

УДК 615:54:541.182.024:001.891

Чекман І.С.,
Калібабчук В.О.,
Горчакова Н.О.,
Воронін Є.П.,
Небесна Т.Ю.,
Телегеев І.Г.

НАНОФАРМАКОЛОГІЯ, НАНОХІМІЯ: СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
Інститут хімії поверхні імені О.О. Чуйка НАН України, Київ, Україна

Резюме. В оглядовій статті узагальнено дані літератури та результати власних досліджень з наукових основ та взаємозв'язку нанотехнологій, нанохімії, нанофармакології та нанофармації. Дослідження в галузі нанохімії дозволили закласти основу для нових розробок в наномедицині, нанофармакології, нанофармації, нанобіології, генній інженерії та роботехніці. Цей напрям заклав основи для розробки нових високоефективних препаратів для лікування різних захворювань. Нанопрепарати застосовують для діагностики різноманітних, в першу чергу, злоякісних, захворювань. У медичній практиці використовують фулерени, дендримери, препарати нанодисперсного кремнезему, нанокapsули, ліпосоми, створені за допомогою нанотехнологій. Так, наночастинки можуть бути переносниками діючих речовин або активними компонентами лікарських засобів. За даними наукових публікацій проаналізовано стан досліджень з нанонауки, що стосується нанотехнологій, нанохімії, нанофармакології, нанофармації, а також наноматеріалів: поруваті матеріали, цеоліти, ліпосоми, фулерени, нанотрубки, нанокapsули, емульсії, мікроемульсії, мініемульсії, міцели тощо. Поки що маловивченими є фармакологічні, фармацевтичні та токсикологічні аспекти застосування продуктів нанотехнологій у біомедичних цілях, зокрема, клінічній фармації. Намічені перспективи досліджень з нанонауки. Використання нанотехнологій дозволить зменшити дозу препаратів і підвищити ефективність і безпечність лікування.

Ключові слова: нанонаука, нанохімія, нанофармакологія, перспективи досліджень.

Новий тип речовини, створений нанохімією, має розміри менші, ніж макроскопічна одиниця, але значно більші, ніж декілька пар атомів або молекул з унікальними електронними, магнітними, фотохімічними, каталітичними, механічними, біологічними, фармакологічними властивостями. Нанохімія описує як окремий вид відомих так і нових речовин, синтезованих з використанням нанотехнологій. Безперечно, одним з пріоритетних напрямів застосування нанохімії є охорона здоров'я. Розвиток досліджень у галузі вивчення специфічних властивостей нано-

розмірних частинок відкриває широкі можливості для розробки нових лікарських препаратів, методів діагностики і лікування захворювань. Застосування нанохімічних розробок як у медицині, так і у фармакології за останні роки інтенсивно розвивається.

То яким же чином нанохімія вписується в концепцію нанофармакології. Нанофармакологія — наука, яка досліджує розробку лікарських засобів, їх фармакокінетику, фармакодинаміку, показання до застосування, можливі побічні ефекти лікарських засобів, одержаних за допомогою нанотехно-

логій. Нанохімія – досліджує отримання і хімічні властивості структур, в яких кожний елемент є нанорозмірним (молекули або атоми). За цих умов складові елементи наноструктур, взаємодіючи між собою, створюють умови для виявлення нових властивостей. Більш детальний опис наведено у [36, 58, 76, 81, 83]. Отже, головною метою поєднання нанохімії і нанофармакології є створення оригінальних нанохімічних структур, вивчення їх хімічних, біологічних і фармакологічних властивостей та на цій основі отримання субстанцій з метою розробки нанопрепаратів, а також лікарських форм для застосування у медичній практиці.

Для нанохімічного синтезу доцільно відзначити три стратегії [84]:

- Послідовне формування ковалентних зв'язків. Цей метод дозволяє створювати структури, що мають обмежений розмір з конкретними термодинамічними властивостями.
- Ковалентна полімеризація. Відбувається формування високомолекулярних макромолекул. В цих об'єктах важко контролювати заданий склад.
- Самоорганізований синтез. Дрібніші одиниці об'єднуються для впорядкування структури завдяки слабким міжмолекулярним силам (Ван-дер Ваальса, електростатичним), наприклад, молекулярні кристали, рідкі кристали, міцели, емульсії, фазо-розділені полімери, плівки Ленгмюра–Блоджетт та самоорганізовані моношари. Такі структури знаходяться у термодинамічній рівновазі.

Структури, які є продуктами нанохімічних експериментів, зазвичай мають нові та інколи неочікувані властивості. Тому, можливо, завдяки їм можна розв'язати багато хімічних, біологічних і медичних проблем, а також покращити властивості вже існуючих речовин, ініціюючи абсолютно нові напрямки застосування [65]. Ось лише деякі з них: сенсори [41, 47], молекулярне розпізнання [48], вплив на механічні властивості композитів, методи очистки навколишнього середовища, розділення біомолекул. Важливим також є створення лікарських засобів та методів їх доставки до пошкоджених клітин і тканин, матеріалів та нанопристроїв технічного призначення, біоматеріалів, модифікованих біосистем та багато іншого.

Квантово-розмірні ефекти. Як уже відзначено важливо досягти необхідних механічних,

хімічних, оптичних, магнітних, електронних властивостей, створюючи нанооб'єкти, використовуючи нанохімічний підхід. Для магнітних, електронних та оптичних властивостей велике значення має електронна структура, досліджуваних нанооб'єктів [23, 29]. Наприклад, властивості напівпровідників можливо співставляти з електронною структурою (Рис. 1), так саме, як властивості атома залежать від енергії і заповненості атомних орбіталей. Коли розмір частинки збільшується повторенням атомів в одному, двох чи трьох вимірах, відбувається перехід від молекулярного (атомного) до твердого стану. Такий перехід характеризується важливими властивостями, а також їх залежністю від розмірів наночастинки. Один із типових прикладів – це діагностика захворювань за допомогою квантових міток.

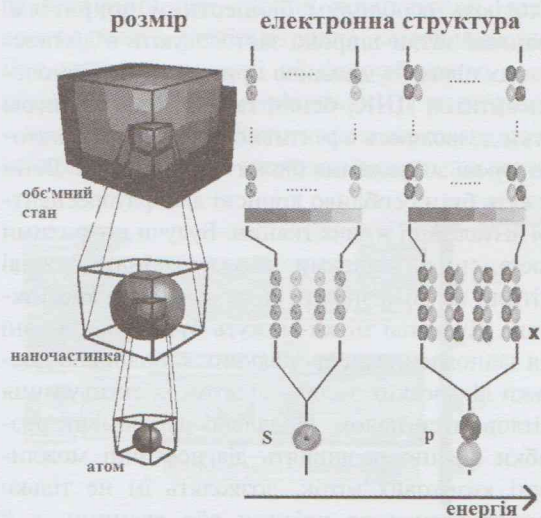


Рис. 1. Схематичне зображення квантово-розмірних ефектів. Ліва частина зображення відповідає збільшенню розмірів речовини, а права – ілюструє електронний стан. На атомній шкалі розташовані атомні орбіталі (s і p) з певною енергією. Коли атоми об'єднуються в наноструктури або наночастинки, x атомних орбіталей відповідної симетрії утворюють x комбінацій орбіталей. Кожна з цих орбіталей має відмінну енергію, симетрію і спінові властивості. В цьому ракурсі електронна структура наноструктур досить схожа на атомну. Але делокалізація електронів у певному об'ємі призводить до збільшення енергії забороненої зони між орбіталами. Необхідно відзначити, що електронні властивості нанокомпозитів надзвичайно залежать від поверхневого стану. Коли число взаємодіючих частинок досягає певного порогу, формується відповідна поведінка, що відповідає стану речовини в об'ємі [71]

Для медицини важливим є процес переміщення лікарських засобів в організмі людини. Спостереження за цим переміщенням дозволяють визначити, як розподіляються та засвоюються в організмі нові препарати. Для цього, на сьогоднішній день, використовуються різні барвники – маркери, що змішуються з речовинами, які досліджуються. Але цей метод не досконалий, внаслідок можливої токсичності барвників та неточності дослідження.

За допомогою нанохімії розроблений більш точний метод діагностики хвороб за допомогою квантових міток. Квантові мітки – це напівпровідникові нанорозмірні кристали, які мають своєрідні й унікальні фізичні та хімічні властивості, не притаманні для таких самих речовин більшого розміру. Розроблено флуоресцентні квантові мітки різного кольору, які дають набагато більший відблиск світла, ніж інші барвники, та володіють особливим біоінертним покриттям. Квантові мітки широко застосовують в діагностичних цілях. Їх можливо приєднати до біомолекул антитіл, ДНК, білків та пептидів. Квантові мітки дозволяють ефективно отримувати багатокольорові зображення біологічних об'єктів. Вони можуть бути особливо корисні для флуоресцентної візуалізації живих тканин. Будучи покритими біосумісними шарами або протеїнами, живі клітини не розпізнають їх як чужорідні або токсичні. Квантові мітки можуть бути використані для відновлення нейрональних каналів або доставки лікарських засобів шляхом їх активування світловим сигналом. Подальші нанохімічні розробки значно розширяють діагностичні можливості квантових міток, дозволяють їм не тільки приєднуватися до клітини або тканини, а й здійснювати точну адресну доставку лікарських засобів [9, 14, 15, 45, 53, 54, 60, 70, 88].

Значний науково-практичний інтерес мають дослідження препаратів з наносрібла [8, 24, 57]. Наночастинки срібла надзвичайно активні й викликають загибель бактерій, вірусів, грибків завдяки великій питомій поверхні, що збільшує область контакту срібла зі збудниками інфекційних захворювань, значно підвищуючи його бактерицидні властивості. Прямими експериментами *in vitro* показано пригнічення активності вірусу імунodefіцита людини наночастинками срібла виключно в діапазоні розмірів 1–10 нм. При розгляді еволюції срібла від іонів до наночастинок та дослідження дії різних препаратів срібла на віруси, бактерії та клітини встановлено, що біоцидний ефект наночастинок срібла суттєво перебіль-

шує дію іонів срібла в цих же концентраціях. Наводяться приклади успішного застосування нанопрепаратів срібла при лікуванні хворих на остеомієліт, гнійні рани, в комплексному лікуванні бактеріального вагіноза, опікових ран, ЛОР-захворювань у дітей, хронічних запальних захворювань органів малого тазу, а також у хірургії, травматології, ветеринарії тощо. Таким чином, застосування наночастинок срібла дозволяє значно знизити концентрацію срібла у лікарських формах зі збереженням бактерицидної активності. Наночастинки срібла активні проти мікроорганізмів, стійких до антибіотиків [32, 77, 87].

Процеси самоорганізації нанохімічних структур. Процеси самоорганізації надзвичайно важливі для нанохімії і нанофармакології, тому, як приклад, розглянемо процес агрегації амфифільних речовин у водному середовищі (Рис. 2) [63]. Межу поділу фаз повітря-вода можливо спостерігати на (Рис. 2 (а)). Згідно до анізотропного розподілу молекул у цьому стані результуюча сила направлена в середину до рідини. При додаванні амфифільної речовини Рис. 2 (б), відбувається її накопичення саме на цій межі. Гідрофобний хвіст орієнтований до газової фази, в той час як гідрофільна частина знаходиться у воді. Амфифільні речовини насичують межу поділу фаз, доки повністю не займуть її. Всі інші молекули мають або розчинитися у фазі, або ж існувати окремо у макрофазі. Коли міцели сформовані, для мінімізації міжфазної енергії можливо утво-

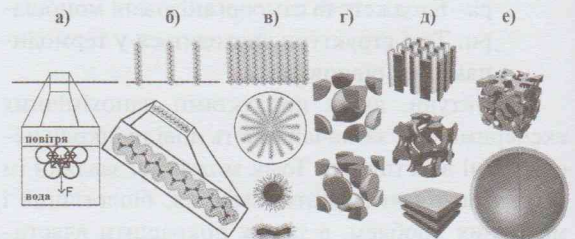


Рис. 2. Схематичне зображення процесу самоорганізації в амфифільних молекулах. Зображення: межі розподілу фаз повітря–вода (а); процесу насичення і формування міцел амфифільної речовини на межі розподілу фаз повітря–вода (б, в); більш впорядкованих структур, зокрема щільного пакування міцел (гексагональної і кубічної симетрії), а також ліотропних фаз (гексагональної, гірїодної, пластинчастої), які одержані при більших концентраціях амфифільних речовин (г, д). Навіть більш великі структури (е) були одержані, коли агентами набування та вибіркового розчинника використовували мікроемulsії та пухирці [71]

рення дисперсій амфифільних молекул. Гідрофільні частинки в міцелі направлені до розчинника, в той час як гідрофобні ланцюги відокремлені від води гідрофобною корою (Рис. 2 (в)). При додаванні все більшої кількості амфифільної речовини відбувається формування все більшої кількості міцел. Вони об'єднуються в більш щільні структури (Рис. 2 (г)). Більш того, в деякий момент часу міцели об'єднуються і формують просторові структури, так звані ліотропні фази, спочатку, формуючи двовимірну фазу, складену з однакових гексагональних циліндрів, а далі, при збільшенні концентрації, навіть циліндри об'єднуються в ліотропні рідкі кристали, що складаються з листів пластинчастої структури (Рис. 2 (д)). Тривимірна структура може виникнути внаслідок перенесення гексагональності на площинні фази. Міцели і ліотропні фази можуть набухати в різних розчинниках, в результаті утворюються емульсії, наприклад, мікроемульсії або пухирці (рис. 2 (е)). Інші можливі процеси самоорганізації, які виникають у супрамолекулярній хімії, детальніше описані в [50]. Це свідчить про те, що самоорганізовані структури ідеально підходять для нанохімії і нанофармакології, тому що можливий повний контроль над їх розмірами.

Концепція створення і функціонування нанореактору. Загальною особливістю всіх представлених самоорганізованих структур є розділення макроскопічного об'єму на маленькі відділи. Наприклад, міцели створюють сферичні відділи (ядра міцел), що мають розмір лише декілька нанометрів і гідрофобну природу. Введення гідрофобного розчинника призводить до утворення мікроемульсії (з розміром частинок до 50 нм). Обернення системи призводить до зміни природи ядра на гідрофільну. Для пухирців розмір відділів може становити декілька нанометрів, і вони будуть гідрофільними. Амфифільні самоорганізовані структури є представником обмеженого у об'ємі м'якого конденсованого стану і тому є прототипом нанореактору (Рис. 3) [30].

Реакційний об'єм нанореактору має бути доступним – а речовина, з якої зроблені стінки, – демонструвати змінні властивості, незалежно від інших параметрів. Розмір реактору має бути контрольованим. Це дає можливість контролювати кількість речовини (стехіометрію) та енергію кожного реактору. Виходячи із цих головних вимог, обмеження для твердого тіла та м'якого конденсованого стану можуть дуже відрізнятись. Структура твердої або пористої речовини більш придатна для ролі нанореакторів. Але для деяких

випадків застосування нанореакторів, виготовлених з речовин м'якого конденсованого стану, є більш придатним. Ці типи нанореакторів мають суттєві відмінності, але досить часто доповнюють один одного.

Об'єми реакторів пористих матеріалів досить монодисперсні і постійні, оскільки вони мають тверді стінки. Цього не трапляється для структур м'якого конденсованого стану; лише в деяких випадках виконується умова полідисперсності, що і є головною проблемою для таких систем. В нанореакторах м'якого конденсованого стану стінки створюються гнучкою поверхнею "вода-ПАР-розчинник" і тому важко це контролювати систематично. Для пористих речовин, з іншого боку, синтетичні техніки дають можливість створювати стінки з будь-якого складу [34, 66, 68]. Через те, що в пористих системах всі реактори оточені такими самими, а об'єм реактору постійний при заданій концентрації, легко контролювати стехіометричне співвідношення. Для краплин емульсії обмін речовиною з реакційним об'ємом є вирішальним, і як результат – полідисперсність. Енергетична рівновага важко встановлюється для твердих речовин, так як не-

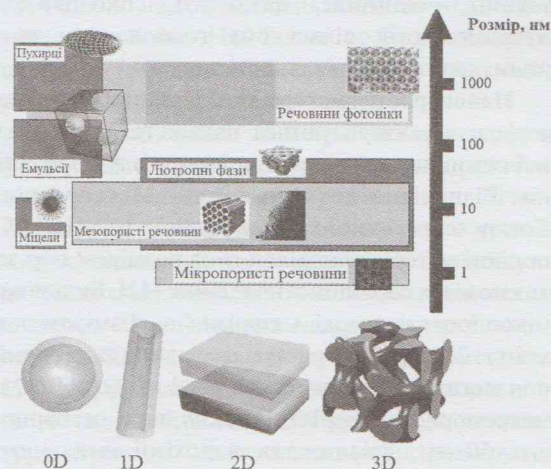


Рис. 3. Можливі типи нанореакторів представлені у відповідності до їх розмірів і розмірності. Системи 0D – сферичні нанореактори. Тут домінують реактори м'якого конденсованого стану: міцели → краплини емульсії → пухирці. 1D – одновимірні обмеження – циліндричні нанореактори. Для більшості випадків – це твердотільні реактори або мезопористі речовини. 2D – нанореактори пластинчастої структури; часто зустрічаються в гібридних органічно-неорганічних речовинах, а також у глинах. 3D – нанореактори з об'ємною структурою; зустрічаються в твердих пористих речовинах, а також у мікроемульсіях (м'який конденсований стан) [71]

обхідно створити градієнт між поверхнею речовини та оточенням. Набагато легше встановлюється рівновага для незалежних частинок, таких як нанокраплинки. Приготування структур м'якого конденсованого стану, у більшості випадків, непросте, але вимагає спеціальних амфифільних речовин. Водночас, концепція шаблону дає простий шлях створення поруватих матеріалів [31]. Так як структури м'якого конденсованого стану розподілені по об'єму дисперсної фази, тому приготування таких систем є більш технологічним, у порівнянні з твердими речовинами.

Завдяки маленькому розміру наночастинки можуть проникати безпосередньо через шкіру, органи дихання, травлення, отвори клітинних мембран або через клітинні транспортні механізми і розподілятися по всьому організму [59, 67]. Із сучасних позицій нанонауки важливим для фізіології є вивчення функціонування органів, клітин, субклітинних структур, кальцієвих каналів, натрій-калієвого насоса з позицій впливу на ці процеси наночастинки, що є в організмі. Вивчення цих унікальних характеристик наночастинки дозволить розробити нові технології в техніці, медицині, фізіології, лікознавстві, нутріцітології, сільському господарстві та в інших напрямках діяльності людини.

Нанопористі матеріали. Нанопористі матеріали характеризуються наявністю твердофазної сітки, що має в структурі матеріалу порожнини. Відповідно до класифікації Міжнародного Союзу теоретичної та прикладної хімії (IUPAC) пористі матеріали поділяють за розміром пор залежно від їх сорбційної поведінки [42]. Виділяють мікропористі тверді матеріали з розміром пор менше 2 нм, мезопористі матеріали, в яких розмір пор знаходиться в діапазоні від 2 нм до 50 нм, та макропористі матеріали, в яких пори перевищують 50 нм. Звісно, для нанохімії ідеальними об'єктами є нанопористі матеріали. Клітини організму можуть прикріплюватися на поверхню нанопористих матеріалів та створювати нові тканини й органи. Нині досягнуто певних успіхів у створенні протезів з кісткової тканини. Так, американські вчені Хартгернік та співавтори [39] використовували тримірну матрицю з діаметром близько 8 нм, що імітувала колагенові волокна, на які мінералізували до відкладання кристалів гідроксиапатиту вздовж штучних волокон. На одержаній основі фіксували власні клітини, що дозволило використовувати цей матеріал як "клей" для кісток. Мембрани з нанопорами мож-

на використовувати для фільтрації рідин від шкідливих речовин та мікроорганізмів [58].

Цеоліти та каталіз. Цеоліти являють собою мікропористі матеріали з дуже маленькими порами ($D_p > 2$ нм), склад яких можна відобразити загальною формулою $M_2/nO \cdot Al_2O_3 \cdot SiO_2 \cdot yH_2O$. Якщо взяти до уваги загальні концепції нанохімії, то зрозуміло, що субстрат мікропористих матеріалів складає стінки пор. Тому можна очікувати, що матеріали такого типу будуть виявляти себе, головним чином, у молекулярних процесах, що було розглянуто як молекулярна нанохімія.

Ця галузь нанохімії є вкрай важливою, оскільки включає в себе цеолітний каталіз. Цеоліти є одними з найбільш важливих сучасних каталітичних матеріалів. Область цеолітного каталізу є вельми широкою. Цеоліти відомі своєю високою каталітичною активністю та високою селективністю [79]. З точки зору нанохімії цеоліти вже вийшли за межі класичного розуміння каталізу, що полягає в прискоренні хімічних реакцій. Цеоліти, наприклад, у випадку ізомеризації олефінів, селективно сприяють утворенню окремого продукту. Іншими словами, вони зміщують хімічну рівновагу порівняно з необмеженим станом. Активність цеолітів обумовлена функціональністю активної поверхні (наприклад, наявністю кислотних залишків) і високими електричними полями, присутніми в каналах цеоліту, тобто сумарними координаційним та кулонівським ефектом. Іншими типово нанохімічними факторами є форма та розмір пор цеолітів, що сприяють внаслідок сферичних обмежень утворенню якогось одного продукту. Один з продуктів, наприклад, один з ізомерів, може потребувати дещо більше місця, ніж другий ізомер, отже, його синтез буде пригнічуватися. Іншими факторами є відмінності в дифузійній поведінці і недостатня сольватація реагуючих молекул. Крім того, Зіковічвілсон та ін. обговорюють можливість додаткової зміни цеолітами електронних структур включених гостьових молекул і, таким чином, підвищення їх реактивності [82].

Мезопористі матеріали. Оскільки мезопористі матеріали характеризуються значно більшою різноманітністю розмірів пор (2–50 нм), вони можуть представляти як молекулярну нанохімію, так і хімію наночастинки. Надзвичайно цікавим є феномен, коли у молекул гостя, обмежених фізичними межами впорядкованого мезопористого об'єму, з'являються незвичні властивості, нехарактерні для об'ємного стану.

Одним з прикладів унікальних властивостей,

обумовлених появою обмежень мезопористого діапазону, є капілярна конденсація газів у ході процесу адсорбції. Порівняно з об'ємною фазою значення капілярної критичної температури значно нижче об'ємної критичної температури [61]. Цей дуже простий ефект обмеження був виявлений і вивчався протягом тривалого часу. Він описується рівнянням Кельвіна (див. Рівн. 1) та всіх аналітичних методів, пов'язаних з адсорбцією газів.

$$r_p \left(\frac{P}{P_0} \right) = \frac{2\gamma V_L}{RT \ln \left(\frac{P}{P_0} \right)} + t \left(\frac{P}{P_0} \right)$$

де,

r_p — радіус пор,

γ — поверхневий натяг,

t — товщина плівки адсорбату,

V_L — молекулярний об'єм конденсату.

Однак розвиток впорядкованих мезопористих матеріалів дозволяє більш систематично проводити дослідження сорбційних процесів. Фізичні властивості води в умовах обмеження є предметом особливого інтересу внаслідок її подібності до надохолодженої води в живих біологічних клітинах.

Так само мезопористі кремнеземи виявили свій потенціал у створенні нових лазерних матеріалів. У загальному випадку активний лазерний барвник вносили в пористе оточення і досліджували його лазерну активність. Марлоу та ін. [56] припустили, що, застосовуючи закони самоасоціації, можна отримати неперервний лазер. Їм вдалося синтезувати гібридний матеріал волокнистої морфології на основі кремнезему і поверхнево активного лазерного барвника (родамін 6G). Лазерний барвник розміщувався в гідрофобних доменах ліотропної фази темплату. Волокна накачували перпендикулярно їх напрямку і після здолання певного порогу фіксували появу лазерної активності. Ці роботи продовжили Вірсбергер і Стакі [85], які нещодавно створили хвильовод шляхом комбінації методів самоасоціації та м'якої літографії. Такі органо-неорганічні гібридні матеріали можуть бути використані як гетерогенні фотосенсибілізатори, речовин-переносників електронів та реакції ізомеризації цистильбену [64, 86].

Значна частина досліджень була проведена в галузі полімеризації в мезопористих хазіянах. Полімер синтезували безпосередньо в пористій системі кремнезему і таким методом знову отри-

мували органо-неорганічний полімерний матеріал. Можна припустити, що наступні покоління подібних матеріалів будуть проявляти електронні і квантові ефекти обмеження для забезпечення заданих електронних, магнітних та нелінійних оптичних ефектів.

Як вже описувалось вище, іншим важливим напрямком нанохімії в області впорядкованих мезопористих матеріалів є створення наночастинок. Тут стають важливими розмір і форма нанореактора. Завдяки високій поверхневій енергії нанорозмірні кристали з моменту свого формування проявляють тенденцію до росту згідно з ефектом Освальда. Цей ріст може бути обмежений проведенням кристалізації всередині пористої системи мезопористого хазіяна. Часто обумовлені квантово-розмірними ефектами створюються цікаві композитні матеріали. Для всіх цих матеріалів очевидним є зв'язок між розміром і формою пор та характеристиками наночастинок. Цілий клас не менш важливих матеріалів отримано у випадку, коли впорядковані мезопористі кремнеземні матеріали виступають лише як підкладка. Завдяки стабільності аморфного кремнезему існує величезна кількість сполук з підкладкою на основі впорядкованих мезопористих матеріалів. Найбільш розповсюдженими шляхами їх одержання є методи імпрегнації з рідкої фази або осадження парів.

Крім того, вплив геометричних обмежень на фізичні властивості показано для води, одного з найбільш розповсюджених розчинників. Фізичні властивості води в умовах обмеження є предметом особливого інтересу внаслідок її подібності до надохолодженої води в живих біологічних клітинах. Перші ознаки надохолодженої води в порах MCM-41 були виявлені Хансеном та ін. в 1995 [43]. Для дослідження води в мезопорах вони застосували метод Н-ЯМР і виявили дві температури переходу — одна залежала від розміру пор ($T > 222$ К), а інша, $T = 209$ К, не залежала. Остання температура переходу була віднесена до води, яка була зв'язана з поверхнею пор і утворювала поверхневий шар товщиною 5,4 А. Бейкер та ін. [28] встановили, що температура замерзання води в MCM-41 знизилась до -21°C в порах радіусом приблизно 3,4 нм. При дуже низьких температурах методом дифракції рентгенівським променів (XRD) був виявлений склоподібний стан льоду ("незавершене зародкоутворення"), також був виявлена і кубічна форма льоду. В продовження цієї роботи було виявлено, що пориста система з порами 4,2 нм привела до раптової

кристалізації води в лід з кубічною граткою при $T = 232 \text{ K}$, тоді як в порах з діаметром $2,4 \text{ nm}$ процес замерзання був дуже повільним. Методом квазіпружного розсіювання електронів показано, що в умовах обмеження рухливість молекул води зменшується. Пізніше Смірнов Р. та ін. також досліджують воду в рідкому стані [74, 75]. Методом розсіювання рентгенівських променів було виявлено, що в порах вода існує у вигляді викривленої тетраедричної сітки водневих зв'язків. Взаємодії типу $\text{H}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ та $\text{H}_2\text{O}-\text{SiO}_2$ були присутні одночасно.

Інститутом хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України разом з вітчизняними науково-медичними закладами розроблено, досліджено та впроваджено в медичну практику новий препарат сорбційно-детоксикаційної дії "Силікс" на основі нанокремнезему. Його основу становить високодисперсний кремнезем (діоксид кремнію, SiO_2) у вигляді сферичних непористих аморфних частинок розміром 10 nm . Поверхня таких наночастинок покрита силанольними групами $\equiv\text{Si}-\text{OH}$, які обумовлюють високу адсорбційну активність кремнезему стосовно полярних молекул, у тому числі білків. Завдяки відсутності пор на поверхні високодисперсного кремнезему взаємодія силіксу навіть з високомолекулярними речовинами відбувається надзвичайно швидко. Так, величина адсорбції альбумінів високодисперсним кремнеземом *in vitro* вже за 10 хв контакту становить 90% від максимальної [16, 17].

Нанодисперсний аморфний кремнезем є субстанцією для одержання ентеро- та аплікаційних сорбентів [2, 6, 7]. На кафедрі фармакології з курсом клінічної фармакології Національного медичного університету проводять дослідження з розробки нових лікарських препаратів на основі нанодисперсного кремнезему. Зокрема, встановлено, що суспензія високодисперсного кремнезему знижує токсичність таких сполук як натрію фторид і натрію нітрит, а також зменшує токсичність протитуберкульозних препаратів ізоніазиду, піразинаміду, етамбутолу [5, 54].

Фулерени. Ще одними з цікавих молекул є фулерени, такі як C_{60} . Перше систематичне дослідження було представлено Рачді та ін. C_{60} [72] осаджували з газової фази в МСМ-41 з різним діаметром пор і записували спектр електронно-спінового резонансу (ESR). Можна було побачити, що обмеження, накладені мезопористим хазяїном, впливали на структуру електронних смуг фулеренів. На відміну від об'ємного ста-

ну включення C_{60} в МСМ-41 призводило до виникнення інтенсивної фотолюмінесценції при 642 nm , а також емісії при 484 nm . Ці властивості були приписані сильній взаємодії фулерену з поверхнею кремнезему ("пасація поверхні").

На поверхні цих молекул можуть бути розташовані різні хімічні групи, які підбираються так, щоб зв'язуватися з попередньо вибраними біологічними мішенями. Спектр застосування таких препаратів широкий і включає вірусні інфекції, такі як грип та ВІЛ, онкологічні, а також нейро-дегенеративні захворювання нервових клітин, ураження судин. Наприклад, наносфера може містити радіоактивні елементи, а на поверхні – групи, що дозволяють розпізнавати ракові клітини. Наносфери використовують і в діагностиці, зокрема, сфери з вмістом рентгеноконтрастної речовини фіксуються на поверхні органів, що дає можливість оцінювати розміри патологічного процесу [62, 78, 80].

В Інституті експериментальної хімії (Санкт-Петербург, Росія) застосовують комбінований препарат фулеренів з полівінілпіролідом (ПВП) для лікування інфекційних захворювань. ПВП добре розчинний у воді, а отвори в його структурі заповнені молекулами фулерену C_{60} . Даний препарат проявляє виражену активність проти вірусу грипу [1].

Нанотрубки. Нещодавно відкрито новий клас надзвичайних нанореакторів, що повністю складаються з вуглецю. Це широко відомі нанотрубки та фулерени. Однак фулерени не є ідеальними нанореакторами, оскільки вони являють собою об'єкти із закритою оболонкою [9]. Тому тут значно більше уваги буде приділено нанотрубкам. Вуглецеві нанотрубки мають три різних типи поверхонь: зовнішня, внутрішня поверхні, а також краї. Вуглецеві нанотрубки відомі з часу геніального відкриття, зробленого Ііджіма в 1991 році. В літературі можна знайти детальні огляди, присвячені синтезу і хімії нанотрубок [22]. Однак все ж слід відмітити деякі нанохімічні аспекти стосовно вуглецевих нанотрубок. Перш за все, сам синтез вуглецевих нанотрубок може розглядатися як нанохімічне явище.

Термодинамічно стабільною формою вуглецю є графіт. Коли з'являється всього лише певна кількість атомів іншої алотропної модифікації вуглецю, ця ситуація змінюється, оскільки тепер, при зростанні відношення поверхні до об'єму, набагато важливішою стає поверхнева енергія. Крім того, в шарі графену розміром всього декілька нанометрів кількість так званих вільних зв'язків по-

краях цих поверхонь стає значною, щоб визначати загальну енергію структури. Так вільні зв'язки замикаються, коли шар графену складається і зв'язується між собою. Щоб це сталося, потрібно рівно 12 вуглецевих пентагонів – не більше і не менше. Альтернативним шляхом стабілізації є відомі фулерени, які детально описані в літературі [20]. Вуглецеві нанотрубки близько споріднені з фулеренами і можуть розглядатися як згорнуті графенові листи, закриті напівфулереновими ковпачками. Давно вже стало зрозуміти, що в орієнтації графенових листів існує кут повороту, який призводить до виникнення спіральності – однієї з найважливіших рис вуглецевих нанотрубок. Два нанохімічних напрямки застосування вуглецевих нанотрубок детально і, часто суперечливо, обговорювались у науковій літературі.

Багато уваги у цьому аспекті приділено властивості вуглецевих нанотрубок зберігати водень. Кількість публікацій незчисленна. Повідомлялося про вилучення водню в межах 0,4 – 68%, однак відтворюваність таких даних недостатня [19]. Властивість утримувати водень пояснювалася маленькими порами у вуглецевих нанотрубках і пов'язаним з цим капілярним ефектом згідно з рівнянням Кельвіна. В той же час є дані, що високі значення вилучення водню спричинені домішками металів, а не власне властивостями нанотрубок.

Безпосереднім застосуванням вуглецевих нанотрубок є використання їх внутрішнього простору як нанотемплату для синтезу всіх типів нановолокон. Перший приклад цього був наведений в 1993 році Тіджіма, коли йому вдалося перевести в тверду фазу розплавлену сіль всередині нанотрубок. Завдяки їх здатності до змочування можливо фільтрувати вуглецеві нанотрубки з розчиненими в органічних розчинниках сполуками [20]. Тепер постає питання, яким чином можливо проникати у внутрішню порожнину нанотрубок. Очевидно, вуглецеві нанотрубки необхідно відкрити перед тим, як застосовувати їх як нанореактори. Це можна здійснити різними методами окиснення. Секрет полягає в тому, що пентагональні дефекти на кінцях є більш реакційно здатними, ніж гексагональні листи. Тому вуглецеві нанотрубки можна селективно відкрити на кінцях. Цікаво, що вуглецеві нанотрубки стійкіші до окиснення, ніж графіт. Це є наслідком закритої листової структури графенових листів, в той час коли графіт має відкриті краї на початку окиснення [21].

Нанокапсули. Нанокапсули – порожні сфери з твердою стінкою, що містять всередині масляну або водяну фазу. В залежності від умов синтезу їх діаметр можна змінювати в інтервалі від 50 до 4000 нм. Низькомолекулярний гепарин, що використовується для лікування тромбозів, раніше вводили в організм хворого тільки парентерально, тепер його можна приймати всередину, так як він "запакований" в нанокапсули, які захищають його від руйнування ферментами в шлунково-кишковому тракті, полегшують проникнення в кров через гістогематичний бар'єр і пролонгують антикоагулянтний ефект до 8 годин. Включення інсуліну в мукозо-адгезивні мікрокапсули, виготовлені із альгіната і хітозана, дає можливість ентерально вводити його в організм тварин хворим на діабет [33].

Як відомо, основною проблемою в лікуванні ракових пухлин є ушкодження лікарськими засобами здорових тканин. Застосування нанокапсул з великою кількістю пор на поверхні як переносників протипухлинних препаратів дозволяє значно зменшити побічні ефекти під час фармакотерапії злоякісних новоутворень. Такі капсули дозволяють подовжити термін виділення активної речовини та зменшити кількість введень лікарського засобу, підвищуючи протипухлинну дію [49, 52]. Нанокапсули широко використовують також у косметології. Фірма "Lancome" випускає крем, що містить нанокапсули з три-церамідами. З метою діагностики використовують такі наноструктури, як наночастинки золота та магнітні нанокристали, які є носіями флуоресцентних маркерів [38].

Обмеження м'якого конденсованого стану. В загальному, ефект обмеження росту частинок при використанні м'якого конденсованого стану найбільш пов'язаний з процесами самоорганізації. Варто зауважити, що усі нанореактори за своєю суттю є областю досліджень нанохімії. Однак формування таких типів нанореакторів як, наприклад, міцели відносять до іншої області. Тому деякі з аспектів використання м'якого конденсованого стану для хімічного обмеження росту частинок, викладені у даному огляді, можна розглядати як припущення. Цікавими у цьому плані є публікації Антоніетті та Голтнера [40], де розглянуто нанохімічну природу формування комплексів м'якого конденсованого стану та наноструктур.

Міцели. Прості міцели, утворені коротколанцюговими поверхнево-активними речовинами (ПАР), мають також невеликі розміри (2–4 нм) і вносять постійну реконструкцію у часовому

інтервалі 10^{-5} – 10^{-9} с. Саме тому міцели, утворені ПАР з коротким вуглеводневим ланцюгом, обмежено використовують як нанореактори. "Заповнення" міцел часто призводить до утворення емульсій. Висока швидкість обміну між міцелами робить майже неможливим контроль полімеризації відповідних ПАР, однак деякі цікаві дослідження в цій області вже здійсненні [37]. Нещодавно в одному із оглядів було обговорено можливість використання ПАР, здатних до полімеризації, для синтезу наноструктур. Стійкіші та більші за розміром міцелярні системи можуть бути створені при використанні важких амфифільних блок-кополімерів [25]. Розмір утворених ними міцел є ідеальним для обмеження розмірів твердої фази, що формується всередині міцел. Перший етап для здійснення цього завдання полягає у заповненні міцел солями відповідних металів. Цікаво, що такий етап виявився менш складним, ніж очікувалося. Дисперсійна активність блок-кополімерів настільки велика, що вони легко включають солі металів всередину утворених ними міцел. Наступним етапом виступає трансформація прекурсора, тоді важливою стає кінетична складова процесу. У випадку, коли процес утворення зародку кристалу твердої фази (наприклад, осадження сульфідних матеріалів всередині міцел) є повільним, кожний нанореактор буде містити лише один кристал, що зростатиме до максимально можливих розмірів. З іншого боку, якщо цей початковий етап відбувається швидко, кожна міцела буде містити кілька центрів зародкоутворення кристалів, що в кінцевому рахунку матимуть малі розміри [27].

Прикладом успішної розробки нових препаратів та лікарських форм на основі наночастинок є ліпосоми. Вже впроваджені в медичну практику такі ліпосомні препарати як ліпін, ліолів, ліподокс, ліпофлавіон, амбісон, ліпоферон. У досліджах *in vivo* та *in vitro* на різних патологічних моделях (гіпоксія, ішемія міокарда, геморагічний шок, вплив радіації) встановлено профілактичну та лікувальну дію фосфатидилхолінових ліпосом на стан тканинного метаболізму, функцію судин, діяльність серця та стан гемодинаміки [3, 4, 11, 46].

Емульсії, мікроемульсії, мініемульсії. Відомо, що міцели та ліотропні фази можуть бути розчинені відповідними розчинниками. Одним із можливих розчинників є мономер, який використовують для здійснення бажаної реакції полімеризації. Полімеризація всередині краплин призводить до утворення великої кількості сферичних наноструктур. Цей принцип лежить в основі гете-

рофазної полімеризації. В ідеальному випадку вдається отримувати монодисперсні наноструктури. Найбільш очевидним вибором для емульсійних нанореакторів є мікроемульсії, що може бути пояснено їх термодинамічною стабільністю і передбачуваними властивостями. Складність використання мікроемульсій як нанореакторів полягає у тому, що необхідно підібрати відповідну систему ПАР [69]. Підхід, при якому використовуються мікроемульсії як нанореактори, дозволяє створювати своєрідну систему мікрограток з різноманітними поверхневими властивостями (з включенням на поверхні біпіридином, аміногрупами або гідроксильними групами тощо. [44]. Зокрема особливий інтерес мають у цьому випадку біологічно активні речовини, такі як ензими, що можуть бути включені на поверхню мікрограток. Природні ліпіди є найбільш зручними ПАР для таких мікроемульсій, оскільки вони не впливають на біологічну активність протеїнів. Об'ємні мікроемульсії можуть бути використані для виготовлення цікавих поруватих полімерних матеріалів [69].

Іншим типом нанореактору є мініемульсія. Мініемульсії – це спеціальний тип емульсій, що містить у дисперсійній фазі дві рідини, які не змішуються одна в одній: ПАР, стабілізуючи поверхню між рідинами, та додатковий розчинний компонент [26]. Мініемульсії кінетично стабільніші порівняно з мікроемульсіями. Час існування краплинок мініемульсій складає від кількох днів до кількох місяців, що робить їх достатньо перспективними нанореакторами для покращення ефективності та безпеки застосування різних лікарських засобів. Створено назальний протигрипозний лікарський засіб на основі наноемульсії з розмірами частинок до 400 нм, що містить соєву олію, детергент та мікробні або вірусні білки. За результатами тестів на мишах, яким наноемульсія розпилялась в носову порожнину, була викликана сильна імунна відповідь слизової оболонки, що дуже важливо для боротьби з ВІЛ [73].

Ліотропні фази. Наступний рівень складності можна побачити при використанні ліотропної фази як основу для окремих речовин, наприклад, для мономерів, що потім трансформуються в полімерні волокна, губки або пластинки [18]. Очевидно, що за рахунок високої еластичності, ліотропні фази не здатні ефективно контролювати форму полімерів: термодинамічний внесок у формування полімерів з часом стає все більш помітним [44]. Обмеження росту полімерного

ланцюга до розмірів ліотропної фази еквівалентно суттєвому зменшенню ентропії. Можна сказати, що полімер виходить за рівень нанорозмірності. Не зважаючи на те, що такі матеріали є достатньо цікавими [26], ліотропні фази досить обмежено використовують як нанореактори у реакціях полімеризації. Наприклад, Агакі та співавт. [18] полімеризували ацетилен всередині рідкого кристалу, що призвело до формування спіральних волокон. Звичайно, утворений продукт є достатньо цікавим, але недоліком є те, що результат такої полімеризації неможливо спрогнозувати.

Одна із важливих властивостей наночастинок – виступати переносником фізіологічно активних речовин, ксенобіотиків та лікарських засобів. Частіше застосовують такі наночастинки як: альбумін, ліпосоми, поліетиленглікольвмісні структури, фулерени, дендримери, хітозан, нанотрубки та інші [10, 12, 13, 51]. Використання біокон'югованих наночастинок дає змогу селективно діяти на пухлинні клітини, вивільнювати та накопичувати лікарські засоби у необхідних місцях. Ліпосоми – перші сполуки, що використовувалися з цією метою. Ліпосомальна форма доксорубіцину дозволена для лікування саркоми Капоши, раку молочної залози та рефрактерних форм раку яєчника. Перевагою ліпосом є доставка лікарських засобів у водному середовищі, що робить непотрібним використання солюбілізуючих агентів, які можуть викликати гіпертензивні реакції [55]. Модифікація ліпосом поліетиленгліколем (ПЕГ) забезпечує захист цих частинок від імунної системи. Такі ліпосоми циркулюють у крові більш значний час та акумулюються у пухлинних клітинах завдяки EPR-ефекту (ефект проникнення та утримання). Розроблено водорозчинну похідну доксорубіцину, інкорпоровану у матриксну послідовність металопротеїназ-2 – специфічного пептиду. Цей полімер-кон'югований препарат має високий афінитет до цистеїну-34 циркуляторного альбуміну. Така форма альбуміну "розколює" матрикс металопротеїнази-2, вивільняючи доксорубіцин. рН та редокс-потенціал також сприяють вивільненню ліків у необхідному локусі. Використовуючи наночастинки з молекулами карбогідратів, що безпосередньо взаємодіють з лектинами, або лектини, інкорпоровані у наноструктури, які прямо впливають на поверхневоклітинні карбогідрати, можна селективно впливати антираковими агентами на пухлини [35].

Заключення. Нанохімія дає широкі можливості для розробки нескінченного числа поодиноких наноструктур з різним складом, враховуючи концепцію обмеження простору навколо частинки нанореактором під час проходження процесу. Для отримання функціональних наносистем окремі наноструктури повинні бути включені в комплексні системи. Такі комплексні структури володіють двома важливими властивостями: по-перше, кожна окрема наноструктура має бути у певному місці; по-друге, результат взаємодії між наноструктурами може не мати лінійного характеру. Водночас покращення функціональності викликаються синергетичним ефектом, що, в свою чергу, досить важко спрогнозувати або передбачити. Саме ці дві проблеми повинні бути вирішені у майбутньому для створення нанопрепаратів.

Наступне питання полягає у тому, як ці незалежні наноструктури можуть бути включені в потрібне місце і з'єднані одна з одною. Єдиним на сьогодні способом реалізації цієї проблеми є використання методик нанохімії, кількість яких на теперішній час є досить обмеженою. Більш того, сучасні наноструктури і сформовані ними утворення статичні: як тільки вони формуються, їх властивості фіксуються. Ця парадигма має бути зруйнована, якщо вдасться поєднати неорганічні структури з функціональними полімерами, що мають так звані "розумні" властивості.

Без сумніву, ця область буде розвиватися в подальшому. Вчені почнуть досліджувати ключові властивості синтезованих таким способом нових наноструктур, а також шукати нові шляхи створення лікарських засобів та методів їх доставки до пошкоджених клітин та тканин, матеріалів та нанопристроїв технічного призначення, біоматеріалів, модифікованих біосистем тощо. Розвиток нанохімії та нанофармакології відкриває перед нами нові можливості в галузі медицини, фармакології, фармації, фізики, хімії та біології. Узагальнюючи дані літератури та власні дослідження, можна стверджувати, що інтенсивніше взаємопроникнення нанофармакології та нанохімії сприятиме не тільки розкриттю нових механізмів функціонування організму, але й розробці і впровадженню у медичну практику нових оригінальних лікарських засобів, створених за допомогою сучасних нанотехнологій.

НАНОФАРМАКОЛОГИЯ, НАНОХИМИЯ: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Чекман И.С., Калибачук В.А., Горчакова Н.А., Воронин Е.Ф.,
Небесная Т.Ю., Телегеев И. Г.

Резюме. В обзорной статье обобщены данные литературы и результаты собственных исследований научных основ и взаимосвязи нанотехнологий, нанохимии, нанофармакологии и нанофармации. Исследования в области нанохимии позволили заложить основу для новых разработок в медицине, фармакологии, генной инженерии и роботехнике. Это направление закладывает основание для разработки новых высокоэффективных препаратов для лечения различных заболеваний. Нанопрепараты применяются для диагностики различных, и в первую очередь, злокачественных, заболеваний. В медицинской практике применяют фуллерены, дендримеры, препараты нанодисперсного кремнезёма, нанокapsулы, липосомы, созданные с помощью нанотехнологий. Так, наночастицы могут служить переносчиками действующих веществ или сами быть активными компонентами лекарственных средств. По результатам научных публикаций проанализировано состояние исследований по нанонауке, относительно нанотехнологии, нанохимии, нанофармакологии, нанофармации, а также наноматериалов: пористые материалы, цеолиты, липосомы, фуллерены, нанотрубки, нанокapsулы, эмульсии, микроэмульсии, миниэмульсии, мицеллы и др. До сегодняшнего дня малоизученными остаются фармакологические, фармацевтические и токсикологические аспекты использования продуктов нанотехнологий в биомедицинских целях, в частности, - в клинической фармации. Намечены перспективы исследований в нанонауке. Использование нанотехнологий позволит уменьшить дозу препаратов и повысить эффективность и безопасность лечения.

Ключевые слова: нанонаука, нанохимия, нанофармакология, перспективы исследований.

NANOPHARMACOLOGY, NANOCHEMISTRY: STATE AND PROSPECTS OF SCIENTIFIC INVESTIGATIONS

Chekman I.S., Kalibabchuk V.A., Gorchakova N.O., Voronin E.F., Nebesna T. Yr., Telegeev I.G.

Summary. In a review literary data and results of own investigations of investigations of nanotechnologies, nanochemistry, nanopharmacology, nanopharmacy bases and their interrelation are summarized. First investigations in the field of nanotechnology made the basis of new decisions in medicine, pharmacology, nanopharmacy, nanobiology, gene engineering and robot technology. This line of investigation creates a background for development of new highly effective drugs for treatment of different disorders. Nanomedications are used for diagnostic of different conditions, in the first place, cancer diseases. Fullerenes, dendrimers, nanodispersed silica dioxide, nanocapsules, liposoms, created by nanotechnology are used in medical practice. Nanoparticles can be mediators of effective substations or be active drug components. By the data from scientific publications research state in nanoscience, nanotechnologies, nanochemistry, nanopharmacology, nanopharmacy, and nanomaterials: porous materials, zeolites, liposomes, fullerenes, nanotubes, nanocapsules, emulsions, microemulsions, miniemulsions, micelle and other are analyzed. Until now pharmacological, pharmaceutical and toxicological aspects of using nanotechnologies products for biomedical purposes, particularly - in clinical pharmacy, are not well-studied. Prospects of investigations in nanosciences are mapped out. The use of nanotechnology allows reducing the dose of medicine and makes the treatment more safe and efficiently.

Key words: nanosciences, nanochemistry, nanopharmacology, prospects of investigations.

Список літератури (88 джерел) в редакції.