



Оригинальные статьи

Научная статья

УДК 577.325:602.1

<https://doi.org/10.17308/kcmf.2023.25/11257>

Биокатализаторы на основе комплексов углеродных наноматериалов с цистеиновыми протеазами: их стабильность и каталитическая активность

С. С. Гончарова¹, Е. А. Щеголеватых¹, Д. А. Жукалин¹, М. Г. Холявка^{1,2✉}, В. Г. Артюхов¹

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»,
Университетская пл., 1, Воронеж 394018, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет»,
ул. Университетская, 33, Севастополь 299053, Российская Федерация

Аннотация

Работа направлена на разработку и исследование биокатализаторов на основе комплексов цистеиновых протеаз с фуллеренами и углеродными нанотрубками.

При образовании комплекса фицина с фуллеренами и углеродными нанотрубками активность гибридных препаратов составляла 70 и 45 % соответственно. При формировании комплексов папаина с фуллеренами и углеродными нанотрубками протеолитическая способность фермента осталась на прежнем уровне для образцов с фуллереном и уменьшилась на 27 % для препаратов с углеродными нанотрубками. Образование комплексов бромелина с фуллеренами и углеродными нанотрубками способствовало уменьшению протеолитической активности биокатализатора на 18 и 48 % по сравнению со свободным энзимом. При определении стабильности комплексов наноматериалов и цистеиновых протеаз в ходе 7-дневной инкубации в 0.05 М трис-НСl буфере (рН 7.5) при 37 °С выявлялось снижение протеолитической активности образцов.

Комплексообразование с углеродными наночастицами и фуллеренами повышало устойчивость фицина и бромелина, в то время как стабильность папаина в комплексах оставалась на прежнем уровне.

Ключевые слова: цистеиновые протеазы, фицин, папаин, бромелин, фуллерены, углеродные нанотрубки

Благодарности: Работа выполнена за счет средств Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ВУзам в сфере научной деятельности на 2023–2025 годы, проект № FZGU-2023-0009.

Для цитирования: Гончарова С. С., Щеголеватых Е. А., Жукалин Д. А., Холявка М. Г., Артюхов В. Г. Биокатализаторы на основе комплексов углеродных наноматериалов с цистеиновыми протеазами. *Конденсированные среды и межфазные границы*. 2023;25(3): 343–349. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2023.25/11257>

For citation: Goncharova S. S., Shchegolevatykh E. A., Zhukalin D. A., Holyavka M. G., Artyukhov V. G. Biocatalysts based on complexes of carbon nanomaterials with cysteine proteases. *Condensed Matter and Interphases*. 2023;25(3): 343–349. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2023.25/11257>

✉ Холявка Марина Геннадьевна, e-mail: holyavka@rambler.ru

© Гончарова С. С., Щеголеватых Е. А., Жукалин Д. А., Холявка М. Г., Артюхов В. Г., 2023



1. Введение

Углеродные материалы представляют огромный интерес для различных областей науки. В настоящее время наблюдается значительный рост исследований, направленных на увеличение сфер применения углеродных наноматериалов, в том числе фуллеренов и нанотрубок. Эти наноструктуры в той или иной степени рассматриваются как возможные синтоны при создании биологически активных веществ [1].

Фуллерены – это новая аллотропная модификация углерода. Молекула фуллерена является полый каркасной молекулой сфероидальной формы, которая состоит из четного числа ковалентно связанных атомов углерода, расположенных в вершинах шести- или пятиугольных циклов [2]. Внутри молекулы имеется полость, в которую можно ввести атомы и молекулы других веществ [3]. Установлено, что фуллерены оказывают стабилизирующее действие на ферменты, предохраняя их от термической инактивации и окисления [4]. Фуллерены могут оказывать в биологических системах как антиоксидантное действие, присоединяя активные формы кислорода, так и окислительное, благодаря фотосенсибилизирующим свойствам. Обладающие мембранотропным действием липофильные молекулы фуллеренов взаимодействуют с различными биологическими структурами и могут изменять функции этих структур, увеличивая липофильность активной молекулы. Существуют примеры адресной доставки фуллеренами некоторых терапевтических агентов [5], также известно их применение для рентгеновской визуализации, в качестве ингибиторов процессов размножения вируса иммунодефицита человека и химиотерапевтических агентов. Отличительной чертой фуллеренов является способность сочетать несколько функций, что делает их перспективными тераностиками. Тераностика открывает новый путь к персонализированной наномедицине, когда ход лечения можно контролировать и, таким образом, адаптировать для каждого пациента индивидуально [6–8].

Углеродные нанотрубки представляют собой протяженные цилиндрические полые структуры диаметром от одного до нескольких десятков нанометров, длиной в десятки микрон, а в некоторых случаях до сантиметра, которые образованы одним или несколькими свернутыми в бесшовную трубку графеновыми листами. Среди их достоинств стоит отметить большую удельную поверхность, высокую стабильность, прочность, теплопроводность, необычные элек-

тронные и эмиссионные свойства [5]. Удельная поверхность углеродных нанотрубок составляет от 150 до 1500 м²·г⁻¹, что во много раз превосходит этот показатель у фуллеренов [9, 10]. Углеродные нанотрубки имеют высокий потенциал в качестве безопасных и эффективных альтернатив существующим методам доставки лекарств: могут проходить через мембраны вместе с терапевтическими препаратами, вакцинами и нуклеиновыми кислотами вглубь клетки к мишеням-субстратам; служат идеальными нетоксичными носителями, которые в некоторых случаях повышают растворимость лекарственного средства, что приводит к его большей эффективности и безопасности [11]. На основе углеродных нанотрубок были разработаны тест-полоски для определения эстрогена и прогестерона, микроматрицы для обнаружения ДНК и белков, а также датчики NO₂ и сердечного тропонина. Подобные сенсоры использовались для обнаружения газов и токсинов [12–14].

Высокая специфичность ферментативного катализа дает возможность получить большой выход целевого продукта и сделать практически безотходное производство. Протеолитические ферменты растительного происхождения часто используют в медицине, наиболее популярными среди них являются фицин (КФ 3.4.22.3), бромелин (КФ 3.4.22.32) и папаин (КФ 3.4.22.2) [15, 16].

Фицин (КФ 3.4.22.3) получают из растений рода *Ficus*. Он относится к группе цистеиновых протеолитических ферментов. Молекулярная масса фермента – 25–26 кДа. Фицин имеет широкий диапазон значений pH (6.5–9.5), в которых он проявляет высокую активность [17]. Изоэлектрическая точка фермента равна 9.0. Молекула фицина состоит из одной полипептидной цепи с N-концевым остатком лейцина [18–20]. Фицин обладает антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Кроме того, доказаны его противовоспалительные, антигельминтные, антитромботические, фибринолитические, противораковые свойства и иммуномодулирующие эффекты [21, 22].

Папаин (КФ 3.4.22.2) выделяют из дынного дерева – папайи (*Carica papaya*). Молекулярная масса папаина – 23 кДа. Энзим состоит из 212 аминокислотных остатков, где на N-конце находится изолейцин, а на C-конце – аспарагин. Папаин имеет высокую активность в разных средах: при pH 5.0–7.5 он гидролизует белки, пептиды, амиды. Наиболее благоприятная темпе-

ратура для функционирования фермента находится в диапазоне 50–60 °С. Изоэлектрическая точка равна 8.75 [23–25]. Папаин способен расщеплять белки с большей скоростью и эффективностью, чем многие ферменты животного и бактериального происхождения, способен увеличивать скорость заживления ран, пролежней и трофических ран, обладает противовоспалительными свойствами, позволяет другим лекарственным препаратам проникать через кожные покровы, не нарушая их целостности [26–29].

Бромелин (КФ 3.4.22.32) относится к протеолитическим ферментам растительной природы, которые получают из ананаса. Молекулярная масса бромелина составляет 33 кДа, а изоэлектрическая точка – 9.55. Наиболее благоприятная температура для работы фермента – 62 °С, а рН – 7.0 [30, 31]. Бромелин применяют для улучшения пищеварения, смягчения симптомов воспалительных процессов, снижения отека и повышения скорости регенерации тканей. Он характеризуется противораковыми свойствами, может предотвращать возникновение тромбов, ускоряет процессы репарации тканей при деполимеризации межклеточных структур, меняет проницаемость сосудов, обладает иммуномодулирующим действием [32–35].

Однако есть несколько причин, препятствующих масштабному применению ферментов: неустойчивость препаратов при различных воздействиях, высокая себестоимость, невозможность их многократного использования. Эти проблемы можно в значительной мере преодолеть, если применять ассоциированные ферменты, которые более стабильны и обладают пролонгированным действием [36, 37].

В связи с вышесказанным, цель настоящей работы – разработка биокатализаторов на основе комплексов цистеиновых протеаз с углеродными нанотрубками и фуллеренами и исследование их каталитической активности.

2. Экспериментальная часть

Объектом исследования в работе являлись фицин, папаин, бромелин в качестве субстрата для гидролиза был выбран азоказеин (Sigma, США). Для комплексообразования использова-

ли следующие сертифицированные углеродные наноматериалы: нанотрубки Nanocyl-7000 (NANOCYL S.A.) с длиной 0.7–3.0 мкм и диаметром 5–35 нм; фуллерены C₆₀ «НеоТекПродукт» с чистотой 99.5 %.

Комплекс фермента с углеродными нанотрубками и фуллеренами получали следующим образом: раствор фермента (2 мг/мл в 50 мМ глициновом буфере, рН 10.0 и 9.0 для фицина и папаина, в 50 мМ трис-глициновом буфере, рН 9.0 для бромелина) смешивали в равных объемах с раствором углеродных нанотрубок и фуллеренов, выдерживали при комнатной температуре в течение 2 ч. Протеазную активность полученных препаратов измеряли, как описано в [38].

Для определения размеров и поверхностных зарядов наночастиц использовали установку Nano Zetasizer ZS (Malvern Instruments, США), оснащенную He/Ne-лазером мощностью 4 мВт с $\lambda = 632.8$ нм, угол рассеяния составлял 173°.

3. Результаты и их обсуждение

В первой серии экспериментов мы определили размеры и дзета-потенциал фуллеренов и углеродных нанотрубок. Параметры наночастиц представлены в табл. 1. Средний размер фуллеренов составил 113 нм, а углеродных нанотрубок 153 нм. Медианное значение дзета-потенциала составило –12 мВ для фуллеренов и –20 мВ для углеродных нанотрубок.

При образовании комплекса фицина с фуллеренами и углеродными нанотрубками активность комплексированных препаратов составляла 70 и 45 % соответственно от тех же значений для нативного энзима. При формировании комплексов папаина с фуллеренами и углеродными нанотрубками протеолитическая способность фермента осталась на прежнем уровне для фуллерена и уменьшилась на 27 % для углеродных нанотрубок. Образование комплексов бромелина с фуллеренами и углеродными нанотрубками способствовало уменьшению протеолитической активности на 18 и 48 % по сравнению со свободным энзимом (рис. 1).

В ходе выполнения экспериментов по определению остаточной активности цистеиновых протеаз при 37 °С в 0.05 М трис-НСl буфере с

Таблица. 1. Параметры наночастиц

Наночастицы	Средний размер, нм	Диапазон размеров, нм	Медианное значение дзета-потенциала, мВ	Диапазон дзета-потенциалов, мВ
Фуллерены	113.8	91.2-141.8	–12.3	от –25.8 до 13.9
Углеродные нанотрубки	153.4	122.4-190.1	–20.1	от –35.7 до –5.99

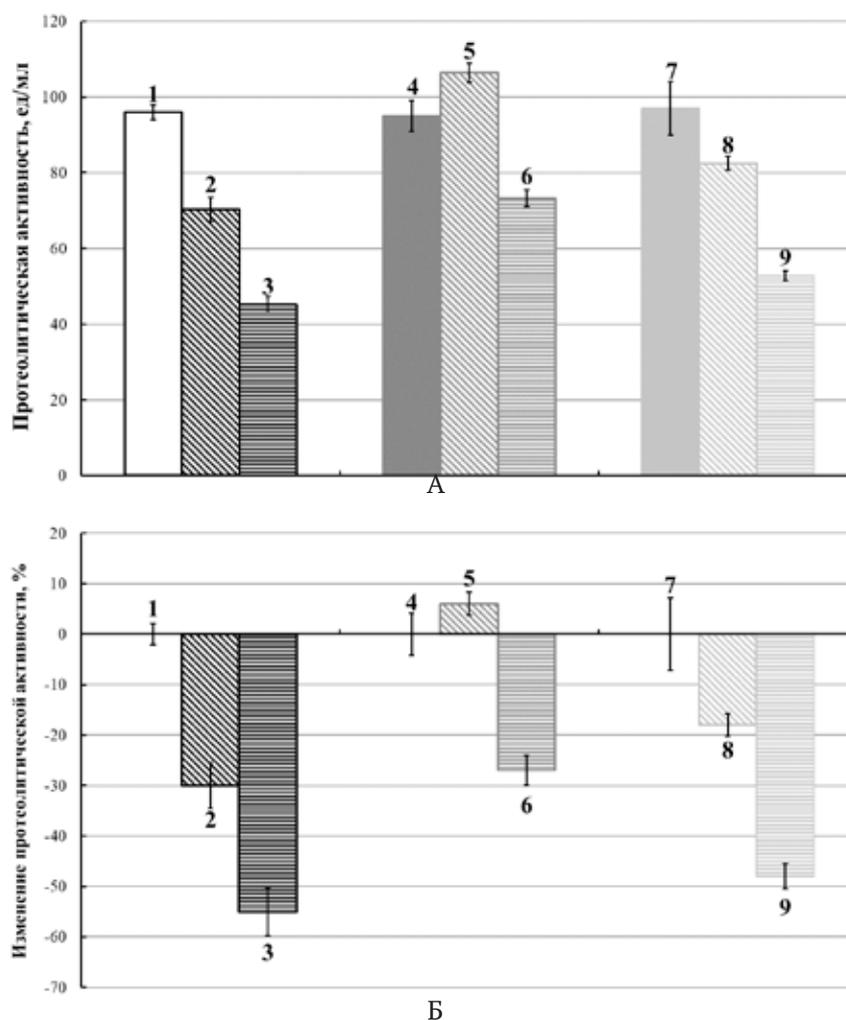


Рис. 1. Каталитическая активность фицина, папаина, бромелина, ед/мл (А) и ее изменение, % (Б): растворимый фицин (1); фицин в комплексе с фуллереном (2); фицин в комплексе с углеродными нанотрубками (3); растворимый папаин (4); папаин в комплексе с фуллереном (5); папаин в комплексе с углеродными нанотрубками (6); растворимый бромелин (7); бромелин в комплексе с фуллереном (8); бромелин в комплексе с углеродными нанотрубками (9). За 100 % принята активность свободных ферментов при оптимальных условиях гидролиза

pH 7.5, свободных и в комплексе с фуллеренами и углеродными нанотрубками в течение 7 дней происходило снижение активности всех испытуемых образцов.

Раствор нативного фицина после инкубации продолжительностью 7 дней сохранял 8 % от своей первоначальной протеолитической активности, его комплексы с фуллеренами и углеродными нанотрубками проявляли соответственно 46 и 43 % своей способности гидролизовать азоказеин. Нативный папаин после инкубации в течение 7 дней сохранял 15 % своей активности, а образцы папаина с фуллеренами и углеродными нанотрубками проявляли 27 и 22 %. Раствор бромелина сохранял

13 % своей протеолитической активности после 7 дневной инкубации, в то время как комплексы с фуллеренами и углеродными нанотрубками – 26 и 29 % (рис. 2).

4. Заключение

Таким образом, в ходе проделанной работы нам удалось получить комплексы цистеиновых протеаз с фуллеренами и углеродными нанотрубками. Папаин в комплексе с фуллеренами показал более высокие значения протеолитической активности по отношению к азоказеину, чем другие изучаемые нами биокатализаторы.

При определении стабильности комплексов наноматериалов и цистеиновых протеаз

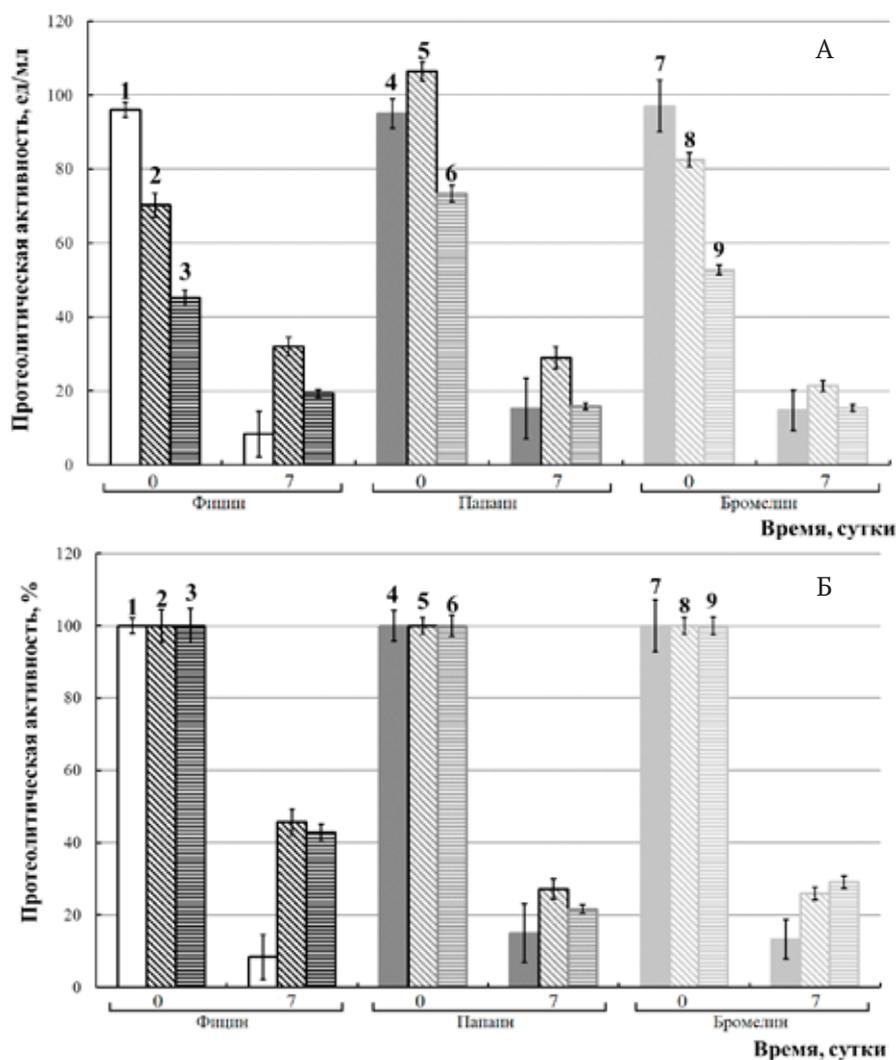


Рис. 2. Остаточная каталитическая активность фичина, папаина, бромелина после инкубации образцов при 37 °С (А – в ед/мл раствора или суспензии, Б – в % от первоначального уровня): растворимый фичин (1); фичин в комплексе с фуллереном (2); фичин в комплексе с углеродными нанотрубками (3); растворимый папаин (4); папаин в комплексе с фуллереном (5); папаин в комплексе с углеродными нанотрубками (6); растворимый бромелин (7); бромелин в комплексе с фуллереном (8); бромелин в комплексе с углеродными нанотрубками (9). Протеолитическую активность образцов, наблюдаемую без их предварительной инкубации и при оптимальных условиях гидролиза, принимали за 100 %

выявлялось снижение протеолитической активности образцов в течение 7 дней. Комплексообразование как с фуллеренами, так и с углеродными нанотрубками повышало устойчивость фичина и бромелина, в то время как стабильность папаина в комплексах оставалась на уровне свободного фермента.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

Заявленный вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации

Список литературы

1. Думпис М. А., Николаев Д. Н., Литасова Е. В., Ильин В. В., Брусина М. А., Пиотровский Л. Б. Биологическая активность фуллеренов – реалии и перспективы. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018;16(1): 4–20. <https://doi.org/10.17816/RCF1614-20>
2. Churilov G. N., Vnukova N. G., Dudnik A. I., ... Samoylova N. A. A method and apparatus for high-throughput controlled synthesis of fullerenes

and endohedral metal fullerenes. *Technical Physics Letters*. 2016;42(5): 475–477. <https://doi.org/10.1134/S1063785016050072>

3. Melker A. I., Krupina M. A., Matvienko A. N. Nucleation and growth of fullerenes and nanotubes having three-fold t-symmetry. *Frontier Materials & Technologies*. 2022;2: 37–53. <https://doi.org/10.18323/2782-4039-2022-2-37-53>

4. Zhukalin D. A., Tuchin A. V., Goloshchapov D. L., Bityutskaya L. A. Formation of nanostructures from colloidal solutions of silicon dioxide and carbon nanotubes. *Technical Physics Letters*. 2015;41(2): 157–159. <https://doi.org/10.1134/S1063785015020297>

5. Постнов В. Н., Родинков О. В., Москвин Л. Н., Новиков А. Г., Бугайченко А. С., Крохина О. А. От углеродных наноструктур к высокоэффективным сорбентам для хроматографического разделения и концентрирования. *Успехи химии*. 2016;85(2): 115–138. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25135506>

6. Rašović I. Water-soluble fullerenes for medical applications. *Materials Science and Technology*. 2017;33(7): 777–794. <https://doi.org/10.1080/02670836.2016.1198114>

7. Krishna V., Singh A., Sharma P., ... Moudgil B. Polyhydroxy fullerenes for non-invasive cancer imaging and therapy. *Small*. 2010;6(20): 2236–2241. <https://doi.org/10.1002/sml.201000847>

8. Chen Z., Ma L., Liu Y., Chen C. Applications of functionalized fullerenes in tumor theranostics. *Theranostics*. 2012;2(3): 238–250. <https://doi.org/10.7150/thno.3509>

9. Bryantsev Ya. A., Arhipov V. E., Romanenko A. I., Berdinsky A. S., Okotrub A. V. Control conductance of single walled carbon nanotubes films during synthesis. *Journal of Siberian Federal Universit. Mathematics and Physics*. 2018;11(2): 222–226. <https://doi.org/10.17516/1997-1397-2018-11-2-222-226>

10. Двужилова Ю. В., Двужиллов И. С., Белоненко М. Б. Трехмерные световые пули в оптически анизотропном кристалле с углеродными нанотрубками. *Известия Российской Академии наук*. 2022;86(1): 68–7249. <https://doi.org/10.31857/S0367676522010094>

11. De Volder M. F. L., Tawfik S. H., Baughman R. H., Hart A. J. Carbon nanotubes: present and future commercial applications. *Science*. 2013;339(6119): 535–539. <https://doi.org/10.1126/science.1222453>

12. Zare Y., Rhee K. Y. Моделирование параметра передачи напряжений на границе раздела в полимерных нанокмползитах с углеродными нанотрубками. *Физическая мезомеханика*. 2020;23(2): 94–99. <https://doi.org/10.24411/1683-805X-2020-12010>

13. Ahmad A., Kholoud M. M., Abou E., Reda A. A., Abdulrahman A. W. Carbon nanotubes, science and technology part (I) structure, synthesis and characterization. *Arabian Journal of Chemistry*. 2012;5(1): 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2010.08.022>

14. Ibrahim K. S. Carbon nanotubes-properties and applications: a review. *Carbon Letters*. 2013;14(3): 131–144. <https://doi.org/10.5714/cl.2013.14.3.131>

15. Holyavka M., Faizullin Dzh., Koroleva V., ... Artyukhov V. Novel biotechnological formulations of cysteine proteases, immobilized on chitosan. Structure, stability and activity. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021;180: 161–176. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.03.016>

16. Ol'shannikova S. S., Holyavka M. G., Artyukhov V. G. Method development for ficin entrapment into gels based on food-grade chitosan and chitosan succinate. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;54(10): 1067–1070. <https://doi.org/10.1007/s11094-021-02321-3>

17. Silva M. Z. R., Oliveira J. P. B., Ramos M. V., ... Freitas C. D. T. Biotechnological potential of a cysteine protease (CpCP3) from *Calotropis procera* latex for cheesemaking. *Food Chemistry*. 2020;307: 125574. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125574>

18. Sun Y., Pan Y, Jiang W., ... Zhou L. The inhibitory effects of ficin on streptococcus mutans biofilm formation. *Biomed Research International*. 2021;2021: 11. <https://doi.org/10.1155/2021/6692328>

19. Hamed M. B., El-Badry M. O., Fahmy A. S., Kandil E. I., Borai I. H. A contradictory action of pro-coagulant ficin by a fibrinolytic serine protease from Egyptian *Ficus carica* latex. *Biotechnology Reports*. 2020;27: e00492. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2020.e00492>

20. Uba G., Manogaran M., Shukor M. Y. A., Gunasekaran B., Halmi M. I. E. Improvement of ficin-based inhibitive enzyme assay for toxic metals using response surface methodology and its application for near real-time monitoring of mercury in marine waters. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(22): 1–15. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228585>

21. Olshannikova S., Koroleva V., Holyavka M., Pashkov A., Artyukhov V. Covalent Immobilization of Thiol Proteinases on Chitosan. *The 1st International Electronic Conference on Catalysis Sciences*. 2020;2(1): 7. <https://doi.org/10.3390/ECCS2020-07527>

22. Silva-López R. E., Gonçalves R. N. Therapeutic proteases from plants: biopharmaceuticals with multiple applications. *Journal of Applied Biotechnology & Bioengineering*. 2019;6(2): 101–109. <https://doi.org/10.15406/jabb.2019.06.00180>

23. McKerrow J. H. The diverse roles of cysteine proteases in parasites and their suitability as drug targets. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2018;12(8): e0005639. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005639>

24. Rieder A. S., Deniz B. F., Netto C. A., Wyse A. T. S. A review of in silico research, SARS-CoV-2, and neurodegeneration: focus on papain-like protease. *Neurotoxicity Research*. 2022;40(5): 1553–1569. <https://doi.org/10.1007/s12640-022-00542-2>

25. Sokolova R. S. Papain medication of hemophthalmos. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 1976;92(4): 54–56.
26. Семашко Т. А., Лысогорская Е. Н., Оксенойт Е. С., Бачева А. В., Филиппова И. Ю. Химико-энзиматический синтез новых флуорогенных субстратов цистеиновых протеиназ семейства папаина. Chemoenzymatic synthesis of new fluorogenous substrates for cysteine proteases of the papain family. *Биоорганическая химия*. 2008;34(3): 376–381. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9989814>
27. Rinaldi F., Tengattini S., ... Peters B. Monolithic papain-immobilized enzyme reactors for automated structural characterization of monoclonal antibodies. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021;8: 765683. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.765683>
28. Pankova S. M., Sakibaev F. A., Holyavka M. G., Artyukhov V. G. A possible role of charged amino-acid clusters on the surface of cysteine proteases for preserving activity when binding with polymers *Biophysics*. 2022;67(1): 8–14. <https://doi.org/10.1134/S0006350922010146>
29. Hu R., Chen G., Li Y. Production and characterization of antioxidative hydrolysates and peptides from corn gluten meal using papain, ficin, and bromelain. *Molecules*. 2020;25(18): 4091. <https://doi.org/10.3390/molecules25184091>
30. Koroleva V. A., Olshannikova S. S., Holyavka M. G., Artyukhov V. G. Thermal inactivation of cysteine proteases: the key stages. *Biophysics*. 2021;66(3): 364–372. <https://doi.org/10.1134/S0006350921030088>
31. Ribeiro J. S., Barboza A. da S., Cuevas-Suárez C. E., da Silva A. F., Piva E., Lund R. G. Novel in-office peroxide-free tooth-whitening gels: bleaching effectiveness, enamel surface alterations, and cell viability. *Scientific Reports*. 2020;10: 8. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66733-z>
32. Aider M. Potential applications of ficin in the production of traditional cheeses and protein hydrolysates. *JDS Communications*. 2021;2(5): 233–237. <https://doi.org/10.3168/jdsc.2020-0073>
33. Ebrahimian M., Hashemi M., Mahvelati F., Malaekheh-Nikouei B., Hashemi E., Oroojalian F. Bromelain loaded lipid-polymer hybrid nanoparticles for oral delivery: formulation and characterization. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2022;194: 3733–3748. <https://doi.org/10.1007/s12010-022-03812-z>
34. Kumar R., Sharma N., Khurana N., Singh S. K., Satija S., Mehta M., Vyas M. Pharmacological evaluation of bromelain in mouse model of Alzheimer's disease. *NeuroToxicology*. 2022;90: 19–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.02.009>
35. Ma X., Chen Z., Li C., ... Lin F. Fabrication of immobilized bromelain using cobalt phosphate material prepared in deep eutectic solvent as carrier. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2022;210: 112251. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112251>
36. Smirnova N. N., Pokryshkina A. S., Smirnov K. V. Immobilization of reactive dyes on the surface of ultrafiltration membranes based on poly-m-phenyl-enisophthalamide. *ChemChemTech*. 2022;65(1): 30–37. <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20226501.6378>
37. Ol'shannikova S. S., Red'ko Y. A., Lavlinskaya M. S., Sorokin A. V., Holyvka M. G., Artyukhov V. G. Preparation of papain complexes with chitosan microparticles and evaluation of their stability using the enzyme activity level. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;55: 1240–1244. <https://doi.org/10.1007/s11094-022-02564-8>
38. Sabirova A. R., Rudakova N. L., Balaban N. P., ... Sharipova M. R. A novel secreted metzincin metalloproteinase from *Bacillus intermedius*. *FEBS Letters*. 2010;584 (21): 4419–4425. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.09.049>

Информация об авторах

Гончарова Светлана Сергеевна, м. н. с. кафедры биофизики и биотехнологии, Воронежский государственный университет (Воронеж, Российская Федерация).

<https://orcid.org/0000-0003-3381-2008>

Olshannikovas@gmail.com

Щеголеватых Екатерина Александровна, студент кафедры биофизики и биотехнологии, Воронежский государственный университет (Воронеж, Российская Федерация).

<https://orcid.org/0000-0002-6861-4776>

Жукалин Дмитрий Алексеевич, к. ф.-м. н., доцент кафедры физики полупроводников и микроэлектроники, Воронежский государственный университет (Воронеж, Российская Федерация).

<https://orcid.org/0000-0002-0754-4989>

d.zhukalin@mail.ru

Холявка Марина Геннадьевна, д. б. н., профессор кафедры биофизики и биотехнологии, Воронежский государственный университет (Воронеж, Российская Федерация), профессор кафедры «Физика» Севастопольского государственного университета (Севастополь, Российская Федерация).

<https://orcid.org/0000-0002-1390-4119>

holyavka@rambler.ru

Артюхов Валерий Григорьевич, д. б. н., профессор, заведующий кафедрой биофизики и биотехнологии, Воронежский государственный университет (Воронеж, Российская Федерация).

artyukhov@bio.vsu.ru

Поступила в редакцию 27.12.2023; одобрена после рецензирования 07.03.2023; принята к публикации 15.04.2023; опубликована онлайн 25.09.2023.