

ISSN 1029-8940 (Print)

ISSN 2524-230X (Online)

АГЛЯДЫ

REVIEWS

УДК 577.3; 577.113.8

<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2019-64-3-374-384>

Поступила в редакцию 23.01.2019

Received 23.01.2019

**В. М. Абашкин¹, И. В. Галец-Буй¹, О. Г. Дмитрук¹, М. Брышевска², Д. Г. Щербин¹,
М. Одабаши³, О. Ацет³, Б. Онол³, Н. Оздемир⁴**

¹Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

²Лодзьский университет, Лодзь, Польша

³Университет Аксарай, Аксарай, Турция

⁴Университет Эрцйе, Кайсери, Турция

ГИБРИДНЫЕ МЕТАЛЛ-ОРГАНИЧЕСКИЕ НАНОЦВЕТЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В БИОТЕХНОЛОГИИ

Аннотация. Среди всего разнообразия современных наноматериалов можно выделить особый класс – наночастицы. Интерес ученых к данным наноструктурам обусловлен наличием у последних специфической топографии нанослоев, особое расположение которых позволяет получить значительно большее отношение площади поверхности к объему, чем у классических сферических наночастиц, что существенно увеличивает эффективность реакций на поверхности наночастиц. Основным способом применения наночастиц – использование их в качестве стабилизаторов ферментов. Последние представляют собой биосистемы с высокой активностью и субстратной специфичностью, но их использование ограничено высокой чувствительностью к среде, низкой воспроизводимостью экспериментальных результатов и наличием требований к комплексной очистке составляющих. Чтобы улучшить функционирование ферментов в различных условиях, разработаны органико-неорганические гибридные наноматериалы (название отражает связь неорганических компонентов в наночастицах с органическими материалами). Указанные наночастицы могут быть использованы в катализе, в качестве биосенсоров, а также для доставки лекарств. Это дало толчок развитию новой отрасли химии – химии гибридных наноматериалов, бурно развивающейся в настоящее время. Таким образом, изучение органико-неорганических гибридных нанокристаллов в области химии ферментных систем будет способствовать быстрому развитию бионаноматериалов и новых отраслей биотехнологии.

Ключевые слова: гибридные наночастицы, синтез, катализ, биосенсоры

Для цитирования: Гибридные металл-органические наночастицы и их применение в биотехнологии / В. М. Абашкин [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. биол. наук. – 2019. – Т. 64, № 3. – С. 374–384. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2019-64-3-374-384>

**V. M. Abashkin¹, I. V. Halets-Bui¹, V. G. Dzmitruk¹, M. Bryszewska², D. G. Shcharbin¹,
M. Odabaşı³, Ö. Acet³, B. Önal³, N. Özdemir⁴**

¹Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²University of Lodz, Lodz, Poland

³Aksaray University, Aksaray, Turkey

⁴Erciyes University, Kayseri, Turkey

HYBRIDE METALL-ORGANIC NANOFLOWERS AND THEIR APPLICATIONS IN BIOTECHNOLOGY

Abstract. Among the variety of modern nanomaterials a special class – nanoflowers can be distinguished. These new nanostructures have induced the interest of scientists due to the topographic features of nanolayers, the special location of which allows a higher surface-to-volume ratio compared to classical spherical nanoparticles. Such topographic structure significantly increases the efficiency of surface reactions for nanoflowers. The main purpose of this type of nanomaterials is their use as enzyme stabilizers. Enzymes are biosystems with high activity and substrate specificity, but their use is limited by certain disadvantages, such as high sensitivity to the environment, low reproducibility of experimental results and requirements for complex purification of the components. To facilitate the functioning of enzymes in various conditions, organic-inorganic hybrid nanomaterials have been developed, the name of which indicates that all components of inorganic nanoparticles are associated with organic materials. These nanoparticles have numerous promising applications in catalysis,

as biosensors, and for drug delivery. Organic-inorganic hybrid nanoflowers have led to the development of a new branch of chemistry – the chemistry of hybrid nanomaterials, whose research is currently undergoing rapid development. Thus, the study of organic-inorganic hybrid nanocrystals can lead to new creative solutions in the field of chemistry of enzyme systems and the rapid development of bionanomaterials and new branches of biotechnology.

Keywords: hybride nanoflowers, synthesis, catalisys, biosensors

For citation: Abashkin V. M., Halets-Bui I. V., Dzmitruk V. G., Bryszewska M., Shcharbin D. G., Odabasi M., Acet O., Onal B., Ozdemir N. Hybride metall-organic nanoflowers and their applications in biotechnology. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2019, vol. 64, no. 3, pp. 374–384 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2019-64-3-374-384>

Введение. Наноцветы – особый класс наноматериалов, которые в последние годы привлекают все большее внимание благодаря своим уникальным топографическим особенностям. Нанослои таких наночастиц представляют своего рода лепестки (благодаря чему наноцветы и получили свое название), особое расположение которых, в отличие от классических сферических наночастиц, позволяет получить большую площадь поверхности при малом объеме (рис. 1). Данное свойство существенно увеличивает эффективность возможных реакций на поверхности наноцветов.

Несмотря на растущий интерес к наноцветам, им пока не уделяется должного внимания, что обусловлено в первую очередь сложным, многоэтапным синтезом, сопряженным с работой в условиях высоких температур и давления, и необходимостью использования высокотоксичных органических растворителей. К тому же морфологические особенности наноцветов трудно контролировать, что в настоящее время также является препятствием для их широкого применения в биохимии. Основным способом применения наноцветов является их использование в качестве стабилизаторов ферментов. Последние представляют собой биосистемы с высокой активностью и субстратной специфичностью, но их использование ограничено высокой чувствительностью к среде, низкой воспроизводимостью экспериментальных результатов и наличием требований к комплексной очистке составляющих. Чтобы улучшить функционирование ферментов в различных условиях, разработаны органико-неорганические гибридные наноматериалы (название отражает связь неорганических компонентов в наночастицах с органическими материалами). Такие нанобиоматериалы могут найти широкое применение: в катализе [1–4], в качестве биосенсоров [5–8], а также для доставки лекарств [9–12]. Ферменты имеют сильное сродство к металлам ионов в качестве кофактора, и, таким образом, стабильность белков обычно усиливается при иммобилизации на поверхности металла путем таких взаимодействий, как аффинность заряда,

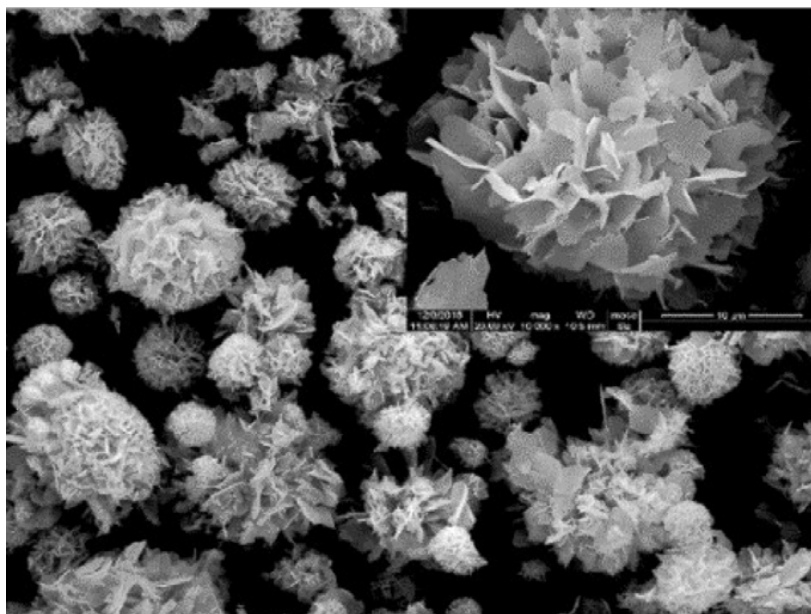


Рис. 1. Внешний вид наноцветов

Fig. 1. Appearance of nanoflowers

ковалентные и структурные связи [13, 14]. Однако иммобилизованные белки проявляют более низкую активность, чем свободные ферменты, в первую очередь из-за потери их активности вследствие изменения ориентации во время процесса иммобилизации и ограничения ферментативной активности [15–18]. С целью решения данной проблемы предложены наночастицы и наногели с иммобилизованными белками [19]. Эффективность функционирования ферментов в этих наночастицах и наногелях может составлять 60–90 % по сравнению с таковой у свободных ферментов, а в некоторых случаях даже превышать ее. Установлено, что активность фермента, адсорбированного на наночастице, выше, чем у свободного фермента, только у фосфорорганической гидролазы в мезопористом кремнеземе. В сочетании со данной наночастицей гидролаза показала активность в 2 раза более высокую по сравнению со свободной гидролазой в растворе [19]. У трипсина, который представляет собой гидролизующий фермент, иммобилизация на твердой основе увеличивает его каталитическую эффективность в тысячи раз по сравнению со свободным трипсином [20]. Однако для данных сложных систем характерна такая проблема, как потеря ферментных свойств.

Для преодоления указанных выше недостатков в последнее время разработан новый подход к легкому и безопасному синтезу гибридных наноматериалов [21]. Последние можно изготовить путем добавления белков в раствор ионов металлов, что не требует использования каких-либо токсичных элементов или создания экстремальных жестких условий синтеза. При этом органическое вещество, участвующее в синтезе, потребует меньшего количества манипуляций, чем при использовании других традиционных методов для поддержания активности иммобилизованного фермента. Цветоподобные гибридные наноматериалы, генерируемые при таком синтезе, называются органико-неорганическими гибридными наноцветами или гибридными наноцветами. Механизм их синтеза, физические свойства, активность белка, стабильность и воспроизводимость в настоящее время активно изучаются. Предметом исследования является также возможность их применения *in vivo* в белковых комплексах, для серологических исследований, в качестве биосенсоров.

Биокатализаторы на основе наноцветов из меди и белков. Поскольку разработка гибридных наноцветов началась с использования меди и белков, именно эти типы наноцветов были изучены в первую очередь [21–25]. Результаты исследований гибридных наноцветов, которые впервые были синтезированы Ge с соавт. [21], подтвердили, что с помощью ионов меди и белков может быть создан новый вид наночастиц. Впоследствии авторы синтезировали четыре типа гибридных наноцветов, используя α -лактальбумин, лакказу, карбоангидразу и липазу соответственно. Синтезированные гибридные нанокристаллы использовали для обнаружения фенолов и окисления катехоламинов. Ферментативная активность наноцветов оказалась равной активности свободных ферментов в растворе или превосходила ее (95–650 %). Увеличение эффективности катализа было обусловлено следующими факторами: (i) большей площадью поверхности нанослоя, которая не вызывает ограничений массопереноса; (ii) кооперативным взаимодействием захваченных ферментных молекул; (iii) взаимным влиянием фермента и микроокружения наноносителя, который содержит ионы металлов (например, ионы Cu^{2+} в наноцветах могут усилить активность лакказы). Кроме того, исследователи разработали упрощенный фенольный детектор, содержащий фильтр-шприц с адсорбированными гибридными наноцветами лакказы [22]. Смесь водного фенола и 4-аминоантипирина вводили в фильтр с нанослойным покрытием, используя шприц, и хранили в фильтровальной камере в течение 5 мин. Высокая активность лакказы в составе наноцветов обеспечивала быстрое окислительное взаимодействие фенола с 4-аминоантипирином для получения антипириновых красителей. Продукт далее выталкивали из шприца и анализировали, используя спектрофотометр UV/Vis. Обнаружение фенола с помощью этого метода происходило быстрее, чем при применении газовой хроматографии или жидкостной хроматографии. Кроме того, применение данного метода облегчало повторное использование фильтра в течение примерно 1 мес. из-за высокой стабильности фермента в наночастицах. Sun с соавт. [23] синтезировали мультиферментные гибридные наноцветы, используя глюкозооксидазу и пероксидазу хрена, что продемонстрировало возможность включения двух и более ферментов в единую гибридную наносистему (рис. 2).

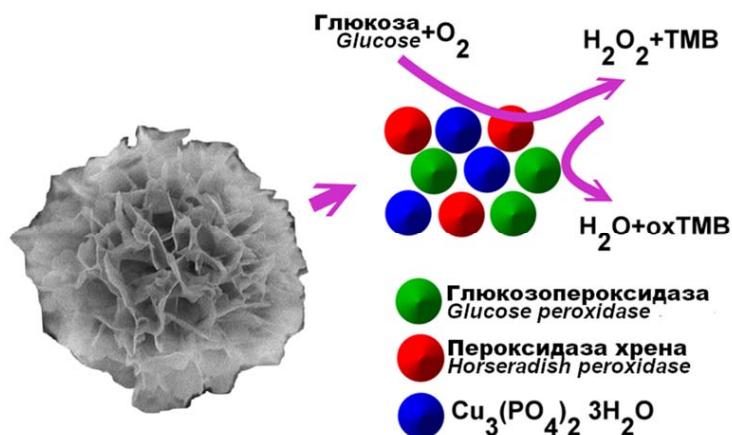


Рис. 2. Гибридные наночастицы на основе меди, глюкозооксидазы и пероксидазы хрена. TMB – 3,3',5,5' – тетраметилбензидин, oxTMB – окисленный 3,3',5,5'-тетраметилбензидин [23]

Fig. 2. Hybrid nanoflowers based on copper, glucose oxidase and horseradish peroxidase. TMB – 3,3',5,5' – tetramethylbenzidine, oxTMB – oxidized 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine [23]

В более поздних работах описана совместная иммобилизация нескольких ферментов с помощью таких сравнительно сложных процессов, как ковалентное сшивание [26], инкапсулирование [27], формирование гибридных генов [28] и последующая конъюгация посттрансляционного фермента [29].

Как известно, в настоящее время для эффективной идентификации полученных после синтеза белков предпочтение отдают методам, основанным на протеолизе данных белков. Как правило, протеолиз проводят, используя свободные ферменты (трипсин, хемотрипсин и др.), однако такой анализ имеет ограничения, такие как длительное время гидролиза, аутолиз, низкая стабильность под воздействием факторов окружающей среды, разнообразие полученных пептидов, трудности идентификации аминокислотных последовательностей. Для преодоления этих барьеров предложено использовать трипсин, иммобилизованный на наночастицах. Гибридный наночастица на основе трипсина, выступающего в роли иммобилизованного фермента, впервые был предложен Lin с соавт. [24] с целью получения высокой протеолитической эффективности, хорошей стабильности фермента и повторного использования, а также короткого времени ферментации. Кроме того, активность ферментного компонента гибридного наночастица была сравнима с таковой у свободных ферментов. В работе [25] приведено описание синтеза гибридного наночастица с помощью ионов меди и пероксидазы хрена для обнаружения перекиси водорода и фенола. Гибридный наночастица был использован в качестве катализатора в реакции перекиси водорода и фенола в присутствии 4-аминоантипирина. Установлено, что изменение цвета продукта можно обнаружить при минимальных концентрациях перекиси водорода (0,5 мкМ) и фенола (1 мкМ). Таким образом, предел обнаружения, установленный с использованием гибридного наночастица, соответствовал таковому при определении загрязнения воды. Напротив, предел обнаружения для перекиси водорода и фенола с использованием свободной пероксидазы хрена составлял 20 и 10 мкМ соответственно. Ферментативная активность гибридного наночастица усиливалась за счет большой площади поверхности, что облегчало контакт с реагентами. Кроме того, скорость ферментативного окисления тетраметилбензидина при помощи гибридного наночастица на основе пероксидазы хрена была в 5 раз выше, чем у свободной пероксидазы (5 и 25 мин соответственно). Полученные результаты показали, что изучение гибридных наночастиц позволит разработать способы высокочувствительного колориметрического зондирования [25].

Стабилизация активной формы амилазы на основе кальциевых гибридных наночастиц.

Синтез наночастиц на основе кальция описывается в литературе гораздо реже, чем синтез аналогичных структур на основе меди [30, 31]. Гибридный нанокристалл на основе фосфата кальция был синтезирован Vang с соавт. [30] с помощью того же метода, который применялся для синтеза медных наночастиц. В качестве органической компоненты в работе использовали фермент

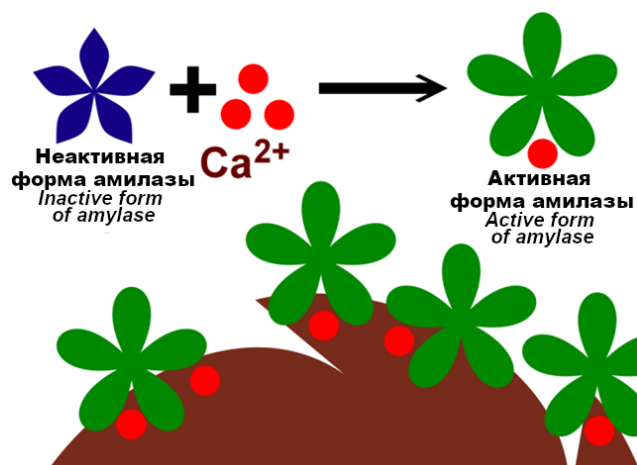


Рис. 3. Аллостерический эффект α -амилазы: α -амилаза переходит из неактивной формы в активную после связывания ионов кальция. Имобилизация на нанокристалле CaHPO_4 активирует амилазу [30]

Fig. 3. Allosteric effect of α -amylase: α -amylase goes from inactive to active form after binding calcium ions. Immobilization on a CaHPO_4 nanocrystal activates amylase [30]

α -амилазу, которая в отсутствие ионов кальция обычно находится в неактивном состоянии (функциональный сайт ингибируется) (рис. 3). При наличии в растворе ионов кальция они занимают аллостерический сайт α -амилазы, что влияет на структуру функционального сайта. При синтезе гибридного наночетчика на основе кальция альфа-амилазы осуществляется связывание ионов кальция с амилазой, что приводит к активности последней в течение более длительного времени, чем фермента в свободном виде. Таким образом, показано, что химическое взаимодействие между белком и наноматериалами может улучшить функциональность белка в данной среде [30]. Результаты изучения гибридного наночетчика на основе кальция представлены также в работе [31], где исследователи использовали для синтеза раствор, содержащий хитозан и триполифосфат, из которых затем изготавливали гелевый композит, формирующийся за счет иотропного гелеобразования. После этого к полученному гелю добавляли ионы кальция, что вызывало биоминерализацию и способствовало окончательному формированию структуры наночетчиков. Этот метод основан на новом подходе, обеспечивающем генерирование нанослоев с помощью разнообразных органических веществ. При добавлении каталазы на втором этапе синтеза вместе с ионами кальция каталаза успешно иммобилизовалась на поверхности наночетов и сохраняла ферментативную активность на том же уровне.

Биосенсоры на основе наночетов из марганца и белков. Как компонент нового электрохимического биосенсора для обнаружения рактопамина, способного вызвать острое отравление, были синтезированы гибридные нанокристаллы на основе фосфата марганца [32]. На сегодняшний день имеется множество аналитических методов, позволяющих обнаружить рактопамин. Это, например, жидкостная хроматография и tandemная масс-спектрометрия [33, 34], газовая хроматография и tandemная масс-спектрометрия [35], высокоэффективная жидкостная хроматография [36] и биоанализ [37]. Однако все эти методы довольно дорогостоящи вследствие высокой стоимости оборудования и расходных материалов, а сам анализ занимает продолжительное время. В качестве альтернативы применяют электрохимические методы, которые предполагают использование фенольной гидроксильной группы, для того чтобы рактопамин был электрохимически активным [38]. Тем не менее, низкая реакционная активность рактопамина на поверхности электродов также накладывает ограничения на использование данных методов. С помощью гибридного наночетчика как нового электрохимического биосенсора указанные выше недостатки могут быть преодолены. Представленная наночастица состоит из нанослоев марганца и одного из трех белков: иммуноглобулина G, рактопаминового антитела и бычьего сывороточного альбумина. Пределы обнаружения разработанных электрохимических биосенсоров – 4,6, 9,3 и 26 мкг/мл соответственно [38–40].

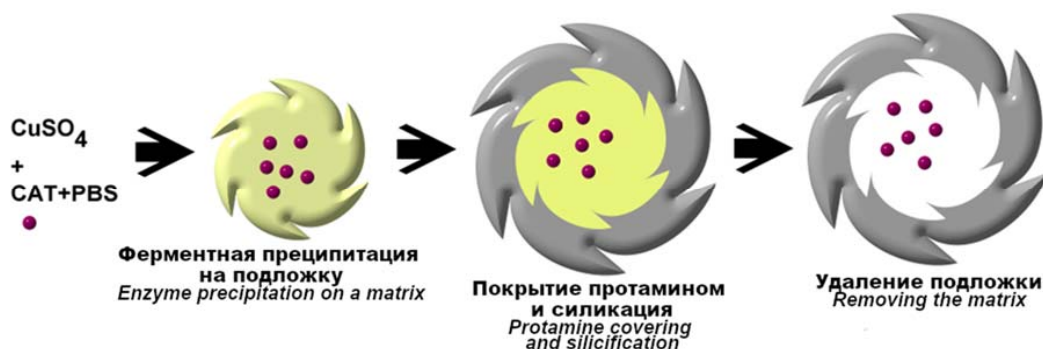


Рис. 4. Схема приготовления гибридных нанокapsул. CAT – каталаза; PBS – буфер

Fig. 4. The scheme of preparation of hybrid nanocapsules. CAT – catalase; PBS – buffer

Наноцветы на основе меди и ДНК. Ни с соавт. [41] использовали в качестве органического компонента гибридных наноцветов не белок, а ДНК. Поскольку ДНК хорошо растворима в водной среде и имеет высокое содержание атомов азота, она может быть использована для связывания наноцветов ионами металлов. Гибридная морфология поверхности, конъюгированной с ДНК, была применена для создания наночастиц, что позволило при помощи эффекта резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET) получать изображения клеток с высоким разрешением, а также отслеживать доставку лекарственных средств в клетки. Исследователи создали структуру на основе произвольной последовательности ДНК, лекарственного средства и трех флуоресцентных красителей, а затем синтезировали медный гибридный наноцветок, конъюгированный с указанной выше ДНК. За счет того, что выбранные исследователями красители при облучении одной и той же длиной волны возбуждения флуоресцировали на разных длинах волн, полученная структура была способна давать так называемое мультифлуоресцентное излучение в результате резонансного переноса, при этом частота возбуждения приходилась на длинноволновую область, что позволило минимизировать влияние возбуждающего излучения на клетки. В результате исследователям удалось получить изображения клеток с высоким разрешением на основе FRET между красителями. Кроме того, с помощью этой системы при включении в нее исследуемого лекарственного препарата можно отслеживать путь его доставки в живые клетки.

Нанослойные ферментные капсулы. В отличие от гибридных наноцветов, нанослойные ферментные капсулы (рис. 4) были синтезированы Jiang с соавт. [42, 43] при помощи покрытия исходного наноцветка протамином и диоксидом кремния и последующего удаления металла из ядра полученной наночастицы. Поскольку шероховатая поверхность капсулы облегчает адсорбцию субстратов, ферментативная активность у нанослойных капсул значительно более высокая, а их стабильность в экстремальных условиях (высокая температура, широкий диапазон pH, длительное хранение) гораздо выше по сравнению с обычными гибридными наноцветами. Эти свойства обеспечивают высокую практическую значимость капсул для катализа и создания лекарственных средств доставки.

Заключение. Бурное развитие нанотехнологии и наноматериалов привело к их глубокому проникновению в традиционные отрасли наук, в частности в химию ферментных систем. Если ранее иммобилизация ферментов, как правило, приводила к потере активности, то в настоящее время применение наноматериалов для их стабилизации не только не приводит к снижению их активности, но может даже существенно ее увеличивать. Целый ряд исследований направлен на применение гибридных наноматериалов для разработки лекарств, биосенсоров, биокатализаторов и бионаноприборов. Активно разрабатываются новые принципы синтеза нанокристаллов, новые виды гибридных наноцветов и новые способы их применения. Изучение органико-неорганических гибридных наноцветов дало толчок развитию новой отрасли химии – химии гибридных наноматериалов, что будет способствовать новым разработкам в области химии ферментных систем и быстрому развитию бионаноматериалов и новых отраслей биотехнологии.

В связи с обозначенными свойствами наноцветов интересно их сравнение с дендримерами [44–46]. Оба вида наночастиц представляют собой сферические структуры, имеющие гиперразветвленную (дендримеры) или гиперпластинчатую (наноцветы) морфологию, способствующую высокой сорбционной активности. У дендримеров, в отличие от наноцветов, имеется активное ядро, которое может влиять на их функциональность. Эти свойства позволяют использовать дендримеры в тех же областях, что и наноцветы, а именно при создании биосенсоров, в системах катализа или доставки лекарств. Уже сегодня на основе дендримеров разработаны новые контрастные агенты для магнитнорезонансной терапии и новые дендритные контейнеры для лекарств [46–48]. Кроме того, проводятся многочисленные исследования, позволяющие использовать дендримеры в ферментативном катализе, тканевой инженерии и при разработке высокочувствительных био- и наносенсоров. Все вышеперечисленное свидетельствует о том, что дендримеры и наноцветы имеют много точек соприкосновения в плане применимости данных типов наночастиц в различных областях биотехнологий.

В Республике Беларусь уже на протяжении длительного времени изучением дендримеров как инструмента нанобиотехнологической отрасли занимаются в лаборатории нанобиотехнологий Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси. Совместно с исследователями из Аксарайского университета (Турция) в лаборатории нанобиотехнологий проводятся исследования медных и цинковых нанокристаллов с целью изучения биосовместимости, механизмов действия, а также выяснения возможностей применения данных наночастиц в медицинской химии и биотехнологических приложениях.

Благодарности. Данная работа поддержана Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований, гранты Б18ТЮБ-001, Б18ПЛШГ-004, Технологическим научным советом Турции (TUBITAK) номер гранта 118Z037, NAWA IAP, грант EUROPARTNER, No. PPI/APM/2018/1/00007/U/001, Государственной программой РБ “Инновационные биотехнологии – 2020”, мероприятие 43.

Acknowledgements. This work was supported by grants Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (B18TUB-001, B18PLSHG-004, NAWA IAP, grant EUROPARTNER, No. PPI/APM/2018/1/00007/U/001, State Program “Innovative Biotechnologies-2020” grant number 43); by grant Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) number 118Z037.

Список использованных источников

1. Kouassi, G. K. Examination of cholesterol oxidase attachment to magnetic nanoparticles / G. K. Kouassi, J. Irudayaraj, G. McCarty // *J. Nanobiotechnol.* – 2005. – Vol. 3, N 1. – P. 1. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-3-1>
2. Nickelimpregnated silica nanoparticle synthesis and their evaluation for biocatalyst immobilization / R. S. Prakasham [et al.] // *Appl. Biochem. Biotechnol.* – 2010. – Vol. 160, N 7. – P. 1888–1895. <https://doi.org/10.1007/s12010-009-8726-5>
3. Ding, H. Porous silica nano-tube as host for enzyme immobilization / H. Ding, L. Wen, J. Chen // *China Particuol.* – 2004. – Vol. 2, N 6. – P. 270–273. [https://doi.org/10.1016/S1672-2515\(07\)60073-6](https://doi.org/10.1016/S1672-2515(07)60073-6)
4. Ansari, S. A. Potential applications of enzymes immobilized on/in nano materials: a review / S. A. Ansari, Q. Husain // *Biotechnol. Adv.* – 2012. – Vol. 30, N 3. – P. 512–523. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.09.005>
5. Wang, R. Nano-encapsulations liberated from barley protein microparticles for oral delivery of bioactive compounds / R. Wang, Z. Tian, L. Chen // *Int. J. Pharm.* – 2011. – Vol. 406, N 1–2. – P. 153–162. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.12.039>
6. Influence of microencapsulation method and peptide loading on formulation of poly(lactide-coglycolide) insulin nanoparticles / P. S. Kumar [et al.] // *Pharmazie.* – 2006. – Vol. 61, N 7. – P. 613–617.
7. Nano-inside-micro: disease-responsive microgels with encapsulated nanoparticles for intracellular drug delivery to the deep lung / P. Wanakule [et al.] // *J. Control. Release.* – 2012. – Vol. 162, N 2. – P. 429–437. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.07.026>
8. Self-assembling peptide amphiphile-based nanofiber gel for bioresponsive cisplatin delivery / J.-K. Kim [et al.] // *Mol. Pharm.* – 2009. – Vol. 6, N 3. – P. 978–985. <https://doi.org/10.1021/mp900009n>
9. Njagi, J. Stable enzyme biosensors based on chemically synthesized Au-polypyrrole nanocomposites / J. Njagi, S. Andreescu // *Biosens. Bioelectron.* – 2007. – Vol. 23, N 2. – P. 168–175. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2007.03.028>
10. Lin, J. Disposable biosensor based on enzyme immobilized on Au-chitosan-modified indium tin oxide electrode with flow injection amperometric analysis / J. Lin, W. Qu, S. Zhang // *Anal. Biochem.* – 2007. – Vol. 360, N 2. – P. 288–293. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2006.10.030>
11. An enzyme immobilization platform for biosensor designs of direct electrochemistry using flower-like ZnO crystals and nano-sized gold particles / Y. W. Zhang [et al.] // *J. Electroanal. Chem.* – 2009. – Vol. 627, N 1–2. – P. 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2008.12.010>
12. Takhistov, P. Electrochemical synthesis and impedance characterization of nano-patterned biosensor substrate / P. Takhistov // *Biosens. Bioelectron.* – 2004. – Vol. 19, N 11. – P. 1445–1456. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2003.08.015>

13. Sassolas, A. Immobilization strategies to develop enzymatic biosensors / A. Sassolas, L. J. Blum, B. D. Leca-Bouvier // *Biotechnol. Adv.* – 2012. – Vol. 30, N 3. – P. 489–511. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.09.003>
14. Datta, S. Enzyme immobilization: an overview on techniques and support materials / S. Datta, L. R. Christena, Y. R. S. Rajaram // *3 Biotech.* – 2013. – Vol. 3, N 1. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1007/s13205-012-0071-7>
15. Kim, J. Nanobiocatalysis and its potential applications / J. Kim, J. W. Grate, P. Wang // *Trend Biotechnol.* – 2008. – Vol. 26, N 11. – P. 639–646. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.07.009>
16. Recent advances in nanostructured biocatalysts / J. Ge [et al.] // *Biochem. Eng. J.* – 2009. – Vol. 44, N 1. – P. 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2009.01.002>
17. Enzyme immobilization in a biomimetic silica support / H. R. Luckarift [et al.] // *Nat. Biotechnol.* – 2004. – Vol. 22, N 2. – P. 211–213. <https://doi.org/10.1038/nbt931>
18. Immobilization of enzymes on heterofunctional epoxy supports / C. Mateo [et al.] // *Nat. Protoc.* – 2007. – Vol. 2, N 5. – P. 1022–1033. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.133>
19. Entrapping enzyme in a functionalized nanoporous support / C. Lei [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124, N 38. – P. 11242–11243. <https://doi.org/10.1021/ja026855o>
20. Dulay, M. T. Enhanced proteolytic activity of covalently bound enzymes in photopolymerized sol gel / M. T. Dulay, Q. J. Baca, R. N. Zare // *Anal. Chem.* – 2005. – Vol. 77, N 14. – P. 4604–4610. <https://doi.org/10.1021/ac0504767>
21. Ge, J. Protein–inorganic hybrid nanoflowers / J. Ge, J. Lei, R. N. Zare // *Nat. Nanotechnol.* – 2012. – Vol. 7, N 7. – P. 428–432. <https://doi.org/10.1038/nnano.2012.80>
22. Rapid detection of phenol using a membrane containing laccase nanoflowers / L. Zhu [et al.] // *Chem. Asian J.* – 2013. – Vol. 8, N 10. – P. 2358–2360. <https://doi.org/10.1002/asia.201300020>
23. Multi-enzyme coembedded organic–inorganic hybrid nanoflowers: synthesis and application as a colorimetric sensor / J. Sun [et al.] // *Nanoscale.* – 2014. – Vol. 6, N 1. – P. 255–262. <https://doi.org/10.1039/C3NR04425D>
24. Facile synthesis of enzyme–inorganic hybrid nanoflowers and their application as an immobilized trypsin reactor for highly efficient protein digestion / Z. Lin [et al.] // *RSC Adv.* – 2014. – Vol. 4, N 27. – P. 13888–13891. <https://doi.org/10.1039/C4RA00268G>
25. Facile synthesis of enzyme–inorganic hybrid nanoflowers and its application as a colorimetric platform for visual detection of hydrogen peroxide and phenol / Z. Lin [et al.] // *ACS Appl. Mater. Interf.* – 2014. – Vol. 6, N 13. – P. 10775–10782. <https://doi.org/10.1021/am502757e>
26. One-pot construction of mediatorless bi-enzymatic glucose biosensor based on organic–inorganic hybrid / K. M. Manesh [et al.] // *Biosens Bioelectron.* – 2010. – Vol. 25, N 7. – P. 1579–1586. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2009.11.015>
27. Cascade reactions in an all-enzyme nanoreactor / G. Delaittre [et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2009. – Vol. 15, N 46. – P. 12600–12603. <https://doi.org/10.1002/chem.200902063>
28. Multimeric hemicellulases facilitate biomass conversion / Z. Fan [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2009. – Vol. 75, N 6. – P. 1754–1757. <https://doi.org/10.1128/AEM.02181-08>
29. Intramolecular electron transfer in a cytochrome P450cam system with a site-specific branched structure / H. Hirakawa [et al.] // *Protein Eng. Des. Sel.* – 2007. – Vol. 20, N 9. – P. 453–459. <https://doi.org/10.1093/protein/gzm045>
30. A new nanobiocatalytic system based on allosteric effect with dramatically enhanced enzymatic performance / L. B. Wang [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – Vol. 135, N 4. – P. 1272–1275. <https://doi.org/10.1021/ja3120136>
31. Facile one-pot preparation of chitosan/calcium pyrophosphate hybrid microflowers / X. Wang [et al.] // *ACS Appl. Mater. Interf.* – 2014. – Vol. 6, N 16. – P. 14522–14532. <https://doi.org/10.1021/am503787h>
32. Manganese(II) phosphate nanoflowers as electrochemical biosensors for the high-sensitivity detection of ractopamine / Z. Zhang [et al.] // *Sens Actuat B Chem.* – 2015. – Vol. 211. – P. 310–317. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2015.01.106>
33. Determination of clenbuterol, ractopamine and zilpaterol in liver and urine by liquid chromatography tandem mass spectrometry / J. Blanca [et al.] // *Anal. Chim. Acta.* – 2005. – Vol. 529, N 1–2. – P. 199–205. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2004.09.061>
34. Determination of ractopamine in animal tissues by liquid chromatography-fluorescence and liquid chromatography/tandem mass spectrometry / E. Shishani [et al.] // *Anal. Chim. Acta.* – 2003. – Vol. 483, N 1–2. – P. 137–145. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(03\)00120-X](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(03)00120-X)
35. Determination of ractopamine and clenbuterol in feeds by gas chromatography–mass spectrometry / L. He [et al.] // *Anim. Feed Sci. Technol.* – 2007. – Vol. 132, N 3–4. – P. 316–323. <https://doi.org/10.1016/j.anifeeds.2006.03.013>
36. Shelver, W. L. Determination of ractopamine in cattle and sheep urine samples using an optical biosensor analysis: comparative study with HPLC and ELISA / W. L. Shelver, D. J. Smith // *J. Agric. Food Chem.* – 2003. – Vol. 51, N 13. – P. 3715–3721. <https://doi.org/10.1021/jf021175q>
37. Development of indirect competitive immunoassay for highly sensitive determination of ractopamine in pork liver samples based on surface plasmon resonance sensor / M. Liu [et al.] // *Sens Actuat B Chem.* – 2012. – Vol. 161, N 1. – P. 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2011.09.078>
38. Electrochemical sensor for toxic ractopamine and clenbuterol based on the enhancement effect of graphene oxide / C. Wu [et al.] // *Sens Actuat B Chem.* – 2012. – Vol. 168. – P. 178–184. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2012.03.084>
39. Glassy carbon electrode modified with gold nanoparticles for ractopamine and metaproterenol sensing / J. H. Duan [et al.] // *Chem. Phys. Lett.* – 2013. – Vol. 574. – P. 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2013.04.057>
40. A label-free impedimetric immunosensor for detection of 1-aminohydantoin residue in food samples based on sol–gel embedding antibody / W. Jin [et al.] // *Food Control.* – 2014. – Vol. 39. – P. 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.11.001>
41. DNA nanoflowers for multiplexed cellular imaging and traceable targeted drug delivery / R. Hu [et al.] // *Angew Chem. Int. Ed.* – 2014. – Vol. 53, N 23. – P. 5821–5826. <https://doi.org/10.1002/ange.201400323>

42. Preparation and enzymatic application of flower-like hybrid microcapsules through a biomimetic mineralization approach / J. F. Shi [et al.] // *J. Mater. Chem. B.* – 2014. – Vol. 2, N 27. – P. 4289–4296. <https://doi.org/10.1039/C4TB00507D>
43. Constructing inorganic shell onto LBL microcapsule through biomimetic mineralization: a novel and facile method for fabrication of microbioreactors / J. Li [et al.] // *Soft Matter.* – 2010. – Vol. 6, N 3. – P. 542–550. <https://doi.org/10.1039/B918218G>
44. Cytotoxicity, haematotoxicity and genotoxicity of high molecular arborescent polyoxyethylene with polyglycidol block containing shell / B. Klajnert [et al.] // *Cell Biol. Inter.* – 2006. – Vol. 30, N 3. – P. 248–252. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2005.10.026>
45. Anticancer siRNA cocktails as a novel tool to treat cancer cells. Part (B). Efficiency of pharmacological action / V. Dzmitruk [et al.] // *Inter. J. Pharm.* – 2015 – Vol. 485, N 1–2. – P. 288–294. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.034>
46. Shcharbin, D. Poly(amidoamine) dendrimer complexes as a platform for gene delivery / D. Shcharbin, A. Shakhbazau, M. Bryszewska // *Expert Opinion Drug Delivery.* – 2013. – Vol. 10, N 12. – P. 1687–1698. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.853661>
47. Dendrimers show promise for siRNA and microRNA therapeutics / V. Dzmitruk [et al.] // *Pharmaceutics.* – 2018. – Vol. 10, N 3. – P. 126. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030126>
48. Dendrimer-protein interactions versus dendrimer-based nanomedicine / D. Shcharbin [et al.] // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* – 2017. – Vol. 152. – P. 414–422. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.01.041>

References

1. Kouassi G. K., Irudayaraj J., McCarty G. Examination of cholesterol oxidase attachment to magnetic nanoparticles. *Journal of Nanobiotechnology*, 2005, vol. 3, no. 1, p. 1. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-3-1>
2. Prakasham R. S., Devi G. S., Rao C. S., Sivakumar V. S., Sathish T., Sarma P. N. Nickelimpregnated silica nanoparticle synthesis and their evaluation for biocatalyst immobilization. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 2010, vol. 160, no. 7, pp. 1888–1895. <https://doi.org/10.1007/s12010-009-8726-5>
3. Ding H., Wen L., Chen J. Porous silica nano-tube as host for enzyme immobilization. *China Particuology*, 2004, vol. 2, no. 6, pp. 270–273. [https://doi.org/10.1016/S1672-2515\(07\)60073-6](https://doi.org/10.1016/S1672-2515(07)60073-6)
4. Ansari S. A., Husain Q. Potential applications of enzymes immobilized on/in nano materials: a review. *Biotechnology Advances*, 2012, vol. 30, no. 3, pp. 512–523. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.09.005>
5. Wang R., Tian Z., Chen L. Nano-encapsulations liberated from barley protein microparticles for oral delivery of bioactive compounds. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, vol. 406, no. 1–2, pp. 153–162. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.12.039>
6. Kumar P. S., Ramakrishna S., Saini T. R., Diwan P. V. Influence of microencapsulation method and peptide loading on formulation of poly(lactide-coglycolide) insulin nanoparticles. *Pharmazie*, 2006, vol. 61, no. 7, pp. 613–617.
7. Wanakule P., Liu G. W., Fleury A. T., Roy K. Nano-inside-micro: disease-responsive microgels with encapsulated nanoparticles for intracellular drug delivery to the deep lung. *Journal of Controlled Release*, 2012, vol. 162, no. 2, pp. 429–437. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.07.026>
8. Kim J.-K., Anderson J., Jun H.-W., Repka M. A., Jo S. Self-assembling peptide amphiphile-based nanofiber gel for bioresponsive cisplatin delivery. *Molecular Pharmaceutics*, 2009, vol. 6, no. 3, pp. 978–985. <https://doi.org/10.1021/mp900009n>
9. Njagi J., Andreescu S. Stable enzyme biosensors based on chemically synthesized Au-polypyrrole nanocomposites. *Biosensors and Bioelectronics*, 2007, vol. 23, no. 2, pp. 168–175. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2007.03.028>
10. Lin J., Qu W., Zhang S. Disposable biosensor based on enzyme immobilized on Au-chitosan-modified indium tin oxide electrode with flow injection amperometric analysis. *Analytical Biochemistry*, 2007, vol. 360, no. 2, pp. 288–293. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2006.10.030>
11. Zhang Y. W., Zhang Y., Wang H., Yan B., Shen G. L., Yu R. Q. An enzyme immobilization platform for biosensor designs of direct electrochemistry using flower-like ZnO crystals and nano-sized gold particles. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2009, vol. 627, no. 1–2, pp. 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2008.12.010>
12. Takhistov P. Electrochemical synthesis and impedance characterization of nano-patterned biosensor substrate. *Biosensors and Bioelectronics*, 2004, vol. 19, no. 11, pp. 1445–1456. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2003.08.015>
13. Sassolas A., Blum L. J., Leca-Bouvier B. D. Immobilization strategies to develop enzymatic biosensors. *Biotechnology Advances*, 2012, vol. 30, no. 3, pp. 489–511. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.09.003>
14. Datta S., Christena L. R., Rajaram Y. R. S. Enzyme immobilization: an overview on techniques and support materials. *3 Biotech*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 1–9. <https://doi.org/10.1007/s13205-012-0071-7>
15. Kim J., Grate J. W., Wang P. Nanobiocatalysis and its potential applications. *Trends in Biotechnology*, 2008, vol. 26, no. 11, pp. 639–646. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.07.009>
16. Ge J., Lu D. N., Liu Z. X., Liu Z. Recent advances in nanostructured biocatalysts. *Biochemical Engineering Journal*, 2009, vol. 44, no. 1, pp. 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2009.01.002>
17. Luckarift H. R., Spain J. C., Naik R. R., Stone M. O. Enzyme immobilization in a biomimetic silica support. *Nature Biotechnology*, 2004, vol. 22, no. 2, pp. 211–213. <https://doi.org/10.1038/nbt931>
18. Mateo C., Grazu V., Palomo J. M., Lopez-Gallego F., Fernandez-Lafuente R., Guisan J. M. Immobilization of enzymes on heterofunctional epoxy supports. *Nature Protocols*, 2007, vol. 2, no. 5, pp. 1022–1033. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.133>

19. Lei C., Shin Y., Liu J., Ackerman E. J. Entrapping enzyme in a functionalized nanoporous support. *Journal of the American Chemical Society*, 2002, vol. 124, no. 38, pp. 11242–11243. <https://doi.org/10.1021/ja026855o>
20. Dulay M. T., Baca Q. J., Zare R. N. Enhanced proteolytic activity of covalently bound enzymes in photopolymerized sol gel. *Analytical Chemistry*, 2005, vol. 77, no. 14, pp. 4604–4610. <https://doi.org/10.1021/ac0504767>
21. Ge J., Lei J., Zare R. N. Protein–inorganic hybrid nanoflowers. *Nature Nanotechnology*, 2012, vol. 7, no. 7, pp. 428–432. <https://doi.org/10.1038/nnano.2012.80>
22. Zhu L., Gong L., Zhang Y., Wang R., Ge J., Liu Z., Zare R. N. Rapid detection of phenol using a membrane containing laccase nanoflowers. *Chemistry – an Asian Journal*, 2013, vol. 8, no. 10, pp. 2358–2360. <https://doi.org/10.1002/asia.201300020>
23. Sun J., Ge J., Liu W., Lan M., Zhang H., Wang P. Multi-enzyme coembedded organic–inorganic hybrid nanoflowers: synthesis and application as a colorimetric sensor. *Nanoscale*, 2014, vol. 6, no. 1, pp. 255–262. <https://doi.org/10.1039/C3NR04425D>
24. Lin Z., Xiao Y., Wang L., Yin Y., Zheng J., Yang H. Facile synthesis of enzyme–inorganic hybrid nanoflowers and their application as an immobilized trypsin reactor for highly efficient protein digestion. *RSC Advances*, 2014, vol. 4, no. 27, pp. 13888–13891. <https://doi.org/10.1039/C4RA00268G>
25. Lin Z., Xiao Y., Yin Y., Hu W., Liu W., Yang H. Facile synthesis of enzyme–inorganic hybrid nanoflowers and its application as a colorimetric platform for visual detection of hydrogen peroxide and phenol. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 2014, vol. 6, no. 13, pp. 10775–10782. <https://doi.org/10.1021/am502757e>
26. Manesh K. M., Santhosh P., Uthayakumar S., Gopalan A. I., Lee K.-P. One-pot construction of mediatorless bi-enzymatic glucose biosensor based on organic–inorganic hybrid. *Biosensors and Bioelectronics*, 2010, vol. 25, no. 7, pp. 1579–1586. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2009.11.015>
27. Delaittre G., Reynhout I. C., Cornelissen J. J., Nolte R. J. Cascade reactions in an all-enzyme nanoreactor. *Chemistry – a European Journal*, 2009, vol. 15, no. 46, pp. 12600–12603. <https://doi.org/10.1002/chem.200902063>
28. Fan Z., Wagschal K., Chen W., Montross M. D., Lee C. C., Yuan L. Multimeric hemicellulases facilitate biomass conversion. *Applied and Environmental Microbiology*, 2009, vol. 75, no. 6, pp. 1754–1757. <https://doi.org/10.1128/AEM.02181-08>
29. Hirakawa H., Kamiya N., Tanaka T., Nagamune T. Intramolecular electron transfer in a cytochrome P450cam system with a site-specific branched structure. *Protein Engineering Design and Selection*, 2007, vol. 20, no. 9, pp. 453–459. <https://doi.org/10.1093/protein/gzm045>
30. Wang L. B., Wang Y. C., He R., Zhuang A., Wang X., Zeng J. A new nanobiocatalytic system based on allosteric effect with dramatically enhanced enzymatic performance. *Journal of the American Chemical Society*, 2013, vol. 135, no. 4, pp. 1272–1275. <https://doi.org/10.1021/ja3120136>
31. Wang X., Shi J., Li Z., Zhang S., Wu H., Jiang Z. Facile one-pot preparation of chitosan/calcium pyrophosphate hybrid microflowers. *ACS Applied Materials Interfaces*, 2014, vol. 6, no. 16, pp. 14522–14532. <https://doi.org/10.1021/am503787h>
32. Zhang Z., Zhang Y., Song R., Wang M., Yan F., He L. Manganese(II) phosphate nanoflowers as electrochemical biosensors for the high-sensitivity detection of ractopamine. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2015, vol. 211, pp. 310–317. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2015.01.106>
33. Blanca J., Munoz P., Morgado M., Mendez N., Aranda A., Reuvers T., Determination of clenbuterol, ractopamine and zilpaterol in liver and urine by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 2005, vol. 529, no. 1–2, pp. 199–205. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2004.09.061>
34. Shishani E., Chai S. C., Jamokha S., Aznar G., Hoffman M. K. Determination of ractopamine in animal tissues by liquid chromatography–fluorescence and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 2003, vol. 483, no. 1–2, pp. 137–145. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(03\)00120-X](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(03)00120-X)
35. He L., Su Y., Zeng Z., Liu Y., Huang X. Determination of ractopamine and clenbuterol in feeds by gas chromatography–mass spectrometry. *Animal Feed Science and Technology*, 2007, vol. 132, no. 3–4, pp. 316–323. <https://doi.org/10.1016/j.anifeeds.2006.03.013>
36. Shelver W. L., Smith D. J. Determination of ractopamine in cattle and sheep urine samples using an optical biosensor analysis: comparative study with HPLC and ELISA. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2003, vol. 51, no. 13, pp. 3715–3721. <https://doi.org/10.1021/jf021175q>
37. Liu M., Ning B. A., Qu L. J., Peng Y., Dong J. W., Gao N. Development of indirect competitive immunoassay for highly sensitive determination of ractopamine in pork liver samples based on surface plasmon resonance sensor. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2012, vol. 161, no. 1, pp. 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2011.09.078>
38. Wu C., Sun D., Li Q., Wu K. B. Electrochemical sensor for toxic ractopamine and clenbuterol based on the enhancement effect of graphene oxide. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2012, vol. 168, pp. 178–184. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2012.03.084>
39. Duan J. H., He D. W., Wang W. S., Liu Y. C., Wu H. P., Wang Y. S. Glassy carbon electrode modified with gold nanoparticles for ractopamine and metaproterenol sensing. *Chemical Physics Letters*, 2013, vol. 574, pp. 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2013.04.057>
40. Jin W., Yang G., Shao H., Qin A. A label-free impedimetric immunosensor for detection of 1-aminohydantoin residue in food samples based on sol–gel embedding antibody. *Food Control*, 2014, vol. 39, pp. 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.11.001>
41. Hu R., Zhang X., Zhao Z., Zhu G., Chen T., Fu T. DNA nanoflowers for multiplexed cellular imaging and traceable targeted drug delivery. *Angewandte Chemie*, 2014, vol. 53, no. 23, pp. 5821–5826. <https://doi.org/10.1002/ange.201400323>
42. Shi J. F., Zhang S. H., Wang X. L., Yang C., Jiang Z. Y. Preparation and enzymatic application of flower-like hybrid microcapsules through a biomimetic mineralization approach. *Journal of Materials Chemistry B*, 2014, vol. 2, no. 27, pp. 4289–4296. <https://doi.org/10.1039/C4TB00507D>

43. Li J., Jiang Z. Y., Wu H., Zhang L., Long L. H., Jiang Y. J. Constructing inorganic shell onto LBL microcapsule through biomimetic mineralization: a novel and facile method for fabrication of microbioreactors. *Soft Matter*, 2010, vol. 6, no. 3, pp. 542–550. <https://doi.org/10.1039/B918218G>

44. Klajnert B., Walach W., Bryszewska M., Dworak A., Shcharbin D. Cytotoxicity, haematotoxicity and genotoxicity of high molecular arborescent polyoxyethylene with polyglycidol block containing shell. *Cell Biology International*, 2006, vol. 30, no. 3, pp. 248–252. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2005.10.026>

45. Dzmitruk V., Szulc A., Shcharbin D., Janaszewska A., Shcharbina N., Lazniewska J. [et al.]. Anticancer siRNA cocktails as a novel tool to treat cancer cells. Part (B). Efficiency of pharmacological action. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, vol. 485, no. 1–2, pp. 288–294. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.034>

46. Shcharbin D., Shakhbazov A., Bryszewska M. Poly(amidoamine) dendrimer complexes as a platform for gene delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2013, vol. 10, no. 12, pp. 1687–1698. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.853661>

47. Dzmitruk V., Apartsin E., Ihnatsyev-Kachan A., Abashkin V., Shcharbin D., Bryszewska M. Dendrimers show promise for siRNA and microRNA therapeutics. *Pharmaceutics*, 2018, vol. 10, no. 3, p. 126. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030126>

48. Shcharbin D., Shcharbina N., Dzmitruk V., Pedziwiatr-Werbicka E., Ionov M., Mignani S., [et al.]. Dendrimer-protein interactions versus dendrimer-based nanomedicine. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2017, vol. 152, pp. 414–422. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.01.041>

Информация об авторах

Абашикин Виктор Михайлович – мл. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: viktar.abashkin@gmail.com

Галец-Буй Инесса Веславовна – канд. биол. наук, науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: inessahalets@gmail.com

Дмитрук Ольга Геннадьевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: dmitruk.olga@gmail.com

Брышевская Мария – д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой. Лодзинский университет (ул. Поморска, 141/143, 90-236, г. Лодзь, Польша). E-mail: maria.bryszewska@biol.uni.lodz.pl

Шербин Дмитрий Григорьевич – д-р биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: shcharbin@gmail.com

Одабаси Мехмет – д-р хим. наук, профессор, заведующий кафедрой. Университет Аксарай (68100, Аксарай, Турция). E-mail: modabasi@aksaray.edu.tr

Ацет Омур – аспирант. Университет Аксарай (68100, Аксарай, Турция). E-mail: omuracetbio@gmail.com

Онал Буриу – аспирант. Университет Аксарай (68100, Аксарай, Турция). E-mail: brconl33@gmail.com

Оздемир Налан – д-р хим. наук, профессор. Университет Эрцие (38280, Талас, Кайсери, Турция). E-mail: ozdemirn@erciyes.edu.tr

Information about the authors

Viktar M. Abashkin – Junior researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: viktar.abashkin@gmail.com

Inessa V. Halets-Bui – Ph. D. (Biol.), Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: inessahalets@gmail.com

Volha G. Dzmitruk – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dmitruk.olga@gmail.com

Maria Bryszewska – D. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Department. University of Lodz (141/143, Pomorska Str., 90-236, Lodz, Poland). E-mail: maria.bryszewska@biol.uni.lodz.pl

Dzmitry G. Shcharbin – D. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shcharbin@gmail.com

Mehmet Odabasi – D. Sc. (Chem.), Professor, Head of the Department. Aksaray University (68100, Aksaray, Turkey). E-mail: modabasi@aksaray.edu.tr

Ömür Acet – Postgraduate student. Aksaray University (68100, Aksaray, Turkey). E-mail: omuracetbio@gmail.com

Burcu Önal – Postgraduate student. Aksaray University (68100, Aksaray, Turkey). E-mail: brconl33@gmail.com

Nalan Özdemir – D. Sc. (Chem.), Professor. Erciyes University (Yenidoğan Mahallesi Turhan Baytop Sokak No. 1, 38280, Talas, Kayseri, Turkey). E-mail: ozdemirn@erciyes.edu.tr