



Тваринництво, ветеринарна медицина

УДК 544.02:631
© 2019

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА НА ОСНОВІ НАНОЧАСТИНОК

С.В. Дерев'янку¹, А.В. Васильченко², В.Г. Каплуненко³,
А.М. Головка⁴, М.Я. Співак⁵, М.С. Харчук⁶

¹кандидат біологічних наук

³доктор технічних наук, професор

⁴доктор ветеринарних наук, професор, академік НААН

⁵доктор біологічних наук, професор, член-кореспондент НАН України

^{1,2}Інститут сільськогосподарської мікробіології та агропромислового виробництва НААН
вул. Шевченка, 97, м. Чернігів, 14027, Україна

³ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології», вул. Васильківська, 27, м. Київ, 03022, Україна

⁴Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів
вул. Донецька, 30, м. Київ, 03151, Україна

^{5,6}Інститут мікробіології і вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України

вул. Академіка Заболотного, 154, м. Київ, 03680, Україна

e-mail: ¹biopreparat@i.ua, ²top.leader.number.1@gmail.com, ³kaplunenkov@gmail.com,

⁴anatolii.golovko@gmail.com, ⁵n.spivak@ukr.net, ⁶sithmcx@ukr.net

Надійшла 17.07.2019

Мета. Показати перспективи застосування наночастинок (НЧ) у розробці нових та удосконаленні наявних препаратів для різних галузей сільського господарства. **Методи.** Аналіз бібліографічних джерел, синтез, узагальнення. **Результати.** Вченими багатьох країн світу переконливо доведено високу ефективність використання НЧ металів і неметалів у різних галузях народного господарства, зокрема і в сільському господарстві. Показано доцільність використання НЧ різних елементів для передпосівної обробки насіння, позакореневого підживлення, захисту сільськогосподарських культур від хвороб і шкідників. Доведено перспективність їх використання при розробці імунобіологічних препаратів, діагностичних засобів і наносенсорів. Доведено перспективи використання наночастинок і нанотехнологій у кормовиробництві, тваринництві та ветеринарній медицині. Установлено, що додавання цитратів Cr, Se, Co та Zn до раціону корів упродовж першого місяця лактації сприяє зростанню дезінтоксикаційної функції печінки, поліпшує обмін Ca, P та вітаміну E. Мінеральна добавка стимулює секреторну активність молочної залози, середньодобові надої молока у корів підвищує на 3,3–7,8%. Цитрати НЧ таких елементів, як Fe, Zn, Mn, Cu та Co активніші, ніж їхні неорганічні солі. Вони впливають на показники метаболізму у крові

поросят у концентраціях у 10 разів менших за концентрації неорганічних солей. Зважаючи на значні здобутки світової нанобіології, враховуючи вагомий досвід і науковий доробок вітчизняних учених у цій галузі науки, виступаємо з пропозицією розробки Державної цільової науково-технічної програми «Нанотехнології в сільському господарстві» на 2021 – 2025 рр.
Висновки. Потреба всебічного вивчення впливу НЧ на організм тварин, сільськогосподарські культури, ґрунтові мікроорганізми, мікроорганізми кишкового тварин, патогени рослин і тварин, розробка ефективних нанопрепаратів та технологій їх застосування продиктовані часом.

Ключові слова: діагностика, нанотехнології, квантові точки, нанодобрива, хвороби, шкідники.

DOI: <https://doi.org/20.31073/agrovisnyk2019010-07>

Наночастинки (НЧ) привертають увагу вчених завдяки своїм унікальним і новим властивостям, повністю відмінним від властивостей більших частинок тих самих матеріалів та роблять НЧ придатними для застосування у багатьох галузях науки та техніки. НЧ застосовують для детекції токсинів і патогенів, діагностики та терапії хвороб, біомаркування, доставки лікарських препаратів, хімічного та біологічного аналізу, для візуалізації у нелінійній оптиці, фотовольтації, каталізі та ін. [1].

НЧ — це твердофазний об'єкт, принаймні один його вимір менший за 100 нм, включаючи штучні та біологічні НЧ, ультрадрібні частинки навколишнього середовища [2]. Тверді частинки розміром менше 1 нм зазвичай зараховують до кластерів, а більше 100 нм — до субмікронних часток. Крихітні частинки, або нанокристали напівпровідників з діаметром 2–10 нм (10–50 атомів) називають *квантовими точками* [3].

Спроектвана або виготовлена НЧ — це частинка, яку спроектовано або вироблено людиною у наномасштабі із метою використання властивостей та функцій, пов'язаних із її розмірами, має специфічний фізико-хімічний склад і структуру. Спроектвані НЧ включають частинки із гомогенним складом і структурою, композиційно та структурно гетерогенні частинки (наприклад, частинки зі структурою ядро — корона) та мультифункціональні частинки (наприклад, «розумні» НЧ, розроблені для медичної діагностики та лікування) [2].

НЧ можуть існувати у вигляді агрегатів або агрегатів — це зібрання частинок,

що утримуються разом завдяки слабким (сили Ван дер Ваальса, електростатичні взаємодії та ін.) та сильним (зв'язки, що утворюються під час спікання та ін.) силам. Зазвичай, «агломератами» називають виключно ті скупчення НЧ, які утримуються разом як слабкими, так і сильними силами. Під «агрегатами», відповідно, розуміють скупчення частинок, що утримуються разом вужчим спектром сил. Проте варто зазначити, що багато авторів не визнають різниці між цими термінами та позиціонують їх як взаємозамінні [4].

НЧ можуть мати різну форму: сферичну, трикутну, кубічну, поліедричну, веретено- і дрогоподібну та навіть у вигляді пуголовків (tadpole shape) [5].

Останнім часом провідні дослідники звернули увагу на можливість застосування нанотехнологій у сільському господарстві через перспективність зробити революцію у цій галузі діяльності людини [6, 7]. Саме використання нанотехнологій здатне забезпечити новими інструментами для підвищення врожайності сільськогосподарських культур рослин і продуктивності свійських тварин, а також для молекулярного контролю та швидкої діагностики їхніх хвороб [8].

Водночас нанодобрива, дезінфікувальні засоби, лікувальні препарати, біоматеріали, вакцини, імунобіологічні засоби тощо, до складу яких входять НЧ металів і неметалів, потребують розробки нової методології їх контролю та тестування в процесі розробки і досліджень, зокрема і виявлення ефектів цитотоксичності та генотоксичності наноматеріалів (НМ) [9].

Нині актуальним є створення нових НЧ та НМ, розробка сучасних нанотехнологій, їх всебічне вивчення у різних агроєкосистемах.

Мета досліджень — показати перспективи застосування наночастинок у розробці нових та удосконаленні наявних препаратів для різних галузей сільського господарства.

У роботі використано методи аналізу літературних джерел, синтезу та узагальнення інформації.

Нанодобрива та засоби захисту рослин. Нині у світі вже широко використовують нанорозмірні добрива пролонгованої дії [10]. В останнє десятиліття нанорозмірні добрива з'явилися і в нашій країні. Так, патентом України захищені способи застосування препаратів Аватар-1 та Аватар-2, що містять цитрато- та суццинатахелати біогенних елементів у нанорозмірній формі [11]. Наявність у препараті НЧ підтверджено трансмісійною електронною мікроскопією (рис. 1). Результати мікроскопії дають змогу стверджувати про наявність у препараті різних типів НЧ, що відрізняються за формою, розмірами, електронною щільністю, схильністю до агрегації та адсорбції, типом атомної структури. Зокрема, у препараті виявлено поодинокі НЧ правильної сферичної форми розміром до 100 нм та агрегати поліедричних НЧ розміром до 50 нм. Застосування препаратів істотно підвищує урожайність сільськогосподарських культур [12].

Так, передпосівна обробка насіння пшениці озимої композиційним мікроелементним

препаратом Аватар-2 сприяла підвищенню урожайності на 36,4% [11].

Показано, що НЧ Fe, Zn, Mn, Ag та Cu позитивно впливають на ріст і розвиток пшениці озимої, підвищують її врожайність на 20–25% [13].

Крім препарату Аватар-2, в Україні створено та запатентовано низку препаратів на основі НЧ для застосування у різних сферах рослинництва, зокрема: засіб для кореневого підживлення сільськогосподарських культур [14], композиція для підвищення азотфіксації в рослинництві [15], засіб для захисту картоплі від хвороб і колорадського жука [16].

Високу біологічну активність НЧ, що входять до складу цих препаратів, підтверджено фундаментальними дослідженнями вітчизняних і зарубіжних учених.

Бактерицидні, фунгіцидні та віруліцидні властивості наночастинок. Застосування органічних антибактеріальних агентів має істотні обмеження. Тому із розвитком нанотехнології та виявленням антибактеріальних властивостей НЧ та інших НМ вони привернули увагу дослідників як потенційні антибактеріальні агенти.

Зважаючи на те, що НЧ є ізольованими твердофазними об'єктами та складаються, зазвичай, із неорганічних речовин або із органічних високомолекулярних полімерів, їхня деградація бактеріальними клітинами є утрудненою. Досі не описано випадків появи у штамів бактерій резистентності до НЧ та інших матеріалів [17], що пояснює високий рівень їхньої антибактеріальної активності. Ці властивості роблять НЧ та інші НМ надзвичайно перспективними для застосування як антибактеріальних агентів у ветеринарній медицині, рослинництві та інших галузях сільського господарства. Показана висока біологічна сумісність різних НЧ [18–20].

Багато дослідників вивчали антибактеріальні властивості НЧ CuO, у результаті чого було підтверджено їхню активність щодо низки бактерій, серед яких *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella* sp., *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Shigella flexneri*, *Salmonella paratyphi*, *S. typhimurium* та *S. choleraesuis* [21–24]. Установлено, що антибактеріальна

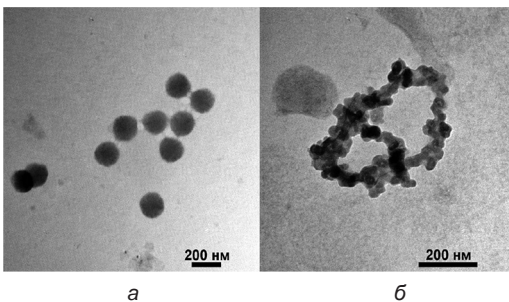


Рис. 1. Електронні мікрофотографії наночастинок (НЧ), які входять до складу препарату Аватар-2: а — поодинокі сферичні НЧ; б — агреговані поліедричні НЧ (автори: С.В. Дерев'яно, А.В. Васильченко, В.Г. Каплуненко, А.М. Голово, М.Я. Співак, М.С. Харчук)

активність НЧ CuO залежить від їхнього розміру [23].

Загалом, є повідомлення про антибактеріальні властивості НЧ багатьох речовин: CaO , MgO , SiO_2 , ZnO , елементарного Si , Ag , Au , нанокompatитів ZnO—MgO , Ag—SiO_2 , Au—SiO_2 та ін. [25–32].

Поверхневі агенти і ліганди (поліаліламіни гідрохлорид) здатні значно підвищувати активність НЧ [33].

Антисептичні препарати, основними діючими речовинами яких є НЧ, мають сильні віруліцидні, бактерицидні та фунгіцидні властивості. Важливою особливістю таких препаратів є те, що вони активні проти надзвичайно широкого спектра патогенів, зокрема найстійкіших (метицилін-резистентного золотистого стафілокока, резистентної до свинцю синьогнійної палички, чорного аспергіла та представників роду кандіда) [21, 34]. Іншою важливою особливістю є те, що такі препарати не індують у мікроорганізмів розвиток набутої резистентності. У доступній нам науково-патентній базі не знайдено жодних даних про випадки резистентності мікроорганізмів до НЧ.

Зокрема, вітчизняними вченими розроблений та запатентований дезінфікувальний засіб, що містить воду, НЧ Ag і Cu , їх оксидів і гідроксидів. Він вирізняється тим, що додатково містить карбоксилат Ag і Cu . Наявність у складі НЧ Cu та карбоксилатів посилює антисептичні властивості НЧ Ag і призводить до формування синергічного ефекту [35].

Завдяки високій біосумісності НЧ таких елементів, як Cu та Ag знайшли використання у складі ранозагоювальних мазей [36–38]. Перспективні для використання у цій сфері є також НЧ Se , адже їхні біологічні властивості також поєднують антимікробну активність із високою біосумісністю.

Застосування ліпосом, що містять у своїй порожнині водний розчин карбоксилатів біогенних металів, забезпечує підвищення ефективності композиції, що у результаті призводить до можливості зниження концентрації діючої речовини завдяки високій засвоюваності останньої [39].

Вірусні інфекції є однією з основних проблем гуманної, ветеринарної медицини та сільського господарства. Хімічно

синтезовані противірусні препарати мають несприятливі побічні ефекти, пов'язані з ускладненнями здоров'я. Виникнення нових інфекційних захворювань і збільшення резистентних до лікарських препаратів вірусів потребує найефективніших і нових терапевтичних агентів.

Установлено, що НЧ деяких речовин мають низьку токсичність щодо ліній культур клітин [40–43]. Завдяки своїм унікальним фізико-хімічним властивостям НЧ привернули увагу вчених як потенційно високо-ефективні противірусні агенти. Показано, що НЧ можуть проникати всередину заражених клітин і взаємодіяти із вірусним геномом, блокувати клітинні та вірусні чинники, що забезпечують реплікацію вірусів [44]. НЧ можуть блокувати доступ полімеразам, унеможливаючи, таким чином, реплікацію та транскрипцію вірусного геному [45]. Є підстави вважати, що НЧ зв'язуються з гліколіпідами суперкапсидів складних вірусів [46]. Виявлено, що НЧ можуть блокувати приєднання віріонів до чутливих клітин. У ході дослідження антивірусної активності НЧ Ag установлено, що їх часто поглинають клітини дослідної культури завдяки ендоцитозу [46].

Доведено високу антивірусну активність НЧ різних речовин. Найбільшу увагу дослідники приділяють НЧ Au та Ag , хоч виявлено також антивірусну активність НЧ CuI , CuO , SeO_2 , елементарного Se^0 , Au/CuS ядро/корона наночастинок [47–56].

Нами встановлено антивірусні властивості НЧ Ce , Ti , Ni , композиції НЧ S та I щодо тешовірусів [57]. Також досліджено механізми антивірусної дії НЧ. Доведено можливість адсорбції НЧ на поверхні пікорнавірусів і показано зміну морфології вірусних капсидів за дії НЧ (рис. 2).

Установлено, що НЧ SeO_2 мають високу антивірусну та імуностимулювальну активність, що відкриває перспективи розробки на його основі нанокompatицій, здатних активувати системи клітинного та гуморального імунного захисту, профілактики і терапії вірусних хвороб [58].

Слід зазначити, що активність НЧ щодо фітовірусів вивчено вкрай недостатньо. Показана антивірусна активність НЧ Ag , отриманих біосинтетичним способом щодо вірусу жовтої мозаїки квасолі [59]. Повідомляється,

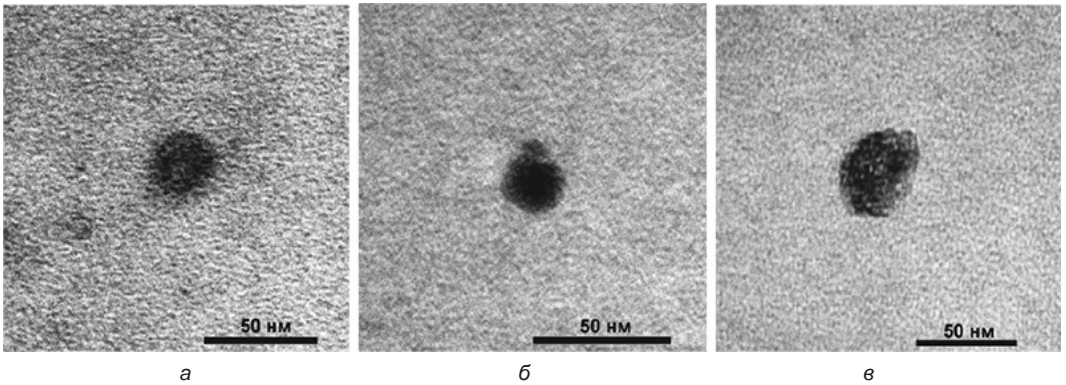


Рис. 2. Віріон штаму *Teschovirus A Дніпровський 32*: а — нативний вірус; б — на поверхні віріону адсорбована наночастинка Се; в — зміна морфології віріону за наявності наночастинок Се (автори: С.В. Дерев'яноко, А.В. Васильченко, В.Г. Каплуненко, А.М. Головка, М.Я. Співак, М.С. Харчук)

що обробка рослин НЧ через 24 год після інюкуляції запобігає розвитку симптомів вірусу. У доступній науково-патентній базі нами не знайдено даних про антивірусну активність НМ щодо інших фітовірусів. Тому пошук НМ із антивірусною активністю відносно фітовірусів і розробка на їх основі антивірусних препаратів є актуальними.

Враховуючи унікальні фізико-хімічні та біологічні властивості НЧ і НМ, скринінг на наявність у них антимікробної, антифунгальної та антивірусної дій має безперечну наукову новизну та вагоме практичне значення.

Нанотехнології у розробці діагностичних та імунобіологічних препаратів. У боротьбі з хворобами сільськогосподарських тварин та зі шкідниками культур рослин велике значення має проведення своєчасної якісної діагностики. Перспективним є застосування у сільському господарстві наносенсорів (НС). Використання НС у поєднанні із глобальною системою позиціонування дасть змогу виявляти шкідників сільськогосподарських культур і стресові чинники, наприклад посуху. НС, внесені у полі, можуть виявляти наявність фітовірусів і рівень поживних речовин у ґрунті [60].

Розроблені також НС, що специфічно реагують на ауксини [61]. Ці сенсори є новим кроком до вивчення механізмів усмокування та транспорту ауксинів кореневою системою, пристосування рослин до навколишнього середовища та ін.

Застосування НС дасть змогу ефективніше управляти ресурсами, здійснюючи моніторинг водного статусу посівів і надходження поживних речовин у часовому та просторовому масштабах [62, 63]. Для розробки НС часто використовують квантові точки (рис. 3).

Системи доставки імунобіологічних препаратів, нові техніки у молекулярній біології та цитології, нові діагностичні засоби та нові препарати для захисту від хвороб — це лише деякі приклади перспектив застосування нанотехнологій у сільському господарстві.

Упродовж більш ніж двох століть вакцини знаходяться на передовому рубежі охорони здоров'я людини та тварин. Одним з викликів у розробці ефективних систем є потреба в ефективному та безпечному ад'юванті, який би індукував сильну адаптивну імунну відповідь. Упродовж останніх двох десятиліть НМ привернули увагу як потенційні агенти для доставки антигену та ад'юванти.

У досліджах на мишах показано, що у складі вакцин проти вірусу герпесу типу 2 та вірусу Епштейн-Барр НЧ $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ефективніші, ніж традиційні ад'юванти [64]. Вони не спричиняють або спричиняють лише незначне запалення у місці введення, індукують високі титри імуноглобуліну G2a (IgG2a) та нейтралізуючих антитіл, підвищують відсоток резистентності до вірусу герпесу типу 2. Додаткові переваги включають незначну IgE відповідь, що є важливою перевагою порівняно із традиційними ад'ювантами, та той

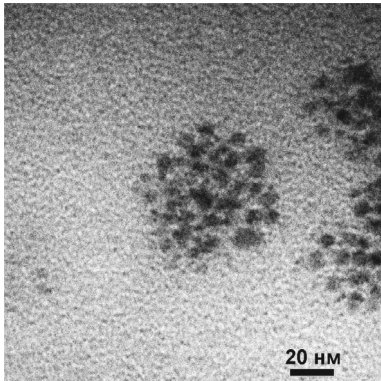


Рис. 3. Електронна мікрофотографія квантових точок CdSe (автори: С.В. Дерев'яно, А.В. Васильченко, В.Г. Каплуненко, А.М. Голловко, М.Я. Співак, М.С. Харчук)

факт, що $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ є природним складником організму людини та тварин.

Розроблено систему доставки, що складається із хітозанового ядра, до якого адсорбований поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg) та вкритий альгінатом Na [65]. Введення мишам вкритих HBsAg наночастинок індукує високий титр анти-HBsAg IgG ($2271 \pm 120 \text{ mIU/cm}^3$) зі значною часткою антитіл типу Th2. Хоча не виявлено значної різниці у антиген-специфічній проліферації спленоцитів, секреції IFN- γ та IL-4, порівняно із контрольною групою. Введення вкритих антигеном НЧ разом із імунопотенціатором CpG ODN 1826 зумовлює зростання співвідношення IgG2a/IgG1 від 0,1 до 1,0 та продукування IFN- γ спленоцитами [65].

Виявлено, що за оральної вакцинації вбудовування антигенів у НЧ захищає антигени від деградації та посилює всмоктування М-клітинами епітелію кишечнику (Bram Slütter, 2009). Так, у дослідях *in vitro* НЧ N-триметилхітозану є ад'ювантами, посилюючи зв'язування антигену із дендритними клітинами [66].

Привертають увагу як ефективний ад'ювант мезопорові НЧ Si. Доведено, що за імунізації мишей бактеріальним рекомбінантним білком Int β та білками отрути змії (*Mircurus ibibosoa*) мезопорові НЧ Si виявляються ефективнішими ад'ювантами, ніж традиційний $\text{Si}(\text{OH})_4$ [67]. Ці результати підтверджено іншими дослідниками [68].

Отже, багатьма дослідженнями доведено, що НМ є ефективнішими ад'ювантами, ніж традиційні аналоги. Такі НМ, як НЧ $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, хітозану та Si не тільки поліпшують зв'язування антигенів клітинами імунної системи та індукують значно більший титр імуноглобулінів, ніж традиційні ад'юванти, а й біосумісні та нетоксичні. Тому НМ є надзвичайно перспективними для використання як ад'юванти. Їхню ефективність багаторазово підтверджено на тваринних моделях, отже, нанoad'юванти перспективні для застосування у тваринництві.

Враховуючи високу ефективність нанoad'ювантів і велике значення тваринництва для країни, розробка та виробництво імунобіологічних препаратів з використанням нанотехнологій можуть стати важливим напрямом вітчизняної економіки.

Перспективи застосування наночастинок у тваринництві. Інтенсивно вивчається вплив НЧ на життєві процеси та товарні показники сільськогосподарських тварин. Виявлено, що вплив наноаквахелатів таких елементів, як Se, Cr та Fe відрізняється від впливу інших сполук цих елементів. Зокрема, у складі наноаквахелатів ці елементи характеризуються підвищеною фізіологічною активністю та інтенсивно всмоктуються у травному тракті [69].

Установлено, що додавання цитратів Cr, Se, Co та Zn до раціону корів упродовж першого місяця лактації сприяє зростанню дезінтоксикаційної функції печінки, поліпшує обмін Ca, P та вітаміну E. Мінеральна добавка стимулює секреторну активність молочної залози, середньодобові надой молока у корів підвищує на 3,3—7,8% [69].

Цитрати НЧ таких елементів, як Fe, Zn, Mn, Cu та Co активніші, ніж їхні неорганічні солі. Вони впливають на показники метаболізму у крові поросят у концентраціях у 10 разів менших, за концентрації неорганічних солей. Зокрема, вживання наноцитратів цих елементів підвищує антиоксидантну ензиматичну активність еритроцитів, уміст загального білка, гемоглобіну, кількість еритроцитів.

За умов комплексного застосування наноцитратів Fe, Zn, Mn, Cu, Co у годівлі поросят посилюється адаптаційна здатність їхнього організму у період відлучення від свиноматок, зумовлене стимуляцією функціональної

активності антиоксидантних систем, резистентності та підвищення стійкості тварин до захворювань.

Розроблено спосіб профілактики ферум-дефіцитної анемії поросят, який полягає у введенні тварині препарату, що містить цитрат Fe, отриманий з використанням нанотехнологій [70].

Запропоновано спосіб нанокорекції мікроелементного складу кормів для тварин, який полягає в введенні до складу кормів НЧ Zn, Mg, Mn, Fe, Cu, Co, Mo, Se, B або I, отриманих

ерозійно-вибуховим диспергуванням гранул відповідних елементів [71].

Доведено, що CeO_2 у формі НЧ може бути ефективним для підвищення продуктивності птахівництва. Його застосування сприяє підвищенню приросту живої маси тіла птиці, прискорює розвиток і початок несучості, а також зменшує витрати кормів на одиницю приросту живої маси тіла [72].

У досліджах на великій рогатій худобі виявлено стимулювальний вплив цитратів НЧ Cr, Se, Cu, Co, Fe, Zn та Ge [73].

Висновки

Виявлено високу ефективність використання НЧ металів та неметалів у різних галузях сільського господарства. Доведено доцільність використання НЧ різних елементів для передпосівної обробки насіння, позакореневого підживлення, захисту сільськогосподарських культур від хвороб і шкідників. Доведено перспективність використання НЧ при розробці імунобіологічних препаратів, діагностичних засобів і НС. Показано перспективи використання НЧ і нанотехнологій у кормовиробництві, тваринництві та ветеринарній медицині.

Зважаючи на значні здобутки світової нанобіології та враховуючи вагомий досвід і науковий доробок вітчизняних учених у цій галузі науки, виступаємо з пропозицією

розробки Державної цільової науково-технічної програми «Нанотехнології в сільському господарстві» на 2021–2025 рр. Потреба всебічного вивчення впливу НЧ на організм тварин, сільськогосподарські культури, мікроорганізми ґрунту та кишечнику тварин, патогени рослин і тварин, розробка ефективних нанопрепаратів та технологій їх застосування продиктовані часом.

Розробка препаратів на основі НЧ і технологій їх застосування у різних галузях сільського господарства з метою підвищення реалізації аграрного потенціалу держави є надзвичайно актуальним завданням, що має вагоме наукове та практичне значення.

Деревянко С.В.¹, Васильченко А.В.², Каплуненко В.Г.³, Головка А.Н.⁴, Спивак Н.Я.⁵, Харчук М.С.⁶

¹ Інститут сільськогосподарської мікробіології і агропромислового виробництва НААН, ул. Шевченко, 97, г. Чернігов, 14027, Україна, ² ОО «Наноматеріали і нанотехнології», ул. Васильківська, 27, г. Київ, 03022, Україна, ³ Государственный научно-контрольный институт биотехнологии и штаммов микроорганизмов, ул. Донецкая, 30, г. Киев, 03151, Україна, ⁴ Інститут мікробіології і вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України, ул. Академіка Заболотного, 154, г. Київ, 03680, Україна; e-mail: ¹biopreparat@i.ua, ²top.leader.number.1@gmail.com, ³kaplunenkov@gmail.com, ⁴admin@biocontrol.com.ua, ⁵n.spivak@ukr.net, ⁶sithmccx@ukr.net

Перспективы разработки препаратов для сельского хозяйства на основе наночастиц

Цель. Показать перспективы применения наночастиц (НЧ) в разработке новых и совершенствовании существующих препаратов для различных отраслей сельского хозяйства. **Методы.** Анализ библиографических источников, синтез, обобщение. **Результаты.** Учеными многих стран мира убедительно доказана высокая эффективность использования НЧ металлов и неметаллов в различных отраслях народного хозяйства, в том числе и в сельском хозяйстве. Показана целесообразность использования НЧ различных элементов для предпосевной обработки семян, внекорневой подкормки, защиты сельскохозяйственных культур от болезней и вредителей. Доказана перспективность их

использования при разработке иммунобиологических препаратов, диагностических средств и наносенсоров. Показаны перспективы использования наночастиц и нанотехнологий в кормопроизводстве, животноводстве и ветеринарной медицине. Установлено, что добавление цитратов Cr, Se, Co и Zn к рациону коров на протяжении первого месяца лактации способствует повышению дезинтоксикационной функции печени, улучшает обмен Ca, P и витамина E. Минеральная добавка стимулирует секреторную активность молочной железы, среднесуточные удои молока у коров повышает на 3,3–7,8%. Цитраты НЧ таких элементов, как Fe, Zn, Mn, Cu и Co более активные, чем их неорганические соли. Они влияют на показатели метаболизма в крови поросят в концентрациях в 10 раз меньших, чем концентрации неорганических солей. Учитывая значительные достижения мировой нанобиологии, весомый опыт и научный потенциал отечественных ученых в этой области науки, выступаем с предложением разработки Государственной целевой научно-технической программы «Нанотехнологии в сельском хозяйстве» на 2021–2025 гг. **Выводы.** Необходимость всестороннего изучения влияния НЧ на организм животных, сельскохозяйственные культуры, микроорганизмы почвы и кишечника животных, патогены растений и животных, разработка эффективных нанопрепаратов и технологий их применения продиктованы временем.

Ключевые слова: диагностика, нанотехнологии, квантовые точки, нанодобрения, болезни, вредители.

DOI: <https://doi.org/20.31073/agrovisnyk201910-07>

Derevianko S.¹, Vasylichenko A.², Kaplunenko V.³, Holovko A.⁴, Spivak M.⁵, Kharchuk M.⁶

^{1, 2}Institute of Agricultural Microbiology and Agro-Industrial Production of NAAS, 97 Shevchenko Str., Chernihiv, 14027, Ukraine, ³LTD «Nanomaterials and nanotechnologies», 27 Vasylykivska Str., Kyiv, 03022, Ukraine, ⁴State Scientific and Control Institute of Biotechnology and strains of microorganisms, 30 Donetska Str., Kyiv, 03151, Ukraine, ^{5, 6}Institute of Microbiology and Virology named after DK Zabolotnogo National Academy of Sciences of Ukraine, 154 Akademika Zabolotnoho Str., Kyiv,

03680, Ukraine; e-mail: ¹biopreparat@i.ua, ²top.leader.number.1@gmail.com, ³kaplunenko@gmail.com, ⁴admin@biocontrol.com.ua, ⁵n.spivak@ukr.net, ⁶sithmcx@ukr.net

Perspectives of development of preparations for agriculture on the basis of nano-particles

The purpose. To show perspectives of application of nano-particles in development of new and perfecting of existing preparations for various branches of an agriculture. **Methods.** Analysis of bibliographic sources, synthesis, generalization. **Results.** Scientists of many countries of the world convincingly prove high performance of use of nano-particles of metals and non-metals in various branches of national economy, including agriculture. The expediency of use of nano-particles of different elements for presowing treatment of seeds, foliar top dressing, protection of crops against diseases and pests is shown. Perspectives of their use are proved by development of immunobiological preparations, diagnostic aids, and nano-sensors. Perspectives of use of nano-particles and nano-techniques in forage industry, animal husbandry and veterinary medicine are shown. Despite of significant reaching of world nano-biology and considering weighable experience and scientific potential of domestic scientists in this sphere of science, the authors propose development of the State target scientific and technical program «Nano-techniques in agriculture» for 2021-2025. **Conclusions.** Necessity of comprehensive study of influence of nano-particles on an organism of animals, crops, microorganisms of soil and intestine of animals, pathogens of plants and animals, development of efficient nano-preparations and techniques of their application is dictated by the time. High performance of use of nano-particles (NP) of metals and non-metals in various branches of agriculture is determined. The expediency of use of NP of different elements for presowing treatment of seeds, foliar top dressing, protection of crops against diseases and pests is proved. Perspectives of use of NP are proved by development of immune-biological preparations, diagnostic methods and nano-sensors. Perspectives of use of NP and nano-techniques in forage industry, animal husbandry and veterinary medicine are shown.

Key words: diagnosis, nano-techniques, quantum points, nano-fertilizers, diseases, pests.

DOI: <https://doi.org/20.31073/agrovisnyk201910-07>

Бібліографія

1. Salata O.V. Applications of nanoparticles in biology and medicine. *J. of nanobiotechnology*. 2004. № 1. P. 3. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-2-3>

2. Boholm M., Arvidsson R. A definition framework for the terms nanomaterial and nanoparticle. *NanoEthics*. 2016. № 1. P. 25–40. <https://doi.org/10.1007/s11569-015-0249-7>

3. Hardman R. A toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors. *Environmental health perspectives*. 2005. № 2. P. 165–172. <https://doi.org/10.1289/ehp.8284>

4. Oberdörster G., Maynard A., Donaldson K. et al. Principles for characterizing the potential human

health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Particle and fibre toxicology*. 2005. № 1. P. 1–35. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-2-8>

5. Wang Z.L., Feng X. Polyhedral shapes of CeO₂ nanoparticles. *The J. of Physical Chemistry B*. 2003. № 49. P. 13563–13566. <https://doi.org/10.1021/jp036815m>

6. Sabir S., Arshad M., Chaudhari S.K. Zinc oxide nanoparticles for revolutionizing agriculture: synthesis and applications. *The Scientific World Journal*. 2014. № 11. P. 1–8. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/925494>

7. Prasad R., Kumar V., Prasad K.S. Nanotechnology in sustainable agriculture: present concerns and future aspects. *African Journal of Biotechnology*. 2014. № 6. P. 705–713. <http://dx.doi.org/10.5897/AJBX2013.13554>

8. Tarafdar J.C., Sharma S., Raliya R. Nanotechnology: Interdisciplinary science of applications. *African J. of Biotechnology*. 2013. № 3. P. 219–226. <http://dx.doi.org/10.5897/AJB12.2481>

9. Клестова З.С., Головка А.М. Нанотехнології та біоризики. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин НААН і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*. 2014. № 2–3. С. 329–339.

10. DeRosa M.C., Monreal C., Walsh R.P. Nanotechnology in fertilizers *Nature nanotechnology*. 2010. № 2. P. 91. <https://doi.org/10.1038/nnano.2010.2>

11. Пат. № 116440 Україна, МПК (2017.01) C05F 11/00. Спосіб застосування композиційних мікроелементних препаратів. О.Є. Давидова, П.Г. Дульнев, М.Д. Аксilenко, В.Г. Каплуненко; заявник і патентовласник Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України. № у 201610941; заявл. 31.10.2016; опубл. 25.05.2017; № 10.

12. Давидова О.Є., Каплуненко В.Г., Аксilenко М.Д. та ін. Ефективність застосування нових мікроелементних комплексів при вирощуванні пшениці озимої. *Фізіологія рослин і генетики*. 2015. № 3. С. 212–223.

13. Франтійчук В.В., Коваленко М.С., Гончар Л.М. та ін. Вплив неіонного колоїдного розчину наночасток металів на ріст і розвиток озимої пшениці. *Збірник наукових праць Інституту біоенергетичних культур і цукрових буряків НААН*. 2012. № 14. С. 119–123.

14. Пат. № 56328 Україна, МПК (2011.01), C05D 9/00, C05G 1/00, A01N 25/00, A01N 59/00, B82B 3/00. Засіб для позакореневого підживлення сільськогосподарських культур. М.В. Косінов, В.Г. Каплуненко, заявник і патентовласник М.В. Косінов, В.Г. Каплуненко. № у 201007659; заявл. 18.06.2010. опубл. 10.01.2011. №1.

15. Пат. № 103414 Україна, МПК (2015.01), C05D 9/02 (2006.01), C05G 3/00, A01N 37/44 (2006.01), A01N 59/00. Композиція для підвищення ефективності азотофіксації в рослинництві. В.Г. Каплуненко, В.А. Дімчев; заявник і патентовласник

В.Г. Каплуненко, В.А. Дімчев. № у 2015 07272; заявл. 20.07.2015. опубл. 10.12.2015. № 23.

16. Пат. № 67051 Україна, МПК (2011.01), A01G 1/00, A01N 59/20 (200.01), A01N 59/06 (2006.01). Засіб для захисту картоплі від хвороб і колорадського жука. В.Г. Каплуненко, М.В. Косінов, О.С. Адамчук. № у 201109532; заявл. 29.07.2011; опубл. 25.01.2012. № 2.

17. Pelgriff R.Y., Friedman A.J. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance. *Advanced drug delivery reviews*. 2013. Т. 65. № 13–14. P. 1803–1815. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.07.011>

18. Guo L., Huang K., Liu H. Biocompatibility selenium nanoparticles with an intrinsic oxidase-like activity. *J. of Nanoparticle Research*. 2016. Т. 18. № 3. P. 74. <https://doi.org/10.1007/s11051-016-3357-6>

19. Shankar S., Jaiswal L., Aparna R.S.L., Prasad R.G.S.V. Synthesis, characterization, in vitro biocompatibility, and antimicrobial activity of gold, silver and gold silver alloy nanoparticles prepared from Lansium domesticum fruit peel extract. *Materials Letters*. 2014. Т. 137. P. 75–78. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2014.08.122>

20. Venkatakrishnan S., Veerappan G., Elamparuthi E., Veerappan A. Aerobic synthesis of biocompatible copper nanoparticles: promising antibacterial agent and catalyst for nitroaromatic reduction and C–N cross coupling reaction. *RSC Advances*. 2014. № 29. P. 15003–15006. <https://doi.org/10.1039/C4RA01126K>

21. Usman M.S., El Zowalaty M.E., Shameli K. et al. Synthesis, characterization, and antimicrobial properties of copper nanoparticles. *International j. of nanomedicine*. 2013. V. 8. P. 4467. <https://doi.org/10.2147/IJN.S50837>

22. Mahapatra O., Bhagat M., Gopalakrishnan C., Arunachalam K.D. Ultrafine dispersed CuO nanoparticles and their antibacterial activity. *J. of Experimental Nanoscience*. 2008. № 3. P. 185–193. <https://doi.org/10.1080/17458080802395460>

23. Azam A., Ahmed A.S., Oves M. et al. Size-dependent antimicrobial properties of CuO nanoparticles against Gram-positive and-negative bacterial strains. *International J. of Nanomedicine*. 2012. V. 7. P. 3527. <https://doi.org/10.2147/IJN.S29020>

24. Ahamed M., Alhadlaq H.A., Khan M.A. et al. Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of copper oxide nanoparticles. *J. of Nanomaterials*. 2014. P. 1–4. <https://doi.org/10.1155/2014/637858>

25. Yamamoto O., Ohira T., Alvarez K., Fukuda M. Antibacterial characteristics of CaCO₃–MgO composites. *Materials Science and Engineering: B*. 2010. 1–3. P. 208–212. <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2009.12.007>

26. Jin T., He Y. Antibacterial activities of magnesium oxide (MgO) nanoparticles against foodborne pathogens. *J. of Nanoparticle Research*. 2011. № 12. P. 6877–6885. <https://doi.org/10.1007/s11051-011-0595-5>

27. Leung Y.H., Ng A.M., Xu X. et al. Mechanisms of antibacterial activity of MgO: non-ROS mediated

toxicity of MgO nanoparticles towards *Escherichia coli*. *Small*. 2014. № 6. P. 1171–1183. <https://doi.org/10.1002/sml.201302434>

28. Vidic J., Stankic S., Haque F. et al. Selective antibacterial effects of mixed ZnMgO nanoparticles. *J. of Nanoparticle Research*. 2013. № 5. P. 1595. <https://doi.org/10.1007/s11051-013-1595-4>

29. Sawai J., Kojima H., Igarashi H. et al. Antibacterial characteristics of magnesium oxide powder. *World J. of Microbiology and Biotechnology*. 2000. № 2. P. 187–194. <https://doi.org/10.1023/A:1008916209784>

30. Dhapte V., Kadam S., Pokharkar V. et al. Versatile SiO₂ nanoparticles@polymer composites with pragmatic properties. *ISRN Inorganic Chemistry*. 2014. P. 1–8. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/170919>

31. Cousins B.G., Allison H.E., Doherty P.J. et al. Effects of a nanoparticulate silica substrate on cell attachment of *Candida albicans*. *Journal of applied microbiology*. 2007. V. 102. № 3. P. 757–765. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.03124.x>

32. Egger S., Lehmann R.P., Height M.J. et al. Antimicrobial properties of a novel silver-silica nanocomposite material. *Applied and environmental microbiology*. 2009. № 9. P. 2973–2976.

33. Kundu S., Liang H. Polyelectrolyte-mediated non-micellar synthesis of monodispersed 'aggregates' of gold nanoparticles using a microwave approach. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2008. № 2–3. P. 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2008.07.043>

34. Kunkalekar R.K., Naik M.M., Dubey S.K., Salker A.V. Antibacterial activity of silver-doped manganese dioxide nanoparticles on multidrug-resistant bacteria. *J. of Chemical Technology & Biotechnology*. 2013. № 5. P. 873–877. <https://doi.org/10.1002/jctb.3915>

35. Пат. № 46624 Україна, МПК (2009), C02F 1/50, B22F 9/16/дезінфікуючий засіб «шумерське срібло». М.В. Косінов, В.Г. Каплуненко. № у 200908031; заявл. 30.07.2009; опубл. 25.12.2009. № 24.

36. Пат. № 69702 Україна, МПК, А61К 9/06 (2006.01), А61К 33/38 (2006.01) антимікробний засіб у формі мазі для лікування ранових та опікових поверхонь. С.В. Білоус, В.Ф. Марієвський, Т.Г. Калинюк, І.С. Чекман, Н.М. Кролевецька, Н.М. Рубан. Заявники та патентовласники: С.В. Білоус, В.Ф. Марієвський, Т.Г. Калинюк, І.С. Чекман, Н.М. Кролевецька, Н.М. Рубан. № у 2011 12500; заявл. 25.10.2011; опубл. 10.05.2012. № 9.

37. Rigo C., Ferroni L., Tocco I. et al. Active silver nanoparticles for wound healing. *International j. of molecular sciences*. 2013. № 3. P. 4817–4840. <https://doi.org/10.3390/ijms14034817>

38. Rakhmetova A.A., Alekseeva T.P., Bogoslovskaya O.A. et al. Wound-healing properties of copper nanoparticles as a function of physicochemical parameters. *Nanotechnologies in Russia*. 2010. № 3–4. P. 271–276. <https://doi.org/10.1134/S199507801003016X>

39. Пат. № 54721 Україна, МПК (2009), А61К

9/127, А61К 9/28, А23L 1/30. Липосомальна композиція мікроелементів. М.В. Косінов, В.Г. Каплуненко. Заявники і патентовласники: М.В. Косінов, В.Г. Каплуненко. № у 201004507; заявл. 19.04.2010; опубл. 25.11.2010. № 22.

40. Feng Q.L., Wu J., Chen G.Q. et al. A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J. of biomedical materials research*. 2000. № 4. P. 662–668. [https://doi.org/10.1002/1097-4636\(20001215\)52:4%3C662::AID-JBM10%3E3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-4636(20001215)52:4%3C662::AID-JBM10%3E3.0.CO;2-3)

41. Kim J., Kwon S. Antimicrobial effect of silver-impregnated cellulose: potential for antimicrobial therapy. *J. of biological engineering*. 2009. № 1. P. 20. <https://doi.org/10.1186/1754-1611-3-20>

42. Ling D., Hyeon T. Chemical design of biocompatible iron oxide nanoparticles for medical applications. *Small*. 2013. V. 9. P. 1450–1466. <https://doi.org/10.1002/sml.201202111>

43. Fellahi O., Sarma R.K., Das M.R. et al. The antimicrobial effect of silicon nanowires decorated with silver and copper nanoparticles. *Nanotechnology*. 2013. V. 24. № 49. P. 495101. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/24/49/495101>

44. Galdiero S., Falanga A., Vitiello M. et al. Silver nanoparticles as potential antiviral agents. *Molecules*. 2011. № 10. P. 8894–8918. <https://doi.org/10.3390/molecules16108894>

45. Baram-Pinto D., Shukla S., Perkas N. et al. Inhibition of herpes simplex virus type 1 infection by silver nanoparticles capped with mercaptoethane sulfonate. *Bioconjugate chemistry*. 2009. № 8. P. 1497–1502. <https://doi.org/10.1021/bc900215b>

46. Elechiguerra J.L., Burt J.L., Morones J.R. et al. Interaction of silver nanoparticles with HIV-1. *J. of nanobiotechnology*. 2005. № 1. P. 6. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-3-6>

47. Shionoiri N., Sato T., Fujimori Y. et al. Investigation of the antiviral properties of copper iodide nanoparticles against feline calicivirus. *J. of bioscience and bioengineering*. 2012. № 5. P. 580–586. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2011.12.006>

48. Borkow G., Gabbay J. Putting copper into action: copper-impregnated products with potent biocidal activities. *The FASEB j.* 2004. № 14. P. 1728–1730. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2029fje>

49. Ingle A.P., Duran N., Rai M. Bioactivity, mechanism of action, and cytotoxicity of copper-based nanoparticles: a review. *Applied microbiology and biotechnology*. 2014. № 3. P. 1001–1009. <https://doi.org/10.1007/s00253-013-5422-8>

50. Ramya S., Shanmugasundaram T., Balagurunathan R. Biomedical potential of actinobacterially synthesized selenium nanoparticles with special reference to anti-biofilm, anti-oxidant, wound healing, cytotoxic and anti-viral activities. *J. of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015. V. 32. P. 30–39. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.05.005>

51. Li Y., Lin Z., Guo M. et al. Inhibitory activity of selenium nanoparticles functionalized with

- oseltamivir on H1N1 influenza virus. *International J. of nanomedicine*. 2017. V. 12. P. 5733. <https://doi.org/10.2147/IJN.S140939>
52. Liga M.V., Bryant E.L., Colvin V.L., Li Q. Virus inactivation by silver doped titanium dioxide nanoparticles for drinking water treatment. *Water research*. 2011. № 2. P. 535–544. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.09.012>
53. Broglie J.J., Alston B., Yang C. et al. Antiviral activity of gold/copper sulfide core/shell nanoparticles against human norovirus virus-like particles. *PLoS one*. 2015. № 10. P. e0141050. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141050>
54. Park H.H., Park S., Ko G., Woo K. Magnetic hybrid colloids decorated with Ag nanoparticles bite away bacteria and chemisorb viruses. *J. of Materials Chemistry B*. 2013. № 21. P. 2701–2709. <https://doi.org/10.1039/C3TB20311E>
55. Sankarakumar N., Tong Y.W. Preventing viral infections with polymeric virus catchers: a novel nanotechnological approach to anti-viral therapy. *J. of Materials Chemistry B*. 2013. № 15. P. 2031–2037. <https://doi.org/10.1039/C3TB00009E>
56. Bromberg L., Bromberg D.J., Hatton T.A. et al. Antiviral properties of polymeric aziridine-and biguanide-modified core — shell magnetic nanoparticles. *Langmuir*. 2012. № 9. P. 4548–4558. <https://doi.org/10.1021/la205127x>
57. Антивірусні властивості наночастинок: тези доповідей XV з'їзду мікробіологів України ім. С.М. Виноградського 11–15 вересня 2017 р.: С.В. Дерев'яно, Л.М. Решотько, О.О. Дмитрук та ін. Одеса. С. 313.
58. Shydlovska O., Kharchenko E., Osenniy I. et al. Наночастинок діоксиду церію — ефективний антивірусний засіб та ад'ювант біологічно-активних молекул. *ScienceRise: Biological Science*. 2018. № 1 (10). P. 26–30. <https://doi.org/10.15587/2519-8025.2018.124686>
59. Elbeshehy E.K., Elazazy A.M., Aggelis G. Silver nanoparticles synthesis mediated by new isolates of *Bacillus* spp., nanoparticle characterization and their activity against Bean Yellow Mosaic Virus and human pathogens. *Frontiers in microbiology*. 2015. V. 6. P. 453. <https://doi.org/10.1111/j.1744-7348.1996.tb05775.x>
60. Ingale A.G., Chaudhari A.N. Biogenic synthesis of nanoparticles and potential applications: an eco-friendly approach. *J. Nanomed Nanotechnol*. 2013. № 165. P. 1–7. <http://dx.doi.org/10.4172/2157-7439.1000165>
61. McLamore E.S., Diggs A., Calvo Marzal P. et al. Non-invasive quantification of endogenous root auxin transport using an integrated flux microsensor technique. *The Plant J*. 2010. № 6. P. 1004–1016. <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2010.04300.x>
62. Prasad R., Kumar V., Prasad K.S. Nanotechnology in sustainable agriculture: present concerns and future aspects. *African J. of Biotechnology*. 2014. № 6. P. 705–713. <http://dx.doi.org/10.5897/AJBX2013.1355463>
63. Kwak S.Y., Wong M.H., Lew T.T.S. et al. Nanosensor technology applied to living plant systems. *Annual Review of Analytical Chemistry*. 2017. V. 10. P. 113–140. <https://doi.org/10.1146/annurev-anchem-061516-045310>
64. He Q., Mitchell A.R., Johnson S.L. et al. Calcium phosphate nanoparticle adjuvant. *Clin. Diagn. Lab. Immunol*. 2000. № 6. P. 899–903. <https://doi.org/10.1128/CDLI.7.6.899-903.2000>
65. Borges O., Cordeiro-da-Silva A., Tavares J. et al. Immune response by nasal delivery of hepatitis B surface antigen and codelivery of a CpG ODN in alginate coated chitosan nanoparticles. *European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008. № 2. P. 405–416. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.01.019>
66. Slütter B., Plapied L., Fievez V. et al. Mechanistic study of the adjuvant effect of biodegradable nanoparticles in mucosal vaccination. *J. of Controlled Release*. 2009. № 2. P. 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.05.011>
67. Mody K.T., Popat A., Mahony D. et al. Mesoporous silica nanoparticles as antigen carriers and adjuvants for vaccine delivery. *Nanoscience*. 2013. № 12. P. 5167–5179. <https://doi.org/10.1039/C3NR00357D>
68. Zhao L., Seth A., Wibowo N. et al. Nanoparticle vaccines. *Vaccine*. 2014. № 3. P. 327–337. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.069>
69. Хомин М.М., Федорук Р.С., Кропивка С.Й. Біохімічні процеси в організмі корів і біологічна цінність молока за впливу цитратів хрому, селену, кобальту та цинку. *Біологія тварин*. 2015. № 1. С. 155–162.
70. Пат. № 100197 Україна, МПК, А23К 1/18 (2006.01), А23К 1/22 (2006.01), А61Р 7/06 (2006.01). Спосіб профілактики ферумдефіцитної анемії поросят. Т.І. Приступа, В.В. Данчук, О.В. Данчук, В.О. Линник, В.Г. Каплуненко; заявник і патентовласник Український державний науково-дослідний інститут нанобіотехнологій та ресурсозбереження. № у 2015 01520; заявл. 23.02.2015; опубл. 10.07.2015.
71. Пат. № 68188 Україна, МПК (2012.01), А23Л 1/30, А23К 1/175, В82В 3/00. Спосіб нанокорекції мікроелементного складу кормів для тварин. Д.О. Мельничук, В.А. Копілевич, В.Г. Каплуненко, В.І. Максін, М.В. Косінов; заявник і патентовласник: Національний університет біоресурсів і природокористування України.
72. Співак М.Я., Оксамитний В.М., Демченко О.А. та ін. Вплив наночастинок діоксиду церію на інтенсивність росту та споживання кормів молодняком перепілок. *Ветеринарна медицина*. 2013. № 97. С. 470–472.
73. Влізло В.В., Бащенко М.І., Іскра Р.Я. та ін. Нанотехнології та їх застосування у тваринництві й ветеринарній медицині. *Вісник аграрної науки*. 2015. № 11. С. 5–9.