

А.М. ДОРОШЕНКО

КОНСТРУКТИВНІ І ФУНКЦІОНАЛЬНІ НАНОМАТЕРІАЛИ ДЛЯ МЕДИЦИНИ

**Засідання секції Наукової ради з нових матеріалів
при Міжнародній асоціації академій наук**

16 травня 2013 р. у Києві на базі Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України відбулося третє щорічне засідання секції «Конструктивні і функціональні наноматеріали для медицини» Наукової ради з нових матеріалів при Міжнародній асоціації академій наук під головуванням академіка НАН України Б.Є. Патона.

У вченому я ціную передусім
цілеспрямованість, ідеї й одержимість.

Б.Є. ПАТОН

Для кожної науки розроблено велику кількість методів дослідження тих чи інших об'єктів, процесів та явищ. Проте якими б досконаліми не були ці методи, їхня користь ніколи не буде значною, якщо їх застосовуватимуть окремо один від одного. Це пов'язано з тим, що саме цілісність знання наближає його до об'єктивності. Відомо, що сучасний бурхливий прогрес у медицині не в останню чергу спричинений появою нанотехнологій і створенням новітнього напрямку — *наномедицини*.

Нанотехнології, як сукупність наукових знань, методів та засобів спрямованого, регульованого складання (синтезу) з окремих атомів і молекул різних речовин, матеріалів та виробів з лінійним розміром елементів структури до 100 нм, забезпечують досягнення в біологічних науках і біотехнологіях, створюючи широку технологічну платформу для цілої низки напрямів. Наномедицина надає інноваційні підходи для виявлення і лікуван-

ня захворювань, цільової доставки лікарських засобів, нановимірної хірургії, відновлення або заміщення частин тіла за допомогою різноманітних наноматеріалів: наночастинок, нановолокон, ліпосом, дендримерів, квантових міток тощо. Досить чітко сформувалася *нанофармакологія*, яка вивчає фізико-хімічні, фармакодинамічні властивості нанопрепаратів, розроблених на основі нанотехнологій, показання та протипоказання до їх застосування, можливі побічні ефекти.

Найголовнішою ознакою наномедицини є те, що наноматеріали мають унікальні фізико-хімічні й біологічні властивості, які не спостерігаються для таких самих за складом матеріалів макроскопічного розміру або для окремих молекул чи атомів. Саме тому лікарські засоби, інструменти, обладнання, предмети догляду за хворими та інші об'єкти, що містять певні функціональні чи конструктивні наноматеріали (нановолокна, наномембрани, наночастинки тощо) матимуть величезні переваги порівняно з традиційними. Однак разом із новими корисними властивостями наноматеріали можуть



Учасники засідання секції «Конструктивні і функціональні наноматеріали для медицини»
Наукової ради з нових матеріалів при МАН, 16 травня 2013 р.

завдавати шкоди довкіллю і здоров'ю людини. Ці два аспекти стали предметом дослідження відносно нових наукових напрямів — *нанотоксикології* та *наноекології*.

Отже, для того щоб певний синтезований наноматеріал пройшов усі необхідні доклінічні й клінічні випробування і врешті-решт дістав дозвіл на медичне застосування, тобто на всіх етапах його розроблення, потрібні ретельні й різнобічні дослідження його властивостей, що дасть змогу зважити співвідношення «користь — ризик».

З огляду на викладене вище стає очевидним, що становлення вітчизняної наномедицини, нанотоксикології, наноекології неможливе без співпраці вчених різних спеціальностей. Саме з цією метою 16 травня 2013 р. на базі Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона НАН України відбулося третє щорічне засідання секції «Конструктивні і функціональні наноматеріали для медицини» Наукової ради з нових матеріалів при Міжнародній асоціації академії наук під головуванням академіка НАН України Б.Є. Патона. І не випадково саме в стінах цього Інституту традиційно зібралися вчені — матеріалознавці, фізики, фармакологи, фармацевти, морфологи, мікробіоло-

ги, гігієністи, екологи, клініцисти, хіміки, біологи з провідних медичних і наукових закладів України для обговорення проблем синтезу, біологічної безпечності, властивостей і використання наноматеріалів у медицині, що зайвий раз підкреслює тісну міждисциплінарну взаємодію на перший погляд віддалених галузей науки.

Першочерговим завданням попередніх засідань Секції було налагодження співпраці між науковими підрозділами, кафедрами, закладами для спільного і, що найголовніше, всебічного об'єктивного вивчення фізико-хімічних, фармакологічних, токсикологічних властивостей наноматеріалів, отриманих за допомогою як фізичних, так і колоїдно-хімічних підходів. Цьогорічне засідання вирізнялося тим, що на ньому було широко представлено результати перших міждисциплінарних досліджень властивостей наноматеріалів, які підтвердили успішність і плідотворність міжгалузевого співробітництва, а також стали важливим кроком до становлення вітчизняної наномедицини і нанофармакології.

Очолив чергове засідання Секції провідний учений-фармаколог, завідувач кафедри фармакології та клінічної фармаколо-

гії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця чл.-кор. НАН і НАМН України, проф. І.С. Чекман. Саме завдяки його зусиллям у галузі нанофармакології вдалося поєднати здобутки дослідників з багатьох наукових напрямів, зокрема матеріалознавців і медиків. У роботі Секції взяли участь 3 академіки НАН України, 1 академік НАМН України, 3 члени-кореспонденти НАН України, 2 члени-кореспонденти НАМН України, 16 докторів і 19 кандидатів наук. Приємно відзначити, що серед учасників зібрання було дуже багато молодих учених.

На засіданні Секції було заслухано й обговорено 16 доповідей за такими основними науковими напрямками:

- синтез і вивчення властивостей нових наноматеріалів;
- розроблення методів дослідження токсикологічних властивостей і безпеки наноматеріалів;
- вплив наноматеріалів на репродуктивну функцію і ембріогенез;
- вивчення взаємодії наноматеріалів (каліксаренів, наночастинок та ін.) із субклітинними структурами;
- розроблення методичних підходів до керування функціональним потенціалом стовбурових клітин за допомогою нанопокриттів;
- вивчення фармакологічних властивостей нанометалів та їх композитів з органічними речовинами (композити наноміди, наносрібла з антибіотиками, синтетичними протимікробними засобами тощо);
- дослідження наноматеріалів з антибактеріальними властивостями щодо мультирезистентних штамів мікроорганізмів;
- вплив наночастинок на серцево-судинну систему в межах питання безпеки наноматеріалів за внутрішньовенного введення;
- вивчення протизапальних і ранозагоювальних властивостей лікарських нанопрепаратів;
- застосування нанорозмірного драг-дизайну під час створення нових лікарських засобів;
- створення лікарських форм на основі субстанцій нанометалів та їх композитів.



Голова Секції чл.-кор. НАН і НАМН України, проф. І.С. Чекман і заступник голови Секції академік НАН України Б.О. Мовчан

У засіданні традиційно взяв участь видатний матеріалознавець академік НАН України Б.О. Мовчан, засновник і директор Міжнародного центру електронно-променевої технології ІЕЗ ім. Є.О. Патона НАН України, у якому проводять дослідження зі створення нових функціональних матеріалів і покриттів, у тому числі лікарських субстанцій. За допомогою електронно-променевої технології отримано наноматеріали із заданими фізико-хімічними властивостями, такі як нанопори в мікророзмірних гранулах неорганічних речовин; наночастинки металів і оксидів у пористих стабільних чи водорозчинних неорганічних і органічних гранулах; наночастинки металів та їх сполук на поверхні вихідних мікророзмірних порошоків різних речовин та в рідкій біополімерній матриці.

Відкриваючи засідання Секції, академік Б.О. Мовчан наголосив на необхідності мульти- і трансдисциплінарної взаємодії наукових закладів, а також на диференційованому розподілі та послідовності завдань, що б охоплювали як синтез, так і доклінічне та клінічне вивчення субстанцій і лікарських засобів, одержаних за допомогою нанотехнологій.

Іншим підходом до створення наноматеріалів і відповідних лікарських субстанцій є застосування колоїдно-хімічного синтезу. Одним із лідерів у цій галузі в Україні є Інститут біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка



Директор Інституту біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України проф. З.Р. Ульберг



Академік НАМН України, чл.-кор. НАН України І.М. Трахтенберг

НАН України. Крім розроблення методів отримання високостабільних та монодисперсних наночастинок, зокрема наночастинок золота, заліза, срібла, міді, вісмуту, співробітники Інституту вивчають проблеми біобезпечності наноматеріалів (цитотоксичності, генотоксичності, мутагенності) в експериментах *in vitro* та *in vivo*. На засіданні Секції директор Інституту проф. З.Р. Ульберг підкреслила необхідність створення банку біобезпечних наноматеріалів, рекомендованих до біомедичного застосування, який містив би вичерпну інформацію щодо їх фізико-хімічних, токсикологічних та біологічних властивостей, а також результати детальних доклінічних та клінічних досліджень з огляду на їх потенційне застосування в медицині як лікарських засобів.

Дані щодо токсичності будь-якої потенційної лікарської субстанції є основою для подальших її досліджень, передусім це стосується наноматеріалів. Тому надзвичайно важливою була доповідь завідувача лабораторії промислової токсикології та гігієни праці Інституту медицини праці НАМН України академіка НАМН України, чл.-кор. НАН України І.М. Трахтенберга і д.б.н. Н.М. Дмитрухи, присвячена обґрунтуванню принципів, методів і показників експериментальної оцінки токсичності наноматеріалів. Академік І.М. Трахтенберг зазначив, що нині першочерговим завданням для фахівців є

вирішення фундаментальних і прикладних проблем, пов'язаних з розробленням, обґрунтуванням та використанням нових надійних методів і способів оцінювання безпеки наноматеріалів, а також запровадження заходів, спрямованих на профілактику їх шкідливого впливу на здоров'я різних категорій населення. Зокрема, сьогодні вже нагальна потреба стандартизувати показники, що регламентують вміст наноматеріалів у навколишньому середовищі, робочій зоні дослідної лабораторії чи виробництва, а також визначити рівні їх безпеки.

Складна взаємодія наноструктурованої поверхні і клітини є надзвичайно важливою частиною повного бачення картини біологічної активності наноматеріалів. Доповідь директора Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України академіка НАН України А.М. Гольцева було присвячено використанню нанопокриттів для спрямованої модифікації характеру росту і функціональної активності мезенхімальних стовбурових клітин при культивуванні їх в умовах *in vitro*. Такий підхід уже застосовано в експериментальному лікуванні моделі хвороби «трансплантат проти хазяїна».

Завідувач відділу біохімії м'язів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України чл.-кор. НАН України С.О. Костерін розповів про результати досліджень із впливу каліксаренів на АТФ-гідролазну активність

транспортних і скоротливих білків гладеньких м'язів. Каліксарени належать до макроциклічних сполук, що мають внутрішньомолекулярні високовпорядковані ліпофільні порожнини і демонструють унікальну здатність розпізнавати та зв'язувати в стійкі комплекси катіони, аніони і нейтральні молекули. У доповіді йшлося про те, що ці макромолекулярні сполуки можуть стати «молекулярними платформами» у створенні ліків нового покоління для нормалізації скоротливої функції гладеньких м'язів у разі її порушення за патологічних станів, таких як артеріальна гіпертензія, бронхообструктивні захворювання з бронхоспастичним компонентом, порушення моторно-евакуаторної функції травного каналу тощо.

Завідувач лабораторії гігієнічної безпеки наноматеріалів Інституту гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України В.Ф. Бабій наголосив на недоліках традиційних методів відбору проб повітря, що знижують інформативність гігієнічного дослідження. Він запропонував нову загальну схему відбору проб повітря, що містить наночастинки металів, а також навів дані щодо порівняння ефективності фільтрувальних матеріалів.

У доповіді професора кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки Дніпропетровської медичної академії В.Ф. Шаторної (В.І. Гарець, О.О. Савенкова, О.О. Нефьодов), підготовленої спільно з Українським державним НДІ нанобіотехнологій та ресурсозбереження, було порушено важливу проблему тератогенного та ембріотоксичного впливу забрудників на навколишнє середовище та пошуку способів запобігання цьому. Наведено результати досліджень з впливу ацетату свинцю та комбінації свинцю з наноаквахелатним комплексом золота або срібла на репродуктивну систему та процеси ембріонального розвитку плоду дослідних тварин в експериментальних умовах. Показано, що введення розчинів наноаквахелату Au чи Ag у разі інтоксикації ацетатом Pb запобігає негативному впливу останнього, що підтверджує біоантагонізм цих сполук.

Авторський колектив у складі І.М. Андрусичиної (ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»), Ю.А. Курапова, С.Є. Литвина (Інститут електрозварювання ім. Є.О. Патона НАН України), В.Ф. Горчева (Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України), О.М. Важничої та Є.В. Мокляка (ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава) ознайомив присутніх з результатами роботи з диспергування в гідрофільному середовищі наночастинок оксидів заліза і срібла, отриманих за допомогою електронно-променевої нанотехнології. Одержані стабільні колоїдні системи стануть важливим кроком на шляху подальшого вивчення фармакологічних і токсикологічних властивостей цих об'єктів.

Науковці з Харківського національного медичного університету (В.М. Лісовий, Т.В. Звягінцева, С.І. Миронченко, В.В. Гринь) провели фармакологічний скринінг мазей метилурацилу і тіотриазоліну з наночастинками срібла. Додавання наночастинок срібла підсилює протизапальний ефект мазі під час УФ-опромінення шкіри лабораторних тварин. Вивчення деяких механізмів протизапальної дії мазей метилурацилу і тіотриазоліну з наночастинками срібла показало їх значні переваги перед звичайними мазями за впливом на імунітет (нормалізація метаболітів оксиду азоту), активність пероксидного окиснення ліпідів (пригнічення процесів ПОЛ) та систему антиоксидантного захисту (підвищення активності антиоксидантних ферментів).

Наукова група з Національного фармацевтичного університету (Харків) під керівництвом чл.-кор. НАН України В.П. Черниха доповіла про дослідження з вивчення конструкційних матеріалів у нанорозмірному драг-дизайні.

Розроблення лікарської форми субстанцій на основі наночастинок — завдання непросте. На засіданні Секції було представлено результати спільних досліджень Інституту біоколоїдної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка (Т.Г. Грузіна, С.М. Дибкова, Л.С. Рєзніченко) та кафедри аптечної та промислової технології

ліків Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (Ж.М. Полова) в галузі технології створення лікарських форм на основі наночастинок заліза, модифікованих аскорбіновою кислотою, як перспективного протианемічного лікарського засобу у вигляді капсул або сиропу. Цікавою була також доповідь про результати співпраці Міжнародного центру електронно-променевої технології ІЕЗ ім. Є.О. Патона, Інституту біоколоїдної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка та Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького зі створення лікарських форм з наночастинками срібла і міді як потенційних протимікробних препаратів.

Низку доповідей було присвячено вивченню фармакологічних властивостей наночастинок металів. Так, авторським колективом (В.Ф. Марієвський, О.І. Поліщук, Н.М. Кролевецька, Н.М. Рубан, О.В. Покас) встановлено їх антимікробні властивості. Крім того, виявилось, що застосування композицій наноміді та наносрібла з антибіотиками посилює антибактеріальну дію і розширює її спектр щодо патогенної та резистентної мікрофлори. Результати спільного дослідження співробітників Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України та Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (співавтори — Є.П. Воронін, Д.С. Савченко) з вивчення фізико-хімічних та фармакологічних властивостей нанокомпозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла свідчать, що ця субстанція має визначні сорбційні властивості, особливо стосовно великих молекул, а також протимікробну активність, що уможливорює її застосування для лікування захворювань травного каналу інфекційного і токсичного генезу. Про ефективність і перспективи використання нанобіокомпозиції «Аргодерм» у комплексному лікуванні хворих з наслідками ускладненої травми хребта та трофічними порушеннями йшлося в

довіді авторського колективу під керівництвом завідувача кафедри ортопедії і травматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця професора О.А. Бур'янова (Т.М. Омельченко, А.В. Хашчук, В.І. Рябушко).

На засіданні Секції було також представлено результати дослідження, проведеного на кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, з вивчення впливу наночастинок срібла та міді на стан серця і показники гемодинаміки у кролів *in vivo*, а також на осмотичну резистентність еритроцитів щурів *in vitro* (А.О. Прискока, П.В. Симонов). Отримані дані дають змогу оцінити безпечність цих наноматеріалів за парентерального введення.

Загалом на засіданні панувала атмосфера справжньої наукової творчості, обговорення майже кожної доповіді супроводжувалися ґрунтовними запитаннями та цікавими жвавими дискусіями. Багато йшлося про можливі шляхи ефективнішого впровадження наноматеріалів у медичну практику і прискорення темпів досліджень з наномедицини. На засіданні було сформульовано загальні завдання, які належить вирішити найближчим часом: необхідність стандартизації гігієнічних і токсикологічних показників для регламентування вмісту наноматеріалів, недосконалість або взагалі відсутність нормативно-правової бази для роботи з такими матеріалами. Особливу увагу учасники зібрання приділили ще мало вивченій проблемі впливу наноматеріалів на довкілля.

На завершення роботи Секції було ухвалено рішення про розроблення методичних рекомендацій з доклінічного вивчення нових нанопрепаратів і досліджень з безпечності наноматеріалів та необхідність подальшої трансдисциплінарної співпраці у цьому науковому напрямі з метою впровадження вітчизняного інтелектуального продукту в клінічну практику.