



DOI: 10.26898/0370-8799-2019-1-8

УДК: 619:615.68.41.37

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦЫ МЕТАЛЛОВ, В ВЕТЕРИНАРИИ

¹Донченко А.С., ¹Шкиль Н.Н., ²Бурмистров В.А.

¹Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук
Новосибирская область, р.п. Краснообск, Россия

²ООО Научно-производственный центр «Вектор-Вита»
Новосибирская область, пос. Кольцово, Россия

Для цитирования: Донченко А.С., Шкиль Н.Н., Бурмистров В.А. Применение препаратов, содержащих наночастицы металлов, в ветеринарии // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. 2019. Т. 49. № 1. С. 59–67. DOI: 10.26898/0370-8799-2019-1-8

For citation: Donchenko A.S., Shkil N.N., Burmistrov V.A. Primenenie preparatov, sodержashchikh nanochastitsy metallov, v veterinarii [Application of drugs containing metal nanoparticles in veterinary medicine]. *Sibirskii vestnik sel'skokhozyaistvennoy nauki* [Siberian Herald of Agricultural Science], 2019, vol. 49, no. 1, pp. 59–67. DOI: 10.26898/0370-8799-2019-1-8

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Проведен анализ развития нанотехнологий и дана оценка перспектив использования наночастиц серебра и висмута в ветеринарии. Современное развитие животноводства связано с заболеваниями, вызываемыми условно-патогенной микрофлорой. Лечение данных заболеваний основано на применении антибактериальных веществ как в моноварианте, так и в комбинированном виде. Антибактериальные препараты при длительном применении вызывают феномен антибиотикорезистентности у бактерий. Одним из способов разрешения этой проблемы – применение препаратов с содержанием наночастиц, полученных с помощью нанотехнологий. В зависимости от способа получения такие лекарственные вещества могут быть как высокоэффективными, так и высокотоксичными. Новые препараты обладают широким кругом неизученных свойств, что обуславливает исследование их токсикологических и терапевтических параметров. Наиболее изученными являются наночастицы серебра, которые обладают выраженными антибактериальными свойствами при

APPLICATION OF DRUGS CONTAINING METAL NANOPARTICLES IN VETERINARY MEDICINE

¹Donchenko A.S., ¹Shkil N.N.,
²Burmistrov V.A.

¹Siberian Federal Scientific Centre of Agrobiotechnologies of the Russian Academy of Sciences

Krasnoobsk, Novosibirsk region, Russia

²Research and Production Center “Vector-Vita”,
Koltsovo, Novosibirsk region, 630098, Russia

The analysis of nanotechnology development was carried out and the assessment of prospects of use of silver and bismuth nanoparticles in veterinary medicine was given. Modern development of animal husbandry is linked with diseases caused by conditionally pathogenic microflora. Treatment of these diseases is based on the use of a wide range of antibacterial substances, both in mono version and in a combined form. When used long-term, these antibacterial preparations cause the phenomenon of antibiotic resistance in bacteria. One way to solve this problem is by applying medication containing nanoparticles obtained by means of nanotechnology. Depending on the method of preparation, such medicinal substances can be both highly effective and highly toxic and have a wide range of previously unexplored properties, which necessitates the study of their toxicological and therapeutic properties. Silver nanoparticles are the most studied ones. They have pronounced antibacterial properties with low toxicity and no negative effect on the indigenous microflora of animals. Properties of nanoparticles

низкой токсичности и отсутствием негативного влияния на индигенную микрофлору животных. Свойства наночастиц также зависят от формы и размера частиц, что определяет их сферу применения или ограничения. Основная сфера применения препаратов, содержащих наночастицы серебра, – лечение заболеваний, вызываемых условно-патогенной микрофлорой (маститы, желудочно-кишечные и гинекологические болезни). Препараты висмута используют при терапии язвенных заболеваний человека, однако при лечении животных опыт применения крайне ограничен. При желудочно-кишечных заболеваниях применяли препараты с наночастицами висмута (энтеровис), а также с наночастицами серебра (арговит). Энтеровис использовали в виде 2%-го водного раствора из расчета 1–2 мл/кг живой массы тела животных 2–3 раза в день в течение 1–2 сут, арговит – в виде 1%-го водного раствора из расчета 2–3 мл/кг живой массы 2–3 раза в день в течение 2–5 сут. Сохранность животных в опытных группах при использовании энтеровиса и арговита составила от 91,1 до 100%. При этом срок лечения животных сократился более чем в 1,5–2,0 раза. В контрольных группах, где применяли антибиотики, показатель составил 63,8–90,5%.

Ключевые слова: наночастицы, серебро, висмут, энтеровис, арговит, телята, антимикробная активность, резистентность

Технологии современного промышленного животноводства часто приводят к нарушениям норм кормления и содержания, что вызывает снижение общей и специфической резистентности организма и возникновение заболеваний, связанных с условно-патогенной микрофлорой. Основным способом лечения данных заболеваний основан на применении антибактериальных препаратов как в моноварианте, так и в комбинированном виде. Результатом применения этих лекарственных средств стал распространенный феномен антибиотикорезистентности микроорганизмов, связанный как с генетическими изменениями в ядре, так и с изменением биохимических реакций в клетке бактерий. Сложившаяся ситуация обусловила поиск новых средств лечения с высокими антибактериальными свойствами, низкой токсичностью и приемлемыми экологическими характеристиками.

Цель работы – провести анализ развития нанотехнологий и оценить перспективы ис-

also depend on the shape and size of the particles, which determines their scope and limitations. The main field of application of silver nanoparticles is the treatment of diseases caused by conditionally pathogenic microflora (mastitis, gastrointestinal and gynecological diseases). Bismuth preparations are used in the treatment of human ulcers. However, in the treatment of animals, the experience of their application is extremely limited. For treatment of gastrointestinal diseases, the preparations with nanoparticles of bismuth (Enterovis) as well as nanoparticles of silver (Argovit) were used. Enterovis was used in the form of 2.0% aqueous solution in the rate of 1.0–2.0 ml/kg of body weight 2–3 times a day, for 1–2 days, and Argovit was used in the form of 1.0% aqueous solution in the rate of 2.0–3.0 ml/kg of body weight 2–3 times a day, for 2–5 days. The survival rate of animals in the experimental group with the application of Enterovis and Argovit was 91.1 to 100%, with the term of treatment reduced by over 1.5–2 times. In control groups, where antibiotics were used, the survival rate of animals was 63.8–90.5%.

Keywords: nanoparticles, silver, bismuth, Enterovis, Argovit, calves, antimicrobial activity, resistance

пользования наночастиц серебра и висмута в ветеринарии.

Нанотехнологии – область фундаментальной и прикладной науки и техники, изучающая совокупность теоретического обоснования, практических методов исследования, синтеза, а также методов производства и применения продуктов с заданной атомной структурой путем контролируемого манипулирования отдельными атомами и молекулами.

Основным направлением нанотехнологий является получение наночастиц с заданными свойствами, которые могут быть непосредственно использованы в различных областях науки (медицине, электронике, катализе, агропромышленном комплексе и т.д.) и служат для создания наноматериалов с уникальными свойствами [1]. Интерес к наночастицам металлов вызван наличием у них уникальных физических и химических свойств, особенностей биологического действия, которые часто отличаются от

свойств вещества в макродисперсной форме. Широкие перспективы открываются для применения наночастиц металлов в ветеринарной медицине [2]. Новым направлением разработки нанопрепаратов является образование комплексов известных лекарственных средств и наночастиц, что значительно усиливает фармакологическое действие данных препаратов. Приобретаются новые свойства, способствующие проникновению действующих веществ таких комплексных препаратов к патологическому процессу. Получение новых препаратов на основе нанотехнологий позволит снизить их стоимость и сделать доступными для лечения многих заболеваний. Анализ размерных и структурных характеристик наночастиц свидетельствует, что они в значительной степени зависят от метода и условий получения наноструктур¹ [3, 4]. Возможности исследования свойств наночастиц металлов, выяснения механизмов их биологического действия зависят от способа получения, определяющего их структуру, размеры, физико-химические свойства и стабильность. Применение современных методов создания наночастиц способно обеспечить нацеленность действия и увеличить биодоступность препаратов. Свойства и эффективность получаемых наночастиц зависят от технологии их синтеза. Технология изготовления магнитных наночастиц отвечает требованиям к препаратам биомедицинского назначения и дает возможность получать наночастицы с изменяющейся в широком интервале намагниченностью, способных свободно проникать через внутренние барьеры. Это дает возможность оптимизировать фармакокинетические свойства препаратов, необходимые для лечения, и уменьшает токсическую нагрузку на организм человека [5–7].

Антибактериальные свойства препаратов серебра описаны. Наиболее известны колларгол и протаргол. Высокая активность наночастиц серебра в отношении микроорганизмов связана с высокой площадью пок-

рытия поверхности наноструктурами и, как следствие, ростом окислительной возможности ионов серебра, способностью проникать в клетку, влияя на ее метаболизм. Кроме того, стенка клетки содержит большое количество серо- и фосфорсодержащих молекул, которые утрачивают свою активность под действием наночастиц. Также установлено нарушение репликации ДНК, что неизбежно ведет к гибели клетки [8–10].

Определяющий фактор влияния наночастиц на микроорганизмы – форма их строения и размер. Установлено, что бактерицидный эффект наночастиц серебра в отношении *E. coli* ATCC 10536 зависит от их формы [11]. Частицы многогранной формы в виде усеченного треугольника обеспечивали ингибирование роста при концентрации 1 мкг/мл, сферической формы – 12,5 мкг/мл, при концентрации 50–100 мкг/л проявляли бактерицидное действие. Рост колоний наблюдали при концентрации частиц в виде стержней 100 мкг/л. Бактерицидный эффект нитрата серебра был сопоставим с воздействием наночастиц сферической формы. Установлена зависимость бактерицидного эффекта от размера наночастиц серебра. Бицидный эффект частиц диаметром 9,8 нм в 10 раз выше, чем у частиц размером 25–400 нм. При этом их низкая концентрация (1,69 мкг/мл) обладала антибактериальной эффективностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе и мультирезистентных штаммов *Staphylococcus aureus*, устойчивых к метициллину [12].

Исследования показали, что наночастицы обладают более высокой токсичностью по сравнению с обычными микрочастицами, способны проникать в неизменном виде через клеточные барьеры, а также через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему, циркулировать и накапливаться в органах и тканях, вызывая более выраженные патоморфологические поражения внутренних органов, а также обладают дли-

¹Хвалей А.В. Возможности и опасности нанотехнологий // Шаг в науку: материалы VI региональной науч.-образоват. конф. Барнаул, 2016. С. 112–114.

тельным периодом полувыведения [13]. В связи с этим постановлением Правительства РФ № 79 от 30.10.2007 разработана «Концепция токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов»². В настоящее время широко изучается действие препаратов серебра в ветеринарии. Установлен терапевтический эффект при применении препарата аргумистин с концентрацией коллоидного серебра 50 мкг/мл при сравнительном испытании с комплексом гентамицина и клиндамицина при лечении катарального и гнойно-катарального мастита коров с эффективностью лечения 100% и снижением срока лечения на 10,3–15,4% [14].

Установлено отсутствие бактерицидного эффекта препаратов наночастиц кластерного серебра в отношении индигенной микрофлоры кишечника у перепелов при назначении дозы 25 мкг на 1 кг живой массы, которая десятикратно превышала терапевтическую. Кроме того, отмечен рост количества молочнокислых бактерий. Введение в рацион поросят препарата с наночастицами серебра позволяет получить 100%-ю сохранность молодняка, увеличить живую массу на 42% при повышении конверсии корма на 30%, у цыплят – увеличить валовую массу тела на 7%, утят – на 12,4%³ [15].

Известен способ лечения субклинического мастита коров, который включает введение в брюшную аорту бактерицидного препарата, где используется изотонический раствор католита с ионизированным серебром.

Использование препаратов серебра при желудочно-кишечных заболеваниях изменяет количественный и качественный состав микрофлоры кишечника. Установлено, что применение препарата арговит в количестве 400 мкг/кг корма вызывало интенсифи-

кацию роста поросят-сосунов и отъемышей на 19,5% по сравнению с контролем, а также снижение заболеваемости и падежа. Введение в рацион опытных групп наносеребра в составе арговита в дозах 100, 200 и 400 мкг/кг сопровождалось увеличением колониеобразующих единиц (КОЕ) энтеробактерий в фекалиях в 60 раз, одновременно КОЕ кокковых форм снижались до 20 раз. Изменение численности лактобактерий носило разнонаправленный характер: у животных, получавших 100 и 200 мкг/кг препарата, она увеличивалась, 400 мкг/кг – снижалась. Повышение уровня биохимической активности микробиоты кишечника в мульти-субстратном тесте в сравнении с контролем наблюдалось при использовании препарата в дозах 100 и 400 мкг/кг корма. Таким образом, нанокompозит серебра оказывает стимулирующее воздействие на рост и продуктивность животных, оптимизирует состав и активность кишечной микрофлоры [16].

Установлено влияние коллоидного серебра на рост и развитие цыплят-бройлеров: масса сердца, печени и желудка в опытных группах, в которых применяли указанные дозы препарата, были на 7,59; 5,19; 16,37% соответственно больше, чем в контрольной⁴.

Препараты висмута обладают антибактериальным и вяжущим действием, поэтому широко используются при лечении язвенных болезней желудочно-кишечного тракта человека, однако их применение в ветеринарии крайне ограничено. Эффективность препарата во многом зависит от длительности его фиксации на стенках слизистой оболочки желудка и кишечника, что обуславливает антимикробное и вяжущее действие при язвах, гастритах и гастроэнтеритах [17]. Научные исследования совершенствования препаратов висмута направлены на поиск

²Концепция токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов: постановление Главного санитарного врача МЗ Правительства РФ № 79 от 30.10.2007.

³Скрябин В.А., Михайлов В.И., Юхин Ю.М. Наноструктуры серебра и висмута из здравоохранения в сельское хозяйство // Биотехнология и качество жизни: материалы конф. (Москва, 18–20 марта 2014 г.). М., 2014. С. 306–307.

⁴Травин Н.В., Зинина Е.Н., Алексеева С.А. Влияние коллоидного серебра на рост и развитие цыплят-бройлеров // Актуальные проблемы болезней обмена веществ у сельскохозяйственных животных в современных условиях: материалы Междунар. научн.-практ. конф., посвященной 40-летию ВНИВИПФиТ. Воронеж, 2016. С. 235–236.

новых технологий получения и создания композитных комплексов с широким спектром действия. Соединения висмута с трополон-тиосемикарбазон производными и эфирамидитикарбозоновых кислот предложено использовать в качестве лекарственных препаратов, обладающих антимикробным и противоопухолевым действием. Установлено, что при добавлении к водным растворам антибиотика амоксициллина к субцитрату висмута образуется полимерный комплекс, который защищает антибиотик от гидролитического разложения в кислой среде желудочного сока, что позволяет использовать амоксициллин в составе различных пероральных препаратов при язвенной болезни людей как антимикробное средство против *Helicobacter pylori* [18, 19]. Препараты висмута с добавлением ртути, мышьяка, бора, самария и сурьмы нашли применение при лечении нарушения обмена веществ и вирусных заболеваний⁵. Свойство устойчивости к микробному обсеменению фармацевтических суспензий, содержащих соли висмута бензойной и сорбиновой кислот (алюминатцитрат, субгаллат, субкарбонат, тартрат, субнитрат и субсалицилат), суспендирующие средства (производные целлюлозы, магний-аллюминий-силикат, ксантогеновая кислота) и воду, предложены для лечения инфекционных заболеваний пищеварительного тракта⁶.

Для лечения инфекционного процесса желудочно-кишечного тракта, вызываемого *Campylobacter pilori*, используют комплексы висмута с сульфитированными и фосфорилированными моно-, ди-, три-, тетра- или олигосахаридами (глюкоза, сахароза, арабиноза, фруктоза, рибоза, лактоза, мальтоза и др.) с гидроксидом висмута или его солями в воде или органических растворителях⁷.

Изучение антибактериальных свойств препарата висмута позволило установить

ингибирующую активность в отношении *E. coli* У13, *E. coli* 25Ц 22 АТСС, *St. aureus* 209 на уровне 800–1000 мкг/мл, при добавлении крахмала, коры крушины, корневища аира ингибирующая способность варьирует от 112 до 1000 мкг/мл [20].

В Германии разработаны препараты висмута, в качестве комплексообразователя в которых применяли белковые или пептидные гидролизаты и их фракции. Однако они обладали явными недостатками – ненормируемым высвобождением ионов висмута (обусловленное значениями рН желудка), которые адсорбировались в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, образуя соединения, способствующие проникновению ионов висмута во внутренние среды организма. Эти недостатки вызвали поиск новых эффективных и безопасных производных висмута [21].

Установлено, что сочетания висмута с тиоловыми (SH-, сульфгидрильными) соединениями, такими как этандитиол висмута, улучшают антимикробную активность висмута по сравнению с другими его солями [22].

Висмут трикалий дицитрат (ВТД) замедляет процессы всасывания некоторых антибиотиков (тетрациклина, амоксициллина), способствуя повышению их концентрации в желудочном содержимом. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что ВТД обладает синергизмом с другими антибиотиками в отношении *H. pylori*. Благодаря этому свойству он стал непременным компонентом антихеликобактерной терапии, а его сочетание с двумя антибиотиками и до настоящего времени называют «классической тройной терапией». Кроме того, одним из способов преодоления резистентности *H. pylori* является применение в качестве базисного препарата коллоидного ВТД. Это положение

⁵Пат. 4.851398 США, МКИ С11С 1/00. Лекарственные препараты на основе висмута / Revici E. – N 103225; Оpubл. 25.07.89.

⁶Пат. 19510229 Германия. МКИС07F 9/94, А61К 33/24. Fntimikrobiell und antineoplastsch wirkinde Bismutverbindungen mit Tropolon-Thiosemicarbozon und Ditiocarbazon-saure – esterverbindungen und diese enthaltende/ Arzneimittel U. Ditters, V. Seifried, B.R. Kepper— № 19510229.О; заявл.23.03.95; опубл. 29.09.96.

⁷Пат. 4935406 США, МКИА61К 31/715; С07Н 15/00 Use of bismuth (phosph/sulfated) saccharides against campylobacter-associated gastrointes tinal disorders / J.C. Coleman, D.L. Cole; Marion Lab., Inc. – N 246755; Оpubл.19.06.00.

ние подтверждается изучением антибактериальной активности *in vitro* комбинаций различных препаратов с кларитромицином и амоксициллином в отношении штаммов *H. pylori*, чувствительных или резистентных к макролидам. Установлено, что свойства ВТД играли решающую роль в преодолении резистентности штаммов и получении стойкого бактерицидного эффекта указанных комбинаций препаратов [23].

Нашими исследованиями установлено влияние наночастиц висмута и серебра на чувствительность бактерий к антибактериальным препаратам. Культивирование штаммов микроорганизмов с наночастицами висмута *in vitro* обусловило рост чувствительности к энрофлоксацину и сульфадимезину у *P. vulgaris* 192, *S. enteritidis* 182, *K. pneumoniae* 71, *St. aureus* ATCC 25923 и *E. coli* ATCC 25222 в 2–4 раза. При культивировании этих референтных штаммов с наночастицами серебра *in vitro* наибольший рост антибиотикочувствительности отмечен к энрофлоксацину – в 2,0–7,4 раза, сульфадимезину, тетрациклину и неомицину – в 2–4 раза.

Установлено влияние препаратов висмута и серебра на биологические свойства микроорганизмов. Культивирование референтных штаммов микроорганизмов *E. freundii* 256, *S. marsecens* 56, *E. coli* ATCC 25222, *S. enteritidis* 182, *P. mirabilis* 361, *P. aeruigenosa* ATCC 27853 с препаратом висмута энтеровис снижало показатель их адгезивной активности на 1,4–26,5%, с арговитом – на 27,9–63,5%. Контакт препарата энтеровис с референтными штаммами микроорганизмов вызывал снижение антилизоцимной активности (АЛА) у *E. freundii* 256, *E. coli* ATCC 25222, *S. enteritidis* 182, *P. aeruigenosa* ATCC 27853 на 10–30% и не оказывал влияния на *P. mirabilis* 361. Совместное культивирование указанных микробов с арговитом снижало показатель АЛА у *E. freundii* 256, *S. enteritidis* 182 на 10–40% и не оказывало никакого влияния на *E. coli* ATCC 25222, *P. mirabilis* 361, *P. aeruigenosa* ATCC 27853.

Оптимальными при желудочно-кишечных болезнях, обусловленных у телят условно-патогенной микрофлорой, оказались следующие схемы орального применения препаратов на основе наночастиц висмута (энтеровис) и серебра (арговит):

– энтеровис в виде 2%-го водного раствора из расчета 1,0–2,0 мл/кг живой массы тела 2–3 раза в день в течение 1–2 сут;

– арговит в виде 1%-го водного раствора из расчета 2,0–3,0 мл/кг живой массы 2–3 раза в день в течение 2–5 сут в зависимости от клинического состояния.

Эффективность лечения телят при желудочно-кишечных заболеваниях с использованием препаратов энтеровис и арговит выразилась в показателях сохранности животных. В опытных группах, в которых применяли данные препараты, она составила от 91,1 до 100%, при этом срок лечения животных сократился более чем в 1,5–2,0 раза. В контрольных группах, где использовали антибиотики, – 63,8–90,5%.

Применение препарата арговит телятам при желудочно-кишечных заболеваниях вызывало рост антибиотикочувствительности в виде снижения коэффициента резистентности к антибактериальным препаратам у выделенных в разные сроки наблюдения микробных изолятов рода *Enterococcus* на 17,6–37,2%, *Salmonella* на 16,5–24,4, *Escherichia* на 15,5–23,3, *Enterobacter* на 16,8–20,9, *Citrobacter* на 1,9–21,8, *Klebsiella* на 2,0–27,3 и *Staphylococcus* на 2,5–16,1%. Лечение препаратом энтеровис телят от 1- до 10-дневного возраста при желудочно-кишечных заболеваниях вызывало рост антибиотикочувствительности у выделенных изолятов микрофлоры в виде наибольшего снижения коэффициента резистентности на 11,6–30,8%.

Применение препаратов энтеровис и арговит телятам при желудочно-кишечных болезнях вызывало у выделенных от животных после лечения микробных изолятов снижение АА от 22,7 до 25,9% и от 45,0 до 46,9% соответственно, АЛА – от 13,7 до 22,4% и от 16,7 до 20,7% соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных позволяет заключить, что препараты, содержащие наночастицы металлов серебра и висмута, нашли широкое применение при лечении многих заболеваний животных. Продолжается изучение и выявление свойств новых препаратов в зависимости от технологии получения и комбинации применения с другими лекарственными веществами.

Опыт применения препаратов, содержащих наночастицы серебра и висмута, показал, что в условиях *in vitro* и *in vivo* они обладают выраженными антимикробными свойствами, повышают антибиотикочувствительность некоторых представителей условно-патогенной микрофлоры, а также снижают их патогенный потенциал.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Michaelis K., Hoffmann M.M., Dreis S.* Covalent linkage of apolipoprotein e to albumin nanoparticles strongly enhances drug transport into the brain // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006. Vol. 317. N 3. P. 1246–1253.
2. *AlMatar M., Makky E.A., Var I., Koksai F.* The role of nanoparticles in the inhibition of multidrug-resistant bacteria and biofilms // *Current Drug Delivery*. 2018. Vol. 4. N. 15. P. 470–484. DOI: 10.2174/1567201815666171207163504.
3. *Гусев А.И.* Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии: монография // М.: Физматлит, 2007. 416 с.
4. *Mohammed F.A., Chen L., Kalaichelvan P.* Inactivation of microbial infectiousness by silver nanoparticles coated condom: a new approach to inhibit HIV-and HSV-transmitted infection // *Journal of Nanomedicine*. 2012. N 7. P. 5007–5018.
5. *Черных В.В.* Методы получения наночастиц для фармпрепаратов // *Успехи современного естествознания*. 2014. № 6. С. 112.
6. *Богатырев В.А.* Лабораторная диагностика системы токсичности наноматериалов // *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика*. 2014. Т. 22. № 6. С. 3–14.
7. *Гладкова М.М., Терехова В.А., Яковлев А.С., Рыбальский Н.Г.* Проблемы экологической безопасности наноматериалов // *Использование и охрана природных ресурсов в России*. 2014. Т. 135. № 3. С. 39–45.
8. *Гладких П.Г.* Эффект наночастиц серебра в отношении биопленок микроорганизмов // *Вестник новых медицинских технологий*. 2015. № 1. С. 3–4.
9. *Банникова Д.А., Кононенко А.Б., Лобанов А.В.* Влияние металлических и металлокомплексных наночастиц на бактериальные популяции // *Химическая безопасность*. 2017. Т. 1. № 2. С. 88–96.
10. *Aazam E.S., Zaheer Z.* Growth of Ag-nanoparticles in an aqueous solution and their antimicrobial activities against Gram positive, Gram negative bacterial strains and *Candida fungus* // *Journal Bioprocess and Biosystems Engineering*. 2016. N 4. P. 242–251. DOI: 10.1007/s00449-016-1539-3.
11. *Burda C., Chen X., Narayanan R., El-Sayed M.A.* Chemistry and properties of nanocrystals of different shapes // *Chemical Reviews*. 2005. Vol. 105. N 4. P. 1025–102.
12. *Panacek A., Kuntik L., Prucek R., Kolar M., Vecerova R., Pizъrova N., Sharma V.K., Nevecna T., Zboril R.* Silver colloid nanoparticles: synthesis, characterization, and their antibacterial activity // *Journal of Physical Chemistry*. 2006. Vol. 110. N. 33. P. 16248–16253.
13. *Лучинин В.В., Хмельницкий И.К.* Разработка курса лекций по новой дисциплине «Безопасность наноматериалов и процессов наноиндустрии» // *Биотехносфера*. 2009. № 4. С. 37–41.
14. *Симонов П.Г., Ашенбреннер А.И., Ханёрский Ю.А.* Изучение терапевтической эффективности нового антибактериального препарата аргумистин при различных маститах коров // *Аграрная наука*. 2016. № 6. С. 17–21.
15. *Александрова С.С., Атаманов И.В., Садовкасов А.А.* Использование коллоидного серебра в качестве альтернативы антибиотикам в птицеводстве // *Вестник Государственного аграрного университета Северного Зауралья*. 2016. Т. 35. № 4. С. 41–46.
16. *Гомбоев Д.Д., Носенко Н.А., Контев В.Ю., Аришина А.А.* Влияние нанокompозита серебра на продуктивность поросят, состав и активность их кишечной микрофлоры // *Достижения науки и техники АПК*. 2014. № 9. С. 52–54.
17. *Ильченко А.А., Мечетина Т.А.* Синдром избыточного бактериального роста в тонкой

- кишке: этиология, патогенез, клиническое проявление // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. Т. 5. № 5. С. 99–08.
18. *Suhodolcan V., Kocjan D., Krizman I., Kozjek F.* Gastric stability of amoxicillin in the presence of bismuth subcitrate // *Acta Pharmaceutica*. 1994. Vol. 44. N. 4. P. 347–352.
 19. *Cavicchi M., Gibbs L., Whittle B.J.* Inhibition of inducible nitric oxide synthase in the human intestinal epithelial cell line, DLD-1, by the inducers of heme oxygenase 1, bismuth salts, heme, and nitric oxide donors // *Gut*. 2000. N 47. P. 771–778.
 20. *Бурова Л.Г., Юхин Ю.М., Герлинская Л.А., Евстропов А.Н.* Исследования антибактериальных свойств висмутсодержащих субстанций на основе наночастиц // *Медицина и образование в Сибири*. 2015. № 3. С. 85.
 21. *Плотникова Е.Ю., Сухих А.С.* Препараты висмута в практике врача // *Лечащий врач*. 2016. № 2. С. 46–60.
 22. *Оковитный С.В., Ивкин Д.Ю.* Препараты висмута — фармакологические основы клинического эффекта // *Лечащий врач*. 2015. № 10. С. 1–7.
 23. *Щербаков П.Л., Варпанетова Е.Е., Нижевич А.А.* Эффективность и безопасность применения висмута трикалия дицитрата (де-нол) у детей // *Клиническая фармакология и терапия*. 2005. № 1. С. 41–44.
- ## REFERENCES
1. Michaelis K., Hoffmann M.M., Dreis S. Covalent linkage of apolipoprotein e to albumin nanoparticles strongly enhances drug transport into the brain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2006, vol. 317, no. 3, pp. 1246–1253.
 2. AlMatar M., Makky E.A., Var I., Koksai F. The role of nanoparticles in the inhibition of multidrug-resistant bacteria and biofilms. *Current Drug Delivery*, 2018, vol. 4. no. 15, pp. 470–484. DOI: 10.2174/1567201815666171207163504.
 3. Gusev A.I. Nanomaterialy, nanostruktury, nanotekhnologii [Nanomaterials, nanostructures, nanotechnologies]. M.: Fizmatlit, 2007, 416 p. (In Russian).
 4. Mohammed F.A., Chen L., Kalaichelvan P. Inactivation of microbial infectiousness by silver nanoparticles coated condom: a new approach to inhibit HIV-and HSV-transmitted infection. *Journal of Nanomedicine*, 2012, no. 7, pp. 5007–5018.
 5. Chernykh V.V. Metody polucheniya nanochastits dlya farmpreparatov [Methods of obtaining nanoparticles for pharmaceutical preparations]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [Achievements of modern natural science], 2014, no. 6. pp. 112. (In Russian).
 6. Bogatyrev V.A. Laboratornaya diagnostika sistemy toksichnosti nanomaterialov [Laboratory diagnostics of the system of nanomaterial toxicity]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Prikladnaya nelineinaya dinamika* [Izvestiya VUZ. Applied nonlinear dynamics], 2014, vol. 22, no. 6, pp. 3–14. (In Russian).
 7. Gladkova M.M., Terekhova V.A., Yakovlev A.S., Rybal'skii N.G. Problemy ekologicheskoi bezopasnosti nanomaterialov [Problems of ecological safety of nanomaterials]. *Ispol'zovanie i okhrana prirodnnykh resursov v Rossii* [Use and conservation of natural resources of Russia], 2014, vol. 135, no. 3, pp. 39–45. (In Russian).
 8. Gladkikh P.G. Effekt nanochastits serebra v otoshenii bioplenok mikroorganizmov [Effect of nanoparticles of silver in relation to biofilms of microorganisms]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii* [Journal of new medical technologies], 2015, no. 1, pp. 3–4. (In Russian).
 9. Bannikova D.A., Kononenko A.B., Lobanov A.V. Vliyanie metallicheskiykh i metallokompleksnykh nanochastits na bakterial'nye populyatsii [Effect of metal and metal-complex nanoparticles on bacterial populations]. *Khimicheskaya bezopasnost'* [Chemical Safety Journal], 2017, vol. 1, no. 2, pp. 88–96. (In Russian).
 10. Aazam E.S., Zaheer Z. Growth of Ag-nanoparticles in an aqueous solution and their antimicrobial activities against Gram positive, Gram negative bacterial strains and Candida fungus. *Journal Bioprocess and Biosystems Engineering*, 2016, no. 4, pp. 242–251. DOI: 10.1007/s00449-016-1539-3.
 11. Burda C., Chen X., Narayanan R., El-Sayed M.A. Chemistry and properties of nanocrystals of different shapes. *Chemical Reviews*, 2005, vol. 105, no. 4, pp. 1025–102.
 12. Panacek A., Kvntek L., Pucek R., Kolar M., Vecerova R., Pizbrova N., Sharma V.K., Nevecna T., Zboril R. Silver colloid nanoparticles: synthesis, characterization, and their antibacterial activity. *Journal of Physical Chemistry*, 2006, vol. 110, no. 33, pp. 16248–16253.

13. Luchinin V.V., Khmel'nitskii I.K. Razrabotka kursa lektsii po novoi distsipline «Bezopasnost' nanomaterialov i protsessov nanoindustrii» [A course of lectures on the new discipline "Safety of nanomaterials and nano-industrial processes]. *Biotekhnosfera* [Biotechnosphaera], 2009, no. 4, pp. 37–41. (In Russian).
14. Simonov P.G., Ashenbrenner A.I., Khaperskii Yu.A. Izuchenie terapevticheskoi effektivnosti novogo antibakterial'nogo preparata argumistin pri razlichnykh mastitakh korov [Study into therapeutic effectiveness of the new antibacterial preparation Argumistin for treatment of different types of cow mastitis]. *Agrarnaya nauka* [Agrarian science], 2016, no. 6, pp. 17–21. (In Russian).
15. Aleksandrova S.S., Atamanov I.V., Sadvokasov A.A. Ispol'zovanie kolloidnogo serebra v kachestve al'ternativy antibiotikam v ptitsevodstve [Use of colloidal silver as an alternative to antibiotics in poultry production]. *Vestnik Gosudarstvennogo agrarnogo universiteta Severnogo Zaural'ya* [Bulletin of Northern Trans-Ural State Agricultural University], 2016, vol. 35, no. 4, pp. 41–46. (In Russian).
16. Gomboev D.D., Nosenko N.A., Koptev V.Yu., Arishina A.A. Vliyanie nanokompozita serebra na produktivnost' porosyat, sostav i aktivnost' ikh kishhechnoi mikroflory [Influence of silver nanocomposite on productivity of young pigs, composition and activity of their intestinal microflora]. *Dostizheniya nauki i tekhniki APK* [Achievements of Science and Technology of AIC], 2014, no. 9, pp. 52–54. (In Russian).
17. P'chenko A.A., Mechetina T.A. Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoi kishke: etiologiya, patogenez, klinicheskoe proyavleniya [Syndrome of excessive bacterial growth in small intestine: etiology, pathogenesis, clinical signs]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology Journal], 2009, vol. 5, no. 5, pp. 99–108. (In Russian).
18. Suhodolocan V., Kocjan D., Krizman I., Kozjek F. Gastric stability of amoxicillin in the presence of bismuth subcitrate. *Acta Pharmaceutica*, 1994, vol. 44, no. 4, pp. 347–352.
19. Cavicchi M., Gibbs L., Whittle B.J. Inhibition of inducible nitric oxide synthase in the human intestinal epithelial cell line, DLD-1, by the inducers of heme oxygenase 1, bismuth salts, heme, and nitric oxide donors. *Gut*, 2000, no. 47, pp. 771–778.
20. Burova L.G., Yukhin Yu.M., Gerlinskaya L.A., Evstropov A.N. Issledovaniya antibakterial'nykh svoystv vismutsoderzhashchikh substansiy na osnove nanochastits [Research into antibacterial properties of bismuth containing substances on the basis of nanoparticles]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri* [Journal of Siberian Medical Sciences], 2015, no. 3, pp. 85. (In Russian).
21. Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S. Preparaty vismuta v praktike vracha [Bismuth preparations in the practice of a physician]. *Lechashchii vrach* [Consulting physician], 2016, no. 2, pp. 46–60. (In Russian).
22. Okovitnyi S.V., Ivkin D.Yu. Preparaty vismuta – farmakologicheskie osnovy klinicheskogo effekta [Bismuth preparations as pharmaceutical bases of the clinical effect]. *Lechashchii vrach* [Consulting physician], 2015, no. 10, pp. 1–7. (In Russian).
23. Shcherbakov P.L., Vartapetova E.E., Nizhevich A.A. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya vismuta trikaliya ditsitrata (de-nol) u detei [Effectiveness and safety of application of bismuth tripotassium dicitrate (de-nol) with children]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical Pharmacology and Therapy], 2005, no. 1, pp. 41–44. (In Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Донченко А.С., доктор ветеринарных наук, академик, заместитель директора

✉ **Шкиль Н.Н.**, кандидат ветеринарных наук, заведующий лабораторией; **адрес для переписки:** Россия, 630501, Новосибирская область, р.п. Краснообск, СФНЦА РАН, а/я 463; e-mail: referent@ievsvd.ru

Бурмистров В.А., кандидат химических наук, директор; e-mail: vector-vita@ngs.ru

AUTHOR INFORMATION

Donchenko A.S., Doctor of Science in Veterinary Medicine, Academician, Deputy Director

✉ **Shkil N.N.**, Candidate of Science in Veterinary Medicine, Associate Professor, Head of laboratory; **address:** PO Box 463, SFSCA RAS, Krasnoobsk, Novosibirsk Region, 630501, Russia; e-mail: referent@ievsvd.ru

Burmistrov V.A., Candidate of Science in Chemistry, Director; e-mail: vector-vita@ngs.ru

Дата поступления статьи 01.11.2018
Received by the editors 01.11.2018