

Номинант №1

- **Бокатый Антон Николаевич**
- 23.10.1998
- Аспирант лаборатории природных полимеров, ФГБУН
Институт высокомолекулярных соединений
Российской академии наук, Санкт-Петербург
- +79118479456, antoniobokatyi@gmail.com



Название работы: Полимерные системы доставки лекарств на основе хитозана с улучшенными биофармацевтическими свойствами

Данная работа направлена на изучение потенциала хитозана и его производных для улучшения свойств лекарственных средств, обладающих противовоспалительной и антибактериальной активностью.

Из противовоспалительных препаратов был выбран дексаметазон, который является мощным противовоспалительным и противоаллергическим средством, используется для лечения различных глазных заболеваний, но его эффективная доставка в глазные ткани представляет собой значительную проблему из-за плохой растворимости в воде, быстрого вымывания слезной жидкостью (при местном применении) и необходимостью многократных инъекций (при интравитреальном введении). Были разработаны и апробированы три перспективные системы офтальмологической доставки дексаметазона на основе полисахаридов:

(i) интравитреальная система доставки на основе конъюгатов дексаметазона и сукцинил-хитозана для обеспечения пролонгированного профиля высвобождения и значительного снижения частоты инъекций;

(ii) глазные капли для местной доставки дексаметазона на основе мукоадгезивных самособирающихся наночастиц, сформированных из амфифильного конъюгата холестерина с хитозаном;

(iii) глазные капли для местной доставки дексаметазона фосфата на основе полиэлектролитного комплекса гиалуроновой кислоты с катионным производным хитозана (диэтиламиноэтилхитозаном) с одновременным включением в комплекс ионов цинка в качестве сшивающего агента.

Полученные системы доставки имели широкий спектр физико-химических характеристик, включая размер и поверхностный заряд, а также программируемые профили высвобождения дексаметазона от нескольких часов до нескольких месяцев. Эксперименты *in vitro* на моделях TNF α -индуцированного и LPS-индуцированного воспаления показали, что все полученные системы доставки характеризовались улучшенной противовоспалительной активностью и сниженной токсичностью по сравнению с исходным препаратом. Таким образом, разработанные в рамках данного подхода методики позволили получить полимерные платформы для доставки противовоспалительных глюкокортикоидных препаратов с желаемыми параметрами, такими как размер, заряд, способность к адресной доставке и контролируемое высвобождение лекарственного вещества.

Вторым направлением работы является разработка полимерных систем доставки антибиотиков, которая является передовой стратегией борьбы с глобальным ростом микробной полирезистентности. Нами был выбран пептидный антибиотик колистин – препарат резерва для лечения тяжелых инфекций. К недостаткам колистина относится высокая нефро- и нейротоксичность, также колистин не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Для улучшения биофармацевтических свойств колистина (усиления антимикробной активности и снижения нефро- и нейротоксичности) были синтезированы конъюгаты колистина с хитозаном и гиалуроновой кислотой, которые снижали нефротоксичность препарата на 20-30%. Также были разработаны модифицированные витамином В12 конъюгаты и полиэлектролитные комплексы на основе хитозана и гиалуроновой кислоты для улучшения пероральной доставки колистина. Витамин В12 использовался в качестве таргетного лиганда, который всасывается в подвздошной кишке путем активного транспорта через специфические белки-переносчики. In vitro эксперимент на клеточной модели Caco-2 показал, что коэффициент кажущейся проницаемости колистина в составе модифицированных В12 полимерных систем значительно выше по сравнению с чистым колистином, что демонстрирует его высокий потенциал для кишечной абсорбции in vivo.

Список работ по заявляемой теме

Статьи

1. Dubashynskaya, N.V.; Golovkin, A.S.; Kudryavtsev, I.V.; Prikhodko, S.S.; Trulioff, A.S.; **Bokaty, A.N.**; Poshina, D.N.; Raik, S.V.; Skorik, Y.A. Mucoadhesive cholesterol-chitosan self-assembled particles for topical ocular delivery of dexamethasone. *Int. J. Biol. Macromol.* 2020, 158, 811–818. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.04.251> (Q1, IF = 8.2)
2. Dubashynskaya, N.V.; **Bokaty, A.N.**; Skorik, Y.A. Dexamethasone Conjugates: Synthetic Approaches and Medical Prospects. *Biomedicines* 2021, 9, 341. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040341> (Q1, IF = 4.7)
3. Dubashynskaya, N.V.; **Bokaty, A.N.**; Golovkin, A.S.; Kudryavtsev, I.V.; Serebryakova, M.K.; Trulioff, A.S.; Dubrovskii, Y.A.; Skorik, Y.A. Synthesis and Characterization of Novel Succinyl Chitosan-Dexamethasone Conjugates for Potential Intravitreal Dexamethasone Delivery. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 10960. <https://doi.org/10.3390/ijms222010960> (Q1, IF = 5.6)
4. Dubashynskaya, N.V.; **Bokaty, A.N.**; Trulioff, A.S.; Rubinstein, A.A.; Kudryavtsev, I.V.; Skorik, Y.A. Development and Bioactivity of Zinc Sulfate Cross-Linked Polysaccharide Delivery System of Dexamethasone Phosphate. *Pharmaceutics* 2023, 15, 2396. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15102396> (Q1, IF = 5.4)
5. Dubashynskaya, N.V.; **Bokaty, A.N.**; Gasilova, E.R.; Dobrodumov, A.V.; Dubrovskii, Y.A.; Knyazeva, E.S.; Nashchekina, Y.A.; Demyanova, E.V.; Skorik, Y.A. Hyaluronan-colistin conjugates: Synthesis, characterization, and prospects for medical applications. *Int. J. Biol. Macromol.* 2022, 215, 243–252. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.06.080> (Q1, IF = 8.2)
6. Dubashynskaya, N.V.; **Bokaty, A.N.**; Dobrodumov, A.V.; Kudryavtsev, I.V.; Trulioff, A.S.; Rubinstein, A.A.; Aquino, A.D.; Dubrovskii, Y.A.; Knyazeva, E.S.; Demyanova, E.V.; et al. Succinyl Chitosan-Colistin Conjugates as Promising Drug Delivery Systems. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 166. <https://doi.org/10.3390/ijms24010166> (Q1, IF = 5.6)
7. Dubashynskaya, N.V.; **Bokaty, A.N.**; Sall, T.S.; Egorova, T.S.; Nashchekina, Y.A.; Dubrovskii, Y.A.; Murashko, E.A.; Vlasova, E.N.; Demyanova, E.V.; Skorik, Y.A.

Материалы конференций

8. Дубашинская Н.В., **Бокатый А.Н.**, Скорик Ю.А. СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ КОЛИСТИНА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ НА ОСНОВЕ ПОЛИСАХАРИДОВ. – Владивосток: Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана (Росхит-23): Шестнадцатая Всероссийская конференция с международным участием, 2023. – С. 162–163. DOI: 10.24866/7444-5553-8
9. Дубашинская Н.В., **Бокатый А.Н.**, Скорик Ю.А. Полимерные системы доставки полимиксинов. – Санкт-Петербург: Сборник тезисов докладов Восьмой Междисциплинарной конференции, 2023. – С. 38.
10. Дубашинская Н.В., **Бокатый А.Н.**, Саль Т.С., Скорик Ю.А. МОДИФИКАЦИЯ ЦИАНОКОБАЛАМИНОМ КОНЬЮГАТОВ КОЛИСТИНА С ПОЛИСАХАРИДАМИ. – Санкт-Петербург: Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии», 2023. – С. 221.
11. Дубашинская Н.В., **Бокатый А.Н.**, Скорик Ю.А. Конъюгаты полимиксина с сукцинил-хитозаном: дизайн и активность. – Санкт-Петербург: САНДЕРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ. Сборник материалов конференции, посвященной памяти выдающегося отечественного ученого в области технологии лекарств Юрия Карловича Сандера, 2023. – С. 22–24.
12. **Бокатый А.Н.**, Дубашинская Н.В., Скорик Ю.А. СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ КОЛИСТИНА НА ОСНОВЕ КОНЬЮГАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И СУКЦИНИЛХИТОЗАНА. Открытый конкурс-конференция научно-исследовательский работ по химии элементоорганических соединений и полимеров, «ИНЭОС OPEN SELECT» - Москва, 2021 - С. 179-182.
13. **Vokatyı, A.N.**; Dubashynskaya, N.V.; Skorik, Y.A. COLISTIN-POLYSACCHARIDE CONJUGATES. XII International Conference on Chemistry for Young Scientists “MENDELEEV 2021” - St. Petersburg, 2021. - P. 689
14. **Бокатый А.Н.**, Дубашинская Н.В., Скорик Ю.А. Конъюгаты Дексаметазона с Хитозаном для Интравитреальной Доставки. Book of abstracts. International Bakeev Conference “Macromolecular Nanoobjects and Polymer Nanocomposites“ - 2020 (Bakeev Conference-2019)/ Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials of Russian Academy of Sciences. - Moscow, 2020. - С. 116.
15. **Бокатый А.Н.** Конъюгаты дексаметазона с хитозаном для интравитреальной доставки. Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», секция «Химия». - Москва, 2021 – С. 130.
16. **Бокатый А.Н.**, Дубашинская Н.В., Скорик Ю.А. Офтальмологические системы доставки дексаметазона на основе хитозана. Материалы V Всероссийской конференции «Фундаментальная гликобиология». - Гатчина, 2021 - С. 70
17. **Vokatyı, A.N.**; Dubashynskaya, N.V.; Skorik, Y.A. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NOVEL SUCCINYL CHITOSAN DEXAMETHASONE CONJUGATES FOR INTRAVITREAL DEXAMETHASONE DELIVERY. THE INTERNATIONAL CONFERENCE NEW APPROACHES TO BIOMATERIAL DEVELOPMENT - St. Petersburg, 2021. - С. 16
18. **Бокатый А.Н.**, Дубашинская Н.В., Скорик Ю.А. СИСТЕМЫ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТАВКИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО АГЕНТА ДЕКСАМЕТАЗОНа НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА. Программа и тезисы докладов 16-й Санкт-Петербургской конференции молодых ученых с международным участием «СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ НАУКИ О ПОЛИМЕРАХ» - Санкт-Петербург, 2022. - С.198

19. **Бокатый А.Н.**, Дубашинская Н.В., Скорик Ю.А. Разработка полимерных систем доставки дексаметазона на основе функционализированных полисахаридов. II Всероссийская научно-практическая конференция «ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МЕДИЦИНЫ БУДУЩЕГО». г. Дубна, 2022
20. **Бокатый А.Н.**, Дубашинская Н.В., Скорик Ю.А. СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ДЕКСАМЕТАЗОН ФОСФАТА НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ. – Санкт-Петербург: ПРОГРАММА И ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ НАУКИ О ПОЛИМЕРАХ Всероссийская конференция с международным участием, 2023. – С. 352.
21. **Бокатый А.Н.**, Дубашинская Н.В., Скорик Ю.А. Интравитреальные системы доставки дексаметазона на основе функционализированных полисахаридов. – Москва: Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023», секция «Химия», 2023. – С. 116.
22. **Бокатый А.Н.**, Дубашинская Н.В., Скорик Ю.А. ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА ОСНОВЕ АНИОН- НЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ. – Нальчик: Материалы XIX международной научно-практической конференции Новые полимерные композиционные материалы Микитаевские чтения, 2023. – С. 67.
23. **Бокатый А.Н.**, Дубашинская Н.В., Скорик Ю.А. РАЗРАБОТКА ПОЛИМЕРНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ КОРТИКОСТЕРОИДОВ НА ОСНОВЕ ФУНКЦИОНИЗИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ. – Мурманск: ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ГЛИКОБИОЛОГИЯ - 2023 МАТЕРИАЛЫ VI ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ, 2023. – С. 29.
24. Дубашинская Н.В., **Бокатый А.Н.**, Скорик Ю.А. ИНТЕРПОЛИМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ГИАЛУРОНАН-ХИТОЗАН ДЛЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТАВКИ ДЕКСАМЕТАЗОНА ФОСФАТА. – Мурманск: ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ГЛИКОБИОЛОГИЯ - 2023 МАТЕРИАЛЫ VI ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ, 2023. – С. 32.
25. **Бокатый А.Н.**, Дубашинская Н.В., Скорик Ю.А. ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ НА ОСНОВЕ ФУНКЦИОНИЗИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ. – Санкт-Петербург: ПРОГРАММА И ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ НАУКИ О ПОЛИМЕРАХ Всероссийская конференция с международным участием, 2023. – С. 387.
26. Dubashynskaya N.V., **Bokatyi A.N.**, Gasilova E.R., Trulioff A.S., Skorik Y.A. POLYMERIC DEXAMETHASONE DELIVERY SYSTEMS FOR OCULAR ADMINISTRATION. – Nha Trang, Vietnam: The 3rd Symposium on Marine Enzymes and Polysaccharides. Abstract book, 2023. – P. 36.

Номинант №2

- **Захарова Василина Александровна**
- 03.09.1996
- Аспирант 4-го года кафедры Химии и технологии полимерных материалов и нанокompозитов. ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина» (Технологии. Дизайн. Искусство), преподаватель кафедры.
- г. Москва, +79652556919, vasilinaqss@gmail.com



Название работы: «Разработка и изучение условий отверждения хитозансодержащих композиций для получения тонких пленочных покрытий и использования в качестве печатных гидрогелевых «чернил» в технологии 3D-печати».

Перспектива использование хитозана в качестве основы биосовместимых и биodeградируемых матриц, пленок и покрытий обусловлена его уникальными физическими, химическими и биологическими свойствами, отсутствием токсического воздействия на живой организм. Композиционные гидрогели на его основе, обеспечивают структурную целостность формируемых конструкций, биомеханическую совместимость с живыми тканями, контролируют доставку лекарств и ферментов, поддерживают адгезию и функциональную активность клеточных культур. На сегодняшний день, актуальной проблемой является создание манипулятивной индивидуальной высокопроизводительной печатной установки и создание гидрогелевых чернил на основе экологически чистых биополимеров природного происхождения, предназначенных для технологий 3D-печати. Одним из аспектов решения этой проблемы является разработка хитозансодержащих композиций, пригодных для использования в качестве печатных гидрогелевых чернил, и изучение условий их отверждения.

Для технологии 3D-печати важным является определить условия, при которых раствор полимера проявляет способность к течению, но обладает значительной вязкостью и может использоваться в качестве печатных «чернил», и параметры перехода к упругому телу матрикса. Печатные «чернила» должны послойно накладываться друг на друга без слияния, а гелеобразование должно моментально происходить после экструзии, во избежание блокировки сопла, путем его закупоривания. В работе рассмотрены основные задачи в области управления процессом гелеобразования в полимерных системах на основе хитозана и полисахаридов водорослей, способных к термообратимому гелеобразованию.

Изучение кинетики и механизма гелеобразования в растворах хитозана с разной ММ и степенью протонирования аминогрупп в процессе его сшивки позволило

разработать условия получения тонких пленочных покрытий на основе хитозана для модификации твердых поверхностей, предназначенных для контакта с живыми цитообъектами, и создания защитного текстиля биомедицинского назначения. Проведенные исследования показали ограничения метода ковалентной сшивки в растворах хитозана для 3D-печати: использование в качестве печатных «чернил» гелеобразующих систем, содержащих аминополисахарид, дженипин и глутаровый альдегид, не обеспечивает необходимую скорость отверждения. Кроме того, использования полифункциональных реагентов ковалентного типа, приводит к необратимой сшивке и невозможности повторной эксплуатации элементов оборудования 3D-принтера.

С целью определения возможностей воздействия на процесс гелеобразования в термообратимых системах на основе агара, хитозана и дженипина исследована кинетика изменения вязко-упругих свойств и установлены температурно-концентрационные диапазоны, определяющие формирование устойчивой системы водородных связей в гидрогелевой матрице и получения заданного уровня упругих свойств. Разработаны оптимальные условия перехода от текучих полимерных систем к упругому телу матрикса, форма которого задана и адаптирована для считывания 3D-биопринтером.

Предложенный подход открывает новые возможности для проектирования и производства биологически-активных персонализированных 3D-конструкций с топографической, биологической и биомеханической совместимостью с живыми тканями для косметологических целей.

В 2023 г. работа получила поддержку РНФ Проект № 24-23-00390.

Список работ по заявляемой теме:

1. **Zakharova, V. A.**; Kildeeva, N. R. Biopolymer Matrices Based on Chitosan and Fibroin: A Review Focused on Methods for Studying Surface Properties. *Polysaccharides*.2021.2 (1).С. 154–167. <https://doi.org/10.3390/polysaccharides2010011>
2. Kalugina D. S., **Zakharova V.**, Kildeeva N. R. Применение хитозана для придания антимикробной активности текстильным материалам //Industrial processes and technologies. 2022. Т. 2. №. 1. С. 50-65. [https://doi.org/10.37816/2713-0789-2022-2-5\(7\)-64-79](https://doi.org/10.37816/2713-0789-2022-2-5(7)-64-79)
3. Kildeeva, N.R., **Zakharova, V.A.**, Baranov, O.V. *et al.* On the Surface Properties and Biocompatibility of Films Obtained from Chitosan Solutions by Spin Coating with a Crosslinking Agent. *Nanobiotechnology Reports*, 18(1), 39–46 (2023). <https://doi.org/10.1134/S2635167623010044>
4. **Zakharova, V.A.**, Gotovtsev, P. M., Poletaeva, P. A., Rogov, A. G., & Kildeeva, N. R. (2023). 3D Printing Using Iota-Carrageenan-Based Hydrogel with Immobilized *Chlorella vulgaris* Microalgae. *Nanobiotechnology Reports*, 18(1), 91-97. <https://doi.org/10.1134/S2635167623010202>

5. Олтаржевская Н.Д., Хлыстова Т.С., Кричевский Г.Е., Фидоровская Ю.С., **Захарова В.А.** Новые ранозаживляющие депо-материалы на биополимерной основе для лечения гнойных ран/ *Industrial processes and technologies*. 2022. Т. 2. № 4. С. 7-19. [https://doi.org/10.37816/2713-0789-2022-2-4\(6\)-7-19](https://doi.org/10.37816/2713-0789-2022-2-4(6)-7-19)
6. Н.Р. Кильдеева, **В.А. Захарова**, О.В. Баранов Инновационные методы получения сшитых и термообратимых гидрогелей для новых медицинских технологий. В сборнике: *Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана (Росхит-23) Шестнадцатая Всероссийская конференция с международным участием*, Владивосток: 2023. С.134-136 <https://doi.org/10.24866/7444-5553-8>
7. Kildeeva, N. R., Vasilenko, I. A., **Zakharova, V. A.**, Sazhnev, N. A. (2021). Study of the influence of the surface of biopolymer chitosan fibrous and film materials on the morphofunctional state of cells. *Public Health and Toxicology*, 1(Supplement 1), A16. <https://doi.org/10.18332/pht/142077>
8. **Zakharova V.A.**, Kildeeva N.R., Gordeev V.V. Application of Additive 3D Printing Technology in the Formation of Composite Chitosan-Containing Hydrogel Scaffolds for Tissue Engineering/ В книге: *MENDELEEV 2021. Book of abstracts XII International Conference on Chemistry for Young Scientists*. Saint Petersburg, 2021. С. 787.
9. **Zakharova V.A.**, Vasilenko I.A., Kil'deeva N.R., Metelin V.B Application of AFM and lazer interferometry for morphological research of thin-film biopolymer matrixes/ *Mendelev 2019. Book of abstracts XI International Conference on Chemistry for Young Scientists*. 2019. С. 212.

Номинант №3

- Тимофеева Татьяна Алексеевна
- 27.01.1998
- Младший научный сотрудник Лаборатории инженерии биополимеров, Института биоинженерии им. К.Г. Скрыбина, ФИЦ Биотехнологии РАН
- г. Москва, проспект 60-летия Октября, 7к1, 89588249966, e-mail: timofeyka2033@mail.ru



Название работы: Изучение стрессовых реакций растений томата *Solanum lycopersicum* в ответ на внесение гидролизата хитозана

Хитозан считается мощным безопасным биологическим фунгицидом, который может снизить химическую нагрузку на агроэкосистемы. Кроме того, хитозан может усиливать физиологические реакции растений, действуя как стимулятор роста растений и устойчивости к патогенам. Стимулирующие эффекты хитозана могут быть обусловлены активацией иммунной системы растений, включая биосинтез фитогормонов и защитных ферментов. Актуальной проблемой является изучение потенциала хитозана в качестве стимулятора роста и развития растений и поиск баланса между его стимулирующей и фунгицидной активностью.

Данная работа проводится с использованием низкомолекулярного гидролизата хитозана (33кДа), полученного методом азотнокислого гидролиза. Было подтверждено фунгицидное действие гидролизата хитозана против фитопатогенов томата как *in vitro*, так и *in vivo*. Гидролизат хитозана ингибирует рост мицелия *Botrytis cinerea*, *Fusarium solani*, *Alternaria solani*, а обработка гидролизатом хитозана растений подавляет развитие фузариоза на листьях томатов и развитие серой гнили на плодах.

На трех сортах томата изучали изменение скорости роста, общее содержание фенолов, активность фенилаланин-аммоний-лиазы (PAL) и изменение экспрессии генов под воздействием гидролизата хитозана. Предпосевная обработка семян томата раствором гидролизата хитозана стимулировала развитие проростков, что приводило к существенному удлинению корней растений. Однако постоянное присутствие хитозана подавляло прорастание семян и развитие проростков, а также оказывала влияние на изменение тропизма корней томата. Прикорневое внесение также негативно сказывалось на развитие молодых растений томата. Воздействие гидролизата хитозана в течении 24 часов и более снижало активность PAL и общее содержание фенолов в корнях томата. Эффект от внесения гидролизата хитозана различался между сортами томата на уровне экспрессии генов, однако показанные изменения свидетельствуют о его

иммуностимулирующей активности. Экспрессия генов *WOX5* и *MYC2* повышалась в корнях томата после внесения гидролизата хитозана, а *AAO3* и *AMI1* снижалась по сравнению с контролем. Экспрессия генов *PAL* также повышалась в присутствии гидролизата хитозана, что вместе с понижением активности фермента может говорить о серьезных изменениях в метаболизме томата, вызванных внесением хитозана.

Полученные результаты призваны помочь понять механизмы действия хитозана на развитие растений и в дальнейшем успешно использовать его в сельском хозяйстве, а также в исследованиях стресса растений.

1. Timofeeva, T.A.; Bubnova, A.N.; Shagdarova, B.T.; Varlamov, V.P.; Kamionskaya, A.M. Phenylalanine Ammonia-Lyase-Mediated Differential Response of Tomato (*Solanum lycopersicum* L.) Cultivars with Different Stress Tolerance to Treatment with Low-Molecular-Weight Chitosan. *Agronomy* 2024, 14, accepted for publication February 5, 2024

2. Тимофеева Т.А., Варламов В.П., Камиионская А.М. Изучение активности генов корней томата при обработке гидролизатом хитозана. В сб.: Актуальные аспекты современной микробиологии: XIII молодежная школа-конференция с международным участием. Институт микробиологии им. С.Н. Виноградского, ФИЦ Биотехнологии РАН. Москва, 16–18 ноября 2022 г. – М: ВАШ ФОРМАТ, 2022. – 286 с.; 2022: С. 256-257

3. Timofeeva, T., Shtan'ko, D., Shagdarova, B., Zakurin, A., Kamionskaya, A., & P'ina, A. (2022). The Effect of Chitosan Hydrolysate on *Solanum Lycopersicum* Plant Growth. *KnE Life Sciences*, 7(1), 435–442.

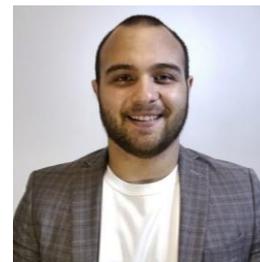
4. Timofeeva T.A., Zakurin A.O., Nezhdanova A.V., Shagdarova B.Ts., Davlekamova A.A., Gaydukova S.E., Yakovleva I.V., Kamionskaya A.M. Low molecular weight chitosan hydrolyzate inhibits the growth of some phytopathogenic Ascomycota fungi. – 2021. – IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci. 839 042027.

5. Timofeeva T., Shagdarova B., Zakurin A. Effect of chitosan hydrolysate on tomato seed germination and seedling growth. – *FEBS Open Bio*. – 2021. – P. 290.

6. Тимофеева Т.А., Штанько Д.А., Закурин А.О. Изучение влияния гидролизата хитозана на развитие проростков *Solanum lycopersicum* – сб. тезисов докладов конференции молодых ученых «Биотехнология в растениеводстве, животноводстве и сельскохозяйственной микробиологии» - Москва, 2020, с. 187-188.

Номинант №4

- Хубиев Омар Муслимович
- 07.01.2000
- Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, аспирант
- г. Москва, 89999673512, 1142220138@rudn.ru



Тема работы: «Новые перспективные функциональные материалы на основе хитозана»

Одно из важнейших направлений в современной хитинологии – создание платформ для адресной доставки лекарственных средств. В нашей научной группе при непосредственном участии конкурсанта была реализована следующая идея. Известно, что для поддержания жизнедеятельности патогенные бактерии используют железо(III), которое является для них важнейшим микроэлементом, действуя как переносчик электронов и кофактор синтеза ДНК и РНК. Бактерии поглощают железо в составе комплексов со специальными переносчиками железа – сидерофорами. Бактерии способны распознавать сидерофоры. Конкурсант предположил, что частицы, включающие хитозан, коммерчески доступный сидерофор «дефероксамин» и ионы железа(III) будут обладать высоким аффинитетом к бактериальным клеткам. Конкурсантом были получены такие частицы, причём сферической формы с унимодальным распределением по размеру. Наночастицы релаксируются после лиофилизации. И железо(III), и дефероксамин входят в состав наночастицы. Это было подтверждено фильтрацией наносuspension через фильтр с размером пор меньшим, чем наночастицы, с последующим анализом фильтрата с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения, а также анализом сухого остатка, полученного при упаривании фильтрата, с помощью спектроскопии ЯМР ^1H . Полученные наночастицы имеют гидродинамический диаметр около 250 нм и положительный дзета-потенциал +32 мВ. Не только сам сидерофор, но и железо(III) имеет большую важность в развитии антибактериального эффекта. Этим обуславливается меньшая активность подобных частиц, не содержащих железа. По-видимому, комплекс железа(III) с сидерофором в составе наночастицы отвечает за её связь с бактериальной клеткой, а хитозан оказывает антибактериальный эффект (Рисунок 1).

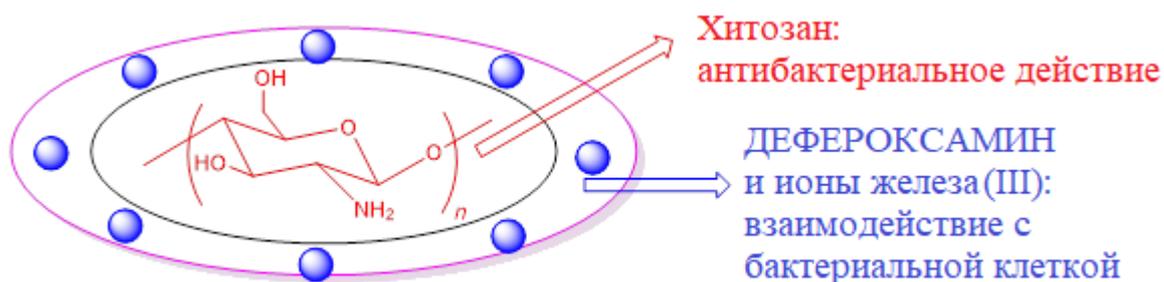


Рисунок 1. Схематическое изображение полученных наночастиц.

Полученные наночастицы проявили высокую активность и низкую токсичность (острую и хроническую) также и в экспериментах *in vivo* на крысах и могут быть

интересны в качестве дальнейших испытаний в качестве альтернативы классическим антибиотикам.

После получения упомянутых высокоактивных антибактериальных наночастиц конкурсантом была реализована следующая его идея – введение наночастиц в хитозановые плёнки. Армирование наночастицами плёнок существенно улучшило их механические свойства (выраженно повысило пластичность при сохранении высокой прочности на разрыв), а также уменьшило их проницаемость. Кроме того, полученные плёнки проявили значительно более выраженную противомикробную активность, чем неармированные («холостые») плёнки. Благодаря всем упомянутым свойствам, полученные плёнки весьма интересны для дальнейших исследований в качестве пищевых покрытий.

1. Egorov A.R., Khubiev O., Rubanik V.V. et al. The first selenium containing chitin and chitosan derivatives: Combined synthetic, catalytic and biological studies. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022; Vol.209: 2175-2187. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.04.199.

2. Omar M. Khubiev, Anton R. Egorov, Anatoly A. Kirichuk et al. Chitosan-Based Antibacterial Films for Biomedical and Food Applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(13): 10738. DOI: 10.3390/ijms241310738.

3. Egorov A.R., Kurliuk A.V., Rubanik V.V. et al. Chitosan-Based Ciprofloxacin Extended Release Systems: Combined Synthetic and Pharmacological (In Vitro and In Vivo) Studies. *Molecules*. 2022; 27(24): 8865. DOI: 10.3390/molecules27248865.

4. Artem P Dysin, Anton R. Egorov, Omar Khubiev et al. Novel Highly Efficient Green and Reusable Cu (II)/Chitosan-Based Catalysts for the Sonogashira, Buchwald, Aldol, and Dipolar Cycloaddition Reactions. *Catalysts*. 2023; 13(1): 203. DOI: 10.3390/catal13010203.

5. Omar M. Khubiev, Victoria E. Esakova, Anton R. Egorov et al. Novel Non-Toxic Highly Antibacterial Chitosan/Fe(III)-Based Nanoparticles That Contain a Deferoxamine—Trojan Horse Ligands: Combined Synthetic and Biological Studies. *Processes*. 2023; 11(3): 870. DOI: 10.3390/pr11030870.

6. Anton R. Egorov, Margarita N. Kurasova, Omar Khubiev et al. Ciprofloxacin chitosan conjugate: combined antibacterial effect and low toxicity. *Mendeleev Communications*. 2022; 32(6): 774-776. DOI: 10.1016/j.mencom.2022.11.022.

7. Anton R. Egorov, Niyaz Z. Yagafarov, Alexey A. Artemjev et al. Synthesis and in vitro antifungal activity of selenium-containing chitin derivatives. *Mendeleev Communications*. 2022; 32(3): 357-359. DOI: 10.1016/j.mencom.2022.05.022.

8. Egorov A.R., Artemjev A.A., Kozyrev V.A. et al. Synthesis of Selenium-Containing Chitosan Derivatives and Their Antibacterial Activity. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2022; 58(2): 132-135. DOI: 10.1134/S0003683822020053.

9. Omar M. Khubiev, Anton R. Egorov, Nikolai N. Lobanov et al. Novel Highly Efficient Antibacterial Chitosan-Based Films. *Biotech*. 2023; 12(3): 50. DOI: 10.3390/biotech12030050

Номинант №5

- Шипенко Ксения Михайловна
- 19.02.2000
- ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Институт химии, студентка 2 курса магистратуры; ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», кафедра полимеров на базе ООО «АКРИПОЛ», инженер;
- г. Саратов; +79173243316; kshipenok@gmail.com



Название работы: Получение, свойства и биологическая активность хиральных наночастиц *L*- и *D*-аспарагината хитозана

Хиральные наноструктурированные полимерные матрицы с управляемыми сайтами комплементарно-специфических взаимодействий рассматриваются в качестве инновационных субстратов для получения высокоселективных медико-фармацевтических препаратов и высокоэффективных агро-нано-биохимикатов. Нами разработан новый способ получения хиральных наночастиц на основе гетеро- и гомохиральных солевых комплексов хитозан (*D*-аминоглюкан, CS) – *L*- и *D*-аспарагиновая кислота (AspA) с высокой биологической активностью. В основе их формирования лежит процесс противоионной конденсации поликатиона с противоионами кислотного остатка с последующей фазовой сегрегацией полимерного вещества на уровне наночастиц. Для придания агрегативной и седиментационной стабильности поверхность частиц функционализировали полисилоксановой оболочкой посредством межфазного золь-гель синтеза фармакологически активного тетраглицеролата кремния.

Методами ИК- и энергодисперсионной спектроскопии, рентгеновской дифрактометрии, сканирующей, просвечивающей (ТЭМ) и атомно-силовой микроскопии доказано наличие в составе наночастиц солевой формы полимера (CS·*L*-(*D*-)AspA) и модификация их поверхности защитной оболочкой, установлена развитая система меж- и внутримолекулярных контактов (H-связи, специфические кулоновские и ион-дипольные взаимодействия) в надмолекулярной структуре образцов. По данным ТЭМ и динамического рассеяния света средний размер и ζ-потенциал наночастиц CS·*L*-AspA составил 14-17 нм и ~38 мВ, соответственно, CS·*D*-AspA – несколько меньше, 15-16 нм и ~36 мВ. Методом вискозиметрии установлено, что протекающие во времени ассоциативные процессы вызывают более значимое уплотнение макроклабков CS·*D*-AspA

в сравнении с CS·L-AspA и, соответственно, способствуют формированию наночастиц меньшего размера.

Установлено, что хиральные наночастицы CS·L-AspA и CS·D-AspA нетоксичны, гемо- и биосовместимы. Малый размер и, соответственно, бóльшая площадь поверхности наночастиц обеспечивает проявление существенно более высокой антимикробной и антибактериальной активности в отношении *Staphylococcus aureus* 209 P и *Escherichia Coli* 113-13 по сравнению с исходным полимером. Выявлено, что хиральные наночастицы CS·L-(D-)AspA являются биомиметиками ризосферных бактерий *Pseudomonas aureofaciens* и могут выполнять функции иммунизирующего элиситора, лечащего фунгицида и защитного пестицида. Это выражается в проявлении высокой ростостимулирующей активности в отношении тест-растений. Во всех случаях наилучший биологический эффект проявляют гомохиральные наночастицы D-глюкан·D-AspA.

Список работ по заявляемой теме

1. Shipovskaya A.B., Gegel N.O., Shipenok X.M. Features of L-menthol crystallization in optically active medium based on L- and D-asparaginatechitosan // Journal of Biomedical Photonics and Engineering. 2023 Vol. 9. No. 1. ID 010305.
2. Shipovskaya A.B., Shipenok X.M., Lugovitskaya T.N., Babicheva T.S. Self-assembling nano- and microparticles of chitosan L- and D-aspartate: preparation, structure, and biological activity // Materials Proceedings. 2023. Vol. 14. No. 1:31. <https://doi.org/10.3390/IOCN2023-14492>
3. Шипенко К.М., Шиповская А.Б. Структура и надмолекулярное упорядочение L- и D-аспарагината хитозана // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2023. Т. 23. Вып. 4. С. 411–425.
4. Lugovitskaya T.N., Shipovskaya A.B., Shmakov S.L., Shipenok X.M. Formation, structure, properties of chitosan aspartate and metastable state of its solutions for obtaining nanoparticles // Carbohydrate Polymers. 2022. Vol. 277. ID 118773.
5. Lugovitskaya T.N., Shipovskaya A.B., Shipenok X.M. Kinetic instability of a chitosan – aspartic acid – water system as a method for obtaining nano- and microparticles // Chimica Techno Acta. 2021. Vol. 8. No. 4. ID 20218405.
6. Khaptsev Z.Yu., Lugovitskaya T.N., Shipovskaya A.B., Shipenok X.M. Biological activity of chitosan aspartate and its effect on germination of test seeds // IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science. Vol. 723: Agriculture, field cultivation, animal husbandry, forestry and agricultural products. 2021. ID 022074.
7. Шипенко К.М., Луговицкая Т.Н., Шиповская А.Б. Биостимулятор роста растений из аспарагината хитозана. Патент №2782614 РФ. МПК А01N 25/00. Заявл. 13.12.2021. Оpubл. 31.10.2022. Бюл. №31.

8. Шиповская А.Б., Гегель О.Н., Малинкина О.Н., Зудина И.В., Шипенок К.М., Бабичева Т.С. Роль хиральности в конструировании хитозансодержащих препаратов медико-биологического назначения // Материалы VI Всероссийской конференции «Фундаментальная гликобиология-2023». Мурманск, 2023. С. 105.
9. Шипенок К.М. Формирование, структура, свойства аспарагиновокислого хитозана и наночастиц на его основе // Тезисы докладов участников V Международной научной конференции «Наука будущего» и VIII Всероссийского молодежного научного форума «Наука будущего — наука молодых». Орел, 2023. С. 304.
10. Шипенок К.М., Луговицкая Т.Н., Шиповская А.Б. Процессы структурообразования при получении наночастиц L- и D-аспарагината хитозана // Тезисы докладов Всероссийской конференции, посвященной 125-летию со дня рождения выдающегося советского ученого, академика АН СССР Петра Александровича Ребиндера «Поверхностные явления в дисперсных системах». Москва, 2023. С. 254.
11. Шипенок К.М., Луговицкая Т.Н., Шиповская А.Б. Противоионная ассоциация в системе хитозан + аспарагиновая кислота + вода // Тезисы докладов VIII Всероссийской (заочной) научной конференции «Теоретические и экспериментальные исследования процессов синтеза, модификации и переработки полимеров». Уфа, 2022. С. 61–63.
12. Шипенок К.М., Луговицкая Т.Н., Пономарев Д.В., Скрипаль Ал.В., Шиповская А.Б. Противоионная ассоциация в системе хитозан + аспарагиновая кислота + вода как способ получения микрочастиц // Тезисы докладов Всероссийской школы-семинара «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине». Саратов, 2022. С. 61–64.
13. Шипенок К.М., Петрова Е.Ю., Луговицкая Т.Н., Шиповская А.Б. Самоорганизация в растворах L- и D-аспарагината хитозана при формировании микрочастиц // Тезисы докладов школы-конференции для молодых ученых «Самоорганизация в «мягких» средах: достижения и современное состояние». Москва, 2022. С. 60.
14. Луговицкая Т.Н., Шипенок К.М., Шиповская А.Б. Кинетическая нестабильность раствора аспарагината хитозана как способ получения нано- и микрочастиц // Тезисы докладов XXXI Российской молодежной научной конференции с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург, 2021. С. 35.
15. Шипенок К.М., Луговицкая Т.Н., Шиповская А.Б. Диэлектрическая проницаемость раствора аспарагината хитозана // Тезисы докладов XV Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов, 2021. С. 234–237.
16. Шипенок К.М., Луговицкая Т.Н., Шиповская А.Б. Влияние аспарагината хитозана на всхожесть тест-семян // Тезисы докладов XIV Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов, 2020. С. 153–156.
17. Шипенок К.М., Луговицкая Т.Н., Шиповская А.Б. Биостимуляторы на основе хитозана в агротехнологиях // Тезисы докладов II Всероссийской конференции с международным участием «Химия биологически активных веществ». 2019. С. 382–383.