

І.С. ЧЕКМАН

**НАНОФАРМАКОЛОГІЯ: ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ**

---

*У стислому огляді наведено основні відомості про нанонауку, що вивчає фізичні, фізико-хімічні, біологічні, фізіологічні, біохімічні, токсикологічні властивості наночастинок розміром до 100 нм, можливість їх синтезу за допомогою сучасних нанотехнологій та застосування в медицині, фармації та різних галузях народного господарства. Підкреслено, що частинки нанорозмірів мають багато речовин, які виявляють найбільш виражену фармакологічну та біохімічну активність: молекули води, амінокислоти, медіатори, вітаміни, інсулін, дигоксин, атропін, фібриноген, гемоглобін, альбумін, антитіла, рибосоми, гранули глікогену. Основним завданням нанофармакології є розроблення нових, ефективних і безпечних нанопрепаратів. Розглянуто перспективи наукових розроблень з нанофармакології для впровадження їх результатів у практичну діяльність лікарів.*

**ВСТУП**

Відомий американський фізик, лауреат Нобелівської премії Річард Фейнман (1918 – 1988) у лекції на засіданні Фізичного товариства США, що відбулася у 1959 р., наголошував: «У найближчому майбутньому технічна революція вступить у новий етап, центральною ланкою якого стане управління об'єктами надмалих розмірів, а точніше, – на атомному та молекулярному рівнях» [1]. Передбачення вченого справдилося. Сьогодні науковці всього світу з різних напрямів діяльності проводять інтенсивні дослідження з вивчення властивостей синтезованих наноструктур органічного походження: ліпосом (Liposomes), наночастинок (Nanoparticles), нанострижнів (Nanorods), нанотрубок (Nanotubes), наноскейлу (Nanoscale), фулеренів (Fullerenes), наносфер (Nanospheres), квантових міток (Quantumdots), дендримерів (Dendrimers), нанодроту (Nanowires), нанокомпозитів (Nanocomposites), нановолокон (Nanofibres), нанокапсул (Nanocapsules) та ін. [2–5].

Синтезовано також нанорозмірні структури металів: алюмінію, бісмуту, заліза, золота, кадмію, силіцію, магнію, мангану, міді, свинцю, срібла, титану, цинку, цирконію та інших, які також детально вивчають у провідних наукових лабораторіях світу. [2, 6–8].

Розширюються дослідження з вивчення нових явищ, характерних для наноматеріалів, величезного магнітного опору, ефектів розмірного квантування, створюється нова сучасна апаратура для дослідження наночастинок розміром менше як 1 нм (електронний мікроскоп високої роздільної здатності, фазово-контрастний мікроскоп, сканувальний тунельний мікроскоп тощо). Як свідчать результати експериментальних досліджень, нанорозмірні частинки мають інші фізичні, фізико-хімічні, біологічні, фармакологічні властивості, ніж матеріали макро-розмірів.

Вітчизняні й зарубіжні вчені проводять інтенсивні дослідження з вивчення фізико-хімічних, біологічних, біохімічних, фармакологічних, токсикологічних механізмів дії нанорозмірних матеріалів. Це сприятиме прискореному синтезу нових наноматеріалів для техніки, сільського господарства, а також розробленню сучасних економічно вигідних та екологічно безпечних нанотехнологій одержання таких наноструктур. Не менш важливим завданням нанонауки і одним із основних завдань нанофармакології є синтез нових нанопрепаратів органічного й неорганічного походження з метою застосування їх для профілактики, діагностики та лікування різних захворювань.

Нанофармакологія (Nanopharmacology) вивчає фізико-хімічні, фармакодинамічні, фармакокінетичні властивості нанопрепаратів, розроблених на основі нанотехнологій, показання, протипоказання до їх застосування, можливі побічні ефекти.

На основі аналізу літературних даних та результатів проведених досліджень можна визначити головні перспективи наукових розроблень з нанофармакології з метою підвищення ефективності наукових досліджень у цій галузі та скорішого впровадження їх результатів у практичну діяльність лікарів.

#### СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКІВ НА ОСНОВІ НАНОТЕХНОЛОГІЙ

Одним із актуальних питань медичної практики, що потребує особливої уваги з боку науковців, є створення на основі сучасних нанотехнологій принципово нових медикаментів для лікування соціально небезпечних захворювань. Уже багато років в медичній практиці застосовують мазь наносрібла для лікування дерматитів інфекційного походження, капсули нанозаліза для лікування анемії, нанодисперсний кремнезем (силікс) для лікування отруєнь, ліпофламін для лікування інфаркту міокарда.

Однак сьогодні немає ефективних і безпечних медикаментів для лікування вірусних захворювань, у тому числі ВІЛ-інфекції, вірусного гепатиту, грипу, герпесу тощо, хвороб Альцгеймера, Паркінсона, злоякісних пухлин, інфекційних хвороб, спричинених антибіотикостійкими штамами мікроорганізмів, захворювань ендокринної системи (діабет, мікседема), шизофренії, епілепсії, маніакально-депресивного психозу.

Таких прикладів, на жаль, можна навести багато. Як свідчать результати досліджень останніх років, деякі з цих проблем можна вирішити за допомогою нанотехнологій та нанофармакології. Особливу увагу слід зосередити на розробленні нанокомпозитів органічного й неорганічного походження. Такі композити мають виявляти значну фармакологічну активність та безпечність під час застосування. Використання наномате-

ріалів у клінічній практиці є важливим аспектом розвитку нанофармакології.

Вченим доцільно зосередити свої зусилля на розробленні технології одержання наночастинок металів та їх композитів з органічними й неорганічними сполуками для застосування їх в різних галузях народного господарства [9, 10]. У міжнародному центрі електронно-променевої технології Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона (науковий керівник академік НАН України Б.О. Мовчан) тривалий час проводяться дослідження з розроблення сучасної електронно-променевої нанотехнології отримання наночастинок металів. Результати цих досліджень уже впроваджено в авіаційну промисловість, космічну галузь, а в останні роки й у медицину [6]. У січні 2008 р. Інститутом електрозварювання ім. Є.О. Патона та Національним медичним університетом ім. О.О. Богомольця створено спільну лабораторію з розроблення нових нанопрепаратів. Встановлено, що наночастинки оксидів міді і срібла виявляють більш виражену протимікробну дію, ніж частинки оксидів цих металів звичайних розмірів [9, 10].

Варто розширювати розроблення та застосування нових препаратів для лікування гострих і хронічних захворювань різної етіології. На основі розроблених нанотехнологій слід впроваджувати у клінічну практику не лише нові ефективні медикаменти, а й оригінальні методи ранньої діагностики різних захворювань. Це дасть можливість розробити методи лікування таких тяжких захворювань, як злоякісні пухлини, гострі і хронічні запальні процеси, хвороби генетичного походження.

Вкрай потрібне наукове обґрунтування механізмів лікувальної дії нанопрепаратів, особливостей взаємодії з компонентами біомембрани (рецепторами, білками, амінокислотами, ліпідами, вуглеводами). В цьому аспекті слід проводити ґрунтовні дослідження з фармакокінетики, фармакодинаміки нових нанопрепаратів, з'ясовувати показання й протипоказання до застосування, можливі побічні ефекти, розробляти методи

антидотної терапії в разі передозування таких лікарських засобів.

#### ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ НАНОПРЕПАРАТІВ

Важливим проблемним аспектом досліджень з нанофармакології є розроблення лікарських форм нанопрепаратів для зовнішнього (мазі, гелі, суспензії), внутрішнього (таблетки, драже, розчини, супозиторії), парентерального (розчини, суспензії) та інгаляційного (спреї) застосування. Відомо, що лікарські засоби є дисперсною фармацевтичною системою і складаються з фізіологічно активних речовин — субстанції та різних допоміжних речовин. Фармакотерапевтична активність препаратів залежить передусім від якості діючої речовини. Важливу роль відіграють і допоміжні речовини медикаменту [4, 11].

#### ВИВЧЕННЯ

##### ТОКСИЧНОСТІ НАНОМАТЕРІАЛІВ

На особливу увагу заслуговують також дослідження з вивчення токсичності наноматеріалів органічного та неорганічного походження. Токсичність наноматеріалів залежить від способу їх отримання, розмірів, структури, фізичної природи, а також від біологічних структур, на які вони впливають. Перед ученими світу різних сфер діяльності стоїть важливе наукове і соціальне завдання — провести ґрунтовні дослідження з вивчення можливого токсичного впливу наноструктур на живі клітини і довкілля, а також запропонувати як ефективні методи безпечної роботи з такими матеріалами, так і антидоти з метою запобігання їх негативного впливу чи його зменшення. Дослідженням токсикології наноматеріалів, нанопрепаратів, всебічним вивченням не лише медичних аспектів роботи з такими матеріалами, а й впливу їх на організм людини та навколишнє середовище займається нанотоксикологія.

Проте вивчення токсичності нанопрепаратів має не менше значення для нанофармакології, оскільки дослідження в цьому на-

прямі, а також розробки рекомендацій з лікування побічної дії таких медикаментів, відіграють важливу роль у практичному застосуванні нанопрепаратів для профілактики, діагностики й лікування захворювань [5, 8, 12, 13].

#### РОЛЬ НАНОМЕХАНІЗМІВ У ФІЗІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСАХ

Для біології, медицини, фармакології особливе значення має з'ясування ролі наномеханізмів у фізіологічних, біохімічних, фізико-хімічних, імунологічних процесах в організмі.

Фізіологічно активні речовини за нанорозмірами розподілено на чотири групи. До першої групи належать речовини розміром до 100 нм: лейкоцити, еритроцити, компоненти клітини (ядро, мітохондрії), ракові клітини, бактерії та бактеріофаги; до другої — наночастинки розміром від 100 нм до 10 нм: антитіла, рибосоми, гранули глікогену, ліпосоми тощо. Третю групу становлять речовини розміром від 10 нм до 1 нм, до неї належать альбумін, гемоглобін, мембрана клітин, фібриноген, рецептори (серотоніновий,  $\beta$ -рецептор та ін.), інсулін, жиророзчинні вітаміни (ергокальциферол, ретинол), фолієва кислота, лікарські засоби (дигоксин, кверцетин), хлорофіл рослин, фулерени. До четвертої групи віднесено речовини розміром менше як 1 нм, зокрема АТФ, фруктозу, медіатори (ацетилхолін, адреналін, норадреналін),  $\alpha$ -адреноміметик мезатон, амінокислоти, молекули води,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NO}$ , атоми кисню, водню.

Про наявність в організмі фізіологічних процесів на основі природних нанотехнологій можуть свідчити такі факти:

— фізіологічно активні речовини мають нанорозміри;

— мембрани клітин, стінка капілярів також мають нанорозміри, що сприяє ефективному перебігу фізіологічних процесів за участю біологічно активних речовин нанорозміру;

— завдяки малим розмірам наночастинки можуть проникати крізь клітини мембран і розподілятися в організмі;

— із сучасних позицій нанонауки функціонування органів, клітин, субклітинних структур, кальцієвих каналів, натрій-калієвого насоса відбувається за законами природних наномеханізмів.

Узагальнюючи дані літератури та результати власних досліджень, можна стверджувати, що в організмі відбуваються фізіологічні процеси, в основі яких лежать наномеханізми, що потребують більш детальних, поглиблених наукових досліджень. Не всі викладені в цій статті положення щодо природних наномеханізмів у функціонуванні організму експериментально підтверджені, вони дискусійні і потребують подальших всебічних досліджень фахівцями різних галузей для з'ясування ролі наномеханізмів у перебігу фізіологічних, біохімічних, імунологічних процесів в організмі. Молекули, подібні до вуглецевих наночастинок (наприклад, фуллеренів), існують в живій природі. Фулереноподібну структуру мають деякі віруси (герпесу, поліомієліту, імунодефіциту та ін.), морські одноклітинні мікроорганізми радіолярії — унікальні планктонні морські організми розміром від 40 мкм до 1 мм, що будують свій скелет, який нагадує структуру фуллерену, із солей наносиліцію [10, 14].

#### БІОЕТИЧНІ АСПЕКТИ НАНОТЕХНОЛОГІЙ

Розглядаючи теоретичні досягнення нанонауки та впровадження розробок нанотехнологій у практичну діяльність людини, слід враховувати біоетичні складові їх доклінічного та клінічного вивчення, тобто соціальний аспект проблемних питань нанотехнологій [15].

Характеризуючи біоетичні аспекти нанотехнологій і наноматеріалів, відомий український гігієніст, академік НАН та НАМН України Ю.І. Кундієв, зазначив: «...в той же час часто забувається про можливість непередбаченого впливу на людину та її геном, нехтується досить проста істина — у світі немає нічого ідеального. Тому потрібен ретельний аналіз не лише науково-технічної, а

й морально-етичної складової досягнень та подальшого розвитку нанотехнологій. Розвиток таких напрямів, як нанобезпека та нанотоксикологія, не повинен бути другорядним. Саме біоетика має зламати існуючий стереотип, коли технології, навіть найпривабливіші, широко впроваджуються без попереднього глибокого і всебічного вивчення» [16]. Вченим України потрібно виконувати рекомендації академіка Ю.І. Кундієва під час проведення наукових розроблень з нанотехнологій, нанофармакології, нанотоксикології. Тому особливого значення набувають дослідження не лише позитивної дії наноматеріалів при застосуванні у промисловості, медицині, сільському господарстві, а й медико-біологічних аспектів взаємодії наночастинок з людиною, довкіллям.

#### НАНОТРАНСПОРТ РЕЧОВИН

Однією з важливих властивостей наночастинок є можливість виступати в ролі переносника фізіологічно активних речовин, ксенобіотиків та лікарських засобів. Найчастіше застосовують такі наночастинки: альбумін, ліпосоми, поліетиленгліколевмісні структури, фуллерени, дендримери, хітозан, нанотрубки та ін. Наночастинка-переносник відкриває принципово інші шляхи введення медикаменту в організм: інгаляційний, наскірний. Використання біокон'югованих наночастинок дає змогу селективно діяти на пухлинні клітини, вивільняти й накопичувати лікарські засоби у потрібних місцях [2, 17].

Наночастинки починають застосовувати для наукових розроблень у галузі біофізики, молекулярної біології, протеоміки, генетики, зокрема, для створення біомаркерів. Магнітні наночастинки, на які нанесено антитіла та фрагменти ДНК, мають властивість посилювати сигнал з численних малих біомолекул. Це дасть можливість діагностувати хворобу на ранніх стадіях і досягати ефективнішого лікування різних захворювань.

Наночастинки можуть утворювати комплекси з продуктами обміну речовин організму, лікарськими засобами, поліпшуючи роз-

чинність останніх, стабілізуючи їх, унаслідок чого медикаменти краще засвоюються клітинами організму.

Завдяки малим розмірам наночастинки можуть проникати безпосередньо через шкіру, органи дихання, травлення, отвори клітинних мембран і розподілятися по всьому організму. Із сучасних позицій нанонауки важливим для фізіології є вивчення функціонування органів, клітин, субклітинних структур, кальцієвих каналів, натрій-калієвого насоса щодо впливу на ці процеси наночастинок, які присутні в організмі. Вивчення таких унікальних характеристик наночастинок дасть змогу розробити нові технології в техніці, медицині, фізіології, лікознавстві, нутріцітології, сільському господарстві та інших галузях діяльності людини [2, 4, 9, 12].

#### ВИСНОВКИ

Проблемним питанням нанофармакології є пошук не лише нових, ефективних, безпечних, а й доступних за ціною нанопрепаратів для діагностики, профілактики та лікування різних захворювань. Російський фізіолог, лауреат Нобелівської премії І.П. Павлов (1840–1936) стверджував, що «людина — найдосконаліший продукт земної природи. Та щоб насолоджуватися скарбами природи, людина має бути здорова, дужа й розумна». Певні аспекти цієї проблеми може вирішити нанофармакологія.

Українські й зарубіжні вчені проводять інтенсивні дослідження для вирішення проблемних питань розвитку нанофармакології.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фейнман Р.Ф. Внизу полным полно места: приглашение в новый мир физики // Рос. хим. журн. — 2002. — Т. 46, № 5. — С. 406–409.
2. Волков С.В., Ковальчук Є.П., Огенко В.М., Решетняк О.В. Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали. — К.: Наук. думка, 2008. — 423 с.
3. Кац Е.А. Фуллерены, углеродные нанотрубки и нанокластеры: Родословная форм и идей. — М.: ЛКИ, 2008. — 296 с.
4. Чуйко А.А., Позгорельй В.К., Пентюк А.А. и др. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния. — К.: Наук. думка, 2003. — 415 с.
5. Christian P., Von der Kammer F., Baalousha M. Nanoparticles: structure, properties, preparation and behaviour in environmental media // *Ekotoxicology*. — 2008. — V. 17, N 5. — P. 326–343.
6. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме // *Актуальные проблемы современного материаловедения* — К.: Академперіодика, 2008. — Т. 1. — С. 227–247.
7. Chen X., Schluesener H.J. Nanosilver: a nanoproduct in medical application // *Toxicol. Lett.* — 2008. — V. 176, N 1. — P. 1–12.
8. J.M. Sung, J.M. Ji, J.D. Park et al. Subchronical inhalation toxicity of silver nanoparticles // *Toxicol Sci.* — 2009. — Vol. 108, № 2. — P. 452–461.
9. Патон Б., Москаленко В., Чекман І., Мовчан Б. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти // *Вісн. НАН України*. — 2009. — № 6. — С. 18–26.
10. Чекман І.С. Нанофармакологія. — К.: Задруга, 2011. — 424 с.
11. Jain K.K. Nanomedicine: application of nanobiotechnology in medical practice // *Med. Princ. Pract.* — 2008. — V. 17, N 2. — P. 89–101.
12. Caruthers S.D., Wickline S.A., Lanza G.M. Nanotechnological application in medicine // *Curr. Opin. Biotechnol.* — 2007. — V. 18. — P. 26–30.
13. Medina C., Santos-Martinez M.J., Radomski A. et al. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance // *Br. J. Pharmacol.* — 2007. — V. 150. — P. 552–558.
14. Kralchevsry P.A., Nagayama K. Capillary interactions interaction between particles bound to interfaces, liquid films and biomembranes // *Adv. Colloid Interface Sci.* — 2004. — V. 85. — P. 145–192.
15. Трахтенберг І.М., Анихтіна О.Л., Дмитруха Н.М. Етичні аспекти впровадження наноматеріалів // *Матер. IV Нац. конгр. з біоетики (20–23 вересня 2010, Київ, Україна)*. — С. 81–82.
16. Кундієв Ю.І. Біоетика — шлях до більш майбутнього // *Матер. IV Нац. конгр. з біоетики (20–23 вересня 2010, Київ, Україна)*. — С. 28–30.
17. Smith A.M., Duan H., Mohs A.M., Nie S. Bioconjugated quantum dots for in vivo molecular imaging // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2008. — V. 60. — P. 1226–1240.