

НАНОМЕДИЦИНА

И. Жвания

Государственный Университет Ильи

Тбилиси, Грузия

(Обзорная статья)

Наномедицина (*нано* – приставка системы SI, обозначающая множитель 10^{-9} метра; *от греч.* νανος — гном, карлик) – это применение нанотехнологий (фундаментально-прикладная наука, совокупность теоретического обоснования и практических методов исследования – анализа и синтеза продуктов с заданной атомной структурой, путем контролируемого манипулирования отдельными атомами и молекулами) в Медицине. В частности, подразумевается медицинское применение различных наноматериалов – наночастиц, нанопористых структур, нановолокон, нанотрубок, нанокolloидов, нанoeлектронных биосенсоров и др., с целью предупреждения и диагностирования самого широкого спектра заболеваний, их лечения, восстановления поврежденной ткани на уровне молекул и атомов, нанопротезирования, других видов тканевой инженерии (искусственно стимулированная пролиферация клеток на соответствующих «наноопорах», при воздействии ростовых факторов), создания высокоспецифических диагностических и медицинских устройств т.н. «нанотехнологии на чипе». Например, магнитные наночастицы, привязанные к определенному антителу, позволяют метить и считывать специфические молекулы, микроструктуры и микроорганизмы, специально обработанные золотые наночастицы могут считывать генетическую последовательность образца, возможно многоцветное оптическое кодирование биологических образцов, путем встраивания квантовых точек в полимерные микробусы. Возможно, также, проведение анализа нуклеиновых кислот путем конвертирования нуклеотидов (напрямую в электронные сигналы и др), целенаправленная и контролируемая доставка нанобиофармацевтиков (протеинов и пептидов), генетического материала и др.

Проекты Будущего включают также медицинское применение молекулярной нанотехнологии (возможность создания молекулярных ассамблеров и нанороботов –

восстанавливающих, «ремонтирующих» машин, с помощью которых будет возможно переупорядочивание материй на молекулярном или атомарном уровнях) (Рис. 1).

Рисунок 1. Проект будущего применения нанотехнологий



Размер медицинских наноматериалов обычно варьирует в пределах 1-100 нм, однако, в зависимости от задачи, иногда применяются и материалы размером 200-500 нм. Два способа получения наноматериалов подразумевают: «сборку атомов» и «диспергирование макроскопических материалов» («сверху вниз» и «снизу вверх»).

В зависимости от назначения, выделяют (1) функциональные, (2) композиционные и (3) конструкционные наноматериалы. Следующее деление наноматериалов основано на их измерении. В частности, выделяют: (1) нульмерные/квазимерные – квантовые точки, и сфероидные наночастицы, (2) одномерные/квазидвумерные – тонкие пленки, поверхности разделов, (3) трехмерные/квазимерные – многослойные структуры, сверхрешетки, нанокластеры).

Характерная особенность всех наноматериалов – по физико-химическим свойствам они существенно отличаются от аналогичных материалов в массивном состоянии (от первичных материалов – откуда они произошли): на наноуровне изменяются их магнитные, тепло-, электропроводные, оптические и другие свойства.

Первое упоминание методов нанотехнологии/наномедицины связано с выступлением Ричарда Фейнмана, одного из основателя дисциплины, в 1959 году, на ежегодной встрече Американского Физического Общества, в Калифорнийском Университете, с докладом «There is Plenty of Room at the Bottom». [82]. Подразумевалась возможность механически перемещать одиночные атомы, при помощи манипулятора

соответствующего размера – процесса, который бы не противоречил известным физическим законам. В частности, предпологалось построить механизм, создававший свою копию, но на порядок меньшую; меньший механизм также должен создать свою копию, но опять на порядок меньшую и т.д., пока размеры механизма не будут соответствовать размерам порядка одного атома. В устройстве механизма, действующие в макромире силы гравитации будут оказывать все меньшее влияние, силы же межмолекулярных взаимодействий – Ван-дер-Ваальса – усилятся и все больше повлияют на механизм. Последний этап – полученный механизм соберет свою копию из отдельных атомов. Таким нанороботам надо будет знать только необходимое количество молекул которых надо собрать, иметь энергию и программу для сборки необходимых материалов.

Термин «нанотехнология» впервые употребил Норио Танигути (1974) [64], подразумевая под этим термином производство изделий размером в несколько нанометров. В 1980-х годах термин применил Эрик Дрекслер [12]. В обоих трудах, главное внимание уделено математическим расчетам, с помощью которых возможно анализировать работу устройств в несколько нанометров.

Наночастица – общий термин для обозначения изолированных ультрадисперсионных объектов; обычно размеры наночастиц во всех трех измерениях составляют 1-100 нм (наночастица размером менее 1 нм – относится к кластерам, наночастица, размером более 100 нм – к субмикронным частицам).

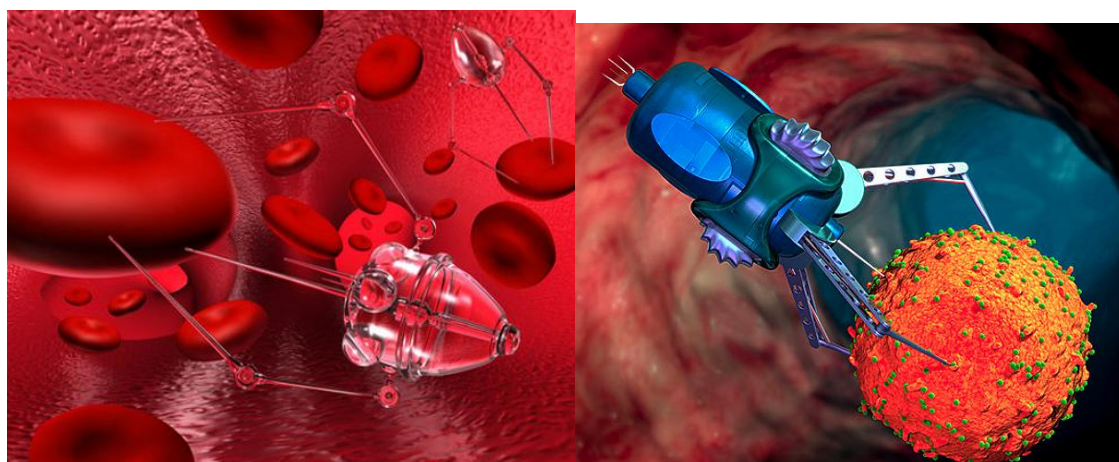
Однако, в наномедицине и биомедицинских технологиях наночастицами условно называют частицы/объекты диаметром до нескольких сотен нанометров. Малый размер наночастиц в наномедицине особенно важен (например, обеспечивает их повышенную всасываемость, позволяет, при надобности, «обмануть» иммунную систему, не вызывает или вызывает минимальную нанотоксичность и др.

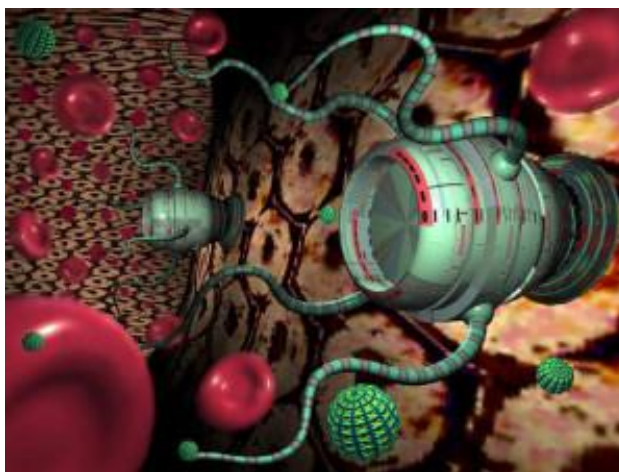
Размеры НАМ аналогичны размерам биологических молекул и систем (1-100 нм); Следовательно, используя принципы нанотехнологии, возможно создание НАМ и их использование в медицине [9, 16]. Существующие природные и искусственные НАМ выполняют различные функции направленные на профилактику, диагностику и лечение различных заболеваний.

Эффективность наномедицинских материалов в значительной степени связана с их дизайном. Именно дизайн обеспечивает не только правильное функционирование НАМ но также и контроль функционирования на наноуровне. Таким образом в каждом конкретном случае особое внимание, уделяется правильному подбору НАМ. С другой стороны, функционирование наночастицы подразумевает быструю доставку диагностических и терапевтических агентов в целевые области (поврежденные ткани, клетки, различные подразделения клеток или даже органеллы), и их положительный эффект [6, 69]. Наночастицам изначально приходится преодолеть биологические нанобарьеры / барьеры, для достижения целевого ткани или клетки, и тогда они могут: (а) достигнуть необходимых молекул наночастиц для, (б) вызвать необходимые взаимодействия молекулы (с) обнаружить тончайшие молекулярные изменения, (г) вызвать необходимую активность в ткани-мишени / клетках / органеллах к и т. д [29,53].

Что определяет медицинский дизайн наноматериалов. Медицинские наноматериалы (НМА) в основном состоят из атомов металлов, атомов неметаллического происхождения и смеси металлических и не металлических атомов (Рис. 2).

Рисунок 2. Наноматериалы





Их поверхность в основном покрыта полимерами или биоидентифицирующими молекулами. Такое покрытие необходимо для максимального облегчения переноса НМА кровью, улучшения их биосоответствия (или биосуваимости) и максимального повышения селективного воздействия на биологические молекулы. Обработка каждой специфической поверхности НМА ее покрытие необходимым веществом в первую очередь , зависит от молекулы/молекул природу , которых он должен " признать ". С другой стороны , размер НМА во многом зависит от физико - химических свойств покрывающих ее поверхности вещества/веществ , концентрации активного вещества и других условий процесса синтеза (например, температуры реакции). В то же время, необходимым условием эффективности любых НМА является высокое соотношение поверхность площади/ объем. Поверхность площади должна быть намного больше, чем в макроскопических материалах. Преимущество широкой поверхности НМА в том что они могут быть покрыты многочисленными, в некоторых случаях, различными типами молекул. Необходимым условием эффективности НМА должно быть точное знание их правильной пунктуализации. Напр. необходимо определить следует или нет произвести их интернализацию в целевую ткань (клетки / внутриклеточные органелы) установить с ней специфическую связь или достаточно простое приближение к цели. Важное значение имеет также форма НМА; Именно форма наряду с поверхностью и объемом во многом определяет его биораспространение. Таким образом, существует прямая корреляция между, с одной стороны, формой размером и объемом НМА, с другой стороны их интернализации и/или функционированием Именно геометрия взаимосвязи между поверхностями клеток и НМА определяет, насколько легче или, сложнее произойдет

функционирование НМА [26, 27]. Частный пример: Полураспад некоторых из одномерных, уже 100 нм -, нанофибрилл достигает пять дней; что значительно длиннее по сравнению с полыми липосомами.

Следующее наиболее важное условие эффективности НМА, правильное размещение "груза" в наночастицы. В условиях *in vivo* размещение агента в НМА, в основном, происходит двумя способами: (1) инкорпорирование или "оббивание" в результате нековалентного с ним взаимодействия (2) или непосредственная связь с матрицей НМА, с помощью упорядоченных или неупорядоченных деградации ковалентных связей. В любых НМА ясно выявлен основной принцип, нанотехнологии - Следовательно, существуют металлическую, органические и полупроводниковые НМА, все свойства материала (электрические, магнитные, оптические и др.) изменяются на наноуровне. Причина – специфическое «поведение» электронов на наноуровне: меняется его собственный механический момент-спин (вращательное движение) и способность двигаться между уровнями специфической удельной энергии (квантовая структура). Таким образом, именно с физико - химические свойствами наноструктуры связано то, насколько эффективной будут указанные характеристики электронов [67, 29].

Наноматериалы в исследованиях *in Vivo*.

Целевые доставки терапевтических и диагностических средств.

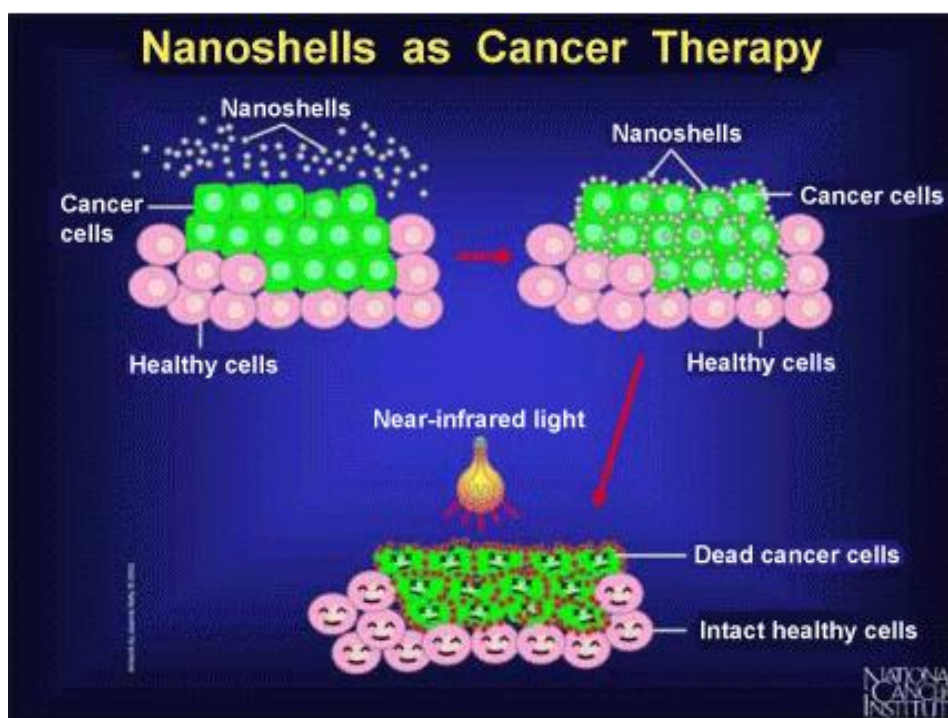
Главной задачей наномедицины является целевая доставка терапевтических и диагностических средств их правильная эксплуатация и сведение к минимуму потенциальных негативных последствий. При достижении требуемых мест, (вполне возможно различными механизмами) терапевтические агенты должны выборочно уничтожить или восстановить поврежденные клетки, при этом однако, не влияя или оказывая минимальное влияние на здоровые ткани. Поэтому, следует учитывать тончайшие механизмы контроля точной поставки агента.

Основные элементы такой стратегии: увеличение в случае необходимости концентрации внутриклеточного агента и уменьшение токсичности дозы (должна быть возможность контроля, как эффективности агента, так и его токсичности). Кроме того, в некоторых случаях, оба изменения должны происходить одновременно. На основании этой стратегии развиваются многие направления наномедицины: наноонкология

нанонейрология нанопротезирование наногенетика, наноэндокринология
наноневрология и другие.

Использование НМА в онкологии: В основном в онкологии НМА используются для целенаправленной доставки терапевтических и диагностических агентов к опухолевым клеткам (Рис. 3). Попавшие в кровоток, специально обработанные НМА накапливаются в области опухоли, чему способствует высокая проницаемость опухолевой ткани (размер пор сосудов опухолевой ткани около 200 нм - Ia). Следует отметить, что нагрузка опухолевой ткани нанопрепаратами происходит гораздо лучше, чем теми же препаратами при обычной конвенционной диффузии [11, 49]. Некоторые из них довольно долгое время остаются в опухолевой ткани, что значительно увеличивает анти неоплазматическое действие этих веществ. В свою очередь, широкая поверхность НМА способствует гораздо более широкой обработке целевых структур терапевтическим агентом.

Рисунок 3. Наноклетки в онкологии



В случае органических НМА – одна полая наночастица или сотовое "сердце" может содержать много сотен молекул лекарства, выделение и функционирование которых происходит строго целенаправленно. Выделение наноагента в ткани опухоли часто происходит в результате деградации нанокарьера, хотя есть и другие механизмы действия противоопухолевых нанопрепаратов. При этом необходим строгий

контроль, над деградацией наночастиц. Степень деградации НМА во многом зависит от состава его полимерного покрытия. Как отмечалось выше, полимерное покрытие медицинских лечебных и диагностических наночастиц необходимо для коррекции их движения в организме. " расчистки пути " и защиты терапевтических / диагностических средств. . При целевых доставках НМА, также учитывается (1) половину- длительности жизни НМА и (2) способность белков опсонизироваться.. Именно от опсонизации во многом зависит, правильное достижение агентом цели. Следует отметить, что при целевой доставки лекарственных средств с помощью НМА, максимально уменьшаются побочные эффекты, потому что не происходит их неспецифическое поглощение здоровой тканью. Один из противоопухолевых нанопрепаратов, который в настоящее время проходит клинические испытания, наночастица золота Cyt - 6091 размером в 27 нм – aurimunia (CytImmune Sciences). Aurimuni содержит хорошо известные противоопухолевые средства - некротические факторы рекомбинантный человеческий опухоли α -(TNF- α) и PEG-Thiol. Он используется для лечения метастатического рака, в случаях, если пациент не подлежат обычному лечению. Гистопатологические исследования показывают, что он накапливается в гораздо меньших объемах в здоровой ткани вокруг опухоли. Положительные стороны таких нанопрепаратов (1) токсический эффект и неспецифическая аккумуляция препарата, которые часто сопровождают непосредственный впрыск TNF α , -гораздо меньше; (2) значительно снижаются воспалительные процессы , которые часто связаны с цитокинами, в том числе с использованием, TNF α - Воспалительные процессы особенно очевидны при влиянии на ткань препаратов в больших дозах введенным обычным методом. Следует отметить, также, что " в результате внутривенного введения " нано - aurimunis , у пациентов выявлена в 20 - раз более высокая устойчивость чем при конвекционной поставке цитокинов [36].

Второе противоопухолевое средство - geneksol - PM – проходит 4-ый этап клинического обследования. Geneksol PM состоит из мицелл размером, 20-50 нм - (мицеллы – Лат. Misa – наименьшая частица коллоидной системы, содержит в окружающей среде нерастворимые, центральные части -ядра, и стабилизирующие мембраны, в которых абсорбированы ионы и молекулы растворителя). Оболочка

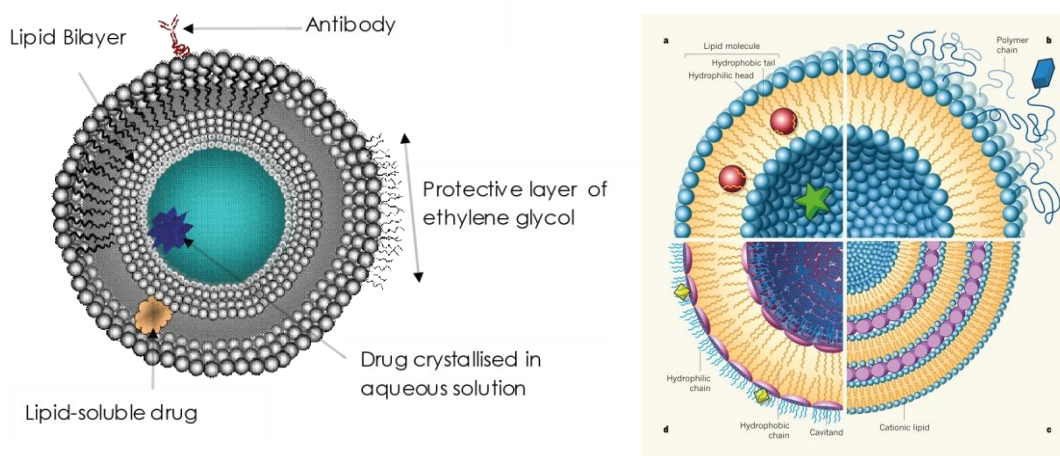
наномицеллы Geneksol PM - представлена самоассамблирующейполи этиленгликоль - поли D, L-лактид кополимерами . В центре находится Paklitaxel хемотерапевтический митотический ингибитор. Кополимер способствует растворимости Paklitaxel в воде и, способствует доставке более высоких доз препарата в опухолевую ткань чем традиционные методы. Такая инъекция наномицелл была апробирована на 21 пациентах с прогрессирующим раком не поддающимся обычному лечению. Стабилизация заболевания произошло в 42% пациентов, 14% - имели положительный отклик (снижение веса легких). У пациентов была выявлена высокая толерантность к большим дозамобеихнанопрепаратов. В то же время побочные эффекты сведены к минимуму [36, 28]. Некоторые наночастицы, также, используются в качестве чувствительных контрастных агентов для визуализацииопухоли. Одна из них наночастица суперпарамагнитного оксида железа (Spion). При применении Spion в магнитно-резонансном диагностическом исследовании, ткани, в которых накапливается Spion, резко отличаются от тканей, где такое накопление не происходит. Причина этого отличие разницы в частоте прецессии протонов. В исследовании пациентов с раком простаты в целях выявления метастаз в лимфатических узлах был использован Spion с покрытием декстрана. После покрытия декстраном, увеличивается время циркуляции наночастиц. Кроме того, из-за крошечного размера, они легко проходят через лимфатические сосуды достигают лимфатических узлов, где поглощаются макрофагами [21]. Магнитно резонанснаядетекция метастатических опухолей с использованием Spion по сравнению с- обычным магнитным резонансом значительно повышает диагностическую чувствительность (90,5% и 35,4%, соответственно) и специфичность (97,4% и 90,4%, соответственно). В другом исследовании Spion был инъекцирован больнымсо стабильнымраком. Spion оставался в ткани опухоли почти Для сравнения-контрастное вещество гадолиний – хелат в указанной ткани выявлен только в течении одного часа после инъекции. Эти различия вызваны темчто, опухолевые клетки легко впитывают наноразмерные частицы, в то же время, их диффузия происходит очень медленно, что даетвозможность довольно долго наблюдать опухолевую ткань. Магнитные наночастицы также используются для выявления других типов гиперплазий и аденом,

особенно аденокарциномы легких. В этом случае функция ретикулоэндотелиальной системы ослаблена, что аффлектирует неспецифическое фагоцитарное поглощение [51].

Медицинские наноструктуры.

Липосомы (Ли) самоассамблирующие закрытые структуры в смеси воды фосфолипидов диаметром в несколько нанометров. Их структура и функции постоянно совершенствуются (Рис. 4). С помощью липосом возможно целевое воздействие на клеточные и внутриклеточные мембраны витаминов, гормонов, антибиотиков и других агентов. Эффективность липосом связана со следующими факторами: (а) по химическому составу Ли похожи на натуральные мембраны клеток; (В) Ли универсальны - они могут переносить широкий спектр медицинских химических продуктов; (С) Ли не вызывают аллергическую реакцию. В общих чертах Ли амфифильные молекулы с гидрофильными и гидрофобными группами. Препараты загруженные в современные Ли максимально защищены от негативного влияния окружающей среды.

Рисунок 4. Липосомы



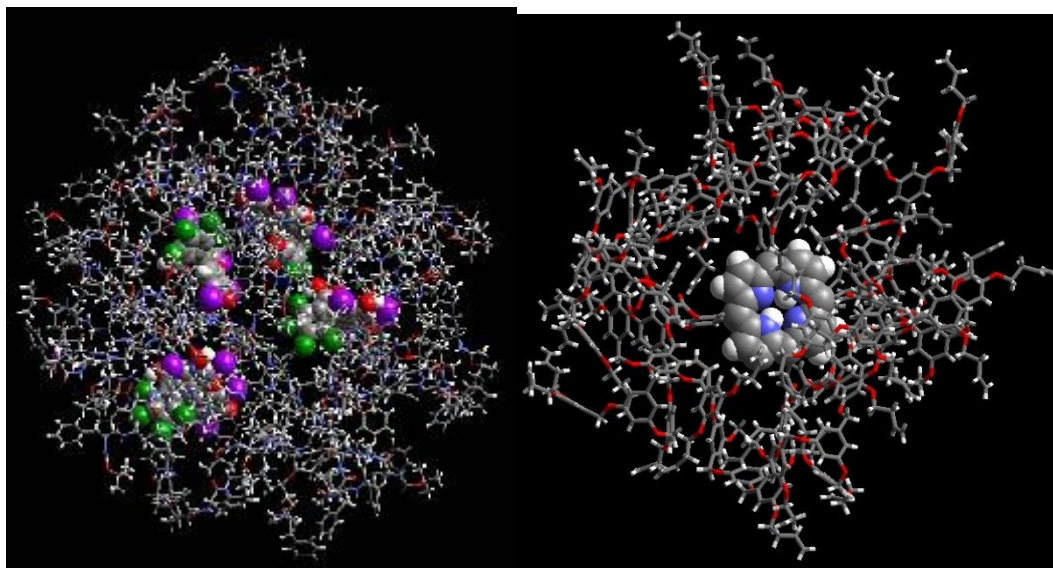
Напр. Агенты, инкапсулированные в наночастицы комплекса Липид/ хитозана (L/CS-NP) используются в наномедицине в различных целях в том числе для передачи экзогенной ДНК [55]. Ли связанные с другим агентом - WHI-P131 весьма эффективны в лечении рака молочной железы. WHI P131 менее токсичен имеет улучшенную фармакокинетику; Кроме того, упрощена его подача в клетки.

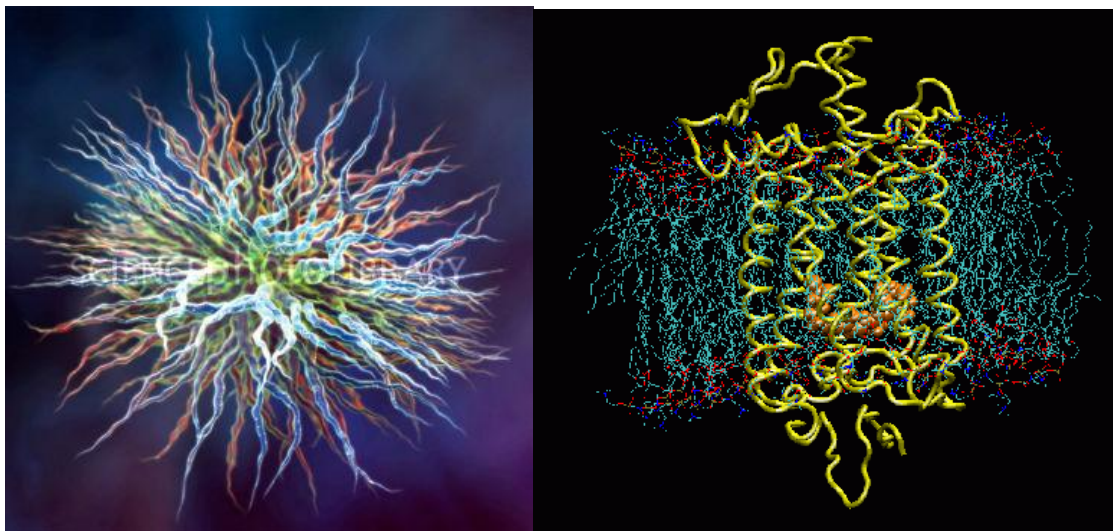
Дендримеры (Де) - синтетические, разветвленные полимеры. Де имеют стартовый атом, напр. азот. В результате серии химических реакций, его связывают с углеродом и другими элементами (Рис. 5).

Каждый терминус Де содержит реакционно способные функциональные группы, которые легко поглощают дополнительные мономеры. В результате происходит увеличение размера Де. Функции Де связаны именно с его размером, формой и полярностью [61, 80]. Специфическая, хорошо разветвленная структура Де хорошо обеспечивает целевую доставку лекарств, в некоторых же случаях, одни и те же Де могут находить поврежденные участки клеток и воздействовать на них. Например, в случае опухоли одну ветвь Де можно обработать молекулой для распознавания опухоли (например, фолиевой кислотой, так как на опухолевых клетках имеется много рецепторов к фолиевой кислоте), соседнюю ветвь можно обработать - противоопухолевыми препаратами.

Де также может иметь влияние на определенные рецепторы специфических сайтов [23]. Сравнительно часто используют Де полиамидамина. Еще один тип Де связан с агентами, деятельность которых сосредоточена на профилактике заболеваний передающихся половым путем (NCT00370357, NCT00442910, NCT00740584).

Рисунок 5. Дендримеры



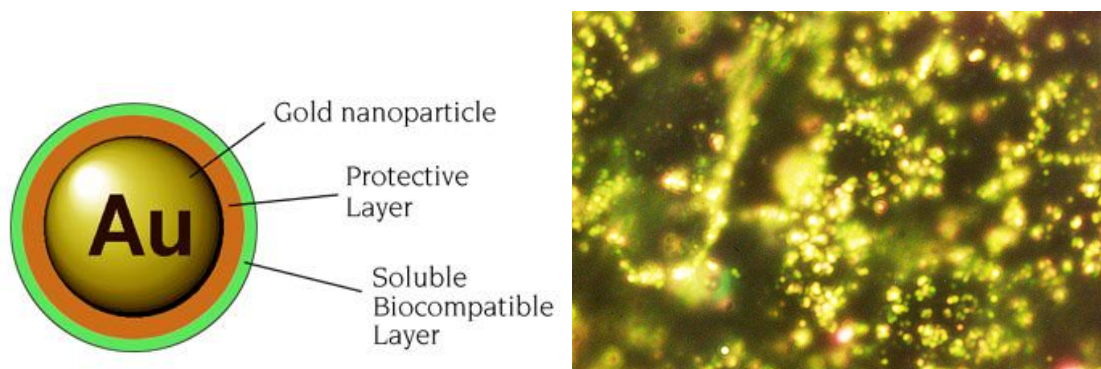


В частности, подавляются потенциальные или активные биологические связи, которые могут быть образованы или уже сформированы между патогеном и хозяином. Такие Дс были использованы на макаках чтобы не допустить заражения вирусом ВИЧ. В зависимости от размера и химической обработки поверхности Дс, включаются разнообразные механизмы. Например, Дс поверхность которых покрыта бензо дикарбоксилатом, связываются каспидом вируса и ингибируют вход вируса в клетку. В противоположность этому, Дс, поверхность которых покрыта нафтален висульфонатом, проникают в клетку, как предполагается, ингибируют активность ферментов реверс- транскриптазы и интегразы, которые участвуют в трансляции ВИЧ РНК - и ее интеграции в ДНК хозяина. Возможно также, что размер Дс мимикрирует лиганды (их мультивалентность укрепляет связи с биологической мишенью). При использовании обеих Дс достигаются выраженные положительные эффекты: нормальная функция вируса нарушается и его «правильный» переход с одной макаки на другую становится не возможной [48].

Наночастицы золота - твердые структуры металла, серьезно конкурируют с традиционной поставкой лекарственных и диагностических средств [47, 71]. Такая популярность наночастиц золота, связана в первую очередь, с их инертной природой и специфической чувствительностью к свету и воздуху (Рис. 6). Поэтому, до ввода в организм, их поверхности покрывают защитными молекулами, такими как сернистые соединения. Возможно также их обычное покрытие молекулами препаратов, белков и

олигонуклеотидов. Наночастицы золота являются нетоксичными карьерами для лекарств и генов [24,77] .

Рисунок 6. Наночастицы золота



Они могут преобразовать частоты, поэтому в некоторых случаях они выступают в качестве квантовых точек. С другой стороны, квантовые точки помимо для диагностики, используются для уничтожения опухолевых клеток, кроме (уничтожение опухолевых клеток на наноуровне происходит различными способами, например, может вызвать апоптоз, возгорание клетки, и др). Все наночастиц золота отличаются особенно низкой токсичностью (из за инертного характера металла), широкая поверхность и выраженная стабильность. Из-за этих характеристик, при разработке новых стратегий доставки лекарств наночастицам золота отдается особое предпочтение.

Примером наночастиц золота является нанораквины покрытые тонким слоем кремния (кварца). Их используют для передачи лекарственных средств и для молекулярного имиджинга, в том числе для идентификации рака мозга и гортани [63]. В частности, нанораквину инъецируют в целевую опухолевую ткань, затем производят экспозицию луча 700-800 нм. Это вызывает возбуждение электронов и их взаимодействие с молекулами окружающей воды. В результате выделяется местное тепло, что приводит к гибели клеток. В ответ на оптическое возбуждение, тепло также выделяют наночастицы золота формы стержня, углеродные нанотрубки хотя, в настоящее время их апробирование происходит только на мышах.

Наночастицы золота также используются для обнаружения генома [25, 54]. В таких случаях нет необходимости амплифицировать полимеразно-цепную реакцию (ПЦР), при чувствительность такая же, как при анализе на основе ПЦР. В США по

разрешению Федерального Бюро, они используются для идентификации генетических мутаций и лекарственной чувствительности. Положительные аспекты такого подхода: 1) Возможность с высокой чувствительностью (95%); обнаружить многие маркеры (2) обнаружение возможно даже при низком пороге (10-18 М), (Следует отметить, что использование в микрочипах, обычных флуоресцентных зондов часто проблематично: в результате воздействия света, сигнал теряется).

Нано-трубки: В наномедицине используют различные типы нанотрубок (некоторые Де и наночастицы золота также являются нанотрубками) Особое значение придают нанотрубкам с углеродом, кремнием и фуллеренам. Усовершенствование нанотрубок оказалось революционным событием для уточнения для диагностики и лечения многих заболеваний. Целевая доставка агентов посредством нанотрубок возможна в одну, небольшую группу клеток, в то же время сокращается токсичность и отмечается высокая биосовместимость. Из за специфической формы, структуры и размеров нанотрубки в водной среде выявляют тенденцию к построению наноагрегатов. Таким образом, осложняется их "поведение" в жидкостях. В некоторых случаях возможно преодоление этих ограничений, используя "сухие порошки", типа спрей или специальные наногели [56]. Так же, можно защитить нанотрубки от мукоцилиарного и фагоцитарного влияния. Основными структурными особенностями фуллеренов и углеродных трубок являются углеродные связи. Хорошо известны их взаимодействия с различными биологическими системами. Функция и структура фуллеренов и углеродных нанотрубок постоянно совершенствуется.

Углеродные нанотрубки. Углеродные нанотрубки являются аллотропами углерода. Основная характеристика соотношение длины- диаметра превышающее 1000000- Цилиндро -образные молекулы углерода выявляют уникальные особенности, которые используются в области нанотехнологий.

В то же время, в связи с рядом показателей (специфическая поверхность, жесткость, прочность, эластичность и т.д.), они широко используются в фармацевтике. Их предпочитают использовать для доставки лекарств, что в первую очередь обусловлено их безопасными, инертными свойствами. Другие положительные черты - высокая биодоступность/биораспространяемость, высокая стабильность к химической/энзимной деградации и минимальная токсичность. Особенно

перспективно использование углеродных нанотрубок в наноонкологии. В экспериментальных исследованиях они широко используются для проверки эффективности противоопухолевых препаратов и в качестве субстрата для вакцин [7, 15]. Они просто проходят через клеточную мембрану. Функционализация углеродных нанотрубок обусловлена их соединением с биомолекулами, липидами, белками, биотинами и т.д. В результате упрощается дисперсия нанотрубок и их манипулирование в физиологической среде. Углеродные нанотрубки успешно используются в нанопротезировании во время регенерации, для улучшения связей аксонов. В одном исследовании на крысах в поврежденный нейрон коры мозга с помощью углеродных нанотрубок вводили наногидроксиапатит. Методами ядерно-силовой микроскопии, рентгеновской дифрактометрии "Petch klamp" и иммуноцитохимическими исследованиями было выявлено значительное улучшение миграции аксонов [14]. В то же время не была выявлена нанотоксичность.

С другой стороны, подъем уровня наногидроксиапатита связаны с даунрегулированием нетрин1 (Netrin1). Поэтому, допускают, что во время регенерации нерва, наногидроксиапатит осуществляет функцию гласса аксонов, через медиатирование Netrin 1 [41].

Фуллерены (Фу). Типичные Фу имеют многогранную форму. Название Фу отражает количество атомов в его составе. Например, хорошо известный Фу C60- состоит из 60 атомов углерода. Он часто используется для доставки в организм нейропротекторов, ингибитора протеазы ВИЧ-1, фотосенсилайзеров для фотодинамической терапии, магнитных резонансных контрастных и радиофармацевтических средств [38, 52]. В недавних исследованиях Фу были использованы для лечения рака легких и молочной железы. Например, особенно активный противоопухолевый препарат таксол RTM который (паклитаксел), показывает исключительно высокий потенциал, при лечении рака легких и ректальных карцином, если его подача происходит с помощью липосомо-аэрозольного метода или - углеродных нанотрубок [79, 70].

Углеродные нанотрубки также используются для идентификации аденомы, доброкачественных эпителиальных опухолей. При этом заболевании, функция

ретикулоэндотелиальной системы снижена, соответственно аффицируется неспецифическое фагоцитарное поглощение. [41]

Кремниевые нанотрубки. С точки зрения, наномедицины привлекательны также кремниевые нанотрубки, специфические свойства которых - твердая структура, широкая поверхность высокоупорядочная пористая структура, устойчивость в водной среде и высокое биосовместимость создает возможность их относительно простого построения (включая загрузку агента) и специфической целенаправленной функционализации [8, 65]. Контролируется и целевое распределение препаратов. Средний диаметр таких нанотрубок не более 80 нм [65].

Клеточные и внутриклеточные цели. Целевая доставка лекарств подразумевает доставку терапевтических агентов только в нужные ткани, клетки, их конкретные подразделения или даже органеллы. Агентом может быть препарат с небольшой молекулярной массой или макромолекула, например белки или дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК). Нанотерапевтические средства достигают целевых клеток различными способами, например, простой диффузией или участием в более сложном клеточном механизме. Особенно распространен эндоцитоз. Он включает в себя фазу пиноцитоза жидкости, клатрин-покрытый "pit" эндоцитоз, кавеолу, макропиноцитоз и фагоцитоз. Все процессы эндоцитоза энергозависимые. Таким образом, по крайней мере частично, его ограничение возможно снижением температуры или снижением/иссяканием клеточного АТФ вызываемыми метаболическими ингибиторами - такими как азид натрия (ингибирует окислительное фосфорилирование) или 2 дезоксиглюкоза (ингибирует гликолиз). Внутриклеточная доставка препаратов может быть связана эндолизосомальной активностью. В частности высокий внутриклеточный эффект вызывают липосомы, эндоцитоз зависимые нанокарьеры- и ряд других НАМ: В этих случаях имитируют доступ и обработку бактериальных или противопаразитарных средств в липосомы или фаголизосомы. Некоторые препараты, например, действующие на стероидные рецепторы, инкорпорируются непосредственно в цитоплазму клетки (в связи с тем, что стероидные рецепторы, главным образом находятся в цитоплазме), что очень важно, также, для подключения препарата на рецепторы, или непосредственной близости от рецепторов [66]. В таких случаях, положительный эффект особенно ярко выражен и побочные

эффекты минимальны. С другой стороны, ряд карьеров доставки генов, которые в результате специальной обработки спасаются от эндолизосомальных компартаментов, действуют в клетках как многофункциональные трансфекционные агенты, вирусы и пептидные токсины [2, 13].

Для преодоления эндосомной мембраны, часто используют фузогенные пептиды, точно так же, как не вирусные векторы, такие как катионные липиды и поликатионы, защищают ДНК тем, что "замедляют" трансфер ДНК из эндосом в лизосомы. В некоторых случаях происходит дестабилизация эндолизосомальных мембран.

Наиболее важными целевыми мишенями клеток являются митохондрии. На них главным образом передаются антиоксидантные молекулы. Такими молекулами превенцируются неспецифические повреждения липидов, белков, ДНК и многих респираторных белков, вызывающих нарушения дыхательно-окислительных процессов. Особую чувствительность к окислительным нарушениям выявляют белки железа и серы, которое выражается резким снижением эффективности окислительного фосфорилирования. Окислительные митохондриальные изменения сопровождают многие заболевания, в том числе нейродегенеративные расстройства, ишемию и реперфузию.

Доставка антиоксидантных молекул в митохондрии производит положительное влияние на такие патологии [73].

Целенаправленные действия производят также и на ядра клеток.[31] Активно исследуется вопрос об успешной передаче агентов рядом макромолекул. Самым важным процессом является передача плазмиды ДНК [19, 46].

Кроме того, ряд агентов, например, трикостатин А ингибирующий ядерный экспорт транскрипционного фактора NF- κ B – выявляют высокой противоопухолевой потенциал.

Наноматериалы и перенос генов. Изучение системы передачи генов медицированными наночастицами, является важнейшим направлением наномедицины. Особый прогресс отмечается в связывании ДНК и наночастиц и в контроле поведения ДНК [72]. Производят также не вирусную доставку генов магнитными наночастицами с полиэтиленминовым (PEI) покрытием, и через

функционализированные наносистемы золота или других драгоценных металлов [50, 81]. Проникновение генов в клетки-хозяева, происходит путем вирусной доставки и нуклеоцидной электропорации и трансфекции нуклеиновых кислот [72, 81]. Доставка генов, способом вирусного вектора - один из самых эффективных методов, но таким образом можно также разместить в геном хозяина вирусный вектор секвенс нуклеиновых кислот (viral vector nucleic acid sequence). Это может стать причиной возможных негативных последствий, таких как "плохая" экспрессия генов. Альтернативный метод – магнетотрансфекция [4, 58]. В частности, трансфективный эффект магнитных наночастиц на основе оксида железа высок, а цитотоксичность – минимальна (в клетках не выявляются видимые признаки токсичности, напр. апоптоза). Таким образом, для целевой доставки ДНК, этому методу придается особый приоритет [4, 58]. Стоит отметить ряд недавно проведенных *in vivo* и *in vitro* исследований, в которых передачу невирусных ДНК через биodeградируемые полимерные наночастицы использовали при лечении злокачественных gliом [19].

Нанотоксичность. Наиболее важные тенденции наномедицины связаны с вопросами токсичности НАМ [5, 22]. Несомненно, что некоторые композиции тяжелых металлов и ряд, возможно до сих пор не известных, физических характеристик НАМ, могут вызвать уникальный токсический ответ в живой ткани/клетке. При использовании некоторых наночастиц, нанотоксичность была обнаружена как *in vivo*, так и *in vitro*. Например, описаны: (а) адверсионный эффект квантовых точек селенида кадмия (токсичность кадмия) – негативные изменения в функции, жизнеспособности и морфологии свежеизолированных гепатоцитов [60, 40]; (В) воспаление асбестового типа и гранулемы у самок мышей, в результате инъектирования нанотрубок углерода [20]; (С) при использовании магнитных наночастиц для термальной абляции, отмечается их "удержание" в мочевыводящих путях (особенно у лиц имеющих проблемы с уретрой) [35, 20]. Должен быть также учтен ряд процессов, которые ассоциируются с проникновением наночастиц в живую ткань/клетки и их передвижением к целевым структурам. В настоящее время не известны, конкретные признаки токсичного ответа вызванных некоторыми наноматериалами в человеческом организме, но экспериментальные данные, выявили возникновение реверсионной токсичности в почках, печени или селезенки при

лечении большими дозами рядом наноагентов [35,74]. При этом, в гораздо больших исследованиях, (с использованием ринальных и гепатических маркеров) подобная токсичность не наблюдалась. Вопросы нанотоксичности постоянно изучаются,одновременно совершенствуются подходы и методы. Перспективы наномедицины огромны. С ее развитием связаны самые смелые надежды человечества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Achyuthan K (2011) Whither Commercial Nanobiosensors?J Biosens Bioelectron 2: 102e.
2. Adil MM, Erdman ZS, Kokkoli E (2014) Transfection Mechanisms of Polyplexes, Lipoplexes, and Stealth Liposomes in $\alpha 5\beta 1$ Integrin Bearing DLD-1 Colorectal Cancer Cells. Langmuir. 2014 Apr 8;30(13):3802-10.
3. Agyare EK, Jaruszewski KM, Curran GL, Rosenberg JT, Grant SC, Lowe VJ, Ramakrishnan S, Paravastu AK, Poduslo JF, Kandimalla KK (2014) Engineering theranostic nanovehicles capable of targeting cerebrovascular amyloid deposits. J Control Release Apr 13. pii: S0168-3659(14)00214-4. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.04.010. [Epub ahead of print].
4. Al-Deen FN, Selomulya C, Ma C, Coppel RL (2014) Superparamagnetic nanoparticle delivery of DNA vaccine.Methods Mol Biol 1143:181-94.
5. Arora S, Rajwade JM, Paknikar KM (2012) Nanotoxicology and *in vitro* studies. The need of the hour. Review. Toxicology and Applied Pharmacology 258: 151-165.
6. Arya N, Arora A, Vasu KS, Sood AK, Katti DS (2013) Combination of single walled carbon nanotubes/graphene oxide with paclitaxel: a reactive oxygen species mediated synergism for treatment of lung cancer.Nanoscale 5(7):2818-29.
7. Bhatnagar I, Venkatesan J, Kimi SK (2014) Polymer functionalized single walled carbon nanotubes mediated drug delivery of gliotoxin in cancer cells.J Biomed Nanotechnol 10(1):120-30.
8. Chen H, Ray AK (2014) Beyond carbon nanotubes: adsorptions on and electroni structures of silicon nanotubes. J Nanosci Nanotechnol. 14(2):1710-33

9. Chou LYT, Ming K, Chan WCW (2011) Strategies for the intracellular delivery of nanoparticles. Chem Soc Rev 40: 233-245.
10. Coccini T, Manzo L, De Simone U, Acerbi D, Roda E (2012) Novel tools for blood inflammatory markers detection in monitoring air pollution-induced cardio-respiratory symptoms. G Ital Med Lav Ergon. 34(2):175-86.
11. Dibirdik I, Yiv S, Qazi S, Uckun FM (2010) In vivo Anti-Cancer Activity of a Liposomal Nanoparticle Construct of Multifunctional Tyrosine Kinase Inhibitor 4-(4'-Hydroxyphenyl)-Amino-6,7 Dimethoxyquinazoline. J Nanomedic Nanotechnol 1: 101.
12. Drexler E .I. Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology» Fourth Estate, London, 1996
13. D'Souza GG, Cheng SM, Boddapati SV, Horobin RW, Weissig V (2008) Nanocarrier-assisted sub-cellular targeting to the site of mitochondria improves the pro-apoptotic activity of paclitaxel. J Drug Target 16(7):578-85.
14. Fonseca-García A, Mota-Morales JD, Quintero-Ortega IA, García-Carvajal ZY, Martínez-López V, et al (2013) Effect of doping in carbon nanotubes on the viability of biomimetic chitosan-carbon nanotubes-hydroxyapatite scaffolds. J Biomed Mater Res A. 2013 Jul 27. doi: 10.1002/jbm.a.34893. [Epub ahead of print]
15. Fu XD, Zhang YY, Wang XJ, Shou JX, Zhang ZZ, Song LJ (2014) Preparation and biological activity of a paclitaxel-single-walled carbon nanotube complex. Genet Mol Res. 2014 Mar 12;13(1):1589-603.
16. Goldberg M, Langer R, Jia X (2007) Nanostructured materials for applications in drug delivery and tissue engineering. J Biomater Sci Polym Ed. 18: 241-268.
17. Gomes MJ, Neves JD, Sarmiento B (2014) Nanoparticle-based drug delivery to improve the efficacy of antiretroviral therapy in the central nervous system. Int J Nanomedicine 7,9 :1757-1769. Ed. Collection 2014. Review.
18. Grebowski J, Kazmierska P, Krokosz A (2013) Fullerenols as a new therapeutic approach in nanomedicine. Biomed Res Int 2013:751913.
19. Guerrero-Cazares H, Tzeng SY, Young NP, Abutaleb AO, Quiñones-Hinojosa A et al (2014) Biodegradable Polymeric Nanoparticles Show High Efficacy and Specificity at DNA Delivery to Human Glioblastoma In Vitro and In Vivo. ACS Nano 26. [Epub ahead of print].

20. Han YG, Xu J, Li ZG, Ren GG, Yang Z (2012) In vitro toxicity of multi-walled carbon nanotubes in C6 rat glioma cells. Neurotoxicology. 33(5):1128-34.
21. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. (2003) Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 348:2491-9.
22. He X, Aker WG, Hwang HM (2014) An in vivo study on the photo-enhanced toxicities of S-doped TiO₂ nanoparticles to zebrafish embryos (*Danio rerio*) in terms of malformation, mortality, rheotaxis dysfunction, and DNA damage. *Nanotoxicology* Apr 25. [Epub ahead of print]
23. Helms B, Meijer EW (2006) Dendrimers at work. *Science* 313, 5789: 929-930.
24. Heuer-Jungemann A, Kirkwood R, El-Sagheer AH, Brown T, Kanaras AG (2013) Copper-free click chemistry as an emerging tool for the programmed ligation of DNA-functionalised gold nanoparticles. *Nanoscale* 21, 5(16):7209-12.
25. Kadam US, Schulz B, Lrudayaraj J (2014) Detection and quantification of alternative splice sites in Arabidopsis genes AtDCL2 and AtPTB2 with highly sensitive surface enhanced Raman spectroscopy (SERS) and gold nanoprobos. *FEBS Lett*. 12. pii: S0014-5793(14)00193-8.
26. Karamchand L, Kim G, Wang S, Hah HJ, Ray A, Jiddou R, Koo Lee Y, Philbert M, Kopelman R (2013) Modulation of hydrogel nanoparticle intracellular trafficking by multivalent surface engineering with tumor targeting peptide. *Nanoscale*. 5 (21): 0327-44.
27. Kaufman JJ, Ottman R, Tao G, Shabahang S, Banaei EH, Liang X, Johnson SG, Fink Y, Chakrabarti R, Abouraddy AF (2013) In-fiber production of polymeric particles for biosensing and encapsulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110(39):15549-54.
28. Kim TY, Kim DW, Chung JY, et al. (2004) Phase I and pharmacokinetic study of Genexol-PM, a cremophor-free, polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 10:3708-16.
29. Kim BY, Rutka JT, Chan WC (2011) Current Concepts. *Nanomedicine*. *N Engl J Med* 16: 2434-2443.
30. Klanjscek T, Nisbet RM, Priester JH, Holden PA (2013) Dynamic energy budget approach to modeling mechanisms of CdSe quantum dot toxicity. *Ecotoxicology* 22(2):319-30.

31. Knight LC, Romano JE, Krynska B, Faro S, Mohamed FB et al. (2010) Binding and internalization of iron oxide nanoparticles targeted to nuclear oncoprotein. *J Mol Biomark Diagn* 1: 102.
32. Kuo YC, Liang CT (2011) Inhibition of human brain malignant glioblastoma cells using carmustine-loaded cationic solid lipid nanoparticles with surface anti-epithelial growth factor receptor. *Biomaterials* 2, 12:13340-50. doi: 1
33. Kuo YC, Hong TY (2014) Delivering etoposide to the brain using cationic solid lipid nanoparticles with surface 5-HT-moduline. *Int J Pharm* 465(1-2):132-142.
34. Lamberti M, Zappavigna S, Sannolo N, Caraglia M (2014) Advantages and risks of nanotechnologies in cancer patients and occupationally exposed workers. *Expert Opin Drug Deliv.* Apr 29. [Epub ahead of print]
35. L'azou B, Jorly J, On D, Sellier E, Moisan F et al (2008) In vitro effects of nanoparticles on renal cells. *Part Fibre Toxicol.* 2008 Dec 19;5:22. doi: 10.1186/1743-8977-5-22.
36. Libutti SK, Paciotti GF, Myer L, et al. (2007) Preliminary results of a phase I clinical trial of CYT-6091: a pegylated colloidal gold-TNF nanomedicine. *J Clin Oncol* 25:Suppl:163s.
37. Lidke DS, Nagy P, Heintzmann R, Arndt-Jovin DJ, Post JN, Grecco HE, Jares-Erijman EA, Jovin TM (2004) Quantum dot ligands provide new insights into erbB/HER receptor-mediated signal transduction. *Nat Biotechnol.* 22(2):198-203
38. Lin M, Lu TY (2012) C60 fullerene derivatized nanoparticles and their application to therapeutics. *Recent Pat Nanotechnol* 6 (2):105-13
39. Liu Y, Gao Y, Liu Y, Li B, Chen C, Wu G (2014) Oxidative stress and acute changes in murine brain tissues after nasal instillation of copper particles with different sizes. *J Nanosci Nanotechnol* 14(6):4534-40
40. Liu W, Zhang S, Wang L, Qu C, Zhang C et al (2011) CdSe quantum dot (QD)-induced morphological and functional impairments to liver in mice. *PLoS One.* 2011;6(9):e24406.
41. Liu M, Zhou G, Song W, Li P, Liu H, Niu X, Fan Y (2012) Effect of nano-hydroxyapatite on the axonal guidance growth of rat cortical neurons. *Nanoscale* 4(10):3201-7.

42. Lukianova-Hleb EY, Oginsky AO, Shenefelt DL, Drezek RA, Hafner JH, et al. (2011) Rainbow Plasmonic Nanobubbles: Synergistic Activation of Gold Nanoparticle Clusters. J Nanomedic Nanotechnol 2: 104.
43. Ma X, Nguyen KT, Borah P, Ang CY, Zhao Y (2012) Functional silica nanoparticles for redox-triggered drug/ssDNA co-delivery. Adv Healthc Mater 1(6):690-7. Functional silica nanoparticles for redox-triggered drug/ssDNA co-delivery
44. M McCarthy TD, Karellas P, Henderson SA, et al.(2005) Dendrimers as drugs: discovery and preclinical and clinical development of dendrimer-based microbicides for HIV and STI prevention. Mol Pharm 2:312-8.
45. Mazloun-Ardakani M, Ahmadi R, Heidari MM, Sheikh-Mohseni MA(2014) E Electrochemical detection of the MT-ND6 gene and its enzymatic digestion: Application in human genomic sample. Anal Biochem. pii: S0003-2697(14)00095-5. doi: 10.1016/j.ab.2014.03.006. [Epub ahead of print].
46. Mera A, Araki J, Ohtsuki T, Shimosaka M, Yoshida N (2011) Chitin Nanowhiskers Mediate Transformation of Escherichia coli by Exogenous Plasmid DNA.J Biotechnol Biomaterial 1: 114.
47. Mocan L, Ilie I, Matea C, Tabaran F, Kalman E, Iancu C, Mocan T (2014) Surface plasmon resonance-induced photoactivation of gold nanoparticles as bactericidal agents against methicillin-resistant Staphylococcus aureus.Int J Nanomedicine. 22, 9:1453-61.
48. NeNel AE, Madler L, Velegol D, et al. (2009) Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface. Nat Mater 8:543-57.
49. Nguyen KT (2011) Targeted Nanoparticles for Cancer Therapy: Promises and Challenges.J Nanomedic Nanotechnol 2: 103e.
50. Peng LH, Niu J, Zhang CZ, Yu W, Wu JH¹, Shan YH et al (2014) TAT conjugated cationic noble metal nanoparticles for gene delivery to epidermal stem cells. Biomaterials. 35(21):5605-18.
51. Perrault SD, Walkey C, Jennings T, Fischer HC, Chan WC (2009) Mediating tumor targeting efficiency of nanoparticles through design. Nano Lett 9:1909-15.

52. Pinteala M, Dascalu A, Ungurenasu C (2009) Binding fullereneol C(60)(OH)(24) to dsDNA. *Int J Nanomedicine* 4:193-9.
53. Rajendran L, Knölker HJ, Simons K (2010) Subcellular targeting strategies for drug design and delivery. *Nat Rev Drug Discov* 9: 29-42.
54. Rasheed PA, Sandhyarani N (2014) Femtomolar level detection of BRCA1 gene using a gold nanoparticle labeled sandwich type DNA sensor. *Colloids Surf B Biointerfaces* 117C:7-13. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.02.009. [Epub ahead of print]
55. Saboktakin MR, Tabatabaie RM, Maharramov A, Ramazanov MA (2011) Synthesis and Characterization of Biodegradable Thiolated Chitosan Nanoparticles as Targeted Drug Delivery System. *J Nanomedic Nanotechnol* S4: 001.
56. Sankar RM¹, Seeni Meera KM, Samanta D, Jithendra P, Mandal AB, et al. (2013) The pH-sensitive polyampholyte nanogels: inclusion of carbon nanotubes. *Colloids Surf B Biointerfaces*.1,112:120-7.
57. Sepúlveda-Crespo D, Lorente R, Leal M, Gómez R, De la Mata FJ, Jiménez JL, Muñoz-Fernández M^Á (2014) Synergistic activity profile of carbosilane dendrimer G2-STE16 in combination with other dendrimers and antiretrovirals as topical anti-HIV-1 microbicide. *Nanomedicine* 10(3):609-18.
58. S Singh D, McMillan JM, Kabanov AV, Sokolsky-Papkov M, Gendelman HE (2014) Bench-to-bedside translation of magnetic nanoparticles. *Nanomedicine (Lond)*. Mar 19. [Epub ahead of print]
59. Sinha A, Shaporev A, Nosoudi N, Lei Y, Vertegel A, Lessner S, Vyavahare N (2014) Nanoparticle targeting to diseased vasculature for imaging and therapy. *Nanomedicine*, 2014 Feb 22. pii: S1549-9634(14)00036-7. [Epub ahead of print]
60. Smith WE, Brownell J, White CC, Afsharinejad Z, Tsai J et al (2012) In vitro toxicity assessment of amphiphilic polymer-coated CdSe/ZnS quantum dots in two human liver cell models. *ACS Nano*. Nov 27;6(11):9475-84.
61. Stangenberg R, Saeed I, Kuan SL, Baumgarten M, Weil T, Klapper M, Müllen K (2014) Tuning polarity of polyphenylene dendrimers by patched surface amphiphilicity--precise control over size, shape, and polarity. *Macromol Rapid Commun* 35(2):152-60.

62. Takagi A, Hirose A, Futakuchi M, Tsuda H, Kanno J (2012) Dose-dependent mesothelioma induction by intraperitoneal administration of multi-wall carbon nanotubes in p53 heterozygous mice. *Cancer Sci* 103(8):1440-4.
63. Tang L, Cheng J (2013) Nonporous silica nanopartiles for nanomedicine application, *Nanotoday* 8,4: 290-312.
64. N. Taniguchi, "On the Basic Concept of 'Nano-Technology'," Proc. Intl. Conf. Prod. Eng. Tokyo, Part II, Japan Society of Precision Engineering, 1974.
65. Tank C, Raman S, Karan S, Gosavi S, Lalla NP et al. (2013) Antimicrobial activity of silica coated silicon-nano-tube (SCSNT) and silica coated silicon nanop-particles (SCSNP) synthesized by gas phase condensation. *J Mater Sci Mater Med.* 24(6):1483-90.
66. Tateishi A, Cauchi M, Tanoue C, Migita S, Coleman SK, et al. (2011) Discerning Data Analysis Methods to Clarify Agonistic/Antagonistic Actions on the Ion Flux Assay of Ligand-Gated Ionotropic Glutamate Receptor on Engineered Post- Synapse Model Cells. *J Biosens Bioelectron* 2: 104.
67. Thorek DLJ, Chen A, Czupryna J (2006) Supermagnetic iron oxide nanoparticle probes for molecular imaging. *Ann Biomed Eng* 34: 23-38.
68. Ustundag CB¹, Avcıata O, Kaya F, Kaya C (2013) Hydrothermally mixed hydroxyapatite-multiwall carbon nanotubes composite coatings on biomedical alloys by electrophoretic deposition. *J Phys Chem B.* 117(6):1571-6
69. Vacas Córdoba E, Arnaiz E, Relloso M, Sánchez-Torres C, García F, Pérez-Álvarez L, Gómez R, de la Mata FJ, Pion M, Muñoz-Fernández MÁ (2013) Development of sulphated and naphthylsulphonated carbosilane dendrimers as topical microbicides to prevent HIV-1 sexual transmission. *AIDS* 27(8):1219-29.
70. Vasanthakumar S¹, Ahamed HN, Saha RN (2014) Nanomedicine I: In vitro and in vivo evaluation of paclitaxel loaded poly-(ϵ -caprolactone), poly (DL-lactide-co-glycolide) and poly (DL-lactic acid) matrix nanoparticles in wistar rats. *VEur J Drug Metab Pharmacokinet.* Mar 27. [Epub ahead of print].

71. Verderio P, Avvakumova S, Alessio G, Bellini M, Colombo M, et al. (2014) Delivering Colloidal Nanoparticles to Mammalian Cells: A Nano-Bio Interface Perspective. Adv Healthc Mater. 2014 Jan 20. doi: 10.1002/adhm.201300602.
72. Wang W, Zhou F, Ge L, Liu X, Kong F (2014) A promising targeted gene delivery system: Folate-modified dexamethasone-conjugated solid lipid nanoparticles. Pharm Biol. 2014 Mar 10. [Epub ahead of print]
73. Weissing V (2012) Mitochondria-specific nanocarriers for improving the proapoptotic activity of small molecules. Methods Enzymol. 2012;508:131-55.
74. Xie G¹, Wang C, Sun J, Zhong G (2011) Tissue distribution and excretion of intravenously administered titanium dioxide nanoparticles. Toxicol Lett 205(1):55-61.
75. Yiyao L, Hirokazu M and Michihiro N (2007) Nanomedicine for drug delivery and imaging: A promising avenue for cancer therapy and diagnosis using targeted functional nanoparticles. Int J Cancer: 120: 2527-2537 .
76. Yang Y, Li C, Yin L, Liu M, Wang Z, Shu Y, Li G (2014) Enhanced Charge Transfer by Gold Nanoparticle at DNA Modified Electrode and Its Application to Label-Free DNA Detection. ACS Appl Mater Interfaces. 2014 Apr 23. [Epub ahead of print].
77. Yao YJ, Lin KC (2014) DNA interaction probed by evanescent wave cavity ring-down absorption spectroscopy via functionalized gold nanoparticles. Anal Chim Acta 11;820:1-8.
78. Zambon A, Zoso A, Luni C, Frommer WB, Elvassore N (2014) Determination of glucose flux in live myoblasts by microfluidic nanosensing and mathematical modeling. Integr Biol (Camb). 6(3):277-88.
79. Zhang W, Zhang D, Tan J, Cong H (2012) Carbon nanotube exposure sensitizes human ovarian cancer cells to paclitaxel. J Nanosci Nanotechnol 12(9):7211-4.
80. Ziraksaz Z, Nomani A, Soleimani M, Bakhshandeh B, Arefian E, Haririan I, Tabbakhian M (2013) Evaluation of cationic dendrimer and lipid as transfection reagents of short RNAs for stem cell modification. Int J Pharm 448(1):231-8.
81. Zu Y, Huang S, Liao WC, Lu Y, Wang S (2014) Gold nanoparticles enhance electroporation for mammalian cell transfection. J Biomed Nanotechnol. 10(6):982-92.

82. <http://www.zyvex.com/nanotech/feynman.html> There's Plenty of Room at the Bottom An Invitation to Enter a New Field of Physics by Richard P. Feynman

NANOMEDICINE

I. Zhvania

Ilia State University

Tbilisi Georgia

(Overview)

SUMMARY

The present review is a brief introduction to the promising area of nanomedicine and its application to medical science. Nanomedicine was defined as monitoring, treatment, rehabilitation, construction and control of human biological systems at the molecular and Atomic levels, using engineered nanomaterials, nanostructures and nanoparticles.

Especially intensively investigated such areas of nanomedicine, as diagnosis, drug delivery, targeting specifically the affected part of the body and the molecular visualization. Some products are undergoing clinical trials. In the article have been discussed the key features and mechanism of action of several nano-materials - Liposomes, dendrimers, carbon nanotubes, fullerenes, gold nanoparticles and nanofibers, explained the importance of nanotechnology and emphasized the enormous potential of nanomedicine, in improving the human life condition using of these materials for diagnosis and treatment of various diseases. The most courageous hopes of mankind are connected with development of this field of medicine.

Key wards: nanomedicine, mamomatherials, nanoparticles.

ნანომედიცინა

ი. ჯვანია

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თბილისის საქართველო

(მიმოხილვით სტატია)

რეზიუმე

წინამდებარე ნაშრომი არის ნანომედიცინის დამისიჯანდაცვაში გამოყენების პერსპექტივის მოკლე მიმოხილვა. ნანომედიცინა განიხილავს, როგორც დამიანის ბიოლოგიური სისტემების მონიტორინგი, მკურნალობა, ალდგენა და კონტროლი მოლეკულურ და ატომურ დონეზე საინჟინრო ნანომასალების, ნანოსტრუქტურების დანაწილაკების გამოყენებით ისეთ სფეროებში, როგორებიცაა დიაგნოსტიკა, მედიკამენტების მიწოდება.

ნანომედიცინის მიზანია სადიაგნოსტიკო და სამკურნალო საშუალებების მიტანა კონკრეტულ დაავადებულ ქსოვილებამდე. ზოგიერთი ნანომასალა კლინიკაში უკვე გამოიყენება, მრავალი ნანომასალა პრეკლინიკური კვლევის სტადიაშია. კიდევ უფრო მრავალრიცხოვანია ექსპერიმენტული კვლევები.

სტატიაში განხილულია ნანომასალების: ლიპოსომების, დენდრიმერების, ნახშირბადის ნანომილების, ფულერენების, ნანობოჭკოების და ოქროს ნანონაწილაკების ძირითადი თავისებურებები და მათი მოქმედების მექანიზმი. ახსნილია ნანოტექნოლოგიების მნიშვნელობა და ხაზგასმულია ნანომედიცინის უდიდესი პერსპექტივები დამიანის ორგანიზმის მდგომარეობის გასაუმჯობესებლად, რაც მოჰყვება ნანომასალების გამოყენებას სხვადასხვა დაავადებების დიაგნოსტიკაში და მკურნალობაში. სწორედ ნანომედიცინის განვითარებასთან არის დაკავშირებული კაცობრიობის ყველაზე თამამი ოცნებების განხორციელება.

საკვანძო სიტყვები: ნანომედიცინა ნანომასალები, ნანონაწილაკები.

Наномедицина

И. Жвания

Государственный Университет Ильи

Тбилиси, Грузия

(Обзорная статья)

Настоящий обзор представляет собой краткое введение в перспективную область наномедицины и ее приложения к медицинской науке.

Наномедицина была определена как мониторинг, лечение, восстановления, строительство и контроль биологических систем человека на молекулярном и атомном уровнях, с использованием инженерных наноматериалов, наноструктур и наночастиц. Особенно интенсивно исследуются такие области наномедицины, как диагностика, доставка лекарств, ориентированных на конкретно пораженные части в организме и молекулярную визуализацию. Некоторые продукты проходят клинические испытания. В статье рассматриваются основные особенности и механизм действия нескольких наноматериалов – липосом, дендримеров, углеродных нанотрубок, фуллеренов, нановолокон и наночастиц золота. Объяснена значимость нанотехнологий и подчеркнуты огромные перспективы наномедицины, в улучшении жизни человека путем применения этих материалов в диагностике и лечении разных заболеваний. С ее развитием связаны самые смелые надежды человечества.

Ключевые слова: наномедицина, нанотериалы, наночастицы.

ნანომედიცინის საფუძვლები: ნანომასალები

ო. ჟვანია

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი

(მიმოხილვითი სტატია)

ნანომედიცინა (nano - სისტემა SI მითითებით აღნიშნავს 10^{-9} მეტრს, ბერძნულიად: Νανος - gnome, ჯუჯა) არის ნანოტექნოლოგიის (ფუნდამენტურ-გამოყენებითი მეცნიერება, რომელიც წარმოადგენს თეორიული დასაბუთების და პრაქტიკული კვლევის მეთოდების ერთობლიობას, მოცემული ატომური სტრუქტურის პროდუქციის ანალიზსა და სინთეზს ცალკეული ატომების და მოლეკულების კონტროლირებადი მანიპულირების გზით) გამოყენება მედიცინაში. კერძოდ, იგი გულისხმობს, სხვადასხვა სტრუქტურის ნანომასალების: ნანონაწილაკების, ნანოფორების, ნანომილების, ნანოკოლოიდების, ნანობიოსენსორების, და ა.შ. სამედიცინო გამოყენებას ფართო სპექტრის დაავადებების პრევენციის, დიაგნოსტიკის, მკურნალობის მიზნით. დაზიანებული ქსოვილების აღსადგენად ატომების და მოლეკულების დონეზე მაღალსპეციფიური დიაგნოსტიკის სამედიცინო ხელსაწყოების ე.წ. "ნანოტექნოლოგია ჩიპზე" შექმნას. მაგ. კონკრეტულ ანტისხეულებზე მაგნიტური ნანონაწილაკების მიზნით შესაძლებელი ხდება კონკრეტული მოლეკულების, მიკროორგანიზმების და მიკროსტრუქტურების წაკითხვა. სპეციალურად დამუშავებული ოქროს ნანონაწილაკებს შეუძლია გენეტიკური მასალის თანმიმდევრობის წაკითხვა, შესაძლებელია, პოლიმერულ მიკროსფერებში კვანტური წერტილების შესვლის გზით, ბიოლოგიური ნიმუშების მრავალფეროვანი ოპტიკური კოდირება. ასევე, შესაძლებელია ნუკლეინის მჟავების ანალიზი (ნუკლეოტიდების ელექტრონულ სიგნალებში პირდაპირი კონვერტაციის გზით და ა.შ.), გენეტიკური მასალის, ნანობიოფარმაცევტიკების მიზანმიმართული და კონტროლირებადი მიწოდება (პეპტიდები, ცილები, და ა.შ.).

სამომავლო პროექტები, ასევე, გულისხმობს მოლეკულური ნანოტექნოლოგიის სამედიცინო გამოყენებას მოლეკულური ასამბლერების და ნანორობოტების ("სარემონტო" აღმდგენი მანქანების) შექმნას, რომელთა საშუალებით შესაძლებელი იქნება მატერიების გადაწყობა მოლეკულურ და ატომური დონეზე.

სამედიცინო ნანომასალის ზომა როგორც წესი მერყეობს 1-100 ნმ, თუმცა, საჭიროების შემთხვევაში ზოგჯერ გამოიყენება 200-500 ნმ. ზომის მასალები. ნანომასალების მიღების ორი გზა გულისხმობს "ატომების შეკრებას" და "მაკროსკოპიული მასალების დისპერგირებას" ("ზემოდან ქვემოთ" და "ქვემოდან ზემოთ").

დანიშნულებიდან გამომდინარე არჩევენ (1) ფუნქციონალურ, (2) კონსტრუქციულ და (3) კომპოზიციურ ნანომასალებს. ნანომასალების შემდგომი დაყოფა ხდება მათი გაზომვის საფუძველზე. კერძოდ, არსებობს: (1) ზეროგანზომილებიანი/კვაზიმერული კვანტური წერტილები, და სფეროიდული ნანონაწილაკები, (2) ერთგანზომილებიანი/კვაზიორგანზომილებიანი განაყოფების თხელი ფენებით, (3) სამგანზომილებიანი/კვაზიმერული – მრავალშრიანი სტრუქტურები, ნანოკლასტერები.

ყველა ნანომასალისთვის დამახასიათებელია ის, რომ ფიზიკური თვისებებით ისინი განსხვავდებიან მასიურ მდგომარეობაში მყოფი ანალოგიური მასალებისგან (პირველადი მასალებისგან, საიდანაც ისინი შეიქმნა), ნანოდონეზე იცვლება მათი მაგნიტური, თერმული, ელექტრო კონდუქტომეტრული, ოპტიკური და სხვა თვისებები.

ნანოტექნოლოგია/ ნანომედიცინის მეთოდები პირველად ახსენ/რიჩარდ ფეინმანმა, დისციპლინის ერთ-ერთ დამფუძნებელმა, 1959 წელს, ამერიკის ფიზიკოსთა საზოგადოების ყოველწლიურ შეხვედრაზე კალიფორნიის უნივერსიტეტში, ანგარიშში სახელწოდებით: «არსებობს უამრავი ადგილი ოთახის ბოლოში» [82]. იგულისხმობდა ერთეული ატომების მექანიკურად გადაადგილების შესაძლებლობა შესაბამისი ზომის მანიპულატორის გამოყენებით ისე, რომ პროცესი, არ ეწინააღმდეგებოდეს ფიზიკის ცნობილ კანონებს. კერძოდ, იყო განზრახვა, შეექმნათ მექანიზმი, თავისი მცირე ზომის ასლით, შემდეგ უფრო მცირე ზომის ასლის ასლი, შემდეგ კიდევ უფრო მცირე ასლი, სანამ მექანიზმების ზომები არ მიუახლოვდებოდა ერთი ატომისზომებს. მექანიზმზე მაკროსამყაროში მოქმედი გრავიტაციის ძალების გავლენა უნდა ყოფილიყო უფრო და უფრო შესუსტებული, ხოლო მოლეკულათაშორის ურთიერთქმედების ვან დერ ვალსის ძალების გავლენა - უფრო და უფრო გაზრდილი. ბოლო ნაბიჯით მიღებული მექანიზმი კი უკვე შეძლებს, შეაგროვოს თავისი ასლი ცალკეული ატომებისგან. ასეთი ნანორობოტისთვის საკმარისია მოლეკულების რაოდენობის ცოდნა, რომლებიც მან უნდა შეაგროვოს, ჰქონდეს ენერგია და აუცილებელი მასალების აშენების პროგრამა.

ტერმინი "ნანოტექნოლოგია" პირველად გამოიყენა ნორიო ტანიგუჩიმ 1974წ. [64], რაც იგულისხმობდა რამდენიმე ნანომეტრის პროდუქტის წარმოებას. 1980წ. იგივე

ტერმინი გვხვდება ერიკ დრექსლერის ნაშრომში [12]. ორივე ნაშრომში ძირითადი ყურადღება ეთმობა მათემატიკურ გათვლებს, რომლითაც შესაძლებელი ხდებოდა რამდენიმე ნანომეტრის მქონე მოწყობილობების ოპერირების ანალიზი. ნანონაწილაკი ზოგადი ტერმინია, რომელითაც აღნიშნავენ იზოლირებულ ულტრადისპერსიურ ობიექტებს. როგორც წესი, ნანონაწილაკების დიაპაზონი სამივე განზომილებაში 1-100 ნმ-ი (ნანონაწილაკი, რომელიც ზომით ნაკლებია 1 ნმ. მიეკუთვნება კლასტერებს, ხოლო რომლის ზომაც აღემატება 100 ნმ-ს - სუბმიკრონულ ნაწილაკებს).

თუმცა, ნანოტექნოლოგიასა და ბიოსამედიცინო ტექნოლოგიებში ნანონაწილაკები პირობითად ეწოდება ნაწილაკებს/ობიექტებს, რომელთა დიამეტრი რამოდენიმე ასეული ნანომეტრია. ნანომედიცინაში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მცირე ზომის ნანონაწილაკები (მაგ. მათი გაზრდილი შეწოვა საშუალებას იძლევა, საჭიროების შემთხვევაში, "მოატყუოს" იმუნური სისტემა, არ იწვევს ან იწვევს მინიმალურ ნანოტოქსიურობას და სხვა

მრავალი დაავადების საწყისი მოლეკულური და ნანოდონეზემიმიდინარე ბიოლოგიური პროცესების მოშლაა. გენების მუტაციები, დარღვეული აღნაგობის ცილები და ვირუსებით ან ბაქტერიებით გამოწვეული ინფექციები უჯრედის არასწორ ფუნქციონირება, ან უჯრედებს შორის არსებული კომუნიკაციების პათოლოგიურ ცვლილებებს იწვევს. შედეგად, შეიძლება განვითარდეს სიცოცხლისთვის საშიში მდგომარეობა. ასეთი მოლეკულები და ინფექციური აგენტები ნანოზომისაა და შეუძლიათ განლაგება ნანომეტრის ზომის ბუნებრივი ბარიერებით დაცულ ბიოლოგიურ სისტემებში (მაგალითად, ბირთვული ფორის დიამეტრი დაახლოებით 9 ნმ-ა). ნანობარიერების ქიმიური მახასიათებლები, ზომა და ფორმა ხელს უწყობს სპეციფიკურ ბიოლოგიურ დანაყოფებში მოლეკულების და აგენტების ტრანსპორტს და ამ დანაყოფებში არსებულ მოლეკულებთან მათ დაკავშირებას. ნანომედიცინაც იგივე პრინციპს ეფუძნება. მედიცინის სხვა დარგების მსგავსად, ნანომედიცინაც (ნანოტექნოლოგიების მედიცინაში გამოყენება) გულისხმობს პათოლოგიურ პროცესში შეგნებულ ჩარევას, მაგრამ ჩარევას ნანოდონეზე (ბერძნული „*νᾶνος*, *nanos*“-ჯუჯა; იგულისხმება ნანოდონე და მოლეკულებით/ატომებით მანიპულირება). ნანომასალების ზომა ბიოლოგიური მოლეკულების და სისტემების მსგავსია (1-100 ნმ), შესაბამისად, ნანოტექნოლოგიების პრინციპების გამოყენებით შესაძლებელია

ნანომასალების აშენება, მედიცინაში მათი გამოყენების მიზნით [9,16]. ამჟამად არსებული ბუნებრივი და ხელოვნური სამედიცინო ნანომასალები სხვადასხვა ფუნქციებს ასრულებენ. ძირითადად ეს ფუნქციები მიმართულია სხვადასხვა ტიპის დაავადებების პრევენციის, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისკენ.

ნანოსამედიცინო მასალის ეფექტურობა დიდწილად უკავშირდება მის დიზაინს. პირველ რიგში, სწორედ შესაბამისი დიზაინი უწყობს ხელს, ნანომასალის არა მარტო სწორ ფუნქციობას, არამედ ფუნქციობის ნანოდონეზე გაკონტროლებასაც. ამიტომ, ყოველ კონკრეტულ შემთხვევაში, ნანომასალის შერჩევას განსაკუთრებულ ყურადღებას ანიჭებენ. თავის მხრივ, ნანონაწილაკის ფუნქციობა გულისხმობს სამიზნე ადგილებში (დაზიანებულ ქსოვილში, უჯრედებში, უჯრედში, ცალკეული უჯრედის სხვადასხვა დანაყოფებში ან ორგანოებშიც კი) დიაგნოსტიკური და თერაპიული აგენტების განსაკუთრებით სწრაფ მიწოდებას და პოზიტური ეფექტის გამოწვევას. ეფექტის მისაღწევად ნანონაწილაკმა თავდაპირველად უნდა გადალახოს ბიოლოგიური ნანო-ბარიერი/ბარიერები, მიაღწიოს სამიზნე ქსოვილს ან უჯრედს და მხოლოდ შემდეგ იქნება შესაძლებელი: (ა) ნანონაწილაკების მიღწევა საჭირო მოლეკულებთან, (ბ) მოლეკულებს შორის საჭირო ურთიერთქმედების მექანიზმების ჩართვა, (გ) მოლეკულური ცვლილებების უნატიფესი დეტექცია, (დ) სამიზნე ქსოვილში/უჯრედებში/ორგანოებში საჭირო აქტივობის გამოწვევა და სხვ [29, 53].

რა განსაზღვრავს სამედიცინო ნანომასალების დიზაინს?

სამედიცინო ნანომასალები, ძირითადად, შედგებიან მეტალის ატომებისგან, არამეტალური წარმოშობის ატომებისგან და მეტალისა და არამეტალური ატომების ნარევისგან. შესაბამისად, არსებობს მეტალის, ორგანული და ნახევარგამტარი ნანომასალები. მათი ზედაპირი, ძირითადად, დაფარულია პოლიმერებით ან ბიორეკოგნიციული (ამომცნობი) მოლეკულებით. ასეთი დაფარვა აუცილებელია, რათა მაქსიმალურად გაადვილდეს სისხლის ნაკადში ნანომასალების გადაადგილება, გაუმჯობესდეს მათი ბიოშეთავსებადობა და მაქსიმალურად გაიზარდოს ბიოლოგიურ მოლეკულებზე სელექციური მოქმედების უნარი. ყოველი კონკრეტული ნანომასალის ზედაპირის დამუშავება (მისი საჭირო ნივთიერებით დაფარვა), პირველ რიგში, დამოკიდებულია იმ მოლეკულის/მოლეკულების ბუნებაზე, რომელიც მან უნდა „იცნოს“. თავის მხრივ, ნანომასალის ზომა დიდწილად დამოკიდებულია მისი ზედაპირის დამფარავი ნივთიერების/ნივთიერებების

ფიზიკო-ქიმიურ მახასიათებლებზე, რეაქტიული (მომქმედი) ნივთიერების კონცენტრაციაზე და სინთეზირების პროცესის სხვა პირობებზე (მაგალითად, რეაქციის ტემპერატურაზე). ამასთან, ნებისმიერი ნანომასალის ეფექტურობის აუცილებელი პირობაა ზედაპირის ფართობი/მოცულობა მაღალი შეფარდება. ზედაპირის ფართობი გაცილებით დიდი უნდა იყოს, ვიდრე მაკროსკოპული მასალების შემთხვევაში. ნანომასალის ფართო ზედაპირის უპირატესობაა ის, რომ შესაძლებელია მისი დაფარვა მრავალრიცხოვანი, რიგ შემთხვევებში, განსხვავებული ტიპის მოლეკულებით. ნანომასალის ეფექტურობის შემდეგი აუცილებელი პირობაა ზუსტი ცოდნა იმისა, თუ როგორ უნდა მოხდეს მისი სწორი ფუნქციონირება. მაგალითად, საჭიროა თუ არა მისი სამიზნე ქსოვილში (უჯრედში/უჯრედულ ორგანელაში) ინტერნალიზაცია, მიზანთან სპეციფიკური კავშირის დამყარება, ან ხომ არ არის საკმარისი მხოლოდ მასთან მიახლოება. უმნიშვნელოვანესია, აგრეთვე, ნანომასალის ფორმა. ზედაპირსა და მოცულობასთან ერთად, სწორედ ფორმა დიდწილად განაპირობებს მის ბიოგავრცელებას. ამგვარად, არსებობს პირდაპირი კორელაცია, ერთის მხრივ, ნანომასალის ფორმას, ზომას და მოცულობას, მეორე მხრივ კი, მის ინტერნალიზაციასა და/ან ფუნქციონალიზაციას შორის, ანუ, სწორედ ნანომასალის და უჯრედის ზედაპირების ურთიერთდაკავშირების გეომეტრია განაპირობებს, თუ რამდენად გამარტივდება (ან პირიქით, გართულებს) ნანომასალის ფუნქციონირება [26, 27]. მაგალითად, ზოგიერთი ერთგანზომილებიანი, 100 ნმ-ზე ვიწრო ნანოფიბრის ნახევარსიცოცხლე ორგანიზმში ხუთ დღეს აღწევს, ეს პერიოდი გაცილებით აღემატება რიგ ღრუსშემცვლელ ლიპოსომების სიცოცხლის ხანგრძლივობას.

სამედიცინო ნანომასალის ეფექტურობის შემდეგი უმნიშვნელოვანესი პირობაა ნანონაწილაკში კარგოს (ტვირთის) სწორი „მოთავსება“. ნანომასალის *in vivo* მიწოდების შემთხვევაში, აგენტი ნანომასალაში, ძირითადად, ორი გზით თავსდება: (1) ინკორპორირდება ან „იხვევა“ ნანომასალაში, მასთან არაკოვალენტური ურთიერთქმედების შედეგად, (2) უშუალოდ უკავშირდება ნანონაწილაკის მატრიქსს დეგრადაციას დაქვემდებარებადი ან დაუქვემდებარებადი კოვალენტური ბმებით. ნებისმიერ ნანომასალაში კარგად ვლინდება ის ძირითადი პრინციპი, რომელზეც დაფუძნებულია ნანოტექნოლოგია - ყოველი საწყისი მასალის თვისებები (ელექტრული, მაგნიტური, ოპტიკური და სხვ.) იცვლება ნანოდონეზე. ამის მიზეზი

ნანოდონეზე ელექტრონების სპეციფიკური „ქცევაა“: იცვლება მისი საკუთარი მექანიკური მომენტი - სპინი (ბრუნვითი მოძრაობა) და უნარი, გადაადგილდნენ ენერჯის სპეციფიკურ დონეებს შორის (ქვანტური სტრუქტურა). ამრიგად, სწორედ ნანოსტრუქტურის ფიზიკო-ქიმიურ თვისებებთანაა დაკავშირებული, თუ რამდენად ეფექტური იქნება ელექტრონების აღნიშნული მახასიათებლები [67, 29].

ნანომასალების ძირითადი მახასიათებლები

ნანომედიცინაში, საჭიროების შესაბამისად, სხვადასხვა მასალის, აღნაგობის, ფორმის, და ზომის ნანონაწილაკებს იყენებენ. მიკროსკოპული მასალებისგან განსხვავებით, ყოველი ტიპის სამედიცინო ნანომასალისთვის დამახასიათებელია ზედაპირი/მოცულობა განსაკუთრებით მაღალი თანაფარდობა. ამასთანავე, ვინაიდან ყოველი სამედიცინო ნანონაწილაკის ინჟინერია სპეციფიური მოთხოვნის შესაბამისად (მის მიერ შესასრულებელი ფუნქციის გათვალისწინებით) ხდება, ყოველ კონკრეტულ შემთხვევაში მხედველობაში მიიღება ასაშენებელი მასალის უნატიფესი ოპტიკური, ელექტრული, მაგნიტური და/ან ბიოლოგიური თვისებები (ცნობილია, რომ ნანოდონეზე ნებისმიერი მასალის მახასიათებლები იცვლება). აუცილებელია, ასევე, მას ჰქონდეს სწორი ფორმა, ზომა, ქიმიური შემადგენლობა და ზედაპირის რიგი სხვა მახასიათებლები. შესასრულებელი ფუნქციის შესაბამისად, ნანონაწილაკს შეიძლება ჰქონდეს ღრუ (ლიპოსომა, ნანომილი, ნანორობოტი და სხვ.) ან მყარი (ღრუს გარეშე) აღნაგობა (დენდრიმერი და ნანობოჭკო). ნანომასალების სხვადასხვა თვისებები განსაკუთრებით ეფექტურად არის შერწყმული თერაპიული აგენტების და სადიაგნოსტიკო საშუალებების გადასატანად შექმნილ უახლესი ტიპის ლიპოსომებში (კარგად ვლინდება ძველი და ახალი თაობის ლიპოსომების შედარებისას) და სხვა თანამედროვე ნანოკარიერებში, პოლიეთილენით ან სხვა ანალოგიური თვისებების მქონე ნივთიერებებით დაფარულ ნანორობოტებში, სამედიცინო ნანოსენსორებში, უახლეს სადიაგნოსტიკო ნანომოწყობილობებში და სხვ [3, 5]. ასეთი სისტემებით კონტროლირდება, როგორც აგენტების მიზნამდე მაქსიმალურად ზუსტი მიღწევა, ასევე მათი სწორი გამოყოფაც. აგენტის გამოყოფა უნდა მოხდეს ისეთი დოზით, რომელიც ორგანიზმში იმოქმედებს მაქსიმალური დროის განმავლობაში. შესაბამისად, გაზრდილი იქნება წამლის ეფექტურობა. უმწვენილოვანესია ასევე ბიოშეთავსებადობის და ნანოტოქსიურობის საკითხები.

ამასთანავე, განსხვავებული შეიძლება იყოს ორგანიზმში ნანოაგენტების მიწოდების გზები. მაგალითად, უკანასკნელ წლებში ზოგიერთი თერაპიული ნანოაგენტებისთვის შემუშავდა მიწოდების მუკოზური სისტემა - პარენტალური ადმინისტრირების ალტერნატივა - რომელიც, რიგ შემთხვევებში, განსაკუთრებით ეფექტური აღმოჩნდა. განსაკუთრებით ხელსაყრელად არის მიჩნეული კოლოიდური კარიერები, მათ შორის, ლიპოსომები, თუმცა მათი გამოყენების შემთხვევებშიც ვლინდება გარკვეული შეზღუდვები. ზოგიერთი ნანომასალა კლინიკაში უკვე გამოიყენება, მრავალი ნანომასალა პრეკლინიკური კვლევის სტადიაშია. კიდევ უფრო მრავალრიცხოვანია ექსპერიმენტული კვლევები.

ამგვარად, ნანოსამედიცინო საშუალებების შექმნისას, უმნიშვნელოვანესია შემდეგი საკითხები: როგორი თვისებების მატარებელია ესა თუ ის ნანომასალა? როგორია მისი ბიოშეთავსებადობა და პოტენციური ტოქსიურობა? როგორი შეიძლება იყოს მისი ძირითადი კლინიკური გამოყენება? შესაბამისად, აუცილებელია ფუნდამენტური ცოდნა იმისა, თუ როგორია საწყისი მასალის ფიზიკური, ქიმიური და ბიოლოგიური მახასიათებლები და როგორ იცვლებიან ეს მახასიათებლები ნანოდონეზე.

ნანომასალები *in Vivo* კვლევებში. თერაპიული და დიაგნოსტიკური აგენტების მიზნობრივი მიწოდება: ნანომედიცინის მთავარი გამოწვევა თერაპიული და დიაგნოსტიკური აგენტების მიზნობრივი მიწოდება, მათი სწორი მოქმედება და მინიმუმდე დაყვანილი პოტენციური გვერდითი ეფექტებია. საჭირო ადგილზე მიღწევისას, თერაპიულმა აგენტმა სელექციურად (შესაძლებელია, სხვადასხვა მექანიზმებით) უნდა გაანადგუროს ან აღადგინოს დაზიანებული უჯრედები, ამასთანავე, არ იმოქმედოს ან მინიმალურად იმოქმედოს ჯანმრთელ ქსოვილზე. ამგვარად, გათვალისწინებულ უნდა იქნას აგენტის ზუსტი მიწოდების გაკონტროლების უნატიფესი მექანიზმები. ასეთი სტრატეგიის აუცილებელი ელემენტებია, საჭიროების შემთხვევაში, აგენტის უჯრედშიდა კონცენტრაციის გაზრდა და დოზის ტოქსიურობის შემცირება (შესაძლებელი უნდა იყოს როგორც აგენტის ეფექტურობის, ასევე მისი ტოქსიურობის გაკონტროლება). ამასთან, რიგ შემთხვევებში, ორივე ცვლილება ერთდროულად უნდა მოხდეს. აღნიშნული სტრატეგიების საფუძველზე ვითარდება ნანომედიცინის მრავალი მიმართულება: ნანოონკოლოგია, ნანონეფროლოგია, ნანოპროტეზირება, ნანოგენეტიკა,

ნანოენდოკრინოლოგია, ნანონევროლოგია და სხვ. ქვევით აღწერილია ნანომასალების ონკოლოგიასა და ნევროლოგიაში გამოყენების ძირითადი პრინციპები და დახასიათებულია განსაკუთრებით გავრცელებული ნანომასალები.

ნანომასალების გამოყენება ონკოლოგიაში.

ნანონკოლოგიაში ნანომასალებს ძირითადად იყენებენ სიმსივნის უჯრედებზე თერაპიული და დიაგნოსტიკური აგენტების მიზნობრივი მიწოდებისთვის. სისხლის ნაკადში მოხვედრილი, სპეციალურად დამუშავებული ნანომასალები აკუმულირდებიან სიმსივნური უჯრედების ლოკალიზაციის ადგილებში, რასაც ხელს უწყობს სიმსივნის ქსოვილის მაღალი განვლადობა (სიმსივნის ქსოვილის სისხლძარღვების ფორების ზომა დაახლოებით 200 ნმ-ია). აღსანიშნავია, რომ სიმსივნის ქსოვილი ნანოპრეპარატებით გაცილებით უკეთ იტვირთება, ვიდრე ეს იგივე პრეპარატების კონვენციური დიფუზიის შედეგად ხდება [11, 49]. ზოგიერთი მათგანი სიმსივნის ქსოვილში საკმაოდ დიდი ხნის განმავლობაში ჩერდება, რაც მნიშვნელოვნად ზრდის ანტინეოპლაზმური ნივთიერებების ეფექტურობას. თავის მხრივ, ნანომასალის ფართო ზედაპირი ხელს უწყობს თერაპიული აგენტებით მის გაცილებით უკეთ დამუშავებას. ორგანული ნანომასალის შემთხვევაშიც - ერთი ნანონაწილაკის დრუ ან ფორული „გული“ შეიძლება შეიცავდეს წამლის მრავალ ასეულ მოლეკულას, რომელთა გამოყოფა და ფუნქციონირება მხოლოდ მიზნობრივად მოხდება. სიმსივნის ქსოვილში ნანოაგენტის გამოყოფა ხშირად ნანოკარიერის დეგრადაციის შედეგად ხდება (თუმცა არსებობს ანტისიმსივნური ნანოპრეპარატების მოქმედების სხვა მექანიზმებიც). ამასთანავე, უმნიშვნელოვესია ნანონაწილაკის დეგრადაციაზე მკაცრი კონტროლი. ნანომასალის დეგრადაციის ხარისხი დიდწილად დამოკიდებულია მისი დამფარავი პოლიმერის შემადგენლობაზე. როგორც აღინიშნა, სამედიცინო (სამკურნალო და დიაგნოსტიკური) ნანოკარიერების პოლიმერებით დაფარვა აუცილებელია ორგანიზმში მათი სწორი გადაადგილების, „გზის გაწმენდისა“ და სამკურნალო/დიაგნოსტიკური აგენტების „დაცვისთვის“. მიზნობრივი მიწოდებისას, ასევე ითვალისწინებენ (1) ნანომასალის ნახევარ-სიცოცხლეს ნაკადში და (2) ცილების ოფსონიზაციის შესაძლებლობას. დიდწილად სწორედ ოფსონიზაციაზეა დამოკიდებული, თუ რამდენად „სწორად“ მიაღწევს აგენტი მიზანს. აღსანიშნავია, რომ ნანომასალებით სამედიცინო აგენტების მიზნობრივი მიწოდებისას

მაქსიმალურად შემცირებულია ადვერსიული ეფექტი, ვინაიდან არ ხდება მათი არასპეციფიკური შთანთქმა ჯანმრთელი ქსოვილის მიერ.

ერთ-ერთი ანტიისმისივნი ნანოპრეპარატი, რომელიც ამჟამად კლინიკურ ცდებს გადის, 27 ნმ სიდიდის ოქროს ნანონაწილაკი CYT-6091 - აურიმუნია (CytImmune Sciences). აურიმუნი შეიცავს კსრგად ცნობილ ანტიისმისივნი აგენტს - ადამიანის რეკომბინანტურ სიმსივნის ნეკროზულ ფაქტორ α -ს (TNF- α) და PEG-Thiol-ს. მას იყენებენ მეტასტაზური სიმსივნის სამკურნალოდ, იმ შემთხვევებში, თუ პაციენტი კონვენციურ მკურნალობას არ ექვემდებარება. ჰისტოპათოლოგიური კვლევების თანახმად, ის ძირითადად აკუმულირდება სიმსივნის გარშემო, გაცილებით მცირე რაოდენობით კი - ახლომდებარე, არასიმსივნი ქსოვილში. ასეთი ნანოპრეპარატის დადებითი მხარეებია: (1) ტოქსიკური ეფექტი და წამლის არასპეციფიკური აკუმულაცია, რაც ხშირად თან ახლავს TNF α -ს პირდაპირ ინექციას, გაცილებით მცირეა; (2) მნიშვნელოვნად შემცირებულია ის ანთებითი პროცესები, რომლებიც ხშირად ასოცირდებიან ციტოკინების, მათ შორის, TNF α -ს გამოყენებასთან (ანთებითი პროცესები განსაკუთრებით ვლინდება მაშინ, თუ ქსოვილზე, კონვენციური მეთოდით, აღნიშნული პრეპარატის დიდი დოზები მოქმედებს). აღსანიშნავია, ასევე, რომ “ნანო-აურიმუნის” ინტრავენური ინექციის შედეგად, პაციენტები ავლენენ 20-ჯერ გაზრდილ ტოლერანტობას, ვიდრე ეს აღნიშნული ციტოკინის კონვენციური მიწოდების შემთხვევაში ხდება [36].

მეორე ანტიისმისივნი აგენტი - გენექსოლ-PM - კლინიკური შემოწმების მე-4 ფაზაშია. გენექსოლ-PM, 20-50 ნმ-ის მიცელებისგან შედგება (მიცელა - ლათ. mica - კოლოიდური სისტემის უმცირესი ნაწილაკი, შეიცავს გარემომცველ არეში უხსნად, ცენტრალურ ნაწილს - ბირთვს და მასტაბილიზებელ გარსს, რომელშიც აღსორბირებულია იონები და გამხსნელის მოლეკულები). გენექსოლ-PM ნანომიცელას გარსი წარმოდგენილია თვითასამბლირებადი პოლი-(ეთილენგლიკოლი)-პოლი(D,L-ლაქტიდი) კოპოლიმერით. მის შუაგულში პაკლიტაქსელია - ქემოთერაპიული მიტოზური ინჰიბიტორი. კოპოლიმერი ხელს უწყობს პაკლიტაქსელის წყალში ხსნადობას და შესაძლებელს ხდის სიმსივნის ქსოვილში მისი გაცილებით დიდი დოზებით მიწოდებას, ვიდრე ეს კონვენციური მეთოდით ხდება. ასეთი ნანომიცელების ინექცია აპრობირებულია კონვენციურ

მკურნალობას დაუქვემდებარებად 21 პაციენტზე პროგრესირებადი სიმსივნით. დაავადების სტაბილიზაცია მოხდა პაციენტების 42%-ში, ხოლო 14%-ს აღნიშნა პოზიტიური პასუხი (შემცირდა ფილტვების მასა). ორივე ნანოპრეპარატის დიდი დოზების მიმართ პაციენტები მაღალ ტოლერანტობას ავლენენ, ამასთან, მინიმუმამდეა დაყვანილი გვერდითი ეფექტები [36, 28].

ზოგიერთი ნანონაწილაკი გამოიყენება სადიაგნოსტიკოდ, როგორც სენსიტიური კონტრასტული აგენტი, სიმსივნის გამოსახულების მისაღებად. ერთ-ერთი მათგანი სუპერპარამაგნიტური რკინის ოქსიდის ნანონაწილაკია (SPION). მაგნიტური რეზონანსის დიაგნოსტიკურ კვლევებში SPION-ის გამოყენებისას, ქსოვილი, რომელშიც SPION-ი აკუმულირდება, მკვეთრად განსხვავდება იმ ქსოვილისგან, სადაც ასეთი აკუმულაცია არ აღინიშნება. ასეთი კონტრასტის მიზეზი პროტონების პრეცესიის სიხშირეში არსებული განსხვავებაა. კიდევ ერთ კვლევაში პროსტატას სიმსივნის მქონე პაციენტებში ლიმფურ კვანძებში შესაძლო მეტასტაზების გამოვლენის მიზნით, გამოყენებული იქნა დექსტრან-დაფარული SPION. დექსტრანით დაფარვის შედეგად, იზრდება ნანონაწილაკების ცირკულაციის დრო; ამასთანავე, უმცირესი ზომების გამო, ისინი ადვილად გადიან ლიმფურ ძარღვებში, და აღწევენ ლიმფურ კვანძებს. სადაც შთაინთქმებიან რეზიდენტული მაკროფაგების მიერ [21]. მაგნიტური რეზონანსით მეტასტაზური სიმსივნის გამოვლენის მიზნით SPION-ის გამოყენებისას, კონვენციურ მაგნიტურ რეზონანსთან შედარებით, მნიშვნელოვნად იზრდება დიაგნოსტიკური მგრძობელობა (შესაბამისად, 90,5% და 35,4%) და სპეციფიკურობა (შესაბამისად, 97,4% და 90,4%). მეორე კვლევაში SPION ინექცია მოხდა სტაბილური სიმსივნის მქონე პაციენტებში. სიმსივნურ ქსოვილში ის თითქმის 24 საათის განმავლობაში რჩებოდა. შედარებისთვის, გადოლინიუმ-ქელატის კონტრასტული აგენტი აღნიშნულ ქსოვილში კარგად ვლინდება ინექციიდან მხოლოდ ერთი საათის განმავლობაში. ასეთ განსხვავების მიზეზია ის, რომ ნანოზომის ნაწილაკს სიმსივნის უჯრედი ადვილად შთანთქავს, ამასთანავე, მისი დიფუზია ძალიან ნელა ხდება, ამიტომ, შესაძლებელია სიმსივნის ქსოვილზე საკმაოდ ხანგრძლივი დაკვირვება. მაგნიტურ ნანონაწილაკებს ასევე იყენებენ სხვა სახის ჰიპერპლაზიების და აღენომას, კერძოდ, ფილტვის აღენოკარცინომას

გამოსავლენადაც. ამ შემთხვევაში რეტკულოენდოთელური სისტემის ფუნქცია შემცირებულია, რაც აფექტირებს არასპეციფიურ ფაგოციტურ შთანთქმას [51].

თავის ტვინი - ნანონაწილაკების სამიზნე. ნანონაწილაკების გამოყენება თავის ტვინის დაზიანებების სამკურნალოდ შედარებით გვიან დაიწყო. ამის მიზეზი ჰემატოენცეფალური ბარიერის (ენდოთელური ინტერფეისი განსაკუთრებით მჭიდრო (tight-junction) უჯრედშორისი კავშირებით) არსებობაა. მისი აღნაგობა ხელს არ უწყობს აღნიშნულ სისტემაში მრავალი ნივთიერების შეღწევას. ამასთანავე, უკანასკნელ წლებში შემუშავებულ რიგ ნანოკარიერებს შესწევთ უნარი, გადალახონ აღნიშნული ბარიერი და „გადაიტანონ“ თავის ტვინში რიგი სამკურნალო და სხვა საჭირო ნანოაგენტები [17, 18]. ჰემატო-ენცეფალური ბარიერის გასწვრივ ნანონაწილაკების გადაადგილების მექანიზმი სხვა ბიოლოგიურ სისტემებში ნანოკარიერების მოქმედების მექანიზმების მსგავსია. განსაკუთრებით ხშირია პასიური დიფუზია, რაც გამოვლინდება იმ შემთხვევაში, თუ ნანოპრეპარატი იხსნება ცერებროვასკულარული ენდოთელური უჯრედების ლიპიდურ მემბრანაში და ასეთი გზით მიაღწევს თავის ტვინს. პასიური დიფუზია დამოკიდებულია წამლის (ა) ლიპოფილობაზე, (ბ) დამუხტვაზე, (გ) კონცენტრაციის გრადიენტზე (დ) მოლეკულურ წონაზე, (ე) სამიზნე ცილებთან დაკავშირებაზე. ჰემატოენცეფალური ბარიერის გასწვრივ წამლების გადატანის კიდევ ერთი საშუალება სოლიდური (მყარი) ლიპიდური ნანონაწილაკების გამოყენებაა. ასეთ ნაწილაკებში შესაძლებელია რიგი ბიოაქტიური მოლეკულების, მაგალითად, „antisense“ ოლიგონუკლეოტიდების ატვირთვა, სხვადასხვა ცერებრალური დაავადებების მკურნალობის მიზნით [31, 32].

სამედიცინო ნანოსტრუქტურები

ლიპოსომები. წყლის და ფოსფოლიპიდების ნარევიში თვითასამბლირებადი, რამოდენიმე ნანომეტრის დიამეტრის მქონე, დახურული სტრუქტურებია. მათი აღნაგობის და ფუნქციის დახვეწა მუდმივად მიმდინარეობს. ლიპოსომების საშუალებით შესაძლებელია უჯრედულ და უჯრედშიდა მემბრანებზე ვიტამინების, ჰორმონების, ანტიბიოტიკების და სხვა აგენტების მიზნობრივი მოქმედება. ლიპოსომების ეფექტურობა უკავშირდება შემდეგ ფაქტორებს: (ა) ქიმიური შემადგენლობით, ლიპოსომები უჯრედების ბუნებრივი მემბრანების მსგავსია, (ბ) ლიპოსომები უნივერსალურია - მათი საშუალებით შესაძლებელია სამედიცინო ქიმიური პრეპარატების ფართო სპექტრის გადატანა, (გ) ლიპოსომები არ იწვევენ

ალერგიულ რეაქციებს. ლიპოსომების საერთო მახასიათებელი ამფიფილური მოლეკულებია ჰიდროფობური და ჰიდროფილური ჯგუფებით. თანამედროვე ლიპოსომებში ატვირთული წამლები მაქსიმალურად დაცულია გარემოს უარყოფითი გავლენისგან. ასეთია, მაგალითად, ლიპიდ/ქიტოზანის ნანონაწილაკების (L/CS-NP) კომპლექსში ინკაფსულირებული აგენტები, რომლებსაც ნანომედიცინაში სხვადასხვა მიზნით, მათ შორის, ეგზოგენური დნმ-ის გადაცემისთვის იყენებენ [55]. ლიპოსომასთან დაკავშირებული კიდევ ერთი აგენტი - WHI-P131 - მაღალეფექტურია მკვერდის სიმსივნის სამკურნალოდ: WHI-P131 ნაკლებად ტოქსიურია და გააჩნია გაუმჯობესებული ფარმაკოკინეტიკა; ამასთანავე, გამარტივებულია მისი მიწოდება უჯრედში.

დენდრიმერები -სინთეზური, დატოტილი პოლიმერებია. დენდრიმერს გააჩნია ერთი სასტარტო ატომი, მაგალითად, ნიტროგენი. რიგი ქიმიური რეაქციების შედეგად, მას უკავშირებენ ნახშირბადს და სხვა ელემენტებს. დენდრიმერის ყოველი ტერმინუსი რეაქტიულ ფუნქციურ ჯგუფებს შეიცავს, ამიტომ ის ადვილად იერთებს დამატებით მონომერებს. შედეგად, იზრდება დენდრიმერის ზომა. დენდრიმერის ფუნქცია მნიშვნელოვნად სწორედ მის ზომას, ფორმას და პოლარობას უკავშირდება [61, 80]. დენდრიმერის სპეციფიური, დატოტოვილი აღნაგობა კარგად ესადაგება წამლის მიზნობრივ მიწოდებას, ზოგიერთ შემთხვევებში კი, ერთსა და იგივე დენდრიმერს შეუძლია დაზიანებული უბნის (უჯრედების) პოვნა და მასზე (მათზე) ზემოქმედება. მაგალითად, სიმსივნის შემთხვევაში დენდრიმერის ერთი ტოტი შეიძლება დამუშავებული იყოს სიმსივნის ამომცნობი მოლეკულით (მაგალითად ფოლიუმის მჟავით, ვინაიდან სიმსივნის უჯრედებზე ფოლიუმის მჟავას მრავალი რეცეპტორია), მეზობელი კი - სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატით. დენდრიმერით შესაძლებელია გარკვეული რეცეპტორის სპეციფიურ უბნებზე ზემოქმედებაც [25,26]. შედარებით ხშირად იყენებენ პოლიამიდოამინის დენდრიმერებს.

დენდრიმერების კიდევ ერთი ტიპი დაკავშირებულია აგენტებთან, რომელთა აქტივობა მიმართულია სქესობრივი გზით გადამცემი დაავადებების პრევენციაზე (NCT00370357, NCT00442910, NCT00740584). კერძოდ, ითრგუნება პოტენციური ან აქტიური ბიოლოგიური კავშირები, რომლებიც შეიძლება ჩამოყალიბდეს ან უკვე ჩამოყალიბდა პათოგენსა და მასპინძელს შორის. ასეთი დენდრიმერები გამოიყენეს

მაკაკას მოდელზე, HIV ვირუსის გადატანის პრევენციის მიზნით. დენდრიმერის ზომაზე და ზედაპირის ქიმიურ დამუშავებაზე დამოკიდებულებით, ირთვებოდნენ სხვადასხვა მექანიზმები. მაგალითად, დენდრიმერები, რომელთა ზედაპირი დაფარულია ბენზენ დიკარბოქსილატით, უკავშირდებიან ვირუსის კასპიდს და ახდენენ აღნიშნული ვირუსის უჯრედში შესვლის ინჰიბირებას. ამისგან განსხვავებით დენდრიმერები, რომელთა ზედაპირზე ნაფტალენ დისულფონატია, შედიან რა უჯრედში, სავარაუდოდ, აინჰიბირებენ რევერს-ტრანსკრიპტაზას და ინტეგრაზას აქტივობებს - ენზიმების, რომლებიც მონაწილეობენ HIV რნმ-ის ტრანსლაციაში და მასპინძლის დნმ-ში მის ინტეგრირებაში. შესაძლებელია, რომ დენდრიმერების ზომა მიმიცირებდეს ლიგანდს (მათი მულტივალენტობა აძლიერებს კავშირს ბიოლოგიურ მიზანთან). ორივე დენდრიმერის გამოყენებისას, მიიღება გამოხატული დადებითი ეფექტი: ვირუსის ნორმალური ფუნქცია ირღვევა და ერთი მაკაკადან მეორე მაკაკაში მისი „სწორი“ გადასვლა ვერ ხერხდება [48].

ოქროს ნანონაწილაკები, სოლიდური მეტალის სტრუქტურები, მნიშვნელოვან კონკურენციას უწევენ დიაგნოსტიკის და ორგანიზმისთვის წამლების ტრადიციულ მიწოდების მეთოდებს [47, 71]. ოქროს ნანონაწილაკების ასეთი პოპულარობა, პირველ რიგში, უკავშირდება მათ არეაქტიულ (ინერტულ) ბუნებას და სინათლისა და ჰაერის მიმართ, სპეციფიურ მგრძნობელობას. ამიტომ, ორგანიზმში შეყვანამდე, მათ ზედაპირს ამუშავებენ დამცველი მოლეკულებით, მაგალითად, გოგირდის ნაერთით. შესაძლებელია, აგრეთვე, მათიკონვენციური დაფარვა წამლების მოლეკულებით, ცილებით და ოლიგონუკლეოტიდებით. წამლებისა და გენებისთვის ოქროს ნანონაწილაკები არატოქსიურ კარიერებს წარმოადგენენ [24, 77]. მათ შეუძლიათ რადიოსიხშირის გარდაქმნა, რის გამოც, რიგ შემთხვევებში, ისინი ქვანტური წერტილების ფუნქციას ასრულებენ. თავის მხრივ, ქვანტურ წერტილებს, დიაგნოსტიკის გარდა, იყენებენ სიმსივნის უჯრედების გასანადგურებლად (ნანოდონეზე სიმსივნის უჯრედების განადგურება სხვადასხვა მექანიზმით ხდება. მაგალითად, შესაძლებელია აპოპტოზის გამოწვევა, უჯრედების აალება და სხვ.). ყველა ოქროს ნანონაწილაკს, ძირითადად, განსაკუთრებით დაბალი ტოქსიურობა (მეტალის ინერტული ბუნებიდან გამომდინარე), ფართო ზედაპირი, და გამოხატული სტაბილობა ახასიათებს. ასეთი მახასიათებლების გამო, წამლების მიზნობრივი

მიწოდების ახალი სტრატეგიების შემუშავებისას, ოქროს ნანონაწილაკებს განსაკუთრებულ უპირატესობას ანიჭებენ.

ოქროს ნანონაწილაკების კერძო მაგალითია ოქროს თხელი შრით დაფარული, სილიკას (კვარცის) ნანონიჟარა. მას იყენებენ წამლების მიზნობრივი გადაცემისთვის და მოლეკულური იმეჯინგისთვის, მათ შორის, თავის ტვინის და ხორხის სიმსივნის გამოსავლენად [63]. კერძოდ, ნანონიჟარა მიზნობრივად ინეცირდება სიმსივნის ქსოვილში, შემდეგ კი, ხდება მასზე ზემოქმედება 700-800 ნმ სხივით, რაც იწვევს ელექტრონების აგზნებას და მათ ურთიერთქმედებას გარემომცველი წყლის მოლეკულებთან. შედეგად, გამოიყოფა ლოკალური სითბო, რაც განაპირობებს უჯრედის სიკვდილს. ოპტიკურ აგზნებაზე საპასუხოდ, სითბოს ასევე გამოჰყოფენ ტოტის (rod) ფორმის ოქროს ნანონაწილაკები და ნახშირბადის ნანომილები, თუმცა ამჟამას მათი აპრობირება მხოლოდ თავის მოდელებზე ხდება.

ოქროს ნანონაწილაკებს ასევე იყენებენ გენომის დეტექციისთვის [25, 54]. ასეთ შემთხვევებში არ არის საჭირო პოლიმერაზა-ჯაჭვური რეაქციის (PCR) ამპლიფიკაცია, ამასთანავე, მგრძნობელობა იგივეა, რაც PCR-დაფუძნებული ანალიზის დროს. აშშ ფედერალური ბიუროს ნებართვით, ნაწილაკებს იყენებენ წამლების მგრძნობელობის და გენეტიკური მუტაციების გამოსავლენად. ასეთი მიდგომის დადებითი მხარეებია: (1) შესაძლებელია მრავალი მარკერის მაღალი მგრძნობელობით (95%) დეტექცია; (2) დეტექცია შესაძლებელია დაბალ ზღურბლზეც (10–18 M) (აღსანიშნავია, რომ მიკროჩიპში კონვენციური ფლოუორესცენტული პრობების გამოყენება ხშირად პრობლემურია: სინათლეზე ექსპოზიციის შედეგად, სიგნალი იკარგება).

ნანომილები: ნანომედიცინაში მრავალ, სხვადასხვა ტიპის ნანომილების იყენებენ (ზოგიერთი დენდრიმერი და ოქროს ნანონაწილაკი ასევე ნანომილებს განეკუთვნებიან). განსაკუთრებულ მნიშვნელობას ნახშირბადის (კარბონის) და სილიკონის ნანომილებს და ფულერენებს ანიჭებენ. ნანომილების დახვეწა მრავალი დაავადების დიაგნოსტიკასა და მკურნალობისთვის რევოლუციური აღმოჩნდა. ნანომილების საშუალებით, აგენტების მიზნობრივი მიწოდება უჯრედების მხოლოდ ერთ, მცირე ჯგუფშია შესაძლებელი, ამასთან, მაქსიმალურად შემცირებულია ტოქსიურობა, მაღალია ბიოშეთავსებადობა და ბიოდეგრადაციის უნარი. სპეციფიკური ფორმის, აღნაგობის და ზომის გამო, ნანომილები წყლიან გარემოში

ნანოაგრეგატების შექმნის ტენდენციას ავლენენ. შესაბამისად, რთულდება მათი „ქცევა“ სითხეში. რიგ შემთხვევებში, ასეთი შეზღუდვის გადალახვა შესაძლებელია სპრეის ტიპის „მშრალი ფხვნილების“ ან სპეციალური ნანოგელების გამოყენებით [56]. ასეთივე გზით შესაძლებელია ნანომილების დაცვა მუკოცილიარული და ფაგოციტური გავლენებისგან. ფულერენების და კარბონის მილების მთავარი სტრუქტურული მახასიათებელი ნახშირბადი-ნახშირბადის ბმებია. კარგად ცნობილია მათი ურთიერთქმედება სხვადასხვა ბიოლოგიურ სისტემებთან. ფულერენების და კარბონის ნანომილების სტრუქტურის და ფუნქციის დახვეწა მუდმივად მიმდინარეობს.

ნახშირბადის ნანომილები. კარბონის ნანომილები ნახშირბადის ალოტროპებია. მთავარი მახასიათებელი სირძე-დიამეტრის შეფარდებაა, რომელიც 1,000,000-ს აღემატება. ცილინდრული ფორმის ნახშირბადის მოლეკულები ავლენენ უნიკალურ თვისებებს, რომლებსაც ნანოტექნოლოგიებში აქტიურად იყენებენ. ამასთანავე, რიგი მახასიათებლების გამო (სპეციფიური ზედაპირი, რიგიდობა, ძალა, ელასტიურობა და სხვ.), მათ ფართოდ იყენებენ ფარმაციაში. წამლების მიწოდებისას, მათ ხშირად პრიორიტეტს ანიჭებენ, რასაც, პირველ რიგში, მათი თითქმის უვნებელი (ინერტული) ბუნება განაპირობებს, სხვა დადებითი თვისებები მათი მაღალი ბიოშეღწევადობა/ბიოგავრცელება, მინიმალური ტოქსიურობა და ქიმიური/ენზიმური დეგრადაციის მიმართ მაღალი სტაბილობაა. განსაკუთრებით იმედისმომცემია ნახშირბადის ნანომილების გამოყენება ნანონკოლოგიაში. ექსპერიმენტულ კვლევებში მათ ფართოდ იყენებენ ანტიისივნიური ნანოპრეპარატების ეფექტურობის შესამოწმებლად და ვაქცინების სუბსტრატად [7, 15], უჯრედის მემბრანას ისინი მარტივად გადიან. ნახშირბადის ნანომილების ფუნქციონალიზაციას განაპირობებს მათი დაკავშირება რიგ ბიომოლეკულასთან - ლიპიდებთან, ცილებთან, ბიოტინებთან და სხვ. შედეგად, მარტივდება ნანომილების დისპერსია და ფიზიოლოგიურ გარემოში მათი მანიპულირება.

ნახშირბადის ნანომილებს წარმატებით იყენებენ ნანოპროტეზირებაშიც, რეგენერაციის დროს, აქსონური კავშირების გაუმჯობესების მიზნით. ვირთავებზე ჩატარებულ ერთ-ერთ კვლევაში, დაზიანებულ ქერქულ ნეირონში, ნახშირბადის ნანომილებით შეჰყავდათ ნანოჰიდროქსიაპატატი. ატომურ-ძალოვანი მიკროსკოპის, X-ray დიფრაქტომეტრის და იმუნოციტოქიმიური და „პეტჩ-

კლამპის“ მეთოდებით ნაჩვენები იქნა აქსონური მიგრაციის საგრძნობი გაუმჯობესება [14]. ამასთანავე, არ გამოვლინდა ნანოტოქსიურობა. თავის მხრივ, ნანოჰიდროქსიაპატატის დონის ზრდა ასოცირდებოდა ნეტრინ 1-ის “down”-რეგულაციასთან. შესაბამისად, დაუშვებს, რომ ნერვული რეგენერაციის დროს, ნანოჰიდროქსიაპატიტი აქსონის ე.წ. „გიდობას“ ნეტრინ 1 მედიტირებული გზით იწვევს [41].

ფულერენები. ტიპიურფულერენებს მრავალწახნაგას ფორმა აქვთ. ფულერენის სახელწოდება ასახავს მის შემადგენლობაში შემავალი ატომების რაოდენობას. მაგალითად, განსაკუთრებით ცნობილი ფულერენი C60-ს, 60 ნახშირბადის ატომისგან შედგება. მას ხშირად იყენებენ ორგანიზმში ნეიროპროტექტორული აგენტების, HIV-1 პროტეაზას ინჰიბიტორის, ფოტოსენსიტიზერების (ფოტოდინამიური თერაპიისთვის), მაგნიტური რეზონანსის კონტრასტული აგენტების და რადიოფარმაცევტული საშუალებების მიზნობრივი მიწოდებისთვის [38, 52]. უახლეს კვლევებში ფულერენები გამოიყენეს აეროზოლ-დაფუძნებულ ქემოთერაპიაში - ფილტვის და მკერდის სიმსივნის სამკურნალოდ. მაგალითად, ერთ-ერთი, განსაკუთრებით აქტიური ანტისიმსივნური პრეპარატი ტაქსოლ RTM (პაკლიტაქსელი), ფილტვის სიმსივნის და სწორი ნაწლავის კარცინომის მკურნალობისას ავლენს გამორჩეულად მაღალ პოტენციას, თუ მისი მიწოდება ლიპოსომა-აეროზოლის მეთოდის გამოყენებით ან ნახშირბადის ნანომილის საშუალებით ხდება [79, 70]. კარბონის ნანომილი ასევე გამოიყენეს ადენომას - ეპითელიუმის კეთილთვისებიანი სიმსივნის გამოსავლენად. ამ დაავადების დროს, რეტიკულოენდოთელური სისტემის ფუნქცია შემცირებულია; შესაბამისად, აფექტირდება არასპეციფიური ფაგოციტური შთანთქმა [41].

სილიკონის ნანომილები. ნანომედიცინის თვალსაზრისით, მიმზიდველია ასევე სილიკონის ნანომილები, რომელთა სპეციფიკური თვისებები - მყარი მეზოფორული სტრუქტურა, ფართო ზედაპირი, მაღალმოწესრიგებული ფორული აღნაგობა (ფორების ზომა და ფართობი აწყობა-დამოკიდებულია), სტაბილობა წყლიან გარემოში და მაღალი ბიოშეთავსებობა - შესაძლებელს ჰქმნის მათ შედარებით მარტივ აწყობას (აგენტის ჩატვირთვის ჩათვლით) და სპეციფიკურ (მიზნის შესაბამის) ფუნქციონალიზაციას [8, 65]. კონტროლს ექვემდებარება

წამლების მიზნობრივი გამოყოფაც. ასეთი ნაწილობრივი საშუალო დიამეტრი 80 ნმ-ს არ აღემატება [65].

უჯრედული და უჯრედშიდა სამიზნეები. წამლების მიზნობრივ გადატანაში იგულისხმება თერაპიული აგენტების მიწოდება მხოლოდ საჭირო ქსოვილში, უჯრედში/უჯრედებში, მათ სპეციფიურ დანაყოფში/დანაყოფებში ან ორგანოებშიც კი. აგენტი შეიძლება იყოს მცირე მოლეკულური წონის წამალი ან მაკრომოლეკულა - მაგ. ცილა ან დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა (დნმ). ნაწილობრივი საშუალებები სამიზნე უჯრედს სხვადასხვა გზით აღწევენ, მაგალითად, მარტივი დიფუზიით ან უფრო რთული უჯრედული მანქანის ჩართვით. განსაკუთრებით გავრცელებულია ენდოციტოზი. ის მოიცავს სითხის პინოციტოზის ფაზას, კლატრინ-დაფარულ „pit“ ენდოციტოზს, კავეოლას, მაკროპინოციტოზს, და ფაგოციტოზს. ენდოციტოზის ყველა პროცესი ენერგია-დამოკიდებულია. ამგვარად, ნაწილობრივ მაინც არის მისი შეზღუდვა შესაძლებელი დაბალი ტემპერატურით ან უჯრედული ატფ-ს შემცირებით/ამოფიტვით, რასაც იწვევენ მეტაბოლური ინჰიბიტორები, მაგალითად, ნატრიუმის აზიდი (აინჰიბირებს ოქსიდაციურ ფოსფორილაციას) ან 2-დეოქსიგლუკოზა (აინჰიბირებს გლიკოლიზს). წამლის უჯრედშიდა მიწოდება შესაძლებელია ასოცირდებოდეს ენდო-ლიზოსომურ აქტივობასთან. კერძოდ, მაღალ ინტრაცელულარულ ეფექტს იწვევს ენდოციტოზს დაქვემდებარებადი ნანოკარიერების - ლიპოსომების და რიგი სხვა ნანომასალების გამოყენება: ამ შემთხვევებში მიმდინარეობს ბაქტერიული ან ანტიპარაზიტული აგენტების ლიზოსომებში და ფაგოლიზოსომებში შეღწევის და გადამუშავების პროცესი. რიგი წამლები, მაგალითად, სტეროიდების რეცეპტორებზე მომქმედი პრეპარატები, ინკორპორირდებიან უშუალოდ უჯრედის ციტოპლაზმაში (გამომდინარე იქიდან, რომ სტეროიდების რეცეპტორები, ძირითადად, ციტოპლაზმაშია). უმნიშვნელოვანესია, ასევე, წამლის დაკავშირება რეცეპტორებზე ან რეცეპტორების უშუალო სიახლოვეს [66]. ასეთ შემთხვევებში პოზიტიური ეფექტი განსაკუთრებით გამოხატულია, ხოლო გვერდითი ეფექტები მინიმალური. თავის მხრივ, გენების მიწოდების რიგი კარიერები, რომლებიც, სპეციალური დამუშავების გამო, „გადაურჩებიან“ ენდო-ლიზოსომურ კომპარტამენტს, უჯრედში მოქმედებენ, როგორც მაღალფუნქციური ტრანსფექციური აგენტები, ვირუსები და პეპტიდური ტოქსინები [2, 13]. ენდოსომური მემბრანას გადასალახავად ხშირად იყენებენ

ფუზოგენურ პეპტიდებს. ანალოგიურად, არავირუსული ვექტორები, როგორცაა კათიონური ლიპიდები და პოლიკათიონები, იცავენ დნმ-ს იმით, რომ „ანელებენ“ დნმ-ის ტრანსფერს ენდოსომებიდან ლიზოსომებში; რიგ შემთხვევებში, დესტაბილიზირდება ენდო-ლიზოსომური მემბრანაც.

უჯრედში მიზნობრივი მოქმედების უმნიშვნელოვანესი სამიზნე **მიტოქონდრიებია**. მათ ძირითადად მიეწოდებათ ანტიოქსიდანტური მოლეკულები. ასეთი მოლეკულებით ხდება ლიპიდების, ცილების, დნმ-ის და მრავალი რესპირატორული ცილების არასპეციფიური დაზიანებების გამომწვევი ოქსიდაციური დარღვევების პრევენცია. ოქსიდაციური დარღვევების მიმართ განსაკუთრებულ მგრძობელობას ავლენს რკინა-გოგირდის ცილები, რაც ოქსიდაციური ფოსფორილაციის ეფექტურობის მკვეთრ შემცირებაში ვლინდება. მიტოქონდრიების ოქსიდაციური ცვლილებები მრავალი დაავადებების, მათ შორის, იშემია-რეპერფუზიის და ნეიროდეგენერაციული დარღვევების თანმხლებია. ასეთ პათოლოგიებზე გამოხატულ პოზიტურ ეფექტს ახდენს ანტიოქსიდანტური მოლეკულების მიტოქონდრიებისთვის მიწოდება [73].

მიზნობრივი მოქმედება უჯრედში, ასევე, ბირთვზეც ხდება [31]. აქტიური კვლევის საგანია, თუ რამდენად წარმატებულია რიგი მაკრომოლეკულების მიერ აგენტების ასეთი გადაცემა. უმნიშვნელოვანესი პროცესი დნმ-ის პლაზმიდის მიწოდებაა [19, 46]. ამასთანავე, რიგი აგენტები, მაგალითად, ტრიქოსტატინი A, რომელიც აინჰიბირებს ტრანსკრიფციული ფაქტორის NF-κB-ს ბირთვულ ექსპორტს, მაღალ ანტი-სიმსივნურ პოტენციალს ავლენენ.

ნანომასალები და გენების გადაცემა. ნანონაწილაკებით მედიტირებული გენების გადამცემი სისტემები გენური ნანომედიცინის უმნიშვნელოვანესი განხრავია. განსაკუთრებული პროგრესია დნმ-ის და ნანონაწილაკის დაკავშირებაში და ასეთი დნმ-ის ქცევის გაკონტროლებაში [72]. არავირუსულ გენურ მიწოდებას ახდენენ, ასევე, პოლიეთილენიმიწით (PEI) დაფარული მაგნიტური ნანონაწილაკების, ოქროს ან სხვა ძვირფასი მეტალის ფუნქციური ნანოსისტემების მეშვეობით [50, 81]. გენის შეღწევა მასპინძელ უჯრედში, გენის ვირუსული მიწოდების, ნუკლეოციდური ელექტროპორაციის და ნუკლეინის მჟავების ტრანსფექციის გზით ხდება [72, 81]. გენების მიწოდების ვირუსული ვექტორის მეთოდი ერთ-ერთი განსაკუთრებით ეფექტურია, მაგრამ ამ გზით ასევე შესაძლებელია მასპინძელ გენომში ვირუსული

ვექტორის ნუკლეინის მჟავას სექვენსების ჩართვა (viral vector nucleic acid sequence). ეს კი შეიძლება არასასურველი ეფექტის, მაგალითად, გენის „არასწორი“ ექსპრესიის მიზეზი გახდეს. ალტერნატიული მეთოდია მაგნეტოტრანსფექცია. კერძოდ, რკინის ოქსიდზე დაფუძნებული, უახლესი მაგნიტური ნანონაწილაკების ტრანსფექციური ეფექტი მაღალია, ხოლო ციტოტოქსიურობა მინიმალური (უჯრედში არ ვლინდება ტოქსიურობის, მაგ. აპოპტოზის, ხილული ნიშნები). ამიტომ დნმ-ის მიზნობრივ მიწოდებაში მათ განსაკუთრებულ პრიორიტეტს ანიჭებენ [4, 58]. აღსანიშნავია რიგი უახლესი *in vivo* და *in vitro* კვლევები, რომლებშიც არავირუსული დნმ-ის ტრანსფერს ბიოდეგრადაციას დაქვემდებარებადი პოლიმერული ნანონაწილაკების საშუალებით, ავთვისებიანი გლიომას სამკურნალოდ იყენებენ [19].

ნანოტოქსიურობა. ნანომედიცინის უმნიშვნელოვანესი მიმართულება სამედიცინო ნანომასალების ტოქსიურობასთან დაკავშირებული საკითხებია [5, 22]. უდავოა, რომ მძიმე მეტალების ზოგიერთ კომპოზიციებს და ნანომასალების რიგ, შესაძლოა, ჯერ კიდევ უცნობ ფიზიკურ მახასიათებლებს ცოცხალ ქსოვილში/უჯრედში უნიკალური ტოქსიური პასუხის გამოწვევა შეუძლიათ. ზოგიერთი ნანონაწილაკის გამოყენებისას, ნანოტოქსიურობა გამოვლინდა როგორც *in vivo*, ასევე *in vitro* დონეზე. მაგალითად, აღწერილია: (ა) კადმიუმის სელენიდის ქვანტური წერტილების ადვერსიული ეფექტი (კადმიუმის ტოქსიურობა), ნეგატიური ცვლილებები ახლადიზოლირებული ჰეპატოციტების ფუნქციაში, სიცოცხლისუნარიანობაში, მორფოლოგიაში [60, 40], (ბ) მდებარე თავგებში ზოგიერთი ნახშირბადის ნანომილის ინეცირების შედეგად განვითარდა ასბესტის ტიპის ანთება და გრანულომა [20], (გ) მაგნიტური ნანონაწილაკების თერმული აბლაციის მიზნით გამოყენების შემთხვევაში, აღინიშნა მათი „შეკავება“ საშარდე ტრაქტში (განსაკუთრებით ეს შარდსადენი მილის პრობლემების მქონე ინდივიდებს ეხება).

გასათვალისწინებელია ასევე რიგი პროცესები, რომლებიც ნანონაწილაკების ცოცხალ ქსოვილში/უჯრედში შეღწევასა და/ან „სამიზნისკენ“ გადაადგილებასთან ასოცირდებიან. ამჟამად არ არის ცნობილი (ამა თუ იმ ნანომასალით გამოწვეული) ადამიანის ტოქსიური პასუხის კონკრეტული ნიშნები, თუმცა ექსპერიმენტული მონაცემებით დადასტურებულია, რომ რიგი ნანოაგენტების დიდი დოზები იწვევენ მკურნალობასთან დაკავშირებულ დარღვევებს (რევერსიულ ტოქსიურობას) თირკმელში, ღვიძლში ან ელენთაში [35, 20]. ამასთანავე, გაცილებით მეტია

კვლევები, სადაც ასეთი ტოქსიურობა არ აღინიშნა (რინალური და ჰეპატური მარკერების გამოყენებით). ნანოტოქსიურობასთან დაკავშირებული საკითხების შესწავლა მუდმივად მიმდინარეობს. ამასთან, სულ უფრო იხვეწება მიდგომები და მეთოდები.

ნანომედიცინის პერსპექტივები უსაზღვროა. სწორედ მის განვითარებასთან არის დაკავშირებული კაცობრიობის უდიდესი იმედები.