

DOI: <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2023.8.11>

УДК: 577.352.26

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПОРООБРАЗОВАНИЯ ПРИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОМ ПРОБОЕ БИСЛОЙНЫХ ЛИПИДНЫХ МЕМБРАН

А.Д. Старостин<sup>1</sup>, Л.А. Миткевич<sup>1</sup>, В.С. Агентова<sup>1</sup>, А.Г. Упатова<sup>1</sup>,  
И.М. Шогенов<sup>1</sup>, А.А. Аносов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)  
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>2</sup> Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН  
125009 Москва, ул. Моховая, 11/7

Статья поступила в редакцию 8 июня 2023 г.

**Аннотация.** Адресная доставка лекарств – одно из важнейших направлений в фармакологии. Лекарственный препарат можно поместить в липосомальную оболочку и разрушить ее в определенном месте организма с помощью электропорации. Во многих экспериментах по изучению электропорации в качестве модели для воздействия электрического поля используется бислойная липидная мембрана БЛМ (черная пленка). Характерный размер пор при электропорации составляет несколько нанометров, что соответствует толщине мембраны. Эти поры можно визуализировать с помощью криоэлектронной микроскопии или атомно-силовой микроскопии. Однако этими методами нельзя наблюдать динамику пор: изменение их количества в мембране и изменения их размера с течением времени. Мы предлагаем использовать цветную пленку толщиной 100-500 нм, пока она не превратилась в черную пленку БЛМ, в качестве модели БЛМ. В цветной пленке были зарегистрированы метастабильные поры-дефекты размером около 6 мкм, за которыми наблюдали с помощью светового микроскопа (видео прилагается, дефекты-поры появляются в самом конце записи). Были рассмотрены временные характеристики зарегистрированных пор-дефектов: время жизни пор до разрыва мембраны,

скорость увеличения числа пор в мембране. Полученные результаты показывают, что толстая цветная пленка может быть использована как модель БЛМ для изучения процесса возникновения пор при электропорации.

**Ключевые слова:** мембрана, пора, электропорация, мембранный ток, интерференция света.

**Финансирование:** Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда No 23-12-00125, <https://rscf.ru/project/23-12-00125/>

**Автор для переписки:** Аносов Андрей Анатольевич, [anosov\\_a\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:anosov_a_a@staff.sechenov.ru)

## **Введение**

Адресная доставка лекарств является одним из важнейших направлений исследований в современной фармакологии, так как позволяет увеличить эффективность лечения, снизить необходимую дозу препарата и уменьшить количество побочных эффектов, возникающих из-за негативного влияния лекарственных средств на здоровые органы и ткани. Лекарство можно поместить в липосомальную оболочку, которую необходимо разрушить в определенном месте, чтобы лекарство вышло во внутреннюю среду организма. Это можно сделать методом электропорации – с помощью электрического поля создать поры в бислоидной липидной мембране. В качестве вектора лекарственного вещества можно использовать экзосому, представляющую собой везикулу с оболочкой, идентичной биологической мембране. При этом саму поверхность клетки, которая подвергается наибольшему порообразованию под действием электрического поля, часто считают подсистемой, которую можно упростить до бислоидной липидной мембраны (БЛМ) [1]. Таким образом, исследование свойств БЛМ непосредственно связано с развитием методов адресной доставки лекарств.

Отметим, что существенное преимущество при использовании экзосом – возможность загружать в них нужные лекарственные средства и высвобождать их при достижении клеток-мишеней. Одним из способов загрузки и выгрузки лекарственного вещества является электропорация, которая активно

используется как в лечебных, так и в исследовательских целях, например, при исследовании доставки малых интерферирующих РНК с помощью экзосом [2].

Под действием электрического поля в мембране открываются поры. Впоследствии через них внутрь экзосомы проникают лекарственные препараты, а когда электрическое поле отключают, то целостность мембраны восстанавливается. Однако электропорация может негативно влиять на экзосому – приводить к разрыву её мембраны. Выявление ключевых факторов, нарушающих целостность экзосомы при воздействии на неё электрического поля, позволит расширить границы применения электропорации для загрузки векторов лекарственными средствами.

С расширением теоретических знаний об электропорации были выявлены и другие способы ее применения в медико-биологических целях. Электропорация используется для вставки в мембраны эритроцитов таких белков, как гликофорины и CD-4 рецепторы, которые играют важную роль в межклеточном взаимодействии с остальными клетками крови и эндотелием сосудов [1].

В многочисленных экспериментах используются модельные БЛМ – черные пленки. К. Вильгельм и др. детально исследовали кинетику порообразования с последующим разрывом липидных бислоевых мембран [3]. Во время пробоя, который, вероятно, был вызван расширением одной единственной поры, проводимость мембраны была линейной функцией времени после начала процесса. В то же время А. Барнетт и Д. Уивер предоставили теорию электропорации искусственных плоских БЛМ, в которой предполагается возникновение множества пор [4].

Критический размер поры, после которого происходит разрыв мембраны, приблизительно равен толщине мембраны. Поэтому образующиеся проводящие поры можно зарегистрировать по росту проводимости мембраны, но нельзя увидеть в оптический микроскоп из-за их малого размера (единицы нанометров). Однако можно реализовать пробой не для БЛМ – тонкой черной пленки, а для толстой цветной мембраны, толщина которой около 1 мкм. Если считать, что

приближенное равенство между критическим размером поры и толщиной мембраны сохраняется, то возникающие в толстой цветной пленке поры можно будет увидеть в микроскоп.

Таким образом, предлагается исследовать модель модели: БЛМ – модель биологической мембраны, а толстая цветная пленка – модель БЛМ.

## 1. Материалы и методы

Азолектин (Avanti Polar Lipids, Alabaster) был использован для формирования плоских бислойных мембран в растворе 0.1 М КСl. Мембранный раствор содержал азолектин в х.ч. декане в концентрации 28 мг/мл. Азолектиновые мембраны формировали на круглом отверстии площадью 0.5 мм<sup>2</sup> в перегородке тefлоновой кюветы при комнатной температуре  $21 \pm 1^\circ\text{C}$ . Перегородка разделяла кювету на две камеры объемом по 2.5 мл (см. рис. 1).



Рис. 1. Тefлоновая кювета, использованная в измерениях

Ток через мембрану измеряли с помощью электродов Ag-AgCl, подключенных к усилителю VA-10X (NPI Electronics GmbH, Германия) с сопротивлением обратной связи 5 ГОм. Флуктуации тока через мембрану записывали в компьютер с частотой 1 кГц с помощью 16-разрядного АЦП (L-Card, Россия). Электрическая схема установки представлена на рис. 2. На мембрану подавали командное напряжение. Это было или постоянное, или пилообразное напряжение амплитудой  $\pm 50$  мВ, частотой 0.5 Гц.

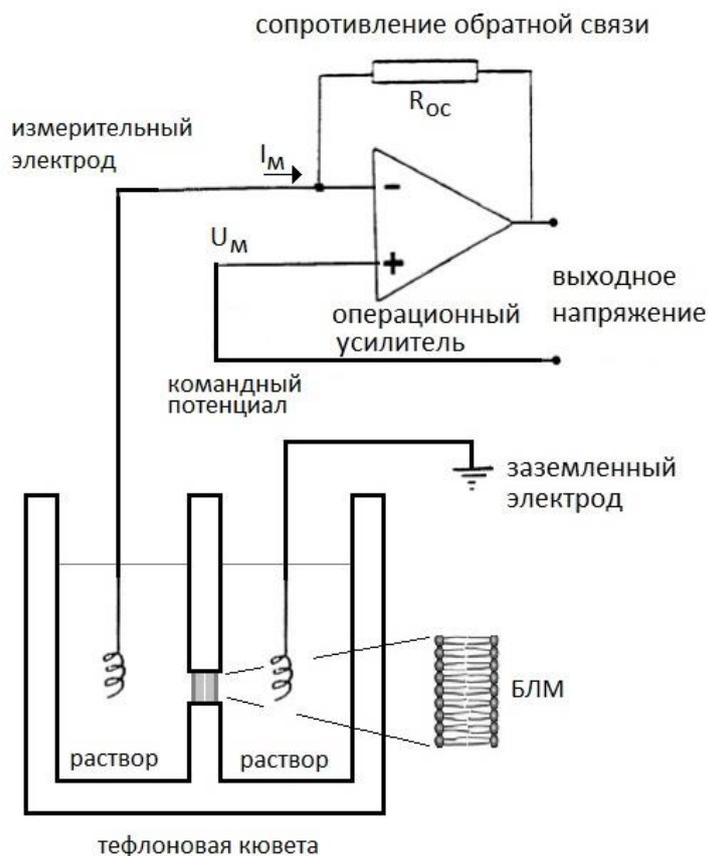


Рис. 2. Электрическая схема установки

Видеозапись эксперимента проводилась с помощью камеры для микроскопа INDUSTRIAL DIGITAL CAMERA UCMOS10000KPA (TourCam, Китай).

## 2. Результаты

### 2.1. Данные, полученные с помощью светового микроскопа

С помощью видеокамеры были получены кадры (рис. 3), отражающие процесс формирования БЛМ из толстой липидной плёнки. На этих кадрах были визуализированы множественные дефекты (черные области размером  $\sim 6.2$  мкм), возникшие в толстой цветной плёнке, которые привели к её разрыву (рис. 3К). Данные дефекты были интерпретированы как сквозные поры (видеозапись эксперимента прилагается, дефекты-поры появляются в самом конце записи). На рис. 3.А показана толстая пленка в начале записи, на рис. 3.Б (кадр сделан через 19.00 с после начала записи) и 3.В (кадр сделан через 63.72 с после начала записи)

показан процесс формирования БЛМ в течение ~ 44 с. На рис. 3.Г-3.И показан процесс формирования дефектов-пор в толстой пленке, на рис. 3.К – разрыв мембраны. Шесть кадров (рис. 3.Г-3.И) содержали дефекты-поры, которые существовали в течение 2.7 с до разрыва мембраны.

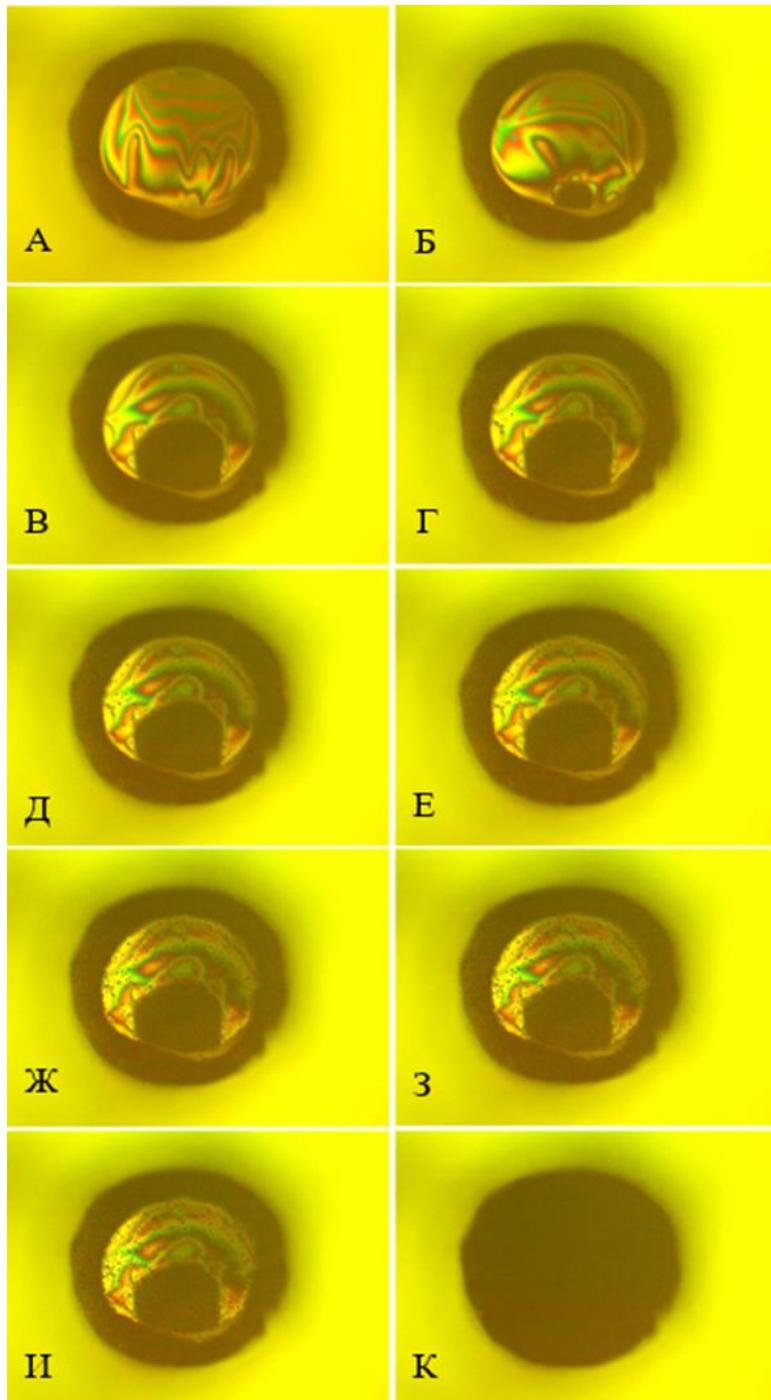


Рис. 3. А (1.45 с), Б (19.00 с), В (64.72 с) – процесс появления черной пленки БЛМ на фоне цветной мембраны; Г (65.15с), Д (65.60 с), Е (66.06 с), Ж (66.52 с), З (66.97 с), И (67.43 с) – дефекты-поры в толстой пленке; К (67.89 с) – разрыв мембраны. В скобках указано время кадра

Мембрана была разделена на 15 областей равной площади (рис. 4).

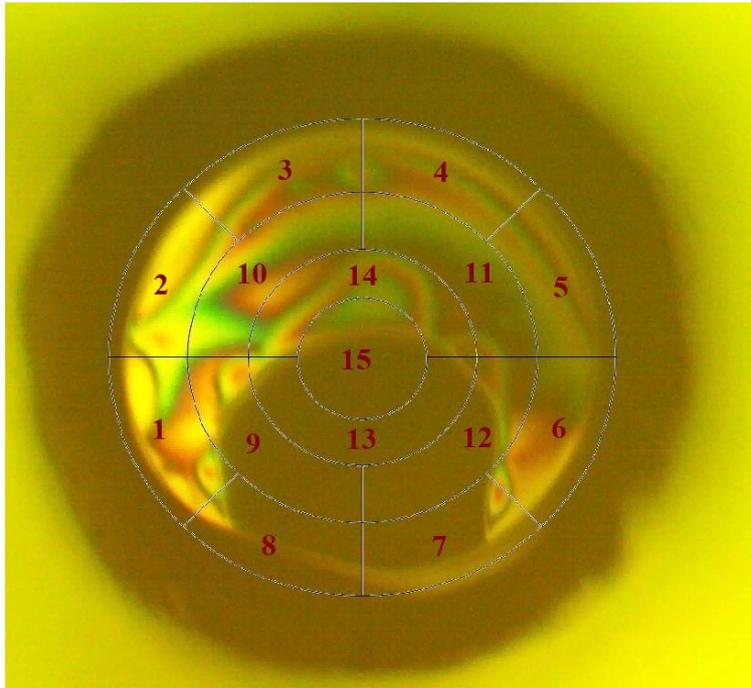


Рис. 4. Разделение мембраны на равные по площади области: от 1 до 15

Для каждой области было посчитано, как менялось количество пор от кадра к кадру. График, показывающий зависимость общего числа дефектов от времени (для каждого кадра) и числа дефектов в каждой из 15 равновеликих областей, представлен на рис. 5. Если следовать аппроксимирующей линии, то момент возникновения первых дефектов приходится на время, соответствующее 64.86 секунде на видео.

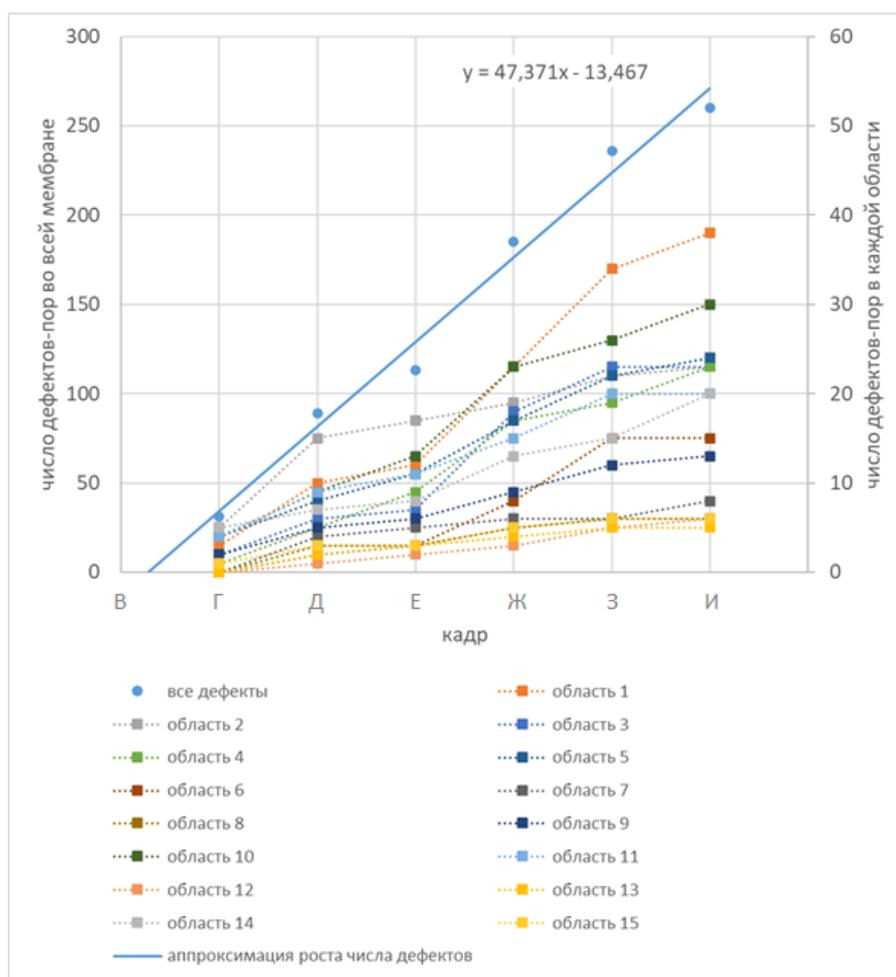


Рис. 5. График зависимости числа дефектов-пор от времени

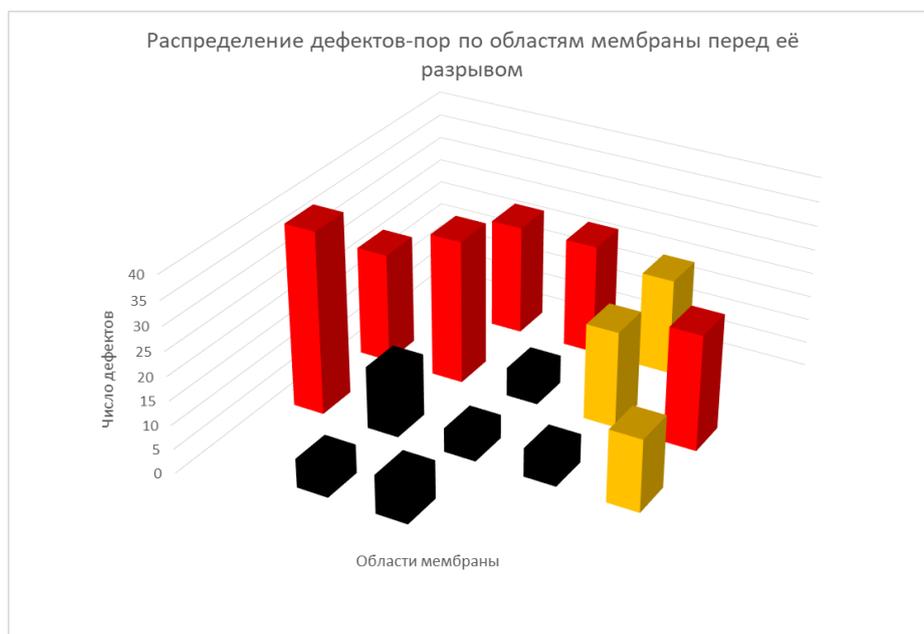


Рис. 6. Диаграмма числа пор на отдельных участках мембраны перед её разрывом. Чёрным цветом обозначены области, в которых перед разрывом было от 5 до 15 дефектов, жёлтым – области, в которых было 15 – 20 дефектов, красным - области, в которых возникло более 20 дефектов (24 - 38)

Мембрана с дефектами-порами существовала шесть кадров (или  $\sim 2.74$  с), после чего произошел разрыв мембраны. Большинство возникших дефектов существовало до самого разрыва мембраны. Однако часть дефектов успела за  $2.74$  с возникнуть и исчезнуть. Существование такого дефекта показано на рис. 7. На рис. 7.А красным прямоугольником выделен участок, на котором на рис. 3.Д был обнаружен такой дефект. На рис. 7.Б этот участок показан в увеличенном виде (последовательность кадров соответствует последовательности: рис 3.Г - 3.З). На рис. 3.Г, 3.Д, 3.Е видно, что размер дефекта уменьшался, и, начиная с рис. 3.Ж, можно видеть, что дефект полностью исчез до того, как произошел разрыв мембраны.

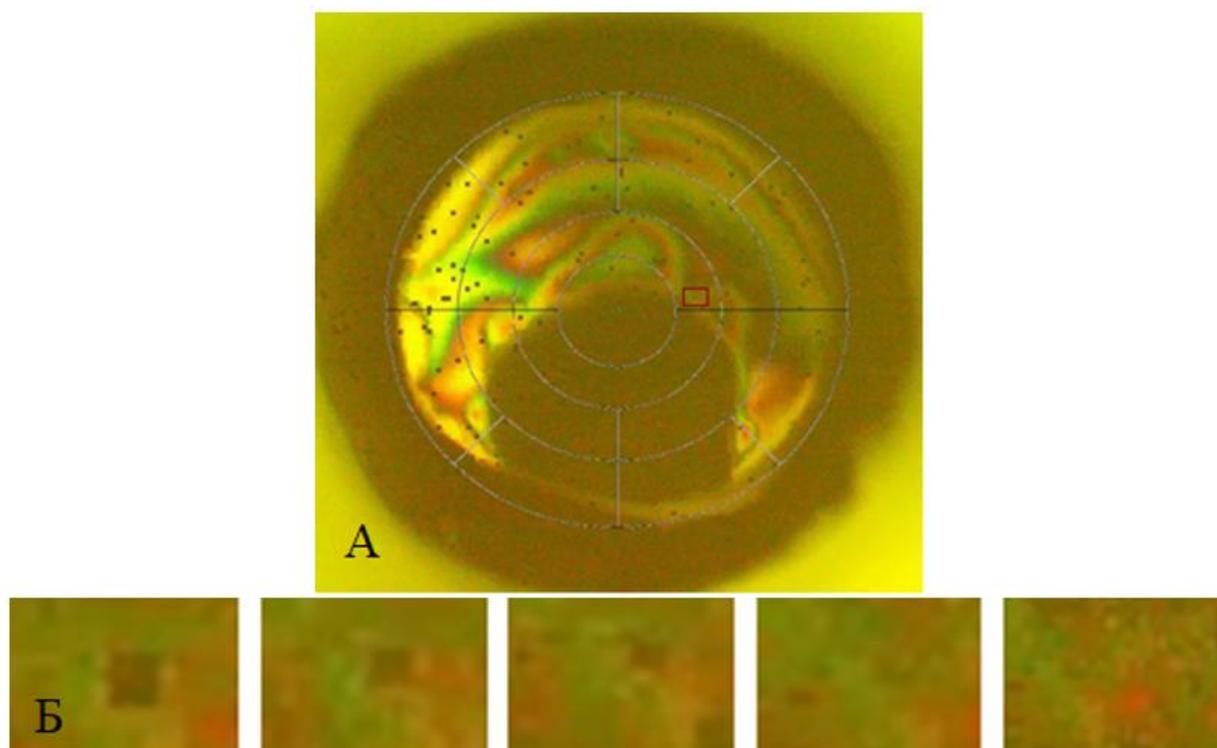


Рис. 7. А: участок мембраны, на котором расположен дефект; Б: «жизненный цикл» дефекта от появления до исчезновения (рис 3.Г – 3.З). Начиная с рис. 3.Ж, можно видеть, что дефект полностью исчез

На рис. 8 показано, как появляются новые дефекты. На рис. 8.А красным прямоугольником выделен рассматриваемый участок, в котором на рисунке 3.Д было два дефекта. На рис. 8.Б показан тот же участок в увеличенном виде (последовательность кадров соответствует последовательности: рис. 3.Г, 3.Д, 3.Ж, 3.И). Два изначальных дефекта, выделенных красными окружностями, не

меняют свои размеры. Расстояние между ними также не меняется (в пределах погрешности). На предпоследнем (предположительно) и на последнем кадре видно появление группы новых дефектов.

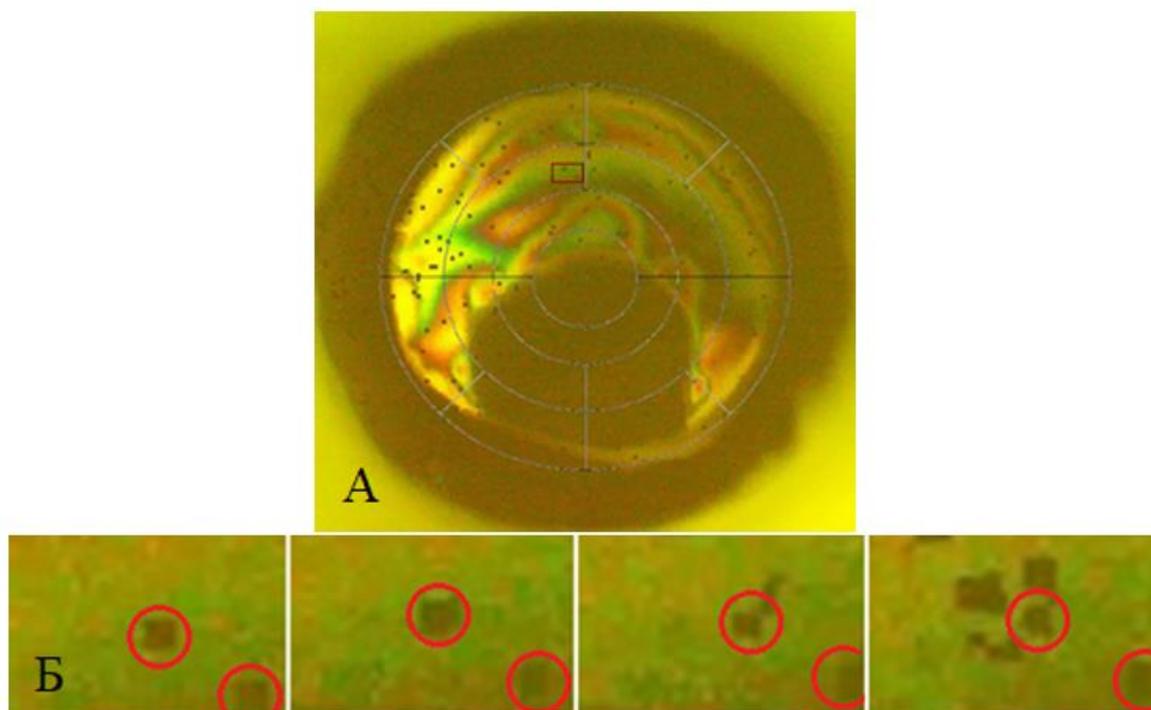


Рис. 8. Рис. 3.Г, 3.Д, 3.Ж, 3.И в увеличенном масштабе. Показан участок мембраны, на котором появляются новые дефекты. А: рис. 3.Г, где красным прямоугольником выделен рассматриваемый участок; Б: выделенный участок 3.Г, 3.Д, 3.Ж, 3.И в увеличенном виде. Два изначальных дефекта выделены красными окружностями

## 2.2. Оценка толщины мембраны по отраженному свету

Оценить поперечный размер толстой плёнки можно, используя цветовую гамму отраженного света. Было сделано предположение, что толщина плёнки соизмерима с длинами отражённых волн  $\lambda$ . Используя условие максимума для отраженного света, получено, что толщина плёнки  $h$  равна  $h = N \lambda / 4$ , где  $N = 1, 3, 5 \dots$  [5].

Для определения толщины цветной плёнки был выбран ее фрагмент, граничащий с чёрной плёнкой (рис.9).

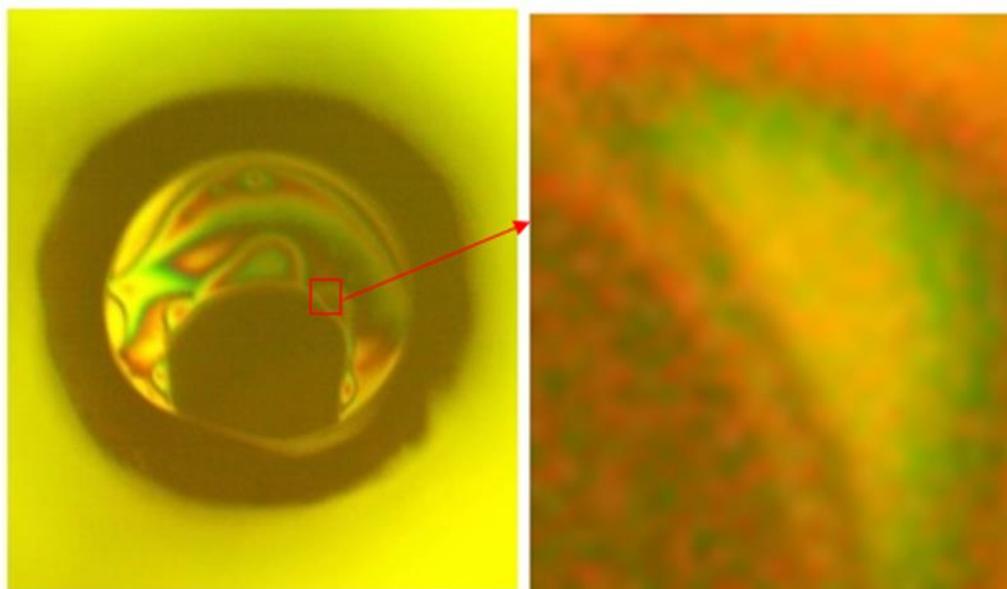


Рис. 9. Выбор фрагмента мембраны для оценки спектра цветов

Видно, что по направлению от границы чёрной плёнки цвета чередуются следующим образом: жёлтый, зелёный, красный. Было рассмотрено два варианта: толщина мембраны увеличивается монотонно и немонотонно. Если толщина увеличивается монотонно, то для жёлтой области  $h = \lambda_{\text{ж}} / 4 \approx 580 \text{ нм} / 4 = 145 \text{ нм}$ ; для зелёной –  $h = 3 \lambda_{\text{з}} / 4 \approx 3 \cdot 540 \text{ нм} / 4 = 405 \text{ нм}$  (тройка появляется, так как длина волны зелёного света меньше длины волны жёлтого); для красной –  $h = 3 \lambda_{\text{к}} / 4 \approx 3 \cdot 680 \text{ нм} / 4 = 510 \text{ нм}$ . В предположении, что толщина цветной пленки немонотонна, было найдено среднее значение толщины, с использованием формулы  $h = \lambda / 4$ . Было получено: для жёлтой области  $h \approx 145 \text{ нм}$ ; для зелёной –  $h \approx 135 \text{ нм}$ ; для красной –  $h = 170 \text{ нм}$ . Среднее значение  $h = 150 \pm 18 \text{ нм}$ .

Таким образом, толщина мембраны, определенная по отраженному свету, составляет от  $150 \pm 18 \text{ нм}$  до 400–500 нм.

### 2.3. Электрические измерения

На рис. 10 и 11 представлена характерная запись мембранного тока при подаче на мембрану постоянного (рис. 10) и пилообразного (рис. 11) напряжения.

При постоянном напряжении (рис. 10) 50 и 100 мВ мембранный ток из-за большого сопротивления мембраны  $R_M$  увеличился незначительно. В процессе

подъёма напряжения до 150 мВ наблюдался скачок мембранного тока. Следующий скачок был зафиксирован при уже постоянном напряжении 150 мВ. При дальнейшем подъёме напряжения продолжали наблюдаться скачки мембранного тока. Когда напряжение на мембране достигло 193 мВ, произошел ее разрыв.

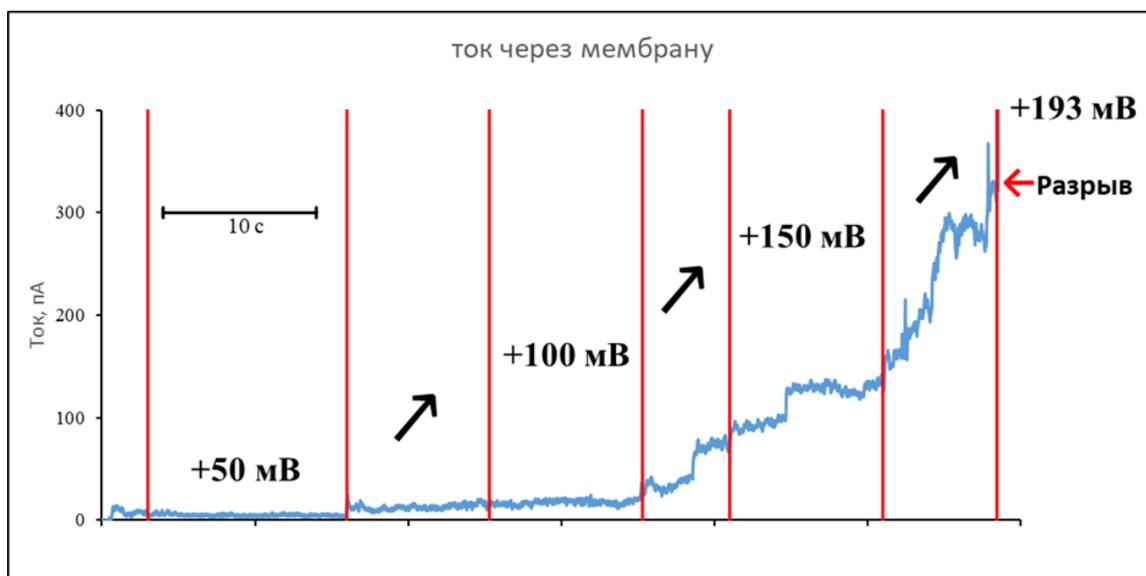


Рис. 10. Временная зависимость мембранного тока. Стрелками указаны промежутки времени, когда производился подъем напряжения. Значения напряжений приведены на графике

На рис. 11 вместе с экспериментальными данными также представлен мембранный ток, рассчитанный по эквивалентной схеме мембраны (рис. 12). Он был рассчитан при условии, что  $R_M \gg R_D$ . Тогда при подаче на мембрану пилообразного напряжения частотой  $f = 1 / T$ , где  $T$  – период, и амплитудой  $U_{MAX}$  мембранный ток будет равен:

$$I_M = \begin{cases} U_{MAX} \left( -8fCe^{-t/\tau} + 4Cf - \frac{1}{R_M} + \frac{4f}{R_M}t \right), & 0 \leq t \leq \frac{T}{2} \\ U_{MAX} \left[ 8fCe^{-(t-T/2)/\tau} - 4Cf + \frac{1}{R_M} - \frac{4f}{R_M} \left( t - \frac{T}{2} \right) \right], & \frac{T}{2} < t \leq T \end{cases}, \quad (1)$$

где  $\tau = CR_D$ .

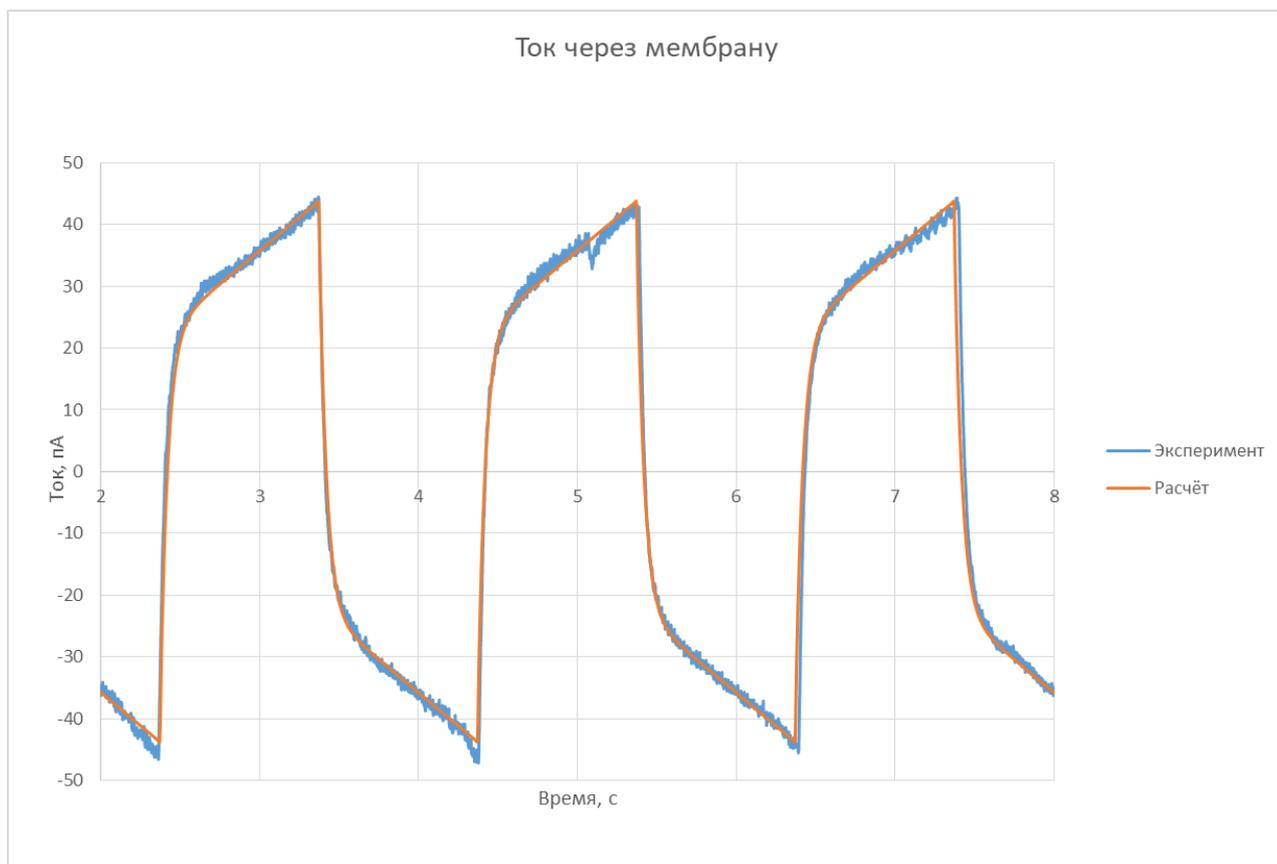


Рис. 11. Ток на мембране (экспериментальная и расчетная кривые) при подаче на нее пилообразного напряжения амплитудой  $\pm 50$  мВ и частотой 0.5 Гц.  
 Параметры, использованные при расчете:  
 $C = 330$  пФ,  $R_M = 4.65$  ГОм,  $R_D = 0.14$  Ом

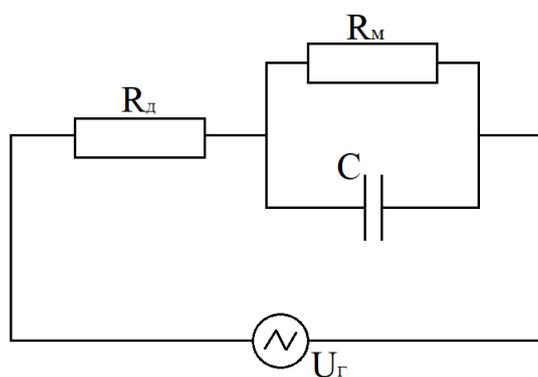


Рис. 12. Эквивалентная схема мембраны:  $C$  и  $R_M$  – емкость и сопротивление мембраны,  $R_D$  – сопротивление доступа,  $U_G$  – командное пилообразное напряжение, подаваемое на мембрану

Емкость липидной пленки, полученная из электрических измерений (см. рис. 11), составила  $C = 330$  пФ. Эта емкость является суммарной емкостью трех параллельно соединенных конденсаторов: тора, цветной пленки и БЛМ:

$$C = C_T + \frac{\varepsilon_0 \varepsilon S_1}{h_1} + \frac{\varepsilon_0 \varepsilon S_2}{h_2}, \quad (2)$$

где  $S_1 = 0.18 \text{ мм}^2$  – площадь цветной пленки,  $S_2 = 0.08 \text{ мм}^2$  – площадь БЛМ,  $h_1$  – толщина цветной пленки,  $h_2 = 5 \text{ нм}$  – толщина БЛМ,  $\varepsilon = 2$  – диэлектрическая проницаемость липидов,  $\varepsilon_0 = 8.85 \times 10^{-12} \text{ Ф/м}$ ,  $C_T \approx 0$  – емкость тора, которой пренебрегаем. Рассчитанная толщина цветной пленки составила  $h_1 = 50 \text{ нм}$ .

### 3. Обсуждение

Существует несколько способов визуализации дефектов, возникающих в мембране при электропорации. Один из способов – криоэлектронная микроскопия [6]. Д. Чанг и Т. Риз исследовали влияние электрического импульса на мембрану эритроцитов. Они замораживали клетки, подвергшиеся электропорации (время между электропорацией и заморозкой составляло от 1 мс до нескольких минут). Далее, с помощью электронной микроскопии учеными были обнаружены эритроциты с пороподобными дефектами 20-120 нм в диаметре формы «вулкан» с «плоским диском» на вершине. От участка к участку поверхности эритроцита параметры дефектов различались (диаметр, глубина), иногда Д. Чанг и Т. Риз обнаруживали неглубокие провалы, которые могли представлять собой участки мембраны, деформированные приложенным электрическим полем, но не образовавшие полноценных пор. Поры, по мнению авторов, – динамические структуры, размер которых зависел от времени  $t$  между электрическим импульсом и заморозкой. При  $t < 3 \text{ мс}$  дефектов на мембране эритроцита обнаружено не было (авторы предполагали, что при  $t$  от 0.5 мс до 3 мс дефекты были меньше 2 нм, и поэтому в свой микроскоп они их не увидели). При  $t = 10 \text{ с}$  были выявлены ямки, возможно, и с порой, но менее 3 нм в диаметре. При  $t = 20 \text{ с}$  мембраны выглядели аналогично контрольным (без дефектов). Однако в нескольких эритроцитах были обнаружены небольшие отверстия в мембране в форме вулкана, что говорит о том, что поры закрывались с разной скоростью.

Отметим, что такое исследование не позволяет наблюдать динамику порообразования в режиме реального времени.

Были предприняты попытки наблюдать за динамикой возникновения электропор в мембране с помощью атомно-силовой микроскопии (АСМ) [7]. Однако визуализировать поры не получилось, Л. Джукеном были обнаружены лишь незначительно приподнятые над поверхностью мембраны области размером  $<150$  нм, обычно круглой формы и высотой до 15 нм. Следует отметить, что использование АСМ не позволяет наблюдать за процессом электропорации в липидной мембране. Это может быть связано с длительностью получения изображения в АСМ, которое может составлять  $\sim 256$  с [7], что в несколько раз больше времени жизни пор в эксперименте Д. Чанг и Т. Риз [6].

Однако атомно-силовая микроскопия позволяет наблюдать в мембране на подложке (SLM) нанопоры, образование которых индуцировано поликатионом [8]. Характерный размер наблюдаемых Н. Авастхи и др. отверстий в SLM составлял от 30 до 60 нм.

В теории электропорации считается, что появление поры, радиусом выше критического, приводит к разрыву мембраны [9]. Согласно оценкам, критический радиус приблизительно равен толщине мембраны, которая для БЛМ составляет около 5 нм. Конечно, в световой микроскоп такую пору увидеть нельзя. Толщина цветной пленки значительно больше: полученные нами экспериментальные оценки составили от 50 до 400 – 500 нм. Радиус наблюдаемых в эксперименте пор в цветной пленке составляет около 3 мкм. Это существенно больше толщины цветной пленки. Рассмотрим этот вопрос подробнее.

Поры в липидном бислое принято делить на гидрофобные и гидрофильные [9]. Гидрофобные поры – сквозные дефекты в бислое, заполненные водой, возникают в результате спонтанных тепловых флуктуаций. Энергия пор в БЛМ определяется поверхностным натяжением: для гидрофобных пор (для границы гидрофобные хвосты – вода) поверхностное натяжение  $\sigma_{\text{phob}} = 0.05$  Н/м [9], для гидрофильных пор (для границы липидные головки – вода) поверхностное натяжение  $\sigma_{\text{phil}} = 0.001$  Н/м [10]. Гидрофобные поры имеют бóльшую энергию по

сравнению с гидрофильными, но при малых радиусах поры липиды не могут повернуться в ее просвет. При большем радиусе, когда такая возможность есть, гидрофильная пора энергетически выгоднее гидрофобной, и энергия гидрофильной поры имеет минимум, который меньше критического радиуса, который равен  $r_{\max} = \gamma_{\text{phil}} / \sigma_{\text{phil}}$ , где  $\gamma$  - краевое натяжение поры. Если оценить  $\gamma_{\text{phil}} = \sigma_{\text{phil}} h$ , где  $h = 5$  нм – толщина мембраны, то  $r_{\max} = h$ . При толщине цветной пленки, лежащей в диапазоне от 50 до 500 нм, критический радиус гидрофильной поры меньше радиуса наблюдаемых нами пор-дефектов (~3 мкм). Если пора гидрофобная, то критический размер равен  $r_{\max} = \gamma_{\text{phob}} / \sigma_{\text{phil}} = \sigma_{\text{phob}} / \sigma_{\text{phil}} h = 50 h$ . В этом случае критический радиус поры лежит в диапазоне от 2.5 до 25 мкм, что в среднем больше наблюдаемых радиусов пор-дефектов. Однако классическая теория не предполагает наличие минимума энергии для гидрофобной поры.

## Заключение

Исследована модель модели – толстая цветная пленка, которая еще не превратилась в бислойную мембрану, но на которой возникло множество метастабильных пор-дефектов, наблюдаемых в световой микроскоп. Стабильность наблюдаемых дефектов позволяет предположить, что они являются гидрофильными порами, у которых головки липидов повернуты в просвет поры. При этом радиус наблюдаемых пор-дефектов превышает на порядок толщину цветной пленки, то есть критический радиус гидрофильной поры, при котором мембрана рвется. Если же предположить, что наблюдаемые дефекты являются гидрофобными порами, то в этом случае критический радиус поры на полтора порядка превышает толщину мембраны, и наблюдаемый в эксперименте радиус метастабильных пор получается меньше критического. Однако существование метастабильных гидрофобных пор в классической теории электропорации не предусмотрено.

**Финансирование:** работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда No 23-12-00125, <https://rscf.ru/project/23-12-00125/>

## Литература

1. Weaver J.C., Chizmadzhev Y.A. Theory of electroporation: a review. *Bioelectrochemistry and bioenergetics*. 1996. V.41. №2. P.135-160. [https://doi.org/10.1016/S0302-4598\(96\)05062-3](https://doi.org/10.1016/S0302-4598(96)05062-3)
2. Alvarez-Erviti L., Seow Y., Yin H., Betts C., Likhalskiy S., Wood M. J. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. *Nature Biotechnology*. 2011. №29. P.341-345. <https://doi.org/10.1038/nbt.1807>
3. Wilhelm C., Winterhalter M., Zimmermann U., Benz R. Kinetics of pore size during irreversible electrical breakdown of lipid bilayer membranes. *Biophysical Journal*. 1993. №64. P.121-128. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(93\)81346-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(93)81346-8)
4. Barnett A., Weaver J. C. Electroporation: a unified, quantitative theory of reversible electrical breakdown and mechanical rupture in artificial planar bilayer membranes. *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry*. 1991. V.320. №2. P.163-182. [https://doi.org/10.1016/0022-0728\(91\)85625-Y](https://doi.org/10.1016/0022-0728(91)85625-Y)
5. Крауфорд Ф.С. *Том 3. Волны*. Москва, Главная редакция физико-математической литературы изд-ва «Наука». 1974. 527 с.
6. Chang D.C., Reese T.S. Changes in membrane structure induced by electroporation as revealed by rapid-freezing electron microscopy. *Biophysical Journal*. 1990. V.58. №1. P.1-12. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(90\)82348-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(90)82348-1)
7. Jeuken L.J. AFM study on the electric-field effects on supported bilayer lipid membranes. *Biophysical Journal*. 2008. V.94. №12. P.4711-4717. <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.122887>
8. Awasthi N., Kopec W., Wilkosz N. et al. Molecular Mechanism of Polycation-Induced Pore Formation in Biomembranes. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2019. V.5. №2. P.780-794. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsbiomaterials.8b01495>
9. Glaser R.W., Leikin S.L., Chernomordik L.V., Pastushenko V.F., Sokirko A.V. Reversible electrical breakdown of lipid bilayers: formation and evolution of pores. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 1988. V.940 №2. P.275-287. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(88\)90202-7](https://doi.org/10.1016/0005-2736(88)90202-7)

10. Freeman S.A., Wang M.A., Weaver J.C. Theory of electroporation of planar bilayer membranes: predictions of the aqueous area, change in capacitance, and pore-pore separation. *Biophysical Journal*. 1994. V.67. №1. P.42-56.  
[https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(94\)80453-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80453-9)

**Для цитирования:**

Старостин А.Д., Миткевич Л.А., Агентова В.С. Упатова А.Г., Шогенов И.М., Аносов А.А. Моделирование процесса порообразования при электрическом пробое бислойных липидных мембран // Журнал радиоэлектроники. – 2023. – №. 8. <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2023.8.11>