO₃/PE(0.5; 180) были получены спектральные характеристики, представленные на рис. 5. После гидротермального синтеза при 180°С флуоресцентный краситель RhV сохраняет свои характеристические пики ($\lambda_{\text{max(поглощение)}} = 554 \text{ нм}$, $\lambda_{\text{max(испускание)}} = 590 \text{ нм}$), при этом образцы между собой отличаются интенсивностью флуоресценции.

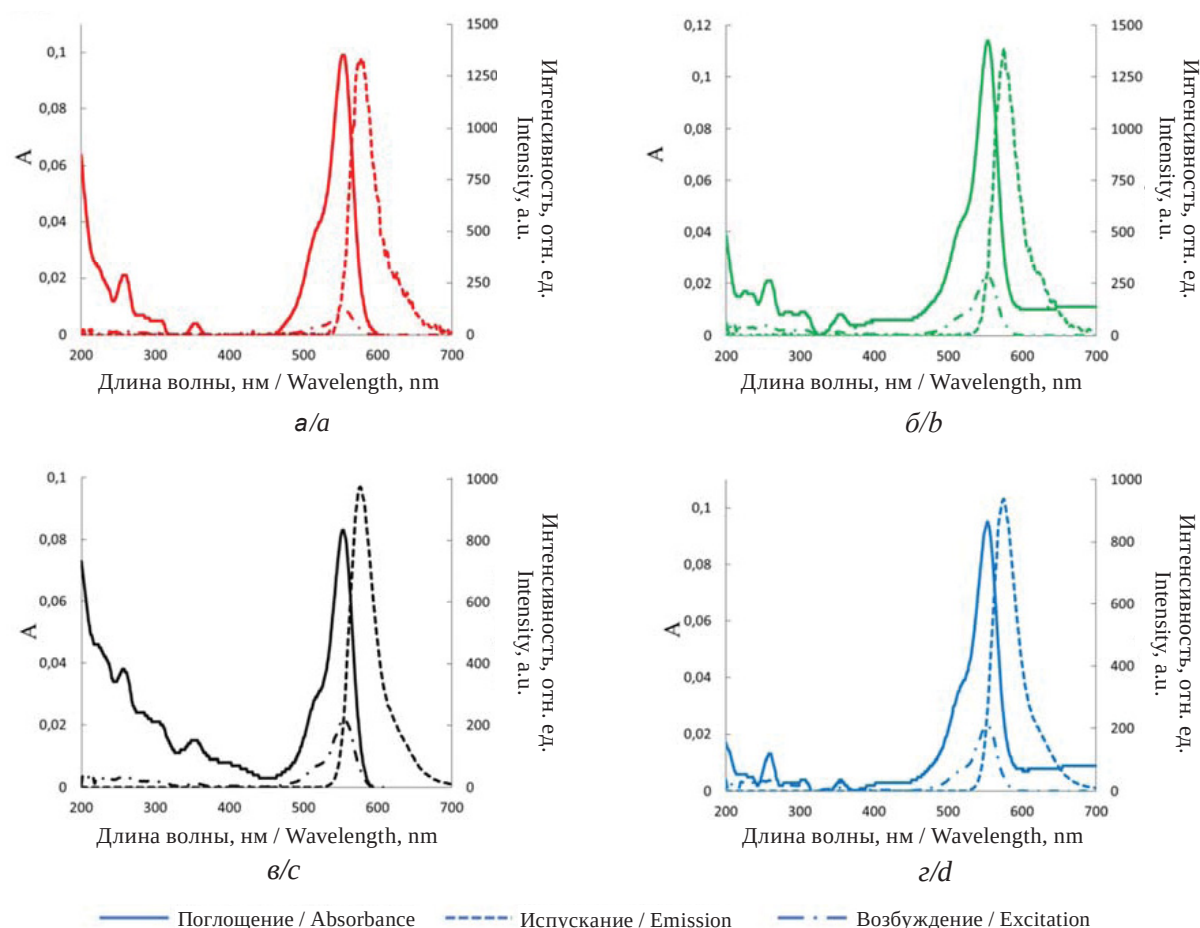


Рис. 5. Спектры поглощения, испускания и возбуждения термообработанных полимерных носителей: а – CaCO₃/PE(0.15; 180); б – CaCO₃/PE(0.5; 180); в – PE(0.15; 180); г – PE(0.5; 180) (цвет онлайн)

Fig. 5. Absorption, emission and excitation spectra of thermally treated polymer carriers: a – CaCO₃/PE(0.15; 180); б – CaCO₃/PE(0.5; 180); в – PE(0.15; 180); г – PE(0.5; 180) (color online)



Кинетика высвобождения флуоресцентного красителя из гибридных полимерных носителей

Поскольку интенсивность флуоресценции разрабатываемых гибридных полимерных носителей зависит от содержания красителя, то следующим этапом исследования было изучение стабильности данных систем и характера

высвобождения красителя из носителей при инкубации в водной среде. Для этого каждый образец в количестве 25×10^6 частиц в 2 мл ДВ инкубировали в течение 14 суток (336 ч). Мониторинг высвободившегося красителя проводили спектрофотометрическим измерением надосадочных растворов. Полученные результаты в виде временных зависимостей представлены на рис. 6.

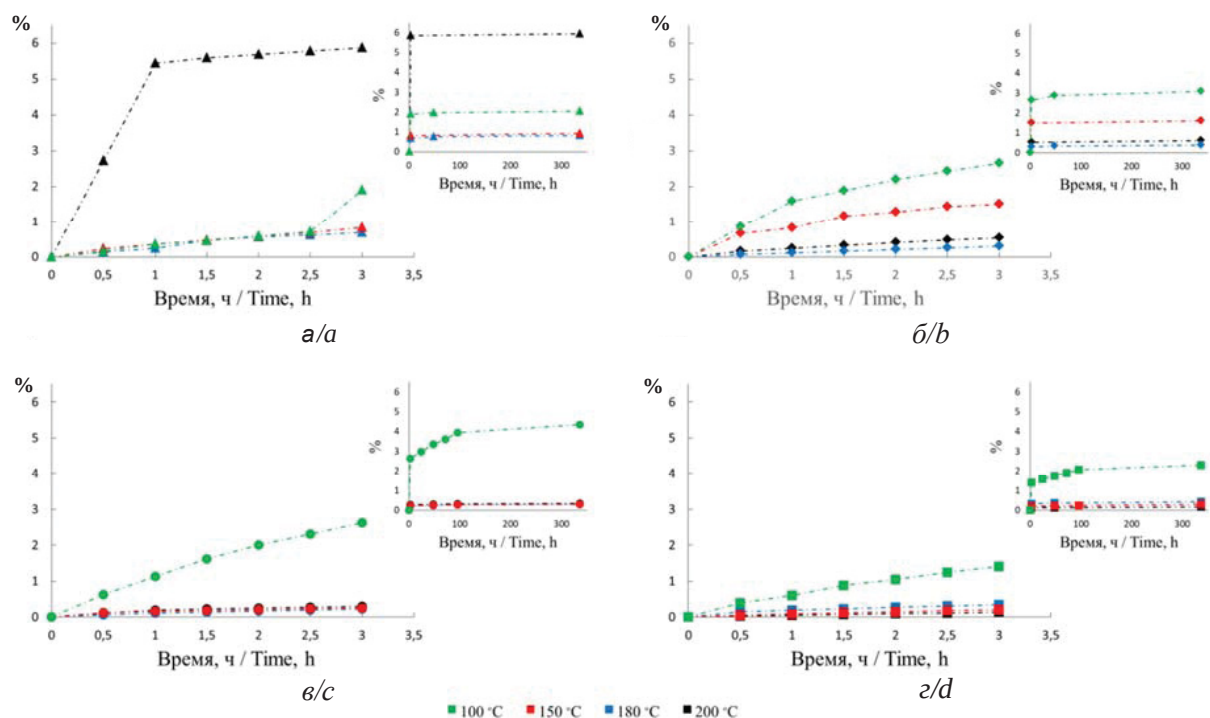


Рис. 6. Временная зависимость высвобождения красителя RhB (в %) из термообработанных полимерных носителей: а – $\text{CaCO}_3/\text{PE}(0.15)$; б – $\text{CaCO}_3/\text{PE}(0.5)$; в – $\text{PE}(0.15)$; г – $\text{PE}(0.5)$, полученных при 100, 150, 180 и 200°С (цвет онлайн)
Fig. 6. Time dependence of RhB dye release (in %) from thermally treated polymer carriers: а – $\text{CaCO}_3/\text{PE}(0.15)$; б – $\text{CaCO}_3/\text{PE}(0.5)$; в – $\text{PE}(0.15)$; г – $\text{PE}(0.5)$, obtained at 100, 150, 180 and 200°С (color online)

Для структур «ядро–оболочка» $\text{CaCO}_3/\text{PE}(0.15)$ характер высвобождения красителя отличен только для образца, полученного при 200°С (см. рис. 6, а). Количество вышедшего красителя RhB составило около 6% за 336 ч инкубации в ДВ. Для всех остальных структур «ядро–оболочка» данный показатель не превысил 3% (см. рис. 6, а, б). Различие в характере кривой высвобождения для структур $\text{CaCO}_3/\text{PE}(0.5)$ можно объяснить тем, что при более низкой температуре плотная ПЭ оболочка менее подвержена деформации в процессе гидротермального синтеза и, как следствие, менее эффективно удерживает низкомолекулярный краситель (см. рис. 6, б).

В случае полых ПЭ носителей высвобождение красителя при температуре 100°С вне

зависимости от состава оболочки протекает быстрее, чем для более высоких температур (см. рис. 6, в, г). При этом чем плотнее оболочка (структуры $\text{PE}(0.5)$), тем меньшее количество красителя высвобождается в водную среду. Тем не менее, в случае образцов с более плотной оболочкой можно наблюдать небольшую разницу в количестве красителя, высвободившегося за 336 ч (см. рис. 6, г). Это также подтверждается фактом, что для структуры $\text{PE}(0.15)$ оболочка более тонкая и при гидротермальном синтезе она одинаково хорошо сжимается при данных температурах [25, 39, 41], а для более толстой оболочки структуры $\text{PE}(0.5)$ эта разница уже заметна, пусть незначительно (см. рис. 6, в, г).



Стабильность гибридных полимерных носителей в воде

Для дальнейшего использования полученных контейнеров в качестве флуоресцентной метки больше подходят частицы с более разветвленной поверхностью [42], поэтому

необходимо исследовать стабильность гибридных частиц $\text{CaCO}_3/\text{ПЭ}(0.15)$ и $\text{CaCO}_3/\text{ПЭ}(0.5)$ при длительном хранении. Для этого образцы инкубировали в течение 2 месяцев в ДВ при стандартных условиях. Результаты представлены на рис. 7.

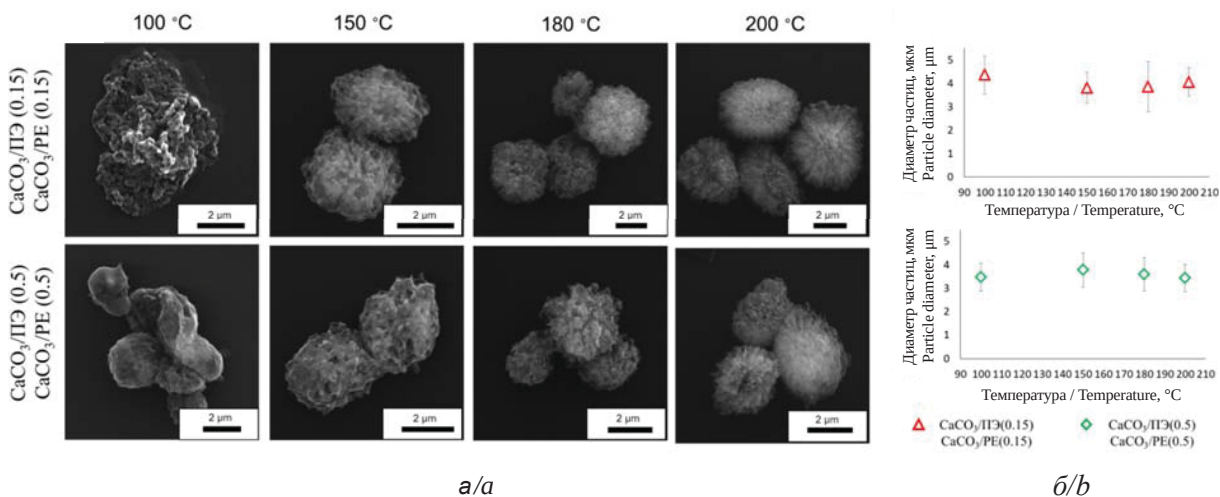


Рис. 7. Характеристические СЭМ-изображения термообработанных полимерных носителей после инкубации в воде в течение 2 месяцев

Fig. 7. Characteristic SEM-images of thermally treated polymer carriers after incubation in water for 2 months

Наименее стабильными оказались образцы $\text{CaCO}_3/\text{PE}(0.15; 100)$ и $\text{CaCO}_3/\text{PE}(0.5; 100)$ (см. рис. 7, а). Низкая температура гидротермального синтеза, как было продемонстрировано выше, не способствует деформации полимерной оболочки, что является причиной менее эффективной стабилизации ватеритного ядра. Несмотря на различия в морфологии исходных синтезированных структур $\text{CaCO}_3/\text{PE}(0.15; 150)$, $\text{CaCO}_3/\text{PE}(0.15; 180)$, $\text{CaCO}_3/\text{PE}(0.15; 200)$, $\text{CaCO}_3/\text{PE}(0.5; 150)$, $\text{CaCO}_3/\text{PE}(0.5; 180)$ и $\text{CaCO}_3/\text{PE}(0.5; 200)$ (см. рис. 3, а), при их хранении в ДВ в течение длительного периода в результате обнаружена схожесть морфологии поверхности. Таким образом, для гибридных полимерных носителей со структурой «ядро–оболочка», независимо от состава оболочки и температуры гидротермального синтеза (150, 180 и 200 °C) изменения в морфологии при хранении в ДВ в течение длительного периода незначительны.

Заключение

В ходе данного исследования было изучено влияние состава и температуры получения на структуру и стабильность гибридных поли-

мерных носителей. Показано, что для структур «ядро–оболочка» средний размер носителей не зависит от толщины полимерной оболочки и не отличается существенно от размеров исходных частиц карбоната кальция при варьировании температуры гидротермального синтеза в диапазоне +100÷200 °C. В случае же полых полимерных носителей ярко выражена зависимость среднего размера частиц как от температуры гидротермального синтеза, так и от толщины полиэлектролитной оболочки. Причем для полых носителей, полученных при 180 °C, и оболочек, сформированных из растворов полимеров с различной ионной силой (0.15 и 0.5 М NaCl), средний размер частиц одинаковый и значительно не отличается от среднего размера исходных частиц–ядер. Было показано, что для структур «ядро–оболочка» эффективность инкапсуляции низкомолекулярного флуоресцентного красителя родамин Б ниже, чем для полых микрокапсул. Однако для температуры гидротермального синтеза 180 °C разница в содержании красителя RhB для всех типов гибридных структур незначительна. В ходе изучения кинетики высвобождения низкомолекулярного флуоресцентного красителя в воде в течение 336 ч было показано, что наличие



ядра в структуре гибридного носителя дестабилизирует систему, что проявляется в ускоренном высвобождении RhB для образцов, полученных при всех исследуемых температурах. В случае структур полых микрокапсул, термообработанных при температурах 150° С и более, релиз красителя не превышает 2%. При изучении стабильности гибридных полимерных носителей со структурой «ядро–оболочка» в водной среде в течение 2 месяцев было продемонстрировано, что термообработанная полимерная оболочка не предотвращает деградацию сформированных носителей в целом.

Таким образом, было показано, что для получения стабильного гибридного полимерного носителя с яркой флуоресценцией оптимальными условиями получения являются температура гидротермального синтеза 180° С и отсутствие ядра внутри полиэлектролитной оболочки.

Список литературы

1. Mak W. C., Cheung K. Y., Trau D. Influence of different polyelectrolytes on layer-by-layer microcapsule properties: Encapsulation efficiency and colloidal and temperature stability // *Chemistry of Materials*. 2008. Vol. 20, № 17. P. 5475–5484. <https://doi.org/10.1021/cm702254h>
2. Song W., He Q., Möhwald H., Yang Y., Li J. Smart polyelectrolyte microcapsules as carriers for water-soluble small molecular drug // *Journal of Controlled Release*. 2009. Vol. 139, № 2. P. 160–166. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.06.010>
3. Caruso F., Yang W., Trau D., Renneberg R. Microencapsulation of uncharged low molecular weight organic materials by polyelectrolyte multilayer self-assembly // *Langmuir*. 2000. Vol. 16, № 23. P. 8932–8936. <https://doi.org/10.1021/la000401s>
4. Yi Q., Sukhorukov G. B. UV light stimulated encapsulation and release by polyelectrolyte microcapsules // *Advances in Colloid and Interface Science*. 2013. Vol. 207, № 1. P. 280–289. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2013.11.009>
5. Li J., Fan J., Cao R., Zhang Z., Du J., Peng X. Encapsulated dye/polymer nanoparticles prepared via miniemulsion polymerization for inkjet printing // *ACS Omega*. 2018. Vol. 3, № 7. P. 7380–7387. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b01151>
6. Asua J. M. Miniemulsion polymerization // *Progress in Polymer Science*. 2002. Vol. 27, № 7. P. 1283–1346. [https://doi.org/10.1016/s0079-6700\(02\)00010-2](https://doi.org/10.1016/s0079-6700(02)00010-2)
7. Zhenqian Z., Sihler S., Ziener U. Alizarin Yellow R (AYR) as compatible stabilizer for miniemulsion polymerization // *Journal of Colloid and Interface Science*. 2017. Vol. 507. P. 337–343. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2017.08.007>
8. Landfester K. Miniemulsion polymerization and the structure of polymer and hybrid nanoparticles // *Angewandte Chemie International Edition*. 2009. Vol. 48, № 25. P. 4488–4507. <https://doi.org/10.1002/anie.200900723>
9. Faucheu J., Gauthier C., Chazeau L., Cavallé J.-Y., Mellon V., Lami E. B. Miniemulsion polymerization for synthesis of structured clay/polymer nanocomposites: Short review and recent advances // *Polymer*. 2010. Vol. 51. P. 6–17. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2009.11.044>
10. Umezawa M., Ueya Yu., Ichihashi K., Thi Kim Dung D., Soga K. Controlling molecular dye encapsulation in the hydrophobic core of core–shell nanoparticles for in vivo imaging // *Biomedical Materials & Devices*. 2023. Vol. 1. P. 605–617. <https://doi.org/10.1007/s44174-023-00073-0>
11. Kohl F. F. E., Hinckley J. A., Wiesner U. B. Dye encapsulation in fluorescent core–shell silica nanoparticles as probed by fluorescence correlation spectroscopy // *The Journal of Physical Chemistry C*. 2019. Vol. 123, № 15. P. 9813–9823. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b00297>
12. Soga N., Watanabe R., Noji H. Attolitre-sized lipid bilayer chamber array for rapid detection of single transporter // *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5. <https://doi.org/10.1038/srep11025>
13. Ga M., Frueh J., Tao T., Petro A. V., Petrov V. V., Shesterikov E. V., Tverdokhlebov S. I., Sukhorukov G. B. Poly(lactic acid) nano- and microchamber arrays for encapsulation of small hydrophilic molecules featuring drug release via high intensity focused ultrasound // *Nanoscale*. 2017. Vol. 9, № 21. P. 7063–7070. <https://doi.org/10.1039/C7NR01841J>
14. Abdelhamid H. N. Dye encapsulation and one-pot synthesis of microporous–mesoporous zeolitic imidazolate frameworks for CO₂ sorption and adenosine triphosphate biosensing // *Dalton Trans*. 2023. Vol. 52. P. 2506–2517. <https://doi.org/10.1039/D2DT04084K>
15. Skirtac A. G., Yashchenok A. M., Möhwald H. Encapsulation, release and applications of LbL polyelectrolyte multilayer capsules // *Chemical Communications*. 2011. Vol. 47, № 48. P. 12736–12746. <https://doi.org/10.1039/C1CC13453A>
16. Volodkin D. V., Petrov A. I., Prevot M., Sukhorukov G. B. Matrix polyelectrolyte microcapsules: New system for macromolecule encapsulation // *Langmuir*. 2004. Vol. 20, № 8. P. 3398–3406. <https://doi.org/10.1021/la036177z>
17. Kim M., Yeo S. J., Highley C. B., Burdick J. A., Yoo P. J., Doh J., Lee D. One-Step generation of multifunctional polyelectrolyte microcapsules via nanoscale interfacial complexation in emulsion (NICE) // *ACS Nano*. 2015. Vol. 9, № 8. P. 8269–8278. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b02702>
18. Kim A. L., Musin E. V., Oripova M. J., Oshchepkova Y. I., Salikhov S. I., Tikhonenko S. A. Polyelectrolyte microcapsules – a promising target delivery system of amiodarone with the possibility of prolonged release // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24. Article number 3348. <https://doi.org/10.3390/ijms24043348>
19. Liqin G., Xin T., Renwang S., Jun X. Layer-by-layer self-assembly of giant polyelectrolyte microcapsules templated by microbubbles as potential hydrophilic or hydrophobic drug delivery system // *Colloid and Interface Science Communications*. 2022. Vol. 47, № 23. <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2022.100603>
20. Kalenichenko D., Nifontova G., Karaulov A., Sukhanova A., Nabiev I. D. Designing functionalized polyelec-



- trolyte microcapsules for cancer treatment // *Nanomaterials*. 2021. Vol. 11. Article number 3055. <https://doi.org/10.3390/nano11113055>
21. Son D., Cui J., Ju Y., Faria M., Sun H., Howard C. B., Thurecht K. J., Caruso F. Cellular targeting of bispecific antibody-functionalized poly(ethylene glycol) capsules: Do shape and size matter? // *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2019. Vol. 11, № 32. P. 28720–28731. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b10304>
 22. Simioni A. R., de Jesus P. C. C., Tedesco A. C. Layer-by-Layer hollow photosensitizer microcapsule design via a manganese carbonate hard template for photodynamic therapy in cells // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2018. Vol. 22. P. 169–177. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.04.011>
 23. Володькин Д. В. Иммунизация белков в микрокапсулы, сформированные методом последовательной адсорбции противополюжно заряженных полиэлектролитов: дис. ... канд. хим. наук. М., 2005. 166 с.
 24. Donath E., Sukhorukov G. B., Caruso F., Davis S. A., Möhwald H. Novel hollow polymer shells by colloid-templated assembly of polyelectrolytes // *Angewandte Chemie International Edition*. 1998. Vol. 37, № 16. P. 2201–2205. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19980904\)37:16<2201::AID-ANIE2201>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980904)37:16<2201::AID-ANIE2201>3.0.CO;2-E)
 25. Köhler K., Shchukin D. G., Möhwald H., Sukhorukov G. B. Thermal behavior of polyelectrolyte multilayer microcapsules. 1. The effect of odd and even layer number // *The Journal of Physical Chemistry B*. 2005. Vol. 109, № 39. P. 18250–18259. <https://doi.org/10.1021/jp052208i>
 26. Köhler K., Möhwald H., Sukhorukov G. B. Thermal behavior of polyelectrolyte multilayer microcapsules. 2. Insight into molecular mechanisms for the PDADMAC/PSS System // *The Journal of Physical Chemistry B*. 2006. Vol. 110, № 47. P. 24002–24010. <https://doi.org/10.1021/jp062907a>
 27. Musin E. V., Kim A. L., Tikhonenko S. A. Destruction of polyelectrolyte microcapsules formed on CaCO₃ microparticles and the release of a protein included by the adsorption method // *Polymers*. 2020. Vol. 12, № 3. Article number 520. <https://doi.org/10.3390/polym12030520>
 28. Pechenkin M. A., Möhwald H., Volodkin D. V. pH- and salt-mediated response of layer-by-layer assembled PSS/PAH microcapsules: Fusion and polymer exchange // *Soft Matter*. 2012. Vol. 8, № 33. Article number 8659. <https://doi.org/10.1039/c2sm25971k>
 29. Gao C., Leporatti S., Moya S., Donath E., Möhwald H. Swelling and shrinking of polyelectrolyte microcapsules in response to changes in temperature and ionic strength // *Chemistry – A European Journal*. 2003. Vol. 9, № 4. P. 915–920. <https://doi.org/10.1002/chem.200390113>
 30. Demina P. A., Sindeeva O. A., Abramova A. M., Prikhozhenko E. S., Verkhovskii R. A., Lengert E. V., Sapelkin A. V., Goryacheva I. Yu., Sukhorukov G. B. Fluorescent convertible capsule coding systems for individual cell labeling and tracking // *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2021. Vol. 13, № 17. P. 19701–19709. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c02767>
 31. Demina P. A., Sindeeva O. A., Abramova A. M., Saveleva M. S., Sukhorukov G. B., Goryacheva I. Y. Fluorescent polymer markers photoconvertible with a 532 nm laser for individual cell labeling // *Journal of Biophotonics*. 2023. Vol. 16, № 6. <https://doi.org/10.1002/jbio.202200379>
 32. Sindeeva O. A., Demina P. A., Kozyreva Z. V., Muslimov A. R., Gusliakova O. I., Laushkina V. O., Mordovina E. A., Tsyupka D., Epifanovskaya O. S., Sapach A. Y., Goryacheva I. Yu., Sukhorukov G. B. Labeling and tracking of individual human mesenchymal stromal cells using photoconvertible fluorescent microcapsules // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24. Article number 13665. <https://doi.org/10.3390/ijms241713665>
 33. Программа для анализа и обработки изображений ImageJ. URL: <https://imagej.net/ij/index.html> (дата обращения: 15.06.23).
 34. Saveleva M. S., Lengert E. V., Verkhovskii R. A., Abalymov A. A., Pavlov A. M., Ermakov A. V., Prikhozhenko E. S., Shtykov S. N., Svenskaya Yu. I. CaCO₃-based carriers with prolonged release properties for antifungal drug delivery to hair follicles // *Biomaterials Science*. 2022. Vol. 10. P. 3323–3345. <https://doi.org/10.1039/D2BM00539E>
 35. Tao S., Zhu S., Feng T., Xia C., Song Y., Yang B. The polymeric characteristics and photoluminescence mechanism in polymer carbon dots: A review // *Materials Today Chemistry*. 2017. Vol. 6. P. 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2017.09.001>
 36. Стенухович М. С., Абрамова А. М., Бакал А. А., Горячева И. Ю. Новые деградируемые фотокатализаторы для очистки сточных вод // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Химия. Биология. Экология*. 2023. Т. 23, вып. 2. С. 148–158. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-2-148-158>
 37. Antipov A. A., Sukhorukov G. B., Möhwald H. Influence of the ionic strength on the polyelectrolyte multilayers' permeability // *Langmuir*. 2003. Vol. 19, № 6. P. 2444–2448. <https://doi.org/10.1021/la026101n>
 38. Tang K., Besseling N. A. M. Formation of polyelectrolyte multilayers: Ionic strengths and growth regimes // *Soft Matter*. 2016. Vol. 12, № 4. P. 1032–1040. <https://doi.org/10.1039/C5SM02118A>
 39. Ermakov A. V., Inozemtseva O. A., Gorin D. A., Sukhorukov G. B., Belyakov S., Antipina M. N. Influence of heat treatment on loading of polymeric multilayer microcapsules with rhodamine B // *Macromolecular Rapid Communications*. 2018. Article number 1800200. <https://doi.org/10.1002/marc.201800200>
 40. Ibarz G., Dähne L., Donath E., Möhwald H. Controlled permeability of polyelectrolyte capsules via defined annealing // *Chemistry of Materials*. 2002. Vol. 14, № 10. P. 4059–4062. <https://doi.org/10.1021/cm011300y>
 41. Han Y., Bu J., Zhang Y., Tong W., Gao C. Encapsulation of photosensitizer into multilayer microcapsules by combination of spontaneous deposition and heat-induced shrinkage for photodynamic therapy // *Macromolecular Bioscience*. 2012. Vol. 12, № 10. P. 1436–1442. <https://doi.org/10.1002/mabi.201200191>
 42. Sousa de Almeida M., Susnik E., Drasler B., Taladriz-Blanco P., Petri-Fink A., Rothen-Rutishauser B. Understanding nanoparticle endocytosis to improve targeting strategies in nanomedicine // *Chemical Society Reviews*. 2021. Vol. 50, № 9. P. 5397–5434. <https://doi.org/10.1039/d0cs01127d>



References

1. Mak W. C., Cheung K. Y., Trau D. Influence of different polyelectrolytes on layer-by-layer microcapsule properties: Encapsulation efficiency and colloidal and temperature stability. *Chemistry of Materials*, 2008, vol. 20, no. 17, pp. 5475–5484. <https://doi.org/10.1021/cm702254h>
2. Song W., He Q., Möhwald H., Yang Y., Li J. Smart polyelectrolyte microcapsules as carriers for water-soluble small molecular drug. *Journal of Controlled Release*, 2009, vol. 139, no. 2, pp. 160–166. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.06.010>
3. Caruso F., Yang W., Trau D., Renneberg R. Microencapsulation of uncharged low molecular weight organic materials by polyelectrolyte multilayer self-assembly. *Langmuir*, 2000, vol. 16, no. 23, pp. 8932–8936. <https://doi.org/10.1021/la000401s>
4. Yi Q., Sukhorukov G. B. UV light stimulated encapsulation and release by polyelectrolyte microcapsules. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2013, vol. 207, no. 1, pp. 280–289. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2013.11.009>
5. Li J., Fan J., Cao R., Zhang Z., Du J., Peng X. Encapsulated dye/polymer nanoparticles prepared via miniemulsion polymerization for inkjet printing. *ACS Omega*, 2018, vol. 3, no. 7, pp. 7380–7387. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b01151>
6. Asua J. M. Miniemulsion polymerization. *Progress in Polymer Science*, 2002, vol. 27, no. 7, pp. 1283–1346. [https://doi.org/10.1016/s0079-6700\(02\)00010-2](https://doi.org/10.1016/s0079-6700(02)00010-2)
7. Zhenqian Z., Sihler S., Ziener U. Alizarin Yellow R (AYR) as compatible stabilizer for miniemulsion polymerization. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2017, vol. 507, pp. 337–343. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2017.08.007>
8. Landfester K. Miniemulsion polymerization and the structure of polymer and hybrid nanoparticles. *Angewandte Chemie International Edition*, 2009, vol. 48, no. 25, pp. 4488–4507. <https://doi.org/10.1002/anie.200900723>
9. Faucheu J., Gauthier C., Chazeau L., Cavaillé J.-Y., Mellon V., Lami E. B. Miniemulsion polymerization for synthesis of structured clay/polymer nanocomposites: Short review and recent advances. *Polymer*, 2010, vol. 51, pp. 6–17. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2009.11.044>
10. Umezawa M., Ueya Yu., Ichihashi K., Thi Kim Dung D., Soga K. Controlling molecular dye encapsulation in the hydrophobic core of core-shell nanoparticles for *in vivo* imaging. *Biomedical Materials & Devices*, 2023, vol. 1, pp. 605–617. <https://doi.org/10.1007/s44174-023-00073-0>
11. Kohl F. F. E., Hinckley J. A., Wiesner U. B. Dye encapsulation in fluorescent core-shell silica nanoparticles as probed by fluorescence correlation spectroscopy. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2019, vol. 123, no. 15, pp. 9813–9823. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b00297>
12. Soga N., Watanabe R., Noji H. Attolitre-sized lipid bilayer chamber array for rapid detection of single transporter. *Scientific Reports*, 2015, vol. 5. <https://doi.org/10.1038/srep11025>
13. Ga M., Frueh J., Tao T., Petro A. V., Petrov V. V., Sheshterikov E. V., Tverdokhlebov S. I., Sukhorukov G. B. Poly(lactic acid) nano- and microchamber arrays for encapsulation of small hydrophilic molecules featuring drug release via high intensity focused ultrasound. *Nanoscale*, 2017, vol. 9, no. 21, pp. 7063–7070. <https://doi.org/10.1039/C7NR01841J>
14. Abdelhamid H. N. Dye encapsulation and one-pot synthesis of microporous-mesoporous zeolitic imidazolate frameworks for CO₂ sorption and adenosine triphosphate biosensing. *Dalton Trans.*, 2023, vol. 52, pp. 2506–2517. <https://doi.org/10.1039/D2DT04084K>
15. Skirtac A. G., Yashchenok A. M., Möhwald H. Encapsulation, release and applications of LbL polyelectrolyte multilayer capsules. *Chemical Communications*, 2011, vol. 47, no. 48, pp. 12736–12746. <https://doi.org/10.1039/C1CC13453A>
16. Volodkin D. V., Petrov A. I., Prevot M., Sukhorukov G. B. Matrix polyelectrolyte microcapsules: New system for macromolecule encapsulation. *Langmuir*, 2004, vol. 20, no. 8, pp. 3398–3406. <https://doi.org/10.1021/la036177z>
17. Kim M., Yeo S. J., Highley C. B., Burdick J. A., Yoo P. J., Doh J., Lee D. One-step generation of multifunctional polyelectrolyte microcapsules via nanoscale interfacial complexation in emulsion (NICE). *ACS Nano*, 2015, vol. 9, no. 8, pp. 8269–8278. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b02702>
18. Kim A. L., Musin E. V., Oripova M. J., Oshchepkova Y. I., Salikhov S. I., Tikhonenko S. A. Polyelectrolyte microcapsules – a promising target delivery system of amiodarone with the possibility of prolonged release. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, vol. 24, article no. 3348. <https://doi.org/10.3390/ijms24043348>
19. Liqin G., Xin T., Renwang S., Jun X. Layer-by-layer self-assembly of giant polyelectrolyte microcapsules templated by microbubbles as potential hydrophilic or hydrophobic drug delivery system. *Colloid and Interface Science Communications*, 2022, vol. 47, no. 23. <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2022.100603>
20. Kalenichenko D., Nifontova G., Karaulov A., Sukhanova A., Nabiev I. D. Designing functionalized polyelectrolyte microcapsules for cancer treatment. *Nanomaterials*, 2021, vol. 11, article no. 3055. <https://doi.org/10.3390/nano11113055>
21. Son D., Cui J., Ju Y., Faria M., Sun H., Howard C. B., Thurecht K. J., Caruso F. Cellular targeting of bispecific antibody-functionalized poly(ethylene glycol) capsules: Do shape and size matter? *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, vol. 11, no. 32, pp. 28720–28731. <https://doi.org/10.1021/acsmi.9b10304>
22. Simioni A. R., de Jesus P. C. C., Tedesco A. C. Layer-by-layer hollow photosensitizer microcapsule design via a manganese carbonate hard template for photodynamic therapy in cells. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2018, vol. 22, pp. 169–177. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.04.011>
23. Volodkin D. V. *Immobilization of proteins into micro-particles formed by the method of sequential adsorption of oppositely charged polyelectrolytes*. Diss. Cand. Sci. (Chem.). Moscow, 2005. 166 p. (in Russian).



24. Donath E., Sukhorukov G. B., Caruso F., Davis S. A., Möhwald H. Novel hollow polymer shells by colloid-templated assembly of polyelectrolytes. *Angewandte Chemie International Edition*, 1998, vol. 37, no. 16, pp. 2201–2205. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19980904\)37:16<2201::AID-ANIE2201>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980904)37:16<2201::AID-ANIE2201>3.0.CO;2-E)
25. Köhler K., Shchukin D. G., Möhwald H., Sukhorukov G. B. Thermal behavior of polyelectrolyte multilayer microcapsules. 1. The effect of odd and even layer number. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2005, vol. 109, no. 39, pp. 18250–18259. <https://doi.org/10.1021/jp052208i>
26. Köhler K., Möhwald H., Sukhorukov G. B. Thermal behavior of polyelectrolyte multilayer microcapsules. 2. Insight into molecular mechanisms for the PDADMAC/PSS system. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2006, vol. 110, no. 47, pp. 24002–24010. <https://doi.org/10.1021/jp062907a>
27. Musin E. V., Kim A. L., Tikhonenko S. A. Destruction of polyelectrolyte microcapsules formed on CaCO₃ microparticles and the release of a protein included by the adsorption method. *Polymers*, 2020, vol. 12, no. 3, article no. 520. <https://doi.org/10.3390/polym12030520>
28. Pechenkin M. A., Möhwald H., Volodkin D. V. pH- and salt-mediated response of layer-by-layer assembled PSS/PAH microcapsules: Fusion and polymer exchange. *Soft Matter*, 2012, vol. 8, no. 33, article no. 8659. <https://doi.org/10.1039/c2sm25971k>
29. Gao C., Leporatti S., Moya S., Donath E., Möhwald H. Swelling and shrinking of polyelectrolyte microcapsules in response to changes in temperature and ionic strength. *Chemistry – A European Journal*, 2003, vol. 9, no. 4, pp. 915–920. <https://doi.org/10.1002/chem.200390113>
30. Demina P. A., Sindeeva O. A., Abramova A. M., Prikhozhenko E. S., Verkhovskii R. A., Lengert E. V., Sapelkin A. V., Goryacheva I. Yu., Sukhorukov G. B. Fluorescent convertible capsule coding systems for individual cell labeling and tracking. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2021, vol. 13, no. 17, pp. 19701–19709. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c02767>
31. Demina P. A., Sindeeva O. A., Abramova A. M., Saveleva M. S., Sukhorukov G. B., Goryacheva I. Y. Fluorescent polymer markers photoconvertible with a 532 nm laser for individual cell labeling. *Journal of Biophotonics*, 2023, vol. 16, no. 6. <https://doi.org/10.1002/jbio.202200379>
32. Sindeeva O. A., Demina P. A., Kozyreva Z. V., Muslimov A. R., Gusliakova O. I., Laushkina V. O., Mordovina E. A., Tsyupka D., Epifanovskaya O. S., Sapach A. Y., Goryacheva I. Yu., Sukhorukov G. B. Labeling and tracking of individual human mesenchymal stromal cells using photoconvertible fluorescent microcapsules. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, vol. 24, article no. 13665. <https://doi.org/10.3390/ijms241713665>
33. *ImageJ image analysis and processing software*. Available at: <https://imagej.net/ij/index.html> (accessed June 15, 2023).
34. Saveleva M. S., Lengert E. V., Verkhovskii R. A., Abalymov A. A., Pavlov A. M., Ermakov A. V., Prikhozhenko E. S., Shtykov S. N., Svenskaya Yu. I. CaCO₃-based carriers with prolonged release properties for antifungal drug delivery to hair follicles. *Biomaterials Science*, 2022, vol. 10, pp. 3323–3345. <https://doi.org/10.1039/D2BM00539E>
35. Tao S., Zhu S., Feng T., Xia C., Song Y., Yang B. The polymeric characteristics and photoluminescence mechanism in polymer carbon dots: A review. *Materials Today Chemistry*, 2017, vol. 6, pp. 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2017.09.001>
36. Stepukhovich M. S., Abramova A. M., Bakal A. A., Goryacheva I. Yu. Novel degradable photocatalysts for wastewater treatment. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2023, vol. 23, iss. 2, pp. 148–158 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-2-148-158>
37. Antipov A. A., Sukhorukov G. B., Möhwald H. influence of the ionic strength on the polyelectrolyte multilayers' permeability. *Langmuir*, 2003, vol. 19, no. 6, pp. 2444–2448. <https://doi.org/10.1021/la026101n>
38. Tang K., Besseling N. A. M. Formation of polyelectrolyte multilayers: Ionic strengths and growth regimes. *Soft Matter*, 2016, vol. 12, no. 4, pp. 1032–1040. <https://doi.org/10.1039/C5SM02118A>
39. Ermakov A. V., Inozemtseva O. A., Gorin D. A., Sukhorukov G. B., Belyakov S., Antipina M. N. Influence of heat treatment on loading of polymeric multilayer microcapsules with rhodamine B. *Macromolecular Rapid Communications*, 2018, article no. 1800200. <https://doi.org/10.1002/marc.201800200>
40. Ibarz G., Dähne L., Donath E., Möhwald H. Controlled permeability of polyelectrolyte capsules via defined annealing. *Chemistry of Materials*, 2002, vol. 14, no. 10, pp. 4059–4062. <https://doi.org/10.1021/cm011300y>
41. Han Y., Bu J., Zhang Y., Tong W., Gao C. Encapsulation of photosensitizer into multilayer microcapsules by combination of spontaneous deposition and heat-induced shrinkage for photodynamic therapy. *Macromolecular Bioscience*, 2012, vol. 12, no. 10, pp. 1436–1442. <https://doi.org/10.1002/mabi.201200191>
42. Sousa de Almeida M., Susnik E., Drasler B., Taladriz-Blanco P., Petri-Fink A., Rothen-Rutishauser B. Understanding nanoparticle endocytosis to improve targeting strategies in nanomedicine. *Chemical Society Reviews*, 2021, vol. 50, no. 9, pp. 5397–5434. <https://doi.org/10.1039/d0cs01127d>

Поступила в редакцию 15.11.2023; одобрена после рецензирования 27.11.2023; принята к публикации 01.12.2023
The article was submitted 15.11.2023; approved after reviewing 27.11.2023; accepted for publication 01.12.2023