

ЛЕКЦІЇ

НАНОТЕХНОЛОГИИ, НАНОМЕДИЦИНА, НАНОФАРМАКОЛОГИЯ, НАНОФАРМАЦИЯ: ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ В МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ

Чекман И. С.

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

«Творения природы более совершенны,
чем творения искусства».

*Марк Туллий Цицерон (106–43 до н. э.),
римский философ и оратор*

Нанонаука (Nanoscience: *nanos* — с греческого «карлик», «гном»; *science* — с английского «наука», «система знаний») — новая область науки и производства, которая изучает физические, физико-химические, биологические, фармакологические, токсикологические свойства наночастиц размером до 100 нм, возможность их синтеза с помощью современных нанотехнологий и применения в разных отраслях народного хозяйства, медицине, фармации. Наноразмерами являются величины от 0,1 до 100 нм, от 100 до 1000 нм является микроразмерами, а больше 1000 нм определяются как макроразмеры. Величины меньше одного нанометра определяются в ангстремах. По данным Интернет (Pubmed), на 1.04.2012 года в мировой литературе насчитывалось 3789 публикаций по нанонауке. Первая статья по характеристике нанотехнологий напечатана в 1998 году.

История нанонауки. Народы древнего мира получали материалы с помощью нанотехнологий. Примеры эмпирического периода применения нанотехнологий, когда человечество об этом даже не догадывалось, — получение цветного стекла, глиня-

ных и керамических изделий в Древней Греции, Китае, Риме, Египте, Киевской Руси.

Идея миниатюризации с позиций научно-практической реализации владела человечеством с древних времен. Об этом свидетельствуют народные былины, фантастические литературные произведения. Так, известный английский писатель Джонатан Свифт (1667–1745) в повести «Путешествие Гулливера» описал маленьких людей — лилипутов. Известный российский писатель Николай Семенович Лесков (1831–1895) в повести «Сказание о тульском косом Левше и о стальной блохе» описал мастерство Левши, который сумел подковать блоху, которую из Англии привез российский царь Александр Павлович. Известным является талант украинского мастера Николая Сябристого по изготовлению микропортретов величайших украинских писателей, поэтов. Польский писатель Станислав Лем (1921–2006) в романе «Непобежденный» описывает своеобразную цивилизацию с использованием самоорганизующих систем, биосенсоров, логических устройств. Интересно, что автор предусмотрел наличие естественных нанотехнологий.

Австрийский ученый, физик-теоретик, один из основателей квантовой механики, лауреат Нобелевской премии по физике Эрвин Шредингер (1887–1961) в феврале 1943 года в столице Ирландии Дублине прочитал лекцию на тему: «Что такое жизнь с позиций физики». В этой лекции, которая позже была издана отдельной книгой, впервые в мире выдвинул идею аперриодического кристалла — микросистемы большой информационной емкости. В данной книге указывается: «Мы можем вполне точно назвать данные образования аперриодическим кристаллом или твердым телом: поэтому целесообразно считать, что ген или хромосомное волокно напоминает аперриодическое твердое тело».

Получение и применение коллоидных растворов известно с давних времен. В этих дисперсных системах составные части имеют наноразмеры. Коллоидные растворы есть в живой природе, в том числе и в организме человека (кровь, спинномозговая жидкость и др.). В последние годы разработаны нанотехнологии синтеза коллоидных растворов металлов, органических материалов. Также интересно, что липосомы уже применяются больше 40 лет, но только в последние годы установлено, что эти структуры имеют наноразмеры.

Значительный вклад в развитие теоретических исследований по изучению свойств наночастиц совершил американский ученый, физик-теоретик российского происхождения Георгий Антонович Гамов (1904–1968). Еще в 20-ые годы XX века он впервые решает уравнение Эрвина Шредингера. Как установлено Г. А. Гамовым, особое свойство квантовых частиц, в том числе электронов, проявляется в их способности проникать через препятствие даже когда их энергия ниже потенциального барьера. Если для преодоления электроном препятствия необходима большая энергия, чем обладает электрон, он не оттолкнется от препятствия, а с потерей энергии (подобно волне воды) преодолеет это препятствие. Открытое Г. А. Гамовым явление получило название «тоннельный эффект». Оно позволило объяснить многие физические явления, в частности процессы, происходящие

при выделении частиц из ядра, что стало основой для современной атомной науки и техники, а также для создания тоннельного микроскопа, который способствовал исследованию наночастиц менее 0,5 нм.

В 1932 году на основе этих теоретических исследований нидерландский ученый Фриц Цернике (1888–1966) открыл метод фазового контраста и сконструировал первый фазово-контрастный микроскоп, получив за это в 1953 году Нобелевскую премию. В 1939 году немецкие физики Эрнст Август Руска и Макс Кноль сконструировали электронный микроскоп, что обеспечило возможность исследования наноматериалов размером 10 нм.

1956 год отмечен созданием американским инженером Джоном Алоизиусом Окифи растрового микроскопа, а также еще одним открытием российских ученых Дмитрия Николаевича Гаркунова и Игоря Викторовича Крагельского — «эффекта изнашивания». В основе последнего эффекта лежит образование «серпообразной пленки» толщиной около 10 нм между частями машин, которые трутся между собой. Такая пленка в десятки раз снижает потери при трении, предопределяя изменения интенсивности изнашивания.

За конструирование в 50-х годах XX века тоннельного диода японскому физику Лео Эсаки, совместно с Айваром Джайевером и Брайаном Дэвидом Джозефсоном, присуждена Нобелевская премия по физике (1973 год). Российский физик Юрий Сергеевич Тиходеев впервые предложил расчеты параметров и варианты применения приборов на основе многослойных тоннельных структур.

50-е годы XX века ознаменованы разработкой академиком Б. Е. Патонем и академиком Б. О. Мовчаном с помощью технологии молекулярных пучков принципиально нового метода синтеза композитов металлов с целью создания чрезвычайно крепких их сплавов для применения в различных отраслях деятельности человека. На сегодняшний день — это нанотехнологии получения наночастиц металлов: серебра, меди, железа, висмута, и так далее.

1959 год отметился историческим собы-

тием, которое имело важное значение для последующего развития нанонауки. Американский физик-теоретик, профессор Калифорнийского технологического института, лауреат Нобелевской премии по физике (получил в 1965 году за исследование по квантовой электродинамике) Ричард Филлипс Фейнман (1918–1988) в декабре 1959 года на ежегодном заседании Американского физического общества сделал доклад-лекцию: «Внизу много места: приглашение войти в новую область физики» (There is plenty of room at the bottom: an invitation to enter a new field of physics). Это было тем толчком, который стимулировал теоретические, а позже — и практические исследования в нанонауке. Слушатели лекции и читатели напечатанного ее варианта восприняли ее как нереальную фантастику. Сам же Р. Ф. Фейнман утверждал, что в будущем можно будет манипулировать отдельными атомами, и человечество сможет реализовать фантастические идеи: «Ни один физический или химический закон не препятствует нам менять взаимное расположение атомов...». Этот выдающийся ученый предусмотрел возможность использования атомов как обычного строительного материала. Через 20 лет это предвидение осуществилось. Фактически с этого времени начались научно обоснованные исследования в области нанонауки, нанотехнологий и наномедицины. Американского ученого Р. Ф. Фейнмана и российского Л. Д. Ландау считают самыми выдающимися физиками-универсалами XX века.

Ральф Лейтон, один из библиографов Р. Ф. Фейнмана, назвал его «шаманом физики». К этому следует прибавить три факта из научно-педагогической деятельности Р. Ф. Фейнмана: 1. Много труда вложил в разработку атомной бомбы как один из руководителей Манхэттенского проекта. 2. Лектор, наставник молодежи, юморист. 3. Преподаватель с большой буквы, популяризатор науки, физики. Преподает физику в Калифорнийском и Корнуэльском университетах и других вузах, в лекциях он говорил о физике, как о чем-то живом, помогал студентам посмотреть на этот предмет другими глазами. Если физическое

явление было чрезвычайно сложно, лектор приводил юмористический пример. Это помогало слушателям понять то, что утверждал Р. Ф. Фейнман. Достаточно часто такие примеры сопровождались аплодисментами. Один из американских физиков, который сотрудничал с Р. Ф. Фейнманом, Фримен Дайсон, писал: «Я никогда не слышал ни одной лекции Фейнмана, на которой аудитория не хохотала».

Начало 60-х годов XX века. Получение сплавов металлов, которые содержали наночастицы. В институте электросварки им. Е. О. Патона (академик Б. Е. Патон и академик Б. О. Мовчан) с помощью электронно-лучевой технологии (молекулярных пучков) получены специальные сплавы металлов, которые имеют чрезвычайно высокую прочность и более легкие, чем сталь. Такие сплавы применяли для построения космических аппаратов, в военной отрасли, авиации, металлургии. Получение таких материалов базировалось на наиболее передовых научных технологиях. В те времена такие методы получения материалов не имели названия «нанотехнологии», но с современных позиций они являются типичными нанотехнологиями.

1964 год. Гордон Мур, почетный президент и один из основателей американской корпорации Intel (Integrated Electronics Technologies Incorporated), сформулировал закономерность: число транзисторов на кристалле интегральных микросхем будет удваиваться каждые два года. Это получило название первого закона Мура. Установлена закономерность, характерная и для их емкости. Внедрение микроэлектроники в различные сферы деятельности человека содействовало ускоренному развитию нанотехнологий.

1966 год. Американский физик Рассел Янг разработал пьезоэлектрическое устройство (пьезо-двигатель), которое сегодня применяют в сканирующих тоннельных микроскопах для изучения размера наночастиц и свойств наноматериалов.

1968 год. Исполнительный вице-президент компании Bell Альфред Че и сотрудник отделения исследований полупроводников Джон Артур обосновали возможность

использования нанотехнологий для обработки поверхности различных материалов и достижения атомной точности при создании электронных приборов.

1974 год ознаменован тем, что японский физик Норио Танигучи впервые ввел научный термин «нанотехнологии» в докладе «О концептуальных основах нанотехнологий» на международной конференции «International Conference on Precision Engineering». Н. Танигучи предложил называть структуры размерами от 1 до 100 нм «наночастицами», а методы их получения — нанотехнологиями.

1975 год. Немецкие ученые-ботаники из Боннского университета Вильгельм Бартлотт и Кристоф Найнуйс открыли и запатентовали явление самоочистки поверхности некоторых растений (Lotus-effect®). Этот феномен характерен для иерархических наноструктурированных поверхностей. Например, структура листьев лотоса характеризуется сосуществованием микроразмерных бугорков и наноразмерных восковых ворсинок. Адгезия частиц грязи на таких поверхностях, именно благодаря наноструктурированности, чрезвычайно мала. Поэтому загрязнители могут быть легко удалены каплями воды, которые свободно скатываются по листьям. Происходит явление самоочистки. Накопленные знания в области нанотехнологий позволили по-новому взглянуть на уникальные природные явления.

В 1980–1981 году начали разрабатываться методы получения кластеров при испарении посредством лазера в сверхзвуковых соплах. С помощью этих методов стало возможным получение кластеров с количеством атомов от 40 до 100. В частности, в 1984 году немецкие ученые получили углеродные кластеры, а профессор Герберт Гляйтер разработал концепцию наноструктуры твердого тела.

1981 год ознаменован тем, что швейцарскими учеными из Цюрихской исследовательской лаборатории IBM Гердом Биннигом и Генрихом Рорером сконструирован принципиально новый сканирующий туннельный микроскоп (Нобелевская премия за 1986 г.), с помощью которого можно рассматривать атомные структуры с разреша-

ющей способностью до 0,1 нм, выводить изображение отдельных молекул и атомов на экран компьютерного монитора, а также непосредственно исследовать размеры наночастиц. Кроме этого, можно не только увидеть атом, но и с помощью специального нанопинцета перенести атом из одной молекулы в другую. Туннельный микроскоп дает возможность синтезировать нановещества с помощью нанотехнологий (нанопинцет) по принципу «снизу вверх». Благодаря этому прибору физики, химики, физико-химики, специалисты по материаловедению получили возможность конструировать наномашину, механические двигатели, вычислительные устройства и тому подобное.

Первые квантовые расчеты структур углеродных кластеров до 20 атомов были сделаны в 1959 году. Ученые пришли к выводу, что такие кластеры имеют вид линейных цепей от C_2 до C_{10} , а при большем количестве атомов должны иметь кольцеобразную форму. При последующем увеличении количества углеродных атомов в определенный период могут формироваться двух- и трехмерные структуры. Вопрос о том, какую же форму они имеют в действительности, долго оставалось дискуссионным. Например, в середине 60-х годов английский химик-теоретик Джон-Едвард Леннард-Джонс допустил, что графитовые листы могут свертываться, образуя «полые молекулы».

Углеродные кластеры впервые были получены в 1984 году, а сама молекула C_{60} была обнаружена в 1985 году при исследовании масс-спектров паров графита после лазерного облучения твердого образца. Так стала известной еще одна аллотропная форма углерода — так называемый «фулерен». Названа данная структура в честь известного американского архитектора-авангардиста, философа, поэта и инженера Ричарда Бакминстера Фулера, который разработал дизайн строительных конструкций, форма которых аналогична форме молекулы фулерена C_{60} .

Российские ученые Дмитрий Анатолиевич Бочвар и Елена Григорьевна Гальперн еще в 1973 году впервые провели квантово-химические расчеты наномолекулы фулерена и доказали ее стабильность. Через

12 лет их теоретические исследования нашли практическое подтверждение. В 1985 году английский астрофизик и химик Гарольд Крото из Сассекского университета, американские химики Роберт Керл, Джеймс Хит и Шон Обрайен под научным руководством Ричарда Смолли из университета Райса (США) получили новый класс соединений — фуллерены и исследовали основные их свойства. Молекула 60-атомного фуллерена содержит 20 правильных шестиугольников и 12 пятиугольников. За это открытие Гарольд Крото, Роберт Керл и Ричард Смолли в 1996 году получили Нобелевскую премию по химии.

1986 год внес новый толчок в развитие нанонауки и нанотехнологий благодаря тому, что американский ученый Ким Ерик Дрекслер, который работал в лаборатории искусственного интеллекта Массачусетского технологического института, выпустил книгу «Машины творения: приход эры нанотехнологий». К. Е. Дрекслер высказывает предположение о возможности создания универсальных молекулярных роботов, которые работают по специальной программе и могут собирать различные приборы (в том числе и себе подобные) из окружающих молекул. Хотя выраженные в книге идеи воспринимались как научная фантастика, но они заинтересовали ученых и исследователей. К. Е. Дрекслер уже тогда предусмотрел многие нанотехнологии, которые через несколько лет начали внедряться в практические разработки.

В 1988 году французский ученый Альберт Фер и немецкий ученый Петер Грюнберг открыли новое физическое явление — эффект гигантского магнитосопротивления. Суть эффекта заключается в том, что незначительное изменение магнитного поля влечет выраженное изменение электрического сопротивления всей системы. Практическая реализация этого физического явления заключалась в разработке компьютерных нанотехнологий, получении дисков значительно меньшего размера и большей емкости. Уже в 1997 году на основе эффекта гигантского магнитосопротивления были разработаны системы считывания информации, которые быстро стали промышленным стан-

дартом. За открытие эффекта упомянутым выше ученым в 2007 году присуждена Нобелевская премия в области физики.

В 1989 году американские исследователи Дональд Эйглер и Ерхард Швейцер из Калифорнийского научного центра компании IBM с помощью сканирующего туннельного микроскопа и 33 атомов инертного газа ксенона на очищенной в вакууме и охлажденной до 4К поверхности монокристалла никеля сделали надпись «IBM». Это событие свидетельствовало о возможности создания молекулярных автоматов с применением современных технологий.

1991 год — открытие углеродных нанотрубок японским ученым Сумио Ииджимой из компании NEC (Nippon Electric Corporation). При исследовании им фуллеренов оказалось, что одновременно со сферическими углеродными структурами могут образовываться цилиндрические структуры — нанотрубки. Это графитовые нанотрубки с углеродной сердцевиной. Электронная микроскопия показала наличие полых структур диаметром 0,5–2 нм и разной длиной. Цилиндрические стенки состояли из шестигранных колец углерода, а по краям размещались крышечки из семи- или восьмигранников.

Нанотрубки обладают свойством самоорганизации, которая может найти применение в многоканальной системе передачи информации. По прочности нанотрубки превышают сталь, они легче пластика. Эти структуры имеют свойство металлов, полуметаллов и полупроводников. Австралийским ученым удалось синтезировать еще одну новую форму углерода — нанопену, которая состоит из мелкой сетки (пены) из нанотрубок. Нанопена проявляет магнитные свойства, которыми обычно не обладает углерод. Кроме того, под действием инфракрасного излучения нагревается, что может быть применено в лечении злокачественных опухолей.

1992 год. В естественном углеродном минерале шунгите были обнаружены фуллерены. Последующие исследования наноматериалов показали наличие естественных наноструктур в таких материалах, как лед и метеориты.

Получили развитие такие разделы нанонауки как нанобиология и биомиметика. Нанобиология совмещает знание биологии и нанотехнологий, изучает естественные наноструктуры и наномеханизмы, занимается решением биологических и медицинских задач с помощью нанотехнологий. Биомиметика, в свою очередь, исследует способы создания искусственных наносистем на основе структур и механизмов, которые существуют в естественных нанообъектах. В этом же году была напечатана новая книга К. Е. Дрекслера «Наносистемы. Молекулярные механизмы, производство и программирование». В книге автор описал возможность практического применения молекулярных нанотехнологий.

Эти и другие исследования способствовали практическому применению нанотехнологических разработок в промышленности, биологии, медицине, фармакологии, фармацевтике. В 1994 году начали производиться материалы на основе наночастиц — нанопрепараты серебра, нанопорошки, нанопокрyтия, химические нанореактивы.

1997 год — организация в Англии первого в Европе Института наноструктурных материалов. При университетах мира создаются институты, лаборатории по изучению свойств наноматериалов.

Нанотехнологии. Известный украинский ученый Б. О. Мовчан дал такое определение нанотехнологий: «Нанотехнологии (*nanos* — карлик, гном; *techno* — мастерство, ремесло; *logos* — наука) — совокупность научных знаний, способов и средств направленного, регулируемого синтеза из отдельных атомов и молекул разных веществ, материалов и изделий с линейным размером элементов структуры до 100 нм (1 нм = 10^{-9} м; 1 нм = 10 А)». По данным Интернет (Pubmed), на 1.04.2012 год в мировой литературе насчитывалось 34202 публикаций по нанотехнологиям. Первая статья по характеристике нанотехнологий напечатана в 1978 году.

В научных центрах мира используют различные методы синтеза наноматериалов, исследуя их свойства. На рис. приведены основные методы получения наноматериалов. Как видно из рисунка, методы полу-

чения наноматериалов можно разделить на естественные и синтетические. Естественные методы включают синтез физиологически активных веществ, синтез наносоединений микроорганизмами. Синтетические методы условно разделяют на «сверху-вниз» и «снизу-вверх».

Исследования нанотехнологий можно разделить на эмпирические и научные. Продукты нанотехнологий — естественные и синтетические. Молекулы, подобные углеродным наночастицам (например, фуллерены), имеются в живой природе.

Фуллереноподобную структуру имеют некоторые вирусы (герпес, полиомиелит, иммунодефицит и др.), морские одноклеточные микроорганизмы, — радиолярии. Радиолярии — это уникальные планктонные морские организмы размером от 40 мкм до 1 мм, которые строят свой скелет из солей нанокремния. Органические вещества радиолярий напоминают структуру фуллерена. Фуллереновую структуру имеют бактериофаги (от греческого *бактериа* — палочка; *фагос* — поглощение бактерий). Примером эмпирического периода нанотехнологий служит получение цветного стекла, глиняных и керамических изделий в Древней Греции, Риме, Египте, Киевской Руси. Синтетическими наноматериалами являются: дендримеры, фуллерены, нанометаллы, наностержни, нанотрубки, нанопроволочки, нанопорошки, нанороботы, нанокапсулы и др.

Много биологических объектов, органелл клеток и физиологически активных веществ имеют наноразмеры. Как видно из таблицы, большинство органелл клеток, биологических веществ, лекарственных средств, физиологически активных веществ организма человека и растений имеют наноразмеры, что предопределяет их высокую биохимическую и фармакологическую активность, свойство регулировать обмен веществ в организме человека.

Элементы крови (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты), нейроны, ядро клетки, митохондрии, бактерии, бактериофаги, раковые клетки принадлежат к микромиру или имеют мезоскопические (от греческого *мезо* — средний) размеры. Величина вирусов находится на пределе микро- и наноразме-

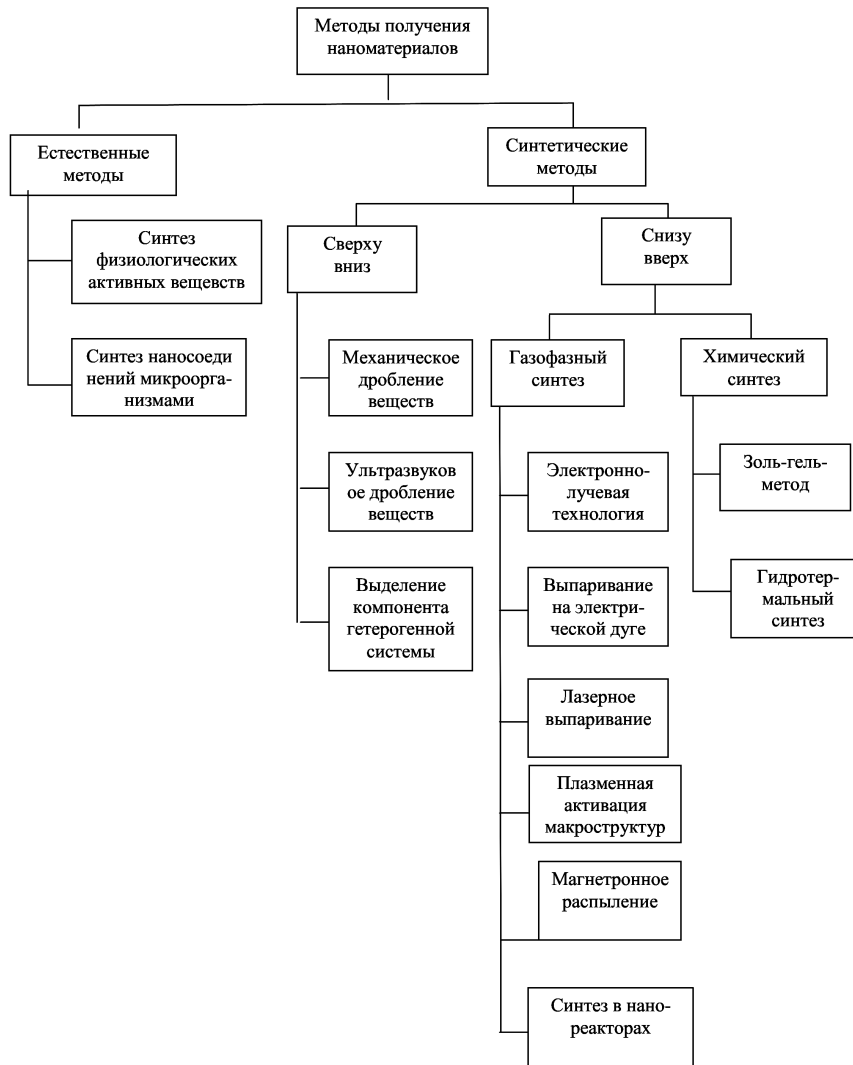


Рис. Основные методы получения наноматериалов.

ров. Величины липосом — 50 нм, актина — 35 нм, гранул гликогена печени — 30 нм, рибосом — 15–20 нм, циклооксигеназы — 2–20 нм, занимая среднюю зону наноразмеров. Антитела — 10 нм, ангиотензинпревращающий фермент — 10 нм, альбумин (белок яйца) — 9 нм, β 1-адренорецептор — 10 нм, гемоглобин — 7 нм, толщина мембраны клеток — 6–10 нм, серотониновый рецептор — 4,8 нм, альбумин человека имеет размеры от 4 нм до 10 нм — они находятся в нижней части наноразмерного диапазона. Известно, что размер наночастиц менее 10 нм предопределяет их выраженную биологическую активность. Аминокислоты, из которых синтезируется белок, имеют размер меньше одного нанометра. Это предопределяет возможность аминокислот легко проникать через биологические мембраны, при-

нимать участие в регуляции деятельности органов и систем организма, обмене веществ, способствуя синтезу белка, а также принимать участие в обмене веществ.

Наномедицина (Nanomedicine) изучает возможность применения нанотехнологических разработок (наноприборов, нанопрепаратов) в медицинской практике для профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний с контролем биологической активности, фармакологического и токсикологического действия полученных продуктов или медикаментов. По данным Интернет (Pubmed), на 1.04.2012 года количество публикаций по наномедицине составляет 3054 работ. Первая публикация в 1999 году.

Нанофармакология (Nanopharmacology) изучает физико-химические, фармако-

динамические, фармакокинетические свойства разработанных на основе нанотехнологий нанопрепаратов, показания, противопоказания к их приложению, возможные побочные эффекты. По данным Интернет (Pubmed), на 1.05.2009 года количество публикаций по нанотехнологиям в фармакологии составляет 4609 работ. Первая публикация в 1999 году.

Нанофармация (Nanopharmacy) исследует технологии разработки лечебных форм нанопрепаратов для эффективного применения в медицинской практике. По данным Интернет (Pubmed), на 1.04.2012 года

количество публикаций по нанотехнологии в фармации составляет 915 работ. Первая публикация в 1999 году.

Интенсивные исследования в нанонауке, нанотехнологиях, наномедицине и нанофармации начались с середины 80-х годов прошлого века. Ученые мира утверждают, что внедрение нанотехнологий в разные отрасли народного хозяйства, в том числе вычислительную и микроволновую технику, солнечные батареи и фотоэкраны, радиосвязь, радиологию и радионавигацию, молекулярную биологию, медицину, фармакологию, фармацию, контроль окружающей среды,

Т а б л и ц а

Размеры биологических объектов и физиологически активных веществ

Объект	Размеры (нм)	Объект	Размеры (нм)
Лейкоцит (нейтрофилы)	10 000–15 000	Бактерии	330–1 000
Эритроцит	8 000–10 000	Бактериофаги	120–150
Нейроны	4 000–10 000	Вирусы	100–200
Тромбоцит	2 000–4 000	Липосомы	50
Ядро клетки	4 000–40 000	Актин	35–45
Митохондрия	1 500–2 000	Гранулы гликогена в печени	30
Раковые клетки	400–500	Циклооксигеназа-2	20
Рибосомы	15–20	Ангиотензинпревращающий фермент	10
Антитела	10	Альбумин (белок яйца)	9
β 1-адренорецептор	7,9	Мембрана клеток (толщина)	6–10
Гемоглобин	7	Атропин	5
Фибриноген	5	Серотониновый рецептор	4,8
Дигоксин	2,6	Молекула ДНК (диаметр)	2,5
Инсулин	2,2	Стеариновая кислота — $C_{17}H_{35}CO_2H$	0,87
Эргокальциферол	1,6	Фруктоза	0,8
Кверцетин	1,2	Ацетилхолин	0,8
Фолиевая кислота	1,1	Триптофан	0,9
Хлорофилл растений	1,1	Глицин	0,42
C_{60} фулерены	1,0	Молекула воды	0,32
Ретинол	1,0	Молекула кислорода	0,12
АТФ	0,95	Молекула азота	0,11
Атом водорода	0,1		

создание наноприборов, в военную промышленность (разработку защитных жилетов, специальных систем управления оружием и др.) будет своеобразной нанореволюцией XXI века. Ее последствия будут более значимыми, чем освоение ядерной энергетики и космоса, компьютеризация деятельности человека, разработка системы Интернет во второй половине XX века.

Мировая наука считает разработку принципиально новых лекарственных средств для профилактики и лечения различных заболеваний одним из актуальных вопросов медицинской практики. В совместной научной лаборатории «Электронно-лучевой нанотехнологии неорганических материалов для медицины» Института электросварки им. Е. О. Патона и Национального медицинского университета им. О. О. Богомольца разработана технология получения наночастиц меди и серебра, изучена их фармакологическая активность, а также методы определения размеров таких наночастиц. Эти научные разработки проводятся совместно с Институтом биохимии им. О. В. Палладина НАН Украины, Институтом эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского НАМН Украины, кафедрами Национального университета им. Т. Г. Шевченко, Харьковским Национальным медицинским университетом, Львовским медицинским университетом им. Даниила Галицкого, Одесским национальным медицинским университетом, Тернопольским медицинским университетом им. И. Горбачевского, Днепропетровской медицинской академией.

На сегодняшний день известны такие наноматериалы и наночастицы: фуллерены, липосомы, дендромеры, наносферы, наностержни, нанопленки, нанотрубки, нанокompозиты, нанокристаллы, нанопроволочки, нанопорошки, нанороботы, нанокапсулы, нанобиосенсоры, наноустройства, нанобиоматериалы, наноструктурные жидкости (коллоиды, мицеллы, гели, полимеры), нанопрепараты, средства защиты от пуль (специальные жилеты) и другие.

Физико-химические и биохимические свойства наночастиц. Какие же общие свойства наночастиц, обуславливаю-

щих такое активное их исследование и внедрение в практическую деятельность человека?

1. Основная характеристика наноматериалов — существенное изменение свойств в условиях уменьшения их размеров (от гродочковых форм до наноразмеров от 0,1 до 100 нм). Золото, инертное в форме обычного металла, становится высоко реакционно активным в виде наночастиц, нанопленок, что делает этот благородный металл катализатором для многих биохимических реакций. Маленький размер наночастиц означает, что большинство атомов находятся на поверхности и таким образом поведение этих поверхностных атомов изменяет химические, физические, физико-химические, биологические, фармакологические свойства наноматериалов. Электроны атомов, сжатые (уплотненные) в меньшем, чем обычно, пространстве, также изменяют свойства наночастиц. Наночастицы могут более легко проникать в человеческий организм и быть более биологически активными в результате их большой площади поверхности на единицу массы по сравнению с макроразмерными частицами.

2. Поверхностное натяжение и поверхностная энергия наночастиц вносит существенный вклад в их разносторонние свойства и зависит от размера частиц. Величина поверхностного натяжения, поверхностной энергии, размеры наночастиц влияют на термодинамические свойства таких наноструктур, а также на условия их фазовых превращений. В наночастицах возникают фазы, которые не существуют в данном веществе при ненановом (массивном) состоянии. С уменьшением размера частицы поверхностная энергия увеличивается.

3. Переход от макроразмеров к наночастицам сопровождается изменением межатомных расстояний и периодов кристаллической решетки, которая предопределяет возникновение своеобразных свойств наноструктур.

4. Главной причиной изменений термодинамической характеристики нанокристаллов в сравнении с обычными размерами вещества являются изменения вида и границ фонового спектра, то есть изменения функ-

ции распределения частот атомных колебаний, что в научной литературе называют «функция распределения частот».

5. Для наночастиц характерны магнитные свойства. Особенности магнитных свойств наночастиц предопределены дискретностью их электронных и фоновых состояний. Одной из таких особенностей является осцилляционная зависимость восприимчивости наночастиц парамагнитных металлов от напряжения магнитного поля.

6. Оптические свойства наночастиц. Рассеивание и поглощение света наночастиц в сравнении с макроскопическими размерами этого материала отличаются. Наилучшим объектом для исследования свойств наночастиц является золото. Гранулированные пленки из наночастиц золота ($D = 4$ нм) имеют выраженный максимум поглощения в области $\lambda = 560\text{--}600$ нм. Подобные спектры поглощения имеют наночастицы Ag, Cu, Mg, Li, Na, K.

7. Биохимические свойства наночастиц. В этом аспекте значительный цикл исследований в нанохимии осуществлен в Институте биокolloидной химии им. Ф. Д. Овчаренко НАН Украины. Исследованиями З. Р. Ульберг и соавторов выяснены молекулярные структуры комплексов нанометалл — биомолекулы и механизмы, ответственные за этот процесс. Выделены два основных механизма, которые определяют процессы сорбции, гетерокоагуляции и адгезии наночастиц на поверхности клеток:

1) коллоидно-химический, обусловленный образованием двойного электрического слоя клетки и заряда на ее поверхности. В данном случае наблюдаются изменения электрокинетических явлений, в частности, диффузионно-форетического транспорта наночастиц, трансмембранного потенциала и функции электрических каналов. Эти изменения предопределяются величиной и знаком заряда наночастиц. Авторами разработана модель биоспецифического двойного слоя, в которой главными параметрами являются равновесный электрический потенциал, который появляется при диссоциации функциональных групп на поверхности клеток, и неравновесный

потенциал, который возникает в результате активного транспорта протонов;

2) биомембрана клеток является основной структурой клетки, которая отвечает за взаимодействие компонентов биомембраны с наночастицами. Этот процесс является энергозависимым и регулируется функцией мембранной АТФ-азы. Биохимическими факторами, ответственными за накопление ультрадисперсных коллоидных частиц, например золота размером 10–20 нм, на поверхности клетки, является активность мембранной АТФ-азы и функция ферментов дыхательной цепи. В исследуемых клетках выделено идентифицированную Mg-АТФ-азную активность, которая состоит из двух компонент: азид-чувствительной (63 %) и азид-резистентной (37 %). Азид-чувствительная АТФ-аза обуславливает функционирование дыхательной цепи плазматической мембраны бактерий, а азид-резистентная — трансмембранного переноса наночастиц золота внутрь клетки.

Важным направлением исследований в нанонауке и наномедицине является установление того факта, что в физиологических, биохимических, иммунологических механизмах организма есть наномеханизмы. Известно, что физиологически активные вещества по наноразмерам разделены на четыре группы. В пользу утверждения о том, что физиологические процессы в организме осуществляются на основе естественных нанотехнологий, могут свидетельствовать такие факты. 1. Физиологически активные вещества имеют наноразмеры. 2. Мембраны клеток, стенка капилляров имеют также наноразмеры, способствуя эффективному течению физиологических процессов при участии биологически активных веществ наноразмера. 3. Благодаря маленькому размеру наночастицы могут проникать через клетки мембран и распределяться в организме. 4. Согласно современным позициям нанонауки, функционирование органов, клеток, субклеточных структур, кальциевых каналов, натрий-калиевого насоса происходит по законам естественных наномеханизмов. 5. Обобщая данные литературы и собственные исследования, можно утверждать, что в организме происходят физиологиче-

ские процессы, в основе которых лежат наномеханизмы, нуждающиеся в более детальных, углубленных научных исследованиях. Нанофизиология изучает особенности течения физиологических процессов в организме с позиций нанонауки, а также влияние наночастиц на функцию клеток и органов. Автор лекции считает, что не все изложенные в ней положения экспериментально подтверждены, они дискуссионны и нуждаются в последующих всесторонних исследованиях специалистами разных направлений для выяснения роли наномеханизмов в течении физиологических процессов в организме.

На сегодняшний день установлено, что при уменьшении размеров частиц от 100 до 10 нм наблюдаются относительно слабые, а в диапазоне от 10 до 1 нм — кардинальные изменения физических и химических свойств веществ, в частности металлов. Изменяются параметры кристаллической решетки, температура плавления, электронная структура, кристаллические и другие свойства. Анализ мировых разработок по получению наночастиц металлов свидетельствует о заинтересованности зарубежных исследователей в изучении свойств наноматериалов из металлов. В мировой литературе преобладают работы, которые посвящены разработке нанотехнологий получения наночастиц из углерода и золота. За последние годы проводятся интенсивные исследования, касающиеся технологий получения нанометаллов и изучения их свойств.

Значительный научно-практический интерес представляют исследования препаратов из наносеребра. Наночастицы серебра чрезвычайно активны и вызывают гибель бактерий, вирусов, грибков благодаря большой удельной поверхности, которая увеличивает область контакта серебра с возбудителями инфекционных заболеваний, значительно повышая его бактерицидные свойства. Прямые экспериментами *in vitro* показано ингибирование вируса иммунодефицита человека наночастицами серебра исключительно в диапазоне размеров 1–10 нм. При рассмотрении эволюции серебра от ионов к наночастицам и исследованию действия разных препаратов серебра на вирусы, бактерии и клетки установлено, что био-

цидный эффект наночастиц серебра существенно превышает действие ионов серебра в этих же концентрациях. Приводятся примеры успешного применения нанопрепаратов серебра при лечении больных остеомиелитом, гнойными ранами, в комплексном лечении бактериального вагиноза, ожоговых ран, ЛОР-заболеваний у детей, хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, а также в хирургии, травматологии, ветеринарии и др. Таким образом, применение наночастиц серебра позволяет значительно снизить концентрацию серебра в лекарственных формах с сохранением бактерицидной активности. Наночастицы серебра активны против микроорганизмов, стойких к антибиотикам.

К этой же подгруппе периодической системы относятся также медь и цинк, свойства наночастиц которых интенсивно изучаются. Особенности золота, серебра, меди и цинка в том, что они легко образуют кластеры и коллоиды. Гораздо меньше исследований посвящены изучению свойств наночастиц магния, марганца, фосфора, ртути, висмута.

Следовательно, продолжение исследований с целью разработки новых высокоэффективных медикаментов на основе нанотехнологии молекулярных пучков для лечения различных заболеваний будет иметь важное теоретическое и практическое значение для развития медицинской науки и практики.

Примером успешной разработки новых препаратов и лекарственных форм на основе наночастиц являются липосомы. Уже внедрены в медицинскую практику такие липосомные препараты как липин, лиолив, липодокс, липофлавон, амбисон, липоферон. В опытах *in vivo* и *in vitro* на разных патологических моделях (гипоксия, ишемия миокарда, геморрагический шок, влияние радиации) установлено профилактическое и лечебное действие фосфатидилхолиновых липосом на состояние тканевого метаболизма, функцию сосудов, деятельность сердца и состояние гемодинамики.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что частицы с наноразмерами имеют другие физические, фи-

зико-химические, биологические, фармакологические свойства, чем материалы макроразмеров. Можно допустить, что течение физиологических процессов на уровне капилляров, мембран, клеток и их органел, действия медиаторов, функции ионных каналов, происходят с привлечением наномеханизмов.

Благодаря маленькому размеру, наночастицы могут проникать непосредственно через кожу, органы дыхания, пищеварения, отверстия клеточных мембран или через клеточные транспортные механизмы и распространяться по всему организму. Исходя из современных позиций нанонауки, важным для физиологии является изучение функционирования органов, клеток, субклеточных структур, кальциевых каналов, натрий-калиевого насоса с позиций влияния на эти процессы наночастиц, которые есть в организме. Изучение этих уникальных характеристик наночастиц позволит разработать новые технологии в технике, медицине, физиологии, лекарствоведении, нутрициологии, сельском хозяйстве и других направлениях деятельности человека.

С позиций фармакологии и фармации, наночастицы имеют значение в таких аспектах:

1) проявляют лечебное действие как лекарственное средство. Например, нанокapsулы фосфатидилхолина, которые получили название липосомы, проявляют антигипоксическое действие, подавляют процессы перекисного окисления липидов, повышают неспецифический иммунитет. В Украине разработан синтетический материал на основе нанокремнезема — синтекозь, разрешенный для лечения переломов костей. Порошок нанодисперсного кремнезема, разработанный и внедренный в медицинскую практику учеными Института химии поверхности им. О.О. Чуйка НАН Украины и Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пироговая, абсорбирует на своей поверхности и выводит из организма токсины экзогенного и эндогенного происхождения, пищевые и бактериальные аллергены, токсичные вещества. Препарат применяют для лечения острых кишечных заболеваний, которые сопровождаются диа-

реей (сальмонеллез, дизентерия, пищевая токсикоинфекция), вирусных гепатитов;

2) наночастицы имеют также свойство переносить не только медикаменты, но и ДНК, белки, пептиды и соединения с низкой молекулярной массой, что обуславливает возможность применения фуллеренов, нанотрубок, дендримеров, липосом для целевой доставки лекарственных средств к патологическому процессу в организме человека;

3) наночастицы способствуют уменьшению побочных эффектов других лекарственных средств. Так, липосомы уменьшают токсичность медикаментов, их используют в качестве системы для лучшей доставки препаратов.

Для эффективного использования результатов нанотехнологий почти во всех странах мира создают новые специальные лаборатории, центры, институты, комитеты и другие учреждения, как государственные, так и частные, в которых исследуют различные аспекты нанонауки. В США в 2000 г. создан научный центр «Национальная Нанотехнологическая Инициатива», где сосредоточены основные исследования данной науки. В России действует «Комитет по нанотехнологиям» при президенте страны. Стремительно прогрессирует нанонаука в Японии, фирмы которой развивают и совершенствуют методики в отрасли микроскопии. Значительного развития достигли исследования нанотехнологий и наномедицины в странах Европейского союза. На развитие этих исследований выделяются значительные средства, создаются творческие коллективы.

В Украине также проводят научные разработки в области нанонауки, нанотехнологий, наномедицины, нанофармакологии и нанофармации. В Национальной академии наук в рамках специальной программы «Наноструктурные системы, наноматериалы, нанотехнологии» продолжают исследования физики металлов и сплавов, химии поверхности, порошковых технологий, микроэлектроники, коллоидных нанорастворов, сорбентов, лекарственных средств, в основу которых положены нанотехнологии. Под руководством Министерства образования и науки Украины развернута межведомствен-

ная научно-техническая программа «Нанозифика и нанозлектроника». Применения наноматериалов в клинической практике изучают и в Национальной академии медицинских наук Украины.

Известны своими исследованиями в изучении физических, физико-химических, биохимических основ нанонауки Института Национальной академии наук Украины, Национальной академии медицинских наук Украины.

Результаты проведенных отечественными учеными исследований внедряются в практику. Институт химии поверхности им. О.О. Чуйка НАН Украины совместно с отечественными научно-медицинскими заведениями впервые в мире разработал, исследовал и внедрил в медицинскую практику новый препарат сорбционно-детоксикационного действия на основе нанокремнезема «силикс». На кафедре фармакологии и клинической фармакологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца разработана новая лекарственная форма — суспензия на основе нанодисперсного кремнезема. Она минимизирует токсичность и негативное влияние на функцию печени таких соединений как натрия фторид и натрия нитрит, а также противотуберкулезных препаратов: изониазида, пиразинамида, этамбутола, которые различаются механизмами негативного влияния на организм и химической структурой. Фармакологическая активность суспензии нанодисперсного кремнезема превышает эту характеристику у препаратов обычного кремнеза.

В Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого совместно с Международным центром электронно-лучевых технологий Института электросварки им. Е.О. Патона разрабатывают новые противоопухолевые препараты на основе современных нанотехнологий. В Институте эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины совместно с лабораторией электронно-лучевой технологии неорганических материалов для медицины Института электросварки им. Е.О. Патона и Национального меди-

цинского университета им. А.А. Богомольца установлено, что наночастицы серебра и меди проявляют более выраженное противомикробное действие по отношению к *Staphylococcus aureus*, чем обычные препараты этих металлов.

Первым отечественным препаратом из липосом является липин — общая разработка Института фармакологии и токсикологии АМН Украины и Харьковского фармацевтического предприятия «Биолек». Основной компонент препарата — нанокapsулы фосфатидилхолина, который является естественным компонентом биомембран. Препарат проявляет антигипоксическое действие, подавляет процессы перекисного окисления липидов, повышает неспецифический иммунитет. Исследования в области нанонауки, нанотехнологий и наномедицины проводят и в других научных коллективах Украины.

Актуальным направлением интенсификации медицинского аспекта наномедицины и нанобиотехнологий является разработка новых методов изучения влияния на живую структуру наночастиц с определением количественных и качественных показателей. Малый размер, химический состав, структура, большая площадь поверхности и форма — это те свойства, которые предоставляют наночастицам преимущества перед другими материалами, в то же время предупреждают и их возможное токсическое влияние на биологические системы. Поэтому, прежде всего, необходимо установить молекулярные механизмы влияния наночастиц на организм, возможные механизмы развития токсических эффектов, а также пути устранения или ослабления их нежелательного влияния. Наиболее чувствительными к наночастицам являются органы, которые непосредственно взаимодействуют с внешней средой: дыхательная система, желудочно-кишечный тракт, кожа, а также кровь и центральная нервная система. Одним из основных механизмов повреждения внутренних органов наночастицами является оксидативный стресс, который приводит к активации различных факторов транскрипции, а они, в свою очередь, повышают синтез провоспалительных веществ. Установлено также, что наночастицы могут иметь прямое цитоток-

сическое действие на эндотелиоциты пупочной вены человека в условиях *in vitro*. Это проявлялось в морфологических изменениях, индукции провоспалительной реакции, угнетении роста клеток и снижении активности эндотелиальной синтазы оксида азота. При исследовании влияния наночастиц на легкие наиболее токсическими оказались однослойные нанотрубки, которые дозозависимо индуцировали развитие эпителиоидных гранулем и интерстициального воспаления в легких. Эти эксперименты продемонстрировали отличия наноматериалов в токсикологическом плане и обосновали необходимость и актуальность создания нового раздела токсикологии — нанотоксикология.

Одна из важных медико-социальных проблем, которую необходимо выяснить для принятия решения о внедрении наноматериалов в народное хозяйство, — возможное негативное влияние наночастиц на организм человека, животных, окружающую среду. Это требует проведения фундаментальных исследований по изучению физиологических, биохимических и биофизических механизмов действия наночастиц на различные органы и системы организма, на функцию мембран клеток, митохондрий, рибосом, ферментов, ДНК, РНК. Не менее важным медико-социальным аспектом нанонауки является нанотоксикология, исследования в которой, к сожалению, развиваются достаточно медленно.

Перед учеными разных специальностей стоят задачи более обстоятельно изучить позитивные свойства продуктов нанотехнологий — наночастиц, а также возможное негативное их действие как на организм человека, так и на внешнюю среду с целью предупреждения таких влияний.

Перед медиками, провизорами, фармакологами, стоят задачи более обстоятельно изучить негативное действие наночастиц как на организм, так и на внешнюю среду. Этим занимается нанотоксикология. Основными направлениями исследований в этом направлении представляются следующими:

- 1) изучить безопасность наночастиц для человека и окружающей среды;
- 2) исследовать особенности проникновения наночастиц через биологические мем-

браны и накопления в паренхиматозных органах (печенка, сердце, почки, легкие);

- 3) установить особенности влияния наночастиц на кожу, легкие, кишечный тракт при разных путях введения;

- 4) углублено изучить токсикокинетику и токсикодинамику наночастиц, влияние их на окружающую среду;

- 5) важным является изучение гигиены труда при нанотехнологических методах получения нанопрепаратов.

Чрезвычайно важными вопросами является подготовка научно-педагогических кадров, которые будут исследовать и готовить специалистов по нанонауке, будут распространять информацию о полученных результатах в отечественных научных кругах, а также представлять их международному содружеству. Решить их можно лишь на основе междисциплинарного сотрудничества и государственной поддержки, финансовой, организационной и технической (обеспечение научных коллективов необходимым оборудованием). Позитивную роль должны сыграть привлечение к исследованиям в нанонауке молодых исследователей, их стажировка за рубежом в известных центрах сферы нанотехнологий. В США уже созданы учебные центры для подготовки специалистов по нанотехнологиям, такая же работа продолжается в других странах. Стоит позаимствовать их опыт и Украине.

США, страны Европы, Китай и Япония имеют программы для расширения сферы производства наноматериалов. Важный компонент этих программ — оценка безопасности и надежности этих материалов, чтобы гарантировать их безопасность для человеческого здоровья и окружающей среды. Однозначного ответа на сегодня пока еще нет. Большинство экспертов сходятся во мнении, что нанотехнологии, в целом, являются полностью безопасными. Однако есть и немало оппонентов, которые аргументируют свою позицию следующим образом. Если принять во внимание тот факт, что микроскопические размеры способствуют созданию более крепкой, более эластичной и более проникающей продукции, это может значить и то, что наночастицы, например, способны более легко проникать внутрь и поражать ор-

ганы человека (в первую очередь легкие, кровеносную и нервную системы). Фактически, эти крошечные частицы в состоянии войти в тело через кожу, легкие или кишечный тракт и могут вызывать нежелательные биологические реакции, изменяя физико-химические свойства живого на наноуровне. Недавние исследования показали, что неочищенные, неоптимизированные для биологических употреблений, они способны к задержке в эпидермисе (в частности в кератиноците кожи) и таким образом они вызывают воспаление.

На основе анализа данных литературы и результатов проведенных исследований целесообразно определить перспективы научных разработок в области наноауки, нанотехнологий, наномедицины, нанофармакологии, нанофармаии:

1) разрабатывать новые технологии получения наночастиц, особенно композитов органического и неорганического происхождения как лекарственных средств. Создать на основе современных нанотехнологий принципиально новые медикаменты для лечения социально опасных заболеваний. Уже сегодня в медицинской практике применяют мазь наносеребра для лечения дерматитов инфекционного происхождения, капсулы наножелеза для лечения анемий, нанодисперсный кремнезем (силикс) для лечения отравлений, липофламин для лечения инфаркта миокарда. Но отсутствуют эффективные и безопасные медикаменты для лечения вирусных заболеваний, в том числе ВИЧ инфицированных, вирусного гепатита, гриппа, герпеса и др., болезни Альцгеймера, Паркинсона, злокачественных опухолей, инфекционных болезней, которые вызваны антибиотикоустойчивыми штаммами микроорганизмов, заболеваний эндокринной системы (диабет, микседема), шизофрении, эпилепсии, маниакально-депрессивного психоза. Таких примеров, к сожалению, можно привести много. Как свидетельствуют исследования последних лет, некоторые из этих проблем могут решить нанотехнологии и нанофармакология и на основе полученных

субстанций нанопрепаратов создать лекарственные формы для наружного, внутреннего, парентерального и ингаляционного применения;

2) изучить молекулярные механизмы лечебного действия новых нанопрепаратов с целью разработки схем лечения различных заболеваний и повышения эффективности фармакотерапии;

3) исследовать токсикологию наноматериалов, нанопрепаратов для повышения их безопасности;

4) установить механизмы взаимодействия наноструктур с организмом и внешней средой и этим самым разработать биоэтические основы применения таких медикаментов;

5) проблемным вопросом нанофармакологии является не только разработка новых, эффективных, безопасных, но и низких по цене нанопрепаратов для диагностики, профилактики и лечения различных заболеваний.

Вывод. Следует сосредоточить внимание ученых разных специальностей не только на разработке новых технологий получения наноматериалов, но и, в первую очередь, на углубленном изучении физических, физико-химических, квантово-химических, физиологических, биохимических, фармакотоксических, молекулярных механизмов действия новых нанопрепаратов и возможного побочного влияния на организм и окружающую среду, на создании фармацевтических технологий получения адекватных лекарственных форм с целью успешного применения в медицинской практике.

Российский физиолог, лауреат Нобелевской премии И. П. Павлов (1840–1936) утверждал, что «Человек — самый совершенный продукт земной природы. Но, чтобы наслаждаться сокровищами природы, человек должен быть здоровым, сильным и умным». Определенные вопросы в этом направлении может решить нанофармакология. Украинские и зарубежные ученые проводят интенсивные исследования для решения проблемных вопросов нанофармакологии.