

# Теоретична медицина

УДК: 547.9:612.397:678.012

## НАНОМЕДИЦИНА, НАНОФАРМАКОЛОГІЯ: ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИЙ АСПЕКТ

**І. С. Чекман, М. І. Загородний**

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця;  
кафедра фармакології та клінічної фармакології;  
01601, м. Київ, вул. Перемоги, 34*

*Узагальнені дані літератури та проведені дослідження з наномедицини та нанофармакології. Показано, що наночастинки проявляють різнобічну фармакологічну активність. Намічені перспективи досліджень з цих напрямків науки.*

**Ключові слова:** *нанонаука, нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія, фармакотерапія.*

### Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень

Нанонаука (Nanoscience: nanos з грецької – карлик, гномик, science – наука, система знань) – нова галузь, що вивчає фізичні, фізико-хімічні, біологічні, фармакологічні, фармацевтичні, токсикологічні властивості наночастинок розміром до 100 нм, можливість їх синтезу за допомогою нанотехнологій та застосування у різних сферах народного господарства, біології, медицині, аграрному секторі. Нанорозмірами є величини від 0,1 до 100 нанометрів, від 100 до 1000 нанометрів – це мікророзміри, а понад 1000 нанометрів класифікують як макророзміри [2, 7, 9, 13, 17, 60, 62]. Величини менше одного нанометра вимірюються в ангстремах ( $10^{-10}$ ). Ця одиниця названа на честь шведського фізика й астронома, одного із засновників спектрального аналізу А.Й. Ангстрема (1814-1874).

Відомий український вчений академік НАН України Б.О. Мовчан наводить таке визначення нанотехнологій: “Сукупність наукових знань, способів і засобів, направленою регульованого складання (синтезу) із окремих атомів і молекул різних речовин, матеріалів та виробів з лінійним розміром елементів структури до 100 нм ( $1\text{нм}=10^{-9}\text{м}$ ;  $1\text{нм}=10\text{Å}$ )” [11].

Мета дослідження – провести огляд сучасних літературних даних з наномедицини та нанофармакології.

Матеріали і методи дослідження

Проведений аналіз за даними Інтернет (Pubmed) кількості публікацій у світовій літературі свідчить про зацікавленість учених світу в розробці різних аспектів нанонауки, а також про збільшення досліджень за останні роки (табл.1).

Таблиця 1. Кількість друкованих статей з нанонауки (за даними мережі Інтернет на 1 лютого 2011 року)

Рік публікації / Напрямки нанології	Всього праць	Статті до 2006	Статті 2006-2011
1978 / Нанотехнології (Nanotechnology)	15728	6302	9426
1997 / Нанотехнології у фармакології (Nanotechnology in pharmacology)	2107	848	1266
1998 / Нанонаука (Nanoscience)	1443	412	1031
1999 / Наномедицина (Nanomedicine)	814	56	758
1998 / Нанотехнології у фанофармації (Nanotechnology in pharmacy)	456	231	225
2000 / Нанобіотехнологія (Nanobiotechnology)	447	180	267
1991 / Наноелектроніка (Nanoelektronics)	245	82	163
1994 / Нанобіологія (Nanobiology)	149	22	127
1999 / Нанофізіологія (Nanophysiology)	43	14	29
2004 / Нанотоксикологія (Nanotoxicology)	50	5	45
<b>Наноматеріали</b>			
1958 / Ліпосоми (Liposome)	35880	31886	3994
1978 / Наночастинки (Nanoparticles)	22160	8663	13497
1992 / Наностержні (Nanorods)	8547	3007	5560
1992 / Нанотрубки (Nanotubes)	7725	2576	5149
1989 / Наноскейл (Nanoscale)	5346	1790	3556
1991 / Фулерени (Fullerenes)	4091	1343	2301
1984 / Наносфери (Nanospheres)	3498	1178	2320
1987 / Квантові мітки (Quantumots)	3043	1089	1954
1990 / Дендримери (Dendrimere)	2259	980	1277
1993 / Нанодротина (Nanowis)	2371	876	1495
1987 / Нанокompозити (Nanocompsites)	1354	529	825
1994 / Нановолокна (Nanofibrs)	859	289	570
1978 / Нанокapсули (Nanocapsules)	537	237	300

Результати дослідження та їх обговорення

Наномедицина (Nanomedicine) досліджує застосування розробок нанотехнологій у медичній практиці для профілактики, діагностики і лікування різних захворювань з контролем біологічної активності, фармакологічної і токсичної дії отриманих продуктів чи медикаментів [12, 40, 47, 48, 49, 50, 51, 56, 65].

Багато біологічних об'єктів, органел клітин та фізіологічноактивних речовин мають нанорозміри. Як видно з табл.2, розміри більшості органел клітин, біологічних речовин, лікарських засобів, фізіологічно активних речовин організму людини і рослин перебувають у межах нанорозмірів, що зумовлює їх високу фізичну, хімічну, біохімічну та фармакологічну активність, властивість регулювати обмін речовин в організмі людини.

Фізіологічно активні речовини у нанорозмірах представлені в табл.2.

Таблиця 2. Розміри біологічних об'єктів, фізіологічноактивних речовин та лікарських засобів

Об'єкт	Розміри (нм)	Об'єкт	Розміри (нм)
Лейкоцит (нейтрофіли)	10.000-15.000	Фібриноген	5
Еритроцит	8.000-10.000	Серотоніновий рецептор	4,8
Нейрони	4.000-10.0000	Дигоксин	2,6
Тромбоцит	2000-4.000	Молекула ДНК (діаметр)	2,5
Ядро клітини	4.000-40.000	Інсулін	2,2
Мітохондрія	1.500-2.000	Ергокальциферол	1,6
Ракові клітини	400-500	Кверцетин	1,2
Бактерії	330-1.000	Кислота фолієва	1,1
Бактеріофаг	120-150	Хлорофіл рослин	1,1
Віруси	100-200	C60 фулерени	1,0
Ліпосоми	50	Ретинол	1,0
Актин	35-45	АТФ	0,95
Гранули глікогену в печінці	30	Стеаринова кислота – C17H35CO2H	0,87
Циклооксигеназа-2	20	Фруктоза	0,8
Рибосоми	15-20	Ацетилхолін	0,8
Антитіла	10	Триптофан	0,9
Ангіотензинперетворюючий фермент	10	Гліцин	0,42
Альбумін (білок яйця)	9	Молекула води	0,32
β1-адренорецептор	7,9	Молекула кисню	0,12
Гемоглобін	7	Молекула азоту	0,11
Мембрана клітин товщина	6-10	Атом водню	0,1
Атропін	5		

Речовини можна розподілити на 4 групи:

- 1 Розміри до 100 нм: лейкоцити, еритроцити, компоненти клітини (ядро, мітохондрії, рибосоми), ракові клітини, бактерії і бактеріофаги. Згідно сучасної термінології ці структури відносять до мікророзмірів.
- 2 Наночастинки розмірами від 100 до 10 нм: антитіла, рибосоми, гранули глікогену, ліпосоми та інші.
- 3 Речовини з розмірами до від 10 до 1 нм: альбумін, гемоглобін, мембрана клітин, фібриноген, рецептори (серотоніновий, бета-рецептор та інші), інсулін, жиророзчинні вітаміни (ергокальциферол, ретинол), фолієва кислота, лікарські засоби (дигоксин, кверцитин), хлорофіл рослин, фулерени.
- 4 Речовини розміром менше 1 нм: АТФ, фруктоза, медіатори (ацетилхолін, адреналін, норадреналін), альфа-адреноміметик мезатон, амінокислоти, молекули води, CO<sub>2</sub>, NO, атоми кисню, водню.

Встановлено, що при зменшенні розмірів частинок від 100 до 10 нанометрів, спостерігаються порівняно слабкі, а в діапазоні від 10 до 1 нанометрів – кардинальні зміни фізичних і хімічних властивостей речовин, зокрема металів. Змінюються параметри кристалічної решітки, температура плавлення, електронна структура, кристалічні та інші властивості [5, 7, 8]. Аналіз світових розробок з отримання наночастинок із металів свідчить про значну зацікавленість вітчизняних і зарубіжних дослідників цією проблемою. Про таку зацікавленість дослідників світу з вивчення властивостей нанометалів та розробці методів їх синтезу свідчать дані табл.3.

Як видно із даних табл.3, переважають праці, присвячені розробці нанотехнологій отримання наночастинок з вуглецю, золота, титану, срібла, свинцю. Золото, інертне в формі звичайного металу, стає реакційно високоактивним у вигляді наночастинок розміром 3-7 нм, наноплівки, що робить цей благородний метал каталізатором у багатьох хімічних і біохімічних реакціях. Мізерний розмір наночастинок металів означає, що більшість їхніх атомів містяться на поверхні. Наявність цих поверхневих атомів змінює хімічні, фізичні, фізико-хімічні, біологічні, фармакологічні властивості металів. Наночастинки можуть легше проникати у людський організм і бути біологічно активнішими завдяки великій площі їх поверхні на одиницю маси порівнянно з макророзмірними частинками [8, 14, 15, 45, 59].

Інтенсивні дослідження у галузі нанотехнологій і наномедицини розгорнулися наприкінці 80-х – на початку 90-х років минулого століття. Вчені стверджують, що впровадження нанотехнологій у різні галузі народного господарства, у тому числі обчислювальну і мікрохвильову техніку, сонячні батареї і фотоекрани, радіозв'язок, радіологію і радіонавігацію, молекулярну біологію, медицину, фармакологію, фармацевтику, ветеринарію, контроль навколишнього середовища, створення наноприладів, у військову промисловість (розробку захисних жилетів, спеціальних систем управління зброєю та ін.) стане своєрідною нанореволюцією XXI століття і її наслідки будуть більш визначальними ніж освоєння

атомної енергетики та космосу, комп'ютеризація діяльності людини, поява системи Інтернету [1, 2, 13, 28, 39, 47, 63].

Таблиця 3. Кількість друкованих статей з нанотехнології вуглецю та металів за даними мережі Інтернет на 1 лютого 2011 року

Рік першої публікації / Нанометали	Всього статей	Статті до 2006 р.	Статті 2006-2011р.
1992 /Нанотехнології вуглецю (Nanotechnology carbon)	1984	588	1426
2000/ Нанотехнології золота (Nanotechnology gold)	1458	743	715
2002/Нанотехнології титану (Nanotechnology titanium)	442	27	415
2000/Нанотехнології срібла (Nanotechnology silver)	417	191	226
1997/ Нанотехнології свинцю (Nanotechnology lead)	426	156	270
2001/Нанотехнології алюмінію (Nanotechnology aluminum)	401	155	246
1978/Нанотехнології заліза (Nanotechnology iron)	372	192	180
2000/Нанотехнології цинку (Nanotechnology zinc)	369	122	247
2001/Нанотехнології натрію (Nanotechnology sodium)	353	140	213
2000/Нанотехнології міді (Nanotechnology copper)	220	118	112
2002/Нанотехнології магнію (Nanotechnology magnesium)	96	32	64
2002/Нанотехнології марганцю (Nanotechnology manganese)	71	22	49
2003/Нанотехнології фосфору (Nanotechnology phosphorus)	45	10	35
2002/Нанотехнології ртуті (Nanotechnology mercury)	29	10	19
2001/Нанотехнології вісмуту (Nanotechnology bismuth)	26	8	178

Нанофармакологія (Nanopharmacology) вивчає фізичні, фізико-хімічні, біологічні, біохімічні, фармакодинамічні, фармакокінетичні властивості розроблених на основі нанотехнологій нанопрепаратів, показання і протипоказання до їх застосування, можливі побічні ефекти [16].

Дослідження у сфері нанонауки, нанотехнологій і наномедицини здійснюються і в інших наукових колективах України. За ініціативи президента НАН України академіка Б.С. Патона та ректора Національного медичного

університету ім. О.О. Богомольця академіка В.Ф. Москаленка створена спільна лабораторія “Електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини” (Науковий консультант академік НАН України Б.О. Мовчан). Науковці лабораторії спільно з Інститутами НАМН та вищими навчальними закладами України отримали такі наукові факти (співробітники спільної лабораторії запрошують інші наукові колективи до співпраці в галузі наномедицини, нанофармакології):

1. Розроблена технологія отримання наночастинок срібла, міді, їх композитів, а також нанозаліза, наноцирконію, наноалю-мінію інших металів, нановуглецю (лабораторія “Електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини”).

2. Встановлені особливості взаємодії наночастинок срібла, міді, заліза з компонентами біомембрани, що має важливе значення для встановлення механізму дії наночастинок (Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, А.О. Прискока, П.В. Сімонов, А.М. Дорошенко).

3. Показано, що наночастинки срібла, міді та їх композити, проявляють більш виражену протимікробну дію, ніж ці метали звичайних розмірів (Інститут епідеміології та інфекційних хвороб директор – проф. В.Ф. Марієвський).

4. Розроблена технологія отримання лікарських форм: мазь, гель, емульсія наночастинок срібла, міді, їх композитів (Львівський національний медичний університет, ректор, проф. Б.С. Зіменьковський, доц. С.Б. Білоус).

5. Розроблена технологія отримання супозиторій наночастинок срібла (Харківський медичний університет, ректор – член-кор. НАМН, проф. В.М. Лісовий, проф. Т.В. Звягінцева, доц. Г.О. Сирова).

6. Встановлено, що у цих лікарських формах наночастинки срібла, міді, їх композити проявляють більш виражену протимікробну дію, ніж ці метали звичайних розмірів (інститут епідеміології та інфекційних хвороб (директор проф. В.Ф. Марієвський).

Створення принципово нових лікарських засобів для профілактики та лікування різних захворювань – одна з найактуальніших проблем сучасної медичної практики. Завдяки інтенсивному розвитку нанонауки, нанотехнологій, наномедицини, наноелектроніки, нанофармакології, нанофармації, нанобіології та інших напрямів сьогодні відомі такі наноматеріалами і наночастинки: ліпосоми, фулерени, дендримери, наносфери, наностержні, наноплівки, нанотрубки, нанокомпозити, нанокристали, нанодротинки, нанопорошки, нанороботи, нанокапсули, нанобіосенсори, нанопристрої, нанобіоматеріали, наноструктурні рідини (колоїди, міцели, гелі, полімери), нанопрепарати, які можуть потенціально бути не тільки медикаментами, а й сприяти оптимізації фармакокінетики і фармакодинаміки сучасних лікарських засобів [1, 4, 5, 7, 9, 18, 27, 45, 46, 55, 58, 64].

За останні роки здійснено дослідження фізичних, фізико-хімічних, квантово-хімічних властивостей малих атомних агрегацій, які називають наноматеріалами, кластерами, наночастинками, ізольованими нано-

кристалами, що сприятиме активнішому впровадженню продуктів нанотехнологій у практичну діяльність людини. Слід зазначити, що модифікування нанорозмірних частинок поверхнево-активними речовинами або біополімерами, має важливе теоретичне і практичне значення, оскільки уможливорює отримання наноматеріалів із фіксованими розмірами, досягти біосумісності з клітинами організму, специфічної взаємодії з живими тканинами [24, 25, 30, 31].

Загальні фізико-хімічні властивості наночастинок, що зумовлюють таке активне їх дослідження та впровадження у практичну діяльність людини [2, 5, 9, 14, 15, 21, 40, 43, 57]:

1. Основна властивість наноматеріалів суттєво змінюється внаслідок зменшення їх розмірів, тому більшість атомів міститься на поверхні і поведінка цих поверхневих атомів змінює їх хімічні, фізичні, фізико-хімічні, біологічні, фармакологічні властивості. Окрім того, електрони атомів стиснуті (ущільнені) в меншому, ніж зазвичай, просторі, також змінюють властивості наночастинок. Наночастинки легше проникають у людський організм завдяки великій площі поверхні на одиницю маси в порівнянні з макророзмірними частинками.

2. Поверхневий натяг і поверхнева енергія наночастинок зумовлюють їх різнобічні властивості. Величина поверхневого натягу, поверхневої енергії, розміри наночастинок впливають на термодинамічні властивості таких наноструктур, а також умови їх фазових перетворень. У наночастинках виникають фази, які не існують у даній речовині в іншому стані. Зі зменшенням розміру частинки поверхнева енергія зростає.

3. Перехід від макророзмірів до наночастинок супроводжується зміною міжатомних відстаней та періодів кристалічної решітки, що зумовлює виникнення своєрідних властивостей наноструктур.

4. Основною причиною змін термодинамічної характеристики нанокристалів, порівняно зі звичайними розмірами речовини, є зміни меж фонового спектра, тобто зміни функції розподілу частот атомних коливань, що в науковій літературі називають “функцією розподілу частот”. Однією із найбільш досліджених властивостей наночастинок є їх теплоємність, яка в 3-10 разів більша за такий показник у цих металів звичайного розміру.

5. Для наночастинок характерні магнітні властивості. Особливості магнітних властивостей наночастинок зумовлені дискретністю їх електронних і фонових станів. Однією з таких особливостей є осциляційна залежність сприйнятливості наночастинок парамагнітних металів від напруги магнітного поля.

6. Важливий показник – оптичні властивості наночастинок. Розсіювання і поглинання світла у наночастинок порівняно з макроскопічними розмірами цього матеріалу відрізняються.

Основні вимоги до нанопрепаратів, як лікарських засобів, наступні:

1. Наномедикамент має виявляти значно більш виражену лікувальну дію, порівняно з подібним препаратом, що застосовується у медичній практиці.

2. Нанопрепарат повинен спричинювати менше побічних ефектів, ніж аналогічний лікарський засіб.

3. Нанопрепарат має бути стабільним і зберігати хімічну структуру на протязі певного часу згідно вимог Фармакопеї.

4. Нанопрепарати не повинні негативно впливати на клініко-фармакологічні властивості медикаментів, що застосовуються у медичній практиці.

5. Фармакоекономічні показники нанопрепаратів мають бути позитивними.

6. Лікарська форма нанопрепаратів зручна для застосування.

7. Технологія виробництва нанопрепарату доступна, екологічно чиста, економічно вигідна.

Фармакологічні та фармацевтичні основи розробки лікарських засобів (нанопрепаратів) полягають у тому, що наночастинки органічних і неорганічних сполук можуть бути:

1. Субстанцією для створення принципово нових медикаментів як продуктів нанотехнологій. До таких субстанцій можна віднести фулерени, дендримери, ліпосоми, нанометали (срібло, мідь, залізо, цинк та ін.).

2. Новим напрямом розробки нанопрепаратів є утворення комплексу між відомими медикаментами і наночастинками (ліпосоми, нанотрубки, дендримери, фулерени). Це сприятиме глибшому проникненню таких комплексних медикаментів до патологічного процесу, зумовлюючи ефективну фармакотерапію захворювання. Наприклад, комплекс медикаментів з органоспецифічними пептидами або антитілами. Така наночастинка може бути носієм протипухлинного препарату. При введенні в організм такий комплексний медикамент розпізнає пухлину, взаємодіє з нею за допомогою антитіл, а потім спричиняє загибель злякисних клітин. Наприклад, на наночастинку заліза наносять протипухлинний препарат і за допомогою зовнішнього магніту концентрують у ділянці патологічного злякисного процесу.

Одна з важливих властивостей наночастинок – бути переносником фізіологічно активних речовин, ксенобіотиків та лікарських засобів. Найчастіше застосовують такі наночастинки: альбумін, ліпосоми, поліетиленглікольовмісні структури, фулерени, дендримери, хітозан, нанотрубки та інші. Використання біокон'югованих наночастинок дає змогу селективно діяти на пухлинні клітини, вивільняти та накопичувати лікарські засоби у необхідних місцях [3, 19, 32, 41, 42, 53].

Сьогодні вже застосовують такі розроблені вченими наночастинки:

1. Ліпосоми – це частинки нанорозмірів, вкриті одним чи кількома бішарами ліпідів, подібних до ліпідів біологічних мембран. Така форма робить ліпосоми безпечними та надійними транспортними системами для доставки препаратів до патологічного вогнища [4, 38].

2. Емульсії являють собою частинки олії у водній фазі, які стабілізуються сурфактантами для підтримання розміру та форми. Як і ліпосоми, емульсії використовуються для підвищення ефективності та безпечності транспортування лікарських засобів [5, 7].



3. Полімери – наночастинки полісахариду хітозану, що також можуть використовуватися як системи для доставки медикаментів до уражених органів. На сучасному етапі розвитку нанонауки розробляються водорозчинні полімерні наночастинки в комплексі з білком чи молекулою препарату. Така структура зменшує імуногенність нанопрепаратів, збільшує їхній період півжиття, підвищує проникність ліків через гістогематичні бар'єри та в середину клітини [44].

4. Керамічні наночастинки є неорганічними системами, що можуть застосовуватися в медичній практиці. Однак такі наночастинки мають суттєвий недолік – неможливість їх біотрансформації у біологічних рідинах організму. Тому ці частинки можуть акумулюватися в організмі і призводити до непередбачуваних наслідків [5, 7].

5. Наночастинки металів. Найперспективнішими для медицини препаратами є наночастинки оксиду заліза, міді, цинку, срібла, золота, титану розміром 5-60 нм. Такі наночастинки металів можуть застосовуватися як окремі засоби, так і покриватися органічними сполуками: декстранами, фосфоліпідами тощо. В такому вигляді ці частинки інгібують агрегацію та підвищують стабільність колоїдних розчинів. Перспективним є застосування таких наноматеріалів для цільової доставки лікарських засобів усередину організму до патологічного процесу [22, 23, 29, 35].

6. Особливу групу становлять так звані наночастинки у золотій оболонці (Gold shell nanoparticles). Це сферичні утворення нанорозмірів, які складаються з діелектричного ядра, покритого, наче оболонкою, тонким шаром металу. Зазвичай цим металом є золото. Такі наночастинки завдяки своїм оптичним та хімічним властивостям у перспективі можуть використовуватися у біомедичній візуалізації та у терапевтичних цілях [23, 37].

7. Вуглецеві наноматеріали об'єднують фулерени та нанотрубки. Останні бувають одностінними та багатостінними, прямими й У-подібними. Карбонові нанотрубки нині найширше застосовують серед усіх наночастинок – завдяки своїм електричним властивостям та міцності. Фулерени являють собою структури, які містять 60 атомів вуглецю. Такі частинки несуть на своїй поверхні багато точок, які можна функціоналізувати, наприклад, приєднати молекулу лікарського засобу [52].

Загальновідомим є твердження, що, чим раніше хворобу виявлено, тим легше її вилікувати. Часто хвороби мають певні біомаркери, наприклад, пухлини продукують канцероємбріональний антиген, рак простати експресує простатоспецифічний антиген тощо. За допомогою сучасних методик ці молекули можна виявити лише тоді, коли їх концентрація стає досить високою, тобто на порівняно пізніх стадіях розвитку хвороби. Наночастинки мають властивість кількісно і якісно *in vivo* визначати біомаркери шляхом їх концентрування і посилення сигналу від них та захисту від деградації, що, зрештою, уможливорює проводити більш чутливі аналізи. В перших таких дослідах показано, що магнетичні наночастинки, покриті антитілами чи “липкими” фрагментами ДНК, мають властивість отримувати сигнал від мізерних кількостей біомоле-

кул, який можна реєструвати з діагностичною метою. Крім того, на одну наночастинку можна “посадити” кілька видів антитіл чи фрагментів ДНК, що дає змогу одномоментно проводити дослідження кількох хвороб [46].

Наночастинки починають застосовувати для наукових розробок у галузі біофізики, молекулярної біології, протеоміки, генетики, зокрема, для створення біомаркерів, нанобіосенсорів [19]. Магнітні наночастинки, на які нанесені антитіла та фрагменти ДНК, мають властивість посилювати сигнал із численних маленьких біомолекул живих структур. Це дасть діагностувати хворобу на ранніх стадіях і досягати більшого терапевтичного ефекту. В онкології для виявлення специфічних пухлинних маркерів застосовується імуноаналіз з використанням стабільних наноболонок або нанозарядів золота, що змінюють свій колір під час взаємодії ліганду з квантовими частинками, поєднаними зі специфічними антитілами [29, 57].

Для посилення ефективності контрастні речовини “під’єднують” до наночастинок, які, завдяки своїм розмірам, площі поверхні та її стабільності, дають змогу накопичувати контраст саме там, де це необхідно для діагностики патологічного процесу. Крім того, самі наночастинки можна візуалізувати різними методами: магнітним резонансом, ультразвуком, флюоресценцією, ядерною та комп’ютерною томографією. Наночастинки золота виступають як контрастні агенти. Завдяки електростатичним та гідрофобним взаємодіям, до цих частинок можна приєднати будь-яке антитіло. В момент взаємодії антитіла з антигеном наночастинка змінює свій колір, що реєструється за допомогою спеціальних приладів. Наночастинки можуть утворювати комплекси з продуктами обміну речовин організму, лікарськими засобами, підвищуючи розчинність останніх, стабілізуючи їх, унаслідок чого медикаменти краще засвоюються клітинами організму [26].

Клінічна ефективність фармакологічних засобів, розроблених класичними методами, часто обмежується фармакодинамічними та/або фармакокінетичними недоліками: це низька ефективність, відсутність селективності, резистентність до медикаменту на рівні органа-мішені, низька розчинність чи біодоступність препарату, швидке виведення його з організму тощо. Часто нездоланною перешкодою для ліків на шляху до органів-мішенів є гістогематичні бар’єри (гематоенцефалічний, гематоофтальмічний тощо). Однак найбільша проблема – це побічні ефекти лікарських засобів, які значно обмежують застосування деяких з них, наприклад, цитостатиків.

Системи цільової доставки медикаментів мають усувати всі вище названі недоліки, що істотно підвищить ефективність лікарських засобів. Найбільше відповідають цим вимогам наночастинки, адже завдяки малим розмірам такі структури легко проникають крізь природні бар’єри та навіть мембрани окремих клітин. Окрім того, наночастинки можуть інкапсулювати, або зв’язувати молекули, що підвищує розчинність, стабільність й абсорбцію препаратів.

Виявлено можливість переносу наночастинками багатьох речовин: ДНК, білків, сполук із невеликою молекулярною масою, і в цьому плані найкраще зарекомендували себе ліпосоми та полімерні наночастинки, оскільки такі структури підлягають біодеградації та не здатні до кумуляції [54]. В експериментах на тваринах встановлена можливість цільової доставки таких протиракових препаратів, як паклітаксель, 5-флуорурацил, доксорубіцин [27, 34]. Однак для практичної реалізації цієї ідеї необхідні подальші дослідження, спрямовані на ретельний контроль за надходженням наносистеми до визначеного органа-мішені та вивільненням лікарського засобу із системи.

Малий розмір, хімічний склад, структура, велика площа поверхні та форма – це ті властивості, що надають наночастинкам переваг перед іншими матеріалами, водночас передбачають і їхній можливий токсичний вплив на біологічні системи. Для прогнозу таких ризиків насамперед необхідно вивчити молекулярні механізми впливу наночастинок на організм, механізми можливого розвитку токсичних ефектів, а також шляхи їх усунення чи послаблення. Найчутливішими до наночастинок є органи, які безпосередньо взаємодіють із зовнішнім середовищем, – дихальна, центральна нервова системи, шлунково-кишковий тракт, шкіра, а також кров. Дихальна система – головний шлях потрапляння наночастинок в організм і основний їх орган-мішень. Адже саме органи дихання серед усіх інших найтісніше контактують із зовнішнім середовищем, а найбільше наночастинок знаходиться у повітрі як компонентів забруднення атмосфери сучасних міст. Одним із основних механізмів ушкодження легень наночастинками є оксидативний стрес, який призводить до активації різних факторів транскрипції, що, в свою чергу підвищують синтез прозапальних речовин. На жаль, досліджень з нанотоксикології недостатньо. Дослідження з нанотоксикології мають важливе значення для безпечного застосування лікарських засобів [6, 10, 20, 33, 36].

Особливо важливим аспектом вивчення можливого токсичного впливу наночастинок є оцінка потенційних віддалених ефектів. Це насамперед вплив на геном, імунітет, внутрішньоутробний та постнатальний розвиток нащадків. Окрім того, слід мати на увазі, що лікарські засоби на основі наночастинок вживають хворі люди. Це необхідно враховувати при дослідженні можливих токсичних проявів. Для наночастинок, як агентів з абсолютно новими властивостями, потрібні й особливі підходи та методики вивчення їх токсичності, оскільки сучасні методи і моделі використовувані для оцінки безпечності об'єктів з мікро- та більшими розмірами, можуть виявитися неадекватними стосовно наночастинок [61].

### Висновки

Аналізуючи результати досліджень з нанонауки, слід підкреслити, що розвиток нанотехнологій та впровадження їх результатів у практичну діяльність людини в майбутньому відбуватися переважно по таких напрямках:

1. Створення нових технологій отримання наночастинок, особливо композитів органічного та неорганічного походження з урахуванням не тільки виробничих аспектів, а й економічних та соціальних факторів.

2. Конструювання нових наноприладів для застосування у промисловості, авіації, космічній техніці, біології, медицині, сільському господарстві та інших галузях діяльності людини.

3. Впровадження наноматеріалів в інформаційні технології, електроніку, комп'ютеризацію.

4. Розробка нових нанобіотехнологій, використання отриманих нанобіосенсорів, нанореактивів для біологічних і клінічних лабораторних досліджень.

5. Розробка сучасних методів діагностики патологічних станів, виробництво нових ефективних препаратів у зручних лікарських формах медикаментів для лікування різних захворювань.

Сьогодні перед вченими світу стоїть завдання розробити високопродуктивні, економічно вигідні та безпечні для людини та зовнішнього середовища технології отримання наноматеріалів та широко їх застосувати на практиці.

Наноматеріали закладені у підвалинах наносвіту (на рівні молекул, атомів), торкаючись практично всіх галузей наукових досліджень нанонауки і нанотехнологій, дивовижним чином пронизують усе навколо людини, включаючи структури живого і неживого довкілля. Практично кожна людина у будь-якій сфері своєї діяльності тим чи іншим чином пов'язана з наносвітом. Дослідження фізичних, хімічних, фізико-хімічних, фармакологічних, біохімічних, біофізичних механізмів взаємодії наночастинок з біологічними об'єктами (клітинами макро- та мікроорганізмів) допоможе не тільки з'ясувати їх позитивний чи негативний вплив на біоструктури та навколишній світ, а й сприятиме пошуку з поміж них ефективних і безпечних протекторів функціональної активності клітин і органів, широкому застосуванню у техніці, сільському господарстві, медицині як високоефективних препаратів, а також носії цільової доставки лікарських засобів і фізіологічно активних речовин до вогнища патологічного процесу. Завдяки цим дослідженням, деякі наноматеріали вже застосовують у практичній діяльності людини. Наприклад, надтверді сплави металів у техніці, ліпосоми у медицині, фулерени і дендримери для діагностики захворювань і цільової доставки лікарських засобів.

#### Перспективи досліджень

Основним завдань нанофармакології є розробка нових ефективних та безпечних лікарських засобів з наноматеріалів, а наномедицини – забезпечити їх широке застосування для профілактики, діагностики та лікування різних захворювань.

*Література*

1. Наноматеріали в біології. Основи нановетеринарії // В.Б.Борисевич, В.Г.Каплуненко, М.В.Косінов, Б.В.Борисович і співав. – К.: ВД «Авіцена», 2010. – 416 с.
2. Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали // С.В.Волков, С.П.Ковальчук, В.М.Генко, О.В.Решетняк. – К.: Наукова думка, 2008. – 422 с.
3. Головенко М. Адресна доставка наносистемами лікарських засобів до головного мозку / М.Головенко, В.Ларіонов // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – Т.4. – С. 8-16.
4. Григор'єва Г.С. Реальна нанофармакологія: становлення, міфи та успіх ліпосомофармакології / Г.С.Григор'єва // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2007. – Т.4, №5. – Р. 83-88.
5. Гусев А.И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии / А.И.Гусев. – 2-е изд., испр. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. – 416 с.
6. Дурнев А.Д. Токсикология наночастиц / А.Д.Дурнев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т.145, №1. – С. 72-74.
7. Елисеев А.А. Функциональные наноматериалы / А.А.Елисеев, А.В.Лукашин; Под. ред. Ю.Д. Третьякова. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2010. – 456 с.
8. Жоаким К. Нанонауки. Невидимая революція / К.Жоаким, Л.Плевер. – М.: КоЛибри, 2009. – 240 с.
9. Заячук Д.М. Нанотехнології і наноструктури: Навч. посібник / Д.М.Заячук. – Львів: Вид. Національного університету “Львівська політехніка”, 2009. – 580 с.
10. Кундієв Ю.І. Біоетика – шлях до більш майбутнього / Ю.І.Кундієв // Четвертий Національний конгрес з біоетики з міжнародною участю. – Київ, 2010. – С. 28-30.
11. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме / Б.А.Мовчан // Актуальные проблемы современного материаловедения. – К.: Академперіодика, 2008. – Т.1. – С. 227-247.
12. Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації / В.Ф.Москаленко, В.М.Лісовий, І.С.Чекман, Н.О.Горчакова і співав. // Вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – 2009. – №2. – С. 17-31.
13. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти / Б.Є.Патон, В.Ф.Москаленко, І.С.Чекман, Б.О.Мовчан // Вісн. НАН України. – 2009. – №6. – С. 18-26.
14. Уильямс Л. Нанотехнологии без тайн / Л.Уильямс, У.Адамс; Пер. з англ. – М.: Эксмо, 2010. – 368 с.
15. Ульберг З.Р. Коллоидно-химические свойства биологических наносистем. Биомембраны. В книге „Коллоидно-химические основы нанонауки” / З.Р.Ульберг, Т.Г.Грузина, Н.В.Перцев. – К.: Академперіодика, 2005. – С. 199-237.

16. Чекман І.С. Нанофармакологія: експериментально-клінічний аспект / І.С.Чекман // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2008. – №3-4. – С. 104-109.
17. Чекман І.С. Нанонаука: історичний аспект, перспективи наукових досліджень / І.С.Чекман // Український медичний часопис. – 2009. – №3. – С. 19-21.
18. Чекман І.С. Фармакологічні та фармацевтичні основи нанопрепаратів / І.С.Чекман // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2010. – №1-2. – С. 3-10.
19. Чекман І.С. Біосенсори: стан та перспективи наукових досліджень / І.С.Чекман, Н.О.Горчакова // Наука та інновації. – 2008. – Т.4, №3. – С. 75-79.
20. Нанотоксикологія: напрямки досліджень (огляд) / І.С.Чекман, А.М.Сердюк, Ю.І.Кундієв, І.М. Трахтенберг та ін. // Довкілля та здоров'я. – 2009. – №1(48). – С. 3-7.
21. Наночастинки: впровадження у медичну практику / І.С.Чекман, Н.О.Горчакова, О.О.Нагорна, Т.І.Нагорна // Вісник фармакології та фармації. – 2010. – №10. – С. 2-11.
22. Чекман І.С. Нанотехнології у розробці систем доставки лікарських засобів / І.С.Чекман, А.О.Прискока // Укр. Мед. Часопис. – 2010. – №1(75). – С. 14-18.
23. Чекман І.С. Нанозолото та нанопокриття із золота: стан наукових досліджень, перспективи застосування у медицині / І.С.Чекман, А.О.Прискока // Укр. Мед. Часопис. – 2010. – №2 (75). – С. 37-43.
24. Чуйко А.А. Химия поверхности кремнезёма / А.А.Чуйко – К.: Наукова думка, 2001. – 736 с.
25. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / А.А.Чуйко, В.К.Погорельый, А.А.Пентюк и соавт. – К.: Наукова думка, 2003. – 415 с.
26. Gold nanoparticles for the development of clinical diagnosis methods / P.Baptista, E.Pereira, P.Eaton, G.Doria et al. // Anal. Bioanal. Chem. – 2008. – Vol.391, №3. – P. 943-950.
27. Bhadra D. PEGylated peptide dendrimeric carriers for the deliver of antimalarial drug chloroquine phosphate / D.Bhadra, S.Bhadra, N.K. Jain // Pharm. Res. – 2006. – Vol. 23, №3. – P. 623-633.
28. Caruthers S.D. Nanotechnological application in medicine / S.D.Caruthers, S.A.Wickline, G.M.Lanza // Curr. Opin. Biotechnol. – 2007. – Vol.18, №1. – P. 26-30.
29. Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer / D.B.Chithrani, S.Jelvenh, F.Jalali, van M.Prooijen et al. // Radial Res. – 2010. – Vol. 173, №6. – С. 719-728.
30. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer / K.Cho, X.Wang, S.Nie, Z.Chen et al. // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol.14, №5. – P. 1310-1316.

31. Elder J.B., Liu C.Y., Apuzzo M.L. Neurosurgery in the realm of  $10^{-9}$ , Part 2: application of nanotechnology neurosurgery – present and future // *Neurosurgery*. – 2008. – Vol.62, №2. – P. 269-285.
32. Farokhzad O.C., Langer R. Impact of nanotechnology on drug delivery // *ACS Nano*. – 2009. – Vol.3, №1. – P. 16-20.
33. Fischer H.C., Chan W.C. Nanotoxicity: the growing need for in vivo study // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2007. – Vol.18, №6. – P. 565-571.
34. Gnad-Vogt S.U., Hofheinz R.D., Saussele S., Kreil S. et al. Pegylated liposomal doxorubicin and mitomycin C in combination with infusional 5-fluorouracil and sodium folinic acid in the treatment of advanced gastric cancer: results of a phase II trial // *Anticancer Drugs*. – 2005. – Vol.16, №4. – P. 435-440.
35. Gupta A.K., Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications // *Biomaterials*. – 2005. – Vol.26. – P. 3995-4021.
36. Hannah W., Thompson P.B. Nanotechnology, risk and the environment: a review // *J. Environ. Monit.* – 2008. – Vol.10, №3. – P. 291-300.
37. Hirsch L.R., Gobin A.M., Lowery A.R., Tam F. et al. Metal nanoshells. // *Ann. Biomed. Eng.* – 2006. – Vol.34, №1. – P. 15-22.
38. Hofheinz R.D., Gnad-Vogt S.U., Beyer U., Hochhaus A. Liposomal encapsulated anti-cancer drugs // *Anticancer Drugs*. – 2005. – Vol.16, №7. – P. 691-707.
39. Jain K.K. Nanomedicine: application of nanobiotechnology in medical practice // *Med. Princ. Pract.* – 2008. – Vol.17, №2. – P. 89-101.
40. Kawasaki E.S., Player A. Nanotechnology, nanomedicine, and the development of new, effective therapies for cancer // *Nanomedicine*. – 2005. – Vol.1, №2. – P. 101-109.
41. Kayser O., Lemke A., Hernandez-Trejo N. The impact of nanobiotechnology on the development of new drug delivery systems // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2005. – Vol.6, №1. – C. 3-5.
42. Labhasetwar V. Nanotechnology for drug and gene therapy: the importance of understanding molecular mechanisms of delivery // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2005. – Vol.16, №6. – P. 674-680.
43. Laurent S., Forge D., Port M., Roch A. et al. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications // *Chem. Rev.* – 2008. – Vol.108, №6. – P. 2064-2110.
44. Lee L.J. Polymer nano-engineering for biomedical applications // *Annual Biomedical Eng.* – 2006. – Vol.34. – P. 75-88.
45. Maysinger D. Nanoparticles and cells: good companions and doomed partnerships // *Org. Biomol. Chem.* – 2007. – V.5, №15. – P. 2335-2342.
46. Medina C., Santos-Martinez M.J., Radomski A., Corrigan O.I. et al. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance // *Br.J.Pharm.* – 2007. – Vol.150, №5. – P. 552-558.
47. Moghimi S.M., Hunter A.C., Murray J.C. Nanomedicine: current status and future prospects // *FASEB J.* – 2005. – Vol.19, №3. – P. 311-330.

48. Moore R. Nanomedicine and risk: further perspective // *Med. Device Technol.* 2007. – Vol.18, №6. – P. 28-29.
49. Nair L.S., Laurencin C.T. Nanofibers and nanoparticles for orthopaedic surgery applications // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2008. – Vol.90, №1. – P. 128-131.
50. Nguyen P., Meyyappan M., Yiu S.C. Applications of nanobiotechnology in ophthalmology – part I // *Ophthalmic Res.* – 2010. – Vol.44, № 1. – P. 1-16.
51. Pan D., Lanza G.M., Wickline S.A., Caruthers S.D. Nanomedicine: perspective and promises with ligand-directed molecular imaging // *Eur. J. Radiol.* – 2009. – Vol.70, №2. – P. 274-285.
52. Pagona G., Tagmatarchis N. Carbon nanotubes: materials for medicinal chemistry and biotechnological applications // *Med. Chem.* – 2006. – Vol.13, №15. – P. 1789-1798.
53. Rivera Gil.P., Huhn D., del Mercato L.L., Sasse D. et al Nanopharmacy: inorganic nanoscale devices as vectors and active compounds // *Pharmacol. Res.* – 2010. – Vol.62. – №2. – P. 115-125.
54. Sahoo S.K., Dilnawaz F., Krishnakumar S. Nanotechnology in ocular drug delivery // *Drug Discov. Today.* – 2008. – Vol.13, №3-4. – P. 144-151.
55. Sapro P., Tyagi P., Allen T.M. Ligand-targeted liposomes for cancer treatment // *Curr. Drug Deliv.* – 2005. – Vol.2, №4. – P. 369-381.
56. Sato M., Webster T.J. Nanobiotechnology: implications for the future of nanotechnology in orthopedic applications // *Expert. Rev. Med. Devices.* – 2004. – Vol.1, №1. – P. 105-114.
57. Silva G.A. Nanotechnology applications and approaches for neuroregeneration and drug delivery to the central nervous system // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2010. – Vol.1199. – P. 221-230.
58. Sinha R., Kim G.J., Nie S., Shin D.M. Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery // *Mol. Cancer. Ther.* – 2006. – Vol.5, №8. – P. 1909-1917.
59. Svenson S., Tomalia D.A. Dendrimers in biomedical applications – reflections on the field // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2005. – Vol.57, №15. – P. 2106-2129.
60. Syed M.A., Babar S., Bhatti A.S., Bokhari H. Antibacterial effects of silver nanoparticles on the bacterial strains isolated from catheterized urinary tract infection cases // *J. Biomed. Nanotechnol.* – 2009. – Vol.5, №2. – P. 209-214.
61. Teli M.K., Mutalik S., Rajanikant G.K.: Nanotechnology and nanomedicine: going small means aiming big // *Curr Pharm Des.* – 2010. – Vol.16, №16. – P. 1882-1892.
62. Thomas K., Aguar P., Kawasaki H., Morris J. et al. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part VIII: International efforts to develop risk-based safety evaluations for nanomaterials // *Toxicol. Sci.* – 2006. – Vol.92, №1. – P. 23-32.



63. Thrall J.H. Nanotechnology and medicine // Radiology. – 2004. – Vol.230, №2. – P. 315-318.
64. Wickline S.A, Lanza G.M. Nanotechnology for molecular imaging and targeted therapy // Circulation. – 2003. – Vol.107, №8. – P. 1092-1095.
65. Zhang L., Gu F. X., Chan, J.M., Wang A.Z. et al. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments // Clin. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol.83, 5. – P. 761-769.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 08.09.2011 р.*

*Рекомендовано до друку докт.мед.наук, професором **Боцюрком В.І.***

## **NANOMEDICINE, NANOPHARMACOLOGY: PHARMACOTHERAPEUTICAL ASPECT**

**I. S. Chekman, M. I. Zagorodnyy**

*Natsionalniy medical university by O.O. Bogomolets;  
department of pharmacology and clinical pharmacology;  
01601, Kiev, Peremoga st., 34*

*The literature data and the results of personal investigations of nanomedicine and nanopharmacology were summarized. It was determined that nanoparticles shown the manifold pharmacological activity. The perspectives of investigations in current fields of science were described.*

**Keywords:** *nanoscience, nanotechnologies, nanomedicine, nanopharmacology, pharmacotherapy.*