

## НАНОТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники,  
Минск, Республика Беларусь

Жидкина Н. В., Вербицкая М. С.

Позняк А. А. – канд. физ.-мат. наук, доцент

В настоящее время исследователи во всем мире отмечают, что многие фундаментальные задачи, стоящие перед медицинской и фармацевтической наукой, могут быть решены с помощью нанотехнологии – стремительно развивающегося междисциплинарного научного направления [1]. На сегодняшний день нанотехнологию можно охарактеризовать как междисциплинарную область фундаментальной и прикладной науки и техники, представляющую собой совокупность теоретического обоснования, приемов и методов, применяемых при изучении, проектировании, производстве и использовании наноструктур, устройств и систем, включающих целенаправленный контроль и модификацию формы, размера, взаимодействия и интеграции составляющих их наномасштабных элементов (около 1 – 100 нм) для получения объектов с новыми химическими, физическими, биологическими свойствами. Разработки в области бионанотехнологий, в частности медицинских приложений, привели к возникновению новой отрасли – наномедицины.

### Введение

В области медицины возможности нанотехнологий нацелены на управление с помощью наноматериалов и наночастиц физическими, химическими и биологическими процессами, протекающих в живых организмах на молекулярном уровне. В настоящее время на основе нанотехнологий разрабатываются наноустройства, способные выполнять операции от диагностики и мониторинга до уничтожения микробов болезнетворного характера, восстановления поврежденных органов, снабжения организма необходимыми веществами и т. д. Нанобиотехнологии в медицине развиваются в следующих направлениях: нанодиагностикумы на основе молекулярных детекторов и биосенсоров и флуоресцентных наночастиц; нанопоровые секвенаторы индивидуальных геномов; наночастицы как контейнеры для доставки лекарств и вакцин; наночастицы как лекарства; синтетические геномы в качестве саморазмножающихся систем; нанобиоинженерия – репарация органов и тканей наноматериалами; нанороботы для медицины – устройства, разыскивающие очаги поражения тканей и устраняющие их, и наноустройства, имитирующие функции различных клеток (например, эритроцитов) [2].

### Наночастицы как лекарства

Системы доставки биологически активных веществ. Один из наиболее простых и эффективных способов

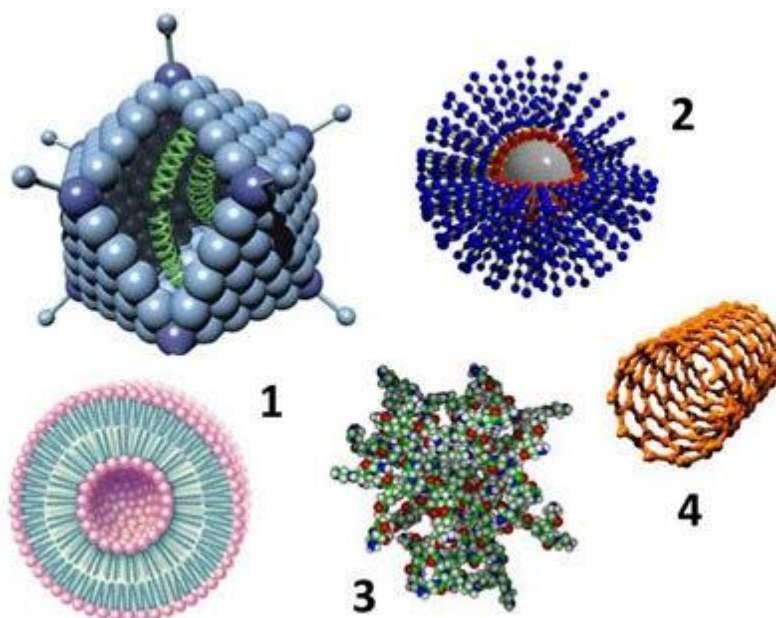


Рис. 1 – Наночастицы, используемые для доставки терапевтических молекул

доставки молекул лекарства в организм человека, является через кожу. Именно из-за своей простоты, пока не существует теоретических запретов на доставку таким образом большинства из известных биологически активных соединений, вне зависимости от его молекулярной массы (размеров) или физико-химических свойств. Тем не менее, для описанных ниже нанопереносчиков, трансдермальный метод рассматривается, как один из

возможных способов транспорта нанобъектов. На рис. 1 представлены нанопереносчики: 1 – липосома и аденовирус; 2 – полимерная наноструктура; 3 – дендример; 4 – углеродная нанотрубка). Уже давно известны различные однокомпонентные и многокомпонентные липосомы, образующиеся в растворах липидов. Интерес для практических целей могут представлять липосомы, размерами не более 20 – 50 нм, которые и используются как средства доставки лекарственного средства к биологической мишени. Кроме того, сама природа заблаговременно подготовила большой набор нанопереносчиков, например, вирусов. Обработанные определенным образом аденовирусы (возбудители ОРВИ) могут быть эффективно использованы для вакцинации через кожу.

### «Фосфоглив»

В период 1998 – 2005 г.г. опубликовано более 200 научных работ, демонстрирующих эффективность применения фуллеренов при лечении целого ряда заболеваний, включая рак, склероз, вирусные и бактериальные инфекции (менингит и ВИЧ). В России ведутся работы и получены положительные результаты, подтвержденные публикациями и патентами, в области применения фуллеренов и их модификаций для лечения гриппа, онкологических заболеваний и бактериальных инфекций (туберкулез). Получены данные о возможности использования наночастиц для производства эффективных вакцин. Разнообразие технологий производства фуллеренов и их производных позволяет планировать существенное расширение спектра применения наночастиц как лекарств. Лекарства в виде наночастиц обладают целым рядом преимуществ: высокой скоростью растворения, повышенной биодоступностью, быстрым терапевтическим эффектом, снижаются риски развития побочного действия. Эти исследования, проводившиеся на протяжении тридцати лет, привели к созданию нанолейкарства – препарата «Фосфоглив». Также разработана инъекционная форма лекарственного препарата «Фосфоглив» с использованием наночастиц.

Наносистема лекарственного средства «Фосфоглив» представляет собой частицы диаметром не более 50 нм и состоит из фосфолипидов – 65 мг, тринатриевой соли глицерризиновой кислоты – 35 мг. Кроме того, в состав препарата входит ряд вспомогательных веществ, это: микрокристаллическая целлюлоза; карбонат кальция; стеарат кальция; тальк; кремния диоксид коллоидный. При клиническом применении препарата отмечается его замедляющее действие на активность вирусов гепатитов В и С, а также положительное влияние на содержание интерферона в крови. «Фосфоглив» обладает очень низкой токсичностью, не вызывает аллергических реакций, устойчив при хранении. Получают препарат эмульгированием активных компонентов в водном растворе мальтозы под давлением 1500 атм. Фосфатидилхолин в составе средства, действуя наподобие «мембранного клея», восстанавливает структуру поврежденных мембран гепатоцитов (клетки печени), восстанавливая функцию печени. Глицерризиновая кислота в виде натриевой соли подавляет репродукцию вируса в печени и других органах за счет стимулирующего действия на ряд белков со схожими свойствами, выделяемых клетками организма в ответ на вторжение вируса, увеличения активности естественных киллеров и др. Препарат показан при острых и хронических гепатитах, дегенеративных изменениях печени, при лекарственном и алкогольном поражении печени и бронхиальной астме [3].

### «Липодокс»

С целью повышения эффективности и избирательности действия противоопухолевых препаратов разработано много методик их «направленного» транспорта в организм с помощью разных носителей. Так, одним из перспективных подходов к решению этой проблемы является микрокапсулирование с помощью создания микросфер. В качестве микросфер наиболее эффективно использование липосом – многофункциональных носителей для противоопухолевых препаратов [4].

Липосомы представляют собой микроскопические сферические везикулы – наночастицы, состоящие из одного или нескольких сплошных липидных слоев, разделенных водной фазой. Мембрана липосом состоит из природных фосфолипидов, поэтому они нетоксичны, при определенных условиях могут поглощаться клетками, их мембрана может сливаться с клеточной мембраной, что приводит к внутриклеточной доставке их содержимого [5]. Кроме того, вещества, заключенные в липосомы, защищены от воздействия ферментов, что увеличивает стойкость действующего ингредиента при биодеструкции в биологических жидкостях, например в крови. Еще одно важное преимущество липосом как лекарственной формы – постепенное высвобождение лекарственного вещества из липосом, что увеличивает время действия препарата. Основой для создания противоопухолевых препаратов стало то, что размер липосом больше диаметра пор капилляров, при внутривенном введении они не выходят за пределы кровотока, чем обеспечивается низкий уровень их проникновения в органы и ткани. Следовательно, этим самым ослабляется токсическое действие противоопухолевого препарата, заключенного в липосомальную микрокапсулу. С другой стороны, этим можно обеспечить «прицельную» доставку химиотерапевтических препаратов в солидные опухоли и очаги воспаления. Следовательно, липосомы и заключенные в них противоопухолевые препараты будут накапливаться непосредственно в опухолевой ткани. Таким образом, использование липосомальных форм противоопухолевых препаратов может уменьшить их токсическое действие на организм пациента, что, в свою очередь, обуславливает повышение терапевтического эффекта от проводимого лечения [6].

Доксорубин (действующее вещество «Липодокс»-а) – одно из высокоэффективных лекарственных веществ, блокирующие деление клеток, используемых в химиотерапии злокачественных новообразований [7]. Он широко применяется в клинической практике для лечения пациентов со злокачественными образованиями тканей, злокачественных опухолей. Внедрение доксорубина в клиническую практику позволило улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения, но, кроме широкого спектра действия, этому веществу также свойственна токсичность. Перспективным направлением в решении проблемы снижения токсичности и модификации активности доксорубина является повышение уровня селективности этого цитостатического веще-

ства путем его микрокапсулирования липосомами. Наряду со снижением токсичности доксорубицина, заключение его в липосомальную оболочку позволяет воспрепятствовать расщеплению данного вещества в кровеносном русле и межклеточной жидкости, повысить концентрацию препарата в опухолевой ткани [8].

Липодокс представляет собой микрокапсулированный препарат, блокирующий деление клеток, молекулы действующего вещества (доксорубицина гидрохлорид) которого заключены в липосомную микрокапсулу. Препарат выпускается в форме порошка для приготовления раствора для внутривенных инъекций. Один флакон «Липодокс»-а содержит 0,01 г доксорубицина гидрохлорида. Механизм противоопухолевого действия препарата основан на воздействии на мембрану опухолевых клеток. «Липодокс» высокоактивен по отношению к большому количеству опухолей различной локализации. Он обладает низкой кардиотоксичностью (за счет низкой концентрации препарата в миокарде), менее выраженным миело- и иммунодепрессивным действием, чем свободная форма доксорубицина. «Липодокс» показан для лечения сарком, рака.

В 1998 г. на базе Института экспериментальной патологии, онкологии и радиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины были проведены ограниченные клинические испытания «Липодокс»-а, результаты которых свидетельствуют о том, что этот препарат, наряду с пролонгированным действием по сравнению со свободной формой доксорубицина, проявляет выраженный противоопухолевый эффект у больных со злокачественными заболеваниями. «Липодокс» не вызывал существенных негативных изменений показателей лабораторных анализов у получавших его пациентов. Побочные реакции, вызываемые «Липодокс»-ом, менее выражены, чем под влиянием свободной формы доксорубицина. Они не представляли угрозы жизни или здоровью больных. Кроме того, применение «Липодокс»-а позволяет достичь более стабильного эффекта и улучшить непосредственные результаты лечения при раке молочной железы. При этом уровень гепатотоксичности «Липодокс»-а был ниже, чем свободной формы доксорубицина.

Таким образом, «Липодокс» можно охарактеризовать как эффективный и достаточно безопасный противоопухолевый препарат, применение которого может предоставить дополнительный шанс многим больным.

### «Рапамун»

Нанометровые молекулы могут применяться и в качестве активных веществ. Одним из новых подходов является размельчение активных лекарственных веществ до нанометровых размеров – около половины новых активных веществ, которые сейчас находятся в разработке, растворяются плохо, то есть, обладают недостаточной биодоступностью. Кристаллы активного лекарственного нановещества состоят из активного вещества и производятся в виде суспензии (наносуспензии), которую можно вводить внутривенно, а для приема внутрь можно производить из нее гранулы или таблетки. При этом не нужна полимерная матрица, разрушение которой, может оказывать токсическое действие на клетки. Обычный размер нанокристаллов составляет 200 – 600 нм. Одним из нанокристаллических препаратов, внедренных в клиническую практику еще в 2000 году, является *Rapamune (Wyeth-Ayers Laboratories)* – иммуносупрессивное средство, которое применяют после трансплантации органов.

После приема внутрь «Рапамун» (сиролимус) быстро всасывается; при этом пиковая концентрация достигается приблизительно через один час после однократного приема здоровыми людьми, и приблизительно через два часа после повторного приема пациентами в стабильном состоянии после трансплантации почки.

Основным преимуществом рапамицина является низкая токсичность по отношению к почкам. Возможными побочными эффектами использования сиролимуса могут быть замедление заживления послеоперационных ран и тромбоцитопения. По этим причинам многие медицинские центры предпочитают назначать рапамун не сразу после трансплантации, а только по прошествии нескольких недель.

### Заключение

Исходя из материалов статей, различных научных журналов, можно говорить о большой популярности нанотехнологий и нанопрепаратов в медицине, и фармации. Многие учёные занимаются проблемами нанотехнологий и стремятся изучить всевозможное их применение в различных областях науки. В настоящее время имеется большой арсенал наночастиц, с помощью которых создаются наиболее эффективные и безопасные лекарственные средства. Нанотехнологии позволяют доставлять вещества в конкретные участки организма, контролировать их высвобождение, избирательно действовать на клетки. Хочется надеяться, что многие препараты пройдут испытания и выйдут на фармацевтический рынок, и помогут спасти немало жизней.

Список использованных источников:

1. Горохов, В. Г. Нанотехнология – новая парадигма научно-технической мысли / В. Г. Горохов // Высшее образование сегодня. Москва, 2008. – № 5. – С. 36 – 41.
2. Freitas, R. Jr. What is nanomedicine? / R. Freitas Jr. // Institute for Molecular Manufacturing, Pilot Hill, California, 2005. – № 1. – P. 2 – 9.
3. Ипатова, О. М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике / О. М. Ипатова // Москва: Изд-во ГУ НИИ биомед. химии РАН, 2005. – С. 319.
4. Кулик, Г. И. Возможности лечения больных с неходжкинскими лимфомами с использованием липосомальной формы доксорубицина / Г. И. Кулик, О. В. Пономарева, Л. П. Киндзельский, А. А. Губарева // Онкология, 1999. – № 4. – С. 274 – 277.
5. Каплун, А. П. Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ / А. П. Каплун, Ле Банг Шон, Ю. М. Краснопольский, В. И. Швец // Вопросы медицинской химии. – 1999. – № 4(1), – С. 3 – 12.
6. Дудниченко, А. С. Перспективы использования липосомальных форм противоопухолевых препаратов / А. С. Дудниченко // Провизор. – 2000. – Вып. 19. – С. 6 – 10.
7. Кулик, Г. И. Возможности лечения больных с неходжкинскими лимфомами с использованием липосомальной формы доксорубицина / Г. И. Кулик, О. В. Пономарева, Л. П. Киндзельский, А. А. Губарева // Онкология, – 1999. – № 4. – С. – 274 – 277.
8. Барышников, А. Ю. Действие липосомального доксорубицина на клетки линии, экспрессирующие активный PGP170 / А. Ю. Барышников, И. Б. Шоуа, А. П. Полозкова, З. С. Шпрах, Н. А. Оборотова, О. Л. Орлова, // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 20 – 23.