

СЕРГЕЕВА ТАТЬЯНА ЮРЬЕВНА

**НАНОКОНТЕЙНЕРЫ НА ОСНОВЕ АМФИФИЛЬНЫХ РЕЗОРЦИНАРЕНОВ ДЛЯ
УПРАВЛЯЕМОГО СВЯЗЫВАНИЯ/ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ И СТАБИЛИЗАЦИИ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА**

02.00.04 – Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Казань – 2019

Работа выполнена в лаборатории Химии каликсаренов Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

Научный руководитель

Зиганшина Альбина Юлдузовна,

кандидат химических наук

Официальные оппоненты

Федоров Юрий Викторович,

доктор химических наук

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем

Ковалев Владимир Васильевич

доктор химических наук, профессор

Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, заведующий лабораторией макроциклических рецепторов

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет»

Защита состоится «11» марта 2020 года в 14³⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 022.004.02 при ФИЦ КазНЦ РАН по адресу: г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, конференц-зал.

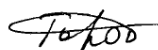
С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИОФХ им. А.Е.Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН и на сайте <http://www.iopc.ru/>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, учёному секретарю диссертационного совета (e-mail: toropchina@iopc.ru)

Автореферат разослан «15 » января 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
кандидат химических наук



А.В. Торопчина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Благодаря развитию методов и средств исследования, наноматериалы нашли широкое применение во многих сферах деятельности – сельском хозяйстве, строительстве, различных отраслях промышленности, науке. Важной областью использования наноматериалов является медицина, где они разрабатываются для диагностики, создания искусственных материалов и в адресной доставке лекарственных средств. В диагностических целях чаще всего применяются химически стабильные неорганические наночастицы. Это наночастицы серебра и золота, магнитные частицы на основе лантаноидов и элементов подгруппы железа, а также квантовые точки в роли люминесцентных маркеров. Для адресной доставки лекарственных веществ создаются наноконтейнеры органической природы. Векторные наноконтейнеры необходимы для транспорта лекарств в очаги поражения, улучшения их биодоступности и стабильности, для преодоления биологических барьеров. В качестве таких наноконтейнеров используются супрамолекулярные и полимерные ансамбли с поверхностью, модифицированной рецепторными группами, которые способны связываться с целевыми участками организма, и фрагментами, способными изменить структуру носителя с последующим высвобождением лекарства. Такие наноконтейнеры могут быть использованы и для стабилизации и адресной доставки неорганических частиц для диагностики. Выбор того или иного типа наноконтейнера зависит от области назначения и характера решаемой проблемы, что важно учитывать при их разработке. Несмотря на многочисленные исследования, тема наноконтейнеров актуальна в наши дни. Она интенсивно развивается, и ведущие лаборатории предлагают свои подходы в решении проблемы создания эффективных наноконтейнеров для медицинского применения.

Наноконтейнеры интенсивно используются при создании композиционных материалов в качестве подложки для неорганических частиц для немедицинского применения. Введение наночастиц в органическую матрицу увеличивает прочность и стабильность материала, изменяет оптические и электрические характеристики, улучшает каталитическую активность. Усовершенствование характеристик композиционных материалов важно для развития нанотехнологий и создания новых материалов.

Степень разработанности

Хотя концепция адресной доставки лекарств не нова, она до сих пор находится на стадии разработки. На данный момент не разработаны наноконтейнеры, отвечающие необходимым требованиям для широкого практического применения. Например, для медицинского применения наноконтейнеры должны обладать следующими свойствами: эффективно связывать субстраты с формированием стабильных структур при нормальных показателях

организма и легко высвобождать их при отклонении от нормы. Наноконтейнеры и продукты их распада должны быть био- и иммуносовместимыми. Для применения в катализе наноконтейнеры должны стабилизировать неорганические частицы, препятствуя их агрегации, увеличивать доступность к каталитическим центрам и улучшать диффузию реагентов и продуктов реакции. В диссертационной работе представлены результаты по созданию наноконтейнеров для инкапсуляции лекарственных средств и для создания композиционных материалов.

Цель работы

Создание наноконтейнеров для инкапсуляции, хранения и доставки лекарственных средств, а также для иммобилизации, стабилизации и активации металлических наночастиц. В качестве объектов исследования использованы амфифильные производные резорцинарена. Задачами исследования были: создание супрамолекулярных и полимерных наноконтейнеров на основе резорцинаренов; исследование и сравнение их инклюзивных характеристик по отношению к субстратам различной структуры; получение наноконтейнеров для инкапсуляции и доставки лекарственных средств (инсулина и доксорубицина); создание композиционных материалов с наночастицами серебра и изучение их каталитической активности в реакциях восстановления.

Научная новизна

В ходе выполнения диссертационной работы предложен новый и простой в исполнении метод создания полимерных наноконтейнеров, заключающийся в сшивании заместителей нижнего обода амфифильных резорцинаренов эфирами фенилбороновой кислоты. Получение наноконтейнеров проводили в микроэмульсионной среде на границе раздела фаз «масло в воде». Производные резорцинарена выступали в качестве эмульгатора микроэмульсии, а их полимеризация проходила без непосредственного ковалентного взаимодействия с органической фазой. Использование данного метода позволяет получать полимерные наноконтейнеры в мягких условиях, без добавления дополнительных компонент и поверхностно-активных веществ.

Теоретическая и практическая значимость

На основании предложенного метода разработаны методики создания двух типов полимерных наноконтейнеров: наносферы и нанокапсулы. Проведен сравнительный анализ инклюзивных характеристик полимерных наноконтейнеров и их супрамолекулярных аналогов. Показано преимущество полимерных наноконтейнеров в связывании гидрофобных и гидрофильных органических соединений. Установлено, что стабильность и каталитическая активность композитов с наночастицами серебра значительно выше при использовании супрамолекулярных наноконтейнеров, чем полимерных. Редокс-активное карбоксилатное

производное резорцинарена с ферроценовыми группами было применено для получения гибридных нанокомпозитов с наночастицами серебра без применения восстанавливающих реагентов. Показана высокая активность композитов в реакциях восстановления нитрофенолов.

Синтезированы полимерные наноконтейнеры, чувствительные к эндогенным изменениям в организме, таким как повышенный уровень глюкозы, пониженное значение рН и избыточное количество восстановителя глутатиона. Разработан глюкоза-чувствительный наноконтейнер для высвобождения инсулина. Показана стабильность контейнера с инкапсулированным инсулином при нормальном уровне глюкозы и его диссоциация и высвобождение инсулина при повышенном уровне глюкозы. Получены наноконтейнеры, декорированные векторными виологеновыми и N-метилглюкаминовыми группами, для доставки доксорубина в раковые клетки. Показано, что данные контейнеры диссоциируют в среде раковых тканей, т.е. при высоком содержании глутатиона и при повышенной кислотности. Использование контейнеров улучшает проникновение доксорубина в раковые клетки и вызывает разрушение их ядер.

Методология и методы исследований

Для синтеза исходных соединений и для создания полимерных наноконтейнеров использованы стандартные методы органического синтеза. Для физико-химического исследования полученных систем применяли методы ЯМР, ИК, УФ-видимой, флуоресцентной, энергодисперсионной рентгеновской, атомно-эмиссионной спектроскопии, спектроскопии кругового дихроизма, масс-спектрометрии MALDI, динамического, статического и электрофоретического светорассеяния, атомно-силовой и просвечивающей электронной микроскопии, порошковой рентгеновской дифракции, проточной цитометрии, кондуктометрии и рН-метрии.

Положения, выносимые на защиту

1. Создание полимерных наноконтейнеров на основе производных резорцинарена для рН-, редокс- и глюкоза-управляемой доставки субстратов. Исследование их биологической активности и возможности применения в контролируемой доставке лекарственных средств (инсулина и доксорубина).
2. Проведение оценки инклюзивных характеристик супрамолекулярных и полимерных наноконтейнеров для стабилизации органических и неорганических субстратов. Выявление факторов, влияющих на каталитическую активность композитов на основе супрамолекулярных и полимерных наноконтейнеров и наночастиц серебра.

Степень достоверности и апробации результатов

Результаты работы докладывались и обсуждались на II и IV Всероссийских конференциях с международным участием: «Современные проблемы химической науки и фармации» (Чебоксары, 2014, 2015); XXI Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (Яльчик, 2014); XXVI международной Чугаевской конференции по координационной химии (Казань, 2014); IX международной конференции молодых ученых по химии «Менделеев 2015» (Санкт-Петербург, 2015); VII Международном симпозиуме «Дизайн и синтез супрамолекулярных Architectures» II молодежной школе по супрамолекулярной и координационной химии (Казань, 2016); XVI международном семинаре соединений включения (ISIC 16) и 3 молодежной школе по супрамолекулярной и координационной химии (Казань, 2017); VII Всероссийской Каргинской конференции «Полимеры-2017» (Москва, 2017); XX молодежной школе-конференции по органической химии (Казань, 2017); Первом российско-китайском семинаре по органической и супрамолекулярной химии (Казань, 2018); VII всероссийской школе-конференции молодых ученых «Органические и гибридные наноматериалы» (Иваново, 2019).

Публикации

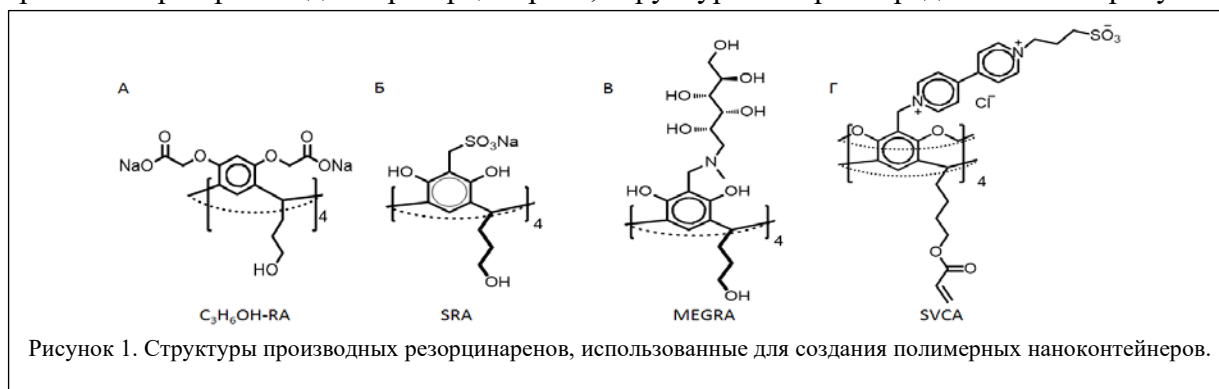
По результатам работы опубликовано 7 статей, 6 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК, и тезисы 27 докладов.

Личный вклад автора

Автор принимал участие в изучении и обобщении литературы по теме диссертации, в постановке задачи, планировании и проведении экспериментов, анализе полученных данных и формулировке выводов, написании и оформлении статей. Все представленные в диссертации результаты получены автором лично, либо при его непосредственном участии.

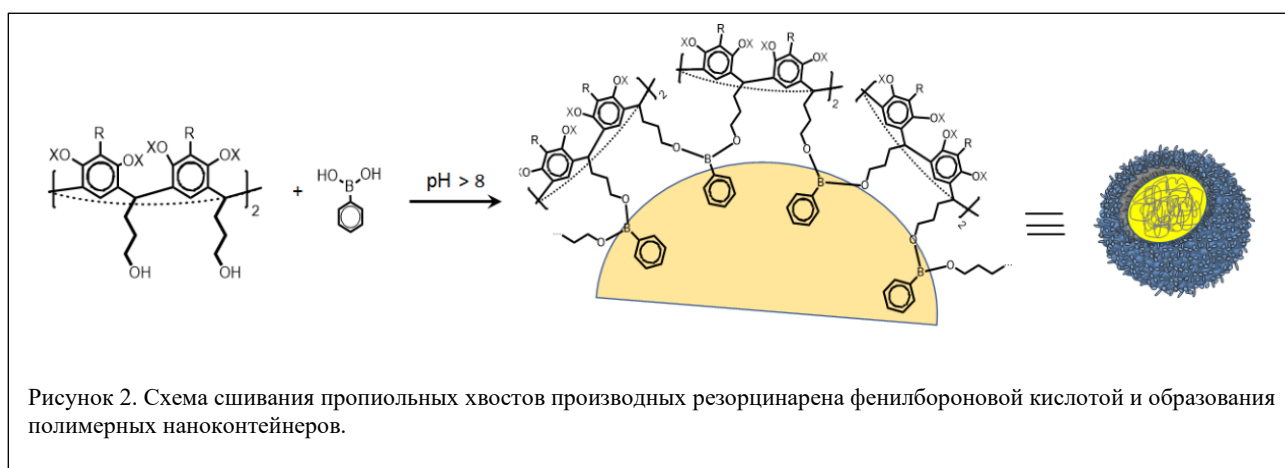
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для создания полимерных наноконтейнеров был использован принцип самосборки амфифильных резорцинаренов в микроэмульсионной среде по типу «масло-в-воде». Было выбрано четыре производных резорцинарена, структура которых представлена на рисунке 1.



Все они обладают амфифильными свойствами и предорганизуются на поверхности раздела фаз микроэмульсии. Полярные группы верхнего обода направлены в водную среду, а резорцинареновое кольцо с хвостами по нижнему ободу находится в органической фазе микроэмульсии. Сшиванием хвостов стимул-чувствительными мостиками были созданы полимерные наноконтейнеры с управляемой структурой и свойствами.

В диссертационной работе предложен и разработан простой метод получения полимерных наноконтейнеров путем сшивания пропиольных хвостов амфифильных производных резорцинарена (структуры А-В на рисунке 1) фенилбороновой кислотой. При использовании этого метода образуются полимерные наноконтейнеры, в которых стимул-чувствительным фрагментом является сложноэфирная боронатная связь, распадающаяся при повышенной кислотности и в присутствии цис-диолюв (рисунок 2).



Полимерные наноконтейнеры на основе карбоксилатного производного резорцинарена

На основе натриевой соли карбоксилатного производного резорцинарена (C_3H_6OH-RA , рисунок 1) были разработаны методики синтеза двух типов полимерных наноконтейнеров: наносферы и нанокapsулы, отличающихся друг от друга наличием или отсутствием органического ядра. Для их получения полимеризацию C_3H_6OH-RA фенилбороновой кислотой (ВА) проводили в микроэмульсии, состоящей из фосфатного буфера с pH 8,5 (дисперсионная среда) и 2,5 об.% масла (дисперсной фазы). Для синтеза наносферы ($p(C_3H_6OH-B-OI)$) в качестве дисперсной фазы использовали триолеин. Реакцию полимеризации проводили при температуре, не превышающей 37 °С. Полученную наносферу очищали диализом и ее выход составил 67 % от суммы исходных реагентов, включая триолеин. Для синтеза полимерной нанокapsулы ($p(C_3H_6OH-B-St)$) реакция проводилась при 70 °С, а дисперсной фазой служил стирол. После завершения реакции полистирольное ядро вымывалось многократной промывкой ацетоном. Выход составил 22 % от суммы реагентов, включая дисперсную фазу. Строение нанокapsулы и наносферы доказано данными 1H , ^{13}C

ЯМР- и ИК спектроскопии. Молекулярная масса определена методом статического рассеяния света.

По данным просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) и динамического рассеяния света (ДРС) размер наносферы $p(C_3H_6OH-B-OI)$ равен 135 ± 20 нм (рисунок 3А), а гидродинамический диаметр 255 ± 20 нм. Молекулярная масса составляет 3770 ± 116 кДа. Нанокapsулы $p(C_3H_6OH-B-St)$

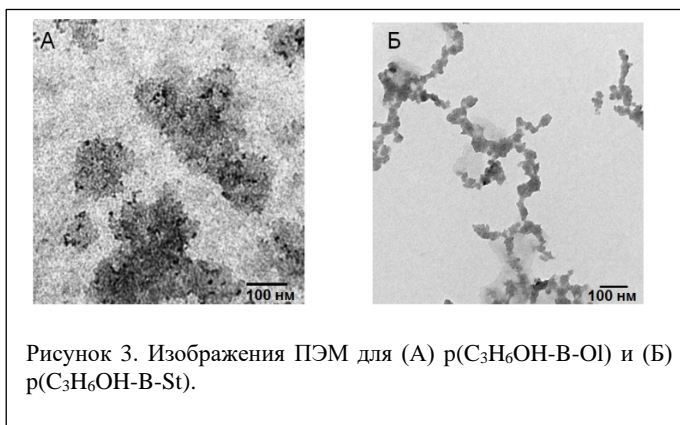


Рисунок 3. Изображения ПЭМ для (А) $p(C_3H_6OH-B-OI)$ и (Б) $p(C_3H_6OH-B-St)$.

обладают меньшим размером 45 ± 10 нм и агрегируют в ассоциаты диаметром около 140 нм (рисунок 3Б). На графике распределения гидродинамического диаметра наблюдается два пика при 60 и 400 нм. Молекулярная масса равна 220 ± 30 кДа.

Инклюзивные свойства $p(C_3H_6OH-B-OI)$ и $p(C_3H_6OH-B-St)$ исследовались в сравнении с их супрамолекулярными аналогами - наноконтейнерами, образовавшимися в результате самоассоциации карбоксилатных производных резорцинарена с длинными

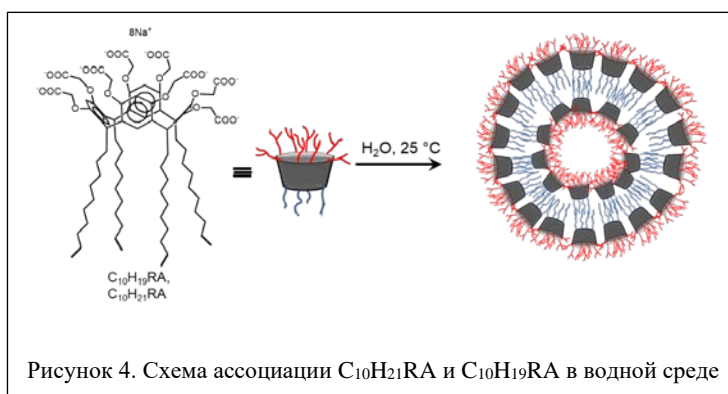


Рисунок 4. Схема ассоциации $C_{10}H_{21}RA$ и $C_{10}H_{19}RA$ в водной среде

углеводородными хвостами: децильным ($C_{10}H_{21}RA$) и деценильным с концевой двойной связью ($C_{10}H_{19}RA$, рисунок 4). Данные соединения являются поверхностно-активными соединениями и агрегируют в водной среде в ассоциаты с гидрофобной областью, образованной алкильными хвостами. Критическая концентрация ассоциации (ККА),

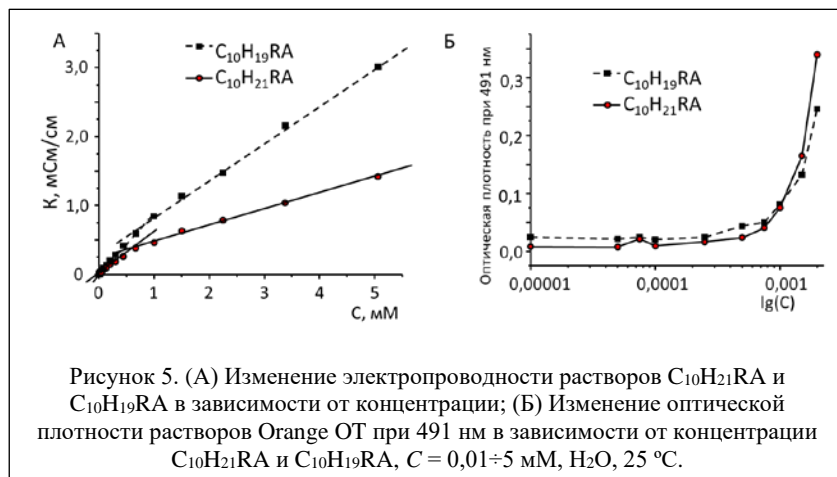


Рисунок 5. (А) Изменение электропроводности растворов $C_{10}H_{21}RA$ и $C_{10}H_{19}RA$ в зависимости от концентрации; (Б) Изменение оптической плотности растворов Orange OT при 491 нм в зависимости от концентрации $C_{10}H_{21}RA$ и $C_{10}H_{19}RA$, $C = 0,01 \div 5$ мМ, H_2O , $25^\circ C$.

определенная методами кондуктометрии (рисунок 5А) и солюбилизации гидрофобного красителя Orange OT (рисунок 5Б), составляет 0,65 мМ и 0,55 мМ для $C_{10}H_{19}RA$ и $C_{10}H_{21}RA$, соответственно.

И супрамолекулярные, и полимерные наноконтейнеры оказались действенными в связывании субстратов. Емкость связывания ($LC\%$) зависит от концентрации и структуры наноконтейнера, а также от природы субстрата (таблица 1). Флуоресцеин (Fl) как гидрофобный краситель лучше всего инкапсулируется в ядро

Таблица 1. Емкость связывания полимерных и супрамолекулярных наноконтейнеров по отношению к Fl и RhB при различных концентрациях.*

	Концентрация	$LC\%$ (Fl)	$LC\%$ (RhB)
C ₁₀ H ₂₁ RA	0,17 мг/мл	1,4	0,3
	1,7 мг/мл	1,8	7,7
C ₁₀ H ₁₉ RA	0,17 мг/мл	1,6	0,3
	1,7 мг/мл	2,0	6,5
p(C ₃ H ₆ ОН-B-Ol)	0,14 мг/мл	4,0	0,7
	1,4 мг/мл	4,3	16,4
p(C ₃ H ₆ ОН-B-St)	0,14 мг/мл	1,4	7,5
	1,4 мг/мл	1,9	22,5

* Ошибка, связанная с точностью используемого метода, составляет 5 %.

полимерных наносфер. $LC\%$ для p(C₃H₆ОН-B-Ol) равна 4,3 %. Для супрамолекулярных наноконтейнеров и полимерных нанокапсул $LC\%$ значительно меньше и не превышает 2 %. Краситель во всех случаях преимущественно находится в гидрофобных зонах наноконтейнеров, как видно из характерных полос поглощения Fl в УФ спектре (рисунок 6А). Гидрофильный родамин В (RhB) при низких концентрациях практически не связывается наносферами и супрамолекулярными наноконтейнерами, а $LC\%$ для нанокапсул высока и равна 7,5 %. При увеличении концентрации $LC\%$ значительно возрастает для всех наноконтейнеров, но наибольшее значение наблюдается для нанокапсул, где оно составляет

22,5 %. Характер спектров поглощения RhB, связанного наноконтейнерами (рисунок 6Б), указывает на его преимущественное расположение по поверхности наноконтейнеров (гидрофильная зона).

Таким образом, полимерные наноконтейнеры оказались более эффективны в связывании субстратов

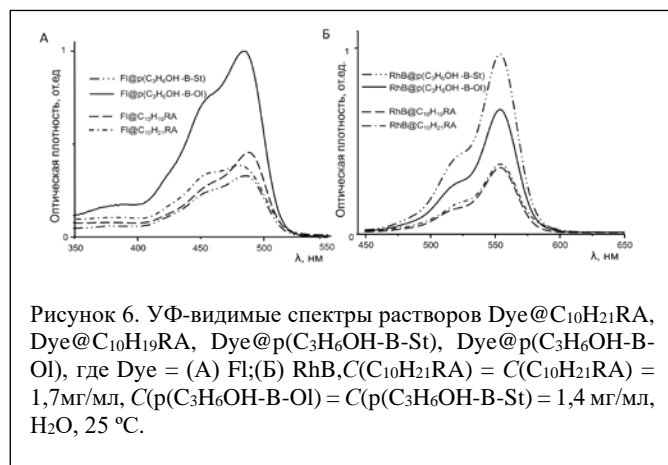


Рисунок 6. УФ-видимые спектры растворов Dye@C₁₀H₂₁RA, Dye@C₁₀H₁₉RA, Dye@p(C₃H₆ОН-B-St), Dye@p(C₃H₆ОН-B-Ol), где Dye = (A) Fl; (Б) RhB, C(C₁₀H₂₁RA) = C(C₁₀H₁₉RA) = 1,7 мг/мл, C(p(C₃H₆ОН-B-Ol)) = C(p(C₃H₆ОН-B-St)) = 1,4 мг/мл, H₂O, 25 °C.

различной полярности. Полимерные наносферы инкапсулируют гидрофобные субстраты в органическое ядро, в то время как нанокапсулы связывают гидрофильный субстрат как в полости, так и по поверхности.

Полученные структуры были использованы для создания каталитически активных нанокомпозитов с наночастицами серебра. Композиты получали химическим восстановлением нитрата серебра в присутствии амфифильных резорцинаренов C₁₀H₂₁RA и C₁₀H₁₉RA, и полимерных наносфер и нанокапсул. Композиты очищали диализом с последующим центрифугированием и промыванием. Выход металлического серебра составил

72-73 % при использовании амфифильных резорцинаренов, и 64-65 % в случае полимерных наноконтейнеров. Доля серебра в композитах равна 53-65 %.

Из данных атомно-силовой микроскопии (АСМ), ПЭМ и рентгенодифракционных исследований размер супрамолекулярных композитов $Ag@C_{10}H_{21}RA$ и $Ag@C_{10}H_{19}RA$ равен около 85 нм. Они состоят из наночастиц серебра, стабилизированных органическим слоем. Размер наночастиц серебра в композите $Ag@C_{10}H_{19}RA$ равен 15 ± 5 нм, а в $Ag@C_{10}H_{21}RA$ – 19 ± 6 нм (рисунок 7А,Б). Наночастицы серебра складываются из кристаллитов кубической формы размером $5,3\pm 0,4$ нм (для $Ag@C_{10}H_{21}RA$) и $5,7\pm 1,2$ нм (для $Ag@C_{10}H_{19}RA$). Полученные композиты стабильны в воде и не агрегируют в течение большого времени.

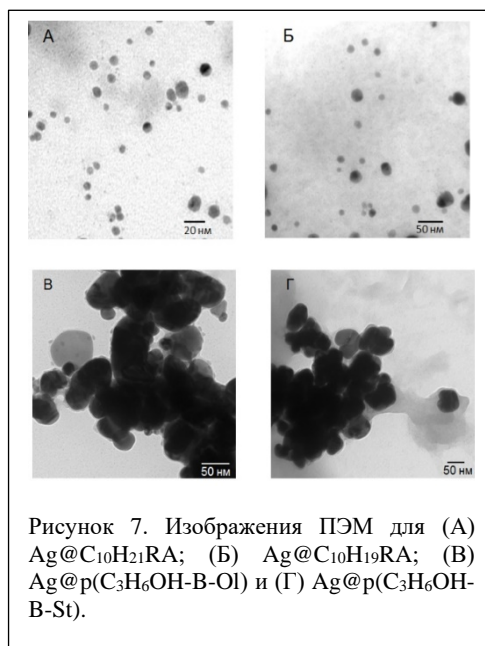


Рисунок 7. Изображения ПЭМ для (А) $Ag@C_{10}H_{21}RA$; (Б) $Ag@C_{10}H_{19}RA$; (В) $Ag@p(C_3H_6OH-B-Ol)$ и (Г) $Ag@p(C_3H_6OH-B-St)$.

В композитах на основе полимерных наноконтейнеров ($Ag@p(C_3H_6OH-B-Ol)$ и $Ag@p(C_3H_6OH-B-St)$) наночастицы серебра стабилизированы внутри полимерных наноконтейнеров. Внутри одного контейнера могут находиться одна или несколько наночастиц. Размер наночастиц, согласно ПЭМ, составляет 60 ± 15 нм для $Ag@p(C_3H_6OH-B-St)$ и 65 ± 10 нм для $Ag@p(C_3H_6OH-B-Ol)$ (рисунок 7В,Г). Размер кристаллитов в данном случае варьируется от 13 до 29 нм. Данные композиты нестабильны и осаждаются в течение нескольких дней.

Каталитическая активность наноконкомпозитов исследовалась на примере модельной реакции восстановления п-нитрофенола боргидридом натрия. Композиты на основе супрамолекулярных наноконтейнеров показали лучшие каталитические характеристики по сравнению с полимерными (Таблица 2). Реакция восстановления в их присутствии протекает без индукционного периода, а наблюдаемая константа реакции больше, чем у композитов на основе полимерных наноконтейнеров. Такое поведение, главным образом, связано с лабильностью стабилизирующей оболочки, а также размером наночастиц.

Таблица 2. Кинетические параметры реакции восстановления п-нитрофенола боргидридом натрия как реакции псевдопервого порядка в присутствии каталитических композитов, $C(p\text{-нитрофенол}) = 0,1$ мМ, $C(NaBH_4) = 5$ мМ, $C(Ag^0) \approx 14$ мкМ, H_2O , $25^\circ C$.

	Индукционный период, сек	Константа скорости реакции, сек ⁻¹	Удельная мольная каталитическая активность, моль·сек ⁻¹
$Ag@p(C_3H_6OH-B-St)$	140	0,0036	184 615
$Ag@p(C_3H_6OH-B-Ol)$	210	0,0054	276 923
$Ag@C_{10}H_{21}RA$	0	0,0064	304 762
$Ag@C_{10}H_{19}RA$	0	0,0101	480 952
$Ag@FcRA$	0	0,0061	290 476

Для получения нанокомпозитов с наночастицами серебра было также предложено использование редокс-активного производного резорциарена с ферроценовыми группами на нижнем ободе (FcRA, рисунок 8А). Применение FcRA в качестве основы композитов позволяет избежать добавления восстановителя. При

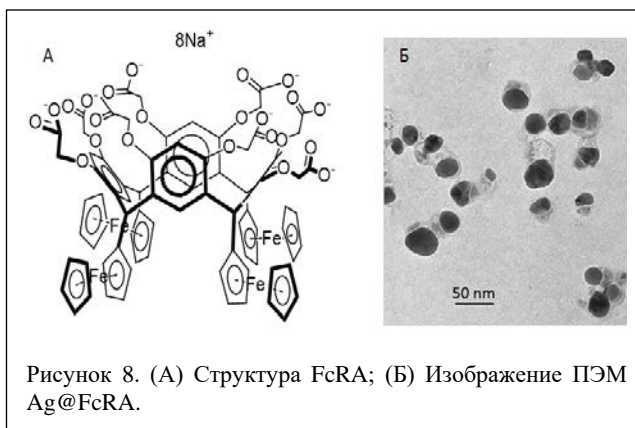


Рисунок 8. (А) Структура FcRA; (Б) Изображение ПЭМ Ag@FcRA.

этом образуются металлические наночастицы со средним размером около 25 нм, размер кристаллитов варьируется от 12 до 23 нм (Ag@FcRA) (рисунок 8Б). Полученные композиты также показали высокую каталитическую активность (Таблица 2). Реакция восстановления п-нитрофенола проходит без индукционного периода, как и в случае композитов на основе амфифильных резорциаренов.

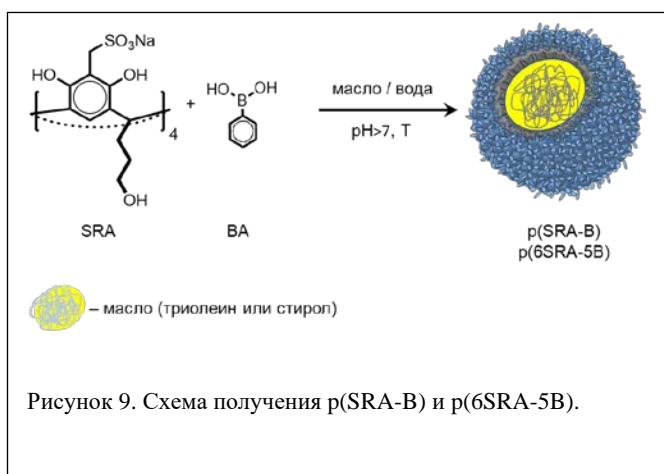
Полимерные наноконтейнеры для управляемого высвобождения лекарственных веществ

Ковалентно сшитые полимерные наноконтейнеры эффективно связывают гидрофильные и гидрофобные субстраты и могут быть использованы в качестве носителей для адресной доставки и стимул-управляемого высвобождения лекарственных веществ. Использование в качестве стимул-чувствительного фрагмента сложноэфирной боронатной связи, чувствительной к кислотности среды и содержанию глюкозы, открывает возможность создания контейнеров для доставки лекарственных веществ, высвобождающих субстрат при изменении эндогенных условий.

Полимерные наноконтейнеры на основе сульфатометиленового резорциарена

Производное резорциарена с сульфатометиленовыми группами на верхнем ободе (SRA, рисунок 1Б) было использовано для создания pH- и глюкоза-чувствительных наноконтейнеров для связывания и управляемого высвобождения субстратов (рисунок 9).

Синтез наноконтейнера (p(SRA-B)) проводили при pH 10,2 в присутствии 2,5



об.% стирола в качестве дисперсной фазы. Размер $p(SRA-B)$, вычисленный по данным АСМ, составляет 130 ± 20 нм (рисунок 10А). Гидродинамический диаметр чуть больше и равен 195 ± 5 нм (рисунок 10Б), молекулярная

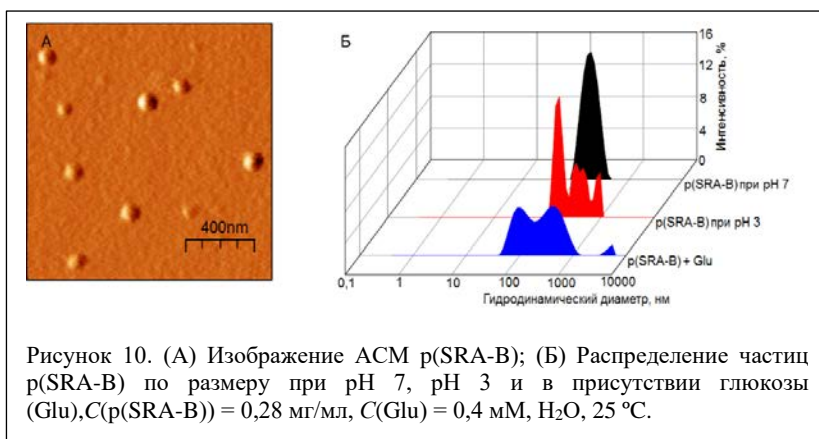


Рисунок 10. (А) Изображение АСМ $p(SRA-B)$; (Б) Распределение частиц $p(SRA-B)$ по размеру при pH 7, pH 3 и в присутствии глюкозы (Glu), $C(p(SRA-B)) = 0,28$ мг/мл, $C(Glu) = 0,4$ мМ, H_2O , $25^\circ C$.

масса – 1600 ± 90 кДа. Поверхность $p(SRA-B)$ отрицательно заряжена, значение дзета-потенциала составляет -50 мВ.

Сложноэфирная боронатная связь стабильна в щелочной и нейтральной средах, но распадается при понижении pH. По данным pH-метрического титрования показатель константы диссоциации ($pK_{дисс}$) боронатной связи $p(SRA-B)$ равен 4,9. Данные ДРС подтверждают распад наноконтейнера в кислой среде (рисунок 10Б).

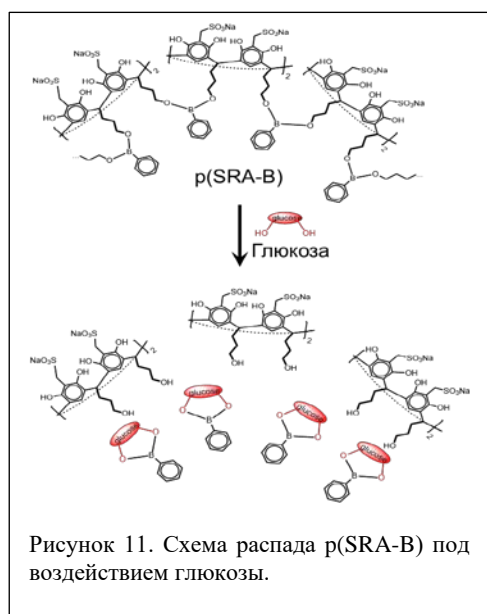


Рисунок 11. Схема распада $p(SRA-B)$ под воздействием глюкозы.

$p(SRA-B)$ распадается и при добавлении глюкозы (рисунок 10Б). Боронатная связь является обратимой, она может вступать в реакцию конкурентной переэтерификации с 1,2- и 1,3-дителиолами с образованием термодинамически более стабильных пяти- и шестичленных циклов. В результате глюкоза замещает резорцинол с образованием более стабильных эфиров с фенолбороновой кислотой (рисунок 11).

$p(SRA-B)$ был исследован в качестве наноконтейнера для хранения и pH- и глюкоза-контролируемого высвобождения субстратов. В качестве субстратов исследованы три красителя (Dye): пирен (Py), флуоресцеин (Fl) и пирен-1,3,6,8-тетрасульфат натрия (PTS). Эти красители отличаются между собой полярностью и применяются в качестве зондов для определения полярности среды. Для инкапсуляции красителей в наноконтейнер синтез $p(SRA-B)$ был произведен с добавлением красителей в водную фазу. После синтеза наноконтейнеры были очищены

диализом от несвязанного красителя. Эффективность связывания составила около 10 %. Характер спектров флуоресценции Dye@p(SRA-B) указывает на расположение всех красителей во внутренней гидрофобной области наноконтейнера (рисунок 12А-В). При уменьшении рН от 9 до 3 наноконтейнер распадается, что приводит к увеличению интенсивности флуоресценции PTS и Ру (рисунок 12А,Б), и изменению формы спектра Fl (рисунок 12В), связанных с переходом красителя из органической фазы.

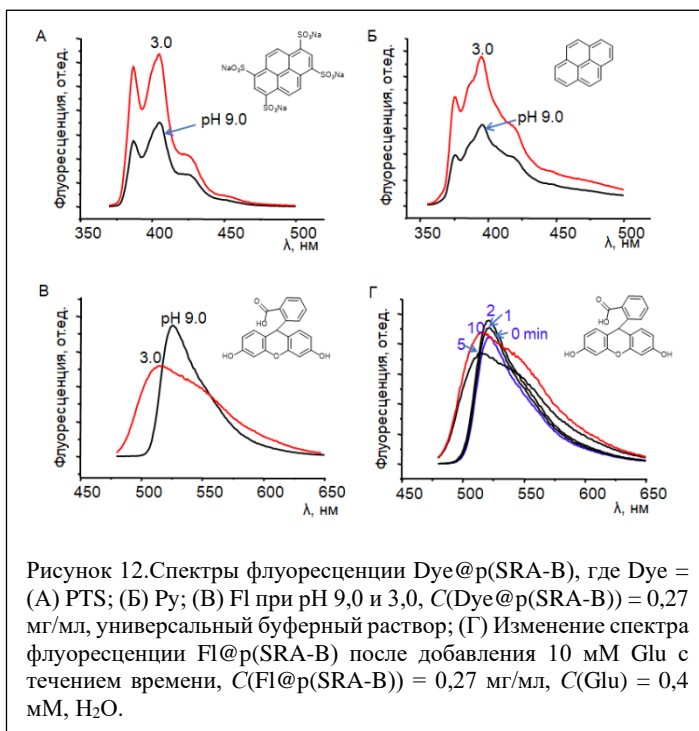


Рисунок 12. Спектры флуоресценции Dye@p(SRA-B), где Dye = (А) PTS; (Б) Ру; (В) Fl при рН 9,0 и 3,0, $C(\text{Dye}@p(\text{SRA-B})) = 0,27$ мг/мл, универсальный буферный раствор; (Г) Изменение спектра флуоресценции Fl@p(SRA-B) после добавления 10 мМ Glu с течением времени, $C(\text{Fl}@p(\text{SRA-B})) = 0,27$ мг/мл, $C(\text{Glu}) = 0,4$ мМ, H_2O .

Добавление глюкозы также вызывает распад контейнера с последующим высвобождением красителя, что продемонстрировано на примере Fl@p(SRA-B) (рисунок 12Г).

Чувствительность полученного наноконтейнера к глюкозе позволяет использовать его в качестве наноносителя для хранения и глюкоза-чувствительного высвобождения инсулина. Для этого были выбраны такие условия синтеза, при которых образующийся наноконтейнер стабилен при физиологически нормальном уровне глюкозы (Glu) (5 мМ) и распадается при увеличении концентрации Glu. Токсичный стирол был заменен на биосовместимый триолеин и подобрана оптимальная концентрация SRA и ВА, которая составила 6 мМ и 5 мМ, соответственно. Реакцию полимеризации проводили при 37 °С в фосфатном буфере с рН 8,4. В результате был выделен полимерный наноконтейнер p(6SRA-5B) размером 120 ± 10 нм, гидродинамическим диаметром 140 ± 8 нм и дзета-потенциалом -91 мВ. Молекулярная масса p(6SRA-5B) составила 1450 ± 200 кДа.

p(6SRA-5B) гемолитически не активен по отношению к клеткам крови человека. Гемолиз в его присутствии не превышает 14 % при концентрациях p(6SRA-5B) $0,1 \div 0,6$ мг/мл. p(6SRA-5B) также стабилен в плазме крови и не агрегирует с его компонентами. На графике распределения частиц по размеру (метод ДПС) наблюдаются как частицы плазмы, так и

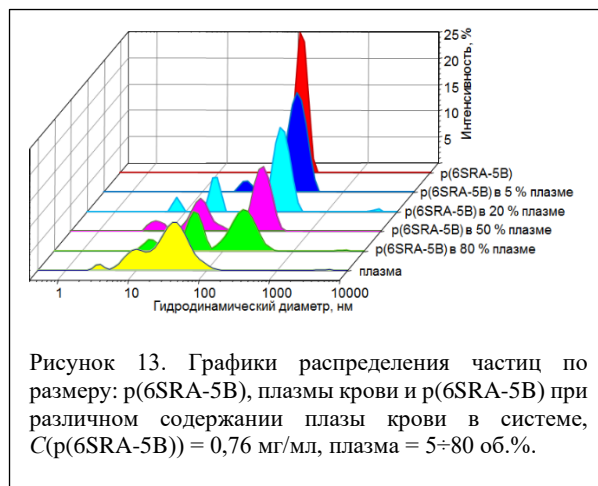
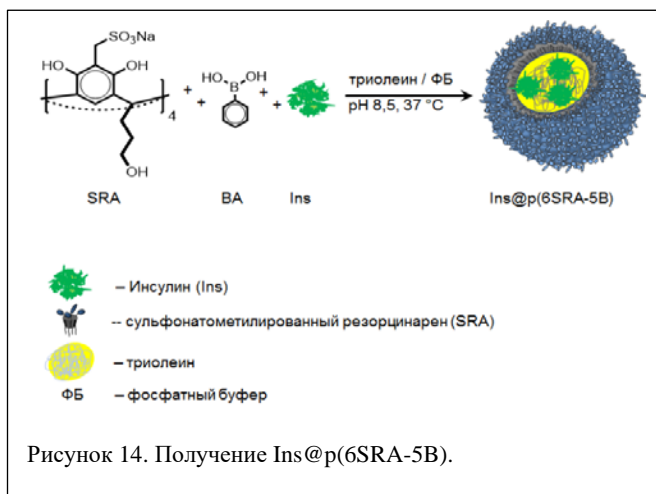


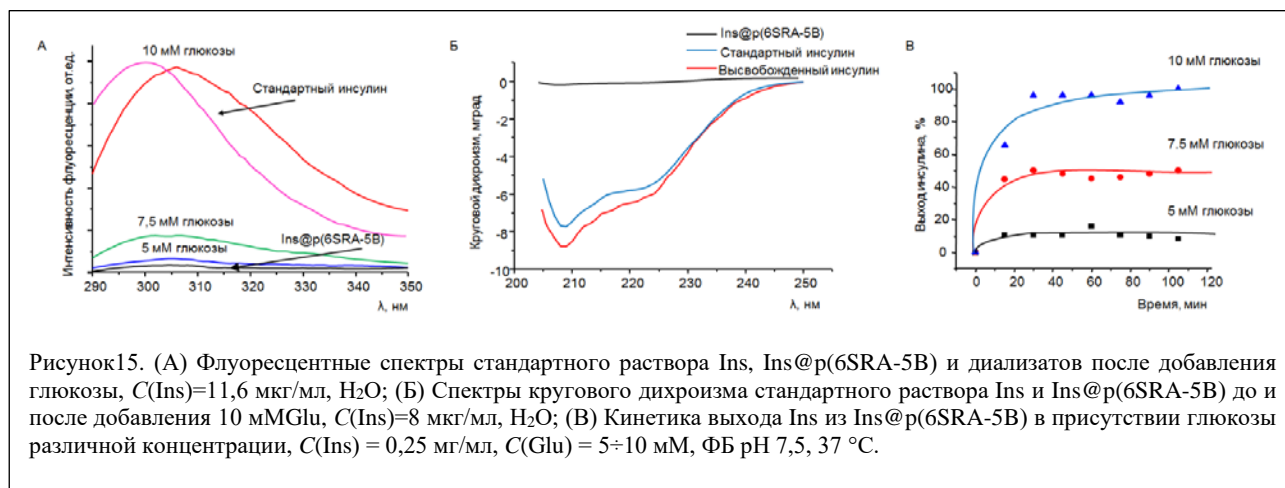
Рисунок 13. Графики распределения частиц по размеру: p(6SRA-5B), плазмы крови и p(6SRA-5B) при различном содержании плазмы крови в системе, $C(p(6SRA-5B)) = 0,76$ мг/мл, плазма = $5 \div 80$ об. %.

частицы p(6SRA-5B) того же размера, что и в водной среде (рисунок 13). Стабильность наночастиц в плазме крови способствует свободной циркуляции p(6SRA-5B) в кровеносной системе.

В наноконтейнер был успешно инкапсулирован инсулин (Ins@p(6SRA-5B), рисунок 14). Емкость инкапсуляции составила 47 %, а эффективность инкапсуляции – 69 %.



Инкапсуляция инсулина было подтверждена данными ЯМР-спектроскопии, флуоресценции и кругового дихроизма. Вследствие экранирования полимерной оболочки на спектрах флуоресценции и кругового дихроизма Ins@p(6SRA-5B) сигналы инсулина имеют слабую интенсивность, которая возрастает только после добавления глюкозы (рисунок 15А,Б). Выход инсулина в присутствии глюкозы происходит в течение 15-30 минут, при этом при добавлении 5 мМ глюкозы высвобождается всего 8 % инсулина, а при увеличении концентрации глюкозы до 7,5 и 10 мМ выход инсулина достигает 50 и 100 %, соответственно (рисунок 15В). Важным является сохранение конформации инсулина после инкапсуляции и последующего высвобождения из наноконтейнера. Спектр кругового дихроизма вышедшего инсулина совпадает со спектром исходного инсулина и имеет два минимума при 209 и 222 нм, что характерно для α-спиральной вторичной структуры инсулина (рисунок 15Б).



Таким образом, на основе SRA и BA получен глюкоза-чувствительный наноконтейнер p(6SRA-5B). При физиологически нормальном уровне глюкозы (5 мМ) из p(6SRA-5B) высвобождает менее 10 % инсулина, а при концентрации глюкозы 10 мМ происходит разрушение наноконтейнера и выход до 100 % инсулина. Кроме того, полученный контейнер безопасен для клеток крови и может свободно циркулировать в кровеносной системе.

Полученный контейнер может быть применен для доставки инсулина при повышенном уровне глюкозы в крови.

Полимерный наноконтейнер на основе N-метилглюкаминового резорцинарена

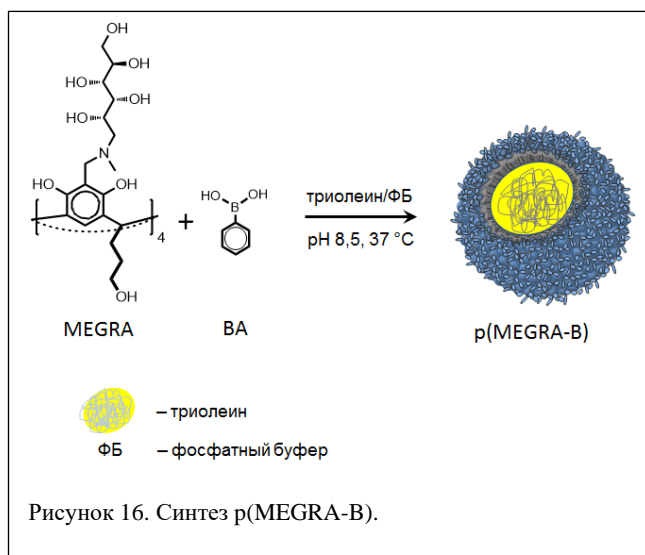
Резорцинарен с N-метилглюкаминовыми группами на верхнем ободе (MEGRA, рисунок 1B) был использован для создания pH-чувствительного полимерного наноконтейнера (MEGRA-B) для доставки лекарства доксорубицина (DOX) в раковые клетки (рисунок 16). DOX оказывает антимитотическое и антипролиферативное действие и широко используется в противоопухолевой терапии.

Однако он неизбирательно воздействует на все делящиеся клетки, что приводит к множеству побочных эффектов. Векторная доставка доксорубицина в раковые клетки необходима для уменьшения токсичности DOX по отношению к здоровым тканям и селективного концентрирования DOX в раковых клетках.

Одной из особенностей физиологии раковых клеток является поглощение

большого количества глюкозы в процессе метаболизма. Наличие глюкозосодержащих фрагментов на поверхности наноконтейнера позволяет использовать его для направленной доставки противораковых веществ в опухолевые клетки и ткани. Резорцинарен MEGRA декорирован по верхнему ободу аминоглюкозными фрагментами, и поэтому обладает большим потенциалом для применения в создании векторных носителей противораковых лекарств.

p(MEGRA-B) был получен в фосфатном буфере с pH 8,4 с использованием в качестве дисперсной фазы 2,5 об.% триолеина. Концентрация MEGRA и BA была 6 мМ и 5 мМ, соответственно. При таких концентрациях образуется наноконтейнер, который стабилен при нормальном уровне глюкозы в крови (5 мМ). По данным ПЭМ размер p(MEGRA-B) составляет 65 ± 10 нм (рисунок 17А,Б). Гидродинамический диаметр значительно больше и равен 160 ± 20 нм. Такая разница в размерах связана с образованием гидратной оболочки большого радиуса вокруг p(MEGRA-B) из-за склонности глюкаминовых групп к взаимодействию с молекулами воды. Молекулярная масса равна 3570 ± 250 кДа. Большая молекулярная масса, а также данные ^1H ЯМР спектроскопии показывают наличие большого количества триолеина в структуре полимерного контейнера. На спектре ^1H ЯМР наблюдаются интенсивные сигналы триолеина при 5,25, 3, 1,25 и 0,9 м.д.



Диссоциацию сложноэфирной боронатной связи исследовали рН-метрическим титрованием, согласно которому показатель константы диссоциации ($pK_{\text{дисс}}$) равен 6,0. Распад р(МЕГРА-В) в кислых средах подтверждается данными ДРС (рисунок 17В).

Наноконтейнер с инкапсулированным доксорубицином (DOX@р(МЕГРА-В)) был получен аналогично р(МЕГРА-В) при использовании в качестве дисперсной фазы раствор DOX в триолеине. Эффективность инкапсуляции $EE\%$ составила 38 %, а емкость инкапсуляции $LC\%$ - 5 % (при использовании 9,3 мг МЕГРА, 0,61 мг ВА и 1,32 мг DOX). На спектре испускания DOX@р(МЕГРА-В)

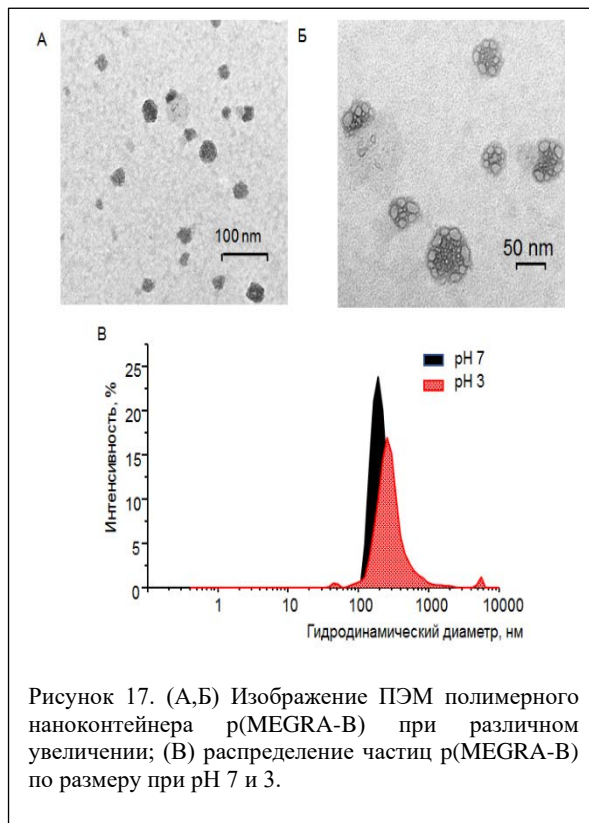


Рисунок 17. (А,Б) Изображение ПЭМ полимерного наноконтейнера р(МЕГРА-В) при различном увеличении; (В) распределение частиц р(МЕГРА-В) по размеру при рН 7 и 3.

наблюдаются два пика при 560 и 595 нм. При этом для несвязанного DOX соотношение интенсивностей пиков при 595 и 560 нм намного выше, чем для DOX@р(МЕГРА-В). Таким образом, DOX в полимерном наноконтейнере находится в органической триолеиновой фазе. Зеркальная картина наблюдается и для спектров возбуждения. Если на спектре возбуждения свободного DOX присутствует широкая полоса испускания от 400 до 580 нм, то на спектре DOX@р(МЕГРА-В)

проявляются два выраженных пика при 500 и 540 нм (рисунок 18А). При этом присутствие МЕГРА не влияет на форму люминесцентных спектров доксорубицина, но понижает их интенсивность из-за взаимодействия с аминокеттогруппами (рисунок 18Б).

При уменьшении рН происходит диссоциация боронатной эфирной связи и высвобождение DOX. При

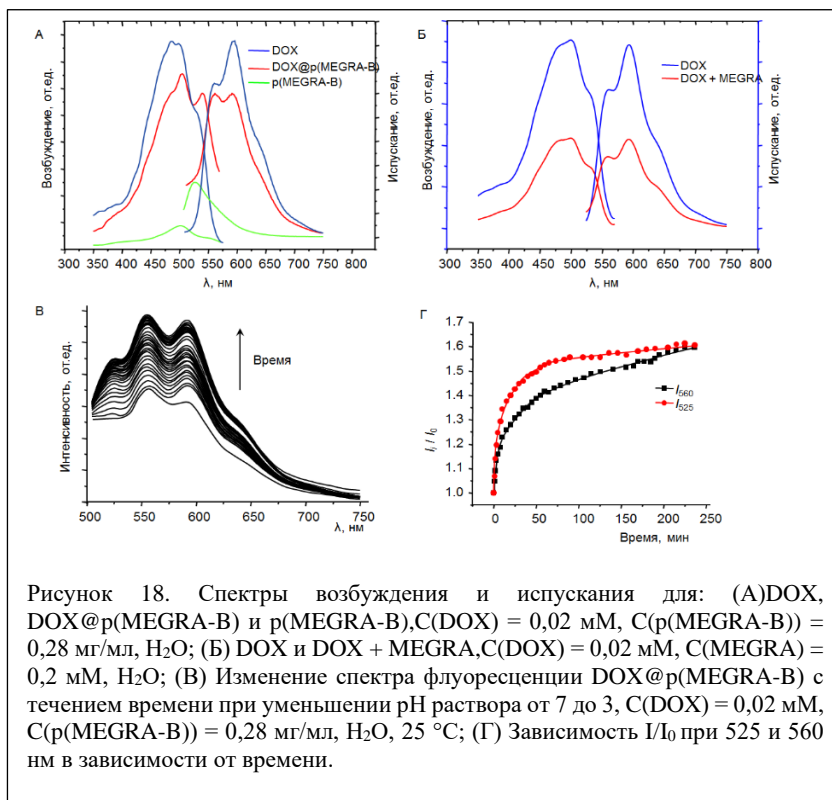
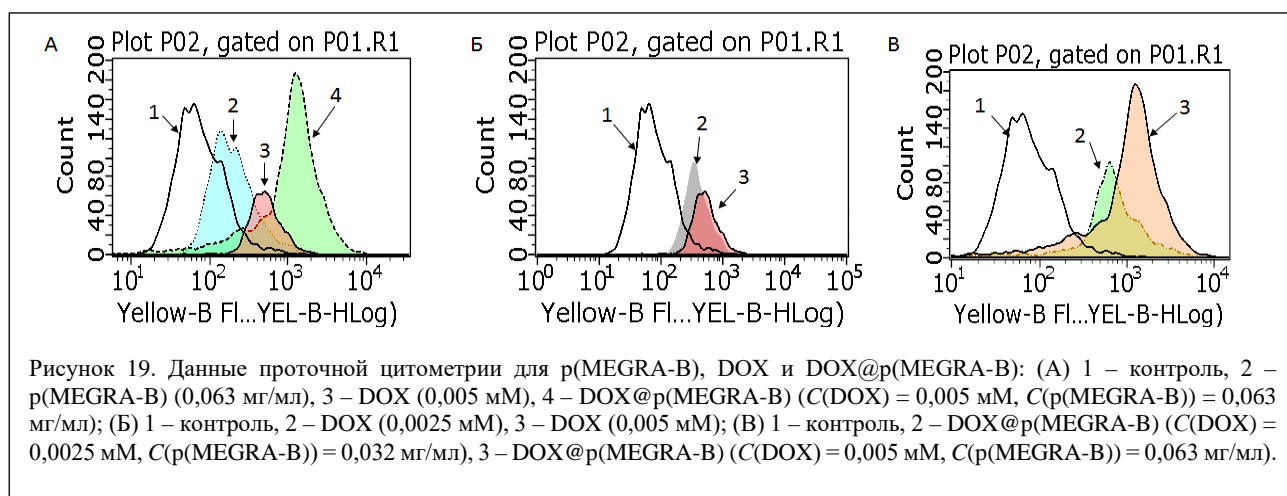


Рисунок 18. Спектры возбуждения и испускания для: (А) DOX, DOX@р(МЕГРА-В) и р(МЕГРА-В), $C(\text{DOX}) = 0,02 \text{ мМ}$, $C(\text{р(МЕГРА-В)}) = 0,28 \text{ мг/мл}$, H_2O ; (Б) DOX и DOX + МЕГРА, $C(\text{DOX}) = 0,02 \text{ мМ}$, $C(\text{МЕГРА}) = 0,2 \text{ мМ}$, H_2O ; (В) Изменение спектра флуоресценции DOX@р(МЕГРА-В) с течением времени при уменьшении рН раствора от 7 до 3, $C(\text{DOX}) = 0,02 \text{ мМ}$, $C(\text{р(МЕГРА-В)}) = 0,28 \text{ мг/мл}$, H_2O , $25 \text{ }^\circ\text{C}$; (Г) Зависимость I/I_0 при 525 и 560 нм в зависимости от времени.

этом возрастает интенсивность испускания при 525, 560 и 595 нм. Увеличение отношения интенсивностей полос при 595 и 560 нм показывают переход DOX из органической фазы в водную при разрушении наноконтейнера (рисунок 18В, Г). Возрастание интенсивности испускания при 525 нм связано с образованием в системе свободного резорцинарина, интенсивность испускания которого в 1,5 раза больше по сравнению с р(MEGRA-B).

Для оценки клеточного проникновения р(MEGRA-B), а также инкапсулированного и свободного DOX использовали метод проточной цитометрии, в которой определяли интенсивность флуоресценции раковых клеток М-Нела после инкубации в растворах р(MEGRA-B), DOX и DOX@р(MEGRA-B). Результаты показали, что р(MEGRA-B) способен проникать в раковые клетки. Флуоресценция клеток после инкубации значительно возрастает, несмотря на низкую флуоресценцию самих частиц р(MEGRA-B) (рисунок 19А). Клетки, обработанные DOX@р(MEGRA-B), демонстрируют более сильную флуоресценцию, по сравнению с свободным DOX, что свидетельствует о лучшем проникновении связанного доксорубина в клетки, по сравнению со свободным. При этом четырехкратное увеличение клеточного поглощения DOX@р(MEGRA-B) при увеличении концентрации в два раза указывает на эндоцитоз как наиболее вероятный путь клеточного поглощения (рисунок 19Б,В).

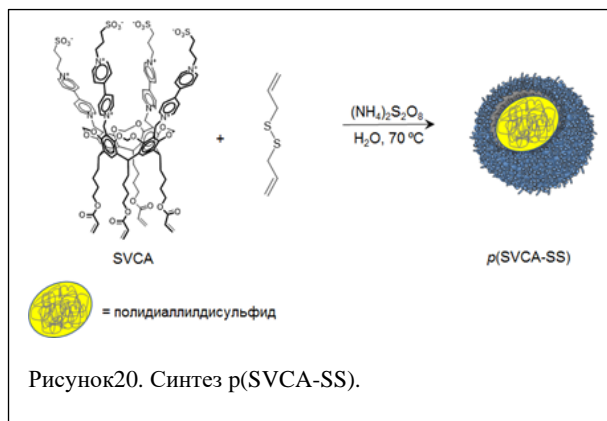


Включение DOX в состав полимерных наночастиц увеличивает его токсичность для здоровых клеток печени. Кроме того, полученный наноконтейнер DOX@р(MEGRA-B) не обладает селективностью и показывает одинаковую цитотоксичность по отношению к здоровым и раковым клеткам. В обоих случаях IC₅₀ DOX, инкапсулированного в полимерный наноконтейнер, составляет 0,003 мМ, при IC₅₀ свободного DOX 0,004 мМ по отношению к клеткам М-Нела и 0,006 мМ – к клеткам печени. Сам р(MEGRA-B) не обладает цитотоксичностью. IC₅₀ для р(MEGRA-B) выше 0,19 мг/мл. Контейнер также гемолитически неактивен. Его гемолитическая активность не превышает 0,2 % в пределах используемых концентраций.

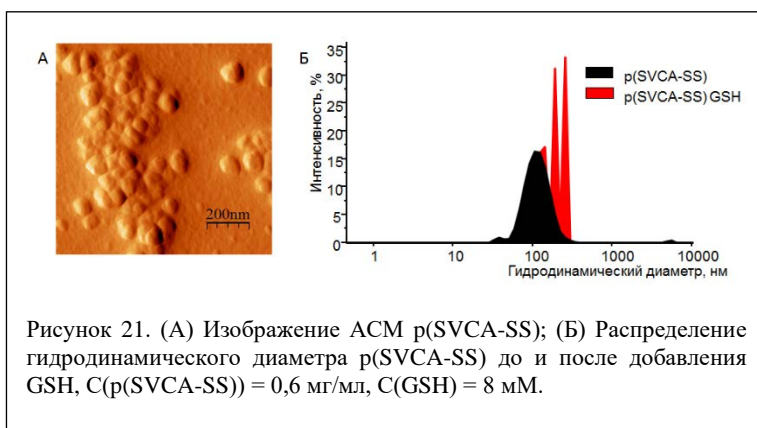
Таким образом, получен полимерный наноконтейнер р(МЕГРА-В) для доставки лекарственного средства доксорубицина в раковые клетки. Результаты показали, что р(МЕГРА-В) стабилен при нормальном рН, а выход лекарства осуществляется при пониженных рН. Наноконтейнер, декорированный глюкозосодержащими фрагментами, способствует улучшенному проникновению лекарства внутрь клетки за счет эндоцитоза.

Полимерная наносфера на основе сульфатопропил виологен кавитанда (р(SVCA-SS))

Для создания редокс-чувствительной полимерной наносферы р(SVCA-SS) был использован метод микроэмульсионной полимеризации сульфатпропил виологен кавитанда (SVCA, 2,5 мМ) (рисунок 1Г) с диаллилдисульфидом (SS, 1,5 об.%) в воде (рисунок 20). В результате образуются наносферы размером 90 ± 10 нм (рисунок 21А) и гидродинамическим диаметром 112 ± 5 нм (рисунок 21Б). Молекулярная масса составляет 1180 ± 30 кДа. Дзета-потенциал наносферы равен +40 мВ, что свидетельствует о коллоидной стабильности наносферы в воде.



При использовании виологенкавитанда образуются многозарядные носители, что важно для эффективного взаимодействия с поверхностью клеток. Виологен является известным акцептором, который взаимодействует с рецепторами клеток и протеинами.



Такие свойства виологеновой группы позволяет использовать полученный наноконтейнер р(SVCA-SS) для улучшения прохождения лекарственных средств через клеточную мембрану. При этом сульфатопропильный заместитель уменьшает токсичность виологена. Ядро полимерной сферы р(SVCA-SS) состоит из дисульфидных связей, чувствительных к восстановительной среде, особенно к действию глутатиона (GSH), концентрация которого в раковых клетках (8 мМ) в 1000 раз больше, чем в нормальных (8 мкМ). р(SVCA-SS) нетоксичен в диапазоне используемых концентраций (0,2-1,9 мг/мл). Гемолиз в его присутствии не превышает 4 %. Жизнеспособность клеток эмбриона человека WI-38 VA 13 subline 2R больше 60 % даже при высокой концентрации р(SVCA-SS) – 2,08 мг/мл.

В структуру полимерной наносферы был инкапсулирован доксорубицин (DOX@p(SVCA-SS)). Для этого синтез наносферы был произведен в присутствии DOX.

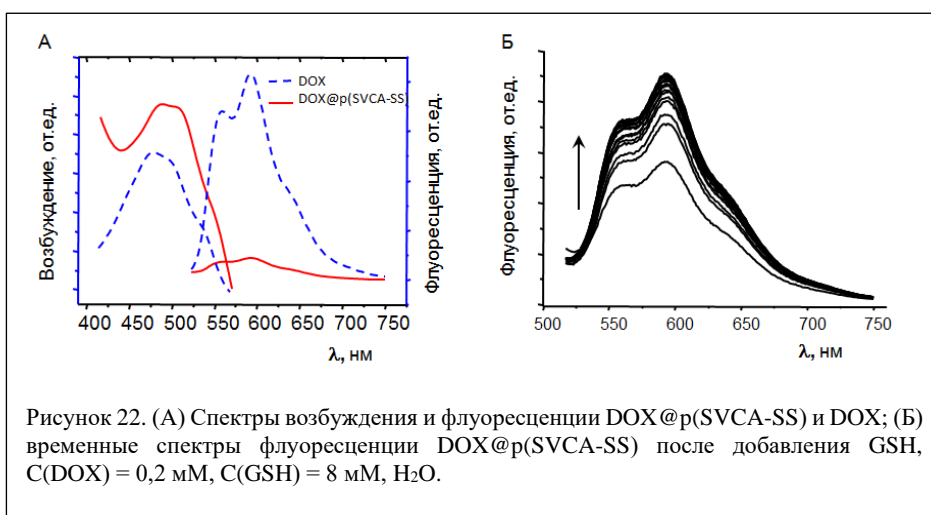


Рисунок 22. (А) Спектры возбуждения и флуоресценции DOX@p(SVCA-SS) и DOX; (Б) временные спектры флуоресценции DOX@p(SVCA-SS) после добавления GSH, C(DOX) = 0,2 мМ, C(GSH) = 8 мМ, H₂O.

Эффективность инкапсуляции *EE%* составила 26 %, а емкость – 2,34 %. Спектр возбуждения DOX@p(SVCA-SS) по форме совпадает со спектром свободного DOX (рисунок 22А). При этом интенсивность испускания связанного DOX в восемь раз ниже по сравнению со свободным. Низкая интенсивность может быть следствием нескольких причин: самотушения из-за высокой концентрации DOX, находящегося внутри ядра, или тушения виологеновыми фрагментами, при расположении DOX на поверхности наносфер. Тем не менее, при добавлении GSH (8 мМ) наблюдается увеличение флуоресценции DOX, что указывает на его выход из ограниченного пространства в раствор после восстановления наносферы (рисунок 22Б).

Инкапсуляция DOX в структуру полимерного наноконтейнера не влияет на его цитотоксичность. IC₅₀ DOX@p(SVCA-SS) по отношению к здоровым клеткам печени и раковым клеткам M-Hela составляет 0,003 мМ по концентрации DOX. Свободный DOX в данном эксперименте показал цитотоксичность 0,003 мМ по отношению здоровым клеткам печени и 0,002 мМ к раковым клеткам M-Hela. Инкапсуляция DOX в наноконтейнер улучшает проникновение DOX в раковые клетки M-Hela, как видно из

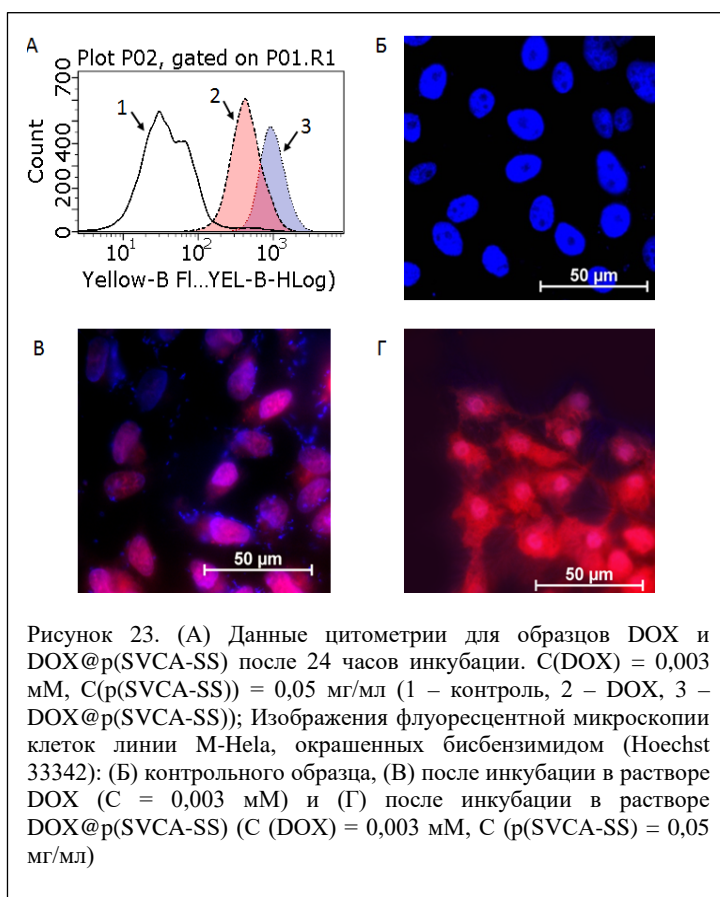


Рисунок 23. (А) Данные цитометрии для образцов DOX и DOX@p(SVCA-SS) после 24 часов инкубации. C(DOX) = 0,003 мМ, C(p(SVCA-SS)) = 0,05 мг/мл (1 – контроль, 2 – DOX, 3 – DOX@p(SVCA-SS)); Изображения флуоресцентной микроскопии клеток линии M-Hela, окрашенных бисбензимидазом (Hoechst 33342): (Б) контрольного образца, (В) после инкубации в растворе DOX (C = 0,003 мМ) и (Г) после инкубации в растворе DOX@p(SVCA-SS) (C(DOX) = 0,003 мМ, C(p(SVCA-SS)) = 0,05 мг/мл)

данных проточной цитометрии (рисунок 23А). Внутриклеточная концентрация DOX

увеличилась практически в 4-5 раз после воздействия на клетки DOX@p(SVCA-SS), по сравнению с обработкой клеток свободным DOX. Для наблюдения морфологических изменений в клетках M-Hela использовали флуоресцентную микроскопию с использованием клеток, ядро которых окрашено бисбензимином (Hoechst 33342). Свободный DOX локализуется, как и ожидаемо, в ядре раковых клеток (рисунок 23B). Хотя границы ядра клеток размыты, что говорит о их частичном повреждении, существенных морфологических изменений в клетках после 24 обработки DOX не обнаружено. Напротив, после обработки клеток инкапсулированным доксорубицином DOX@p(SVCA-SS) морфологические изменения значительны. Как видно из микроскопических данных ядро клеток полностью разрушено, а бисбензимином и DOX распределены по всей цитоплазме клеток (рисунок 23Г). Полученные результаты отчетливо демонстрируют, что p(SCVA-SS) не только улучшает проникновение DOX в клетки, но и индуцирует разрушение ядра клеток M-Hela.

Таким образом, получен редокс-управляемый наноконтейнер для доставки доксорубицина. p(SCVA-SS) показывает хорошую биосовместимость. Он не токсичен, и гемолитически неактивен. p(SCVA-SS) содержит гидрофобное ядро, чувствительное на действие восстановителя глутатиона. Наноконтейнер был успешно применен для связывания доксорубицина, и показано, что в присутствии глутатиона контейнер разрушается и лекарство выходит из полости контейнера. При этом включение доксорубицина в структуру наноконтейнера улучшает его противоопухолевую активность и способствует разрушению ядра раковых клеток.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Установлены преимущества полимерных наноконтейнеров на основе карбоксилатных производных резорцинарина в связывании органических субстратов, по сравнению с их супрамолекулярными аналогами. Показано, что при высоких концентрациях как полимерные, так и супрамолекулярные наноконтейнеры являются эффективными системами для инкапсуляции гидрофобных субстратов. При низких концентрациях полимерные наносферы эффективны в инкапсуляции гидрофобных субстратов, в то время как полимерные нанокапсулы действенны в связывании гидрофильных субстратов.
2. Созданы композиционные наноматериалы на основе наночастиц серебра и наноконтейнеров, состоящих из карбоксилатных производных резорцинаринов. Композиты на основе супрамолекулярных контейнеров демонстрируют высокую стабильность и каталитическую активность, по сравнению с полимерными аналогами. Реакция восстановления пара-нитрофенола в присутствии супрамолекулярных контейнеров протекает

без индукционного периода, а наблюдаемая константа реакции больше, чем у композитов на основе полимерных наноконтейнеров.

3. Получены рН- и глюкоза-управляемые полимерные наноконтейнеры на основе сульфатометиленового резорцинарена и фенолбороновой кислоты. Показана их высокая эффективность в управляемом высвобождении органических гидрофобных и гидрофильных субстратов, в том числе инсулина при повышенной концентрации глюкозы в среде. При физиологической концентрации глюкозы 5 мМ высвобождается менее 10% инсулина, а при концентрации глюкозы 10 мМ происходит разрушение наноконтейнера и выход до 100% инсулина.

4. Для доставки лекарственного средства доксорубицина в раковые клетки линии M-Hela созданы нетоксичные гемолитически неактивные полимерные наноконтейнеры: редокс-управляемая наносфера р(SVCA-SS) на основе сульфатпропил виологен кавитанда и рН-чувствительный полимерный наноконтейнер р(MEGRA-B) на основе N-метилглюкаминового производного резорцинарена и фенолбороновой кислоты. Установлено, что р(SVCA-SS) разрушается в присутствии глутатиона, что приводит к выходу доксорубицина из его полости. Наноконтейнер р(MEGRA-B) стабилен при физиологических значениях рН, а выход лекарства осуществляется при пониженных значениях рН.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

Статьи:

1. Sergeeva, T.Yu. A glucose-responsive polymer nanocarrier based on sulfonated resorcinarene for controlled insulin delivery / T.Yu. Sergeeva, R.K. Mukhitova, I.R. Nizameev, M.K. Kadirov, A.S. Sapunova, A.D. Voloshina, T.A. Mukhametzyanov, A.Y. Ziganshina, I.S. Antipin // *ChemPlusChem*. – 2019. – 84. – 1560-1566.
2. Antipin, I. Design of molecular carriers based on sulfonated viologen cavitand for redox-induced substrate delivery / I. Antipin, P. Klypina, T. Sergeeva, A. Ziganshina, A. Sapunova, A. Voloshina // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2019. – 49 (S1). – 160.
3. Antipin, I. Glucose responsive polymeric nanocontainers for insulin delivery / I. Antipin, A. Ziganshina, T. Sergeeva, R. Mukhitova, I. Nizameev, M. Kadirov, A. Voloshina, V. Zobov // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2018. – 48 (Suppl. 1). – 159.
4. Sergeeva, T.Yu. Closed polymer containers based on phenylboronic esters of resorcinarenes / T.Yu. Sergeeva, R.K. Mukhitova, I.R. Nizameev, M.K. Kadirov, P.D. Klypina, A.Y. Ziganshina, A.I. Konovalov // *Beilstein J. Nanotechnol.* – 2018. – 9. – 1594–1601.
5. Sergeeva, T.Yu. Application of ferrocene-resorcinarene in silver nanoparticle synthesis / T.Yu. Sergeeva, A.I. Samigullina, A.T. Gubaidullin, I.R. Nizameev, M.K. Kadirov, R.K.

- Mukhitova, A.Y. Ziganshina and A.I. Konovalov // RSC Adv. – 2016. – V.6 – P. 87128–87133.
6. Сергеева, Т.Ю. Применение октакарбоксилата тетраферроцен каликс[4]резорцина в синтезе серебряных наночастиц / Т.Ю. Сергеева, Э.Д. Султанова, Р.К. Мухитова, И.Р. Низамеев, М.К. Кадилов, А.Ю. Зиганшина, А.И. Коновалов // Изв. Уф. ИЦРАН. – 2014. – №3. – С. 94-97.
 7. Korshin, D.E. Electroswitchable self-assembly of tetraferrocene-resorcinarene / D.E. Korshin, N.V. Nastapova, S.V. Kharlamov, G.R. Nasybullina, T.Yu. Sergeeva, E.G. Krasnova, E.D. Sultanova, R.K. Mukhitova, Sh.K. Latypov, V.V. Yanilkin, A.Yu. Ziganshina and A.I. Konovalov // Mendeleev Commun. – 2013. – V.23. – P.71–73.

Тезисы 27 докладов российских и международных конференций, в том числе:

1. Сергеева, Т.Ю. Получение серебряных наночастиц с использованием октакарбоксилата тетраферроценакаликс[4]резорцина / Т.Ю. Сергеева, Э.Д. Султанова, И.Р. Низамеев, М.К. Кадилов, Р.К. Мухитова, А.Ю. Зиганшина, А.И. Коновалов // Структура и динамика молекулярных систем: сборник тезисов докладов и сообщений на XXI всероссийской конференции. – Уфа. – 2014. – С.104.
2. Sergeeva, T.Yu. Resorcinarenes as stabilizers of silver nanoparticles / T.Yu. Sergeeva, R.K. Mukhitova, I.R. Nizameev, M.K. Kadirov, A.Y. Ziganshina, A.I. Konovalov // IX International conference of young scientists on chemistry «MENDELEEV 2015»: Book of abstracts. – Saint Petersburg. – 2015. – P.121.
3. Sergeeva, T.Yu. Application of sodium octacarboxylate resorcinarenes in synthesis of silver nanoparticles / T.Yu. Sergeeva, E.D. Sultanova, R.K. Mukhitova, I.R. Nizameev, M.K. Kadirov, A.Y. Ziganshina, A.I. Konovalov // XII European Congress on Catalysis “Catalysis: Balancing the use of fossil and renewable resources”: scientific program, short abstracts. – Novosibirsk. – 2015. – P.358.
4. Sergeeva, T.Yu. pH- and glucose sensitive polymeric nanocontainers based on a sulfonated resorcinarene / T.Yu. Sergeeva, I.R. Nizameev, M.K. Kadirov, R.K. Mukhitova, A.Y. Ziganshina, A.I. Konovalov // XVIth International seminar on inclusion compounds (ISIC 16) and 3 Youth school on supramolecular and coordination chemistry (Kazan, 2017): book of abstracts. – Kazan. – 2017. – P.133.
5. Сергеева, Т.Ю. Синтез полимерных наноконтейнеров на основе резорцинаренов для управляемого высвобождения субстратов / Т.Ю. Сергеева, П.Д. Клыпина, Р.К. Мухитова, И.Р. Низамеев, М.К. Кадилов, А.Ю. Зиганшина, А.И. Коновалов // VII Всероссийская Каргинская конференция «Полимеры-2017»: сборник тезисов. – Москва. – 2017. – С.244.

6. Сергеева, Т.Ю. Полимерные наноконтейнеры на основе сульфонатного резорцинарена для pH- и глюкоза контролируемого высвобождения субстрата / Т.Ю. Сергеева, Р.К. Мухитова, А.Д. Волошина, В.В. Зобов, А.Ю. Зиганшина, А.И. Коновалов // XX молодежная школа-конференция по органической химии: тезисы докладов. – Казань. – 2017. – С.202.
7. Sergeeva, T.Yu. pH- and glucose sensitive polymeric nanocontainers for controlled substrate release / T.Yu. Sergeeva, I.R. Nizameev, M.K. Kadirov, A.S. Strobykina, A.D. Voloshina, R.K. Mukhitova, A.Y. Ziganshina, A.I. Konovalov // First Russian-Chinese Workshop on Organic and Supramolecular Chemistry devoted to the 150th anniversary of D.I. Mendeleev Russian Chemical Society (RCWOSC-1): book of Abstracts. – Kazan. – 2018. – P.115.
8. Sergeeva, T.Yu. Supramolecular and polymeric nanostructures based on carboxylate derivatives of resorcinarenes / T.Yu. Sergeeva, R.K. Mukhitova, A.I. Samigullina, A.T. Gubaidullin, I.R. Nizameev, K.V. Kholin, M.K. Kadirov, A.Y. Ziganshina, A.I. Konovalov // Markovnikov Congress on Organic Chemistry: book of abstracts. – Moscow. – 2019. – P. 207.
9. Сергеева, Т.Ю. Полимерные наноконтейнеры на основе резорцинаренов для управляемой доставки лекарственных веществ / Т.Ю. Сергеева, И.Р. Низамеев, М.К. Кадилов, А.С. Сапунова, А.Д. Волошина, Р.К. Мухитова, А.Ю. Зиганшина, А.И. Коновалов // Органические и гибридные наноматериалы: 7 всероссийская школа-конференция молодых ученых. – Иваново. – 2019. – С.158.