

ДАЙДЖЕСТ

Н.О. Артамонова,
О.В. Масіч,
Ю.В. Павліченко

Нанотехнології в медицині та онкології

ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України, Харків

Nanotechnology in medicine and oncology

Відкриття нанотехнологій можна порівняти з відкриттям електрики у ХІХ столітті, яке повністю змінило життя людей. Ще драматичніші зміни починаються з освоєнням нанотехнологій — технології роботи з речовиною на рівні окремих атомів. Це мультидисциплінарний напрям теоретичної і прикладної науки, з широким спектром різноманітних засобів на стику інженерії, біології, фізики і хімії. Американський Національний інститут здоров'я (NIH) включив наномедицину до п'яти найпріоритетніших галузей розвитку медицини в ХХІ столітті.

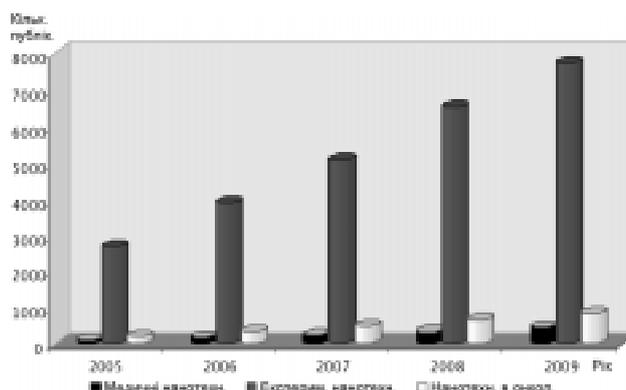
Останнім часом швидкими темпами розвивається наномедицина, яка привертає загальну увагу не лише суто науковими досягненнями, але й соціальною значущістю. Під цим терміном сьогодні розуміють застосування нанотехнологій у діагностиці, моніторингу і лікуванні захворювань.

Розвиток наномедицини тісно пов'язаний з революційними досягненнями геноміки і протеоміки, які дозволили вченим наблизитися до розуміння молекулярних основ хвороби. Виділяють п'ять основних галузей застосування нанотехнологій у медицині:

- доставлення активних лікарських речовин,
- нові методи і засоби лікування на нанометровому рівні,
- діагностика *in vivo*,
- діагностика *in vitro*,
- медична імплантація.

Про значення наномедицини свідчить поступове збільшення публікацій на цю тему, зокрема, відображених у БД Medline, про що можна судити з рисунка.

Протягом 5 років кількість наукових публікацій з наномедицини у світі зросла в 4 рази.



Розподіл публікацій із нанотехнологій у БД Medline
Distribution of publications on nanotechnology in Medline database

Проте слід зазначити, що вони переважно присвячені дослідженню нанотехнологій (28 407), дещо менше — онкології (2728), а клінічному застосуванню — найменше (1487).

Втім найвищими темпами розвиваються нанотехнології в онкології. Так, за останні 5 років кількість публікацій збільшилася на 95,0%. На даний момент різні засоби і пристрої представлені нановекторами для цільового доставлення і вивільнення протиракових лікарських засобів і контрольних агентів візуалізації, а також нанопровідниками і наноконсолями, що розробляються для раннього виявлення передракових станів і злоякісних новоутворів. За їх допомогою, а також завдяки застосуванню деяких нанопристроїв передбачається досягти принципового успіху в боротьбі з онкологічними захворюваннями.

Медицина і нанотехнології (<http://medforce.ru/>)

У цій оглядовій статті представлені матеріали про перспективи використання нанотехнологій у медицині за кількома напрямками.

Наноматеріали в боротьбі із пухлинними новоутворами. Останні дослідження у галузі фотодинамічної терапії були зосереджені на використанні одностінних вуглецевих нанотрубок. Під впливом ближнього інфрачервоного випромінення вони нагріваються, внаслідок чого відбувається загибель ракових клітин. Заміна вуглецевих нанотрубок пористим кремнієвим наноматеріалом дала можливість додатково генерувати значно меншу кількість активних форм кисню. Теорія використання золотих наночастинок базується на їх властивостях, що визначаються формою кульок або прутків, які вчені вміють «пришивати» до різноманітних біомолекул, зокрема, антитіл. Метод, який розробляється на цій основі, має допомогти в ідентифікації ракових клітин на ранніх етапах захворювання. Введений в організм препарат, що складається із золотих наночастинок із антитілами до ракових клітин, міцно прикріплює частинки до мішені.

Розв'язання проблеми адресної, прицільної доставки ліків до органів-мішеней. Наночастинки можуть виступати «кур'єрами», що адресно доставляють лікарські речовини до певних органів. Наприклад, існує така речовина, як куркумін, що справляє потужну протиракову дію, але його використання було практично неможливим через погану розчинність у воді (основній речовині внутрішнього середовища організму). Використання контейнера з наночастинок дозволило дослідникам з Індії обійти це обмеження. В цьому і багатьох інших випадках наночастинки служать не лише переносниками терапевтичних засобів, але й захисним каркасом для них. Для доставляння спеціалізованих засобів можливе й використання бактерій, як показали дослідження американських учених. Бактерії переміщуються за допомогою джгутиків — молекулярних «пропелерів», підкорюючись сигналам рецепторів, які відчують щонайменші зміни концентрації певних хемічних речовин.

Розроблено рибосвітч, що примушує бактерії рухатися в заданому напрямку, прямуючи за псевдоатрактантом. Суть його полягає в скріпленні теофіліну з рибосвітчем, при цьому РНК розкривається і стає можливою експресія гена, якого бракує, джгутики функціонують нормаль-

но, і бактерії рухаються в напрямку до їх природного хемоатрактанту. Бактерії, залучені особливими молекулами, стають «клітинними роботами» і можуть бути використані для широкого класу завдань. Тепер для практичних застосувань необхідно зробити аналогічний рибоперемикач на інші речовини, наприклад, специфічні для пухлин. Тоді можна буде «примусити» бактерії доставляти ліки або здійснювати іншу корисну роботу.

Також пропонується використання желатинових наночастинок для транспортування терапевтичних генних структур до пухлинних клітин. Раніше для цього як транспорт пропонувалося використовувати віруси (вірусні вектори), але нанотранспорт виявився вигіднішим і позбавленим таких недоліків вірусних переносників як токсичність.

Вуглецеві нанотрубки і протипухлинна терапія. Лікування пухлин — одна з багатьох «обіцянок» нанотехнологій. Хоч останнім часом досягнуто певного прогресу в цій галузі, ще залишаються складні проблеми, які необхідно подолати перш ніж високодиференційована, прицільна протипухлинна терапія стане доступною для щоденного клінічного використання. Вона має включати такі елементи:

можливість молекулярного відображення щонайменших проявів наночастинок на клітинному рівні;

ефективний механізм молекулярного прицілювання після ідентифікації певних клітинних маркерів;

технологію знищення клітин, ідентифікованих як злоякісні, засновану на фотодинамічному ефекті або впровадженні препаратів;

технологію моніторингу одержаного ефекту.

На сьогодні ці елементи використовуються окремо один від одного або поки не справляють необхідного терапевтичного ефекту.

Вчені об'єднали всі ці методи *in vitro* і продемонстрували значно вищий терапевтичний ефект. Метод включає молекулярне прицілювання до специфічних поверхневих рецепторів і подальше фототеплове руйнування пухлинних клітин за допомогою використання одностінкових вуглецевих нанотрубок.

Нанотехнології і «апгрейд» людини. Наномедичні і біонічні технології можуть охоп-

лювати всі аспекти життєдіяльності людського організму. Можна чітко передбачити, які можливості з'являться в найближчі 10–20 років, зокрема:

нанобіологічні процесори, тобто пристрої, що програмують складні біологічні реакції на чіпи, імітують реакції людського організму. Ця технологія дозволить різко поліпшити діагностику і лікування багатьох захворювань;

пристрої, що наноімплантуються, як результат об'єднання нанотехнологій із біотехнологіями, наприклад молекулярне протезування й заміна клітинних елементів, що не працюють; наномедичні дослідження і втручання, тобто операції за допомогою нанороботів, які можуть відкрити шлях у медичну практику новим видам хірургії або поліпшити проведення традиційних операцій;

нейроінтерфейси з комп'ютерами. Припускають створення прямих зв'язків між нервовими тканинами і електронікою, що дозволить встановлювати безпосередній контроль за механічними, електронними і віртуальними об'єктами як власними органами. Такі можливості сприятимуть розмиванню меж між лікарською дією і розширенням можливостей людини.

Хірургія без шрамів за допомогою нанотехнологій

Obata Y. Evaluation of pH-responsive liposomes containing amino acid-based zwitterionic lipids for improving intracellular drug delivery in vitro and in vivo / Y. Obata, S. Tajima, S. Takeoka // J. Control. Release. – 2009. – Oct 25 [Epub ahead of print].

Okamura Y. Novel Platelet Substitutes: Disk-Shaped Biodegradable Nanosheets and their Enhanced Effects on Platelet Aggregation / Y. Okamura, Y. Fukui, K. Kabata, H. Suzuki et al. // Bioconjug Chem. – 2009. – Sep 29. [Epub ahead of print].

Sakai H. Mechanism of flocculate formation of highly concentrated phospholipid vesicles suspended in a series of water-soluble biopolymers / H. Sakai, A. Sato, S. Takeoka, E. Tsuchida // Biomacromolecules. – 2009. – Vol. 10, № 8. – P. 2344–2350.

Honda M. Confined stimuli-responsive polymer gel in inverse opal polymer membrane for colorimetric glucose sensor / M. Honda, K. Kataoka, T. Seki, Y. Takeoka // Langmuir. – 2009. – Vol. 25, № 14. – P. 8349–8356.

Велику увагу дослідників нанотехнологій привернула розробка ультратонких плівок, що вільно існують. Ці системи розробляються для різних галузей використання, таких як фільтруючі наномембрани або наносенсори для електрохімічних і фотохімічних пристроїв. Японські вчені розробили тонку плівку, що піддається біологічному розкладанню, завтовшки

всього 20 нанометрів, здатну замінити хірургічні нитки. Плівка виготовлена як допоміжна шляхом звичайної комбінації центрифугування і техніки відшаровування із використанням полівінілового спирту. При цьому встановлено, що ультратонке полілактатне волокно здатне чудово запечатувати надрізи шлунка як перев'язувальний матеріал, який не потребує при цьому прикріплюючих компонентів. Даний підхід може стати ідеальним для заміни загальноприйнятого накладання швів і лігатур з метою зменшення інвазивності хірургічного втручання і скорочення часу відновлення пацієнта після операції.

Вчені працюють над новими клеєподібними біоматеріалами і біологічними наноплівками для перев'язування ран. Наноплівка, розроблена японським колективом, цілком відповідає цим вимогам: вона відрізняється високими адгезивністю і гнучкістю, маючи при цьому високу проникність. Полілактати та інші поліестери вже застосовувалися в медичній практиці як засоби доставки ліків і як нитки, що біологічно розкладаються, але не як нанолісти, механічні властивості яких відрізняються від широко розповсюджених тонких плівок, зроблених з таких самих компонентів. Недавно команда досягла успіхів у отриманні нанолістів з площею мікропорядку і завтовшки близько кількох нанометрів, сантиметрової площі і товщиною в декілька нанометрів. Перші знайдуть застосування як засоби транспортування, другі — як хірургічні матеріали.

Хоча необхідно ще кілька років, щоб ця технологія була достатньо розвинена, аби дійти до стадії клінічних випробувань, Takeoka чекає, що його нанолісти будуть використовуватися не лише як заміна загальноприйнятих хірургічних матеріалів, але також знайдуть застосування і в пластичній хірургії, ендоскопічних операціях, регенеративній медицині.

Самозбірні ДНК — нанокapsули як «будівельний матеріал»

Chakraborty S. The poly dA helix: a new structural motif for high performance DNA-based molecular switches / S. Chakraborty, S. Sharma, P.K. Maiti, Y. Krishnan // Nucleic Acids Res. – 2009. – Vol. 37, № 9. – P. 2810–2817.

Bhatia D. Icosahedral DNA nanocapsules by modular assembly / D. Bhatia, S. Mehtab, R. Krishnan et al. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 2009. – Vol. 48, № 23. – P. 4134–4137.

- Paul A. Combining G-quadruplex targeting motifs on a single peptide nucleic acid scaffold: a hybrid (3+1) PNA-DNA bimolecular quadruplex / A. Paul, P. Sengupta, Y. Krishnan, S. Ladame // *Chemistry*. – 2008. – Vol. 14, № 28. – P. 8682–8689.
- Chakraborty S. The RNA2-PNA2 hybrid i-motif-a novel RNA-based building block / S. Chakraborty, S. Modi, Y. Krishnan // *Chem. Commun. (Camb)*. – 2008. – Vol. 7, № 1. – P. 70–72.
- Chakraborty S. Kinetic hybrid i-motifs: intercepting DNA with RNA to form a DNA(2)-RNA(2) i-motif / S. Chakraborty, Y. Krishnan // *Biochimie*. – 2008. – Vol. 90, № 7. – P. 1088–1095.
- Ghodke H.B. The I-tetraplex building block: rational design and controlled fabrication of robust 1D DNA scaffolds through non-Watson-Crick interactions / H.B. Ghodke, R. Krishnan, K. Vignesh, G.V. Kumar et al. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2007. – Vol. 46, № 15. – P. 2646–2649.
- Pitchaiya S. First blueprint, now bricks: DNA as construction material on the nanoscale / S. Pitchaiya, Y. Krishnan // *Chem. Soc. Rev.* – 2006. – Vol. 35, № 11. – P. 1111–1121.
- Modi S. The PNA-DNA hybrid I-motif: implications for sugar-sugar contacts in i-motif tetramerization / S. Modi, A.H. Wani, Y. Krishnan Y. // *Nucleic Acids Res.* – 2006. – Vol. 34, № 16. – P. 4354–4363.

Як «будівельний матеріал» для виробництва в нанотехнологіях часто використовують молекулу ДНК. Проведені дослідження показали значну складність архітектури, якої може бути досягнуто при використанні молекул ДНК як «будівельних блоків». Наприклад, застосування молекулярних наночастинок самостійної збірки вже дозволило виготовити з простих ДНК багатогранники, з'єднання, такі як куб, октаедр і тетраедр. Багатогранники ДНК можуть застосовуватися як інтелектуальні системи доставляння лікарських засобів через багату інформацію про структуру, яка може зробити можливою цілеспрямовану доставку інкапсульованих утворів.

Krishnan У. старший науковий співробітник Національного центру з біологічних досліджень в Бангалорі (Індія) очолює групу хемічної біології. Останні дослідження присвячені демонстрації функції багатогранника ДНК, де 3D-рамки сконструйовані з подвійних спіралей ДНК. Побудований ікосаедр через унікальний модуль продемонстрував свою функціональність для багатогранників ДНК при включенні в його капсулу золота. Перевага технології полягає в тому, що багатогранники одержано в надзвичайно високих об'ємах. Це те, що було потрібне, тому що з кожним кроком модулі починають згинатися в структури у формі чашки. На завершальному кроці два напівкосаедри такої форми можуть з'єднатися, щоб сформувати цілий ікосаедр, який ефективно укладає в

капсулу будь-яку речовину. Ця модульна стратегія є, таким чином, ключовою, при демонстрації вантажної герметизації багатогранників ДНК.

Синтетичні ДНК-наномашини

розпочинають роботу всередині клітини

Modi S. A DNA nanomachine that maps spatial and temporal pH changes inside living cells / S. Modi, D. Goswami, G.D. Gupta et al. // *Nat. Nanotechnol.* – 2009. – Vol. 4, № 5. – P. 325–330.

Синтетичні молекули ДНК — ДНК-наномашини, які змінюють свою молекулярну форму у відповідь на вплив зовнішнього середовища. До таких впливів можна віднести зміни рН і приєднання низькомолекулярних ефекторів, білків або ниток ДНК.

Група індійських дослідників розробила конструктивну ДНК-нанотехнологію, яка на даний момент показала свою ефективність лише в експериментах у штучних умовах. У статті описано успішну роботу штучно створених ДНК-наномашин усередині живих клітин і доведено, що ці наномашини також ефективно працюють усередині живих клітин, як і в пробірці (ДНК-наномашини, які реєструють зміни рН у просторі та часі всередині живої клітини). Назвали ДНК-наномашину, чутливу до рівня рН (між 5,5–6,8 ідеального для спостереження за змінами внутріклітинного рН), зміна якого дозволяє отримати інформацію, яка доповнює дані від низькомолекулярних рН-зондів, I-Switch. На відміну від цих рН-зондів, I-Switch є сенсором, який спирається на резонансне перенесення енергії флуоресценції, що дозволяє йому блискуче працювати як при фізіологічних, так і кислотних значеннях рН.

Збільшення сил протипухлинної дії вуглецевих нанотрубок при ДНК-інкапсуляції

Ghosh S. Increased heating efficiency and selective thermal ablation of malignant tissue with DNA-encased multiwalled carbon nanotubes / S. Ghosh, S. Dutta, E. Gomes et al. // *ACS Nano*. – 2009. – Vol. 3, № 9. – P. 2667–2673.

Різні форми використання гіпертермії — способу лікування раку за допомогою підвищення температури до 41–45 °С — активно розроблялися протягом кількох останніх десятиліть для того, щоб надати онкологічним клінікам більш ефективну і прогресивну техніку лікування злоякісних пухлин.

Більшість таких методів використовують різні наночастинки, зокрема й вуглецеві нанотрубки. Проте, на даний момент застосування вуглецевих нанотрубок *in vivo* обмежене через самоасоціації, тобто злипання одна з одною. Нове дослідження показало, що упаковка багатостінкових вуглецевих нанотрубок в ДНК робить їх досить добре диспергованими, одиничними, розчинними у воді і здатними ефективніше виробляти тепло, ніж «неупаковані» нанотрубки. William H. Gmeiner, професор кафедри біології злоякісних пухлин у Wake Forest University твердить, що одноланкова ДНК збільшує розчинність багатостінкових вуглецевих нанотрубок. Упаковка в молекули ДНК таких нанотрубок значно збільшила кількість виділеного ними тепла у відповідь на опромінювання інфрачервоними хвилями ближнього ІЧ-спектра. Важливо, що автори змогли показати, що тепла, вироблюваного «упакованими» нанотрубками, достатньо для того, щоб вибірково і повністю знищити пухлинні маси, не спричиняючи значної токсичної шкоди навколишнім тканинам. Раніше ДНК-інкапсуляцію використовували для одностінкових нанотрубок — вони демонстрували чудові результати випромінювання в ближньому ІЧ-діапазоні: виробляли досить тепла для знищення ракових клітин в тканинній культурі. Хоча багатостінкові нанотрубки мають більший діаметр, ніж одностінкові, було не зрозуміло, як вони проявлятимуть себе в цій стратегії, як і те, чи може ДНК-інкапсуляція зменшити виділення тепла багатостінкових нанотрубок.

Використання фулеринів у лікуванні розсіяного склерозу

Belgorodsky B. Mucin complexes of nanomaterials: first biochemical encounter / B. Belgorodsky, E. Drug, L. Fadeev et al. // Small. – 2010. – Vol. 6, № 2. – P. 262–269.

У співдружності з групою професора Howard Weiner з Лікарні Brigham and Women в Harvard Medical School, доктор Michael Gozin з TAU's School of Chemistry намагається створити препарат наступного покоління для лікування розсіяного склерозу, заснований на молекулах фулеринів. Їм властива висока концентрація вуглецю, вони можуть функціонувати як стимулюючі антиоксиданти, що підтримують життя і активність нейронів головного мозку. У фуле-

ринів і нанотрубок, що зв'язують вуглець, є величезний потенціал, який використовується в датчиках і електронних пристроях, що дозволяє вченим зробити дрібніші і швидші процесори. Діапазон можливостей для використання у нанотехнологіях цих заснованих на вуглеці матеріалів є величезним. Команда з Тель-Авівського університету першою в світі розробила і запатентувала новий спосіб лікування, який полягає в тому, що фулерини «запрограмовані» зв'язуватися з певними рецепторами мозку. Синтезований ними антиоксидант призначений для лікування пошкоджених нейронів цього органа. Dr. Gozin з колегами створили молекулу у формі футбольного м'яча із великим біомедичним потенціалом, засновану на C₆₀ фулерині.

Застосування наноконтейнерів у медицині відкриває перед нею нові можливості.

Ліки, «упаковані» в ліпосоми, стають ефективнішими і безпечнішими, точно потрапляють до органів-мішеней і дозволяють знизити дозу

Інтернет-журнал «Комерційна біотехнологія» <http://www.cbio.ru/>

Для медицини нанорозміри — це все, що менше 1 мкм. Отже виходить, що зазначене поняття у цій галузі дещо менш суворе, ніж у фізиці або хемії. Важливо, щоб нанооб'єкт проходив крізь пори капілярів розміром 100–200 нм. Істотне не більш або менш строге обмеження розмірів нанооб'єктів, а те, що при переході до цих розмірів об'єкт набуває якісно нових властивостей. Саме цим і відрізняються лікарські нанопрепарати, тобто ліки, молекули яких упаковані в наноконтейнери, наприклад, ліпосоми. В такому «упакованому» вигляді вони надходять до організму, досягають органів і клітин-мішеней, вивільняють ліки і розпадаються на безпечні частинки, що залишають організм. Виявляється, нанопрепарати набувають деяких чудових властивостей. У ліпосомному вигляді збільшується розчинність численних лікарських речовин, що вкрай важливе для їх дії. Зменшується токсичність, оскільки діюча речовина захищена ліпосомною оболонкою. Тому ліки діють лише тоді, коли досягають клітини-мішені, ніяк не раніше, і по дорозі не деградують, а доходять у активній формі. Все це дозволяє знизити ефективну дозу ліків, що особливо важ-

ливо, наприклад, для онкологічних хворих, які одержують хемотерапію.

В основі прицільної доставки нанопрепаратів до мішеней лежать два основні механізми. По-перше, вони мають властивість пасивного націлювання. У районі запалення в капілярах розширюються пори, і ліпосоми проходять крізь них, тобто, потрапляють саме туди, куди потрібно. Але можна організувати ще й активний транспорт, приєднуючи до наночастинки «молекулярну адресу», до рецепторів на мембранах клітин-мішеней.

Всі ці властивості перевірені на нанопрепаратах, розроблених на кафедрі біотехнології Московського державного інституту тонкої хімічної технології ім. М.В. Ломоносова (МІТХТ) і або вже застосовуються, або проходять випробовування. У Харкові (ЗАТ «Харківське підприємство із виробництва імунобіологічних і лікарських препаратів») виробляють ліпосомний доксорубіцин — препарат «Ліподокс» для хемотерапії раку. Показано, що його ліпосомна форма діє у кілька разів ефективніше, ніж просто розчин. У препараті бетулінової кислоти, яка діє проти меланоми, ліпосомна форма істотно підвищує розчинність, а ще краще розчиняється речовина у формі нанокристалів. Електронномікроскопічні фотографії показують, як мічені наночастки бетулінової кислоти проникають до клітин меланоми, ймовірно, за механізмом ендоцитозу. Розроблено й ліпосомну форму протипаркінсонічної субстанції ДОФА. У крові ДОФА швидко деградує, отже лише 20 % введених ліків досягають гематоенцефалітичного бар'єру (ГЕБ). Ліпосоми, крім всього іншого, полегшують проходження речовини крізь ГЕБ. При застосуванні ліпосомної форми ДОФА ефективну дозу можна зменшити в 10 разів, а тривалість її дії — збільшити в два-три рази. Ліпосоми дозволяють використовувати для лікування не ДОФА (попередник нейромедіатора дофаміну) а сам дофамін. Це саме те, чого не вистачає клітинам мозку при хворобі Паркінсона, але без ліпосом він не справляє жодного ефекту. На мишах показано, що при введенні ліпосомної форми дофаміну його концентрація в мозочку майже досягає такої в здорових тварин.

Ще один нанопрепарат — ліпосомний баларпан, який відновлює рогівку при кератинопатії. На кроликах доведено, що при використанні ліпосомної форми міцність рубця на рогівці, що загоївся, в п'ять разів більше.

Вчені з МІТХТ розробили ліпосомний препарат із тритерпеноїдів бересту. Виявилося, екстракт березової кори має просто неймовірний набір біологічних активностей: антиоксидантну, імуномодулюючу, антимуtagenну та інші. З цього екстракту дослідники виготовили наночастинки, які, як вони показали, взаємодіють з імунними клітинами.

Отже, з кількох нанопрепаратів, розроблених на кафедрі біотехнології МІТХТ, три вже виробляються: «Ліподокс» — ліпосомний доксорубіцин, «Ліпін» (протигіпоксичний), «Ліолів» (гепатопротекторний). Клінічні випробовування проходять два протипухлинні препарати «Цисплатин» і «Фторурацил», а також «Антиліпошок» (антигеморагічний), «Баларпан» (ранозагоювальний), «Хлорофіліпт» (проти-запальний). Біологічні випробовування проходять «Амінофосфатид» (проти гемолітичної хвороби новонароджених), «Бетусом» (антимеланомний), «Фотосом» (протипухлинний), «Рифампіцин» та «Ізоціанід» (протитуберкульозні).

Застосування ультразвуку для спрямованої нанотерапії злоякісних пухлин

Rapoport N.Y., Nam K.-H., Gao D., Kennedy E. // Acoustic journal. — 2009. — T. 55, № 4–5. — С. 586–593.

Rapoport N.Y. Ultrasonic nanotherapy of pancreatic cancer: lessons from ultrasound imaging / N. Rapoport, A.M. Kennedy, J.E. Shea, C.L. Scaife, K.H. Nam // Mol. Pharm. — 2010. — Vol. 7, № 1. — P. 22–31.

Rapoport N.Y. Controlled and targeted tumor chemotherapy by ultrasound-activated nanoemulsions/microbubbles / N.Y. Rapoport, A.M. Kennedy, J.E. Shea, C.L. Scaife, K.H. Nam // J. Control. Release. — 2009. — Vol. 138, № 3. — P. 268–276.

Rapoport N.Y. Multifunctional nanoparticles for combining ultrasonic tumor imaging and targeted chemotherapy / N. Rapoport, Z. Gao, A. Kennedy // J. Natl. Cancer Inst. — 2007. — Vol. 99, № 14. — P. 1095–1106.

У працях Н.Я. Рапопорт зі співавторами досліджено спрямований хемотерапевтичний вплив на тверді пухлини за допомогою ультразвуку й навантажених доксорубіцином або паклітекселем емульсій перфторпентану. Нанокраплі емульсій накопичувалися в пухлині в результаті спрямованого транспорту хемотерапевтичних засобів у пухлину або так званого «па-

сивного таргетингу». Під дією спрямованого на пухлину терапевтичного ультразвуку нанокраплі перетворювалися на парові мікропухирці. Нанокраплі міцно утримували навантажені медикаменти *in vivo*, але викидали їх у тканину пухлини при закипанні під дією ультразвуку, здійснюючи тим самим ефективну спрямовану доставку до пухлини. Піддані такому лікуванню новоутвори ефективно регресували, однак потім спостерігався їх рецидив. Вторинні пухлини були більш резистентними до повторного лікування, ніж первинні. Причини виникнення такої резистентності і шляхи її подолання на сьогодні невідомі й перебувають у процесі дослідження.

Отримано рідкі емульсійні наночастинки, що містять у собі інші наночастинки
(<http://www.obju.ru/>)

Hanson J.A. Nanoscale double emulsions stabilized by single-component block copolypeptides / J.A. Hanson, C.B. Chang, S.M. Graves, Z. Li, T.G. Mason, T.J. Deming // Nature. – 2008. – Vol. 455, № 7209. – P. 85–88.

Вчені Університету Каліфорнії в Лос-Анджелесі (UCLA) отримали унікальні масляні нанокрапельки, за розміром багато менші, ніж клітини людського організму, які можуть бути використані для доставляння фармпрепаратів до хворих клітин. При цьому характерно, що вдалося отримати крапельки олії, які перебуваючи у водному середовищі, містять всередині себе крапельки води ще меншого розміру. Така система дуже перспективна й з погляду конфігурації (фактично подвійна емульсія) і можливості отримання наночастинок, що містять у собі інші наночастинки. Проблемою було отримати крапельки (молекул) розміром менше 100 нм і зберегти при цьому їх стабільність. Співдружність хіміків довела, що це можливо в структурі емульсії. Нанокраплі виявилися стабільними, структура середовища, яке підтримує таку стабільність, — найзручнішою у вигляді емульсії (фактично подвійної — вода в олії, олія — у воді, й обидві емульсії не змішуються). Цей результат отримано вперше, оскільки в попередніх випадках, коли вдавалося отримати нанокрапельки подібного розміру, вони завжди залишалися нестабільними й досить швидко руйнувалися. Було приготовлено наноемульсії, що містять мільярди подвійних нанокрапель. Дослідження й результати нау-

ковців на частинках розміром менше 100 нм — найменших у світі подвійних емульсій узагальнено в статті. Показано, що всередину крапельки може бути введено вміст незалежно від його розчинності у воді. Нерозчинні або розчинні у воді лікарські препарати можуть бути вміщені всередину нанокрапельки й доставлені за потрібною «адресою» в організмі. Подвійна емульсія дозволяє комбінувати медикаменти в одній і тій самій «упаковці». Це важливо в тих випадках, коли існує необхідність ввести водночас два чи більше ліків у певній пропорції до одного й того самого місця. Такі медикаменти можуть бути вміщені в нанокрапельку, а вона напряму введена до клітини чи доставлена туди іншим способом.

Тепер виникає важливе питання щодо нешкідливості проникнення нанокраплі до клітини і механізму передачі препарату до неї. Велику увагу група вчених приділила тим речовинам, які нанокрапелька має донести до клітини («вантажам»).

Важливим напрямком є боротьба з раковими пухлинами. Одним з видів «вантажу» може бути, наприклад, протеїновий токсин, який сприяє знищенню клітини. Один з варіантів — протираковий медичамент у олійній нанокрапельці, а токсин-протеїн — у водяній як два засоби для знищення ракової клітини. Якщо для одного виду ліків клітина може виробити опірність, то для одночасної дії двох препаратів це малоімовірно.

Нанотехнології — ключовий пріоритет майбутнього в медицині

Білоусов А.Н. Нанотехнології — ключовий пріоритет осяжного майбутнього в медицині — <http://nanolab.com.ua/article4.html>

У 1998 р. автором розроблені інтракорпоральний біокоректор «ІКББ», сорбент магнітоспрямований — МУС-Б та «Мікромаг-Б». Основу препаратів складають колоїдні частинки магнетиту (Fe_3O_4) розміром від 6 до 12 нм. Наявність адсорбційного шару забезпечує таким частинкам високу сорбційну активність. Сумарна площа їх сорбційної поверхні складає 800–1200 м²/г, а напруженість магнітного поля, яке індукується кожною частинкою, — 300–400 кА/м. Метод екстракорпоральної гемокорекції із застосуванням магнітоспрямованого сорбенту має суттєву патогенетичну пе-

ревагу над існуючими методами детоксикації. Пероральна його форма — «Мікромаг-Б» зареєстрована МОЗ України в 1999 році як біологічно-активна добавка. Основа лікувальної дії препарату — вплив процесу адсорбції і постійного магнітного поля, яке оточує колоїдну частинку магнетиту, на клітинні й субклітинні структури. Точка прикладання — поверхневі білки мембран клітин. Колоїдні частинки магнетиту змінюють склад білкових молекул, тим самим впливаючи на транспорт речовин у клітині. «Мікромаг-Б» — унікальний засіб неспецифічної модуляції обмінних процесів. Препарат викликає підвищення адаптаційно-присосовних потенційних механізмів і можливостей органел клітин, прискорює репаративні процеси на рівні мембран і макромолекул.

Регенеративна медицина

(<http://www.onkology.ru/nano.html>)

У галузі клінічної медицини найістотніше застосування біомедичних нанотехнологій здійснено при розв'язанні проблем доставки препаратів і в регенеративній медицині. Наночастинки дозволяють лікарям доставляти ліки точно до місця хвороби, збільшуючи їх ефективність і мінімізуючи побічні ефекти, пропонуючи нові можливості для контрольованого виведення терапевтичних речовин. Вони також можуть використовуватися, щоб стимулювати уроджені механізми регенерації, де основна увага зосереджена на штучній активації й управлінні дорослими стовбуровими клітинами. Одним з напрямів швидкого впровадження досягнень медичних нанотехнологій є інтеграція їх з новими клітинними технологіями. Ці технології посіли важливе місце в клінічній медицині.

Тканинна інженерія досягла значного прориву за останні 5 років завдяки розширенню можливостей управління регенерацією і ангіогенезом тканини, малоінвазивним біоконструюванням форми тканинних протезів з новітніх біополімерних матеріалів четвертого покоління, що є живильним середовищем для стовбурових клітин. Біополімерам 4-го покоління можуть бути задані певні властивості і час біодеградації, до них можуть бути додані ростові і живильні чинники, задані властивості об'єму тривимірної структури. Застосування аутологіч-

них ендотеліоцитів і чинників зростання судин і нових біополімерних каркасів відкрило необмежені можливості васкуляризації «відновленої» тканини. Сьогодні розроблено біодеградуєчі матеріали не лише твердих форм (Albani Corporation (США), але й рідких та полімерів у консистенції гелів (OrganoGel, Canada, НІПТЮ МЗ РФ, Росія). Тканинне оточення є визначальним у диференціації стовбурових клітин. Роботи Ronald D.G. McKay з американського The National Institute of Neurological Disorders and Stroke показали, що нервові стовбурові клітини (neural stemcell), потрапляючи у відповідне оточення до організму, спеціалізуються в нейрони і формують синапси потрібного типу. Angelo L. Vesconi з Італійського неврологічного інституту в Мілані довів, що нервові стовбурові клітини в кістковому мозку перетворювалися на клітини крові. У Російській Федерації запатентовано малоінвазивні технології тканинної інженерії (Патенти РФ №№ 2366706, 2354693, 2334793, 2146932, 2152039, 2152038). При пошкодженні головного і спинного мозку тканинна інженерія на основі нанотехнологічних клітинно-біополімерних нейроендопротезних систем може стати базою для впровадження бінарних імуноліпосомальних технологій (претаргетинг чинників зростання нерва), що дозволить у десятки разів підвищити ефективність зростання пошкоджених аксонів і підсилити регенеративний потенціал центральної нервової системи людини. Іншою важливою складовою цього напрямку є можливість застосування аутологічних гемопоетичних стовбурових (CD 34+) клітин і транспортних імуноліпосомальних наноконтейнерів з протипухлинними хемопрепаратами для терапії гліальних пухлин мозку, а також розробки претаргетингу ціленавідних бінарних наноімуноліпосомальних системи для діагностики і лікування пухлин головного й спинного мозку.

В даний час в Росії та в інших країнах запатентовані нові біоінженерні технології як на трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин, так і на біополімерні конструкції — матрикси для стовбурових клітин «Сферогель», що дозволяють формувати в пошкодженному мозку «штучну нервову тканину». Використання

нанотехнологій для виробництва клітинно-біо-полімерної нейроендопротезної системи дало можливість створити в даному імплантаті імунохемічний «якір» із специфічних антитіл (патент РФ № 2336901 «Протипухлинний засіб на основі імуноліпосомальної біологічної конструкції, спосіб його отримання і векторної доставки в центральну нервову систему при пухлинному процесі»), на які здійснюється ціленаведення імуноліпосом з біологічно активними препаратами (чинниками зростання нервів, адаптогенами і т.ін.).

Ліпосоми та інші наночастинки як засіб доставляння лікарських речовин

Каплун А.П. Ліпосоми и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ / А.П. Каплун, Ле Банг Шон, Ю.М. Краснопольский, В.И. Швец // Вопр. мед. химии. — 1999. — № 1.

В огляді розглянуто основні принципи конструювання лікарських засобів на основі наночастинок. Особливу увагу приділено ліпосомам, бо саме у цій галузі досягнуто найбільших успіхів. Зафіксовано сучасний стан проблеми у галузях, що найбільш інтенсивно розвиваються: антиканцерогенні та антибактеріальні препарати, генна терапія, вакцини.

Розвиток нанонаук і нанотехнологій в Україні на перспективу

Рагуля А.В. Развитие нанонаук и нанотехнологий в Украине на перспективу до 2020 г. / А.В. Рагуля, В.М. Крячек // Наука та наукознавство. — 2006. — № 3. — С.150–157.

Стаття подає огляд стану нанонауки і нанотехнологій у світі та в Україні, визначає проблеми, які стримують розвиток і реалізацію нанотехнологій в нашій державі та мінімальні заходи, необхідні для реалізації цього інноваційного напрямку.

Нанонаука: перспективи наукових досліджень

Чекман І.С. Нанонаука: перспективи наукових досліджень / І.С. Чекман // Наука та наукознавство. — 2009. — Т. 5, № 3. — С.89–93.

Узагальнено літературні дані та результати досліджень у галузі нанонауки, нанотехнологій, наноматеріалів. Нанонаука буде розвиватися шляхом проведення фундаментальних досліджень нанометрових об'єктів; розробки технологій синтезу наноматеріалів; вивчення їх властивостей; застосування нанопрепаратів у медичній практиці; встановлення можливих токсичних впливів на організм. Доцільним буде

вивчення впливу нанотехнологій і наноматеріалів на зовнішнє середовище, підготовка спеціалістів для роботи в цій галузі.

Національне науково-технологічне агентство наноматеріалів України

Шірінян А.С. Національне науково-технологічне агентство наноматеріалів — запорука успішного розвитку майбутньої техносфери України / А.С. Шірінян // Наука та наукознавство. — 2009. — Т. 5, № 2. — С. 32–37.

Пропонується створення сучасного національного науково-технологічного агентства наноматеріалів, яке стане з'єднувальною ланкою між суб'єктами наукомісного ринку — наукомісткими державами і приватними компаніями, концернами, групами, провідними науковими центрами — та створить нанотехнологічну мережу країни.

Нанотехнології — фундамент нової наукоємної економіки

Ковальчук М.В. Нанотехнологии — фундамент новой наукоёмкой экономики. Новые возможности СНГ в XXI веке / М.В. Ковальчук // Наука та інновації. — 2008. — Т. 4, № 1. — С. 5–28.

У роботі представлено широкомасштабний огляд розвитку наукоємної економіки, включаючи основні етапи пізнання навколишнього світу. Показано сутність нанотехнологій як матеріального надгалузевого фундаменту розвитку усіх без винятку галузей нової наукоємної економіки постіндустріального суспільства.

Стислий словник термінів

(за даними «Новые медицинские технологии», 2005. — № 2. — С.19)

Ліпосома — різновид нановектора, який складається з ліпідної оболонки, що оточує рідку внутрішню фазу.

Нановектор — повна або цільна структура діаметром 1–1000 нм, наповнена або що дифузно вміщує протипухлинну лікарську речовину і (або) діагностичний агент. На поверхню можуть бути нанесені «націлюючі» компоненти. Нановектори можуть використовуватися для прицільної генної терапії.

Наноконсолі — гнучкі веретеноподібні структури, які нагадують низку трамплінів для стрибків у воду. Зазвичай на поверхню наносять шар молекул, з пошкодженнями до біомаркерів пухлинних клітин.

Нанокраплі — частинки напівпровідникового матеріалу з інертним полімерним покрит-

ням. Матеріал ядра, накопичувач, вбирає навколишню енергію виходячи з довжини хвилі застосованого для нагрівання електромагнітного випромінення. На покриття може бути нанесено шар молекул, які забезпечують «прицільність» нанокрапель.

Нанооболонки (нанозаряди) — наночастинки, що складаються із золотої оболонки, яка оточує внутрішню частину з провідникового матеріалу. Після досягнення нанооболонками цільового об'єкта їх піддають електромагнітному впливу, в результаті чого вони розігріваються з результиуючим некрозом пухлинних клітин.

Нанопровідники — нанорозмірні дроти, найчастіше вкриті шаром молекул антитіл для приєднання до цільових протеїнів клітинних мембран і передавання мікропотенціалів для реєстрації макроприладами.

Нанотрубочки — циліндричної форми структури, що складаються з атомів вуглецю з поперековим розрізом порядку розміру нанометрів до тисячі разів більше за їх довжину.

Наночастинка — нановектор цільної структури, зазвичай із однорідного (моно) матеріалу.

Рибосвітч — невелика ділянка в районі мРНК, що не транслюється, здатний формувати «кишеню» для уловлювання певних метаболітів; таке зв'язування змінює експресію відповідного гена.

Фулерени — нанорозмірні структури, які складаються з атомів вуглецю, розташованих в особливому порядку, що за формою нагадує футбольний м'яч.

Надходження до редакції 01.02.2010.

Прийнято 01.02.2010.

Адреса для листування:
Артамонова Неоніла Олегівна,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна