

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.281:577.1

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2024.1.56>Т. В. Шаколо¹, А. С. Критченков², О. В. Курлюк¹

ВЛИЯНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ БЕНЗОТИАЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО И ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ХИТОЗАНОВ НА ИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

²Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

*Целью работы было получение наночастиц бензотиазольных производных хитозана BCD-L-0,65 и BCD-H-0,65 и исследование их антибактериальной активности. Для получения наночастиц использовали метод ионотропного гелеобразования с триполифосфатом натрия. Изучение антибактериальной активности полученных систем проводили методом диффузии в агар в отношении двух штаммов патогенных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) и *Escherichia coli* (*E. coli*). Полученные наночастицы отличались величиной кажущегося гидродинамического диаметра, индекса полидисперсности и дзета-потенциала. Для статистической обработки результатов исследования применяли однофакторный дисперсионный анализ. Исследуемые наночастицы продемонстрировали выраженный антибактериальный эффект. Определено, что антибактериальный эффект бензотиазольных производных хитозана уменьшается с увеличением его молекулярной массы. Установлена зависимость антибактериальной активности наночастиц от размеров кажущегося гидродинамического диаметра (возрастает при уменьшении его размера) и дзета-потенциала (повышается при его увеличении).*

Ключевые слова: хитозан, наночастицы, кажущийся гидродинамический диаметр, дзета-потенциал, антибактериальная активность.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на очевидные успехи антибиотикотерапии в лечении бактериальных инфекций и раневых поверхностей, поиск новых нетоксичных соединений с антибактериальной активностью по-прежнему остается актуальной проблемой современной медицины и фармации. Это связано прежде всего с ростом антибиотикорезистентности микроорганизмов, которая представляет собой не только медицинскую, но и важную социально-экономическую проблему, так как пациенты, инфицированные резистентными бактериями, нуждаются в более длительном лечении и подвержены риску серьезных осложнений [1, 2].

Среди природных соединений в качестве антибактериального средства представляет интерес производное хитина хи-

тозан [3, 4].

Хитозан – это биосовместимый, био-разлагаемый и нетоксичный природный полимер, имеющий широкий спектр фармакологических свойств, в том числе и антибактериальную активность [5, 6]. Недавно на основе хитозана были получены триазолбетаин-, бетаин-, азидо-, серо- и селенсодержащие производные, обладающие умеренной антибактериальной активностью [7–9]. Однако биологические и фармакологические свойства природных полимеров могут быть значительно улучшены путем преобразования их в форму наночастиц [10], что было неоднократно продемонстрировано на примере хитозана и ряда его производных [11, 12]. Для получения наночастиц полимеров используют такие современные методы, как самосборка, ультразвуковая обработка, распылительная сушка в электрическом

поле, ионотропное гелеобразование [13]. Все вышеперечисленные подходы широко используются в работе с хитозаном, но следует отметить, что ионотропное гелеобразование является наиболее простым и экономичным методом.

Бензотиазолы представляют собой ароматические гетероциклические системы, которые сами по себе характеризуются выраженным антибактериальным эффектом. Кроме того, недавно были описаны бензотиазольные производные хитозана, также представляющие интерес в качестве антибактериальных агентов [14–16].

В этой связи представляет несомненный интерес разработка подходов к получению наночастиц на основе бензотиазольных производных хитозана и исследование их антибактериальных свойств.

Целью настоящей работы было исследовать влияние физико-химических свойств наночастиц на основе бензотиазольных производных низкомолекулярного и высокомолекулярного хитозанов на их антибактериальную активность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были наночастицы на основе бензотиазольных производных хитозана, которые получали методом ионотропного гелеобразования с триполифосфатом натрия. Для производства наночастиц использовали бензотиазольные производные низкомолекулярного хитозана BCD-L-0,65 (молекулярная масса 0,35 кДа) и высокомолекулярного BCD-H-0,65 (молекулярная масса 3,5 кДа), полученные согласно классическим протоколам синтеза катионных производных хитозана [17].

Для получения физически сшитых наноразмерных гелей (наночастиц) BCD-L-0,65 или BCD-H-0,65 (1 мг) растворяли в воде (2 мл) и добавляли раствор триполифосфата натрия (ТПФ, 0,5 мг/мл) (объем см. таблицу 1). Скорость добавления раствора полифосфата составляла не более 3 капель в минуту; проводилось интенсивное перемешивание реакционной смеси.

Таблица 1. – Объем израсходованного триполифосфата натрия и характеристика наночастиц бензотиазольных производных хитозана [18]

Образец	V _{ТПФ} , мл	Кажущийся гидродинамический диаметр, нм*	Индекс полидисперсности	ζ-потенциал, мВ
NP-1-BCD-L-0,65	0,3	150 ± 4	0,15 ± 0,03	22,0 ± 0,6
NP-2-BCD-L-0,65	0,8	100 ± 3	0,12 ± 0,01	20,1 ± 0,2
NP-3-BCD-L-0,65	1,1	180 ± 5	0,10 ± 0,01	21,4 ± 0,5
NP-4-BCD-L-0,65	1,4	250 ± 6	0,10 ± 0,02	13,3 ± 0,2
NP-5-BCD-L-0,65	2,2	350 ± 6	0,14 ± 0,03	7,5 ± 0,2
NP-1-BCD-H-0,65	0,2	150 ± 2	0,19 ± 0,02	31,3 ± 0,1
NP-2-BCD-H-0,65	0,5	100 ± 5	0,13 ± 0,02	27,3 ± 0,1
NP-3-BCD-H-0,65	0,9	180 ± 1	0,13 ± 0,03	21,7 ± 0,4
NP-4-BCD-H-0,65	1,1	250 ± 2	0,17 ± 0,01	18,5 ± 0,2
NP-5-BCD-H-0,65	2,0	350 ± 2	0,11 ± 0,02	12,2 ± 0,4

Примечание: *Среднее значение ± стандартное отклонение, n = 3.

Кажущийся гидродинамический диаметр и дзета-потенциал наночастиц в воде оценивали при комнатной температуре (около 20 °С) на приборе «Фотокор Компакт-Z» (Россия) при λ = 659 нм и θ = 90 °С.

Индекс полидисперсности (безразмерная величина) рассчитывали, как отношение среднего значения массы наночастиц выборки к среднему значению их молекулярных масс.

Антибактериальную активность систем на основе хитозана *in vitro* исследова-

ли методом диффузии в агар. Активность тестируемых образцов изучали в отношении *S. aureus* (RCMB 010027) и *E. coli* (RCMB 010051). Активность определяли путем измерения штангенциркулем диаметра зоны ингибирования в мм в трех повторностях.

Статистическую значимость различий между выборками определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 16.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами получено 10 образцов наночастиц производных хитозана за счет его взаимодействия с триполифосфатом натрия. Реакция триполифосфата натрия и бензотиазольного производного хитозана представляет собой электростатическое взаимодействие, которое реализуется за счет сил притяжения между триполифосфатным анионом и протонированными атомами азота бензотиазольного заместителя производного хитозана и/или протонированными аминогруппами данного полимера. Благодаря электростатическому взаимодействию осуществляется формирование различных самоорганизующихся

наноструктур [18].

Объем израсходованного триполифосфата натрия и характеристики полученных наночастиц представлены в таблице 1.

Полученные наночастицы отличаются величиной кажущегося гидродинамического диаметра, который находится в диапазоне от 100 до 350 нм. Кажущийся гидродинамический диаметр полученных наночастиц зависит от количества добавляемого триполифосфата натрия: добавление большего количества триполифосфата натрия сначала приводит к уменьшению гидродинамического диаметра образующихся наночастиц. Последующее добавление триполифосфата натрия, наоборот, вызывает увеличение размера наночастиц (рисунок 1).

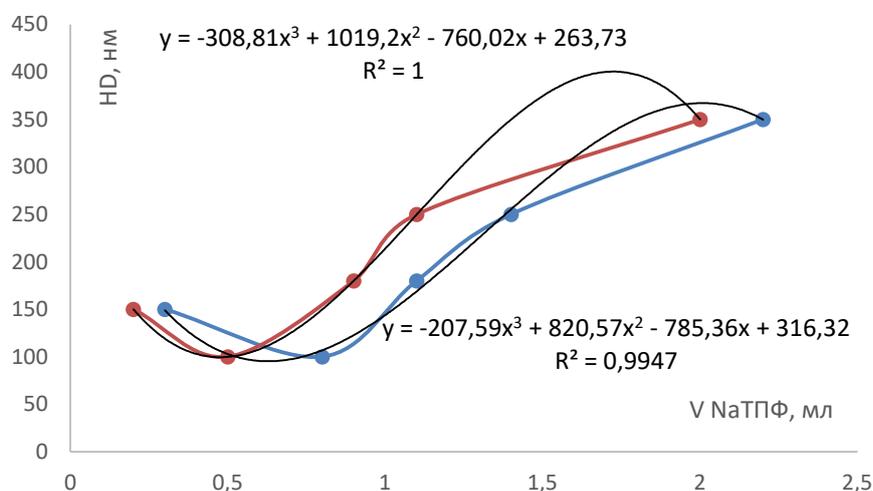


Рисунок 1. – Влияние объема натрия триполифосфата на размер кажущего гидродинамического диаметра наночастиц производных низкомолекулярного хитозана (синий) и производных высокомолекулярного хитозана (красный)

Подобные наблюдения неоднократно описывались в литературе и вполне типичны для получения наночастиц на основе хитозана посредством метода ионотропного гелеобразования [14].

С помощью метода однофакторного дисперсионного анализа определено, что величина молекулярной массы бензотиазольных производных хитозана не влияет на кажущийся гидродинамический диаметр исследуемых наночастиц ($F_{\text{эсп.}} = 0,0014 < F_{\text{крит.}} = 4,20$) и не влияет на индекс полидисперсности ($F_{\text{эсп.}} = 1,09 < F_{\text{крит.}} = 4,20$).

Индекс полидисперсности (polydispersity index, PDI) характеризует ширину распределения частиц по размерам. Значения PDI ранжируются от 0 до 1. Чем

ближе значение PDI к 0, тем частицы более гомогенны [17]. Полученные значения индекса полидисперсности наночастиц бензотиазольных производных хитозана от 0,01 до 0,19 свидетельствуют об однородности их распределения по размеру.

Как показало исследование, наночастицы, полученные на основе высокомолекулярных производных хитозана, имеют более высокие значения дзета-потенциала и, следовательно, менее подвержены агрегации [19]. Результаты однофакторного дисперсионного анализа свидетельствуют, что различие статистически значимо ($F_{\text{эсп.}} = 5,23 > F_{\text{крит.}} = 4,20$).

В ходе исследования определено, что на величину дзета-потенциала полученных наночастиц влияет их кажущийся

гидродинамический диаметр. Для наночастиц на основе низкомолекулярных хитозанов наиболее высокие значения дзета-потенциала характерны при их кажущемся гидродинамическом диаметре от 100 до 180 нм, для наночастиц на основе высокомолекулярных хитозанов – при размерах от 100 до 150 нм.

В дальнейшем по мере увеличения ка-

жущегося гидродинамического диаметра наночастиц их дзета-потенциал снижается и, следовательно, увеличивается способность к агрегации (рисунок 2). При этом снижение дзета-потенциала для наночастиц на основе низкомолекулярного хитозана с кажущимся гидродинамическим диаметром выше 180 нм осуществляется более интенсивно.

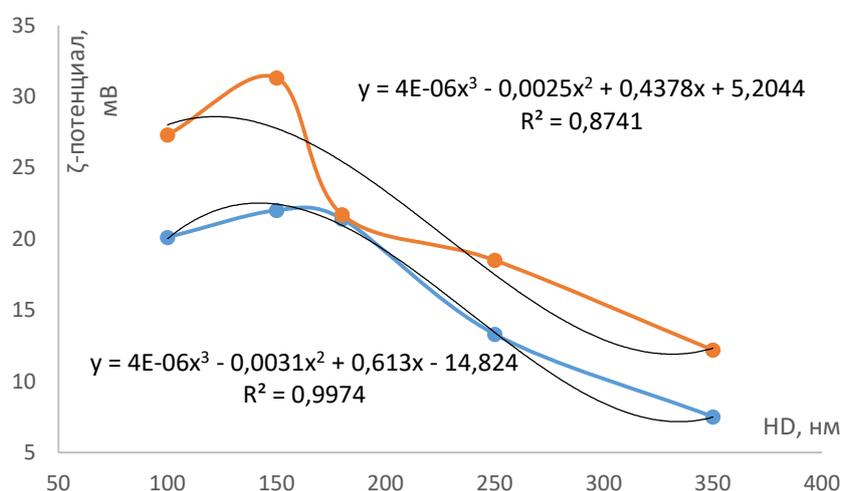


Рисунок 2. – Влияние величины кажущегося гидродинамического диаметра наночастиц на основе производных низкомолекулярного хитозана (синий) и производных высокомолекулярного хитозана (красный) на их дзета-потенциал

Следующим этапом нашей работы было исследование антибактериальной активности исходных хитозанов и синтезированных наносистем в отношении

грамположительных бактерий *S. aureus* и грамотрицательных бактерий *E. coli*. Экспериментальные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. – Антибактериальная активность бензотиазольных производных и их наночастиц *in vitro* [18]

Образец	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
	Зона ингибирования, мм*	
Низкомолекулярный хитозан	13,6 ± 0,2	10,9 ± 0,1
B CD-L-0,65	21,3 ± 0,1	15,7 ± 0,2
NP-1-B CD-L-0,65 (1)	21,9 ± 0,2	16,1 ± 0,1
NP-2-B CD-L-0,65 (2)	23,5 ± 0,3	17,4 ± 0,3
NP-3-B CD-L-0,65 (3)	20,5 ± 0,2	15,0 ± 0,3
NP-4-B CD-L-0,65 (4)	19,1 ± 0,1	14,0 ± 0,1
NP-5-B CD-L-0,65 (5)	18,4 ± 0,3	13,4 ± 0,2
Высокомолекулярный хитозан	12,1 ± 0,3	9,1 ± 0,2
B CD-H-0,65	21,3 ± 0,3	15,5 ± 0,1
NP-1-B CD-H-0,65 (1)	23,2 ± 0,3	18,2 ± 0,1
NP-2-B CD-H-0,65 (2)	27,4 ± 0,3	19,3 ± 0,3
NP-3-B CD-H-0,65 (3)	23,5 ± 0,2	17,8 ± 0,3
NP-4-B CD-H-0,65 (4)	19,1 ± 0,1	15,3 ± 0,2
NP-5-B CD-H-0,65 (5)	18,4 ± 0,3	14,0 ± 0,1

Примечание: *Среднее значение ± стандартное отклонение, n = 3.

Из таблицы 2 видно, что антибактериальный эффект всех производных хитозанов более выражен, чем у исходных хитозанов. Наиболее выраженной активностью обладают среди низкомолекулярных наночастицы производного NP-2-BCD-L-0,65, среди высокомолекулярных – NP-2-BCD-H-0,65. Их активность выше активности соответствующего низкомолекулярного производного BCD-L-0,65 на 10,3% для *S. aureus* и на 10,8% для *E. coli*; высокомолекулярного производного BCD-H-0,65 – на 28,6% для *S. aureus* и на 24,5% для *E. coli*.

Определено, что наночастицы на основе высокомолекулярного производного хитозана проявляют более выраженную антибактериальную активность по сравнению с наночастицами на основе низкомолекулярного хитозана для обоих микроорганизмов (рисунки 3, 4).

Установлено, что антибактериальный эффект исследуемых наночастиц зависит от их кажущегося гидродинамического диаметра: при размере наночастиц 100 нм их активность максимальная. В дальнейшем по мере увеличения размера частиц активность падает (рисунки 3, 4).

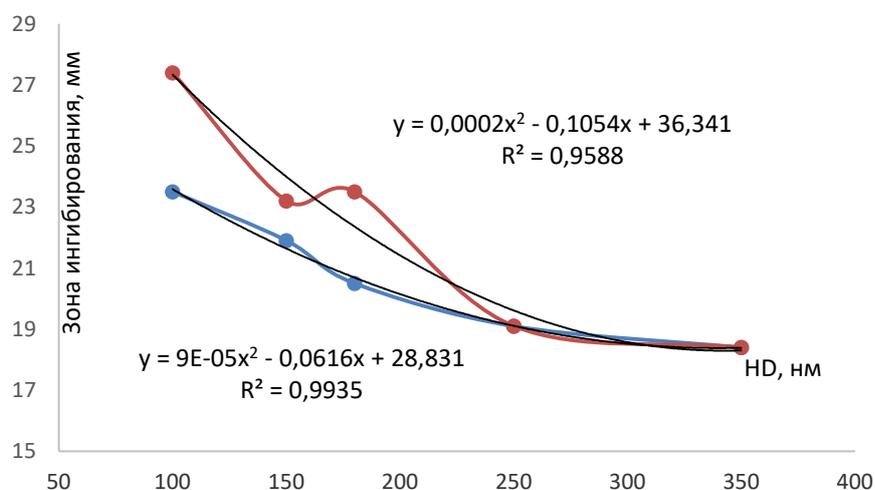


Рисунок 3. – Влияние величины кажущегося гидродинамического диаметра наночастиц производных низкомолекулярного хитозана (синий) и производных высокомолекулярного хитозана (красный) на их антибактериальную активность в отношении *S. aureus*

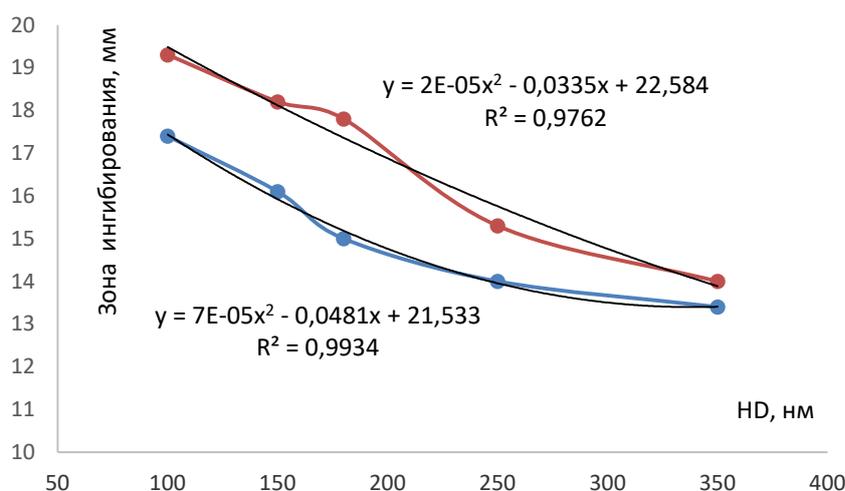


Рисунок 4. – Влияние величины кажущегося гидродинамического диаметра наночастиц производных низкомолекулярного хитозана (синий) и производных высокомолекулярного хитозана (красный) на их антибактериальную активность в отношении *E. coli*

Полученные в ходе исследования данные демонстрируют, что антибактериальная активность наночастиц, полученных как из высокомолекулярного, так и из низкомолекулярного производных хитозана, повышается с увеличением дзета-потен-

циала (рисунки 5, 6).

Все зависимости хорошо аппроксимируются полиномиальными уравнениями третьего или второго порядка с высокими коэффициентами детерминации (от 0,8317 до 0,9976).

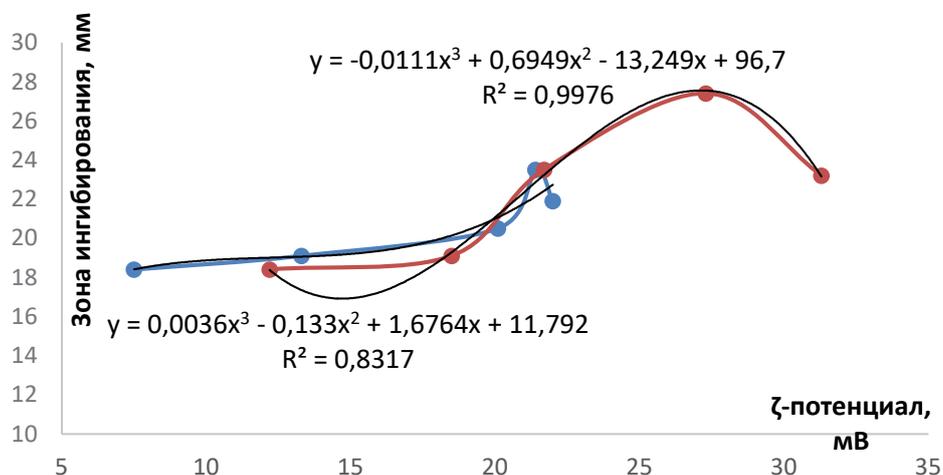


Рисунок 5. – Влияние величины дзета-потенциала наночастиц производных низкомолекулярного хитозана (синий) и производных высокомолекулярного хитозана (красный) на их антибактериальную активность в отношении *S. aureus*

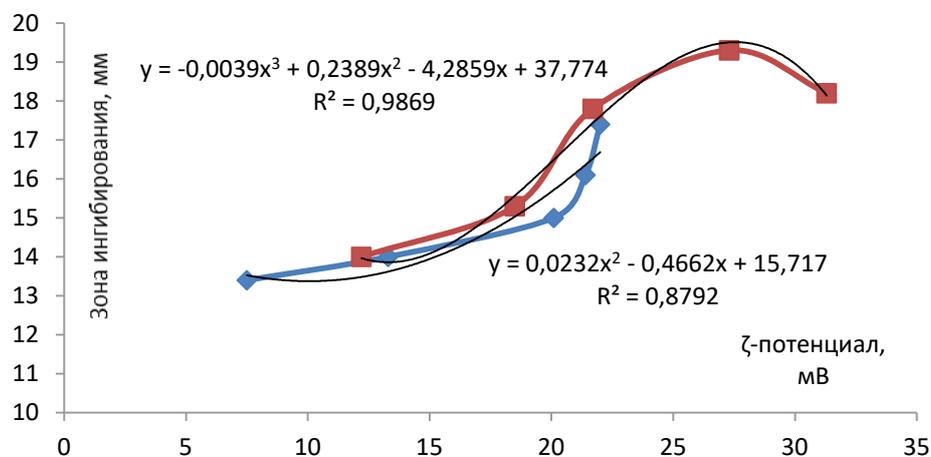


Рисунок 6. – Влияние величины дзета-потенциала наночастиц производных низкомолекулярного хитозана (синий) и производных высокомолекулярного хитозана (красный) на антибактериальную активность исследуемых образцов в отношении *E. coli*

ВЫВОДЫ

Установлено, что наночастицы на основе низкомолекулярных и высокомолекулярных бензотиазольных производных хитозана имеют размеры кажущегося гидродинамического диаметра от 100 до 350 нм и индекс полидисперсности от 0,01 до 0,019, что позволяет их характеризовать как устойчивые к агрегации частицы систе-

мы. Дзета-потенциал полученных наночастиц статистически значимо выше для наночастиц на основе производных высокомолекулярного хитозана ($F_{\text{эксп.}} > F_{\text{крит.}}$), его значение зависит от величины их кажущегося гидродинамического диаметра. Полученные наночастицы проявляют антибактериальную активность в отношении *S. aureus* и *E. coli*, при этом их активность выше по сравнению с исходными низко-

молекулярными хитозанами. Определено, что наночастицы на основе высокомолекулярного производного хитозана проявляют более выраженную антибактериальную активность по сравнению с наночастицами на основе низкомолекулярного хитозана для обоих микроорганизмов. Наиболее выраженной активностью обладают среди низкомолекулярных наночастицы производного NP-2-BCD-L-0,65, среди высокомолекулярных – NP-2-BCD-H-0,65: их активность выше исходных бензотиазольных производных хитозана на 10,3–10,8% и 24,5–28,6% соответственно в зависимости от вида микроорганизма.

SUMMARY

T. V. Shakolo, A. S. Kritchenkov,
O. V. Kurljuk
EFFECT OF PHYSICAL AND CHEMICAL
PROPERTIES OF NANOPARTICLES
BASED ON BENZOTHAZOLE
DERIVATIVES OF LOW-MOLECULAR
AND HIGH-MOLECULAR CHITOSANS
ON THEIR ANTIBACTERIAL ACTIVITY

The goal of the work was to obtain nanoparticles of benzothiazole derivatives of chitosan BCD-L-0.65 and BCD-H-0.65 and to study their antibacterial activity. To obtain nanoparticles, the method of ionotropic gelation with sodium tripolyphosphate was used. The study of antibacterial activity of the resulting systems was carried out using the agar diffusion method against two strains of pathogenic microorganisms: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) and *Escherichia coli* (*E. coli*). The resulting nanoparticles differed in the size of the apparent hydrodynamic diameter, polydispersity index and zeta potential. Single-factor analysis of variance was used for statistical processing of the results studied. The nanoparticles studied demonstrated a pronounced antibacterial effect. It was determined that antibacterial effect of benzothiazole derivatives of chitosan decreases with the increase in its molecular weight. Dependence of antibacterial activity of nanoparticles on the size of the apparent hydrodynamic diameter (increases with the decrease in its size) and zeta potential (increases with its increase) was established.

Keywords: chitosan, nanoparticles, apparent hydrodynamic diameter, zeta potential, antibacterial activity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Намазова-Баранова, Л. С. Антибиотикорезистентность в современном мире / Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 341–354.
2. Андрюков, Б. Г. Перспективные стратегии поиска новых средств борьбы с инфекционными заболеваниями / Б. Г. Андрюков, Т. С. Запорожец, Н. Н. Беседнова // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – Т. 63, № 1/2. – С. 44–55.
3. Области применения хитозана / Г. Г. Няникова [и др.] // Изв. С.-Петерб. гос. технолог. ин-та (технич. ун-та). – 2007. – № 2. – С. 20–26.
4. Progress and prospects of nanomaterials against resistant bacteria / J. He [et al.] // J. of controlled release. – 2022. – Vol. 351. – P. 301–323.
5. Tang, K. Quinolone Antibiotics: Resistance and Therapy / K. Tang, H. Zhao // Infection and drug resistance. – 2023. – Vol. 16. – P. 811–820.
6. Antimicrobial and drug delivery aspect of environment-friendly polymer nanocomposites / A. Opálková Šišková [et al.] // Nanocomposites-Advanced Materials for Energy and Environmental Aspects / ed.: M. E. Khan, J. Aslam, C. Verma. – Boston: Woodhead Publishing, 2023. – P. 383–447.
7. Chitosan-Based Ciprofloxacin Extended Release Systems: Combined Synthetic and Pharmacological (*In Vitro* and *In Vivo*) Studies / A. R. Egorov [et al.] // Molecules. – 2022. – Vol. 27, N 24. – P. 8865.
8. Chitosan as A Preservative for Fruits and Vegetables: A Review on Chemistry and Antimicrobial Properties / C. Duan [et al.] // J. of Bioresources and Bioproducts. – 2019. – Vol. 4, N 1. – P. 11–21.
9. The first selenium containing chitin and chitosan derivatives: Combined synthetic, catalytic and biological studies / A. R. Egorov [et al.] // Intern. j. of biological macromolecules. – 2022. – Vol. 209, Pt. B. – P. 2175–2187.
10. Chandrasekaran, M. Antibacterial Activity of Chitosan Nanoparticles: A Review / M. Chandrasekaran, K. D. Kim, S. C. Chun // Processes. – 2020. – Vol. 8, N 9. – P. 1173.
11. Active antibacterial food coatings based on blends of succinyl chitosan and triazole beta-ine chitosan derivatives / A. S. Kritchenkov [et al.] // Food packaging and shelf life. – 2020. – Vol. 25. – P. 100534.
12. Pedroso-Santana, S. Ionotropic gelation method in the synthesis of nanoparticles/microparticles for biomedical purposes / S. Pedroso-Santana, N. Fleitas-Salazar // Polymer intern. – 2020. – Vol. 69, N 5. – P. 443–447.
13. Benzothiazole-based Compounds in Antibacterial Drug Discovery / M. Gjorgjieva [et al.] // Current medicinal chemistry. – 2018. – Vol. 25,

N 38. – P. 5218–5236.

14. Copper-Coordinated Thiazoles and Benzothiazoles: A Perfect Alliance in the Search for Compounds with Antibacterial and Antifungal Activity / R. Colorado-Peralta [et al.] // *Inorganics*. – 2023. – Vol. 11, N 5. – P. 185.

15. Novel Benzothiazole Derivatives as Potential Anti-Quorum Sensing Agents for Managing Plant Bacterial Diseases: Synthesis, Antibacterial Activity Assessment, and SAR Study / P. L. Chu [et al.] // *J. of agricultural and food chemistry*. – 2023. – Vol. 71, N 17. – P. 6525–6540.

16. Biodegradable Polymeric Nanoparticles as the Delivery Carrier for Drug / [K. Zhao et al.] // *Current drug delivery*. – 2016. – Vol. 13, N 4. – P. 494–499.

17. Характеристика и оценка стабильности липосомальных препаратов [Электронный ресурс] / М. В. Дмитриева [и др.] // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2018. – № 3. – Режим доступа: <https://www.pharmjournal.ru/jour/article/viewFile/604/599>. – Дата доступа: 18.12.2023.

18. Benzothiazole Derivatives of Chitosan and Their Derived Nanoparticles: Synthesis and *In Vitro* and *In Vivo* Antibacterial Effects / T. V. Shakola [et al.] // *Polymers*. – 2023. – Vol. 15, N 16. – P. 3469.

19. Потенциал электрокинетический (дзета-потенциал) частиц в коллоидных системах. Оптические методы измерения : ГОСТ Р 8.887-2015. – Введ. 2016–06–01. – Москва: Стандартинформ, 2019. – 16 с.

REFERENCES

1. Namazova-Baranova LS, Baranov AA. Antibiotic resistance in the modern world. *Pediatricheskaia farmakologiya*. 2017;14(5):341–54. doi: 10.15690/pf.v14i5.1782. (In Russ.)

2. Andriukov BG, Zaporozhets TS, Besednova NN. Promising strategies for finding new means to combat infectious diseases. *Antibiotiki i khimioterapiia*. 2018;63(1-2):44–55. (In Russ.)

3. Nianikova GG, Mametnabiev TE, Kalinkin IP, Gepetskaia MV, Komissarchik SM, Eldinova EU. Areas of application of chitosan. *Izv S-Peterb gos tekhnolog in-ta (tekhnich un-ta)*. 2007;(2):20–6. (In Russ.)

4. He J, Hong M, Xie W, Chen Z, Chen D, Xie S. Progress and prospects of nanomaterials against resistant bacteria. *J Control Release*. 2022;351:301–23. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.09.030

5. Tang K, Zhao H. Quinolone Antibiotics: Resistance and Therapy. *Infect Drug Resist*. 2023;16:811–20. doi: 10.2147/IDR.S401663

6. Opálková Šišková A, Andicsová AE, Duale K, Zawidlak-Węgrzyńska B, Rydz J. Antimicrobial and drug delivery aspect of

environment-friendly polymer nanocomposites. In: Khan ME, Aslam J, Verma C, editors. *Nanocomposites-Advanced Materials for Energy and Environmental Aspects*. Boston, UK: Woodhead Publishing; 2023. p. 383–447

7. Egorov AR, Kurliuk AV, Rubanik VV, Kirichuk AA, Khubiev O, Golubev R 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

8. Duan C, Meng X, Meng J, Khan IH, Dai L, Khan A et al. Chitosan as A Preservative for Fruits and Vegetables: A Review on Chemistry and Antimicrobial Properties. *J of Bioresources and Bioproducts*. 2019;4(1):11–21. doi: 10.21967/jbb.v4i1.189

9. Egorov AR, Khubiev O, Rubanik VV, Rubanik Jr VV, Lobanov NN, Savilov SV et al. The first selenium containing chitin and chitosan derivatives: Combined synthetic, catalytic and biological studies. *Int J Biol Macromol*. 2022;209(Pt B):2175–87. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.04.199

10. Chandrasekaran M, Kim KD, Chun SC. Antibacterial Activity of Chitosan Nanoparticles: A Review. *Processes*. 2020;8(9):1173. doi: 10.3390/pr8091173

11. Kritchenkov AS, Egorov AR, Volkova OV, Zabodalova LA, Suchkova EP, Yagafarov NZ et al. Active antibacterial food coatings based on blends of succinyl chitosan and triazole betaine chitosan derivatives. *Food Packag Shelf Life*. 2020;25:100534. doi: 10.1016/j.fpsl.2020.100534

12. Pedroso-Santana S, Fleitas-Salazar N. Ionotropic gelation method in the synthesis of nanoparticles/microparticles for biomedical purposes. *Polym Int*. 2020;69(5):443–7. doi: 10.1002/pi.5970

13. Gjorgjieva, M, Tomašič T, Kikelj D, Mašič LP. Benzothiazole-based Compounds in Antibacterial Drug Discovery. *Curr Med Chem*. 2018;25(38):5218–36. doi: 10.2174/0929867324666171009103327

14. Colorado-Peralta R, Olivares-Romero JL, Rosete-Luna S, Garcia-Barradas O, Reyes-Marquez V, Hernandez-Romero D et al. Copper-Coordinated Thiazoles and Benzothiazoles: A Perfect Alliance in the Search for Compounds with Antibacterial and Antifungal Activity. *Inorganics*. 2023;11(5):185. doi: 10.3390/inorganics11050185

15. Chu PL, Feng YM, Long ZQ, Xiao WL, Zhou X, Qi PY et al. Novel Benzothiazole Derivatives as Potential Anti-Quorum Sensing Agents for Managing Plant Bacterial Diseases: Synthesis, Antibacterial Activity Assessment, and SAR Study. *J Agric Food Chem*. 2023;71(17):6525–40. doi: 10.1021/acs.jafc.2c07810

16. Zhao K, Li D, Shi C, Ma X, Rong G, Kang H et al. Biodegradable Polymeric Nanopar-

ticles as the Delivery Carrier for Drug. *Curr Drug Deliv.* 2016;13(4):494–9. doi: 10.2174/156720181304160521004609

17. Dmitrieva MV, Timofeeva TA, Oborotova NA, Krasniuk II, Stepanova OI. Characterization and stability assessment of liposomal preparations [Elektronnyi resurs]. *Razrabotka i registratsiia lekarstvennykh sredstv.* 2018;(3). Rezhim dostupa: <https://www.pharmjournal.ru/jour/article/view-File/604/599>. Data dostupa: 18.12.2023. (In Russ.)

18. Shakola TV, Rubanik VV, Rubanik Jr VV, Kurliuk AV, Kirichuk AA, Tskhovrebov AG et al. Benzothiazole Derivatives of Chitosan and Their Derived Nanoparticles: Synthesis and In Vitro and In Vivo Antibacterial Effects. *Polymers (Basel).* 2023;15(16):3469. doi: 10.3390/polym15163469

19. Electrokinetic potential (zeta potential) of particles in colloidal systems. Optical measurement methods : GOST R 8.887-2015. Vved 2016–06–01. Moskva, RF: Standartinform; 2019. 16 s. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра общей и клинической фармакологии
с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 58 13 87,
Шаколо Т. В.

Поступила 09.01.2024 г.