

6. Preparaty veterynarni. Vyznachennja gostroi' toksychnosti [Veterinary preparations. Determination of acute toxicity]. *SOU 85.2-37-736 from 2011*. K., Ministry of Agrarian Policy of Ukraine [in Ukrainian].

7. Vrednye veshhestva. Klassifikacija i obshhie trebovanija bezopasnosti [Harmful substances. Classification and general safety requirements]. *GOST 12.1.007-76. SSBT from December 1, 1982*. Moscow: Publishing of Standards [in Russian].

**УДК 620.3:539:615.3**

**СИНИЦІН В.А.**, д-р вет. наук, e-mail: dny.cib@ukr.net,

**ЗАВІРЮХА Г.А.**, канд. с.-г. наук, e-mail: annazavir@gmail.com,

**ЯНЕНКО У.М.**, канд. вет. наук, e-mail: ulyanakuzyk@ukr.net,

**ЯВОРСЬКА К.В.**, e-mail: katkitchenko@gmail.com

*ДНУ «Державний центр інноваційних біотехнологій»*

## **СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ НАНОКОМПОЗИТІВ ДЛЯ ВДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (оглядова стаття)**

*У статті узагальнені сучасні напрямки біотехнології застосування наночастинок та нанокompatитів при розробці та вдосконаленні лікарських препаратів для гуманної та ветеринарної медицини.*

*Аналіз експериментальних даних показав, що із застосуванням нанокompatитів покращується біодоступність препаратів, а також з'являється можливість контролю вивільнення ліків. Недостатньо вивченим лишається токсикологічний аспект застосування препаратів з наночастинками. На сучасному етапі одним із пріоритетних напрямків є розробка нанокompatитів з інтерфероном, що зменшують негативний вплив хвороботворних агентів на організм людей і тварин при застосуванні їх у терапії.*

**Ключові слова:** нанотехнологія, наночастинки, лікарські засоби.

**Вступ.** Нанотехнологія – одна з галузей сучасної науки, що найбільш інтенсивно розвивається. Застосування нано-розробок стає актуальним практично у всіх сферах нашого життя, багатьох галузях промисловості, а найбільше у фармацевтичній. На початку ХХІ століття в ЄС було маніфестовано напрямок – «Стратегія для Європи: Наука про життя і біотехнологія», що стала основою для європейських країн у розробці їх національних політик в області біотехнологій [1, 2].

Особливо актуальною для сьогодення є розробка та дослідження систем доставки ліків на основі наночастинок (НЧ). Адже саме системи цільової доставки медикаментів спроможні усунути недоліки дії препаратів, призвести до значного підвищення ефективності лікарських засобів. Вагому роль в означених процесах відведено НЧ. Завдяки малим розмірам такі структури легко проникають крізь природні бар'єри та навіть мембрани окремих клітин. Велика площа поверхні НЧ (квантових міток, дендримерів, фулеренів тощо) зумовлюють можливість утворення комплексів з численними біомолекулами, що забезпечить цільову доставку лікарського препарату до

органа-мішені, призведе до значного обмеження або навіть повної відсутності побічних, небажаних ефектів, дасть змогу збільшити разову дозу медикаменту, а все разом – значно підвищити ефективність препаратів, наприклад цитостатиків, і надасть потужного імпульсу розвитку так званої персоналізованої фармакотерапії. Крім того, НЧ можуть інкапсулювати, або зв'язувати молекули, що підвищує розчинність, стабільність та абсорбцію багатьох препаратів [3–6].

У тваринництві нанотехнології використовуються для введення вакцин і лікарських препаратів для тварин. Ці технології також застосовуються у виготовленні кормів, що забезпечує підвищення продуктивності тварин у 1,5–3 рази, і сприяють підвищенню опору їх організмів до інфекційних захворювань та стресів. Нанорозміри частинок у кормових добавках дозволяють значно знизити витрати по їх виготовленню і забезпечують більш якісне засвоєння їх тваринами.

**Метою** огляду наукових праць зазначеної тематики є узагальнення сучасних досліджень стосовно застосування у біотехнології наночастинок та створення нанокомпозитів для удосконалення лікарських засобів, що застосовуються в гуманній та ветеринарній медицині.

**Матеріали та методи досліджень.** Матеріалом статті слугували літературні джерела електронних та друкованих видань з аспектів використання нанокомпозитів для вдосконалення лікарських засобів, їх транспорту в живому організмі та пролонгації дії. Метод роботи з першоджерелами базувався на складанні тематичного конспекту, який містить необхідний матеріал з нанотехнології, а саме синтезування нанопрепаратів, викладення концептуальної позиції авторів проаналізованих наукових праць. Висвітлення міркувань про систематизацію зібраних даних, висновки з проаналізованих робіт тощо.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Традиційні лікарські форми можуть бути непридатними для доставки таких біологічно активних речовин як нуклеїнові кислоти чи білки. Одним із можливих шляхів поставки ліків на основі наноносіїв зазначають інгаляційний [7].

Особливе місце серед носіїв у подібному транспорті лікарських засобів займають неорганічні НЧ [8]. За допомогою НЧ можна оптимізувати ефективність, звести до мінімуму побічні ефекти. Із застосуванням нанокомпозитів покращується біодоступність і стає можливим контрольоване вивільнення ліків [9].

Для лікування злоякісних пухлин застосовуються НЧ металів. Завдяки здатності даних наноматеріалів до покриття поверхні певними хімічними речовинами чи біомолекулами з метою надання наночастинкам певних властивостей, їх можна кон'югувати зі специфічними лігандами до тієї чи іншої структури [10].

Встановлено, що при поєднанні НЧ золота з NLS-пептидом, що специфічно зв'язується з ядерними структурами, спостерігаємо накопичення перших у ядрах ракових клітин. У даному разі можна не тільки локалізувати

ракову пухлину завдяки унікальним властивостям нанозолота, а й здійснити доставку ДНК-послідовностей у ядро з метою корекції діяльності ракової клітини [11].

Широке застосування наночастинок золота ґрунтується на численних дослідженнях, що підтвердили їх біобезпечність та ефективність [12, 13]. НЧ золота (AuNP) набувають широкий спектр застосувань через легке синтезування та позитивну біосумісність. Встановлено широкий розподіл нанозолота усередині живої системи. Дослідження японських вчених G. Sonavane, K. Tomada, K. Makino показали, що НЧ AuNP розміром 15–50 нм можуть перетинати гематоенцефалічний бар'єр, і це призводить до їх накопичення в мозку [14]. НЧ золота, завдяки їх фототермальним характеристикам, застосовують в протипухлинній терапії [15, 16]. Спрямоване транспортування та контрольоване вивільнення лікарських речовин у місцях новоутворень можливе внаслідок фототермального ефекту, що виникає завдяки застосуванню нанозолота.

Нині інтенсивно посилила розвиток фототермальна, фотодинамічна терапії та тераностика, де є застосування НЧ золота. Ці частинки використовуються як антибактеріальні, антигрибкові, антиангіогенні засоби, а також при лікуванні аутоімунних захворювань [17, 18].

НЧ золота показують протипухлинну активність у гетеротрансплантатах андрогензалежного раку передміхурової залози людини. Обрані сферичні НЧ AuNP розміром 15 нм здатні проникати до пухлини без будь-яких додаткових векторів і їх застосування у концентрації 160 мкг/кг гальмує ріст ксенографтів і має виражену цитотоксичність відносно клітин пухлини раку передміхурової залози людини. Морфологічні дослідження свідчать, що в ксенографтах відбуваються деструктивні зміни як епітелію, так і строми, що призводить до появи зон некрозу [18].

НЧ золота як наноматеріали використовуються у біотехнології препаратів ветеринарної медицини для профілактики сибірки тварин. В Україні проводиться випробовування дослідних серій вакцин на білих мишах зі штаму *Sterne 34F2* з н НЧ золота та без них. У дослідах із лабораторними тваринами встановлено, що імуногенність експериментальних зразків коливається у межах 90–100%. При цьому найвищий відсоток (100%) імуногенності спостерігався у зразку вакцини, до якого було додано наночастинок золота під час формування серії препарату. У роботі були використані біобезпечні частинки нанозолота розміром  $30,4 \pm 0,5$  нм з концентрацією  $19 \pm 2,0$  мкг/мл. За результатами досліджень встановлено, що виготовлені препарати є нешкідливими, імуногенними та відповідають міжнародним вимогам. Отримані результати дають підстави для проведення в подальшому масштабних польових випробувань виготовлених препаратів на цільових видах тварин [19, 20].

Значні успіхи у створенні ефективних нанокомпозитних фотосенсибілізаторів на основі золота були досягнуті шляхом раціонального дизайну композиту, що враховував усі значимі властивості його компонентів: НЧ золота, фотосенсибілізаторів і допоміжних молекул (лінкерів,

стабілізаторів), а також способу їх поєднання.

Наноккомпозит має бути безпечним для організму та ефективно транспортувати фотосенсибілізатори до пухлини, а також водорозчинним, для зручності внутрішньосудинного введення та запобігання агрегації частинок у кров'яному руслі; мати здатність тривалий час уникати захоплення клітинами ретикуло-ендотеліальної системи і циркулювати в крові, не зазнаючи швидкого виведення нирками; володіти властивістю екстравазації крізь аномальні (збільшені) щілини між ендотеліальними клітинами судин у пухлині; а також здатність до проникнення крізь щільну строму до пухлинних клітин і довге затримання у пухлині.

В останні роки було апробовано значну кількість оригінальних ідей, спрямованих на вирішення зазначених проблем, а отримані результати дозволяють зробити висновок про принципову можливість підвищення ефективності терапії пухлин шляхом застосування нанозолота. Побічні наслідки використання наноккомпозитних фотосенсибілізаторів такі як довготривале виведення препаратів з організму, накопичення їх в органах ще неуразжених пухлиною, зокрема в печінці та селезінці – є важливим завданням, що має бути першочергово вирішеним для успішного запровадження композитів у клінічну практику [21].

Повідомляється про застосування НЧ оксиду заліза для адресної доставки лікарських засобів та отримання зображень. Під впливом магнітного поля ці наночастинки, що були попередньо кон'юговані з полівінілалкоголем, можуть бути спрямовані до вогнища патологічного процесу [22].

Дослідниками Е.У. Мартиновою, Е.Н. Козловим, Д.В. Мухой (2012) для розробки вакцинних препаратів медичної та ветеринарної практики і клітиноспецифічних нанотранспортерів запропоновано новий тип наночастинок на основі денсовіруса рудого таргана (BgDNV). Надалі, на основі ВПЛ BgDNV планується розробка вакцинних препаратів, що спрямовані на попередження найбільш важливих захворювань людини і тварин. Для цього необхідно створення експресійних конструкцій, що здатні нести білок капсида BgDNV, злитий на N- або C-кінці з заданим антигенним пептидом, отримувати в дріжджовій системі або лініях *Drosophila* відповідних ВПЛ з різних сполучень білків капсида, їх очищувати та перевіряти на імуногенність. Крім того, на основі ВПЛ BgDNV, з використанням вищеописаних методичних підходів, можуть бути створені ефективні нанотранспортери, що дозволять доставляти лікарські засоби в певні типи клітин людини і тварин [23].

Пошук нових антибактеріальних препаратів, механізм дії яких відрізнявся б від механізму дії антибіотиків, що додатково володіють противірусною активністю, є актуальним. Першість у цьому відведено препаратам, які містять срібло. Численні дослідження доводять цитопротекторну та протизапальну дію наносрібла. НЧ срібла не руйнують клітини, а знищують бактерії і віруси. Через це НЧ срібла все частіше включають до складу багатьох лікарських засобів і лікарських форм, чим підвищують їх антибактеріальну активність. У 2011–2014 рр. на базі декількох ветеринарних клінік Москви і Санкт-Петербургу

(Росія) було проведено клінічні випробування лікарської композиції на основі наночастинок срібла, що були хімічно модифіковані мірамістином. Показана висока терапевтична ефективність даної композиції в лікуванні котів з клінічним проявом риніту вірусної, бактеріальної і змішаної етіології. Використання композиції на основі колоїдного срібла дозволяє, в середньому на 50%, скоротити тривалість терапії ринітів. Застосування зазначеної лікарської композиції у вигляді назальних крапель і аплікацій дозволило скоротити терміни лікування та уникнути виникнення ускладнень при ринітах різної етіології [23].

Є статті, де висвітлюється успішне застосування препарату колоїдного срібла при випоюванні курчат в Іванівській ДСГА (РФ). Зокрема, препарат Silvecoll – колоїдний розчин НЧ срібла – додавали до демінералізованої води. Застосування даного препарату позитивно вплинуло на зростання птиці, а також на стан внутрішніх органів: серця, м'язового шлунка, печінки. Встановлено, що застосування колоїдного срібла стимулює місцеві фактори захисту дихальних шляхів і травного тракту птиці. У цитогамі слизових оболонок трахеї і глотки збільшилася кількість фагоцитуючих лейкоцитів і число адсорбуючих епітеліальних клітин. Інтенсивність фагоцитозу і адсорбції посилились. Випоювання колоїдного срібла дослідним тваринам дозволило знизити кількість мезофільних факультативних аеробних і анаеробних мікроорганізмів в їх організмі, що дало збільшення щільності популяції корисної мікрофлори в травному апараті [24, 25].

Сьогодні одним із пріоритетних напрямків є розробка наноконструктивів інтерферонів, які зможуть знизити негативний вплив на організм людей і тварин при застосуванні у терапії препаратів інтерферону.

При виникненні інфекції в організмі людини розвиваються імунні реакції зі складними клітинними взаємодіями. Регуляторами цих взаємодій є окремі білкові молекули – цитокіни. Нині вивчено вже понад 200 різних сигнальних молекул. Їх особливість полягає у тому, що вони самі не можуть мати ніякого впливу на чужорідні антигени й служать виключно для передачі інформації від однієї клітини іншим. Без участі цитокінів неможливий розвиток нормальної імунної відповіді. Важливо, що однією зі складових цитокінів є інтерферон. На сьогодні існують багато препаратів складовими яких є комплекси інтерферону з НЧ, що покращують дію останнього. На моделях деяких інфекцій і в протипухлинній терапії доведено, що активація клітин мононуклеарної фагоцитарної системи, зокрема резидентних макрофагів, імуномодулюючими засобами є корисною.

За даними авторів Н. Mostafa Elberry, Н.Е. Noureldien Darwish та А. Shaker Mousa (2017), приблизно 170–200 мільйонів людей – носії вірусу гепатиту С, що становить біля 3% світового населення, включаючи приблизно 3–5 мільйонів людей в США. Ефективної вакцини проти гепатиту С не існує. Для лікування було використано комбінацію пегілірованого інтерферону і рибавіріну, що застосовувався упродовж 48 тижнів за стандартною терапією.

Результат: у 40% пацієнтів лікування було неефективним та призвело до значних побічних ефектів [26].

Роботи S. Segura, C. Gamazo, J. M. Irache та S. Espuelas (2003) показали позитивний ефект використання гамма-інтерферону, що був завантажений на НЧ альбуміну проти *Brucella abortus*. Встановлено, що гамма-інтерферон (ІФН- $\gamma$ ) – важливий компонент клітинної імунної відповіді Th1-типу та сприяє контролю над бактеріями через здатність активувати макрофаги для знешкодження мікробів. Використовуючи експериментальну модель досліджень з мишами, інфікованими *Brucella abortus*, визначили, що стійкість організму до цих бактерій була в основному опосередкована активованими макрофагами, а також профілем Th1. Крім того, існує кореляція між контролем господаря реплікації паразита і ємністю Т-клітин для продукування ІФН- $\gamma$ . Однак терапевтичний потенціал ІФН- $\gamma$  може бути обмежений його швидким вивільненням з кровообігу і, як наслідок, знижується тривалість активаційного ефекту на макрофаги. Це призводить до необхідності використовувати високих доз і, в свою чергу, зумовлює серйозні системні побічні ефекти. Щоб поліпшити терапевтичні показники названих макромолекул та НЧ, науковці працюють над системами доставки, що здатні підтримувати відповідні рівні інтерферону в крові протягом тривалого періоду часу та націлювати цитокіни на макрофаги, які є резервуаром для цих мікроорганізмів. Концентрація ІФН- $\gamma$  з колоїдними системами, такими як ліпосоми й НЧ, привела до зниження токсичності та підвищення його ефективності проти великої кількості внутрішньоклітинних паразитів, таких як *Leishmania donovani* та *Klebsiella pneumoniae*. ІФН- $\gamma$ , завантажений у ліпосоми, також ефективний в якості ад'юванта з протипухлинними вакцинами. Іншим цікавим варіантом, здатним підвищувати терапевтичну ефективність ІФН- $\gamma$ , може бути завантаження його в наночастинки альбуміну [27].

Розвиток нових стратегій доставки інтерферону-альфа (ІФН- $\alpha$ ) є ключовим питанням для поліпшення його терапевтичного ефекту і зменшення дози, з якою пов'язані побічні ефекти. За даними A. Sánchez, M. Tobío, L. González, A. Fabra, M. J. Alonso (2003), одним із найбільш актуальних підходів для досягнення цієї мети є інкапсуляція ІФН- $\alpha$  в мікросферу полімеру молочної і гліколівої кислоти (ПМГК). Незважаючи на те, стабільність ІФН- $\alpha$ , що виділяється з цих мікросфер, була однією з найважливіших проблем щодо впровадження цього підходу. Довелося використати нові стратегії для інкапсуляції ІФН- $\alpha$  в біорозрядні мікрочастинки та наночастинки. Автори вибрали полікамеру 188 в якості стабілізуючого агента та інкапсульованого ІФН- $\alpha$  в мікросферах суміші наночастинок полімеру молочної і гліколівої кислоти, отриманих методом екстракції. Результати показали, що обрані методи привели до ефективної інкапсуляції ІФН- $\alpha$  та модуляції розміру їх частинок. Збереження структурної цілісності та біологічної активності білка було підтверджено біологічним аналізом цитостазу. Результати довели, що антипроліферативна активність ІФН- $\alpha$  варіювалась залежно від складу. Зокрема, мікросфери суміші наночастинок полімеру молочної і гліколівої

кислоти забезпечили стабільну кількість активного ІФН- $\alpha$  упродовж 96 днів. Така нова система доставки ІФН- $\alpha$  відкрила можливості для покращення сучасної терапії на базі ІФН- $\alpha$  [28].

У праці N. Giri, P. Tomar, V.S. Karwasara, R.S. Pandey, V.K. Dixit (2011) представлена розробка НЧ полімеру молочної і гліколівої кислоти (ПМГК) поверхневого антигену вірусу гепатиту Б (HBsAg), для спрямованої доставки інтерферону альфа (ІФН- $\alpha$ ) на гепатоцити. Катіонні наночастинки ПМГК, завантажені на ІФН- $\alpha$ , одержують методом подвійного емульгування. Деліпідований HBsAg був пасивно адсорбований на поверхні НЧ за допомогою простого способу занурення та сушіння. Відповідно, морфологію поверхні та розподіл розмірів наночастинок було проаналізовано методом скануючої електронної мікроскопії та динамічного світлорозсіювання. Також досліджено біорізноманіття звичайних та HBsAg-покритих (99м) Тс-мічених НЧ ПМГК з наступною внутрішньовенною ін'єкцією. Результати показали, що 75% радіоактивності виділяється в печінці через 4 години після ін'єкції, що майже в 3 рази більше, ніж у звичайних наночастинок ПМГК. Ці дані засвідчили перспективу застосування нанотехнології для доставки ліків, призначених для печінки [29].

Незважаючи на високу клінічну ефективність ІФН- $\alpha$  при лікуванні деяких видів раку та вірусних інфекцій, цей біологічний препарат недостатньо використовується через серйозні побічні ефекти та високі дозування парентеральних схем. У цьому плані інноваційною в терапії з ІФН- $\alpha$  стала робота С. Cánepa, J.C. Imperiale, С.А. Verini, М. Lewicki, А. Sosnik і М.М. Biglione (2017), що вперше повідомила про розробку та повну характеристику наночастинок хітозану, які завантажуються на ІФН- $\alpha$  (ІФН- $\alpha$ -ХТ) для перорального прийому. Наночастинки, отримані іонотропним гелеутворенням, що інкапсулюють приблизно 100% препарату, показали розмір  $36 \pm 8$  нм, дзета-потенціал +30 мВ (динамічне розсіювання світла) та сферичну морфологію. Антивірусна активність нейронів ІФН- $\alpha$ -ХТ *in vitro* була порівнянна з антивірусною активністю ІФН- $\alpha$ . Встановлено, що обидва способи стимулювали експресію генів відповіді ІФН як в неінфікованих, так і в інфікованих клітинах з лімфотропним типом людини типу 1 [30].

У праці В.М. Оксамитного, Н.М. Жолобак, Н.О. Тимошок та ін. (2014), представлено результати розробки препарату на основі синтезованих НЧ діоксиду церію з позитивним дзета-потенціалом без стабілізатора та субстанції рекомбінатного інтерферону людини. Вивчено фармакокінетику препарату інтерферону в комплексі з НЧ  $\text{CeO}_2$  (НДЦ). Встановлено, що найвищі титри інтерферону визначаються в крові піддослідних тварин на 2–5 день при уведенні комплексного препарату інтерферону з НДЦ. Вивчено антигерпетичну активність НДЦ на моделі генітального герпесу у мурчаків. Показано профілактичну та лікувальну ефективність застосування розчину НДЦ в концентрації 1,25 мМ. Результати проведених досліджень свідчать про успішність розробки нових підходів для вивчення оригінальних

хіміотерапевтичних засобів з антивірусною активністю на основі нанокристалічного  $\text{CeO}_2$  [31].

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Таким чином, недостатньо вивченим залишається токсикологічний аспект застосування нових препаратів. Створення ліків на основі нанокомпозитів та їх всебічне дослідження дозволяють відкрити нові, більш ефективні лікарські препарати, які володіють кращими фармакологічними, фізико-хімічними та фармацевтичними властивостями.

Застосування наночастинок у якості наноносіїв позначило перспективу для створення безпечних ефективних лікарських засобів для профілактики і лікування хвороб різної етіології для людей і тварин.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Эхуд Г. Нанобиотехнология: необъятные перспективы развития / Г. Эхуд. – М: Научный мир, 2011. – 152 с.
2. Communication from the commission to the European parliament, the council, the economic and social Committee and Committee of regions european commission «Life sciences and biotechnology – strategy for Europe» [Електронний ресурс]. – Режим доступа: [http://ec.europa.eu/biotechnology/pdf/com2002-27\\_en](http://ec.europa.eu/biotechnology/pdf/com2002-27_en).
3. Buse J. Properties, engineering and applications of lipid-based nanoparticle drug-delivery systems: current research and advances / J. Buse, A. El-Aneed // *Nanomedicine*. – 2010. – Vol. 5, № 8. – P. 1237–1260.
4. Jin S. E. Multiscale observation of biological interactions of nanocarriers: from nano to macro / S. E. Jin, J. W. Bae, S. Hong // *Microscopy Research Technqua*. – 2010. – Vol. 73, № 9. – P. 813–823.
5. Li Y. Nanoparticles bearing polyethyleneglycol-coupled transferring as gene carriers: preparation and in vitro evaluation / Y. Li, M. Ogris, E. Wagner, J. Pelisek, M. Ruffer // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2003 – Vol. 259. – P. 93-101.
6. Zhang J. Polymeric nano-assemblies as emerging delivery carriers for therapeutic applications: a review of recent patents / J. Zhang, S. Li, X. Li // *Recent Patents on Nanotechnology*. – 2009. – Vol. 3, № 3. – P. 225–231.
7. Bailey M.M. Nanoparticle formulations in pulmonary drug delivery / M.M. Bailey, C.J. Berkland // *Medicinal Research Reviews*. – 2009. – Vol. 29 (1). – P. 196–212.
8. Liu Y. Nanomedicine for drug delivery and imaging: A promising avenue for cancer therapy and diagnosis using targeted functional nanoparticles / Y. Liu, H. Miyoshi, M. Nakamura // *International Journal of Cancer*. – 2007. – Vol. 120 (12). – P. 2527–2537.
9. Прискока А.О. Нанотехнології у розробці систем доставки лікарських засобів [Електронний ресурс] / А.О. Прискока, І.С. Чекман. // *Український медичний часопис*. – 2010. – № 1(75). – Режим доступа: <http://www.umj.com.ua/article/2951/nanotexnologii-u-rozrobci-sistem-dostavki-likarskix-zasobiv>.
10. Trikeriotis M. Intercalation of hydrophilic and hydrophobic antibiotics in layered double hydroxides / M. Trikeriotis, D.F. Ghanotakis // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2007. – Vol. 332(1–2). – P. 176–184.
11. Oyelere A.K. Peptide-conjugated gold nanorods for nuclear targeting / A.K.Oyelere, P.C. Chen, X. Huang, I.H. El-Sayed, M.A. El-Sayed // *Bioconjugate Chemistry*. – 2007. – Vol. 18(5). – P. 1490–1497.
12. Zhang X.D. Toxicologic effects of gold nanoparticles in vivo by different administration routes / X.D. Zhang, H.Y. Wu, D. Wu, Y.Y. Wang, J.H. Chang et al. // *International Journal of Nanomedicine*. – 2010. – Vol. 5. – P. 771–781.



13. Aschner M. Nanoparticles: transport across the olfactory epithelium and application to the assessment of brain function in health and disease / M. Aschner // *Progress in Brain Research*. – 2009. – Vol. 180. – P. 141–152.
14. Sonavane G. Biodistribution of colloidal gold nanoparticles after intravenous administration: effect of particle size / G. Sonavane, K. Tomada, K. Makino // *Colloids and Surfaces b: Biointerfaces*. – 2008. – Vol. 66. – P. 274–280.
15. Dykman L. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives / L. Dykman, N. Khlebtsov // *Chemical Society Reviews*. – 2012. – Vol. 41(6). – P. 2256–2282.
16. Jain S. Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy / S. Jain, D.G. Hirst, J.M. O'Sullivan // *British Journal of Radiology*. – 2012. – Vol. 85. – P. 101–113.
17. Chen J.Y. Gold nanocages as photothermal transducers for cancer treatment / J.Y. Chen, M.X. Yang Q.A. Zhang, E.C. Cho, C.M. Cobley, C. Kim et al. // *Small*. – 2010. – Vol. 6(7). – P. 811–817.
18. Резніков О.Г. Наночастинки золота виявляють протипухлинну активність у гетеротрансплантатах андрогензалежного раку передміхурової залози людини / Л.І. Полякова, О.В. Усатенко, Л.В. Чайковська, О.В. Сачинська // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2013. – № 3(34). – С. 58–62.
19. Ушкалов В.О. Вивчення можливості використання наноматеріалів у біотехнології препаратів для профілактики сибірки тварин / В.О. Ушкалов, О.В. Мачуський, В.А. Ковтун, М.Є. Романько, Т.Г. Грузіна, Л.С. Резніченко // *Ветеринарна медицина*. – 2014. – Вип. 98. – С. 192–196.
20. Ушкалов В.О. Результати комісійних досліджень вакцин проти сибірки тварин із штаму *Bacillus anthracis* Sterne 34 F2 / В.О. Ушкалов, О.В. Мачуський, М.Є. Романько, Т.Г. Грузіна, Л.С. Резніченко // *Науковий вісник ветеринарної медицини*. – 2011. – Вип. 7(83). – С. 102–109.
21. Штонь І. О. Наночастинки золота як компоненти фотосенсибілізаторів третього покоління для фотодинамічної терапії пухлин / І. О. Штонь, М. Ф. Гамалія // *Фотобіологія та фотомедицина*. – 2014. – № 1, 2. – С. 42–53.
22. Mahmoudi M. Optimal design and characterization of superparamagnetic iron oxide nanoparticles coated with polyvinyl alcohol for targeted delivery and imaging / M. Mahmoudi, A. Simchi, M. Imani, A.S. Milani, P. Stroeve // *The Journal of Physical Chemistry*. – 2008. – Vol. 112(46). – P. 14470–14481.
23. Крутяков Ю.А. Ветеринарные препараты на основе наночастиц серебра, модифицированных мирамистином: новые возможности в лечении кошек и собак / Ю.А. Крутяков, А.И. Климов, Е.А. Коробкова, В.А. Кузьмин, А.М. Лунегов // *Международный вестник ветеринарии*. – 2015. – №3 – С. 24–27.
24. Мартынова Е.У. Наночастицы: перспективы использования в медицине и ветеринарии / Е.У. Мартынова, Е.Н. Козлов, Д.В. Муха // *Успехи современной биологии*. – 2012. – №5. – С. 435–447.
25. Александрова С.С. Использование коллоидного серебра в качестве альтернативы антибиотикам в птицеводстве / С.С. Александрова, А.А. Садвокасова, И.В. Атаманов // *Вестник государственного аграрного университета Зауралья*. – 2016. – Т. 132, №4(35). – С. 41–46.
26. Mostafa H. Elberry Hepatitis C virus management: potential impact of nanotechnology [Електронний ресурс] / H. Elberry Mostafa, H.E Darwish Noureldien, A. Mousa Shaker // *Virology Journal*. – 2017. – Vol. 14(1) – Режим доступа: <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-017-0753-1>
27. Segura S. Gamma interferon loaded onto albumin nanoparticles: in vitro and in vivo activities against *Brucella abortus* / S. Segura, C. Gamazo, J.M. Irache, S. Espuelas // *Antimicrob Gents Chemother*. – 2007. – Vol. 51(4). – P. 1310–1314.

28. Sánchez A. Biodegradable micro- and nanoparticles as long-term delivery vehicles for interferon-alpha / A. Sánchez, M. Tobío, L. González, A. Fabra, M.J. Alonso // European journal of pharmaceutical – 2003. – Vol. 18(3-4). – P. 221–229.

29. Giri N. Targeted novel surface-modified nanoparticles for interferon delivery for the treatment of hepatitis B / N. Giri, P. Tomar, V.S. Karwasara, R.S. Pandey, V.K. Dixit // Acta Biochimica et Biophysica Sinica. – 2011. – Vol. 43(11).– P. 877–883.

30. Cánepa C. Development of a drug delivery system based on chitosan nanoparticles for oral administration of interferon- $\alpha$  / C. Cánepa, J.C. Imperiale, C.A. Berini, M. Lewicki, A. Sosnik, M.M. Biglione // Biomacromolecules. – 2017.– Vol. 18(10). – P. 3302–3309.

31. Оксамитний В.М. Інтерферон та наночастинки діоксину церію як основа створення антивірусного препарату / В.М. Оксамитний, Н.М. Жолобак, Н.О. Тимошок, А.Б. Щербачков, С.Л. Рибалко, В.А. Синицин // Ветеринарна біотехнологія. – 2014. – Бюл. №24. – С. 146–153.

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОКОМПОЗИТОВ ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (обзорная статья) / Синицин В.А., Завириуха А.А., Яненко У.М., Яворская К.В.**

*В обзорной статье обобщены современные направления биотехнологии применения наночастиц и наноконпозитов при разработке и совершенствовании лекарственных и ветеринарных средств.*

*Установлено, что с применением наноконпозитов улучшается биодоступность и становится возможным контролируемое высвобождение лекарств. Недостаточно изученным является токсикологический аспект применения новых препаратов с наночастицами. На современном этапе одним из приоритетных направлений является разработка наноконпозитов интерферонов, которые смогут снизить негативное влияние на организм людей и животных при применении в терапии интерферонов.*

**Ключевые слова:** нанотехнология, наночастицы, лекарственные средства.

**MODERN ASPECTS OF USING NANOCOMPOSITES FOR IMPROVEMENT OF DRUGS (review) / Sinitsyn V. A., Zaviriuha G. A., Yenenko Y. N., Iavorska K. V.**

**Introduction.** *The review article presents modern trends in the biotechnology of nanoparticles and nanocomposites in the development and improvement of medicinal and veterinary products.*

*A special place among carriers able to delivery of medicines is occupied with inorganic nanoparticles. Using nanoparticles you able to optimize efficiency therefore minimize side effects.*

**The goal of the review** *of scientific papers on the above-mentioned topics is the synthesis of modern research on the application of nanoparticles in nanotechnologies and the creation of nanocomposites for the improvement of medicinal products used in humane and veterinary medicine.*

**Materials and methods.** *We used literary sources of electronic and printed publications on aspects of nanocomposites for the improvement of medicinal products, their transport in a living organism and prolongation of the action.*

**Results of research and discussion.** *It was established that in animal husbandry, nanotechnology is used to introduce vaccines and medicines into the animals organism. Due to the ability of metal nanoparticles to surface coating with certain chemicals or biomolecules, in order to provide certain properties to nanoparticles, they can be conjugated to specific ligands of different structures.*

*Certain success in the development of effective nanocomposite photosensitizers based on gold has been achieved through the rational design of the composite, which takes into account all*

the important characteristics of its components: gold nanoparticles, photosensitizers and auxiliary molecules (linkers, stabilizers), and the way they are combined.

Preparations with silver nanoparticles showed antiviral and immunomodulating activity, synergistic enhancement of efficacy in the complex of silver with sulfonamides and other preparations. It has been established that bioavailability improves with the use of nanocomposites and controlled release of preparations becomes possible.

**Conclusions and prospects for further research.** The toxicological aspect of the use of new preparations with nanoparticles is insufficiently studied. At the current stage, one of the priority areas is the development of interferon nanocomposites that can reduce the negative impact on human and animal organisms when interferon therapy applied.

**Keywords:** nanotechnology, nanoparticles, preparations.

#### REFERENCES

1. Ehad, G. (2011). *Nanobiotehnologiya: neob'yatnyie perspektivyi razvitiya [Nanobiotechnology: the immense prospects of development]*. M: Nauchnyiy mir [in Russian].
2. Communication from the commission to the European parliament, the council, the economic and social Committee and Committee of regions. life sciences and Biotechnology – a strategy for Europe. (2002). European commission.eu. Retrieved from [http://www.ec.europa.eu/biotechnology/pdf/com2002-27\\_en.pdf](http://www.ec.europa.eu/biotechnology/pdf/com2002-27_en.pdf).
3. Buse, J., & El-Aneed, A. (2010). Properties, engineering and applications of lipid-based nanoparticle drug-delivery systems: current research and advances. *Nanomedicine (Lond)*, Vol. 5, 8, 1237-1260.
4. Jin, S. E., Bae, J.W., & Hong, S. (2010). Multiscale observation of biological interactions of nanocarriers: from nano to macro. *Microscopy Research and Technique*, Vol. 73, 9, 813-823.
5. Li, Y., Ogris, M., & Wagner, E., Pelisek, J., Ruffer, M. (2003). Nanoparticles bearing polyethyleneglycol-coupled transferring as gene carriers: preparation and in vitro evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 259, 93-101.
6. Zhang, J., Li, S., & Li, X. (2009). Polymeric nano-assemblies as emerging delivery carriers for therapeutic applications: a review of recent patents. *Recent Patents on Biotechnology*, Vol. 3, 3, 225-231.
7. Bailey, M.M., & Berkland, C.J. (2009). Nanoparticle formulations in pulmonary drug delivery. *Medicinal Research Reviews*, Vol. 29(1), 196-212.
8. Liu, Y., Miyoshi H., & Nakamura, M. (2007). Nanomedicine for drug delivery and imaging: A promising avenue for cancer therapy and diagnosis using targeted functional nanoparticles. *International Journal of Cancer*, Vol. 120 (12), 2527-2537.
9. Pruskoka, A.O., & Chekman, I. S. (2010). Nanotekhnolohiyi u rozrobtci system dostavky likars'kykh zasobiv [Nanotechnology in the development of drug delivery systems]. *Ukrayins'kyy medychnyy chasopys – Ukrainian medical journal*, 1 (75). Retrieved from <http://www.umj.com.ua/article/2951/nanotekhnologii-u-rozrobci-sistem-dostavki-likarskix-zasobiv> [in Ukrainian].
10. Trikeriotis, M., & Ghanotakis, D.F. (2007). Intercalation of hydrophilic and hydrophobic antibiotics in layered double hydroxides. *International Journal of Cancer*, Vol. 332(1–2), 176-184.
11. Oyelere, A.K., Chen, P.C., & Huang, X. et al. (2007). Peptide-conjugated gold nanorods for nuclear targeting. *Bioconjugate Chemistry*, Vol. 18(5), 1490-1497.
12. Zhang, X.D, Wu, H.Y, Wu, D., Wang, Y.Y, Chang, J.H, Zhai, Z.B., et al. (2010). Toxicologic effects of gold nanoparticles in vivo by different administration routes. *International Journal of Nanomedicine*, Vol. 5, 771-781.
13. Aschner, M. (2009). Nanoparticles: transport across the olfactory epithelium and application to the assessment of brain function in health and disease. *Progress in Brain Research*, Vol. 180, 141-152.
14. Sonavane, G, Tomada, K, & Makino, K. (2008). Biodistribution of colloidal gold nanoparticles after intravenous administration: effect of particle size. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Vol. 66, 274-280.

15. Dykman, L., & Khlebtsov, N. (2012). Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives. *Chemical Society Reviews*, Vol. 41(6), 2256-2282.
16. Jain, S., Hirst, D.G., & O'Sullivan, J. M. (2012). Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy. *British Journal of Radiology*, Vol. 85, 101-113.
17. Chen, J.Y., Yang, M.X., Zhang, Q.A., Cho, E.C., Copley, C.M., Kim, C., et al. (2010). Gold nanocages as photothermal transducers for cancer treatment. *Small*, Vol. 20, 811-817.
18. Reznikov, O.H., Polyakova, L.I., Usatenko, O.V., Chaykovs'ka, L.V., Sachyns'ka O.V. (2013). Nanochastynky zolota vyavlyayut' protypukhlynnu aktyvnist' u heterotransplantatakh androhenzalezhnogo raku peredmikhurovoyi zalozy lyudyny [Gold nanoparticles exhibit antitumor activity in heterotransplants of androgen-dependent cancer of the human prostate]. *Farmakolohiya ta likars'ka toksykolohiya – Pharmacology and Drug Toxicology*, 3 (34), 58-62 [in Ukrainian].
19. Ushkalov, V.O., Machus'kyy, O.V., Kovtun, V.A., Roman'ko, M.Ye., Hruzina, T.H., Ryznichenko, L.S. (2014). Vychennya mozhyvosti vykorystanya nanomaterialiv u biotekhnolohiyi preparativ dlya profilaktyky sybirky tvaryn. [Study of the possibility of using nanomaterials in biotechnology for the prevention of anthrax of animals]. *Veterynarna medytsyna – Veterinary Medicine*, 98, 192-196 [in Ukrainian].
20. Ushkalov, V.O., Machus'kyy, O.V., Roman'ko, M.Ye. et al. Rezul'taty komisiynykh doslidzhen' vaksyn proty sybirky tvaryn iz shtamu Bacillus anthracis Sterne 34 F2 [Results of commission studies on animal anesthetic vaccines from the strain Bacillus anthracis Sterne 34 F2]. *Naukovyy visnyk veterynarnoyi medytsyny – Scientific Herald of Veterinary Medicine*, 7 (83), 102-109 [in Ukrainian].
21. Shton', I.O., & Hamaliya, M.F. (2014). Nanochastynky zolota yak komponenty fotosensybilizatoriv tret'oho pokolinnya dlya fotodynamichnoyi terapiyi pukhlyn. [Gold nanoparticles as components of third-generation photosensitizers for photodynamic therapy of tumors]. *Fotobiolohiya ta fotomedytsyna – Photobiology and Photomedicine*, 1, 2, 42-53 [in Ukrainian].
22. Mahmoudi, M., Simchi, A., & Immani, M. et al. (2008). Optimal design and characterization of superparamagnetic iron oxide nanoparticles coated with polyvinyl alcohol for targeted delivery and imaging. *Journal of Physical Chemistry B*, Vol. 112 (46), 14470-14481.
23. Krutyakov, Yu.A., Klimov, A.I., Korobkova, E.A., Kuzmin, V.A., & Lunegov, A.M. (2015). Veterinarnye preparaty na osnove nanochastits serebra, modifitsirovanyih miramistinom: novyye vozmozhnosti v lechenii koshek i sobak [Veterinary preparations based on silver nanoparticles modified with miramistin: new possibilities in the treatment of cats and dogs]. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii – International Veterinary Journal of Veterinary Medicine*, 3, 24-27 [in Russian].
24. Martyinova, E. U., Kozlov, E.N., & Muha, D.V. (2012). Nanochastitsyi: perspektivy i spozovaniya v meditsine i veterinari. [Nanoparticles: prospects of use in medicine and veterinary]. *Uspehi sovremennoy biologii – Successes of Modern Biology*, 132, 5, 435-447 [in Russian].
25. Aleksandrova, S.S., Sadvokasova, A.A., & Atamanov, I.V. (2016). Ispolzovaniye kolloidnogo serebra v kachestve alternativy antibiotikam v ptitsevodstve [Use of colloidal silver as an alternative to antibiotics in poultry farming]. *Vestnik Gosudarstvennogo agrarnogo universiteta Severnogo Zauralia – Bulletin of the State Agrarian University of the North Zauralye*, 4(35), 41-46 [in Russian].
26. Mostafa, H. Elberry, Noureldien, H. E. Darwish & Shaker, A. Mousa (2017). Hepatitis C virus management: potential impact of nanotechnology. *Virology Journal*, Vol. 14(1) Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0753-1>.
27. Segura, S., Gamazo, C., Irache, J.M., & Espuelas, S. (2007). Gamma interferon loaded onto albumin nanoparticles: in vitro and in vivo activities against Brucella abortus. *Antimicrob Gents Chemother*, Vol. 51(4), 1310-1314.
28. Sánchez, A., Tobío M., & González, L., Fabra, A., Alonso, M.J. (2003). Biodegradable micro- and nanoparticles as long-term delivery vehicles for interferon-alpha. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 18(3-4), 221-229.

29. Giri, N., Tomar, P., Karwasara, V.S., Pandey, R.S., & Dixit, V.K. (2011). Targeted novel surface-modified nanoparticles for interferon delivery for the treatment of hepatitis B. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, Nov., Vol. 43(11), 877-883.

30. Cánepa, C., Imperiale, J.C., Berini, C.A., Lewicki, M., Sosnik, A., & Biglione, M.M. (2017). Development of a drug delivery system based on chitosan nanoparticles for oral administration of interferon- $\alpha$ . *Biomacromolecules*, Vol. 18 (10), 3302–3309.

31. Oksamytnyy, V.M., Zholobak, N.M., Tymoshok, N.O., Shcherbakov, A.B., Rybalko, S. L., & Synytsyn, V.A. (2014). Interferon ta nanochastynky dioksynu tseriyu yak osnova stvorenniya antyvirusnoho preparatu [Interferon and cerium dioxin nanoparticles as the basis for the creation of an antiviral drug]. *Veterynarna biotekhnolohiya – Veterinary Biotechnology*, 24, 146-153 [in Ukrainian].

**УДК 616.993: 615.281.9: 615.015.08**

**СТЕЦЬКО Т.І.**, канд. с.-г. наук, e-mail: stetskot@ukr.net

*Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок*

## **МОНІТОРИНГ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗООНОЗНИХ БАКТЕРІЙ У ЄВРОПЕЙСЬКОМУ СПІВТОВАРИСТВІ (оглядова стаття)**

*Стаття знайомить з нормативними документами, які регламентують порядок проведення моніторингу антибіотикорезистентності зоонозних бактерій в країнах Європейського співтовариства. В статті вказуються види бактерій, яких тестують на чутливість до антибіотиків, види тварин та продукції тваринного походження, включені у моніторинг, періодичність тестування, обсяг вибірки та схема відбору зразків, методологію забезпечення проведення моніторингу, порядок звітування за отриманими результатами. Ознайомлення з європейським досвідом проведення моніторингу антимікробної резистентності зоонозних бактерій допоможе в розробці національної системи моніторингу антибіотикорезистентності у ветеринарній медицині.*

**Ключові слова:** антибіотикорезистентність, моніторинг, зоонозні бактерії, Євросоюз.

**Вступ.** Протимікробні речовини, такі як антибіотики, використовуються у гуманній медицині і ветеринарії для лікування широкого спектру інфекційних захворювань бактеріальної етіології. Нерозсудливе і нераціональне використання антимікробних препаратів у ветеринарній медицині приводить до зниження ефективності антибіотикотерапії через втрату чутливості мікроорганізмів до дії цих хіміотерапевтичних засобів. Резистентні бактерії можуть поширюватися через безліч маршрутів. Багато вчених вважають, що резистентність мікроорганізмів до протимікробних препаратів у людей виникає в основному внаслідок того, що стійкі бактерії чи детермінанти резистентності, що з'явилися в результаті застосування антибіотичних препаратів для продуктивних тварин, можуть передаватися до людських патогенів, чи бактерій-симбіонтів, через продукти харчування тваринного походження (через