

УДК 53.047:547.9:612.017.4:678.012

Е. И. Сырма

ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НАНОЧАСТИЦ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 53.047:547.9:612.017.4:678.012

О. І. Сирма

ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НАНОЧАСТИНОК І ЇХНІ БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Узагальнені дані літератури в галузі нанотехнології. Висвітлені специфічні властивості наноматеріалів та особливості їх взаємодії з біологічними об'єктами. Розглянуті механізми, що зумовлюють розмірозалежні ефекти наночастинок. Відзначені перспективи використання наноматеріалів у медицині.

Ключові слова: наноматеріали, наномедицина, нанотоксикологія.

UDC 53.047:547.9:612.017.4:678.012

Ye. I. Syrma

PHYSICAL PROPERTIES OF NANOPARTICLES AND THEIR BIOLOGICAL EFFECTS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Literature data in industry of nanotechnology are summarized. The article is focused on specific properties of nanomaterials and feature of their interaction with biological objects. Mechanisms that predetermine the size-matter effects of nanoparticles are considered. The possibilities of the use of nanomaterials in medicine are marked.

Key words: nanomaterials, nanomedicine, nanotoxicology.

Неоспоримым сегодня является стремительное развитие и внедрение нанотехнологий во всех областях науки и техники. Научный прогресс в химии и физике, улучшивший возможности и технологию синтеза специфических частиц наноразмеров, обусловил широкое использование наноматериалов. При этом отмечается их активное внедрение в повседневную жизнь, например, большое распространение получило применение наночастиц в косметологии и средствах бытовой химии. Следовательно, практически каждый человек в любой сфере деятельности связан с наномиром [1; 2].

Нанотехнологии сегодня — самая перспективно развивающаяся отрасль науки. Об этом свидетельствует рост информационного потока — научных публикаций, патентов, монографий [1; 2; 5] и средств, вкладываемых правительствами в развитие отрасли [1].

Задача увеличения продолжительности и качества жизни определяет необратимое развитие наномедицины с использованием наноматериалов в ранней диагностике, эффективном лечении и профилактике, разработку новых лекарств, нанореактивов и развитие нанобиотехнологий. Основные направления развития: хирургический и стоматологический инструментарий, диагностика и наносенсоры, нанофармакология. Применение наноматериалов является перспективным для адресной доставки лекарственных веществ внутрь клетки, развития высокоточной ранней диагностики онкологических заболеваний, покрытия наночастицами инструментария, пластин для остеосинтеза, создание новых противомикробных препаратов, вакцин, нано-

лекарств. Сегодня разрабатываются наносомы — частицы наноразмеров, покрытые одним или несколькими бислоями липидов, подобных липидам биологических мембран. Такая форма делает их безопасными и надежными транспортными системами для доставки препаратов.

Углеродные наноматериалы объединяют фуллерены и нанотрубки. Последние бывают одностенными и многостенными, прямыми и U-подобными. Карбоновые нанотрубки сейчас применяют чаще других наночастиц, из-за их электрических характеристик. Такие частицы несут на своей поверхности много точек, которые можно функционализировать, например, присоединить молекулу лекарственного вещества [2; 5; 6].

Перспективными для медицины препаратами являются наночастицы оксида железа, меди, цинка, серебра, золота, титана размером 5–60 нм. Такие наночастицы металлов могут использоваться как самостоятельно, так и покрываться органическими соединениями: декстранами, фосфолипидами и т. д. В таком виде они ингибируют агрегацию и повышают стабильность коллоидных растворов. Перспективным может быть применение таких наноматериалов для целевой доставки лекарственных веществ к патологическому очагу [1; 2; 5; 6].

Особую группу составляют так называемые наночастицы в золотой оболочке (Gold shell nanoparticles). Это сферические образования наноразмеров, которые состоят из диэлектрического ядра, покрытого, как оболочкой, тонким слоем металла. Такие наночастицы, благодаря своим оптическим и химическим свойствам, в перспекти-

ве могут использоваться в биомедицинской визуализации и в терапевтических целях [2; 6].

Так что же такое наноматериалы? Следует отметить, что до 2010 г. не была принята единая терминология и номенклатура, что вызывало разночтения и дискуссии. Работа в этом направлении началась в 2005 г. и лишь в 2010 г. принятие окончательного варианта ISO/TS 80004 международным сообществом унифицировало терминологию, применяемую в нанонауке. Соответственно к наноматериалам относятся частицы размером 1–100 нм, при этом:

— наноматериалы подразделяются на нанобъекты и наноструктурные материалы;

— нанобъекты делятся на наночастицы (3Д, сферические), нановолокна (2Д);

— нановолокна — на наностержни и нанотрубки (полые) [3–5].

Номенклатура наночастиц базируется на химическом составе материала, лежащего в основе, с приставкой «нано». Однако следует отметить, что при этом не отражаются форма и размер частицы, а также она не удобна для веществ одинакового состава, но различной структуры, например соединения углерода [5]. В нашей работе мы будем использовать терминологию, принятую ISO/TS 80004.

Существуют два принципиально разных подхода к обработке вещества и созданию наноматериалов. Эти подходы условно принято называть технологиями «сверху-вниз» и «снизу-вверх». Подход «сверху-вниз» основан на измельчении физических тел до требуемых размеров. Идея технологии «снизу-вверх» заключается в том, что сборка создаваемого материала осуществляется из элементов (атомов, молекул и т. д.), располагаемых в требуемом порядке. И хотя второй метод более трудоемкий, ему принадлежит будущее [6].

Следует отметить, что сборка «снизу-вверх», или самоорганизация вещества, распространена в природе. Сегодня существуют исследования, подтверждающие способность наноматериалов к самоорганизации или самосборке, в том числе в присутствии ДНК [7; 8].

Широкий интерес, проявляемый к нанобъектам, обусловлен тем, что методы нанотехнологии позволяют получить новые материалы с уникальными физическими, механическими, химическими, оптическими, магнитными и термическими свойствами [1; 9; 10; 12], а при контакте с биологическими объектами отмечаются и уникальные биологические свойства [1; 2]. Особенности свойства наночастиц связаны с увеличением площади поверхности на единицу объема или массы [9–11]. Разработана концепция, объясняющая необычные свойства нанобъектов. Ведущую роль в концепции наноматериалов, разработанной Г. Глейтером в 1981 г. на примере металлических наноматериалов, занимают поверх-

ности раздела (границы зерен) [6; 9; 10]. Доказано, что металлы состоят из большого количества кристаллов (зерен), т. е. являются поликристаллическими. Кристаллы в поликристаллическом металле не имеют правильной формы и идеально правильного расположения атомов. В них встречаются различного рода несовершенства кристаллического строения, которые оказывают большое влияние на его свойства. Различают следующие несовершенства кристаллического строения — точечные, линейные и поверхностные.

Точечные несовершенства малы во всех трех измерениях. К ним относят вакансии, междоузельные (дислоцированные) атомы. Точечные дефекты оказывают значительное влияние на некоторые физические свойства металлов (электропроводность, магнитные свойства и т. д.) и на фазовые превращения в металлах и сплавах.

Линейные несовершенства имеют малые размеры в двух измерениях и большую протяженность в третьем измерении. Эти несовершенства называются дислокациями. Различают краевые, винтовые и смешанные дислокации. Плотность дислокации в значительной мере определяет пластичность и прочность материала.

Поверхностные, или плоские, несовершенства малы только в одном измерении и велики в двух других измерениях. К ним относятся границы зерен (кристаллитов) и блоков мозаики (субзерен). Зерна металла разориентированы относительно друг друга на величину от нескольких долей градуса (малоугловые границы) до нескольких градусов или нескольких десятков градусов (высокоугловые границы). Граница между отдельными зернами представляет собой тонкую переходную зону (5–10 атомных диаметров) с максимальным нарушением порядка в расположении атомов. Атомы, расположенные на границах зерен, обладают повышенной энергией вследствие некомпенсированности сил межатомного взаимодействия. Это обстоятельство приводит к тому, что многие процессы развиваются или осуществляются на границах зерен и субзерен.

Количество поверхностей раздела зависит от многих факторов, в частности метода получения наночастиц (НЧ), но при этом доказано, что при уменьшении размера их количество увеличивается, что обуславливает избыточную свободную поверхностную энергию [6; 9; 10; 12]. Именно этим фактом и объясняются размерозависимые эффекты НЧ, т. е. комплекс явлений, связанных с существенным изменением физико-химических свойств вещества вследствие:

1) непосредственного уменьшения размера частиц (зерен, кристаллитов);

2) вклада границ раздела в свойства системы;

3) соизмеримости размера частиц с физическими параметрами, имеющими размерность дли-

ны и определяющими свойствами системы (размер магнитных доменов, длина свободного пробега электрона, дебройлевская длина волны, размер экситона в полупроводниках и т. д.). Такие эффекты появляются, когда средний размер кристаллических зерен не превышает 100 нм, наиболее отчетливо проявляются при размерах зерен менее 10 нм. Квантовые размерные эффекты проявляются в электронных свойствах вещества или материала и связаны с уменьшением размерности электронного газа, что приводит к изменению энергетического спектра. Влияние размера частиц на физико-химические свойства вещества можно объяснить наличием поверхностного давления, действующего на вещество. Это дополнительное давление, обратно пропорциональное размеру частиц, приводит к увеличению энергии Гиббса и, как следствие, повышению давления насыщенных паров над НЧ, уменьшению температур кипения жидкой фазы и плавления твердой. Изменяются и другие термодинамические характеристики — константы равновесия и стандартные электродные потенциалы.

Размерный эффект широко распространен в гетерогенном катализе. Во многих случаях НЧ проявляют каталитическую активность там, где более крупные частицы не активны. Так, нанокластеры золота катализируют селективное окисление стирола на воздухе до бензальдегида, тогда как частицы золота более крупного размера на эту реакцию действия не оказывают.

Эта концепция, созданная 30 лет назад, является базовой для изучения свойств наноматериалов, при этом теперь она ежедневно расширяется и уточняется за счет выявления новых свойств НЧ. Так, проводятся исследования по количественному измерению кинетики переноса электрона на наноуровне. При этом наблюдается истинный «нанозффект» (кинетическое ускорение электронов из-за размера НЧ) [13]. Поверхностные электроны НЧ имеют огромное влияние на свойства НЧ. Известно, что свободные электроны у поверхности металла могут совершать коллективные колебания, для учета которых были введены квазичастицы — плазмоны. Частицы эти могут взаимодействовать с фотонами электромагнитного излучения, приводя к так называемому плазмонному резонансу. В данном случае НЧ служит источником плазмонов и может значительно увеличивать электромагнитное поле в близлежащем пространстве. При этом длина волны поверхностного плазмонного резонанса зависит от формы и размера НЧ [14–16]. Однако следует отметить, что квантовые эффекты отмечаются у частиц размером около 10 нм, тогда как для частиц значительно больше 10 нм традиционные понятия о поверхностной энергии вполне приемлемы [17].

Подытоживая вышесказанное, можно сделать заключение, что уникальные физические, меха-

нические, химические, оптические, магнитные и термические свойства обусловлены особенностью поверхности, увеличением ее по отношению к объему частицы, соизмеримостью размера частиц с длиной свободного пробега электрона и т. д., что приводит к изменению поверхностной энергии и заряда НЧ [11]. При этом поверхностные характеристики зависят от размера, формы, а также технологии получения НЧ [6; 9; 12], и их изменения нелинейны по характеру.

При взаимодействии НЧ с биообъектами отмечаются формо-, дозо- и размерозависимые эффекты. Размерные эффекты в биологии носят совсем иной характер. Биологические молекулы, полимеры и внутриклеточные структуры наноразмерны, однако их свойства (функции) определяются в основном структурой, а не размерностью. Вместе с тем, взаимодействие искусственных конструкций с биологическими структурами определяется не только структурой, но и размерностью. Например, проницаемость кожи и кровеносных сосудов для липосом зависит от размеров последних. Как следствие, упаковка в липосомы лекарственных средств приводит к изменению таких важных фармакологических свойств последних, как время циркуляции в крови и распределение в органах. Создание наноразмерного рельефа на поверхности синтетических материалов лучше стимулирует адгезию клеток по сравнению с микрорельефом и используется в тканевой инженерии. От размера и рельефа поверхности НЧ зависят механизм и эффективность их эндоцитоза, а также внутриклеточная локализация. Токсичность частиц также может определяться размерностью [12].

В связи с возникшими научными задачами появилась и стремительно развивается новая наука — нанотоксикология, изучающая токсические эффекты НЧ. После синтеза и изучения физико-химических свойств нового наноматериала, важным этапом является исследование острой и хронической токсичности, кумулятивности, гено- и цитотоксичности, иммунотоксичности, канцерогенных свойств, изучение метаболизма в организме, а также биотрансформации в окружающей среде [18]. К сожалению, нанотоксикология — наука о влиянии НЧ на здоровье — отстает от прогресса нанотехнологий [11]. За прошлое десятилетие в существующей литературе об ультрамелких частицах и вдыхаемых волокнах появились результаты исследований первых поколений нанопродуктов. Эти исследования подтвердили, что наноразмер повышает токсичность многих частиц. Было выяснено, что фуллерены, нанотрубки, НЧ металлов и их оксидов, а также наноматериалы с нерегулярной или дефектной структурой оказались токсичными соединениями [1; 2; 11; 14; 18]. Реализация токсических свойств наноматериалов обеспечивается следующими свойствами:

1) физическим средством к биологическим структурам, например посредством электростатического или гидрофобного взаимодействия;

2) каталитическими, с активацией окислительно-восстановительных реакций, например индукцией молекул кислорода и воды с образованием пероксидных радикалов;

3) распадом НЧ с образованием токсических соединений [18].

Точный механизм токсичности пока не изучен, но последние данные свидетельствуют о роли оксидативного стресса и активации провоспалительных генов [19].

Среди биологических эффектов НЧ разделяют внутриклеточные, гистопатологические, системные [11].

К внутриклеточным относятся: генерация свободных радикалов, приводящая к оксидативному стрессу, перекисному окислению липидов и апоптозу, хромосомные нарушения, способность к канцерогенезу, нарушению митотических процессов вследствие встраивания в веретено деления.

Среди гистопатологических эффектов выделяют способность НЧ вызывать фиброз и гранулематозное воспаление, активацию периферических нейтрофилов.

Системные эффекты также разнообразны. Повышение периферического сопротивления, микровазкулярная дисфункция, снижение выработки NO в эндотелии сосудов; способность проникать через гематоэнцефалический барьер, через обонятельный эпителий и обонятельный нерв при ингаляции повышают риск нейротоксичности. При этом активируются механизмы клеточного повреждения ЦНС, в основе которого лежит оксидативный стресс.

Проанализировав литературу, можно сделать вывод о растущем количестве научных экспериментов в области нанотоксикологии [7; 11; 19]. При этом свойства наноматериалов и наноконструктов сильно зависят от размеров, формы, поверхностных характеристик, изменения которых не всегда линейны по характеру [18; 19]. Это затрудняет анализ и сравнение полученных результатов. Применение ультравысоких доз НЧ *in vitro* на культурах клеток для определения токсичности трудно экстраполировать для человека [19]. Открытой проблемой нанотоксикологии является большое количество исследований с использованием различных по размеру, форме и составу НЧ, результаты которых противоречивы, ненадежны и нерегулируемы [11; 19]. Сегодня еще не исследован целый аспект длительного пребывания наноматериалов в организме человека. Нет данных о взаимодействии между собой разных нанопродуктов. Остается открытым вопрос о трансформации и миграции НЧ в окружающей среде [18].

1. *Біологічні* аспекти наномедицини / І. С. Чекман, В. Ф. Шаторина, О. О. Савенкова [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – № 4. – С. 31–36.

2. *Чекман І. С.* «Зелені» нанотехнології й нанопродукти: досягнення та перспективи досліджень / І. С. Чекман // Наука та інновації. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 26–32.

3. *International Organization of Standardization: Nanotechnologies — Terminology and Definitions for Nano-Objects, ISO/TS 27687:2008(E).* ISO. – Geneva ; Switzerland, 2008.

4. *ASTM International: E 2456-06 Terminology for Nanotechnology.* ASTM International. – West Conshohocken, USA, 2008.

5. *Klaessig F.* Current Perspectives in Nanotechnology Terminology and Nomenclature / F. Klaessig, M. Marrapese, S. Abe // Nanotechnology Standards. Nanostructure Science and Technology. – 2011. – P. 21–52.

6. *Кобаяси Н.* Введение в нанотехнологию / Н. Кобаяси ; пер. с япон. – 2-е изд. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. – 134 с.

7. *Bio-synthesis of gold nanoparticles by human epithelial cells, in vivo* / E. Larios-Rodriguez, A. Rangel-Ayon, S. J. Castillo [et al.] // Nanotechnology. – 2011. – Vol. 22, N 35. – P. 67–68.

8. *Vera B. Zon.* Photo-induced growth of DNA-capped silver nanoparticles / Vera B. Zon, Glenn A. Burley, Ulrich Rant // Nanotechnology. – 2011. – Vol. 23, N 11 – P. 45–46.

9. *Сажин В. Б.* Основы материаловедения / В. Б. Сажин. – М. : Теис, 2005. – 155 с.

10. *Андриевский Р. А.* Наноструктурные материалы / Р. А. Андриевский, А. В. Рагуля. – М., 2005. – 187 с.

11. *Nanotoxicology — A Pathologist's Perspective* / Ann F. Hubbs, Robert R. Mercer, Stanley A. Benkovic [et al.] // Toxicol. Pathol. – 2011. – Vol. 39, N 2. – P. 301–324.

12. *Гусев А. И.* Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии / А. И. Гусев. – М. : Физматлит, 2007. – 416 с.

13. *Electron transfer kinetics at single nanoparticles* / Juhan M. Kahk, Neil V. Rees, Jeseelan Pillay [et al.] // Nano Today. – 2012. – Vol. 7, N 3. – P. 153–222.

14. *Нацкекин А. В.* Биосенсоры на основе поверхностного плазмонного резонанса // 2-й Международный форум по нанотехнологиям : сб. тезисов секционных докладов, стендовых докладов и докладов участников конкурса научных работ молодых ученых. – М., 2008. – С. 145–146.

15. *Плазмонный резонанс в наноструктурах серебро-никель* / А. В. Смирнов, А. Л. Иванов, В. Д. Кочаков, А. И. Васильев // Вестник Чувашского университета. – 2010. – № 3. – С. 15–18.

16. *Selective Cell Targeting with Light-Absorbing microparticles and Nanoparticles* / C. M. Pitsillides, E. K. Joe, X. Wei [et al.] // Biophysical Journal. – 2003. – Vol. 84, N 6. – P. 4023–4025.

17. *Русанов А. И.* Удивительный мир наноструктур / А. И. Русанов // Журнал общей химии. – 2002. – Т. 72, № 4. – С. 532–549.

18. *Исламов Р. А.* Токсикологические и фармакологические аспекты исследований наноматериалов и наноконструктов / Р. А. Исламов, А. К. Нерсесян // Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию Научно-исследовательского института проблем биологической безопасности : сб. материалов. – Алматы, 2008. – С. 128–130.

19. *Toxicological considerations of clinically applicable nanoparticles* / Lara Yildirimer, Nguyen T. K. Thanh, Marilena Loizidou, Alexander M. Seifalian // Nano Today. – 2011. – N 6. – P. 585–607.