

Ю. Е. Горшкова, Г. Д. Бокучава, В. А. Турченко

Биогибридные наноконплексы на основе фитогенерированных наночастиц Ag/AgCl, биоподобных мембран и хитозана и их потенциальное применение в биомедицине

Создание препаратов нового поколения для адресной доставки лекарств, действие которых нацелено на борьбу с устойчивыми микроорганизмами или которые имеют высокий потенциал в борьбе с раковыми опухолями, — одно из успешно развивающихся направлений в ЛНФ ОИЯИ. В последнее время синтез таких лекарственных препаратов все чаще основывается на разработке биосовместимых гибридных наноконплексов, в состав которых входят только природные компоненты.

Данная работа посвящена разработанным новым биогибридным наноконплексам, состоящим из липосом соевого лецитина, хитозана и наночастиц (НЧ) серебра/хлорида серебра. Для уменьшения токсичности наночастиц был применен «зеленый» синтез НЧ — по-

лучение их из экстрактов растений (корневища куркумы или листьев винограда и крапивы) (рис. 1).

Морфологические (атомно-силовая микроскопия, сканирующая электронная микроскопия) и структурные (малоугловое нейтронное и рентгеновское рассеяние (рис. 2)) методы анализа подтвердили наноразмерный масштаб компонентов полученных биоконпозитов. Присутствие гибридных НЧ Ag/AgCl было определено методами рентгеновской дифракции и энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии. С помощью оптической и ИК-фурье-спектроскопии, измерений дзета-потенциала было подтверждено образование стабильных биогибридных наноконплексов. В результате комплементарных исследований была предложена модель формирования биоконплексов и

Yu. E. Gorshkova, G. D. Bokuchava, V. A. Turchenko

Biohybrid Nanocomplexes Based on Phytogetic Ag/AgCl Nanoparticles, Biosimilar Membranes and Chitosan, and Their Potential Application in Biomedicine

The development of a new generation of drugs for targeted drug delivery, which are aimed at combating resistant microorganisms or have a high potential in the fight against malignant tumors, is one of the successfully developing research areas at JINR's FLNP. In recent years, the synthesis of these drugs has been increasingly based on the development of biocompatible hybrid nanocomplexes, which comprise only natural components.

In this study, new biohybrid nanocomplexes consisting of soy lecithin liposomes, chitosan and silver/silver chloride nanoparticles (NPs) were developed. To reduce the toxicity of nanoparticles, "green" synthesis of NPs was used — production of NPs from plant extracts (turmeric rhizomes or grape and nettle leaves) (Fig. 1.).

Morphological (atomic force microscopy, scanning electron microscopy) and structural (small-angle neutron

and X-ray scattering (Fig. 2.)) methods of analysis confirmed the nanoscale size of components of the produced biocomposites. The presence of hybrid Ag/AgCl nanoparticles was determined by X-ray diffraction and energy-dispersive X-ray spectroscopy. The formation of stable biohybrid nanocomplexes was confirmed using optical and FTIR spectroscopy, zeta potential measurements. As a result of complementary studies, a model for the formation of biocomplexes was proposed and the most stable systems were determined, which made it possible to significantly reduce the time of *in vitro* tests to identify the potential of the developed materials for application in various fields of medicine.

In recent years, the world community has been increasingly focused on the need to develop a new generation of antibiotics, since the antibiotic resistance of

определены наиболее устойчивые системы, что позволило существенно сократить время проведения *in vitro* тестов для выявления потенциала разработанных материалов в различных областях медицины.

Так, в последнее время мировое сообщество все чаще обсуждает необходимость создания нового поколения антибиотиков, поскольку проблема резистентности болезнетворных микроорганизмов является одной из ключевых в мировом здравоохранении. Существующие антибиотики оказываются неэффективными в отношении новых бактериальных штаммов, процесс появления новых препаратов происходит слишком медленно, и человечество вплотную подошло к порогу, за которым неизбежны возврат в «доантибиотиковую эру» и превращение инфекций, казавшихся побежденными, в смертельно опасные. Разработанные наногбриды продемонстрировали высокую антимикробную активность в отношении различных бактерий, как Gram (+) bacteria (*Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*), так и Gram (-) bacteria (*Escherichia coli*) (рис. 3).

Не менее остро стоит вопрос разработки персонализированных лекарственных средств для борьбы с онкологическими

заболеваниями. Так, по статистике Минздрава РФ, в 2019 г. в России выявлен 640391 случай злокачественных новообразований, что является рекордным показателем и на 2,5% превышает результат 2018 г. Общий уровень заболеваемости составил 436,3 случая на 100 тыс. населения. Смертность от рака в 2019 г. в России составила 294 тыс. человек и занимает второе место после летальных случаев вследствие болезней сердца и сосудов. Созданные биогибридные наноконплексы показали высокую антипролиферативную активность (при отсутствии гемолитической активности) для раковых клеток HT-29 и HepG2, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных адъювантов при лечении рака печени и прямой кишки (рис. 4).

Рис. 1. Механизм формирования биогибридных соединений

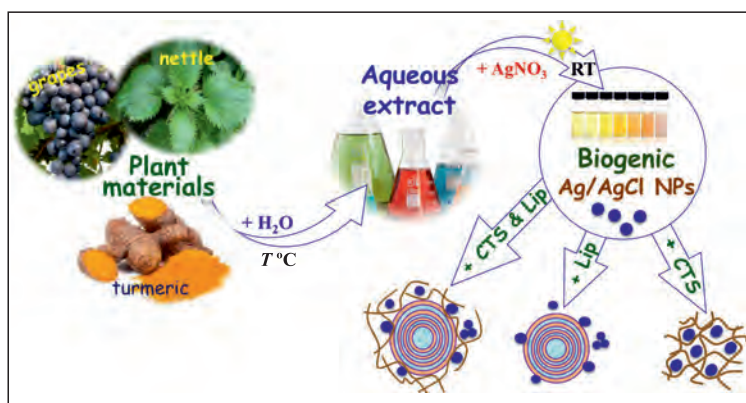


Fig. 1. Mechanism of formation of biohybrids

pathogenic microorganisms is one of the key problems in global public health care. Existing antibiotics turn out to be ineffective against new bacterial strains, the emergence of new drugs is too slow and humanity has come close to the threshold beyond which is a return to the “pre-antibiotic era”, the transformation of seemingly defeated infections into deadly threats. The developed nano hybrids have demonstrated high antimicrobial activity against various bacteria, including Gram-positive bacteria (*Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*) and Gram-negative bacteria (*Escherichia coli*) (Fig. 3.).

No less acute is the problem of developing personalized drugs to combat oncological diseases. According to the statistics of the Ministry of Health of the Russian Federation, 640,391 cases of malignant neoplasms were detected in Russia in 2019, which is a record figure. This is 2.5% higher than the result of 2018. The overall incidence rate was 436.3 cases per 100,000 population. Mortality

Рис. 2. Результаты исследования структуры биогибридных соединений в экспериментах по малоугловому рассеянию нейтронов (слева) и рентгеновских лучей (справа)

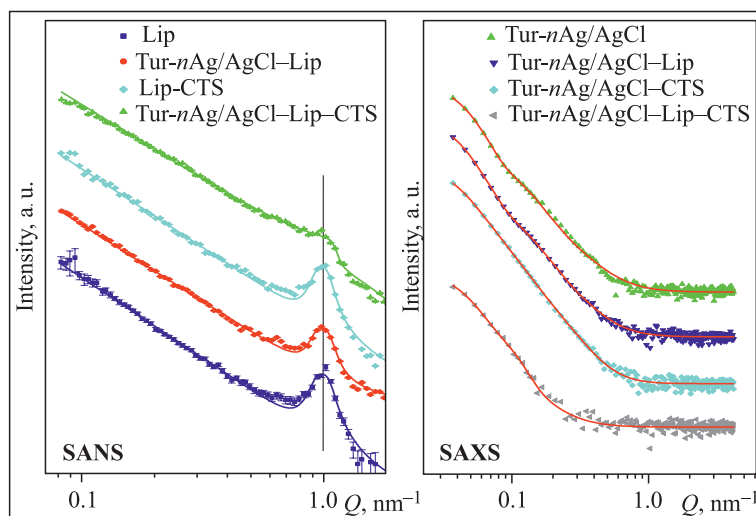


Fig. 2. Results of the study of the structure of biohybrid components from the SANS and SAXS experiments

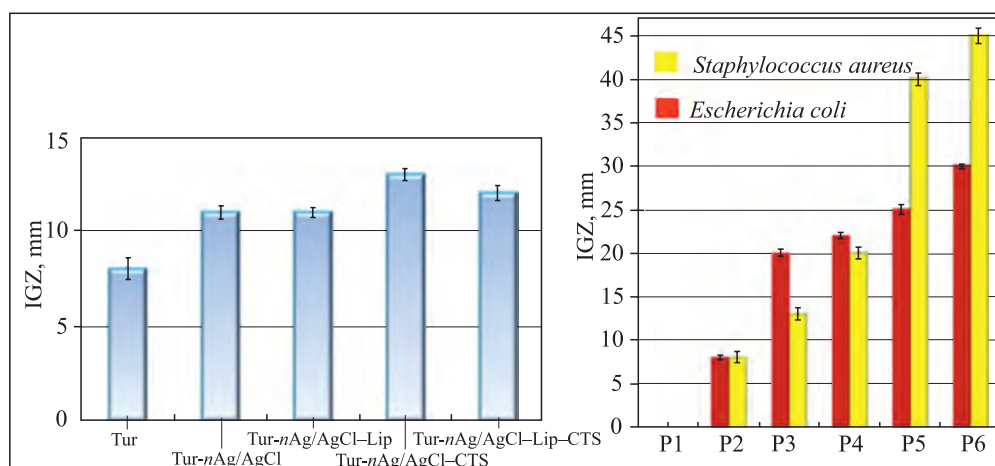


Рис. 3. Антибактериальная активность исследованных биогридных соединений

Fig. 3. Antimicrobial activity of studied biohybrids

Рис. 4. Антипролиферативная активность биогридных соединений Ag/AgCl NPS-Lip-CTS

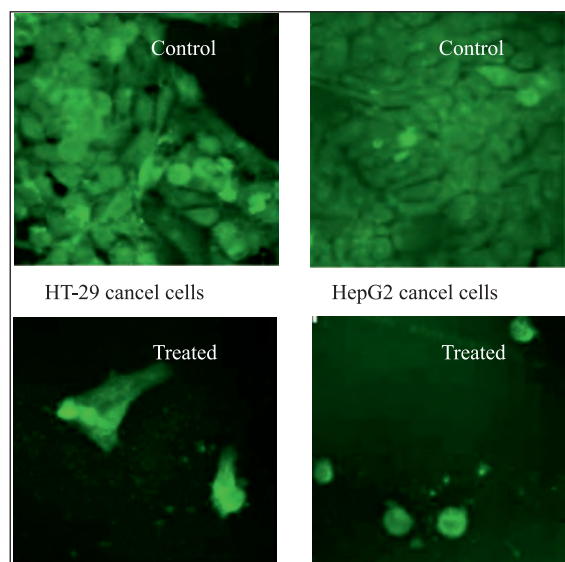


Fig. 4. The antiproliferative activity of biohybrid Ag/AgCl NPs-Lip-CTS

from malignant diseases in 2019 in Russia amounted to 294,000 and ranks second after deaths caused by heart and vascular diseases. The synthesized biohybrid nanocomplexes exhibited high antiproliferative activity (and the absence of hemolytic activity) against HT-29 and HepG2 cancer cells, which allows us to consider them as potential adjuvants in the treatment of liver and rectal cancer (Fig. 4).

The solution of these tasks — the development of highly efficient biocompatible nanocomplexes for use in biomedicine — was accomplished through the international collaboration of chemists, biologists, physicists and physicians from five countries: Russia, Romania, Serbia, Poland and the Czech Republic with the financial support of JINR–Romania grants and programmes.

Решение поставленной задачи — разработки высокоэффективных биосовместимых наноконструкций для применения в биомедицине — было достигнуто благодаря международной коллаборации химиков, биологов, физиков и медиков из пяти стран: России, Румынии, Сербии, Польши и Чехии при финансовой поддержке грантов и программ ОИЯИ–Румыния.

Список литературы / References

1. Barbinta-Patrascu M.-E., Gorshkova Yu., Ungureanu C., Badea N., Bokuchava G., Lazea-Stoyanova A., Bacalum M., Zhigunov A., Petrovič S. Characterization and Antitumoral Activity of Biohybrids Based on Turmeric and Silver/Silver Chloride Nanoparticles // *Materials*. 2021. V. 14. P. 4726; <https://doi.org/10.3390/ma14164726>.
2. Gorshkova Yu., Barbinta-Patrascu M.-E., Bokuchava G., Badea N., Ungureanu C., Lazea-Stoyanova A., Răileanu M., Bacalum M., Turchenko V., Zhigunov A. et al. Biological Performances of Plasmonic Biohybrids Based on Phyto-Silver/Silver Chloride Nanoparticles // *Nanomaterials*. 2021. V. 11. P. 1811; <https://doi.org/10.3390/nano11071811>.