

Амфифильное макроциклическое производное пиримидина: самоорганизация, солюбилизация, взаимодействие с декамером ДНК

Д. Р. Габдрахманов,[@] Д. А. Самаркина, В. Э. Семенов, Л. Ф. Сайфина, Л. Я. Захарова

Посвящается академику Российской академии наук А. Ю. Цивадзе в связи с его 75-летием

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, 420088 Казань, Россия

[@]E-mail: Nemez1988@yandex.ru

С применением комплекса физико-химических методов (тензиометрия, кондуктометрия, динамическое и электрофоретическое рассеяние света, флуориметрия, спектрофотометрия) изучена агрегирующая способность и функциональная активность (солюбилизирующая способность, комплексообразование с декамером ДНК) дикаationного амфифильного пиримидинофана. Установлено, что протяженность и степень насыщенности гидрофобного радикала в урациловом фрагменте не оказывает влияния на величину критической концентрации агрегации (ККА) пиримидинофана в водных растворах. Обнаружено существование выше ККА двух типов агрегатов с различной солюбилизирующей способностью, размер которых составляет ~100 нм, а дзета-потенциал – от +40 до +80 мВ. Показан неклассический механизм связывания пиримидинофана с декамером ДНК, вероятно, за счет реализации кооперативных взаимодействий гидрофобных доменов и минорного вклада электростатических взаимодействий.

Ключевые слова: Пиримидинофан, агрегация, солюбилизация, декамер ДНК.

Amphiphilic Macrocyclic Derivative of Pyrimidine: Self-Assembly, Solubilization and Interaction with DNA Decamer

Dinar R. Gabdrakhmanov,[@] Darya A. Samarkina, Vyacheslav E. Semenov, Lilya F. Saifina, and Lucia Ya. Zakharova

A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, 420088 Kazan, Russian Federation

[@]Corresponding author E-mail: Nemez1988@yandex.ru

Using the set of physico-chemical methods (tensiometry (ring detachment method), conductometry, dynamic and electrophoretic light scattering, fluorescence spectroscopy and spectrophotometry) aggregation behavior and functional activity (solubilizing activity, complexation with DNA decamer) of dicationic pyrimidinophane bearing allyl fragment have been investigated. Critical aggregation concentration (cac) values determined by tensiometry and conductometry techniques correspond to 1 mM and 3 mM. Mismatches in the data obtained using two different methods could be explained by difference in their sensitivity. Obtained cac value coincides with that of earlier studied pyrimidinophane bearing n-decyl hydrophobic residues. This is the evidence of insignificant effect of the size of macrocycle and the nature of hydrophobic radical in pyrimidinic moiety on aggregation behavior of pyrimidinophanes, which aggregation behavior is mainly driven by the presence of intra- and intermolecular spacers between macrocycles. Solubilizing activity of amphiphilic pyrimidinophane toward hydrophobic azodye Orange OT, which has a band in electronic absorption spectrum with the maximum at 495 nm, has been examined by spectrophotometry technique.

The presence of two aggregate types beyond cac with various solubilization power has been established: the first one corresponds to initiation of aggregates formation, while the second one reflects their morphological rearrangement. Possible reason of similar phenomenon is intermolecular π -stacking interactions of pyrimidinic moieties leading to the growth of aggregates. Calculated values of solubilizing power and aggregation numbers (by Schott technique) indicate on the fact, that the growth of aggregates is accompanied by loosening of pyrimidinophane molecules packing. As a result, aggregates are unable to withhold former amount of Orange OT. Using dynamic light scattering technique the size of pyrimidinophane aggregates in aqueous solutions has been estimated. Hydrodynamic diameter of associates formed was approximately 100 nm in the whole concentration range studied. However, additional minor peaks with hydrodynamic diameter ca. 300 nm appeared in concentrated solutions of pyrimidinophane. Similar size of particles in the system corresponds, to the best of our knowledge, to formation of layered or stacking aggregates (open mode of association). Data obtained by electrophoretic light scattering showed gradual increase of zeta potential values from +40 to +80 mV. Similar behavior is typical for cationic surfactants and reflects the growth of aggregates size. For the estimation of binding capability of pyrimidinophane with DNA decamer (oligonucleotide) investigation of the size of mixed complexes (lipoplexes), its charge characteristics and binding degree between components have been involved. Estimation of particles size in pyrimidinophane/oligonucleotide binary system at various amount of macrocycle exhibited the formation of lipoplexes with mean hydrodynamic diameter in the range from 50 nm to 200 nm. This is in accordance with biotechnological requirements for similar complexes (hydrodynamic diameter must be less or equal to 200 nm for prolonged circulation in bloodstream). Electrophoretic titration of oligonucleotide solution by pyrimidinophane makes it possible to demonstrate inability of macrocyclic compound to compensate the negative charge of oligonucleotide. Steric hindrances for the localization of onium center in the area of negatively charged oligonucleotide phosphate groups could be considered as a cause of this phenomenon. Fluorescence analysis of ethidium bromide exclusion assay indicates on relatively high fraction of oligonucleotide bound with pyrimidinophane (maximum 90 %). Probably, in the case of this pyrimidinophane unconventional mechanism of binding with oligonucleotide is realized (interaction between hydrophobic domains of oligonucleotide and pyrimidinophane with minor contribution of electrostatic interactions).

Keywords: Pyrimidinophane, aggregation, solubilization, DNA decamer.

Введение

Одним из перспективных направлений супрамолекулярной химии в настоящее время является разработка композиций на основе макроциклических соединений амфифильной природы. Вероятно, наиболее изученными представителями этого класса являются гидрофобизированные каликс[4]арены. В частности, активно изучаются циклофаны, к нижнему ободу которых ковалентно присоединены *n*-алкильные заместители различной протяженности.^[1-3] В зависимости от дизайна макроциклической платформы каликс[4]аренов можно получать эффективные агенты для связывания флуоресцентных красителей (перспективные флуоресцентные сенсоры),^[1] аминокислот,^[2] ряда гидрофобных лекарственных препаратов – производных органических карбоновых кислот,^[3] новые перспективные носители лекарственных препаратов – твердые липидные частицы.^[4] Отдельного упоминания заслуживают тиакаликс[4]арены, функционализация которых углеводородными радикалами различной длины способна придавать композициям на их основе амфифильный характер, обуславливающий широкий спектр практически полезных свойств: возможность связываться с ионами и органическими субстратами, способность к самоассоциации на межфазных границах и иммобилизации на твердых носителях.^[5] К другому типу амфифильных макроциклических соединений, можно отнести производные порфирина. В частности, описано получение на основе амфифильных порфиринов композиций, обладающих потенциалом применения в фотодинамической терапии,^[6] а также в качестве

высокочувствительных химических сенсоров для обнаружения аммиака и диоксида азота.^[7] Третий тип амфифильных макроциклов составляют амфифильные циклодекстрины, которые позиционируются как эффективные системы доставки противораковых препаратов, генов и полипептидов.^[8-10] Кроме этого, ведутся разработки новых типов амфифильных макроциклических соединений разнообразной архитектуры, обладающих такими практически полезными свойствами, как фотоперключаемая^[11] и *pH*-перключаемая^[12] агрегирующая способность, жидко-кристаллические свойства,^[13] возможность применения в качестве биовизуализаторов.^[14] Работы нашего авторского коллектива посвящены систематическому исследованию новых типов амфифилов на макроциклической платформе, содержащих в своей структуре пиримидиновый фрагмент – пиримидинофанов. В наших ранних работах было показано, что пиримидинофаны обладают рядом уникальных особенностей, в частности, способны к концентрационно зависимому гелеобразованию^[15] и являются субстрат-специфичными катализаторами расщепления экотоксикантов различной гидрофобности.^[16] Поэтому их дальнейшая модификация и изучение функциональной активности представляет интерес и является актуальным. В рамках данной работы, продолжающей цикл исследований агрегационных характеристик и функциональной активности пиримидинсодержащих ПАВ,^[17-23] сформированы и изучены супрамолекулярные системы на основе макроциклического пиримидинсодержащего амфифила, в составе которого имеется аллильный заместитель (Рисунок 1а, ПФ-1). Полученные характеристики для ПФ-1 были сравнены

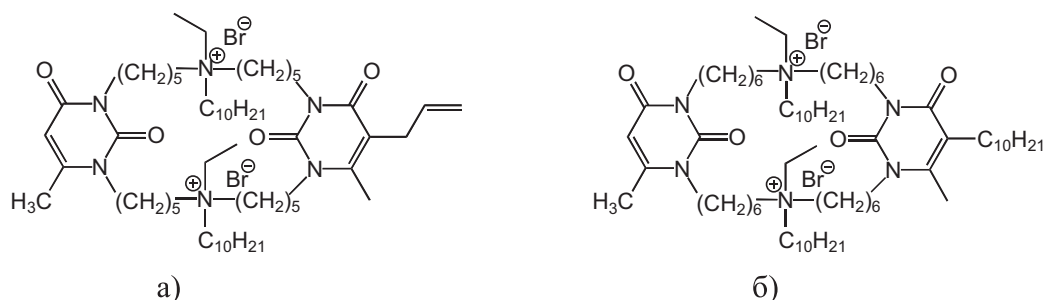


Рисунок 1. Структура пиримидинофанов ПФ-1 (а) и ПФ-2 (б).

с ранее изученным ближайшим аналогом пиримидинофаном ПФ-2 (Рисунок 1б). Наличие ненасыщенного фрагмента, по нашему мнению, может вносить дополнительный вклад в процесс самоорганизации за счет межмолекулярных взаимодействий с участием π -электронов двойной связи и стимулировать формирование уникальных морфологических структур в растворе.

Экспериментальная часть

Пиримидинофаны ПФ-1 и ПФ-2 были синтезированы в соответствии с описанными процедурами.^[17,18]

Для изучения солюбилизационной способности растворов исследуемых ПАВ методом спектрофотометрии использовали краситель Оранжевый OT производства компании «Sigma-Aldrich», степень чистоты 95 %. В качестве флуоресцентного зонда в работе применен этидий бромид (ЭБ) производства компании «Sigma-Aldrich», степень чистоты 95 %.

При проведении эксперимента по связыванию с олигонуклеотидом использовали двухцепочечный олигонуклеотид (ONu) с 10 нуклеотидными звеньями в каждой цепочке (ГЦГТТААЦГЦ), молекулярный вес 3028 г/моль, производство компании «Joint Stock Company Syntol». Раствор олигонуклеотида готовили из сухого порошка путем разбавления 4 мМ водным *tris*-HCl буфером (три(гидроксиметиламино)метан, производство компании «Sigma-Aldrich», степень чистоты 99 %) при pH 8.0. Концентрация исходного раствора ONu составляла 20 мМ. Раствор нагревали при 95 °C в течение 5 минут и незамедлительно охлаждали в ледяной бане.

Все растворы готовили с использованием в качестве растворителя бидистиллированной воды.

Поверхностное натяжение измеряли методом отрыва кольца (Дю Нуи) на тензиометре K06 компании Krüss. Объем растворов при проведении тензиометрических измерений составлял 10 мл. Кольцо между измерениями обрабатывали этиловым спиртом и обжигали в пламени горелки. Принцип измерения критической концентрации агрегации (ККА) основан на появлении излома на графике зависимости «поверхностное натяжение–lg C_{ПАВ}».

Измерение удельной электропроводности проводили с помощью кондуктометра Inolab Cond 720. Величину ККА находили по перегибу на зависимости «удельная электропроводность–концентрация ПАВ».

Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Specord 250 PLUS фирмы «Analytik Jena». Для работы использовали кварцевые кюветы толщиной 0.5 см. Для оценки солюбилизационной способности ПАВ в растворы амфифила засыпали избыток кристаллического красителя и выдерживали растворы в течение 48 часов. Спектрофотометрические данные использовали для определения

солюбилизационной емкости (S) коллоидных систем по соотношению: $S=b/\epsilon$, где b – угловой коэффициент наклона зависимости $A/l=f(C)$, ϵ – коэффициент экстинкции Оранжевого OT (17400 моль⁻¹·л·см⁻¹), A – оптическая плотность, l – толщина кюветы, см, C – концентрация ПАВ, моль·л⁻¹.

Определение размеров и дзета-потенциала агрегатов проводили на характеристизаторе наночастиц ZetaSizer Nano фирмы «Malvern». Источником лазерного излучения являлся He-Ne газовый лазер мощностью 4 мВт и длиной волны 633 нм. Измерения проводили при угле рассеяния 173°. Полученные сигналы анализировали при помощи программного обеспечения, прилагаемого к прибору. Диаметр частиц рассчитывали, основываясь на уравнении Стокса-Эйнштейна для сферических частиц: $D=kT/6\pi\eta r$, где k – константа Больцмана, T – абсолютная температура, η – вязкость растворителя, r – гидродинамический радиус. Перед измерениями все растворы фильтровали через фильтры Millipore с диаметром пор 450 нм.

Эмиссионные спектры флуоресценции для комплексов олигонуклеотид–ЭБ регистрировали на спектрофлуориметре Cary Eclipse. Раствор объемом 1.2 мл, содержащий 0.5 мкМ этидий бромида и 10 мкМ олигонуклеотида (концентрация в расчете на одно нуклеотидное звено), готовили в *tris*-HCl буфере с pH 8.0 непосредственно в кювете. После приготовления систему выдерживали в течение 10 минут при температуре 25 °C. После этого в полученную смесь дозировали необходимое количество ПАВ и регистрировали спектр флуоресценции. Аналогичные измерения проводили для всех соотношений ПАВ–олигонуклеотид, таким образом оттитровывая раствор олигонуклеотида раствором ПАВ. Для расчета степени связывания олигонуклеотида с ПАВ использовали уравнение: $\beta = (I_{\text{связ}} - I_{\text{ист}}) / (I_{\text{связ}} - I_{\text{своб}})$, где $I_{\text{своб}}$ и $I_{\text{связ}}$ – соответственно, интенсивность флуоресценции свободного ЭБ и ЭБ, связанного с олигонуклеотидом; $I_{\text{ист}}$ – истинная интенсивность флуоресценции, учитывающая вклад люминесценции от взаимодействия пиримидинофана с бромистым этидием, которая вычисляется как: $I_{\text{ист}} = I_{\text{набл}} - I_{\text{ПФ-1+ЭБ}}$. В данном случае $I_{\text{набл}}$ – интенсивность флуоресценции в данный момент титрования, $I_{\text{ПФ-1+ЭБ}}$ – интенсивность флуоресценции в бинарной системе пиримидинофан/ЭБ.

Обсуждение результатов

На первом этапе исследования проводили определение ККА методами тензиометрии и кондуктометрии. За ККА принимали точку перегиба на изотерме поверхностного натяжения в случае тензиометрии (Рисунок 2) и точку перегиба на зависимости удельной электропроводности водных растворов ПАВ от их концентрации в случае кондуктометрии (Рисунок 3). Найденные таким образом величины ККА составили 1 мМ (тензиометрия) и 3 мМ (кондуктометрия). Эта разница незначительна

и объясняется различной чувствительностью методов. Следует отметить, что пиримидинофан с похожей структурой ПФ-2 (Рисунок 16) был исследован ранее и отличался от данного макроцикла большим размером цикла и наличием более гидрофобного и насыщенного углеводородного радикала в пиримидиновом кольце, однако его ККА также составила 1 мМ. Подобное явление может свидетельствовать о незначительном влиянии природы гидрофобного радикала, присоединенного к пиримидиновому фрагменту, на ККА, которая для ряда пиримидинофанов зависит преимущественно от величины макроцикла и наличия внутри- или межмолекулярных мостиковых групп между макроциклами.^[19,20]

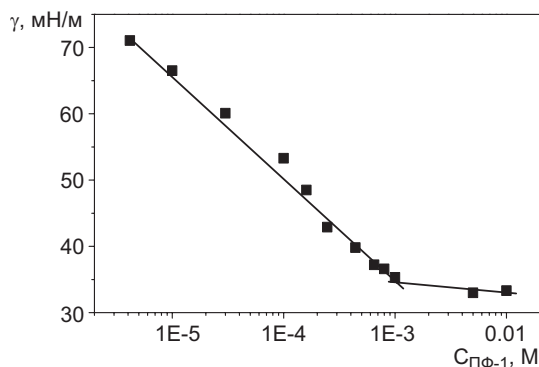


Рисунок 2. Изотерма поверхностного натяжения водных растворов ПФ-1; 25 °С.

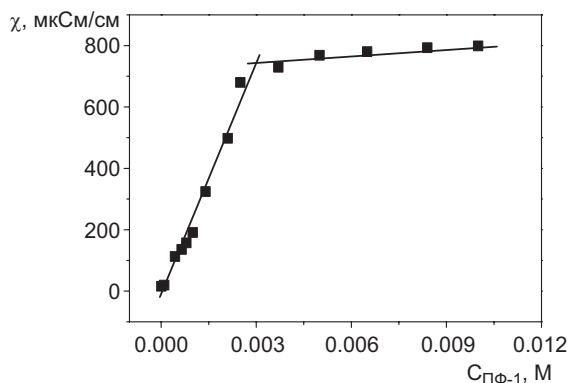


Рисунок 3. Зависимость удельной электропроводности водных растворов ПФ-1 от концентрации амфила; 25 °С.

Одним из основных свойств агрегатов ПАВ является способность к увеличению растворимости гидрофобных соединений (солюбилизация). В лабораторной практике для этой цели удобно использовать гидрофобные красители, переход которых в водорастворимую форму можно контролировать спектроскопическим методом. Типичным примером подобного гидрофобного соединения является азокраситель Оранж ОТ, который имеет полосу поглощения с максимумом при 495 нм. Для исследования солюбилизирующей способности пиримидинофана регистрировали электронные спектры поглощения Оранж ОТ для бинарной системы ПФ-1/

Оранж ОТ при различных концентрациях ПАВ (Рисунок 1 в приложении).

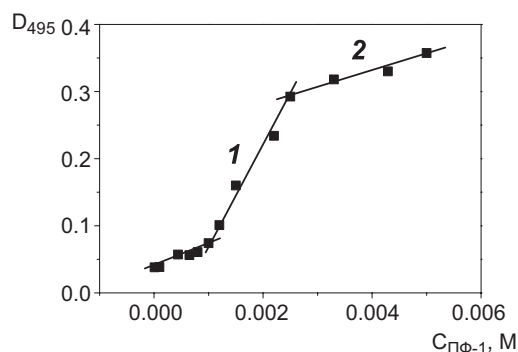


Рисунок 4. Зависимость оптической плотности при длине волны 495 нм для бинарной системы ПФ-1/Оранж ОТ от концентрации ПФ-1; 25 °С (цифрами 1 и 2 обозначены участки существования первого и второго типа агрегатов, соответственно).

Зависимости максимума поглощения бинарной системы ПФ-1/Оранж ОТ от концентрации ПАВ (Рисунок 4) отражает увеличение растворимости гидрофобного зонда и характеризует солюбилизирующую способность коллоидной системы. Из графика видно, что зависимость оптической плотности от концентрации ПАВ имеет три линейных участка. Подобная ситуация наблюдается, когда в растворе присутствует несколько видов агрегатов, причем первая критическая точка отражает инициирование формирования агрегатов, а вторая – их морфологическую перестройку. Причиной подобной перестройки могут быть π -стэкинговые взаимодействия пиримидиновых фрагментов пиримидинофана, которые приводят к укрупнению агрегатов. Для сформированных агрегатов были рассчитаны величины солюбилизационных емкостей (S) и числа агрегации (N) по методу Шотта^[24] (Таблица 1). Сопоставляя полученные величины S и N , можно предположить, что перестройка агрегатов сопровождается увеличением размера ассоциатов и разрыхлением упаковки молекул пиримидинофана. В результате этого агрегаты второго типа не способны удерживать в своем гидрофобном ядре прежнее количество Оранж ОТ в солюбилизированном состоянии.

Таблица 1. Значения солюбилизационной емкости S и числа агрегации N для ПФ-1.

Тип агрегатов	S , моль _{красителя} /моль _{ПАВ}	N
1	0.0078	96
2	0.0014	209

Методом динамического светорассеяния были определены размеры агрегатов ПФ-1 (Рисунок 5). Во всем диапазоне концентраций размеры агрегатов составляют около 120 нм. Однако в области высоких концентраций появляется незначительный вклад

агрегатов размером ~ 300 нм, что согласуется с данными солюбилизации о существовании в растворе нескольких типов агрегатов. Очевидно, что в силу геометрических особенностей строения пиримидинофана формирование небольших мицеллоподобных агрегатов не является энергетически выгодным, а наиболее вероятным становится образование структур по открытой модели ассоциации (предположительно, стопочные или слоистые ассоциаты). Тем не менее, агрегаты ПФ-1 ограничены в своем максимальном размере и не имеют склонности к значительному укрупнению с ростом концентрации ПАВ.

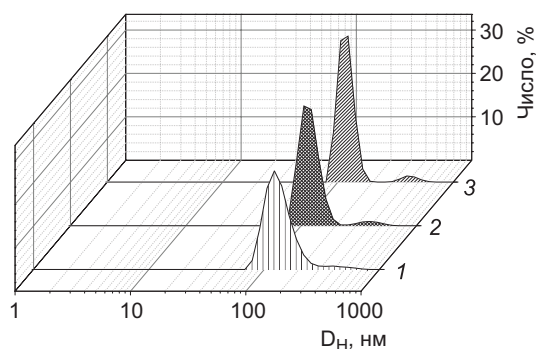


Рисунок 5. Распределение агрегатов по размерам, усредненное по числу частиц, для водных растворов ПФ-1: 1 – 1 мМ, 2 – 2.5 мМ, 3 – 5 мМ; 25 °С.

Данные, полученные методом электрофоретического рассеяния света, показали постепенное возрастание дзета-потенциала от +40 до +80 мВ с увеличением концентрации ПАВ (Рисунок 6). Такое поведение типично для катионных ПАВ, и отражает процесс укрупнения агрегатов первого типа, существующих в данной концентрационной области.

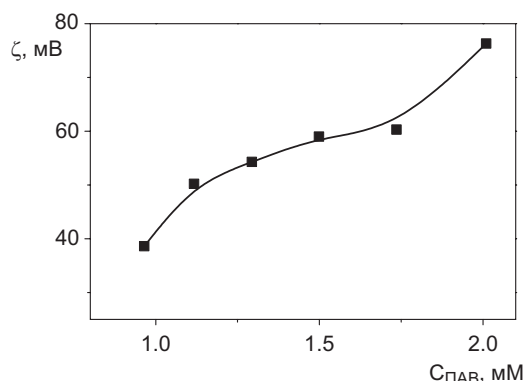


Рисунок 6. Зависимость электрокинетического потенциала водных растворов ПФ-1 от концентрации ПАВ; 25 °С.

Связывание катионных амфифилов с олигонуклеотидом, имеет большое значение, в первую очередь, с точки зрения их применимости в качестве невирусных векторов.^[25] Важнейшими критериями оценки эффективности связывания компонентов в таких системах является размер комплексов ПАВ/олигонуклеотид

(ONu), их заряд, а также степень связывания, поэтому в рамках данной работы проведен комплекс физико-химических исследований по оценке этих характеристик для бинарной системы ПФ-1/ONu. Методом динамического светорассеяния были оценены размеры агрегатов в бинарной системе ПФ-1/ONu (Рисунок 7). Из рисунка видно, что индивидуальный размер олигонуклеотида составляет 2–4 нм. При добавлении ПАВ с минимальных мольных соотношений ПАВ/ONu начинается формирование совместных комплексов с гидродинамическим диаметром в диапазоне 50–200 нм. Согласно литературным данным, для того, чтобы липоплекс свободно функционировал в кровеносной системе, его размер не должен превышать 200 нм.^[26] Таким образом, в данном случае по своим размерным характеристикам сформированный комплекс ПФ-1/ONu удовлетворяет биотехнологическим стандартам.

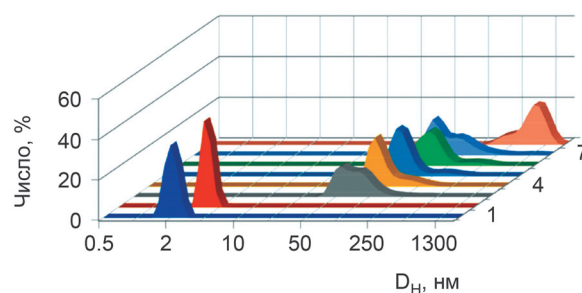


Рисунок 7. Распределение агрегатов по размерам, усредненное по числу частиц, для бинарной системы ПФ-1/ONu при различных мольных соотношениях ПФ-1/ONu: 1 – индивидуальный ONu, 2 – 0.006, 3 – 0.02, 4 – 0.044, 5 – 0.1, 6 – 0.2, 7 – 0.4, 8 – 0.8; 25 °С.

Методом электрофоретического рассеяния света оценивали способность ПАВ к нейтрализации отрицательного заряда нуклеотидных звеньев (Рисунок 8). Установлено, что при низких концентрациях ПАВ происходит значительное снижение величины дзета-потенциала, что может быть следствием расплетения двойной цепочки олигонуклеотида и развертки его молекулы в растворе. При более высоких мольных соотношениях ПАВ/ONu, близких к эквимольным, начинается компенсация отрицательного заряда олигонуклеотида. Тем не менее, изоэлектрическая точка в данном случае не достигается, что свидетельствует о незначительном вкладе электростатических взаимодействий в связывание между компонентами системы. Вероятно, это происходит потому, что из-за стерической загруженности ониевый центр пиримидинофана не может локализоваться вблизи фосфатных групп олигонуклеотида.

Количественная оценка способности амфифила связываться с олигонуклеотидом была проведена флуориметрическим методом с использованием в качестве зонда-интеркалятора этидий бромид (ЭБ). Полученные для тройной системы ЭБ/ONu/ПФ-1 спектры представлены на Рисунке 2а в приложении, которые сравнены с флуоресцентными данными для бинарной системы ЭБ/ПФ-1 (Рисунок 2б). Обработка первичных

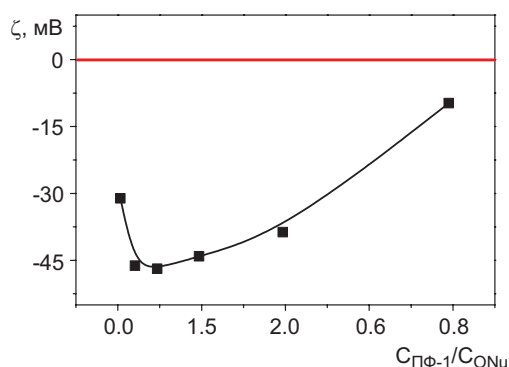


Рисунок 8. Зависимость электрокинетического потенциала бинарной системы ПФ-1/ОНу от мольного соотношения ПАВ/олигонуклеотид; 25 °С.

спектральных данных позволила установить, что ПФ-1 обладает значительной комплексообразующей способностью в отношении олигонуклеотида, которая резко увеличивается, начиная с мольного соотношения ПФ-1/ОНу 0.2 (Рисунок 9), и достигает максимума при молярном соотношении макроцикл/декамер ДНК 0.45 (около 90 %). Сопоставляя этот результат с данными, приведенными на Рисунке 8, можно утверждать, что в данном случае реализуется неклассический механизм связывания между катионным амфифилом и нуклеотидными звеньями ОНу, основанный, вероятнее всего, на взаимодействии гидрофобных доменов декамера ДНК с неполярными гидрофобными хвостами пиримидинофана. Следует отметить, что флуориметрические исследования проведены в микромолярной области концентраций всех компонентов, что исключает влияние процессов агрегации амфифила, имеющих место в более концентрированных растворах амфифила, на связывание с ОНу и учитывает взаимодействие ПФ-1 с декамером ДНК лишь в молекулярной форме. Вместе с тем, необходимо отметить, что агрегированная форма ПАВ может внести специфику в эффективность взаимодействия компонентов. Это было проверено и подтверждено в нашей ранней статье, в которой сравнивали эффективность комплексообразования олигонуклеотида с мицеллообразующими ПАВ и болаформными амфифилами, не способными к агрегации.^[27]

Выводы

Таким образом, в ходе исследования агрегирующей способности и функциональной активности супрамолекулярных систем на основе пиримидинофана с аллильным заместителем показано отсутствие влияния природы заместителя у пиримидинового цикла на значение ККА, установлено концентрационно зависимое существование двух типов агрегатов с различной сольбилизирующей способностью по отношению к гидрофобному соединению, а также выявлен неклассический механизм связывания амфифила с декамером ДНК с низким вкладом электростатических взаимодействий.

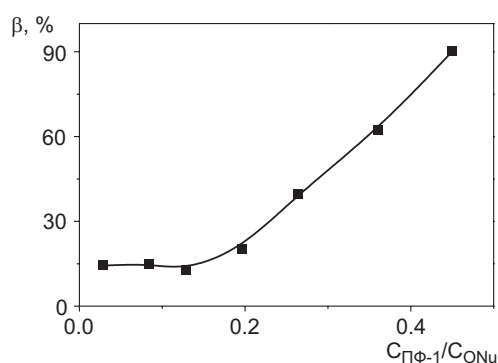


Рисунок 9. Зависимость степени связывания ПФ-1 с олигонуклеотидом от мольного соотношения компонентов; 25 °С.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-50-00014).

References

Список литературы

- Burilov V.A., Fatikhova G.A., Mironova D.A., Solovieva S.E., Antipin I.S. *Macroheterocycles* **2015**, 8, 409–414.
- Shalaeva Ya.V., Morozova Ju.E., Syakaev V.V., Kazakova E.Kh., Ermakova A.M., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Kononov A.I. *Supramol. Chem.* **2017**, 29, 278–289.
- Morozova J.E., Syakaev V.V., Kazakova E.K., Shalaeva Y.V., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Voloshina A.D., Zobov V.V., Kononov A.I. *Soft Matter* **2016**, 12, 5590–5599.
- Heltonen K., Galan A., Ballester P., Bergenholtz J., Nissinen M. *J. Colloid Interface Sci.* **2016**, 464, 59–65.
- Solovieva S.E., Burilov V.A., Antipin I.S. *Macroheterocycles* **2017**, 10, 134–146.
- Topkaya D., Ng S.Y., Bretonniere Y., Lafont D., Chung L.Y., Lee H.B., Dumulin F. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* **2016**, 16, 12–14.
- Abdullah K., Wu Y., Zhao Sh., Kong X., Li X., Chen Y. *Inorg. Chem. Commun.* **2017**, 86, 1–5.
- Jia T., Huang Sh., Yang C., Wang M. *Mol. Pharmaceutics* **2017**, 14, 2529–2537.
- Varan G., Varan C., Erdoglar N., Hincal A.A., Bilensoy E. *Int. J. Pharm.* **2017**, 531, 457–469.
- Erdoğlar N., Esendağlı G., Nielsen T.T., Şen M., Öner L., Bilensoy E. *Int. J. Pharm.* **2016**, 509, 375–390.
- Hua Q.-X., Xin B., Xiong Z.-J., Gong W.-L., Li Ch., Huang Zh.-L., Zhu M.-Q. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 2669–2672.
- Cao Z.-Q., Wang Y.-Ch., Zou A.-H., London G., Zhang Q., Gao Ch., Qu D.-H. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 8683–8686.
- Zhou F., Zhang Zh., Jiang G., Lu J., Chen X., Li Y., Zhou N., Zhu X. *Polym. Chem.* **2016**, 7, 2785–2789.
- Webber B.C., Cassino C., Botta M., Woods M. *Inorg. Chem.* **2015**, 54, 2085–2087.
- Voronin M.A., Gabdrakhmanov D.R., Semenov V.E., Valeeva F.G., Mikhailov A.S., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Zakharova L.Ya., Reznik V.S., Kononov A.I. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2011**, 3, 402–409.
- Gabdrakhmanov D.R., Valeeva F.G., Semenov V.E., Samarkina D.A., Mikhailov A.S., Reznik V.S., Zakharova L.Ya. *Macroheterocycles* **2016**, 9, 29–33.

17. Semenov V.E., Voloshina A.D., Kulik N.V., Strobykina A.S., Giniyatullin R.Kh., Saifina L.F., Nikolaev A.E., Krylova E.S., Zobov V.V., Reznik V.S. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 2885–2896.
18. Voronin M.A., Valeeva F.G., Zakharova L.Ya., Giniyatullin R.Kh., Semenov V.E., Reznik V.S. *Colloid J.* **2010**, *72*, 323–331.
19. Zakharova L.Ya., Semenov V.E., Syakaev V.V., Voronin M.A., Gabdrakhmanov D.R., Valeeva F.G., Mikhailov A.S., Voloshina A.D., Reznik V.S., Latypov Sh.K., Konovalov A.I. *Mater. Sci. Eng., C* **2014**, *38*, 143–150.
20. Voronin M.A., Valeeva F.G., Zakharova L.Ya., Giniyatullin R.Kh., Semenov V.E., Reznik V.S. *Kinet. Catal.* **2010**, *51*, 644–652.
21. Gabdrakhmanov D.R., Samarkina D.A., Valeeva F.G., Saifina L.F., Semenov V.E., Reznik V.S., Zakharova L.Ya., Konovalov A.I. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 573–578.
22. Samarkina D.A., Gabdrakhmanov D.R., Semenov V.E., Valeeva F.G., Gubaidullina L.M., Zakharova L.Ya., Reznik V.S., Konovalov A.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 656–660.
23. Gabdrakhmanov D.R., Samarkina D.A., Semenov V.E., Saifina L.F., Valeeva F.G., Reznik V.S., Zakharova L.Ya. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191*(11-12), 1673–1675.
24. Schott H. *J. Phys. Chem.* **1966**, *70*, 2966–2977.
25. Yin H., Kanasty R.L., Eltoukhy A.A., Vegas A.J., Dorkin J.R., Anderson D.G. *Nat. Rev. Genet.* **2014**, *15*, 541–555.
26. Nagayasu A., Uchiyama K., Kiwada H. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1999**, *40*, 75–87.
27. Zakharova L., Voronin M., Semenov V., Gabdrakhmanov D., Syakaev V., Gogolev Yu., Giniyatullin R., Lukashenko S., Reznik V., Latypov Sh., Konovalov A., Zuev Yu. *ChemPhys-Chem* **2012**, *13*, 788–796.

Received 28.11.2017

Accepted 12.12.2017