

**І.С. Чекман<sup>1</sup>, В.Ф. Марієвський<sup>2</sup>, С.Л. Рибалко<sup>2</sup>, Л.Л. Давтян<sup>3</sup>,  
Г.Г. Дідікін<sup>4</sup>, П.В. Сімонов<sup>1</sup>, З.В. Малецька<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup>ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», Київ

<sup>3</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

<sup>4</sup>ДУ «Міжнародний центр електронно-променевої технології інституту електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України», Київ

## Противірусна активність наночастинок металів: погляд на проблему

У статті узагальнено результати власних та зарубіжних досліджень щодо противірусної активності наночастинок металів. Проведено аналіз природи та спектра вірицидної дії наноструктур на основі сполук срібла, міді, золота, заліза і титану. Розглянуто можливі механізми реалізації противірусної активності наночастинок металів.

**Ключові слова:** противірусна активність, наночастинок срібла, міді.

Сьогодні віруси становлять серйозну загрозу для медицини та суспільства, є однією з основних причин захворюваності та смертності населення. Незважаючи на успіхи у розробці лікарських засобів для противірусної терапії, сучасні схеми лікування не здатні повністю контролювати перебіг інфекцій: постає потреба у створенні нових ефективних противірусних препаратів (Esteban D., 2010).

Протягом останніх 50 років бурхливого розвитку набули нанотехнології — новий напрям науки з потенціалом вирішення актуальних проблем у багатьох галузях господарства, у тому числі в медицині. Особливий інтерес вчених у цьому аспекті викликають наночастинок (НЧ) металів та оксидів металів, адже такі наноструктури виявляють унікальні фізико-хімічні, біологічні та фармакологічні властивості, мають виражений бактерицидний, фунгіцидний та, що особливо важливо, вірицидний потенціал (Патон Б.Є. та співавт., 2009; Сімонов П.В., Солом'яний О.Ю., 2010; Chekman I.S. et al., 2011; Mendez-Vilas A., 2011; Чекман І.С. та співавт., 2012).

Сьогодні серед наноструктур металів із вираженими біоцидними властивостями найбільш вивченими є НЧ срібла і міді, які активно застосовують при розробці нових лікарських засобів, а також створенні виробів медичного призначення, синтетичних тканин та пакувальних матеріалів із протимікробною активністю, пристроїв для знезараження води (Theron J. et al., 2008; Gang L. et al., 2011; Giannossa L.C. et al., 2013).

До відкриття антибіотиків срібло широко застосовували як антисептик при лікуванні відкритих ран та опіків. Нині, завдяки розвитку нанотехнологій, сполуки цього металу повертаються в медицину у ролі нових високоєфективних протимікробних засобів. Відомо, що наноматеріали виявляють більшу реакційну здатність порівняно з відповідними структурами інших розмірних діапазонів. Це пояснюється, зокрема, унікальними фізико-хімічними властивостями таких сполук, високим значенням співвідношення площі вільної поверхні до об'єму матеріалу. Цей феномен нанорозмірності лежить в основі

вираженої біологічної активності наноструктур металів, зокрема срібла (Чекман І.С., Сімонов П.В., 2012; Rai M. et al., 2014).

Доведено, що НЧ срібла мають широкий спектр противірусної активності, впливають на мікроорганізми родин *Retroviridae*, *Hepadnaviridae*, *Paramyxoviridae*, *Herpesviridae*, *Poxviridae*, *Orthomyxoviridae* та *Arenaviridae*. Також відомо, що вірусна резистентність до наносрібла (НС) розвивається повільніше, ніж до інших противірусних лікарських засобів. Це пояснюється, зокрема, мультивалентністю чи багатогранністю взаємодії наноструктур з компонентами поверхні вірусів та рецепторами біомембрани, що призводить до запобігання проникненню збудника у клітину. Зазначений аспект також пояснює широкий спектр противірусної активності НС, що не залежить від родини вірусів (Galdiero S. et al., 2011; Rai M. et al., 2014).

Відомо, що НС проявляє вірицидну дію відносно таких збудників, як вірус гепатиту В, вірус імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1), вірус простого герпесу типу 1 (ВПГ-1), респіраторно-синцитіальний вірус, вірус віспи мавп, вірус грипу тощо. Широкий спектр активності, на думку ряду авторів, дозволяє назвати НС «захисним нанощитом проти вірусної інфекції». Це спостереження є важливим аргументом на користь розробки відповідних лікарських засобів, адже такі субстанції потенційно матимуть високу ефективність при терапії інфекцій, викликаних вірусами невідомої природи або збудниками, проти яких досі не розроблені інші ефективні методи боротьби, зокрема спричинених вірусом Ебола (Rai M. et al., 2014).

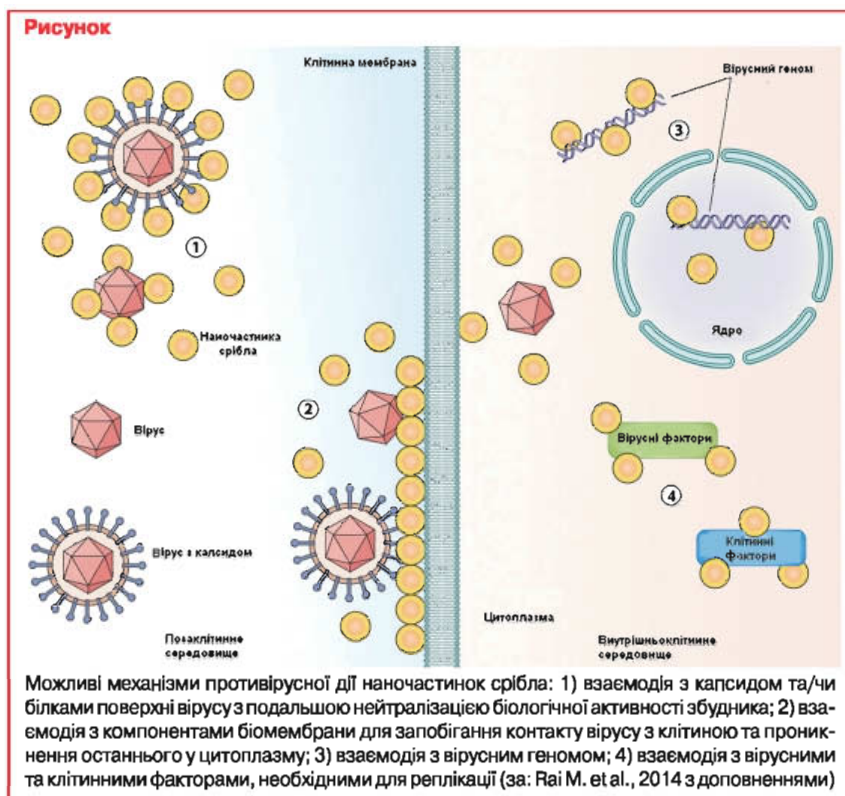
Точний механізм противірусної активності НС достеменно не встановлений, існують декілька поглядів на це питання. НС може взаємодіяти з капсидом та/чи білками поверхні вірусу, а також із компонентами клітинної мембрани, перешкоджаючи контакту вірусу з клітиною та його проникненню всередину. Також НЧ срібла здатні вступати у реакцію з вірусним геномом всередині клітини або з вірусними та клітинними факторами, необхідними для реплікації вірусу (рисунок).

Встановлено, що НС інгібує ВІЛ-1 шляхом взаємодії з розміщеними у капсиді сульфгідрильними групами ділянки глікопротеїну gp120, який відповідає за зв'язування вірусу з рецептором CD4 та проникнення у клітину. На основі цих результатів автори розробили лікарську форму НС з полівінілпіролідом (ПВП) для застосування як вагінальний протимікробний засіб. Ефективність експериментальної системи оцінювали у досліді на культурі клітин цервікального каналу людини — моделі *in vitro*, що симулює умови *in vivo*. При додаванні і середовище вкритих ПВП НС у концентрації 0,15 мг/мл спостерігалось запобігання передачі ВІЛ-1 (Lara N.H. et al., 2010).

Також вивчали вплив на цей збудник НС різної будови — без покриття та функціоналізованого ПВП або бичачим сироватковим альбуміном (БСА). Найбільш виражену противірусну активність мали нативні НЧ, хоча всі три варіанти наноструктур були ефективними. НС пригнічувало початкові етапи реплікації ВІЛ-1 шляхом запобігання взаємодії глікопротеїну gp120 із рецепторами CD4 та контакту збудника з клітиною (Elechiguerra J.L. et al., 2005).

За допомогою скануючої трансмісійної електронної мікроскопії кільцевого темного поля при великих кутах встановлений впорядкований характер взаємодії НС з ВІЛ-1. Виявилось, що глікопротеїни gp120 капсиду розміщені один від одного на відстані приблизно 22 нм, а НЧ срібла на поверхні вірусу розміщуються з періодичністю приблизно 28 нм. Такі результати свідчать на користь підтримки гіпотези про взаємодію НЧ із цими глікопротеїнами та допомагають встановити зв'язок між розміром і ефективністю НС. Найбільш виражену противірусну дію мали наноструктури 1–14 нм, при подальшому збільшенні розмірів НЧ втрачали здатність приєднуватися до капсиду вірусу, оскільки це порушувало впорядкованість їх розміщення (Elechiguerra J.L. et al., 2005; Khandelwal N. et al., 2014).

В іншому дослідженні описано спосіб застосування НС як покриття для поліуретанових презервативів. Ці вироби мали



високу інгібуючу активність щодо ВІЛ-1, а також ВПГ-1 та -2, біоцидно впливали на широкий спектр бактерій та грибів. НЧ срібла проявили себе як ефективна протимікробна субстанція у боротьбі зі збудниками захворювань, що передаються статевим шляхом (Fayaz A.M. et al., 2012).

Досить докладно вивчали противірусну активність НС і відносно ВПГ-1. Відомо, що одним із рецепторів для контакту цього збудника із клітиною-мішенню є гепарансульфат. Клітини з дефіцитом цього компонента характеризуються виражено зниженою чутливістю до ВПГ-1. У досліді НЧ срібла були модифіковані оболонкою з меркаптоетан-сульфонату, що імітувала гепарансульфат. Вчені встановили, що таке НС виражено інгібує ВПГ-1-інфекцію, запобігаючи зв'язуванню вірусу з клітинами-мішенями та потраплянню всередину останніх. Зауважимо, що розчин меркаптоетан-сульфонату та немодифіковані НЧ металу, застосовані окремо, не впливали на інфекційність вірусу. Це дозволило зробити припущення про важливість просторової орієнтації функціональних груп, розміщених на «ядрі» (НС), для реалізації противірусної активності (Varam-Pinto D. et al., 2009; Galdiero S. et al., 2011; Khandelwal N. et al., 2014).

Також наявні результати дослідження, що свідчать про здатність НС інгібувати реплікацію вірусу гепатиту В шляхом приєднання безпосередньо до вірусної ДНК, а також пригнічувати синтез вірусної РНК та формування віріонів. При вивченні противірусної активності монодисперсного НС різних розмірів встановлено, що найбільш виражену дію мали частинки розмірами 10 та 50 нм. Активність НС порівнювали з відповідною характеристикою НЧ золота розміром 10 нм, а також інших сполук срібла різного ступеня окиснення. Результати

показали значно більш виражений інгібуючий вплив на вірус гепатиту В саме НС (Lu L. et al., 2008).

Встановлений факт інгібування НС вірусу грипу штаму A/New Caledonia/20/99(H1N1) шляхом руйнування глікопротеїнів, зокрема гемаглютиніну (ГА), що було визначено при проведенні реакції гемаглютинації. Кожний мономер ГА має два дисульфідні зв'язки, які розриваються перед взаємодією з клітиною-мішенню для забезпечення належного контакту вірусу з останньою. Сульфгідрильні групи, що утворюються внаслідок цього процесу, є найбільш імовірними ділянками взаємодії вірусу з НС. Природна спорідненість НС до сульфгідрильних груп та дисульфідних зв'язків у цьому випадку відіграє ключову роль у противірусній активності, запобігаючи приєднанню вірусу до біомембрани клітини-мішені (Mehrbod P. et al., 2009).

На культурі людських епітеліальних клітин Her-2 визначено противірусну активність НС, кон'югованого з ПВП, відносно респіраторно-синцитіального вірусу. Частинки приєднувалися до поверхні вірусу, формуючи упорядковане розміщення та взаємодіючи із G-протеїнами капсиду, що призводило до зниження активності вірусу на 44%. Встановлено, що покриття НС біосумісною сполукою (ПВП) забезпечувало «маскування» поверхні чистого срібла, тим самим знижуючи токсичність без втрати ефективності (Sun L. et al., 2008).

Також визначена противірусна активність різних типів НС щодо вірусу віспи мавп за допомогою реакції пригнічення бляшкотворення. Серед досліджених наноструктур — НС без покриття розмірами 25; 55 та 80 нм, а також НЧ цього металу з полісахаридною оболонкою розмірами 10; 25

та 80 нм. НЧ срібла розмірами 25 нм із покриттям та 55 нм без покриття мали виражену дозозалежну інгібуючу дію на формування бляшок вірусу віспи мавп. Автори дійшли висновку, що НС здатне запобігати проникненню вірусу у клітину шляхом блокування процесу приєднання до біомембрани або переривати внутрішньоклітинну реплікацію вірусу (Rogers J.V. et al., 2008).

Нещодавно проведено дослідження, в якому НЧ срібла розміром 25 нм сприяли пригніченню процесу потрапляння вірусу вісповакцини у клітину в нецитотоксичних концентраціях. НС запобігало безпосередньому проникненню і залежному від макропіноцитозу входу вірусу у клітину-мішень (Trefry J.C., Wooley D.P., 2013).

Отримано дані щодо взаємодії НС з вірусом Такарібе з метою визначення впливу на реплікацію. НС здатне інгібувати зазначений аренавірус *in vitro*, оскільки після обробки НЧ відзначали пригнічення продукції вірусної РНК та вивільнення нових віріонів. Згідно з цими результатами, НЧ срібла ефективно інгібують реплікацію вірусу Такарібе при додаванні у середовище перед інфікуванням або безпосередньо після нього, у нетоксичних концентраціях (Speshock J.L. et al., 2010; Mehendale R. et al., 2013).

В останні роки зростає заінтересованість вчених у застосуванні продуктів нанотехнологій для очищення води. У цьому аспекті перспективним є використання НЧ нульвалентного срібла (Ag<sup>0</sup>). Механізми противірусної активності таких наносполук достеменно не відомі. НЧ можуть вивільняти іони срібла, що взаємодіють із сульфгідрильними групами протеїнів та порушують реплікацію ДНК. Також НС може впливати на пряму — інактивувати віруси, безпосередньо з'єднуючись із ними. Привертають увагу результати дослідження з визначення інактивації НЧ Ag<sup>0</sup> бактеріофагу UZ1, виділеного зі стічних вод лікарні, а також мишачого норовірусу типу 1, схожого за будовою на норовіруси людини. За допомогою оригінального методу синтезу із застосуванням мікроорганізму *Lactobacillus fermentum* були отримані біогенні НЧ Ag<sup>0</sup> розміром приблизно 11 нм. Вірицидну активність цих наноструктур порівнювали зі сріблом у іонній формі. Інактивацію вірусів спостерігали при додаванні НС у воду в кінцевій дозі 5,4 мг/л. Іонна форма срібла у такій самій дозі проявляла значно нижчу активність порівняно з НЧ, що підтвердило існування додаткових механізмів противірусної дії наноструктурованого матеріалу (De Gussemme B. et al., 2010).

Також автори досліджували процес тривалого знезараження води у проточній системі із застосуванням фільтра з біогенними НЧ. Зазвичай основними проблемами подібних конструкцій є вимивання НЧ та вивільнення іонів срібла, особливо через можливий негативний вплив на навколишнє середовище. Із застосуванням біогенних НЧ Ag<sup>0</sup> на електропозитивних фільтрах цих проблем вдалося уникнути. У дослідженні, при значенні рН води 6,2, віруси проявляли себе як негативно заряджені частинки та адсорбувалися на електропозитивному фільтрі, де відбувалася їх інактивація під дією НЧ.



Розроблена технологія може стати перспективною альтернативою сучасним системам очищення води (De Gusseme B. et al., 2010).

НЧ срібла мають перспективи застосування у ролі потужних противірусних лікарських засобів із широким спектром дії. Необхідне проведення подальших досліджень щодо визначення механізму дії НС різної природи і структури та встановлення безпеки цього наноматеріалу для людини і навколишнього середовища.

Сьогодні тривають дослідження з визначення противірусної активності сполук міді різної природи. Такі субстанції виявляють виражені біоцидні властивості, їх застосовують у різних галузях медицини як дезінфектанти і лікарські засоби з антибактеріальною та фунгіцидною активністю. Наприкінці ХХ ст. проведено ґрунтовні дослідження противірусної активності цього металу. Науковці повідомили світовій спільноті про інактивацію таких одні- і дволанцюгових ДНК- та РНК-вірусів, з/без капсули: бактеріофаги, вірус інфекційного бронхіту, поліовірус, вірус Джунін, ВПГ, ВІЛ-1, вірус Західного Нілу, вірус Коксаки типу В2 та В4, еховірус типу 4, мавпячий ротавірус SA-11, вірус грипу А, риновірус типу 2, вірус жовтої лихоманки, вірус кору, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус парагрипу типу 3, вірус Пунта Торо, вірус Пенінде, аденовірус типу 1, цитомегаловірус, вірус віспо-вакцини (Borkow G., Gabbay J., 2005; 2009; Gabbay J. et al., 2006; Grass G. et al., 2011).

Механізм противірусної активності сполук міді остаточно не встановлений. Існують дані, що вірицидна дія цього металу відносно ВІЛ-1 здійснюється шляхом нейтралізації ВІЛ-1-протеази — білка, необхідного для реплікації. Також можливий непрямої токсичний вплив міді, який полягає в окисному uszkodженні генетичного матеріалу мікроорганізму. У високих концентраціях цей метал здатний стимулювати утворення перекису водню, чим зумовлене порушення структури ДНК. Віруси є вкрай чутливими до такого впливу, оскільки для цих організмів не характерний розвиток резистентності до міді, а також через відсутність механізмів репарації ДНК, на відміну від бактерій та грибів (Karlstrom A.R., Levine R.L., 1991; Sagripanti J.L., Lightfoote M.M., 1996; Borkow G. et al., 2008).

З огляду на розвиток нанонауки та нанотехнологій увагу фармакологів та лікарів світу привернули, зокрема НЧ міді, завдяки вираженій біоактивності та здатності біоцидно впливати на широкий спектр патогенних мікроорганізмів. Протимікробна активність нанорозмірних сполук цього металу зумовлена малим розміром частинок та великими значеннями відношення площі вільної поверхні до об'єму (Резніченко Л.С. та співавт., 2012; Ingle A.P. et al., 2014).

В останні роки активно обговорюється можливість застосування НЧ міді в ролі ефективної противірусної субстанції. Цей аспект активності наноміді на сьогодні досліджений недостатньо. Опубліковано декілька наукових робіт із вивчення противірусної активності НЧ міді, аналіз яких підтверджує високу вірицидну активність цих сполук щодо збудників інфекцій різної природи (Ingle A.P. et al., 2014).

Проведено дослідження противірусної активності НЧ йодиду міді (CuI) середнього розміру (160 нм) відносно вірусу грипу типу А (пандемічного грипу H1N1 2009 p.) за допомогою титрування методом негативних колоній. Виявлення дозозалежний вплив НЧ на вірус, напівмаксимальна ефективна концентрація дослідної субстанції становила  $\approx 17$  мкг/мл, при тривалості впливу 60 хв. Електрофорез у поліакриламідному гелі у присутності додецилсульфату натрію (ДСН-ПААГ-електрофорез) підтвердив інактивацію вірусу через розщеплення протеїнів, таких як ГА та нейрамінідаза, НЧ CuI. Автори дослідження стверджують, що ці наноструктури можуть знайти застосування у складі нових фільтрів, захисних масок і одягу (Fujimori Y. et al., 2012).

Вивчено вірицидні властивості НЧ CuI відносно котячого каліцивірусу, що за структурою схожий на норовіруси людини. Дослідження проводили на моделі інфікування цим вірусом лінії клітин нирки кішки CrFK: інфікованість клітин зменшувалася на 7 порядків при обробці останніх НЧ у концентрації 1 мкг/мл. У цьому разі противірусну дію НЧ пояснювали активністю іонів міді та стимулюванням утворення активних форм кисню, які окиснювали протеїни капсули. Автори вважають, що для НЧ CuI характерне інгібування реплікації вірусу через постійне вивільнення НЧ іонів міді (Shionoiri N. et al., 2012).

Тривають розробки нових противірусних субстанцій на основі модифікованих НЧ міді дендримерів. Дендримери — це макромолекули з великою кількістю розгалужень однорідного і контрольованого розміру та значною щільністю розміщення периферичних функціональних груп, синтезовані шляхом послідовного додавання структурних одиниць до вихідної сполуки (Fréchet J.M., Tomalia D.A., 2001; Galan M. et al., 2012). Через наявність великої кількості хімічно активних груп та порожнин ці НЧ можуть виступати як самостійні терапевтичні субстанції і вектори для адресної доставки лікарських засобів, пептидів та генів для інгібування ВІЛ. Останні приєднуються до дендримерів шляхом взаємодії з поверхневими функціональними групами або інкорпуються у порожнини (Svenson S., Tomalia D.A., 2005).

Функціоналізовані НЧ міді дендримери проявляють високу вірицидну активність стосовно ВІЛ *in vitro*. Механізм їх противірусної дії реалізується двома шляхами — завдяки запобіганню зв'язування ВІЛ із клітинами-мішенями та пригніченню процесу реплікації вірусу у цих клітинах (Galan M. et al., 2012; Peng J. et al., 2013).

Противірусну активність також проявляють нанорозмірні структури інших металів, таких як золото, залізо і титан. Відомо, наприклад, що кон'югація з НЧ золота може перетворити терапевтично неактивні органічні молекули у високоактивні засоби. Описано зв'язування вкритих амфифільними лігандами НЧ золота із глікопротеїном gr120 ВІЛ з подальшим інгібуванням інфекційності вірусу *in vitro*. Також досліджено аспекти протигрипозної дії функціоналізованого сіаловою кислотою нанозолота різного розміру та показано, що частинки

розміром 14 нм здатні інгібувати гемаглютинацію у наномолярних концентраціях (Bowman M.C. et al., 2008; Di Gianvincenzo P. et al., 2010; Papp I. et al., 2010).

УДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» проведено вивчення противірусної активності НЧ металів. У ролі досліджуваних субстанцій були розчини НЧ золота розміром 5 та 12–15 нм, а також НЧ золота зі сріблом розміром 5 нм. Ці сполуки ефективно захищали мишей від летальної гриппозної інфекції (штам А/УМ/1/47(H1N1)) на рівні стандартних протигрипозних лікарських засобів ремантадину та озельтамівіру. Термін життя мишей подовжувався до 4 міс, що свідчило про повне одужання тварин. Гістологічними, морфологічними та денсиметричними методами показано, що субстанції нанозолота, а також НЧ золота зі сріблом розміром 5 нм позитивно впливали на цитоплазму нейронів та альвеоцитів, а також на стан відновлення ядер нейронів. Механізм протигрипозної дії проявлявся на рівні інгібування нейрамінідазної активності. Також у проведених дослідженнях встановлено, що НЧ золота пригнічували репродукцію ВПГ-1 (штам VC) та сурогатного вірусу гепатиту С — вірусу бичачої вірусної діареї (Марієвський В.Ф., 2012).

Досліджена активність НЧ золота, вкритих меркаптоетансульфонатом, відносно ВПГ-1 дикого штаму McIntyre. Результати свідчать, що НЧ інгібують інфекційність вірусу, блокуючи ранні стадії реплікації (Baram-Pinto D. et al., 2010).

Розроблено новий наноматеріал із НЧ оксиду заліза (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), осаджених на скловолокні, та досліджено противірусний потенціал останнього відносно фага MS2 та ротавірусу (Nangmenyi G. et al., 2011).

У світовій літературі також повідомляється про антигрипозну активність НЧ діоксиду титану (TiO<sub>2</sub>). Так, проведено дослідження, в якому шляхом гідролізу тетрахлориду титану (TiCl<sub>4</sub>) синтезовані наноструктури TiO<sub>2</sub> розміром 4–10 нм, вірицидну дію яких перевіряли на вірусі грипу штаму H3N2, вирощеному у суспензії культури клітин курячих ембріонів. Дані електронної мікроскопії показали, що мікроорганізм знищувався НЧ TiO<sub>2</sub> протягом 30 хв інкубації. Автори зробили припущення, що протівірусна дія наноматеріалу може пояснюватися прямим контактом із вірусом та подальшим руйнуванням капсули (Mazurkova N.A. et al., 2010).

Висунуто припущення про можливість існування синергізму між НЧ TiO<sub>2</sub> та сріблом у разі застосування з метою інактивації мікроорганізмів під впливом ультрафіолетового опромінення. Автори проведеного дослідження показали, що модифікування сріблом НЧ TiO<sub>2</sub> значно посилює фотокалітичну інактивацію вірусів, перш за все, шляхом інтенсифікації продукції вільних радикалів. Згідно з результатами досліджень, частинки TiO<sub>2</sub> зі сріблом забезпечували знищення фага MS2 протягом 45 с. На думку авторів, це відкриває нові перспективи застосування фотореакторів із подібними наноматеріалами у системах очищення питної води (Liga M.V. et al., 2011).

Отже, вивчення вірицидних властивостей НЧ металів — актуальне питання меди-

цини, фармакології та фармації. Доцільним є проведення досліджень зі встановлення протівірусної активності, зокрема НЧ срібла і міді, з метою подальшого впровадження цих речовин у клінічну практику як нових лікарських засобів.

## Список використаної літератури

**Марієвський В.Ф. (ред.)** (2012) Вивчення антивірусної активності препаратів з наночастинками металів. ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», Київ, 20 с.

**Патон Б.Є., Москаленко В.Ф., Чекман І.С., Мовчан Б.О.** (2009) Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти. Вісн. НАН України, 6: 18–26.

**Резніченко Л.С., Руденко А.В., Сімонов П.В. та ін.** (2012) Ефективність дії наночастинки міді до збудників інфекційно-запальних процесів різної локалізації. Вісн. фармації, 3(71): 75–78.

**Сімонов П.В., Солом'яний О.Ю.** (2010) Наномідь: синтез, клініко-фармакологічні та токсикологічні властивості. Укр. наук.-мед. молодіж. журн., 3–4: 7–16.

**Чекман І.С., Сімонов П.В.** (2012) Природні наноструктури та наномеханізми. Задруга, Київ, 104 с.

**Чекман І.С., Ульберг З.Р., Маланчук В.О. та ін.** (2012) Нанонаука, нанобіологія, нанофармація. Поліграф плюс, Київ, 328 с.

**Baram-Pinto D., Shukla S., Gedanken A., Sarid R.** (2010) Inhibition of HSV-1 attachment, entry, and cell-to-cell spread by functionalized multivalent gold nanoparticles. *Small*, 6(9): 1044–1050.

**Baram-Pinto D., Shukla S., Perkas N. et al.** (2009) Inhibition of herpes simplex virus type 1 infection by silver nanoparticles capped with mercaptoethane sulfonate. *Bioconjug. Chem.*, 20(8): 1497–1502.

**Borkow G., Gabbay J.** (2005) Copper as a biocidal tool. *Curr. Med. Chem.*, 12(18): 2163–2175.

**Borkow G., Gabbay J.** (2009) Copper, an ancient remedy returning to fight microbial, fungal and viral infections. *Curr. Chem. Biol.*, 3: 272–278.

**Borkow G., Lara H.H., Covington C.Y. et al.** (2008) Deactivation of human immunodeficiency virus type 1 in medium by copper oxide-containing filters. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 52(3): 518–525.

**Bowman M.C., Ballard T.E., Ackerson C.J. et al.** (2008) Inhibition of HIV fusion with multivalent gold nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.*, 130(22): 6896–6897.

**Chekman I.S., Ulberg Z.R., Gorchakova N.O. et al.** (2011) The prospects of medical application of metal-based nanoparticles and nanomaterials. *Lik. Sprava*, 1–2: 3–21.

**De Gussem B., Sintubin L., Baert L. et al.** (2010) Biogenic silver for disinfection of water contaminated with viruses. *Appl. Environ. Microbiol.*, 76(4): 1082–1087.

**Di Gianvincenzo P., Marradi M., Martínez-Avila O.M. et al.** (2010) Gold nanoparticles capped with sulfate-ended ligands as anti-HIV agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20(9): 2718–2721.

**Elechiguerra J.L., Burt J.L., Morones J.R. et al.** (2005) Interaction of silver nanoparticles with HIV-1. *J. Nanobiotechnology*, 3: 6–16.

**Esteban D.** (2010) Mechanisms of viral emergence. *Vet. Res.*, 41: 38–44.

**Fayaz M.A., Ao Z., Girilal M. et al.** (2012) Inactivation of microbial infectiousness by silver nanoparticles-coated condom: a new approach to inhibit HIV- and HSV-transmitted infection. *Int. J. Nanomedicine*, 7: 5007–5018.

**Fréchet J.M., Tomalia D.A.** (2001) Dendrimers and other dendritic polymers. Wiley, New York, 688 p.

**Fujimori Y., Sato T., Hayata T. et al.** (2012) Novel antiviral characteristics of nanosized copper (I) iodide particles showing inactivation activity against 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *Appl. Environ. Microbiol.*, 78(4): 951–955.

**Gabbay J., Borkow G., Mishal J. et al.** (2006) Copper oxide impregnated textiles with potent biocidal activities. *J. Ind. Textiles*, 35: 323–335.

**Galan M., Sanchez-Rodriguez J., Cangiotti M. et al.** (2012) Antiviral properties against HIV of water soluble copper carboxylate dendrimers and their EPR characterization. *Curr. Med. Chem.*, 19(29): 4984–4994.

**Galdiero S., Falanga A., Vitiello M. et al.** (2011) Silver nanoparticles as potential antiviral agents. *Molecules*, 16(10): 8894–8918.

**Gang L., Xiaohong L., Zhijun Z.** (2011) Preparation methods of copper nanomaterials. *Prog. Chem.*, 23: 1644–1656.

**Giannossa L.C., Longano D., Ditaranto N. et al.** (2013) Metal nanoantimicrobials for textile applications. *Nanotechnol. Rev.*, 2(3): 307–331.

**Grass G., Rensing C., Soloz M.** (2011) Metallic copper as an antimicrobial surface. *Appl. Environ. Microbiol.*, 77(5): 1541–1547.

**Ingle A.P., Duran N., Rai M.** (2014) Bioactivity, mechanism of action, and cytotoxicity of copper-based nanoparticles: a review. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 98(3): 1001–1009.

**Karlström A.R., Levine R.L.** (1991) Copper inhibits the protease from human immunodeficiency virus 1 by both cysteine-dependent and cysteine-independent mechanisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88(13): 5552–5556.

**Khandelwal N., Kaur G., Kumar N., Tiwari A.** (2014) Application of silver nanoparticles in viral inhibition: a new hope for antivirals. *Dig. J. Nanomat. Biostr.*, 9(1): 175–186.

**Lara H.H., Ayala-Núñez N.V., Ixtapan-Turrent L., Rodríguez-Padilla C.** (2010) Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1. *J. Nanobiotechnology*, 8: 1–10.

**Liga M.V., Bryant E.L., Colvin V.L., Li Q.** (2011) Virus inactivation by silver doped titanium dioxide nanoparticles for drinking water treatment. *Water Res.*, 45(2): 535–544.

**Lu L., Sun R.W., Chen R. et al.** (2008) Silver nanoparticles inhibit hepatitis B virus replication. *Antivir. Ther.*, 13(2): 253–262.

**Mazurkova N.A., Spitsyna Y.E., Shikina N.V. et al.** (2010) Interaction of titanium dioxide nanoparticles with influenza virus. *Nanotechnol. Russia*, 5: 417–420.

**Mehendale R., Joshi M., Patravale V.B.** (2013) Nanomedicines for treatment of viral diseases. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 30(1): 1–49.

**Mehrbod P., Motamed N., Tabatabaian M. et al.** (2009) *In vitro* antiviral effect of 'Nanosilver' on influenza virus. *DARU*, 17: 88–93.

**Mendez-Vilas A.** (2011) Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances. *Formatex Research Center, Badajoz*, 691 p.

**Nangmenyi G., Li X., Mehrabi S. et al.** (2011) Silver-modified iron oxide nanoparticle impregnated fiberglass for disinfection of bacteria and viruses in water. *Mater. Lett.*, 65: 1191–1193.

**Papp I., Sieben C., Ludwig K. et al.** (2010) Inhibition of influenza virus infection by multivalent sialic-acid-functionalized gold nanoparticles. *Small*, 6(24): 2900–2906.

**Peng J., Wu Z., Qi X. et al.** (2013) Dendrimers as potential therapeutic tools in HIV inhibition. *Molecules*, 18(7): 7912–7929.

**Rai M., Deshmukh S.D., Ingle A.P. et al.** (2014) Metal nanoparticles: the protective nanoshield against virus infection. *Crit. Rev. Microbiol.*, Apr. 22 [Epub ahead of print].

**Rogers J.V., Parkinson C.V., Choi Y.W. et al.** (2008) A preliminary assessment of silver nanoparticles inhibition of monkeypox virus plaque formation. *Nanoscale Res. Lett.*, 3: 129–133.

**Sagripanti J.L., Lightfoote M.M.** (1996) Cupric and ferric ions inactivate HIV. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 12(4): 333–337.

**Shionoiri N., Sato T., Fujimori Y. et al.** (2012) Investigation of the antiviral properties of copper iodide nanoparticles against feline calicivirus. *J. Biosci. Bioeng.*, 113(5): 580–586.

**Speshock J.L., Murdock R.C., Braydich-Stolle L.K. et al.** (2010) Interaction of silver nanoparticles with Tacaribe virus. *J. Nanobiotechnol.*, 8: 19.

**Sun L., Singh A.K., Vig K. et al.** (2008) Silver nanoparticles inhibit replication of respiratory syncytial virus. *J. Biomed. Biotechnol.*, 4: 149–158.

**Svenson S., Tomalia D.A.** (2005) Dendrimers in biomedical applications — reflections on the field. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 57(15): 2106–2129.

**Theron J., Walker J.A., Cloete T.E.** (2008) Nanotechnology and water treatment: applications and emerging opportunities. *Crit. Rev. Microbiol.*, 34(1): 43–69.

**Trefry J.C., Wooley D.P.** (2013) Silver nanoparticles inhibit vaccinia virus infection by preventing viral entry through a macropinocytosis-dependent mechanism. *J. Biomed. Nanotechnol.*, 9(9): 1624–1635.

## Противовірусна активність наночастиць металлов: взгляд на проблему

**И.С. Чекман, В.Ф. Марієвський, С.Л. Рыбалко, Л.Л. Давтян, Г.Г. Дидікин, П.В. Сімонов, З.В. Малецька**

**Резюме.** В статтю обобщены результати собственных и зарубежных исследований относительно противовирусной активности наночастиц металлов. Проведен анализ природы и спектра вирулицидного действия наноструктур на основе соединений серебра, меди, золота, железа и титана. Рассмотрены возможные механизмы реализации противовирусной активности наночастиц металлов.

**Ключевые слова:** противовирусная активность, наночастицы серебра, меди.

## Antiviral activity of metal nanoparticles: a look at the problem

**I.S. Chekman, V.F. Marievsky, S.L. Rybalko, L.L. Davtyan, G.G. Didikin, P.V. Simonov, Z.V. Maletska**

**Summary.** The results of our own and foreign research about the antiviral activity of metal nanoparticles has been summarized in the article. The analysis of the nature and the spectrum of virucidal action of nanostructured silver, copper, gold, iron, and titanium compounds have been carried out. Possible mechanisms for the implementation of the antiviral activity of metal nanoparticles have been studied.

**Key words:** antiviral activity, silver, copper nanoparticles.

### Адреса для листування:

Чекман Іван Сергійович  
03057, Київ, просп. Перемоги, 34  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,  
кафедра фармакології та клінічної фармакології  
E-mail: chekman\_ivan@yahoo.co.uk  
Держано 05.01.2015