

УДК 614.28:32.1

ПРИНЦИПИ ВИКОРИСТАННЯ НАНОТЕХНОЛОГІЙ У ФАРМАЦІЇ ТА МЕДИЦИНІ**В. П. Марценюк, І. Б. Меленчук***Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

Нанобіотехнології нададуть все більше можливостей для подовження людського життя та профілактики захворювань. Сюди входять лабораторії на чіпі, адресна доставка лікарських засобів до клітин, нанороботи для відновлення пошкоджених клітин, молекулярна візуалізація, нові противірусні та бактерицидні речовини, діагностика захворювань за допомогою квантових міток, нейроелектронні інтерфейси, молекулярні біосенсори та багато іншого.

Ключові слова: нанотехнології, лікарський препарат, клітини, молекулярна візуалізація.

ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В ФАРМАЦИИ И МЕДИЦИНЕ**В. П. Марценюк, И. Б. Меленчук***Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

Нанобиотехнологии предоставят все больше возможностей для продления человеческой жизни и профилактики заболеваний. Сюда входят лаборатории на чипе, адресная доставка лекарств в клетки, нанороботы для восстановления поврежденных клеток, молекулярная визуализация, новые противовирусные и бактерицидные вещества, диагностика заболеваний с помощью квантовых меток, нейроелектронные интерфейсы, молекулярные биосенсоры и многое другое.

Ключевые слова: нанотехнологии, лекарственный препарат, клетки, молекулярная визуализация.

PRINCIPLE OF USING NANOTECHNOLOGIES IN PHARMACY AND MEDICINE**V. P. Martsenyuk, I. B. Melenchuk***Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

Nanobiotechnologies will provide more opportunities for the extension of human life and treatment. They include labs on a chip, targeted delivery of drugs to cells, nanorobots to repair damaged cells, molecular imaging, new antiviral and antibacterial agents, diagnosis of diseases using quantum dots, molecular biosensors and many others.

Key words: nanotechnologies, drug, cells, molecular imaging.

Нанотехнології - це сукупність методів отримання продуктів із заданою атомарною структурою шляхом маніпулювання атомами та молекулами [1]. Відомий американський фізик-теоретик, лауреат Нобелівської премії з фізики Річард Фейнман заявив, що існує «неймовірно складний світ малих форм, а колинебудь люди здивуються тому, що до 1960 року ніхто не ставився серйозно до дослідження цього світу» [2]. На сьогоднішній день наукові дослідження в галузі нанотехнологій визнані пріоритетними в усьому світі та прогрес пов'язаний з розробкою наноматеріалів для електронної, автомобільної, аерокосмічної промисловості та особливо медицини, набуває все більшої масштабності. Це дало розвиток таким на-

прямам в галузі науки, як наноелектроніка, наномедицина, нанофармакологія та нанобіотехнології. Нанобіотехнології - галузь науки, яка використовує наномасштабні явища та процеси для пізнання мало відомих шляхів розвитку біології, медицини, фізики та хімії. Одним з її напрямів є створення різноманітних молекулярних пристроїв, серед них - нанобіосенсори для виявлення певних речовин, присутніх в навколишньому середовищі або організмі людини, пристрої для детектування нуклеотидних послідовностей із метою визначення мутацій, лабораторії на чіпі для виконання складних аналізів за лічені хвилини та ін. Нанобіотехнології забезпечать розробки нових лікарських препаратів, створення нанопрепаратів та

© В. П. Марценюк, І. Б. Меленчук

методів доставки лікарських засобів до осередка захворювання. З часом нанобіотехнології нададуть все більше можливостей для подовження людського життя та профілактики захворювань [3]. Вперше думка про використання мікроскопічних приладів у медицині була вивітлена у 1959 р. Річардом Фейнманом у відомій лекції «Внизу багато місця: запрошення увійти в нову галузь фізики» [4]. Тільки в останні роки його пропозиція наблизилася до реальності та отримала назву - наномедицина, яка включає лабораторії на чіпі, адресну доставку лікарських засобів до клітин, нанороботи для відновлення пошкоджених клітин, молекулярну візуалізацію, нові противірусні та бактерицидні речовини, діагностику захворювань за допомогою квантових міток, нейроелектронні інтерфейси, молекулярні біосенсиори та багато іншого [5].

Лабораторія на чіпі

Біочіп - втілення технологічного принципу, який полягає у мініатюризації різних біологічних матеріалів, подібно комп'ютерним чіпам, для автоматизованого та високовиробничого аналізу.

Дослідження та використання біочіпів дозволяє розширити розуміння процесів захворювань та прискорити отримання знань про фундаментальні біохімічні процеси [6].

Завдяки новим дослідженням у галузі нанобіотехнологій розробляється новий клас біочіпів - лабораторія на чіпі (lab-on-chip), яка має вбудовані наооптичні, механічні та електронні процесори, які здатні проводити різноманітні реакції, розподілення та детектування об'єктів на одній платформі [7].

Нанотехнології відіграють провідну роль у удосконаленні технологій наночіпів, відкриваючи нові шляхи для створення дизайну біочіпів, покриття їх поверхонь, виготовлення елементної бази, наооптичних пристроїв для дослідження колективних та індивідуальних властивостей люмінесцентних частин (молекул, квантових об'єктів тощо). Це забезпечить підвищення чутливості, покращення сумісності обладнання та зменшення потреби у витратах енергії.

На думку зарубіжних експертів у галузі нанотехнологій, основну увагу слід звернути на імплантацію біосенсорів та індивідуалізацію терапевтичних методів (Research And Development, USA; Nanoroadmap Medical and Health) [8]. Це вказує на подальше технологічне удосконалення вже існуючих біочіпів, роблячи їх біосумісними, надійними та більш точними. Окрім поглиблених знань про складні внутрішньоклітинні процеси має значення індивідуальне генетичне тестування для попередження генетичної схильності до тих або інших захворювань. Один чіп розміром з

поштову марку замінить цілий комплекс обладнання, необхідного для аналізу ДНК/РНК, встановлення споріднення, визначення генетичної модифікації організмів, ранньої діагностики онкологічних захворювань, вивчення ефективності трансфекції клітин, визначення генної експресії, кількісного визначення білків та багато іншого. В таких чіпах ДНК аналізується методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Його суть полягає у послідовному нагріванні та охолодженні розчину, який містить зразок ДНК, який аналізується, два праймери (ділянки ДНК у 20 нуклеотидів, комплементарні ділянки ДНК, що аналізуються), суміш чотирьох нуклеотидів та фермент ДНК-полімераза. При нагріванні двониткові відрізки ДНК розщеплюються. При охолодженні під дією ферменту кожна з одностричкових ланцюжків добувається до двониткової копії початкового відрізка. Кількість відрізків молекули ДНК подвоюється при кожному циклі та з кожної молекули у початковій пробі через 30 циклів утворюється близько одного мільярда копій [9].

Вченими Національного космічного біомедичного дослідницького інституту (National Space Biomedical Research Institute - NSBRI, Каліфорнія, США) розроблена лабораторія на чіпі, яка з однієї краплі крові здатна видати повноцінний аналіз за кілька хвилин. Лічильник-аналізатор крові розділяє та ідентифікує її окремі компоненти: еритроцити, лейкоцити, ліпіди, білки, ферменти та кисень. Спочатку крапля крові потрапляє в резервуар, в якому вона змішується з антикоагулянтами, які перешкоджають її згортанню. Згодом потрапляє у спеціальний контейнер, де кров «розріджується», що дозволяє підрахувати окремі клітини. Після розведення крові зразок поступає у сепаратор, де клітини відділяються одна від одної по розмірах та спрямовуються по окремих конвеєрах далі. Сепарація відбувається завдяки гідродинамічним властивостям крові та рідини [9]. Таким чином, лабораторія на чіпі є мікроелектромеханічним системним (МЕМС) приладом для біохімічного аналізу. Основою виготовлення МЕМС є матриця решіток, нанесених на фоторезисторі або пластинці, створена за допомогою нанолітографії. Після нанесення на решітку металічного шару отримується «шаблон», на базі якого можливе швидке створення великого ряду наносенсорів. МЕМС пристрої здатні не тільки обробляти визначені дані, але й виконувати деякі рухи, виступати у ролі мікророботів. Електронно-променева літографія вже давно використовується МЕМС та нанотехнологіями в якості основного виробничого інструменту для створення мікроелектричних схем та процесорів. Подібна тех-

нологія використання нанолітографії та подальшої металізації може застосовуватися при створенні компонентів лабораторій на чіпі. МЕМ-системи на сьогоднішній день є ключовими у розвитку нанотехнологій. Саме на цій базі планується створення наноманіпуляторів та нанороботів. Беручи до уваги стрімкий прогрес у галузі МЕМ-систем, у подальшому розміри лабораторій на чіпі будуть зменшуватися, а функціональні можливості - збільшуватися [10].

Нанопристрої

У наш час особлива увага приділяється створенню мініатюрних пристроїв, які можна буде розмістити в організмі людини для діагностичних та лікувальних цілей. Вже існуючі пристрої дають змогу проводити діагностику лише окремих систем та органів.

Створені на базі нанотехнологій пристрої будуть здатні проникати у потрібну точку організму, збирати там локальну діагностичну інформацію, доставляти лікарські речовини та в подальшому зробити можливим проведення «нанохірургічних операцій», наприклад - розщеплення атеросклеротичних бляшок, знищення клітин з ознаками злоякісного походження, відновлення пошкоджених нервових волокон та багато іншого [11].

Адресна доставка лікарських засобів

Фармацевтичні препарати являють собою або вже відомі (кілька модифікованих речовин з поліпшеними якістьми) або комбінації лікарських субстанцій, які об'єднують різні ефекти препаратів, які використовуються при одному захворюванні. Нові антибіотики - це, як правило, наступні покоління вже давно відомих штамів [11].

Незважаючи на те, що властивості багатьох біологічних молекул в препараті є вкрай привабливими для дослідників, використання їх в якості лікарських засобів обмежене. І це зумовлено рядом характеристик самих речовин - фізичних, біохімічних, біологічних. Молекулам властиві загальні характеристики - нестабільність, швидка втрата активності при зміні параметрів навколишнього середовища, токсичність, алергенність, імуногенність, пірогенність, низька біодоступність при ентеральному використанні. Саме ці властивості біомолекул є бар'єрами при використанні їх як лікарських речовин. Тобто змусити біомолекулу проникнути в кровотік через шлунково-кишковий тракт у лікувальних концентраціях надзвичайно складно. Максимально досягнута біодоступність таблетованих субстанцій - не більше 2-3 %, що обумовлено дією протеаз шлунково-кишкового тракту.

Для покращення якості, ефективності діагностики та лікування захворювань потрібні ефективні лікарські

засоби та діагностичні агенти, які діятимуть вибірково на органи та клітини організму людини. Наномедицина, яка включає в себе молекулярні інструменти та поглиблене розуміння архітектури клітини і біохімічних процесів, які виникають у ній, сприятиме підвищенню ефективності препаратів, які майже не матимуть побічної дії [12].

Наночастинки, які будуть застосовані як лікарські засоби та їх носії, відіграватимуть важливу роль завдяки своїм унікальним хімічним, біологічним, фармацевтичним та фізичним якостям, зумовленим їх розмірністю (полімерні, неорганічні наночастинки, ліпосоми тощо). Лікарські препарати можуть бути інкапсульовані у наночастинки або виготовлені у вигляді наночастинок. Їх поверхня може бути модифікована покриттями, шарами або зв'язками для забезпечення покращення їх характеристик (біосумісність, направленість, здатність розпізнавання форми та участь у біологічному взаємозв'язку).

Перебуваючи в стані наночастинок, лікарські засоби мають ряд переваг: вони захищені від деструкції під час переносу до місця призначення, наночастинки активно або пасивно накопичуються в органі-мішені та вивільняють потрібну дозу препарату в потрібний час, можливе використання наночастинок як контрастних агентів діагностичних систем та багато іншого. Збільшення співвідношення площі поверхні препаратів до об'єму при зменшенні розмірів зумовить збільшення їх терапевтичної активності, що відкриє більш широкий спектр терапевтичних методик та зменшить його токсичну дію на організм людини.

Таким чином, наночастинки або нанотехнології дозволяють змінювати властивості початкових лікарських препаратів в позитивну сторону [12]:

- доставка і напрямок ліків;
- підвищення терапевтичного ефекту і тривалості дії препарату через контрольовані механізми всмоктування та / або прив'язки до наночастинок;
- стійкість лікарського препарату;
- маніпулювання і вплив на тканини організму;
- більш тривала біодоступність;
- вплив на фармакокінетику ліків шляхом зміни розміру складових наночастинок препарату;
- візуалізація процесів за допомогою унікальних фізико-хімічних властивостей наночастинок;
- потенційний ефект препарату.

Для того, щоб застосовувати нанотехнології у доставці лікарського препарату потрібно використовувати принаймні деякі з унікальних визначених фізико-

хімічних властивостей наночастинок. Таким чином, збільшення розчинності препарату за допомогою наночастинок полягає у використанні невеликих розмірів цих частинок, що мають набагато більшу площу поверхні і в той же час ціленаправлено поглинаються конкретними тканинами [12].

Як показано на рисунках 1 і 2, діюча речовина, в даному випадку протиракового препарату, поміщена або наноінкапсульювана всередині наночастинок [12].

Дана наночастинка має модифіковану поверхню для того, щоб успішно пройти крізь тканини. Додатковий рецептор допомагає проникати лише в визна-

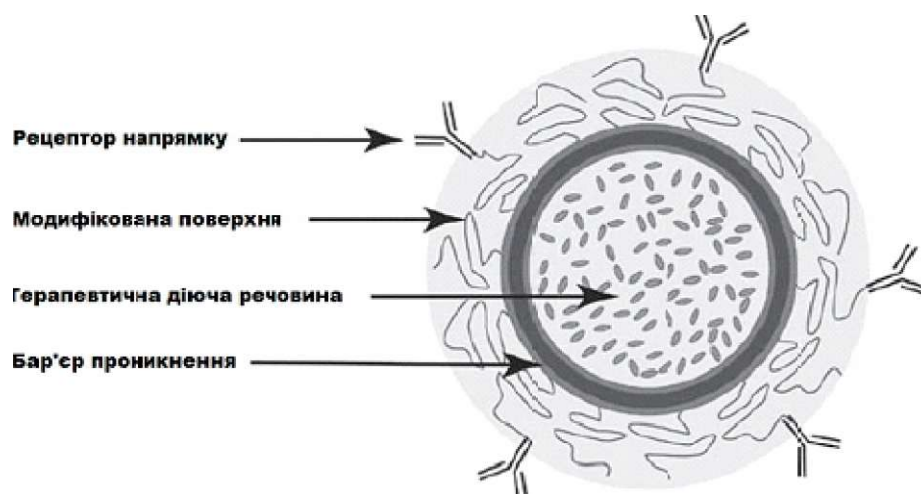


Рис. 1. Схема наночастинок, всередині якої міститься діюча речовина лікарського препарату.

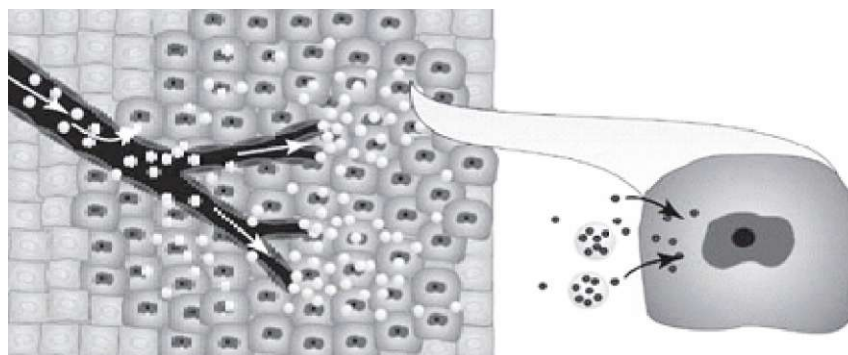


Рис. 2. Схема проходження лікарського препарату, що містить наночастинок, до пухлинної тканини, де вивільняється діюча речовина, яка проникає в ракові клітини.

чені тканини. Після прийому таких лікарських препаратів наночастинок досягають лише визначених ракових клітин, де всередині клітини вивільняються і діюча речовина починає діяти.

За допомогою такої наноінкапсульюваної доставки лікарських препаратів збільшується біодоступність препарату і значно знижується доза токсичності, або й зовсім уникається.

Література

1. Drexler K. E. Engines of creation: the coming era of nanotechnology / K. E. Drexler. - New-York: Ancor Press/Doubleday, 1986. - 120 p.
2. Drexler K. E. Nanosystems: molecular machinery, manufacturing and computation / K. E. Drexler. - New-York: John Wiley and Sons, 1992. - 182 p.
3. Freitas R. A. A mechanical artificial red cell, artificial cells, blood substitutes, and immobile biotechnology / R. A. Freitas // Exploratory Design in Medical Nanotechnology. - 1998. - №26. - P. 411-430.
4. Howe C. D. Nanotechnology: Slow revolution / C. D. Howe. - Maryland: Forrester Research Corporation, 2002. - 21 p.
5. Synthesis and antibacterial properties of silver nanoparticles / C. Baker, A. Pradhan, L. Pakstis [et al.] // J. of Nanoscience and Nanotechnology. - 2005. - Vol. 2, №2. - P. 244-247.
6. Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали / [Волков С. В., Ковальчук С. П., Генко В. М., Решетняк О. В.]. - К.: Наукова думка, 2008. - 422 с.
7. Гусев А. И. Наноматеріали, наноструктури, нанотехнології. - М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. - 416 с.

8. Аналіз колоїдних систем на основі наночастинок Си-О-Н₂О та Ag-О-Н₂О, отриманих методом молекулярних пучків /Ю. А. Курапов, Л. А. Крушинська, В. Ф. Горчев [та ін.] // Доповіді НАН України. - 2009. - № 7. - С. 176-181.
9. Нанотехнологии и перспективы их использования в медицине и биотехнологии /В. М. Лахтин, С. С. Афанасьев, М. В. Лахтин [и др.] // Вестн. РАМН. - 2008. - № 4. - С. 50-55.
10. Мовчан Б. А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме /Б. А. Мовчан // Акт. пробл. совр. материаловедения. - 2008. - Т. 1. - С. 227-247.
11. Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації /В. Ф. Москаленко, В. М. Лісовий, І. С. Чекман [та ін.] // Вісн. НМУ ім. О. О. Богомольця. - 2009. - № 2. - С. 17-31.
- Royal commission on environmental pollution, Novel Materials in the Environment: The Case of Nanotechnology (2008), p. 147.