

## ЗНАЧЕННЯ НАНОЧАСТИНОК У ТРАНСПОРТІ ІНТЕРФЕРОНУ

**В. А. СИНИЦИН**, доктор ветеринарних наук, директор

**В. М. ОКСАМИТНИЙ**, кандидат біологічних наук, зам. директора з науки,

**У. М. ЯНЕНКО**, кандидат ветеринарних наук, старший науковий співробітник

зав. відділу молекулярно-біологічних, вірусологічних і імунологічних

досліджень,

**Г. А. ЗАВІРЮХА**, кандидат сільськогосподарських наук, старший науковий

співробітник зав. відділу мікробіології

**В. М. ЯНЕНКО**, науковий співробітник відділу біотехнології

**К. В. ЯВОРСЬКА**, молодший науковий співробітник відділу мікробіології

*ДНУ «Державний центр інноваційних біотехнологій»*

*E-mail:* dny.cib@ukr.net, vioksamyt@gmail.com, ulyanakuzyk@ukr.net,

annazavir@gmail.com, [katkitchenko@gmail.com](mailto:katkitchenko@gmail.com).

***Анотація.** У статті проаналізовані матеріали наукових робіт по отриманню та застосуванню препаратів, що містять у своєму складі інтерферон та наночастинки металів або білків. Застосування нового інноваційного методу нанотехнологій з використанням наночастинок надає широкі можливості в удосконаленні цільової доставки ліків до патологічного процесу, здійснення корекції оптимального профілю токсичності.*

*Метою нашої роботи було здійснити аналіз наукових праць із впровадження у медичну практику комплексів інтерферону з наночастинками металів або білків, виявити їх перевагу та надати характеристику. Встановлено, що отримані наноконплеси здатні підвищувати ефективність інтерферону, зменшують його побічні ефекти та мають контрольоване вивільнення лікарського засобу в організмі.*

*Беручи до уваги вірусну природу деяких видів онкологічних захворювань, інтерес до використання препаратів інтерферону IFN в онкології значно зріс після того, як була показана їх висока противірусна активність.*

*В перспективі продовження робіт над створенням нового фармацевтичного препарату на основі інтерферону і наночастинок металу для оптимізації його ефективності, покращення лікувальних властивостей та зменшення побічних ефектів.*

**Ключові слова:** нанотехнологія, інтерферон, наночастинки, наноконплеси

Лікарі всіх фахів, використовуючи медичні препарати, сконцентровані на головній меті – їх ефективній дії при захворюваннях різної етіології. На фармацевтичні властивості ліків впливають багато факторів живого організму – алергічна та анафілактична відповідь на їх присутність, кислотність шлункового соку, дія ретикуло-ендотеліальної системи (RES) тощо, які суттєво знижують дію препарату й впливають на тривалість самого процесу лікування.

Новий виклик часу дав поштовх і розвиток інноваційного напрямку в цільовій доставці лікарських засобів (ЛЗ) до патологічного процесу, контрольованого вивільнення в організмі, тривалого періоду напіврозпаду та оптимального профілю токсичності. Такі завдання можуть бути вирішені при застосуванні методу нанотехнології з використанням наночастинок (НЧ).

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Транспорт ліків (*drug delivery*) включає в себе сукупність методів, технологій і прийомів модифікації фізико-хімічних, фармакологічних та фармацевтичних властивостей лікарських засобів (ЛЗ) з метою покращання їх ефективності і підвищення безпеки. За допомогою наночастинок можливо оптимізувати ефективність, звести до мінімуму побічні ефекти та покращити комплексне лікування [1, с. 14–18].

В Україні маємо значний перелік ЛЗ, що застосовуються у медичній практиці після нанотехнологічної обробки: препарат сорбційно-детоксикаційної дії Силікс, біокерамічний наноккомпозит «Синтекость» [2, с. 63–68], протипухлинні препарати на основі заліза, золота й срібла, довгий список нанокремів та аерозолів, що успішно застосовуються в дерматології, хірургії та офтальмології і мають позитивні рекомендації. Серед противірусних нанопрепаратів, що активно впроваджуються до медичної практики – інтерферон та його похідні.

Співробітники ДНУ «Державний центр інноваційних біотехнологій» працюють над створенням нового фармацевтичного препарату на основі інтерферону і наночастинок металу для оптимізації його ефективності та зменшення побічних ефектів.

**Метою** нашої роботи був аналіз наукових праць із впровадження у медичну практику комплексів інтерферону з наночастинками металів або білків, їх перевага та характеристика.

**Матеріали та методи.** Матеріалом статті слугували літературні джерела електронних та друкованих видань з проблематики застосування наночастинок білків та металів для вдосконалення лікарських засобів інтерферону, що застосовуються в медицині та ветеринарії. Метод роботи з першоджерелами базувався на складанні тематичного конспекту, який містить необхідний матеріал з нанотехнології, а саме синтезування нанопрепаратів з інтерфероном, викладення концептуальної позиції авторів проаналізованих наукових праць. Висвітлення міркувань про систематизацію зібраних даних, висновки з проаналізованих робіт тощо.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Інтерферони – потужний противірусний цитокін, що посилюють вроджену імунну систему. Відкриття інтерферону визнано однією з найбільш знакових подій медицини та біології ХХ століття. Інтерферон був відкритий у Великій Британії у 1957 році співробітниками Національного інституту медичних досліджень (Лондон) британцем А. Айзексом і швейцарцем Ж. Лінденманном при вивченні явища інтерференції вірусів [3, р. 258–267]. Система інтерферону стоїть на першій лінії захисту організму від інфекції. Інтерферон діє на всі віруси, що потрапляють в організм. Беручи до уваги вірусну природу деяких видів онкологічних захворювань, інтерес до використання препаратів IFN в онкології значно зріс після того, як була показана їх висока противірусна активність.

Сучасна класифікація інтерферонів, крім відомостей про антигенну специфічність та амінокислотну послідовність, враховує інформацію про локалізацію генів інтерферону, тип рецептора та внутрішньоклітинні посередники, через які він діє. Базуючись на таких критеріях, інтерферони (IFN) поділяють на три основні типи: інтерферони I типу, до яких відносяться IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\delta$ , IFN- $\epsilon$ , IFN- $\zeta$ , IFN- $\kappa$ , IFN- $\nu$ , IFN- $\tau$  та IFN- $\omega$ , інтерферони II типу –IFN- $\gamma$  та інтерферони III типу –IFN- $\lambda$  [4, р. 283–285].

Як видно із закордонних публікацій, значно більше уваги приділяється інтерферону альфа (IFN- $\alpha$ ). Це цитокін, що продукується лейкоцитами у відповідь на дію вірусів, клітин пухлинної етіології та чужерідні клітини. Для IFN властиві імуномодельюча дія (інгібує ріст захисних клітин організму), противірусна та протипухлинна дії [5, р. 8–32]. Встановлено, позитивні результати із застосування IFN при лікуванні хронічних гепатитів В та С, кондиломатомів і декількох пухлиноподібних новоутворень, наприклад саркоми Копаші, що пов'язана зі СНІДом, хронічний мієлоїдний лейкоз, фолікулярна лімфома, лімфома Т-клітини, карционні пухлини, меланоми, чисельні нирково-клітинні карциноми тощо [6].

Ефективність застосування інтерферону знижується через його чутливість до деградації; він швидко виводиться з крові, схильний до деструкції протеазами, що супроводжується окислювальними реакціями [7, с. 487–505; 8, с. 146–154]. Щоб покращити терапевтичний потенціал препарату за рахунок подовження терміну його циркуляції в крові та зменшення побічних ефектів, проводять ряд модифікацій молекул IFN за рахунок наночастинок (НЧ), таких як ліпосоми, міцели та метали [8, с. 146–154]. Ряд препаратів, що мають у складовій інтерферон інкапсульований з НЧ ліпосом та металів, знайшли широке застосування у протипухлинній та антибактеріальній терапії.

У статті німецько-угорських дослідників Feczko T., Fodor-Kardos A., Sivakumaran M., Shubhra Q. [9, р. 2029–2034] представлені результати пошуку НЧ для інкапсуляції IFN- $\alpha$ . Науковці інкапсульювали інтерферон з біополімерами й отримали 4 композити: комплекс полі (молочно-ко-гліколева кислота) й IFN (IFN-PLGA); ПЕГ- інтерферон - полі (молочно-ко-гліколева кислота) (PEG-IFN-PLGA); Інтерферон - полі (молочно-ко-гліколевій кислоті) - поліетиленгліколь (IFN-PEG-PLGA) та PEG-IFN – в полі (молочно-ко-гліколевой кислоті) – поліетиленгліколь (PEG-IFN-PEG-PLGA).

Для отримання НЧ використовували метод випаровування подвійної емульсії, яку обробляли зондуємим ультразвуком.

Синицин В. А., Оксамитний В. М., Яненко У. М., Завірюха Г. А., Яненко В. М., Яворська К. В.

Дслідження *in vitro* показали, що пегілований інтерферон, інкапсульований в PEG-IFN-PEG-PLGA має сповільнене виділення лікарської речовини на рівні до 117% від базової концентрації. Таким чином, автори добились пролонгації інтерферону, що звільнявся від наноносія через 9–12 годин в умовах *in vitro*. *in vivo* дослідження тільки плануються, однак попередній експеримент показав, що отриманий комплекс PEG-IFN-PEG-PLGA має високі шанси бути потенційним носієм ЛЗ [9, р. 2029–2034].

Результативним стало використання інтерферону модифікованого НЧ хітозану з полі (молочно-ко-гліколевою кислотою) (PLGA) в якості носія у разі виникнення нервового некрозу риб. Цей експеримент висвітлений американськими дослідниками Kuo Hsiang Ping; Goh Ling Ling та ін. [10, р. 7521–7529]. Отриманий комплекс позначається як PLGA-gIFN NP. При застосуванні даного препарату вчені вилікували та оздоровили не одне рибне господарство щодо нервового некрозу. Він має розмір 150 нм, ефективність інкапсуляції складає 65,5%. Наночастинки стабільні при збереженні з початковим звільненням IFN у перші 4 години, з малою кумуляційною швидкістю звільнення – 18% [10, р. 7521–7529]. За введенні такого препарату рибі (малькам) *per os* реєстрували збільшення її виживання від 12,38 до 46,67%. Інкапсуляцією інтерферону автори статті добились його ефективною дії при захворюванні тому, що отриманий препарат став стійким до дії ферментів шлунково-кишкового тракту, тим самим краще виконує свою функцію з відновлення імунної системи.

Для лікування гепатиту С (HCV) використовуються інтерферон альфа (IFN $\alpha$ ), коньюгований поліетиленгліколем (PEG-Intron). Його призначали для ін'єкції один раз на тиждень. Проте PEG-Intron має низьку ефективність – приблизно 39% – та побічний ефект після повторних ін'єкцій [11, р. 8722–8729]. Ряд науковців з експериментальних лабораторій Південної Кореї провели роботу з оптимізації використання комплексів інтерферону з НЧ при лікуванні HCV [11, р. 8722–8729; 12, р. 9522–9531].

Синицин В. А., Оксамитний В. М., Яненко У. М., Завірюха Г. А., Яненко В. М., Яворська К. В.

Вченими Yang J., Park K., Jung H. та ін. успішно випробуваний комплекс НА-IFN $\alpha$ , що складається із специфічної гіалуронової кислоти та інтерферону альфа. Інтерферон у такому поєднанні отримав довготривалість перебування в організмі людини, з отриманням такого ефекту підвищилась його ефективність у застосуванні при лікуванні HCV. За порівнянні з PEG-Intron *in vitro* отриманий комплекс показав вищу біологічну активність при аналізі анти-проліферації. Зображення в реальному часі *in vivo* підтвердило цільову специфічну доставку фарби ближньої інфрачервоної флуоресценції (NIRF) позначеного комплексу НА-IFN- $\alpha$  до цілі – печінки піддослідних мишей. Фармакокінетичний аналіз показав збільшення часу перебування понад 4 дні. Після ін'єкції піддослідним тваринам комплекс НА-IFN- $\alpha$  продукував на 60 % більше експресії 2', 5'-олігоаденилат синтетази (OAS) для вроджених імунних реакцій на вірусну інфекцію в тканинах печінки мишей, ніж IFN- $\alpha$  та PEG-Intron [11, р. 8722–8729].

Подібні застосування наночастинок для транспорту IFN висвітлені й у статті «Hyaluronic AcidGold Nanoparticle/Interferon R Complex for Targeted Treatment of Hepatitis C Virus Infection», Min-Young Lee, Jeong-AYang, Ho Sang Jung та ін. Авторський колектив провів успішні експерименти з цільової довготривалої доставки інтерферону за допомогою НЧ гібридних матеріалів золота (AuNP) та гіалуронової кислоти (НА) при лікуванні вірусу гепатиту С у гуманній медицині [12, р. 9522–9531]. Комплекс НА-AuNP/IFNR- $\alpha$  був отриманий шляхом хімічного зв'язування тіолової НА та фізичного зв'язування IFNR з AuNP. Результати перевірки цього комплексу *in vitro* показали високу біологічну активність з підвищеною стабільністю в сироватці крові людини, порівняно з PEG-інтерферон (PEG-intron). Впродовж 7 днів після ін'єкції, комплекс НА-AuNP/IFNR- $\alpha$  доставлявся до цілі й залишався в тканині печінки лабораторної миші, тоді як чистий IFNR і PEG-intron лише 1, 2 доби.

Відповідно, комплекс НА-AuNP/IFNR- $\alpha$  значно покращив експресію 20,50-олігоаденилат-синтетази 1 (OAS1) для вроджених імунних реакцій щодо вірусної інфекції в тканині печінки, яка була набагато вищою, ніж у IFNR і

Синицин В. А., Оксамитний В. М., Яненко У. М., Завірюха Г. А., Яненко В. М., Яворська К. В.

PEG-intron. Автори рекомендують комплекс НА-AuNP/IFNR- $\alpha$  впровадити у системне лікування HCV).

Індійські вчені досліджували дію інтерферону гама з наночастинками гіалуронової кислоти при лікуванні гепатиту В [13, р. 877–883]. Експерименти ще ведуться, але доклінічні дослідження показують пролонгацію препарату на 4 дні після ін'єкції, посилення активності імунологічної відповіді організму піддослідних тварин.

Успішне використання комплексів IFNR з наночастинками висвітлені у статтях іранських колег, які шукають ефективну протидію онкозахворюванням вірусної етіології. Отриманий ними комплекс інтерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), що сполучено з НЧ золота та метіоніном із застосуванням гіпертермії з використанням ближнього інфрачервоного лазерного пучка, використовували для лікування ракових клітин при онкології молочної залози [14].

Заслуговує уваги інформація про успішне використання наноконструкцій з інтерфероном у боротьбі з бактеріальними чинниками хвороб [13, р. 877–883].

Розвиток нанобіотехнології відкрив нові перспективи та погляди на лікування і профілактику багатьох захворювань різної етіології. Наночастинки почали використовувати при конструюванні вакцин [14, 15, 16], дезінфікуючих речовин [17, с. 184–189; 18, 146 с. ], імуномодельючих препаратів [19, с. 102–109].

Співробітники ДНУ («Державний центр інноваційних біотехнологій») разом із колегами відділу проблем Інтерферону та імуномодуляторів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН розробляють новий препарат рекомбінантного інтерферону людини з НЧ діоксиду церію. Основна мета, що покладається на даний препарат – боротьба з вірусною інфекцією та пролонгована протипухлинна дія. Названий комплекс успішно проходить доклінічні та клінічні дослідження. Вивчено фармакокінетику препарату інтерферону в комплексі з наночастинками діоксиду церію. За результатами експериментів *in vivo* науковцям вдалося пролонгувати дію інтерферону від 2-х до 5-ти діб. Досліджена антигерпетична активність наночастинок діоксиду

Синицин В. А., Оксамитний В. М., Яненко У. М., Завірюха Г. А., Яненко В. М., Яворська К. В. церію на моделі генітального герпесу у мурчаків [8, с. 146–154]. Численні дослідження зазначили профілактичну та лікувальну ефективність застосування комплексу наночастинок діоксиду церію та інтерферону в концентрації 1,25 мМ.

### Висновки і перспективи

Висвітлені дослідження свідчать про ефективне застосування нанотехнологій щодо препаратів інтерферону. Статті, що описують успішні експерименти показують, що отримані комплекси інтерферону з наночастинами білків та металів володіють кращими фармакологічними, фізико-хімічними та фармацевтичними властивостями ніж традиційні. Застосування таких наноконструкцій у лікуванні та профілактиці багатьох вірусних захворювань, особливо таких як гепатити, пухлинні захворювання, дерматити та хвороб, чинником яких є бактерії суттєво скоротить термін перебігу захворювання та зменшить побічні ефекти інтерферону.

### Список використаних джерел

1. Чекман, І. С. Нанотехнології у розробці систем доставки лікарських засобів [Текст] / І. С. Чекман, А. О. Прискока // Український медичний часопис. — 2010. — №1 (75). — С. 14–18.
2. Розенфельд, Л. Г. Нанотехнології, наномедицина: перспективи наукових досліджень та впровадження їх результатів у медичну практику [Текст] / Л. Г. Розенфельд, В. Ф. Москаленко, І. С. Чекман, Б. О. Мовчан // Український медичний часопис. — 2008. — №5 (67). — С. 63–68.
3. Isaacs, A. Virusinterference. I. Theinterferon [Text] / A. Isaacs, J. Lindenmann // Proceeding sof the royal society B. London. — 1957. — Vol. 147, — P. 258–267. doi: 10.1098/rspb.1957.0048
4. Interferon nomenclature // Archives of Virology.— 1983.— Vol. 77.— N2–4.— P. 283–285.
5. Pestka, S. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors [Text] / S. Pestka, C. D. Krause, M. R. Walter // Immunological Reviews — 2004. Vol. 202. — P. 8–32.
6. Brayfield, A. Martindale: the complete drug reference [електронний ресурс] / A. Brayfield. — London: Royal Pharmaceutical Society, 2014. Available at: <http://www.medicinescomplete.com> (дата звернення 21.09.2017).
7. Оксамитний, В. М. Інтерферони: Проблеми інфекційних хвороб тварин. [Текст] – Ніжин, 2015. – С. 487–505.
8. Оксамитний, В. М. Інтерферон та наночастинки діоксиду церію як основа створення антивірусного препарату [Текст] / В. М. Оксамитний, Н. М.



Синицин В. А., Оксамитний В. М., Яненко У. М., Завірюха Г. А., Яненко В. М., Яворська К. В.

Жолобак, Н. О. Тимошок, А. Б. Щербаков, С. Л. Рибалко, В. А. Синицин, М. В. Волков, Н. Я. Спивак, В. О. Шевчук. // Ветеринарна біотехнологія. – Ніжин – 2014. – №24. – С. 146–154.

9. Feczko, T. In-vitro interferon- $\alpha$  release from interferon- $\alpha$  and pegylated IFN- $\alpha$  loaded PLGA and PEG-PLGA nanoparticles [Text] / T. Feczko, A. Fodor-Kardos, M. Sivakumaran, Q. T. H. Shubhra // *Nanomedicine*. – 2016. – Vol. 11. – Issue 12 – P. 2029–2034. doi:10.2217/nnm-2016-0058.

10. Kuo, H. P. Delivery of grouper interferon by chitosan-modified poly (lactico-glycolic acid) nanoparticles to protect nervous necrosis virus infection [Text] / H. P. Kuo, L. L. Goh, M. W. Lu, Z. L. Kong // *Source: journal of nanoscience and nanotechnology* — 2016. — Vol. 16. — Issue 7. — P. 7521–7529. doi: 10.1166/jnn.2016.12348.

11. Yang, J. A. Target specific hyaluronic acid–interferon alpha conjugate for the treatment of hepatitis C virus infection [Text] / J. A. Yang, K. Park, H. Jung, H. Kim, S. W. Hong, S. K. Yoon, S. K. Hahn // *Biomaterials*. — 2011. — Vol. 32.— Issue 33. — P. 8722—8729. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.07.088.

12. Min-Young, L. Hyaluronic acid–gold nanoparticle Interferon - $\alpha$  complex for targeted treatment of hepatitis C virus infection [Text] / L. Min-Young, J. A. Yang, S. J. Ho, B. Songeun, E. C. Jung, H. Wonhee, K. Heebeom, K. Kwangmeyung, K. Y. Seung, K. H. Sei // *ACS Nano*. — 2012. — Vol. 6 (11) — P. 9522–9531. doi: 10.1021/nn302538y.

13. Giri, N. Targeted novel surface-modified nanoparticles for interferon delivery for the treatment of hepatitis B [Text] / N. Giri, P. Tomar, V. S. Karwasara, R. S. Pandey, V. K. Dixit // *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. — 2011. — Vol. 43 (11) — P. 877–883. doi: 10.1093/abbs/gmr082.

14. Mohseni, N. Inhibitory effect of gold nanoparticles conjugated with interferon gamma and methionine on breast cancer cell line [електронний ресурс] / N. Mohseni, F. S. Sarvestani, M. S. Ardestani, F. N. Kazemi-Lomedasht. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21914636> (дата звернення 21.09.2017).

15. Segura, S. Gamma interferon loaded onto albumin nanoparticles: in vitro and in vivo activities against brucella abortus [електронний ресурс] / S. Segura, C. Gamazo, M. J. Irache, S. Spuelas. Available at: <http://aac.asm.org/content/51/4/1310.full> (дата звернення 12.10.2017).

16. Иванов В. Оксид церия повышает эффективность вакцин против гриппа / В. Иванов, Н. Жолобак, А. Щербаков, [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.kommersant.ru/doc/3212072> (дата пользования 12.10.2017).

17. Ушкалов В. О. Результаты комісійних досліджень вакцини проти сибірки тварин із штаму *Bacillus anthracis* Sterne 34 F2 [Текст] / В. О. Ушкалов, О. В. Мачуський, М. Є. Романько, М. І. Грузіна, Т. Н. Резніченко, В. Г. Кошельник, Л. М. Яковлева // *Науковий вісник ветеринарної медицини*. – Біла Церква, 2011. – Вип. 7 (83). – С. 102–109.

18. Концепція розробки та використання комплексних дезінфектантів для ветеринарної медицини. – К. :НУБіП України, 2011. – 146 с.

19. Резніченко Л. С. Біотехнологія нановакцин. Електронно-мікроскопічні дослідження контактної взаємодії наночастинок срібла з мікроорганізмами

Синицин В. А., Оксамитний В. М., Яненко У. М., Завірюха Г. А., Яненко В. М., Яворська К. В.

[Текст] / Л. С. Резніченко, С. М. Дибкова, В. П. Риженко, С. А. Ничик, Г. Ф. Риженко, І. О. Горбатюк, В. О. Андріяшук // Ветеринарна біотехнологія. — Ніжин, 2014. — № 24. — С. 184–189.

## References

1. Chekman, I. S., Pryskoka, (2010). Nanotekhnolohii u rozrobttsi system dostavky likarskykh zasobiv [Nanotechnology in the development of drug delivery systems]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 1(75), 14–18.
2. Rozenfeld, L. H., Moskalenko, V. F., Chekman, I. S., Movchyn, B. O. (2008). Nanotekhnolohii, Nanomedysyna: Perspektyvy naukovykh doslidzhen ta vprovadzhennia yikh rezultativ u medychnu praktyku [Nanotechnology, Nanomedicine: Prospects for research and implementation of their results in medical practice]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 5 (67), 63–68.
3. Isaacs, A., Lindenmann, J. (1957). Virus interference. I. The interferon. *Proceedings of the royal society, Ser. B*, 147, 258–267. DOI: 10.1098/rspb.1957.0048.
4. Interferon nomenclature. (1983). *Archives of Virology*, 77, 2, 4, 283–285.
5. Pestka, S., Krause, C. D., Walte, M. R. (2004). Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors, *Immunological Reviews*, 202, 8–32. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2004.00204.
6. Brayfield, A. (2014). *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press. <http://www.medicinescomplete.com>.
7. Oksamytnyi, V. M. (2015). Interferony. Problemy infektsiinykh khvorob tvaryn. [Interferons Problems of infectious animal diseases]. *Nizhyn*, 487–505.
8. Oksamytnyi, V. M., Zholobak, N. M., Tymoshok, N. O. Shcherbakov, A. B., Rybalko, S. L., Synytsyn, V. A., Volkov, M. V., Spivak, M. Ia., Shevchuk, V. O. (2014). Interferon ta nanochastynky dioksydu tseriiu yak osnova stvorennia antyvirusnoho preparatu [Interferon and cerium dioxide nanoparticles as the basis for antiviral drug]. *Veterynarna biotekhnolohiia, Nizhyn*, 24, 146–154.
9. Feczko, T., Fodor-Kardos, A., Sivakumaran, M., Shubhra, Q. T. H. In-vitro interferon- $\alpha$  release from interferon- $\alpha$  and pegylated IFN- $\alpha$  loaded PLGA and PEG-PLGA nanoparticles. Available at: [http://real.mtak.hu/44974/1/Feczko\\_et\\_al\\_2016\\_In\\_vitro\\_IFN\\_alpha\\_REAL\\_u.pdf](http://real.mtak.hu/44974/1/Feczko_et_al_2016_In_vitro_IFN_alpha_REAL_u.pdf).
10. Kuo, H. P., Goh, L. L., Lu, M. W., Kong, Z. L. (2016). Delivery of grouper Interferon by chitosan-modified poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles to protect nervous necrosis virus infection. Source: *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 16, 7, 7521–7529.
11. Yang, J. A., Park, K., Jung, H., Kim, H, Hong, S. W., Yoon, S. K., Hahn, S. K. Target specific hyaluronic acid-interferon alpha conjugate for the treatment of hepatitis C virus infection. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21872329>.
12. Min-Young, L., Jeong-A, Y., Ho Sang, J., Songeun, B., Jung Eun, C., Wonhee, H., Heebeom, K., Kwangmeyung, K., Seung Kew, Y., Sei Kwang, H. Hyaluronic acid gold nanoparticle. Interferon R complex for targeted treatment of

Синицин В. А., Оксамитний В. М., Яненко У. М., Завірюха Г. А., Яненко В. М., Яворська К. В.

hepatitis C virus infection available at: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/nn302538y>.

13. Giri, N., Tomar, P., Karwasara, V. S., Pandey, R. S., Dixi, V. K., Targeted novel surface-modified nanoparticles for interferon delivery for the treatment of hepatitis B. Available at: <http://oaji.net/articles/2016/3004-1455527068.pdf>.

14. Mohseni, N., Sarvestani, F. S., Ardestani, M. S., Kazemi-Lomedasht, F. N. Inhibitory effect of gold nanoparticles conjugated with interferon gamma and methionine on breast cancer cell line. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21914636>.

15. Segura, S., Gamazo, C., Irache, M. J., Spuelas, S. Gamma interferon loaded onto albumin nanoparticles: in vitro and in vivo activities against brucella abortus. Available at: <http://aac.asm.org/content/51/4/1310.full>.

16. Ivanov, V., Zholobak N., Shcherbakov A. Oksid tseriya povyshayet effektivnost' vaktsin protiv grippa [Cerium oxide improves the effectiveness of influenza vaccines]. Available at: <https://ww.kommersant.ru/doc/3212072>. <https://www.kommersant.ru/doc/3212072>.

17. Ushkalov, V. O., Machuskyi, O. V., Romanko, M. Ie., Hruzina, T. H, Rieznichenko, L. S., Koshelnyk, V. H, Yakovlieva L. M. (2011). Rezultaty komisiinykh doslidzhen vaktsyny proty sybirky tvaryn iz shtamu Bacillus anthracis Sterne 34 F2 [Results of commission research on anthrax vaccine of Bacillus anthracis Sterne 34 F2 strains]. Naukovyi visnyk veterynarnoi medytsyny, Bila Tserkva, 7 (83). 102–109.

18. Kontsepsiia rozrobky ta vykorystannia kompleksnykh dezinfektantiv dlia veterynarnoi medytsyny (2011) [Concept of development and use of complex disinfectants for veterinary medicine: Monograph]. K., NUBiP Ukrainy, 146.

19. Reznichenko, L. S., Dybkova, S. M., Ryzhenko, V. P., Nychyk, S. A., Ryzhenko, H. F., Horbatiuk, I. O. Andriashchuk, V. O. (2014). Biotekhnolohiia nanovaktsyn. Elektronno-mikroskopichni doslidzhennia kontaktnoi vzaiemodii nanochastynok sribla z mikroorhanizmy [Biotechnology nano-vaccine. Electron microscopic studies of contact interaction of silver nanoparticles with microorganisms]. Veterynarna biotekhnolohiia, Nizhyn, 24, 184–189.

## ЗНАЧЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ В ТРАНСПОРТЕ ИНТЕРФЕРОНА

**В. А. Синицин, В. Н. Оксамитный, У. Н. Яненко, А. А. Завірюха,**

**В. Н. Яненко, К. В. Яворская**

*Аннотация.* В статье проанализированы материалы научных работ по получению и применению препаратов, содержащих в своем составе интерферон и наночастицы металлов или белков. Применение нового инновационного метода нанотехнологий с использованием наночастиц предоставляет широкие возможности в совершенствовании целевой доставки

Синицин В. А., Оксамитний В. М., Яненко У. М., Завірюха Г. А., Яненко В. М., Яворська К. В.

*лекарств в патологический процесс, осуществление коррекции оптимального профиля токсичности.*

*Целью нашей работы было провести анализ научных работ по внедрению в медицинскую практику комплексов интерферона с наночастицами металлов или белков, выявить их преимущество и предоставить характеристику.*

*Установлено, что полученные Наноконплекс способны повышать эффективность интерферона, уменьшают его побочные эффекты и имеют контролируемое высвобождение лекарственного средства в организме. Среди противовирусных нано-препаратов, активно внедряются в медицинскую практику - интерферон и его производные. Система интерферона стоит на первой линии защиты организма от инфекции. Интерферон действует на все вирусы, попадающие в организм.*

*Принимая во внимание вирусную природу некоторых видов онкологических заболеваний, интерес к использованию препаратов IFN в онкологии значительно вырос после того, как была показана их высокая противовирусная активность.*

*Установлены положительные результаты по применению IFN при лечении хронических гепатитов В и С, кондилломатоз и нескольких опухолевидных новообразований, например саркомы Копаши, связанной со СПИДом, хронический миелоидный лейкоз, фолликулярная лимфома, лимфома Т-клетки, карционни опухоли, меланомы, многочисленные почечно клеточной карциномы.*

*В перспективе продолжения работ над созданием нового фармацевтического препарата на основе интерферона и наночастиц металла для оптимизации его эффективности и уменьшения побочных эффектов.*

**Ключевые слова:** нанотехнология, интерферон, наночастицы, наноконплекс

## MEANING OF NANOPARTICIPANTS IN INTERFERON TRANSPORT

V. A Syinycin, V. N. Oksamytny, U. N. Yanenko, H. A. Zaviriukha,

V. N. Yanenko, K. V Yavorskaya

**Abstract.** *The article analyzes the materials of scientific works on the preparation and use of preparations containing interferon and nanoparticles of metals or proteins. The application of a new innovative nanotechnology method using nanoparticles provides broad opportunities for improving the targeted delivery of drugs to the pathological process, implementing an optimal toxicity profile.*

*The purpose of our work was to conduct an analysis of scientific works on the introduction into the medical practice of interferon complexes with nanoparticles of metals or proteins, to identify their advantage and provide a characteristic.*

*It has been established that the nanocomplex obtained can enhance the effectiveness of interferon, reduce its side effects and have controlled release of the drug in the body. Among the antiviral nano-drugs, are actively involved in medical*

Синицин В. А., Оксамитний В. М., Яненко У. М., Завірюха Г. А., Яненко В. М., Яворська К. В.

*practice - interferon and its derivatives. The system of interferon is on the first line of protection of the organism from infection. Interferon acts on all viruses that enter the body.*

*Taking into account the viral nature of some types of cancer, the interest in using IFN drugs in oncology has increased significantly after their high antiviral activity has been shown.*

*Positive results have been found in the use of IFN in the treatment of chronic hepatitis B and C, condylomatosis and several tumor-like neoplasms, for example, AIDS-related measles, chronic myeloid leukemia, follicular lymphoma, T-cell lymphoma, carcinoma of the tumor, melanoma, and numerous renal cell carcinomas.*

*Employees of the DNU ("State Center for Innovative Biotechnologies") are developing a new preparation of recombinant human interferon with low-dose cerium dioxide. The main purpose relied on this drug - the fight against viral infection and prolonged antitumor action. The named complex successfully runs preclinical and clinical studies. According to the results of experiments in vivo, scientists were able to prolong the action of interferon ox 2 to 5 days. The anti-herpetic activity of cerium dioxide nanoparticles on the model of genital herpes in cavy has been investigated. Numerous experiments indicated the prophylactic and therapeutic efficacy of the use of a complex of cerium dioxide and interferon nanoparticles in a concentration of 1.25 mM*

*In the future, the continuation of work on the creation of a new pharmaceutical drug based on interferon and nanoparticles of the metal to optimize its effectiveness and reduce side effects.*

**Keywords:** *nanotechnology, interferon, nanoparticles, nanocomplex*