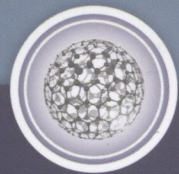
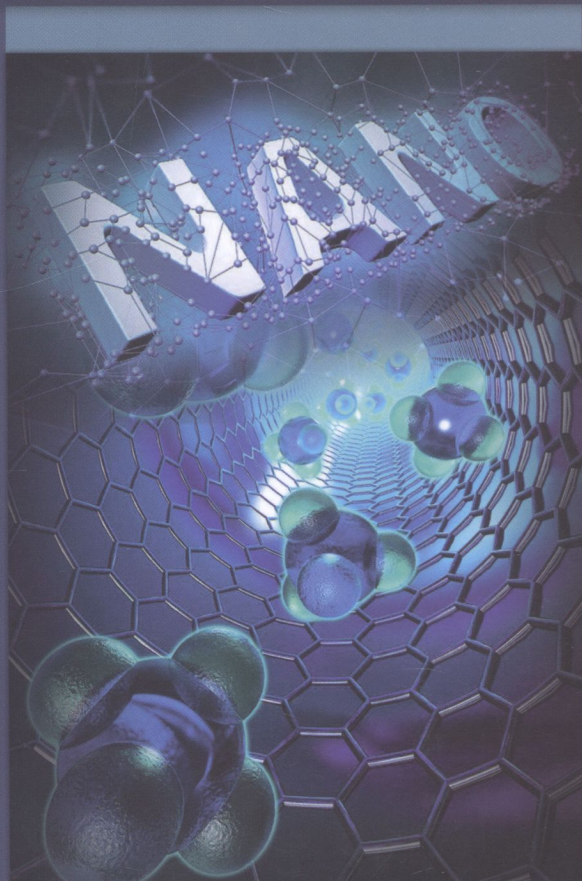


620.3:61  
4-37



Чекман І.С.

# Нанонаука: медико-біологічні основи



[www.medkniga.kiev.ua](http://www.medkniga.kiev.ua)  
Видавничий дім МЕДКНИГА

***До 25-річчя Державного експертного  
центру МОЗ України передаю вітання  
експертам, науковцям, працівникам, бажаю  
доброго здоров'я, подальших досліджень  
з лікознавства — автор монографії, професор  
кафедри фармакології, патофізіології, клінічної  
фармакології, фармації й технології ліків  
Київського медичного університету —  
Чекман Іван Сергійович***

620.3:61  
Ч-37

**І.С. Чекман**

# **Нанонаука: медико-біологічні основи**

**Видавничий дім Медкнига  
Київ  
2017**



**Рецензенти:**

**Куліш Микола Полікарпович** — член-кореспондент НАН України, доктор фізико-математичних наук, професор, завідувач кафедри фізики функціональних матеріалів Київського національного університету імені Тараса Шевченка

**Дмитренко Оксана Петрівна** — доктор фізико-математичних наук, професор кафедри фізики функціональних матеріалів Київського національного університету імені Тараса Шевченка

**Туров Володимир Всеволодович** — член-кореспондент НАН України, доктор хімічних наук, професор, заступник директора з наукової роботи, завідувач відділу біомедичних проблем поверхні Інституту хімії поверхні імені О.О. Чуйка НАН України

Висловлюю щиру подяку президенту НАН України, академіку Б.Є. Патону, академікам НАН України А.Г. Загородньому, Ю.І. Кундієву, Б.О. Мовчану, А.Г. Наумовцю, Я.С. Яцкову, академіку НАМН України І.М. Трахтенбергу, членам-кореспондентам НАН України М.П. Кулішу, А.В. Рагулі, професорам Н.О. Горчаковій, О.Л. Давтян, В.Г. Каплуненку, Б.П. Мінаєву, С.Л. Рибалко, А.В. Руденко, Н.В. Стучинській, В.А. Туманову, З.Р. Ульберг, Я.В. Цехмістеру, В.Ф. Шаторній, докторам наук О.П. Дмитренко, М.І. Загородному, О.О. Савенковій, кандидатам наук С.Б. Білоус, М.Г. Грузиній, С.М. Дибковій, А.М. Дорошенку, О.О. Казаковій, Л.С. Резніченко, А.О. Прискоці, Д.С. Савченку, П.В. Сімонову, аспірантам А.В. Дорошенко, Г.А. Дорошенко, О.А. Покотило, К.В. Садогурській, студентам-науковцям А.О. Висоцькому, К.С. Гайдуку, Є.В. Костюченко, Т.І. Нагорній, М. Ноцеку за допомогу й надання рекомендацій у підготовці монографії.

У монографії узагальнені дані літератури та результати власних досліджень з теоретичних і практичних основ нанонауки, яка вивчає зміни корпускулярно-хвильових властивостей нанорозмірних матеріалів, що відбуваються при переході від макро- до нанорозмірів. Детально проаналізовані більшість основних властивостей нанорозмірних частинок і матеріалів. На думку автора, переважання хвильових властивостей у наноматеріалах над корпускулярними зумовлює значну зміну їх фізико-хімічних властивостей, а також підвищення фізичної, механічної та біологічної активності. Не всі зазначені в монографії положення експериментально й клінічно підтверджені, деякі вимагають додаткового вивчення. Перспективні міждисциплінарні дослідження сприятимуть подальшому становленню наномедицини як науки.

Чекман І.С.

Ч82144

**Ч-37** Нанонаука: медико-біологічні основи. — К.: Видавничий дім Медкнига. — 2017. — 220 с.

ISBN 978-966-1597-47-0

ISBN 978-966-1597-47-0

**НТБ ВНТУ**  
**м. Вінниця**

© І.С. Чекман, 2017  
© Видавничий дім Медкнига, 2017

## ЗМІСТ

|             |   |
|-------------|---|
| Вступ ..... | 8 |
|-------------|---|

### **Розділ 1. МЕДИЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ НАНОНАУКИ**

|   |    |
|---|----|
| 1.1. Атоми та складові частини речовин .....  | 15 |
| 1.2. Властивості фізіологічно активних нанорозмірних речовин .....  | 18 |
| 1.3. Зв'язок розмірів наночастинок<br>з медико-біологічною активністю .....                                     | 21 |
| 1.4. Нанометали .....   | 24 |
| 1.5. Фармакологічні й токсикологічні властивості нанометалів<br>та їх кон'югатів з органічними речовинами ..... | 34 |
| 1.6. Властивості карбону та нанокарбону .....   | 45 |
| 1.7. Наноструктура води .....   | 49 |
| 1.8. Біоміметичні наноматеріали — природні наносенсори .....  | 56 |
| 1.9. Наноструктура дезоксирибонуклеїнової<br>та рибонуклеїнової кислот .....                                    | 67 |
| 1.10. Наноструктури білків .....  | 74 |

### **Розділ 2. ПРИРОДНІ НАНОСТРУКТУРИ В ЖИВІЙ КЛІТИНІ**

|  |     |
|--|-----|
| 2.1. Біохімічні речовини — наноструктури .....   | 80  |
| 2.2. Наномеханізми функціонування капілярів живих систем .....   | 89  |
| 2.3. Структура, функції, застосування нанопор .....  | 105 |
| 2.4. Функціонування, молекулярна структура, значення аквапоринів<br>для біології, медицини та фармакології ..... | 115 |
| 2.5. Наноканали природних і синтетичних структур .....   | 131 |
| 2.6. Структура і функція наномембран .....   | 139 |

**Розділ 3. КОРПУСКУЛЯРНІ, ХВИЛЬОВІ, МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ  
ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НАНОМАТЕРІАЛІВ**

|   |     |
|---|-----|
| 3.1. Квантово-механічні та медико-біологічні<br>аспекти наноструктур .....                      | 157 |
| 3.2. Квантово-фізичні та медико-біологічні<br>властивості наноречовин .....                     | 160 |
| 3.3. Квантово-корпускулярні властивості наноматеріалів .....                                    | 163 |
| 3.4. Хвильові властивості нанорозмірних структур .....  | 166 |
| 3.5. Спін — власний кутовий і магнітний момент електрона,<br>його квантова характеристика ..... | 172 |
| 3.6. Оптичні властивості наноматеріалів .....   | 174 |
| 3.7. Магнітні властивості наноструктур .....  | 176 |
| 3.8. Поверхневий натяг наноречовин .....  | 177 |
| 3.9. Термодинаміка нанорозмірних речовин .....  | 184 |
| <b>Висновки</b> .....   | 187 |
| Словник-довідник з нанонауки .....  | 195 |
| Список використаної літератури .....  | 197 |

## УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ

|   |  |
|---|--|
| АГА — N-ацетилглюкозамін  | МЕ — мікроелементи   |
| АКЕ — аденокарцинома Ерліха   | НКПМ — наноканали в полімерних матеріалах                        |
| АЛА — аланін  | НТНБ — нанотрубки з нітриду бору                                 |
| АлАТ — аланінамінотрансфераза   | НЧ — наночастинка  |
| АП — аквапорини   | НЧМ — наночастинки нуль-валентної міді                           |
| АсАТ — аспаратамінотрансфераза  | НЧМЦ — кон'югат наночастинок міді з цефтріаксоном                |
| АСМ — атомно-силовий мікроскоп  | ОІП — олігомеризаційно-індукована пастка                         |
| АТФ — аденозинтрифосфорна кислота   | ОШВН — одношарові ВН   |
| АФГ — альдегідфенілгідрозон   | ПАР — поверхнево-активна речовин                                 |
| БН — нанопори бору нітрату  | ПВП – полівінілпіролідон   |
| БСКНТ — багатостінні карбонові нанотрубки                                   | ПЕГ — поліетиленгліколь  |
| ВН — вуглецеві нанотрубки   | ПНК — пептидні нуклеїнові кислоти                                |
| ВОЧ — відстеження окремих частинок  | РНК — рибонуклеїнова кислота                                     |
| ГАП — гідроксиапатит кальцію  | СЗТП — стовпи із закріплених транс-мембранних протеїнів (модель) |
| ГЕБ — гематоенцефалічний бар'єр   | СОВ — спин-орбітальна взаємодія                                  |
| ГЛІ — гліцин  | СОД — супероксиддисмутаза  |
| ГЛУ — глютамінова кислота   | УМЕ — ультрамікроелементів                                       |
| ГПР — глутатіонпероксидаза  | ФВОМ — флуоресцентне відстеження окремих молекул                 |
| ГПХ — глікоензимна пероксидаза хрону  | ФХ — фосфатидилхолін   |
| ДМГТ — 3-децилоксикарбонілметил-4-метил-5-(2-гідроксиетил)-тіазолій хлориду | ЦЕФ — цефтріаксон  |
| ДНК — дезоксирибонуклеїнова кислота   | ЦИС — цистеїн  |
| Кон А — конкавалін А  | ЦНС — центральна нервова система                                 |
| КНТ — карбонові нанотрубки  | NPCs — комплекси біологічних ядерних пор                         |
| КФГ — кетофенілгідрозон   |  |
| КЯП — комплекси ядерних пор   |  |
| ЛІЗ — лізин   |  |
| МаЕ — макроелементи   |  |
| МАЦП — мембранний актиновий цитоскелетний паркану (модель)                  |  |

## ВСТУП

*Ваша ідея, безумовно, є абсурдною, але питання в тому, наскільки вона абсурдна для того, щоб бути швидко реалізованою.*

*Н. Бор,*

*Лауреат Нобелівської премії з фізики 1922 року*

«Усі видатні наукові досягнення мають своїм джерелом велику відвагу уявлення» вважав американським філософ Д. Дьюї. Наприкінці ХХ ст. нанонаука стала єдиним відкриттям для розроблення нових засобів одержання й вивчення властивостей природних і синтетичних нанорозмірів матеріалів (0,1-100 нм). Статтей щодо слова з префіксом «нано» у базі даних Інтернет (PubMed) станом на 01.04.2017 р. за ключовим словом зареєстровано в кількості 66219. До таких слів частіше відносяться такі, як нанонаука, нанотехнології, наноелектроніка, нанофізика, нанохімія, нанобіологія, нанобіотехнології, наномедицина, нанофармакологія, нанопродукти харчування, військові нанотехнологи, наноетика тощо. Натепер їх почали вживати фахівці різних напрямів діяльності. Справжній бум у галузі нанонауки («nanoscience»), що почався близько 30 років тому, зумовив необхідність у дослідженні нанооб'єктів, які мають своєрідні, часто несподівані, техногенні, фізичні, хімічні, фізико-хімічні, біологічні властивості, відмінні від частинок макро- і навіть мікророзмірів.

Застосування сучасних методів прямої візуалізації наноматеріалів і наночастинок, таких як тунельна електронна мікроскопія, рентгеноструктурний аналіз, а також відомих спектроскопічних методів, обумовило необхідність детальнішого вивчення будови та властивостей наночастинок. Однак ґрунтовних досліджень з вивчення біологічних, фізіологічних, біохімічних механізмів дії наночастинок недостатньо.

Дослідження фізичних, хімічних, фізико-хімічних, фармакологічних, токсикології, біохімічних, біофізичних механізмів взаємодії наночастинок з біологічними об'єктами (клітинами макро- та мікроорганізмів) та їх молекулярних складових допоможе не тільки з'ясувати їх позитивний чи негативний вплив на фізіологічні й біохімічні процеси в організмі та навколишнє середовище, а й сприятиме пошуку серед них ефективних



і безпечних протекторів функціональної активності клітин та органів, широкому застосуванню наноматеріалів у техніці, сільському господарстві, медицині. Завдяки цим дослідженням, деякі наноматеріали вже застосовують у практичній діяльності людини. Наприклад, надтверді сплави металів — у техніці, ліпосоми — у медицині, фулерени та дендримери — для діагностики захворювань і цільової доставки лікарських засобів.

В організмі людини створюються нанорозмірні структури природними та синтетичними методами. Наприклад, людина спожила м'ясну їжу. З білка утворюються амінокислоти, що мають нанорозміри, з амінокислот — білок і тканини організму звичайного розміру. Ролі нанопроцесів у здійсненні фізіологічних функцій практично не встановлено. Разом із тим, без сумніву, медіатори (адреналін, норадреналін, ацетилхолін, серотонін), біметали (залізо, мідь, марганець, цинк та інші), амінокислоти, альбумін, вуглеводи, ліпіди, аденілові нуклеотиди, нікотинамідаденіндинукліотид, нікотинамідаденіндинукліотидфосфат, оксид азоту мають нанорозміри й проявляють виражену біохімічну та фізіологічну активність.

Більшість учених світу проводять дослідження у наносфері, в університетах та інших наукових установах створюють нові факультети з нанотехнологій, наукові центри, дослідницькі групи. До проведення досліджень залучають фізиків, хіміків, біологів, фізіологів, медиків, фармакологів, фармацевтів, інженерів, спеціалістів з комп'ютерних технологій та матеріалознавства, інших фахівців з метою прискореного отримання результатів.

Аналізуючи розміри речовин, слід акцентувати увагу на тому, що усі вони є в живих клітинах, тобто є природними наноструктурами. Тому аналіз природних нанотехнологій у функції організму матиме значення для розуміння життєдіяльності живих структур і розроблення нових підходів до регуляції патологічних процесів із метою покращення життя організму.

На сьогодні відомі такі наноматеріалами й наночастинки: фулерени, ліпосоми, дендромери, наносфери, наностержні, наноплівки, нанотрубки, nanoалмази, графени, нанокомпозити, нанокристали, нанодротинки, нанопорошки, нанороботи, нанокапсули, нанобіосенсори, нанопристрої, нанобіоматеріали, наноструктурні рідини (колоїди, міцели, гелі, полімери), нанопрепарати, нанозасоби захисту від пуль (спеціальні жилети) та інші.

Наноматеріали займають проміжне положення між окремими атомами (молекулами) та макроструктурами і мають унікальні фізичні, хімічні, фізико-хімічні, біологічні, фармакологічні властивості, завдяки малому розміру, хімічному складу, структурі, великій площі поверхні та формі. Нанонаука й нанотехнології зародилися на перехресті різних дисциплін: фізики, хімії, бі-

ології, електроніки, матеріалознавства, медицини та інших наук, тому вчені вважають за доцільне розглядати цей напрям як розвиток наносистеми.

Установлено, що природні та синтетичні наноструктури проявляють вираженішу активність, ніж матеріали звичайних розмірів. Водночас, на цей час є не можливим експериментально точно довести те, чому нанорозмірні матеріали мають досить часто незвичайні властивості. Природно, виникає запитання, чим зумовлені ці властивості, які фізичні, хімічні, фізико-хімічні чи біологічні фактори впливають на їх виникнення. Наприклад, кусочок заліза розміром із 1 кубічний сантиметр. Розріжемо його на чотири частини по ширині, висоті та глибині. Отримуємо 4 кубики з розміром сторони 0,25 см. Знову ріжемо цей куб зі стороною 0,25 см. І таким чином продовжуємо ділити його до мікроскопічних розмірів. Фізичні та фізико-хімічні властивості заліза не змінюються. Це є характерним і для інших металів: срібла, міді, золота, свинцю, а також органічних речовин. Як тільки досягаємо нанорозмірного масштабу, в заліза з'являються нові властивості. Зокрема, залізо розміром 20-30 нанометрів проявляє вираженішу протианемічну активність у препаратах заліза, яке застосовують у медичній практиці, разом із тим, воно менш токсичне.

Дослідники багатьох країн світу починають застосовувати нанотехнології, у тому числі й наночастинки, в різних галузях народного господарства, в медицині з метою синтезу нових лікарських засобів для раціональної фармакотерапії різних захворювань. Зокрема, у таких галузях медицини, як онкологія, генетика, радіологія, кардіологія, неврологія, офтальмологія, ортопедія й травматологія, дерматологія й токсикологія; розробляються методи створення нових медикаментів і вакцин на основі нанотехнологій.

Одним із напрямів практичної реалізації нанотехнологій є використання сонячного світла. Природний фотосинтез використовується за допомогою біомолекул. Тому одним із нанотехнологічних аспектів використання сонячної енергії для потреб людини є використання наноструктур для поглинання сонячного світла й поділ позитивних і негативних зарядів. Відомо, що виробниками світла є люмінесцентні бактерії і світлячки, які використовують для виробництва світла молекулярні структури. Водночас, до практичної реалізації цих проектів необхідно вирішити багато технологічних питань.

Досягненням останніх років стало використання оптоволокон у різних галузях діяльності людини. За допомогою волоконної оптики можна передавати сигнали значної щільності, десятки тисяч потоків даних одночасно. Нанотехнології пропонують ефективніші оптоволоконні наноматеріали. У цих випадках передача інформації по оптоволокну буде здійснюватися шляхом перетворення інформації із оптичних сигналів

в електричні, що буде забезпечувати передачу, підсилення та модуляцію оптичних сигналів. У цих випадках оптичний комп'ютер буде зберігати інформацію на оптичному диску або оптичному кристалі, тобто робота приладу буде виконуватися з використанням фотонів світла, а не електронів.

Наночастинки починають застосовувати для наукових розробок в галузі біохімії, молекулярної біології, протеоміки, генетики, зокрема, для створення біомаркерів. Магнітні наночастинки, на які нанесені антитіла та фрагменти ДНК і РНК, мають властивість посилювати сигнал з численних маленьких біомолекул. Це дозволить діагностувати хворобу на ранніх стадіях і проводити ефективніше лікування різних захворювань. Наночастинки можуть утворювати комплекси з продуктами обміну речовин організму, лікарськими засобами, покращуючи розчинність останніх і стабілізуючи їх, внаслідок чого медикаменти краще засвоюватимуться клітинами організму.

Фізіологічно активні речовини організму, мембрани клітин, стінка капілярів, іонні канали організму мають нанорозміри. Вчених світу цікавить питання: у фізіологічних, біохімічних, імунологічних, генетичних процесах організму є наномеханізми? Вивчення цих унікальних характеристик наночастинок дозволить розробити нові технології в техніці, біології, медицині, фізіології.

Основний принцип природи: малими засобами здійснювати значну роботу. Завдяки наноструктурам у біологічних матеріалах реалізується природний принцип високої ефективності та мінімальних витрат енергії внаслідок наявності в живих структурах природних нанотехнологій, які необхідно детальніше дослідити. Дослідження органел еукаріотичної клітини показало, що первинна ворсинка є зразком наномашини, яка функціонує в живій клітині. Завдяки компонентам, що знаходяться разом у цій єдиній структурі, вони мають надзвичайний спектр рецепторних і сигнальних функцій. Ця органела є компактною структурою, що зберігається еволюційно протягом більше мільярда років. Після понад столітнього інтересу до наявності й структурних особливостей первинної ворсинки з появою електронної мікроскопії стало зрозумілим те, що ці органели поширеніші і мають більше функцій, крім відомих випадків, наприклад, палички й колбочки сітківки. Останніми десятиліттями з'явилось більше відомостей про їх молекулярну біологію та функції порівняно з дослідженнями попередніх років. Імпульс з'явився після глибшого розуміння процесу ціліогенезу (утворення ворсинок) на макромолекулярному рівні, відкриття широкого спектра рецепторів, локалізованих у біомембрані, а також відповідних сигнальних механізмів для передачі повідомлень у середину клітини.

Макроергічні сполуки, медіатори, вітаміни та інші біологічно активні речовини є нанорозмірними. З позицій нанонауки ґрунтовно досліджуються замінні та незамінні амінокислоти, медіатори (адреналін, норадреналін, ацетилхолін, серотонін), вітаміни (ретинол, ергокальциферол тощо), альбумін, АТФ, ДНК, РНК, фібриноген, іонні канали, біомембрана, колоїдні розчини організму (кров, міжклітинна рідина), цитокініни та інші нанорозміри. До нанооб'єктів відносять і ті, що мають чіткі просторові розміри та є доступними для прямого спостереження методами електронної та зондової скануючої мікроскопії (наночастинки, нанопластики, нанотрубки, нанопори), а також об'єкти, розмір яких часто визначається непрямими методами (наноагрегати, ліпосоми, мембрани, нанокраплі тощо). До біологічних нанооб'єктів відносяться молекули білків, ліпідів, нуклеїнових кислот (ДНК, РНК) та полісахаридів, які формують внутрішньоклітинний каркас (цитоскелет) і позаклітинний матрикс, мембранні канали, рецептори, систему внутрішньоклітинної сигналізації, молекулярні машини для синтезу, пакування та утилізації білків і нуклеїнових кислот, виробництва енергії, внутрішньоклітинного транспорту і руху клітин. Прикладами біологічних наноструктур є віруси, клітинні органели (наприклад, джгутики та війки, мітохондрії, хлоропласти, рибосоми), надмолекулярні асамблеї (наприклад, комплекси фермент-субстрат, гормон-рецептор) тощо. До наноматеріалів біологічного походження також можна віднести клітинну стінку рослин, сформовану целюлозою та іншими полісахаридами, фібрилярні білки, кератин (з нього складаються шерсть і волосся) і колаген (з нього складаються сухожилля).

Біомембрана, як природна нанотехнологія, містить нанорозмірні структури — ліпідні рафти, можливою функцією яких є перетворення сигналів зовнішнього середовища у внутрішньоклітинну відповідь, а також участь у процесах екзо- та ендоцитозу, клітинної адгезії та мембранного транспорту. Іонні канали також є нанорозмірними структурами, що забезпечує їх високу селективність (проходять лише певні типи іонів) та продуктивність. Біомембрана має товщину в середньому 5 нм. Вона поділена на нанокмірки мінімальною довжиною 10 нм: завдяки такій специфічній структурі ліпідів та протеїнів біомембрани підлягають аномальній (стрибокподібній) дифузії.

У біомембранах установлена роль аквапоринів — нанорозмірних каналів для проходження молекул води. Ці пори є високоселективними й забезпечують перетікання води потоком шириною в одну молекулу, внаслідок чого вода набуває унікальних властивостей (дослідження у цьому напрямку тривають, зміна властивостей рідин у нанорозмірних каналах — предмет вивчення нанофлюїдики).

Дослідження ролі капілярів у перебігу природних наномеханізмів у живих системах є важливим для копіювання таких механізмів у реальному житті. Сприяють протіканню наномеханізмів у функціонуванні капілярів в організмі живих систем стінка капілярів, ендотелій судин, як наноструктури, капілярні сили, біологічні наномотори, іоні канали, поверхневий натяг і поверхнева енергія наночастинок, величина адгезії та гідрофобні властивості у капілярах, а також процеси зсуву, надгідрофобності або «лотос-ефект», електричного подвійного шару, розміру, молекулярної структури, ентропії, які мають місце у цих структурах організму. Значення води у протіканні процесів у капілярах досліджено недостатньо. Для встановлення наномеханізмів у функціонуванні капілярів у живих системах необхідний міждисциплінарний підхід з залученням різних фахівців з фізики, хімії, біології, фізіології тощо. У цьому плані важливим є встановлення значення у клітинах організму людини ролі молекулярних наномоторів як поступальних кінезинів, міозинів, які забезпечують рух органел та м'язове скорочення, а також роторного мотору АТФази, який відіграє ключову роль у енергетичному забезпеченні клітини.

У мозку та деяких інших органах існують наночастилки заліза (магнетит), роль яких у фізіологічних та біохімічних процесах в організмі досі не встановлена. В організмі людини залізо транспортується феритином — білком, у порожнині якого відбувається унікальний процес перетворення розчинних солей заліза у нерозчинну форму — біомінералізація. У результаті утворюються наночастилки феригідриту.

Визначення ролі кісток та зубів мають ієрархічну структуру, в якій присутні, зокрема, нанорозмірні елементи, що надає цим тканинам унікальні механічні властивості — надзвичайну міцність і твердість.

Результати власних досліджень і досліджень інших авторів з теоретичних і практичних основ нанонауки доводять, що при переході від макророзміру до нанорозміру наноструктур відбуваються зміни показників корпускулярно-хвильових властивостей нанорозмірних матеріалів таких як сила поверхневого натягу, гравітаційні та електромагнітні сили, поведінка електронів, квантування енергії електронів, енергетичні рівні, потенціальна енергія, енергетичний спектр атомів та електронів, енергія електронного збудження, оптичні властивості, тунелювання, квантові величини (момент імпульсу, повна енергія обмеження у просторі системи, енергія електромагнітного випромінювання, квантове обмеження, квантова інтерференція, анізотропія, термодинамічна нерівно важність, збільшується кількість атомів на їх поверхні. Зі зменшенням розмірів наноструктур більшу роль відіграють хвильові ефекти наноматеріалів.

Самоорганізація електронів, атомів, молекул в певні структури, у тому числі нанорозмірні, має суттєве значення для відтворення наноматеріалів за допомогою нанотехнологій. Принцип самоорганізації проявляється у тому, що молекули намагаються зайняти найнижчий із доступних для цих структур рівень енергії, поєднуючись з іншими молекулами. Для прикладу можна навести стрілку компаса, яка завжди буде показувати з півдня на північ відповідно до магнітних властивостей землі. Сили самоорганізації слабкіші ніж сили, які утримують молекули разом у конкретному матеріалі. Такі сили відповідають слабкішим силам кулонівської взаємодії й мають місце у природі досить часто. Так, водневий зв'язок завдяки слабким силам взаємодії утримують у молекулі води кисень і водень у рідкому стані.

При самоорганізації наноматеріалів природа чи конструктор виводить певні атоми або молекули на поверхню або в зібрану раніше наноструктуру. Молекули вирівнюються в певних положеннях завдяки слабким або сильним зв'язкам. Перевагою цього є можливість синтезу (складання) великих наноструктур. Самоорганізація є одним із найважливіших технологій нановиробництва із-за своєї універсальності, можливості виготовляти наноструктури різної величини. Вирощування нанокристалів також є прикладом самоорганізації наноматеріалів.

Вважається, що переважання хвильових властивостей у наноматеріалах над корпускулярними зумовлює значну зміну їх фізико-хімічних властивостей і підвищення фізичної, механічної, біологічної, фармакологічної й токсикологічної активності.

Без сумніву, не всі викладені у монографії положення, експериментально та клінічно повністю підтвердженні, багато фактів потребують подальших всесторонніх досліджень спеціалістами різних галузей для з'ясування ролі нанотехнологій у перебігу фізіологічних, біохімічних, імунологічних, генетичних процесів організму, а також підтвердження концепції розмірного парадоксу наноструктур.

Вступ доцільним було б закінчити словами лауреата Нобелівської премії французького фізика Ф. Жоліо-Кюрі: «Наука — основний елемент, який об'єднує думки людей, розкиданих по земній кулі, і це — одно із її високих призначень». У цьому контексті запропонована монографія не претендує на повноту висвітлення медико-біологічних проблем нанонауки, але є проміжною ланкою в розвитку всіх відомих природних і синтетичних нанотехнологій, нових властивостей наноматеріалів та нанопрепаратів. Автор із вдячністю прийме всі зауваження читачів з удосконалення книги новими даними, які стосуються нано.

## Розділ 1. МЕДИЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ НАНОНАУКИ

### 1.1. Атоми та складові частини речовин

Атоми є тими головними будівельниками природи, з яких подібно до різного кольору та розміру цеглин складають житлові будинки, адміністративні та технічні споруди тощо. З атомів формуються молекули всього навколишнього світу, їх мільйони, мільярди, трильйони. Точно стверджувати скільки природних молекул існує у навколишньому світі важко. Слід додати також і синтетичні молекули [10, 59].

Для утворення молекули між атомами утворюються комплекси, тобто має місце взаємодія електронів атомів або іонів речовин. Формування або руйнування хімічних зв'язків між молекулами є суттю хімічних реакцій. Оскільки електрони відповідають за хімічні зв'язки і, тим самим, за особливості перебігу хімічних реакцій, то ці структури атома відповідають за властивості молекул.

Сучасні уявлення про будову матерії ґрунтуються на наявності в кожній речовині двох універсальних частинок: електронів і протонів. **Електрон** (від грецького *electron* — янтар, бурштин) відкритий в 1897 році англійським вченим Д. Томпсоном. Заряд електрона — негативний і складає  $4,80288 \pm 0,00021 \cdot 10^{-22}$  абсолютних одиниць. Електрони надзвичайно легкі, у 2000 раз легші за водень — найменший атом. Маса електрона складає близько  $9,10^{-28}$  г. За допомогою певних засобів можна виділяти електрони із речовини, формуючи електронні пучки з можливістю керування ними за допомогою електричних і магнітних полів. Це зумовило розвиток сучасної електротехніки й радіотехніки, створення приладів із використанням направленого руху електронів в газах, рідинах, твердих тілах.

Згідно із законами квантової механіки відомо, що граничним параметром, який характеризує розміри матеріалів та поведінку електронів згідно із законами класичної фізики, від розмірів матеріалів, де мають місце закони квантової механіки, є довжина хвилі вільного електрона, так званої хвилі де Бройля — основного компонента корпускулярно-хвильового дуалізму Луї де Бройля, названого так за іменем французького фізика,

основоположника квантової механіки, лауреата Нобелівської премії. Довжина хвилі вільного електрона  $\lambda$  буде дорівнювати:

$\lambda = h / P$ , де  $h$  — стала Планка,  $P$  — імпульс електрона.

Числове значення отриманих величин довжини хвилі вільного електрона в металах згідно з формулою Л. де Бройля може дати відповідь на поставлене запитання: чому нанорозмірний матеріал проявляє особливі властивості — завдяки зміні фізичних характеристик такої структури. Розміри наноматеріалу можуть обмежуватися довжиною хвилі вільного електрона згідно із законом Л. де Бройля в одному, двох або трьох напрямках. Тому виникають різноманітні квантово-розмірні структури з новими фізичними та фізико-хімічними властивостями. При обмеженні розміру системи зміни здійснюється в одному напрямку, виникає наноматеріал, який називають 2D структурою (ще називають цю структуру квантовим шаром або квантовою ямою). При квантовому обмеженні розміру матеріалу у двох напрямках отримують 1D структури, які називають квантовими нитками або квантовим дротом. До структур 1D відносяться вуглецеві нанотрубки. Якщо квантово-розмірне обмеження системи відбувається у трьох напрямках, то такі структури називають 0D або квантовими точками. До таких структур відносять фулерени.

**Протон** (від грецького *protos* — перший) є основною складовою частиною атома водню, має позитивний заряд, який складає  $4,8029 \cdot 10^{-10}$  абсолютних одиниць. Назву запропонував у 1920 році відомий англійський фізик, лауреат Нобелівської премії з хімії Е. Резерфорд, відомий своїми фундаментальними дослідженнями та відкриттями, що заклали основи сучасного вчення про радіоактивність і будову атома.

**Нейтрон** (від лат. *neutrum* — ні те, ні інше) — нейтральна елементарна частинка атома, що складається з електронів і протонів, має масу близьку до протона. Нейтрони відкриті в 1932 році англійським вченим-фізиком, лауреатом Нобелівської премії Д. Чедвіком. Відомі й менші за атом частинки: кварки, адрони тощо.

Атом складається із щільного важкого ядра з позитивним зарядом, яке оточене електронами з негативними зарядами, що обертаються навколо ядра. Оскільки ядро та електрони мають протилежні заряди, то електричні сили утримують атом разом. подібно до того як гравітація утримує планети навколо сонця.

Взаємодія двох електронів лежить в основі формування електричного струму, силу якого можна виразити математичним рівнянням, що називають законом Кулона, видатного французького фізика, засновника вчення про електрику, який відкрив цю закономірність в 1785 році.



Взаємодію між двома зарядженими частинками вимірюють сила між ними, яка дорівнює:

$F = Q_1 \cdot Q_2 / r^2$ , де  $F$  — сила, що має місце між двома частинками, розділеними віддаллю  $r$ , заряди частинок відповідно  $Q_1$  і  $Q_2$ .

Потік електронів по провідниках називають електричним струмом ( $I$ ) і вимірюють в електронах за секунду, опір потоку електронів позначається буквою  $R$ , а напруга  $U$ . Напругу електронів згідно із законом Ома (видатний німецький фізик, досліджував властивості електричного струму) виражають формулою:  $U = IR$ . Тобто, згідно із цим законом напруга електричного струму дорівнює силі току помноженій на опір. Ця закономірність є характерною для звичайних приладів. Але закон Ома не проявляється у надпровідниках, у наноматеріалах, наприклад, вуглецевих нанотрубках. Це вимагає ґрунтовнішого вивчення явища.

**Хімічні зв'язки у наноструктурах.** Формування хімічних зв'язків між атомами лежить в основі нанотехнологій. Для наноматеріалів характерною є ще одна особливість: молекули можуть бути пристроями, зв'язки також можуть виступати в ролі наноструктури.

Відомий американський вчений німецького походження, лауреат Нобелівської премії з хімії (1954 р.) і миру (1962 р.) Лайнус Карл Полінг (1901-1994) довів те, що в сполуках є кілька типів хімічних зв'язків: ковалентний, іонний, металічний, водневий, які обумовлюють поведінку зовнішніх електронних оболонок взаємодіючих атомів [83].

**Ковалентний зв'язок.** У цьому зв'язку зовнішні електрони «скупчені» в невеликому просторі між двома атомами, що взаємодіють. Це один із найміцніших зв'язків, який визначає міцність матеріалів. Прикладом є алмаз, один із найтвердіших матеріалів на земній кулі. Це зумовлено тим, що усі атоми вуглецю в алмазі мають однаковий вид та оточені кристалічною решіткою. Така наноструктура є символом міцності, твердості, чарівності, вишуканості, елегантності й нетлінності.

**Іонний зв'язок** — менш стійкий. Є характерним для кухонної солі — натрію хлориду.

**Металічний зв'язок** — у цьому типу зв'язку деякі електрони можуть залишати власні атоми й вільно переміщуватися по речовині. Характерним цей зв'язок є для атомів металів, зокрема, берилію.

**Водневий зв'язок** — менш стійкий, ніж попередні, характерний для амінокислот. Ще в 1951 році Л. Полінгу та співробітникам вдалося встановити те, що амінокислоти можуть утворювати в білках альфа-спіралі та бета-шари. У деяких білках декілька амінокислотних ланцюжків можуть переплітатися один з іншим, утворюючи своєрідну амінокислотну струк-

туру. Із таких амінокислотних альфа-спіралей в організмі теплокровних утворюються такі органи, як сухожилля, колагенові волокна, волосся тощо. Завдяки водневим зв'язкам, а також відміченим альфа-спіралям і бета-шарам має місце стабілізація довгих амінокислотних ланцюжків за допомоги енергії водневих зв'язків формується своєрідна геометрична форма біологічних структур, яка здатна довго зберігати цілісність та функціональну активність. Альфа-спіралі та бета-шари можуть вигинатися і складатися у певні структури.

Відомими є також Ван-дер-ваальсовські зв'язки, які відкриті нідерландським вченим-фізиком, лауреатом Нобелівської премії Яном Дидериком Ван-Дер-Ваальсом, і мають електричну природу.

Як же формуються молекули, неживі та живі структури зі своїми властивостями? На якому етапі їх об'єднання утворюється та чи інша речовина? Про це — далі в дослідженні.

## 1.2. Властивості фізіологічно активних нанорозмірних речовин

Біологічні об'єкти, більшість органел клітин, медіатори, амінокислоти, АТФ, лікарські засоби, фізіологічно активні речовини організму людини та рослин перебувають у межах нанорозмірів, що зумовлює їх високу фізичну, хімічну, біохімічну та фармакологічну активність, властивість регулювати обмін речовин в організмі людини (табл. 1). Виникає загальнобіологічне запитання з позицій нанонауки: на якому етапі формування наноструктур атоми, молекули утворюють наноматеріали, або, як в останні роки це називають, кластери.

Дослідження біохімічних, фізико-хімічних, фармакологічних властивостей амінокислот є важливим для визначення їх ролі в регуляції функцій організму, створенні нових лікарських засобів. Разом із тим, установлення внеску амінокислот як наноструктур, є недостатньо вивченим. Із розвитком нанотехнологій розпочато вивчення функціоналізації наночастинок різного походження (природних, синтетичних) для створення ліків. При цьому важливою є роль амінокислот, які разом із наночастинками завдяки сучасним методам синтезу формують перспективні матеріали з мультифункціональними властивостями.

Дослідження наночастинок у поєднанні з амінокислотами відкриває перспективи для створення нанокомпозитів, які в перспективі можна включати в фармакотерапію метаболічних, генних і пухлинних захворювань, а також травм, спричинених пошкодженням зовнішніми чинниками,

Таблиця 1

**Розміри біологічних об'єктів, фізіологічно активних речовин та лікарських засобів [125]**

| Об'єкт                           | Розміри (нм)  | Об'єкт   | Розміри (нм) |
|----------------------------------|---------------|--|--------------|
| Лейкоцит (нейтрофіли)            | 10,000-15,000 | Фібриноген   | 5            |
| Еритроцит                        | 8,000-10,000  | Серотоніновий рецептор   | 4,8          |
| Нейрони                          | 4,000-10,000  | Дигоксин   | 2,6          |
| Тромбоцит                        | 2000-4,000    | Молекула ДНК (діаметр)   | 2,5          |
| Ядро клітини                     | 4,000-40,000  | Інсулін  | 2,2          |
| Мітохондрія                      | 1,500-2,000   | Ергокальциферол  | 1,6          |
| Ракові клітини                   | 400-500       | Кверцетин  | 1,2          |
| Бактерії                         | 330-1,000     | Кислота фолієва  | 1,1          |
| Бактеріофаг                      | 120-150       | Хлорофіл рослин  | 1,1          |
| Віруси                           | 30-200        | C <sub>60</sub> фулерени   | 1,0          |
| Ліпосоми                         | 50            | Ретинол  | 1,0          |
| Актин                            | 35-45         | АТФ  | 0,95         |
| Гранули глікогену в печінці      | 30            | Стеаринова кислота C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> CO <sub>2</sub> H | 0,87         |
| Циклооксигеназа-2                | 20            | Фруктоза   | 0,8          |
| Рибосоми                         | 15-20         | Ацетилхолін  | 0,8          |
| Антитіла                         | 10            | Мезатон  | 0,8          |
| Ангіотензинперетворюючий фермент | 10            | Норадреналін   | 0,7          |
| Альбумін (білок яйця)            | 9             | Адреналін  | 0,6          |
| β <sub>2</sub> -адренорецептор   | 7,9           | Молекула води  | 0,32         |
| Гемоглобін                       | 7             | Молекула кисню   | 0,12         |
| Мембрана клітин (товщина)        | 6-10          | Молекула азоту   | 0,11         |
| Атропін                          | 5             | Атом водню   | 0,1          |

й для регенерації тканин, а також для діагностики, лікування та попередження інших захворювань. Амінокислоти — життєво важливі сполуки, які в тій чи іншій мірі входять до складу всіх живих організмів, забезпечують нормальне функціонування організму та імунний захист від чужорідних тіл. Амінокислоти в комплексах із наночастинками знижують токсичність наноматеріалів, використовуються для візуалізації, фізичних, хімічних, квантових, молекулярних, біологічних досліджень, діагностики, створення біосенсорів, лабораторій-на-чипі, тому є перспективним матеріалом для покращення життя хворих [122].

Таблиця 2

**Максимальні лінійні розміри амінокислот у водному розчині (квантово-хімічний розрахунок сольватацій на моделі SM5.42/6-31G(d) [122, 257]**

| Амінокислоти               | Довжина, нм | Амінокислоти              | Довжина, нм |
|----------------------------|-------------|---------------------------|-------------|
| Гліцин (Gly)               | 0,464       | Ізолейцин (Ile)           | 0,664       |
| Серін (Ser)                | 0,471       | Метіонін (Met)            | 0,699       |
| Аланін Ala                 | 0,485       | Глютамін (Gln)            | 0,720       |
| Цистеїн (Cys)              | 0,501       | Гістидин (His)            | 0,732       |
| Валін (Val)                | 0,545       | Глютамінова кислота (Glu) | 0,756       |
| Пролін (Pro)               | 0,559       | Фенілаланін (Phe)         | 0,791       |
| Аспарагінова кислота (Asp) | 0,596       | Лізин (Lys)               | 0,792       |
| Аспарагін (Asn)            | 0,602       | Аргінін (Arg)             | 0,832       |
| Лейцин (Leu)               | 0,618       | Тирозин (Tyr)             | 0,872       |
| Треонін (Thr)              | 0,643       | Триптофан (Trp)           | 0,996       |

Фізіологічно активні речовини за нанорозмірами поділено на чотири групи. До першої групи належать речовини розміром до 100 нм: лейкоцити, еритроцити, компоненти клітини (ядро, мітохондрії), ракові клітини, бактерії й бактеріофаги. До другої групи віднесено наночастинки розміром від 100 нм до 10 нм. Це антитіла, рибосоми, гранули глікогену, ліпосоми тощо. Третю групу становлять речовини розміром від 10 нм до 1 нм, до неї належать альбумін, гемоглобін, мембрана клітин, фібриноген, рецептори (серетоніновий,  $\beta$ -рецептор тощо), інсулін, жиророзчинні вітаміни (ергокальциферол, ретинол), фолієва кислота, лікарські засоби (дигоксин, кверцитин), хлорофіл рослин, фулерени. Четверту групу складають речовини розміром менше 1 нм, зокрема АТФ, фруктоза, медіатори (ацетилхолін, адреналін, норадреналін),  $\alpha$ -адреноміметик мезатон, амінокислоти, молекули води,  $\text{CO}_2$ , NO, атоми кисню, водню тощо. Про користь в організмі фізіологічних процесів на основі природних нанотехнологій можуть свідчити такі факти:

1. Фізіологічно активні речовини мають нанорозміри.
2. Мембрани клітин, стінка капілярів мають також нанорозміри, сприяючи ефективному перебігу фізіологічних процесів за участю біологічно активних речовин із нанорозмірами.
3. Завдяки маленькому розміру наночастинки можуть проникати через клітини мембран і розподілятися в організмі.
4. Із сучасних позицій нанонауки функціонування органів, клітин, субклі-

тинних структур, кальцієвих каналів, натрій-калієвого насосу відбувається за законами природних наномеханізмів.

- Узагальнюючи дані літератури та власні дослідження, можна стверджувати, що в організмі відбуваються фізіологічні процеси, в основі яких лежать наномеханізми, які потребують детальніших, поглиблених наукових досліджень.

Нанофізіологія вивчає особливості перебігу фізіологічних процесів в організмі з позицій нанонауки, а також вплив наночастинок на функцію клітин та органів. Не всі викладені положення експериментально підтверджені, частина із них є дискусійними і потребує подальших всесторонніх досліджень.

### **1.3. Зв'язок розмірів наночастинок із медико-біологічною активністю**

Аналіз проведених досліджень [121, 141, 142, 195] показав, що фармакологічна та токсичологічна активність залежить від розмірів наноматеріалів. Тобто, важливу роль у характері взаємодії наноструктур з біомембраною відіграє розмір наночастинок (НЧ). Roiter Y. et al. провели дослідження впливу на ліпідний бішар полярних НЧ кремнію різних розмірів. Згідно з отриманими результатами, частинки розміром менше 1,2 нм не впливали на структуру мембрани. НЧ діаметром 1,2-22 нм утворювали пори в бішарі. Цей факт пояснювався тим, що присутність у біомембрані гідрофільних НЧ є термодинамічно не вигідною. Щоб ізолювати гідрофобний компонент від полярної частинки бішар був вимушений утворювати пори. Також виявилось й те, що вплив НЧ на мембрану залежить від кривизни поверхні наноб'єктів. Існує критичний розмір частинок, який дорівнює 22 нм для мембрани товщиною 5 нм, при перевищенні якого відношення енергії адгезії та пружної деформації ліпідного бішару зумовлює «обгортання» НЧ мембраною [373].

Біологічна активність наноструктур залежить від їх розмірів, що підтверджено у багатьох дослідженнях. Так, Azam A. et al. вивчали протимікробну активність наночастинок оксиду (II) міді, отриманих золь-гель-методом, та залежність останньої від розміру наноструктур. Антибактеріальну активність визначали методом серійних розведень у бульйоні. Засівна доза мікроорганізмів складала  $10^6$  КУО/мл. Отримані результати зазначені у таблиці нижче. Зі зменшенням розмірів наночастинок підвищувалася їх протимікробна активність, про що свідчило зниження мінімальної інгібуючої та бактеріцидної концентрацій [168].

Таблиця 3

**Вплив розмірів наночастинок  $\text{CuO}$  на антинегативні та анти-позитивні мікроорганізми [168]**

| Мікроорганізм                 | Мінімальна інгібуюча/бактерицидна концентрація (мкг/мл) |                      |                      |                      |
|-------------------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
|                               | $\text{CuO}$ ; 20 нм                                    | $\text{CuO}$ ; 21 нм | $\text{CuO}$ ; 25 нм | $\text{CuO}$ ; 27 нм |
| <i>Escherichia coli</i>       | 20 / 30   | 35 / 45              | 45 / 60              | 65 / 95              |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 28 / 35   | 40 / 50              | 50 / 75              | 55 / 85              |
| <i>Staphylococcus aureus</i>  | 25 / 32   | 42 / 75              | 70 / 90              | 75 / 100             |
| <i>Bacillus subtilis</i>      | 30 / 45   | 50 / 62              | 65 / 85              | 70 / 95              |

Розмір наночастинок впливає на параметри фармакокінетики останніх. Дослідники Hirn S et al. [260] вивчали особливості розподілу частинок золота різного діаметру після внутрішньовенного введення щуром лінії Wistar. Розміри наночастинок становили 1,4 нм, 5 нм, 18 нм, 80 нм і 200 нм. Більшість нанозолота накопичувалася в печінці — 50% частинок розміром 1,4 нм та > 90% для частинок інших розмірів. Отже, зі збільшенням розміру підвищувався ступінь депонування нанозолота в печінці. Половина введеної дози наночастинок розміром 1,4 нм накопичувалася в інших тканинах або підлягала швидкій екскреції.

При порівнянні наночастинок діаметром 1,4 нм та 5 нм виявилось, що накопичення в крові було вираженішим для менших частинок. Більшість наночастинок розміром 18 нм у крові знаходилась у зв'язку з еритроцитами, тоді як нанозолото діаметром 5 нм, 80 нм і 200 нм було наявним як у сироватці, так і на поверхні червоних кров'яних тілець. Для наночастинок розміром 1,4 нм відношення сироватка/еритроцити становило 3/1.

Загалом, для всіх органів і тканин, крім печінки, для наночастинок міді розміром 18 нм, 80 нм та 200 нм не спостерігалось значних відмінностей у ступені розподілу. Для структур в 1,4 нм і 5 нм спостерігалась тенденція до посилення депонування частинок зі зменшенням розміру. Печінковий кліренс був найбільшим для наночастинок розміром 1,4 нм, він значно відрізнявся від усіх інших частинок. Для нанозолота діаметром 5 нм і більше спостерігалась обернена пропорційна залежність між розміром і печінковим кліренсом [260].

Відомо, що розмір наночастинок впливає на їх токсикологічний потенціал. Ivask A. et al. [275] досліджували вплив наночастинок срібла розміром 10, 20, 40, 60 і 80 нм на різні мікроорганізми та культури клітин *in vitro*: бактерії, дріжджі, клітини водоростей, ракоподібних і ссавців. Загалом токсичність наносрібла підвищувалася зі зменшенням розміру

наночастинок. Так, різниця в значеннях  $EC_{50}$  для наночастинок розміром 10 нм і 80 нм відносно *Daphnia magna* була 20-разовою. Аналіз показав, що токсичність наносрібла діаметром 20–80 нм можна пояснити вивільненням іонів срібла в середовище, тоді як наночастинки 10 нм виявилися токсичнішими, ніж прогнозувалося. Наносрібло розміром 10 нм проявляло більшу біодоступність для *E. coli*, ніж відповідна доза  $AgNO_3$ . Це може бути пов'язане з кращим контактом наночастинок саме цього розміру з бактеріальною клітиною порівняно з іншими частинками. Отже, наявний механізм токсичного впливу, що пояснюється не вивільненням іонів, а саме унікальними властивостями наночастинок. Для наносрібла, що застосовувалося у цьому досліді, поява унікальних властивостей спостерігалася при розмірах < 20 нм, а не < 100 нм, як прийнято вважати для наноматеріалів. Дослідники встановили й те, що механізм токсичної дії не пов'язаний з продукцією активних форм кисню. Натепер також точно не встановлений механізм набуття наночастинами біодоступності. Або вони напряму проникають всередину клітин, або розчиняються екстрацелюлярно у безпосередній близькості до поверхні клітини перед надходженням [275].

В іншому дослідженні автори вивчали токсичний вплив наночастинок на клітини легенів людини. Застосовували наносрібло розмірів 10 нм, 40 нм і 75 нм, що було стабілізоване цитратом, наносрібло 10 нм, яке було вкрите полівінілпіролідом (ПВП), та немодифіковане наносрібло 50 нм. Результати показали, що наночастинки всіх розмірів були генотоксичними, але цитотоксичність проявляли лише частинки діаметром 10 нм (незалежно від покриття). Для жодної з субстанцій не було відмічено підвищення продукції активних форм кисню. Дослідники встановили, що наночастинки срібла розміром 10 нм реалізували токсичну дію за механізмом «троянського коня» — надходили в клітину і вже всередині вивільняли срібло, яке ушкоджувало органели. Цей феномен був унікальним, проявлявся для наночастинок тільки цього діаметру. Також автори дійшли висновку, що цитотоксичність та генотоксичність наночастинок срібла має окремі механізми [238].

Механічні властивості цитоскелетних актинових пучків відіграють значну роль у багатьох фізіологічних процесах, таких як слух, запліднення, рухливість клітин, ріст. Клітини використовують велику кількість здатних зв'язуватися з актином протеїнів для регулювання розмірів пучків, а також низку властивостей поєднання із субстратами — для можливості здійснення біологічних функцій. Механічні властивості актинових пучків різняться за розмірами залежно від діаметра та довжини, типу й концен-

трації протеїнів з'єднання, властивостей інших складових волокон. Не зважаючи на важливу роль актинових пучків у функціонуванні клітини, молекулярні принципи побудови, які є відповідальними за їх механічні властивості, ще не відомі. Досліджена механіка цитоскелетних пучків за молекулярною моделлю, що враховує дискретну природу актинових волокон та їх зв'язувальних протеїнів. Протидія процесів розтягування волокон та зрушення зв'язувальних протеїнів визначається трьома окремими режимами механічної відповіді, що описуються відносними величинами двох простих параметрів. Це дозволяє з'ясувати універсальну природу механіки скручування-згинання. У кожному режимі значення жорсткості скручування-згинання вказує на чітку біологічну відповідь матеріалу залежно від напряму скручування та молекулярного складу, що підтверджується у відтворених актинових пучках *in vitro*. Ця механічна поведінка прямо впливає на фізіологічне згинання, викривлення та ентропічне розтягування елементів цитоскелета, як і штучних актинових систем. Результати таких досліджень використовують для передбачення *in vivo* режимів згинання різних цитоскелетних пучків, важко досяжних під час експерименту, та для розробки гіпотез щодо впливу незалежних зовнішніх чинників на функціонування пучків *in vivo* [178].

#### 1.4. Нанометали

**Метал** (видобуток із землі, з грецької) — речовини, що характеризуються в звичайних умовах металевим блиском, високою електропровідністю, теплопровідністю, ковкістю (слово «*napo metal*» у базі даних Інтернет [PubMed] станом на 01.04.2017 р. за ключовим словом зареєстровано в кількості 66219). Для нормального функціонування організму потрібні біометали. Хімічні властивості металів зумовлені слабким зв'язком валентних електронів з ядрами атомів, вони легко утворюють позитивні іони, легко окисляються, утворюючи окисли й гідрооксиди, більшість металів замінюють водень у кислотах. Металічні властивості характеризуються кристалічною решіткою й проявляються в більше, ніж у 80 хімічних елементів, а також їхніх сплавів. В організмі людини метали наявні у вигляді [105]:

- макроелементів (МаЕ): кальцій, фосфор, натрій, калій, сірка, магній;
- мікроелементів (МЕ): залізо, йод, кремній, мідь, марганець, молібден, фтор, бор, алюміній, бром, рубідій, стронцій, молібден, фтор, хром, цинк, свинець тощо;



- ультрамікроелементів (УМЕ): кобальт, нікель, срібло, кадмій, олово, сурма, барій, золото, ртуть, селен, вісмут, цезій, скандій, хром, миш'як, літій, берилій, цирконій, сурма, уран, рубідій тощо.

В організмі людини метали не синтезуються, вони надходять з харчовими продуктами, водою, повітрям, соками та містяться у вигляді різних солей. Іони металів утворюють комплекси з різноманітними фізіологічними речовинами: білками, нуклеїновими кислотами, аденіловими нуклеотидами, ферментами, нікотинамідними коферментами, амінокислотами та іншими. Біометали мають регулюючий вплив на функцію та обмін речовин в усіх тканинах організму, проявляють протиалергічну, протизапальну, кровоспинну дію, створюють фізико-хімічні умови для протікання фізіологічних процесів (осмотичний тиск, рН середовища, стан колоїдних розчинів). Важлива властивість біметалів — зменшувати проникність судин, підвищувати фізіологічну активність тканин та опірність організму до зовнішніх несприятливих факторів, стимулювати фагоцитоз, викликати антиоксидантний ефект, впливати на ріст організму, процеси кровотворення. Біометали виступають каталізаторами обмінних процесів, входять до складу ферментів, вітамінів, гормонів.

Біометали містяться в усіх рослинах. Так, біометалу селену багато в астрагалі; кремнію (забезпечує еластичність і міцність сполучної тканини, шкіри) — у польовому хвощі, водяному перці, спориші, цикорії тощо; фосфору — у капусті цвітній, насінні гарбуза, горіха волоського, соняшника, петрушці, сливі, часнику (добова потреба — 2 г); магнію- у бананах, буряку столовому, горісі, гречці, ізіюмі, насінні соняшника, капусті цвітній, кульбабі лікарській, петрушці, сливі, квасолі, шпинаті (добова потреба — 400 мг); калію — у м'якуші кавуна, горосі, квасолі, волоських горіхах, агрусі, ізіюмі, чорні смородині, картоплі; кальцію — в ізіюмі, кульбабі лікарській, насінні гарбуза, соняшника, петрушці, чорній смородині, молоці та молочним продуктам (добова потреба — 800 мг); цинку- у горіхах (грецькі та лісові), гречці, капусті цвітній, моркві, часнику, петрушці, а також у пшениці, молоці, жовтці яйця (добова потреба 10 мг).

У попередніх дослідженнях вивчали фармакологічні та токсикологічні властивості нанометалів: заліза, міді, срібла, а також їх композитів [105].

**Ванадій** (лат. Vanadium) — хімічний елемент V групи періодичної системи елементів Менделєєва. До численних фармакологічних властивостей ванадію відносять зниження рівня холестерину за рахунок зменшення його синтезу в клітинах печінки та зменшення вмісту ліпідів у крові через прискорення їхнього метаболізму. Достатня кількість ванадію в мозку підтримує судини у фізіологічному стані, перешкоджаючи розвитку скле-

розу, попереджує ризик серцево-судинних захворювань. Він нормалізує вуглеводний обмін за рахунок імітації дії інсуліну та регуляції активності ферментів. При цукровому діабеті 1 типу, прийом препаратів, які містять ванадій дозволяє уникнути резистентності до інсуліну та не підвищувати його дозу, а при діабеті 2 типу — підвищує чутливість до інсуліну [7, 132].

Ванадій регулює водно-сольовий баланс, приймає участь в клітинному механізмі натрієвого насосу — важливий для підтримки рівня натрію та калію в організмі, що дозволяє підтримувати нормальним артеріальний тиск, зменшувати набряки, регулювати роботу м'язової та нервової систем [149]. Протипухлинна його дія обумовлена впливом на поділ клітин в організмі із забезпеченням оптимальності протікання цього процесу [13]. Регулює він і процеси кровотворення за рахунок регулювання роботи молекул-переносників. Таким чином рівень ванадію змінюється зі споживанням заліза, а тому має вплив на рівень гемоглобіну в крові. Формування скелету відбувається за рахунок сприятливого впливу ванадію для накопичення солей кальцію в кістках і підвищення стійкості зубів до карієсу. Достатня кількість ванадію забезпечує нормальне функціонування та запобігання деформації опорно-рухового апарату, а у дітей сприяє росту скелету [149].

До джерел надходження ванадію в організм людини відносять такі продукти: рис, овес, квасоля, редис, гречка, ячмінь, кріп, петрушка, чорний перець, молюски, м'ясо, гриби, соя, оливки, желатин, а також ненасичені жири та олії рослинного походження. Ванадій також надходить до організму з водою [99].

Стимулюючий вплив ванадію на бета-клітини підшлункової залози. Клінічні дослідження та лабораторні експерименти показують, що лікування ванадієм призводить до зменшення рівня глюкози в крові піддослідних мишей із цукровим діабетом 1 та 2 типів. У той самий час, ефект від постійного подразнення клітин панкреатичних острівців, яке спостерігається при хронічній гіперглікемії, приводить до дисфункції апоптозу.

Учені світу переконані, що ванадій є перспективним доповненням до лікування цукрового діабету інсуліном. Дослідженнями доведено значне зниження рівня цукру в крові, проліферацію панкреатичних клітин та запобігання рецидиву гіперглікемії після скасування препарату. Мікроскопічне дослідження підшлункової залози щурів також показало відновлення ушкоджених клітин, попередження атрофії панкреатичних острівців.

Щодо бета-клітин, то вони мають обмежений потенціал проліферації, а регенерація може відбутись лише в результаті короткого підвищення рівня глюкози одразу після ін'єкції стрептозоцину. Є дані про те, що бета-

клітини відновлюються в панкреатичних острівцях щурів, яким вводили інсулін, проте ефективність цього далека від результатів лікування ванадієм чи нормальних бета-клітин. Збільшення рівня незрілих гранул і добре розвинутий ендоплазматичний ретикулум в острівцях бета-клітин дозволяє припустити гіперфункціонування збережених бета-клітин, незалежно від глюкотоксичності, що проявляється при гіперглікемії. Зважаючи на це, ванадій може знизити діабетичні симптоми через потенціювання ефектів інсуліну та проліферації нормально функціонуючих бета-клітин панкреатичних острівців.

Отже ванадій має цінні фармакологічні властивості й може бути доповненням до лікування інсуліном хворих на діабет 2 типу, в яких достатньо ендогенного інсуліну, завдяки властивості істотно знижувати діабетичні симптоми та захисній чи регенеративній ролі ванадію, незалежно від глюкотоксичності [204].

Механізм дії та перспективи застосування ванадію в медицині. Через вагомий терапевтичний потенціал у лікуванні цілого ряду захворювань сполуки ванадію стали цікавим об'єктом для досліджень по всій земній кулі. Проте, досі остаточно не відомо, як саме ванадій впливає на перебіг тих чи інших реакцій в організмі, і механізм дії солей цього елемента залишається нерозкритою загадкою. Відомо про те, що цей елемент виступає коферментом для кількох ферментів, а також має інсуліно-міметичні властивості. Отже, ванадій бере участь в обміні глюкози як у здорових, так і в пацієнтів із цукровим діабетом. Більше того, ванадій може нормалізувати кров'яний тиск, відіграє ключову роль у метаболізмі тиреоїдних гормонів і заліза, а також регулює рівень загального холестерину та жирних кислот. Цікавим є й те, що в стані гіпоксії сполуки ванадію можуть покращувати функції кардіоміоцитів. Ведуться дослідження також протиракових властивостей ванадію, які, залежно від дози та часу доставки до мішені, мають інгібуючий вплив на проліферацію та виживання ракових клітин. З іншого боку, межа між терапевтичною й токсичною дозою препаратів ванадію ще не визначена. Саме тому, суворий контроль залежності доза-ефект при дослідженнях властивостей ванадію займає ключову роль у подальшій реалізації нових препаратів.

Сполуки ванадію є також цікавими завдяки здатності відновлювати активність ферментів, які приймають участь в метаболізмі. Досліджено, що ванадій є конкурентним інгібітором глюкозо-6-фосфат фосфатази — головного ферменту в розвитку інсулінорезистентності при цукровому діабеті 2 типу. Ступінь окиснення ванадію в його сполуках (+5) і структурна

подібність до ортофосфату може відігравати ключову роль в зниженні протеїн-тирозинкіназної активності в жировій тканині. Впливати на обмін глюкози ванадій може й через інсулінозалежного переносника глюкози — GLUT4, що збільшить захоплення й транспорт інсуліну до поверхні клітин. Таким чином, діючи подібно до інсуліну, ванадій також може залежати від фосфоінозитол-3-кінази та протеїнкінази, а може мати й інсулінонезалежний механізм дії.

На початку ХХ століття ванадій вважався панацеєю від таких різноманітних хвороб як сифіліс, гіперліпідемія, карієс, анемія, недостатність харчування, туберкульоз та цукровий діабет. А в останні роки інтерес до цього елемента значно виріс із відкриттям нових фармакологічних та дієтичних властивостей і перспективи застосування ванадію в медицині все більше розширюються.

Джерела поступлення ванадію в організм, його метаболізм та фармакокінетика. Через нестабільність іонів ванадію в кислому середовищі шлунку його біодоступність складає всього 1-10%. Після всмоктування в систему крові ванадій утворює комплекси з трансферином, феритином і, меншою мірою, з альбуміном, гемоглобіном і низькомолекулярними компонентами плазми (цитрати, лактати, фосфати). Катіони ванадію зі ступенем окиснення +4 проникають до клітини шляхом дифузії або через іонні канали. У позаклітинному середовищі ванадій знаходиться у формі +5, який при транспортуванні до клітин окислюється до VO (2+). Акумулюється цей мікроелемент в нирках, менше — у печінці, селезінці та кістках. Загалом, у людському організмі постійно міститься приблизно 100 мг ванадію, завдяки процесам адсорбції та виділення.

Токсикологічні властивості ванадію. Ванадій та його солі показали чудові терапевтичні результати при багатьох захворюваннях. Токсикологічні дослідження також не показують великих токсичних ефектів від терапевтичних доз. Проте, високі концентрації ванадієвих сполук демонструють токсичні властивості за рахунок пригнічення багатьох ензимів, а також процеси окисного фосфорилування. При дослідженні на тваринах було виявлено дозозалежний ефект, а також залежність від самої сполуки, часу введення та ступеню окиснення ванадію.

В узагальнених літературних даних досліджень фармакологічних і токсикологічних властивостей мікроелементу ванадію звертається увага на інсуліноподібну властивість ванадію та на використання його в якості допоміжного препарату при лікуванні інсуліном. Звісно, відкритим питанням залишається дія ванадію на організм при тривалому застосуванні через можливу токсичність, а також про дози для лікування діабету.

**Хром.** Дослідження, які проводились протягом останніх п'ятдесяти років переконливо довели те, що хром є одним із найважливіших для людського організму мікроелементом. Хром (Cr) — хімічний елемент VI В групи побічної підгрупи із атомним номером 24 періодичної системи елементів Менделєєва. Це важкий метал з атомною масою 51,996, який знаходиться в земній корі (0,03%) й у морській воді (0,05-0,5 мкг/л). Хром у доквіллі зустрічається тільки у сполуках з іншими елементами, основними з яких є хроміт заліза, алюмохроміт, магнезіохроміт та інші. Тривалентний хром ( $\text{Cr}^{3+}$ ) знаходиться у формі гідроксокомплексів в біологічних системах і є життєвонеобхідним для людини і тварин [44].

Перспективними структурами для застосування в наномедицині є наночастини металу хрому. Дослідження впливу нанохрому в дозі 10 мкг/кг маси тіла у вагітних щурів-самок показало збільшення вмісту загального білка та зниження активності амінотрансфераз у крові тварин, а в самців — збільшувалась кількість лейкоцитів, знижувався вміст гемоглобіну й насичення трансферином [44]. Лесик і співавт вивчали вплив наноаквацитрату хрому (10 мкг/тварину/добу) і хлориду хрому (12,5 мкг/тварину/добу) у раціоні кролів. При цьому відзначилося підвищення показників клітинного та гуморального імунітету крові тварин. Крім того підвищувалась імунобіологічна реактивність організму впродовж дослідного періоду. Однак, використання органічної сполуки мікроелементу хрому у вигляді наночастинок, біологічна активність яких є значно вищою, ніж звичайних сполук, недостатньо з'ясована [58].

Аналіз літературних даних довів, що мікроелемент хром відіграє важливу роль у вуглеводневому, ліпідному та білковому обмінах, а саме: допомагає підтримувати нормальний рівень глюкози в крові шляхом регуляції кількості інсуліну, що виробляється в організмі; позитивно впливає на рівень жирних кислот і холестерину в крові; прискорює метаболізм інсуліну. Надходить  $\text{Cr}^{3+}$  в організм із поживними речовинами через травний тракт, оптимізуючи їхній обмін. Нестача цього мікроелемента зумовлює порушення метаболічних процесів, симптоми яких подібні до тих, що спостерігаються при діабеті і серцево-судинних захворюваннях. Установлено й те, що хром впливає на тривалість життя та процеси старіння і підвищує функціональну активність імунної системи. Тому розширення експериментальних досліджень сприятиме встановленню нових даних про роль сполук хрому в організмі людей і тварин, пошуку шляхів нормалізації мікроелементного балансу. Подальше використання наночастинок хрому є перспективним науковим напрямком у теоретичній і практичній медицині.

**Цинк** належить до найважливіших і незамінних для життєдіяльності організму людини мікроелементів. За поширенням в організмі людини цей елемент — на другому місці після заліза. Властивість цинку приймати участь у процесах лігандоутворення з органічними молекулами пояснює надзвичайно широкий спектр його участі в різних біологічних системах. Це супроводжується і відносною безпекою цього елемента, особливо відсутністю оксидантних властивостей (на відміну від заліза, срібла та міді), що покращує транспорт і метаболізм цинку в організмі та швидке біологічне засвоєння його клітинами. Цинк є незамінним для генної експресії й метаболізму нуклеїнових кислот, і, відповідно, усіх процесів росту й диференціації клітин. Цинк також є структурним компонентом біологічних мембран, клітинних рецепторів, протеїнів, входить до складу понад 200 ензиматичних систем, які регулюють основні процеси обміну речовин. Тобто він є структурним компонентом таких ферментів, як РНК-полімераза, ДНК-полімераза, алкогольдегідрогеназа, карбоксипептидаза А і В, піруваткарбоксилаза, супероксиддисмутаза та багатьох інших, що дозволяє зробити висновок про широкий спектр метаболічної активності цього елемента. Оскільки цинк має важливе значення для росту й диференціації клітин, то цей мікроелемент відіграє особливу роль у різні періоди людського життя як в ранньому дитинстві так і в період статевого розвитку [12, 62, 72].

Наночастинки ZnO були використовуються в сонцезахисних кремах, покриттях і фарбах завдяки своїй високій ефективності поглинання ультрафіолету і прозорістю для видимого світла. ZnO-наночастинки володіють сильною антибактеріальною дією для широкого спектра мікроорганізмів. Антибактеріальний механізм ZnO знаходиться в стадії дослідження. Можливо, фотокаталітичне утворення перекису водню є одним з основних механізмів антимікробної дії. Також на гальмування росту мікроорганізмів впливає проникнення наночастинок у бактеріальну мембрану та подальше руйнування при контакті з наночастинок оксиду цинку. Висловлено припущення, що  $Zn^{2+}$ -іонне зв'язування з мембранами мікроорганізмів може продовжити лаг-фази мікробного циклу росту.

Результати досліджень показали, що нанорідини з ZnO мають бактеріостатичну активність щодо кишкової палички. Антибактеріальна активність зростає зі збільшенням концентрації наночастинок та зі зменшенням розміру частинок. У дослідженнях концентрація частинок виявилася важливішою, ніж розмір частинок. Було також доведено те, що використання двох типів диспергаторів — поліетиленгліколю (ПЕГ) і полівінілпіролідону (ПВП) — незначно впливає на антибактеріальну активність нанорідин

ZnO але підвищує стабільність суспензії. SEM-аналіз бактерій до й після лікування нанорідинами ZnO показують, що присутність наночастинок ZnO ушкоджує мембрани стінки бактерій. Електрохімічні вимірювання за допомогою моношару модель ДОФХ виявили пряму взаємодію між наночастинками ZnO і мембраною бактерій при високій концентрації оксиду цинку. Наночастинки металів проявляють виражену біологічну активність, в тому числі й бактеріостатичну та бактерицидну дію.

Вивчена зміна площі гнійної рани в експериментальних тварин під дією суспензії наночастинок металів порівняно з контрольною групою тварин. У всіх моделях експерименту на 1-шу добу після моделювання гнійної рани середня площа ран складала 400 мм<sup>2</sup>. Застосування суспензій в ізотонічному розчині наночастинок металів для лікування гнійних ран призводило до зміни площі ран в експериментальних тварин. Дослідження показали, що в контрольній групі тварин площа ран до 14-ї доби зменшилась на 110 мм<sup>2</sup>. У групі тварин, яких лікували суспензією наночастинок міді відбулося повне загоєння рани до 14-ї доби. При місцевій дії суспензії наночастинок цинку вже до 7-ї доби лікування площа рани скоротилася на 269 мм<sup>2</sup>, до 14-ї доби — на 327 мм<sup>2</sup>, що є статистично достовірним відносно контрольної групи. Застосування суспензії наночастинок заліза викликало зменшення площі ран до 14-ї доби на 192 мм<sup>2</sup>. Аналіз даних про зменшення площі рани під дією суспензії наночастинок металів показує їх позитивну дію на процес загоєння рани. Найкоротший строк загоєння відмічений при використанні суспензії наночастинок міді, дещо менша швидкість загоєння спостерігалася при застосування наночастинок цинку. Регенеруючи дія наночастинок заліза було значно менш вираженою, але достовірно відрізнялося від контрольної групи [8].

**Селен та наноселен.** В останні роки зросла увага вчених до селену — мікроелемента, який володіє антиоксидантними, радіопротекторними властивостями, підвищує імунітет, сповільнює процеси старіння. Наукові спостереження виявили те, що селен є есенціальним мікроелементом, а з його дефіцитом пов'язані 75 різних нозологічних форм, що включають порушення обміну речовин, дисфункцію щитовидної залози, серцево-судинні та пухлинні захворювання, що призводять до скорочення тривалості життя людини [23, 71].

Селен регулює запальну відповідь і є необхідним для нормальної роботи ендокринної та імунної системи. Він впливає на клітинний ріст й апоптоз, регулює діяльність клітинних сигнальних систем і факторів транскрипції. Селен є компонентом як мінімум 25 специфічних селенопротеїнів, в яких метал включається у вигляді селеноцистеїну. На сьогоднішній

день ґрунтовно вивчені такі групи селенопротеїнів, як глутатіон пероксидаза, тіоредоксін редуктаза та йодотіронін дейодиназа. Вони можуть змінювати метаболізм тиреоїдних гормонів і функціональний стан клітин організму за рахунок антиоксидантної активності та участі в підтримці окислювально-відновного гомеостазу в клітині [362].

В організмі людини міститься 10-14 мг селену, більша його частина сконцентрована в печінці, нирках, селезінці, серці, яєчках і насінневих канатиках у чоловіків. Селен присутній в ядрі клітини. Фізіологічна потреба у селені становить 70 мкг для дорослих чоловіків та 55 мкг для жінок. Мікроелемент селен відноситься до числа незамінних (есенціальних) харчових факторів, адекватне надходження яких є необхідною умовою забезпечення здоров'я людини.

Однією з найвідоміших особливостей селену є його антиоксидантні властивості, а також те, що цей мікроелемент є каталізатором вироблення активної форми тиреоїдного гормону [212, 363]. Селен сприяє активації одного з компонентів ендогенної нейропротекції — тіолдисульфідної системи [11].

Інший дуже важливий напрямок у вивченні селену як одного з основних мікроелементів життєдіяльності людини — його роль у розвитку серцево-судинних захворюваннях [279]. Селеновий статус безпосередньо впливає на ремоделювання матриці та функції міокарду. Окислювально-відновний баланс, зміни в метилуванні та епігенетичні механізми можуть також відігравати роль у впливі селену на біологію серцево-судинної системи. Низькі рівні селену в крові спостерігається у хворих із серцевою недостатністю зі зниженою скорочувальною функцією лівого шлуночка або систолічною серцевою недостатністю. Цей елемент поліпшує функцію лівого шлуночка та якість життя при систолічній серцевій недостатності [279].

Селенопротеїни можуть модулювати ступінь окислювального стресу, який є особливістю септичного шоку. Концентрація селену в еритроцитах може бути провісником летальності пацієнтів із септичним шоком у реанімації [208]. Селен (Se) є важливим мікроелементом із вузьким проміжком між позитивним і токсичним ефектом. Як перспективний хіміопротекторний агент, його застосування вимагає тривалого вживання, тому токсичність Se є особливо важливим питанням [452]. Хронічне отруєння селеном у людей асоціюється, насамперед, із втратою волосся та зміною морфології нігтів. У деяких випадках спостерігаються пошкодження шкіри (почервоніння, утворення пухирів) і нервової системи (парестезії, паралічі). У тварин, зокрема щурів, пошкодження печінки є спільною рисою хронічного отруєння селеном, але доказів, які свідчили б про функціональні дефекти печінки



в людини не багато. Біохімічні механізми токсичності селену до сих пір чітко не встановлено. Деякі особливості його шкідливого впливу залежать від хімічної форми конкретної сполуки селену, її експозиції.

У медичні практики застосовують селеніт натрію. При курсовому введенні щурам внутрішньошлунково (50 мкг/кг) протягом 20 днів після відтворення дихлоретанового гепатиту нормалізуються показники антиоксидантної системи (СОД, ГПР, відновленого глутатіону) та окислювальної модифікації білка (АФГ, КФГ) печінки, міокарда й тканин головного мозку щурів. Він також нормалізує показники енергетичного обміну печінки і міокарду щурів (АТФ, піруват, малат, лактат), не впливаючи на показники енергетичного обміну в мозковій тканині тварин [81].

Останнім часом наноелементний Se все частіше привертає увагу вчених завдяки своїй високій біодоступності та відносно низькій токсичності [350]. Тим не менше, порівняно зі сполуками селену, такими як селеніт натрію, селенометіонін і метилселеноцистеїн, нано-Se не збільшує активність селеноензимів, у тому числі глутатіонпероксидази й тіоредоксінредуктази та ферментів 2-ї фази детоксикації, таких як глутатіон S-трансфераза, але має набагато нижчу токсичність. Наноселен у сім разів менш токсичний ніж селеніт натрію (на мишах). На цей момент триває багатогранне вивчення наноселену та його властивостей. Нано-Se може служити в якості хіміопротектора зі зменшеним ризиком токсичності [452]. Досліджені можливі молекулярні механізми наноселену в ослабленні гепатоцелюлярної карциноми [157]. Поверхневі нанокластери селену можуть бути спроектовані таким чином, щоб пригнічувати ріст раку кісток, одночасно сприяючи зростанню нормальної кісткової тканини.

На моделі токсичного ураження печінки щурів вдалося довести, що нанопрепарат селену, отриманий на матриці арабіногалактану, а також частково й сам арабіногалактан запобігають оксидативному стресу [50].

Наукові спостереження виявили, що селен є есенціальним мікроелементом і з його дефіцитом пов'язані 75 різних нозологічних форм, що призводять до скорочення тривалості життя людини. Такі випадки були описані у США, Фінляндії, Новій Зеландії, Китаї, Україні. Мікроелемент селен, має принципове значення для здоров'я людини. Селен є важливим компонентом не менш як 25 селенопротеїнів і ферментів людини, що містять селеноцистеїн. Як складова частина селенопротеїну, селен має структурні й ферментативні функції, найчастіше використовувані в якості антиоксиданту й каталізатора для виробництва активної форми гормону щитовидної залози. Селен необхідний для належного функціонування імунної системи та є ключовим фактором у протидії розвитку вірулентності й прогресуванні ВІЛ.

## 1.5. Фармакологічні й токсикологічні властивості наночастинок металів та їх кон'югатів з органічними речовинами

Вступом до цього розділу монографії можуть слугувати слова лауреата Нобелівської премії, російського вченого І.П. Павлова: «Впливаючи на мікроорганізми, не забувайте, що вони також мають свої інтереси». Це свідчить про те, що ефективність хіміотерапевтичних препаратів (сульфаніламід, антибіотики, протитуберкулізні засоби тощо) значно зменшилась і тепер для лікування інфекційних захворювань щоразу необхідні нові медикаменти з новими якостями.

За останні 20 років на кафедрі фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця експериментально обґрунтували доцільність створення нових лікарських засобів на основі наночастинок металів та їхніх кон'югатів з органічними речовинами для лікування інфекційних та неінфекційних хвороб різної етіології. У дослідженнях застосовували субстанції сферичних наночастинок **нуль-валентної міді, срібла та заліза** із середнім розміром 20 нм, 30 нм і 40 нм відповідно, а також кон'югату наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном, які були синтезовані в Інституті біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України (м. Київ). Крім цього, вивчали наноккомпозит вискодисперсного кремнезему з наночастинками срібла, отриманий в Інституті хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України (м. Київ).

Дослідження протимікробної дії *in vitro* проводили згідно з методичними вказівками «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів», затвердженими Наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. Культури бактерій отримували з Української колекції мікроорганізмів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України (м. Київ) та колекції Інституту ветеринарної медицини НААН України (м. Київ).

Експерименти на тваринах виконані відповідно до Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», із дотриманням етичних норм Директиви 2010/63/ЄС та з дозволу етичної комісії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Мишей лінії BALB/c і щурів лінії Wistar утримували в стандартних умовах віварію Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Дослідження динаміки біоплівкоутворення *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 (АТСС 10145) та оцінку впливу наноккомпозиту вискодисперсного кремнезему з наночастинками срібла на клітини у планктонній та біоплівковій формах проводили в стаціонарній системі на склі. Ефективність впливу оцінювали за кількістю життєздатних мікроорганізмів протягом 3 діб спостереження.

Моделювання ешерихіозу *in vivo* проводили шляхом внутрішньошлункового введення 0,5 мл суспензії добової культури клітин *Escherichia coli* (ATCC25922) концентрацією  $10^9$  клітин/мл мишам лінії BALB/c.

Вивчення впливу дослідних субстанцій на біохімічні показники крові тварин здійснювали на мишах лінії BALB/c за умов повторного внутрішньовенного введення наночастинок міді (6,4 мг/кг), або кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном (16,4 мг/кг), або наночастинок срібла (1,6 мг/кг, 8 мг/кг, 16 мг/кг) з частотою один раз на три доби протягом 28 діб (загальна кількість ін'єкцій — 10). Після евтаназії відбирали кров та визначали біохімічні показники сироватки крові (рівень аланінамінотрансферази (АЛАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), загального білірубіну, креатиніну та сіромукоїдів) із застосуванням наборів стандартних діагностикумів для клініко-діагностичних та біохімічних лабораторій виробництва ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпропетровськ) за протоколами виробника.

Дослідження впливу наночастинок срібла на осмотичну резистентність еритроцитів щурів *in vivo* проводили за методикою, описаною в [9].

Протианемічну активність наночастинок заліза при внутрішньошлунковому введенні здійснювали на моделі залізодефіцитної анемії. Досліди проводили на щурах лінії Wistar. Залізодефіцитну анемію моделювали шляхом утримання дослідних тварин на залізодефіцитній дієті протягом 4 місяців. Корм та дистильовану воду тварини отримували *ad libitum*. Контрольних умовно-здорових тварин утримували на дієті з нормальним вмістом заліза. Протианемічні властивості досліджували за умов введення щурам умовно-терапевтичної дози наночастинок заліза (12,0 мг/кг на день, концентрація розчину 10 мг/мл) або 1/10 терапевтичної дози (1,2 мг/кг на день, концентрація розчину 1 мг/мл).

Як маркерні показники протианемічної активності субстанції у крові дослідних тварин аналізували концентрацію гемоглобіну (г/л; геміхромним методом), концентрацію заліза сироватки крові (мкмоль/л) та відсоток насичення трансферину у% (застосування діагностикумів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика»).

Фармакологічну активність та безпеку субстанцій мідьвмісних наночастинок *in vivo* вивчали в умовах експериментальної моделі полімікробної первинної інфекції кровотоку, викликаній внутрішньовенним введенням суміші суспензій добових культур *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus zooepidemicus* і *P. aeruginosa* у співвідношенні 1:1:1 ( $2,0 \times 10^8$  КУО кожного мікроорганізму в 1 мл суспензії). Експериментальне лікування — шляхом внутрішньовенного введення субстанції наночастинок міді (4 або 40 мг/кг), субстанції кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном (10 або 100 мг/кг)

або препарату порівняння цефтріаксону (60 мг/кг) — розпочинали через 24 години після зараження та проводили один раз на добу протягом 5 діб. Динаміку одужання та токсичні ефекти досліджуваних сполук аналізували за такими параметрами: зовнішній стан і поведінка тварин, динаміка зміни маси тіла, макроскопічна будова, відносна маса та гістологічний стан внутрішніх органів, біохімічні та гематологічні показники крові.

Визначення маркерних гематологічних показників (кількість лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, гемоглобін, гематокрит та процентне співвідношення лімфоцитів, моноцитів, нейтрофілів, еозинофілів і базофілів в лейкоцитарній формулі) проводили із застосуванням гематологічного аналізатора Mythic 22 (PZ CORMAY S.A., Польща).

Взаємодію кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном з клітинною оболонкою бактерій досліджували, аналізуючи спектральні властивості розчинів кон'югату з N-ацетилглюкозаміном (вуглеводним компонентом), фосфатидилхоліном (ліпідним компонентом), гліцином, D-аланіном, D-глутаміною кислотою, L-лізином, L-цистеїном (білковим компонентом). Кінцевий об'єм розчинів становив 10 мл. Концентрація субстанції кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном складала 8,2 мг/мл, компонентів клітинної оболонки бактерій — 1,0 мг/мл.

Оптичні спектри зразків отримані з використанням приладу Perkin Elmer з аналізом у видимому діапазоні за кімнатної температури. Аналіз експериментальних спектрів оптичного поглинання здійснювали за допомогою числових розкладів відповідних експериментальних контурів на елементарні складові відповідно до кількості мінімумів у спектрах другої похідної від даних контурів.

Превентивне застосування нанокompозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла концентрацією 200 мкг/мл за металом запобігає біоплівкоутворенню *P. aeruginosa*, а за умови внесення до сформованої біоплівки в концентрації 500 мкг/мл призводить до її деградації без відновлення вихідних організованих структур (рис. 1.) [92].

В умовах *in vivo* протимікробні властивості нанокompозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла підтверджуються відсутністю загибелі тварин у разі введення дослідної субстанції у дозі 100 мг/кг через 30 хв після суспензії добової культури *E. coli* у дозі LD<sub>50</sub>, що дорівнює 5x10<sup>8</sup> клітин, тоді як у групі контролю (введення води для ін'єкцій) спостерігається загибель 6 тварин із 10 [92].

Щодо впливу на біохімічні показники сироватки крові тварин, активність ферментів АлАТ і АсАТ при введенні наночастинок срібла мишам у дозах 1,6 мг/кг, 8 мг/кг та 16 мг/кг мала дозозалежний характер: зі збіль-

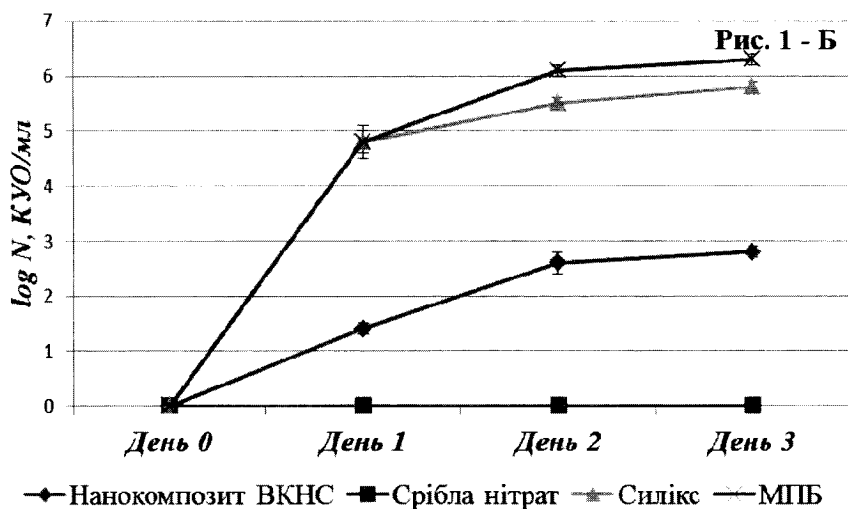
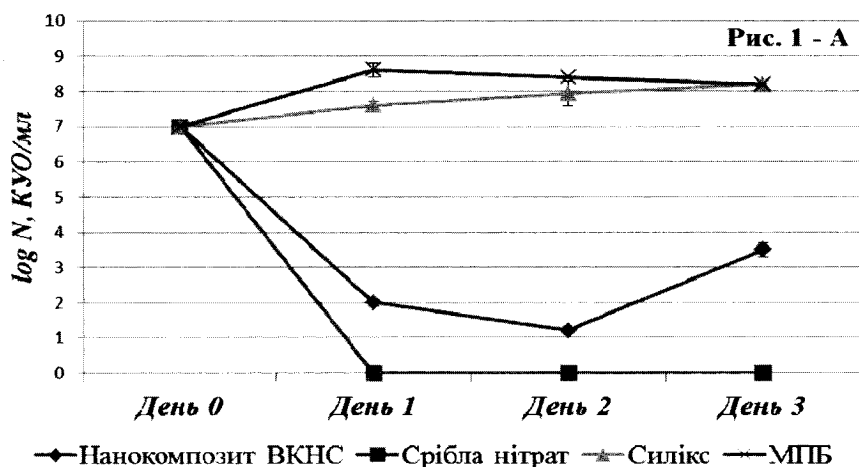
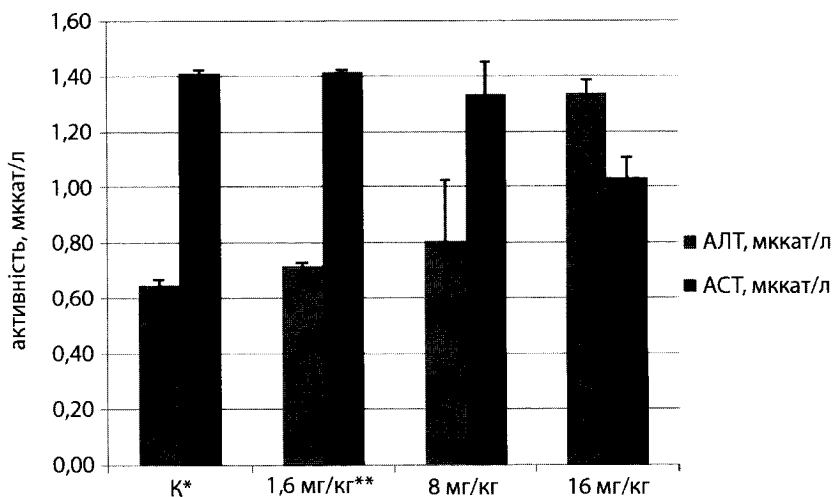


Рис. 1. Вплив на кількість мікроорганізмів ( $N$ ) *Pseudomonas aeruginosa* УКМ В-1 у планктонній (А) і біоплівковій (Б) формі наноккомпозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла та срібла нітрату в концентрації 500 мкг/мл (у перерахунку на вміст чистого срібла), а також силіксу та м'ясо-пептонного бульйону при превентивному внесенні зразків

шенням дози достовірно зростала активність АлАТ і знижувалася активність АсАТ. Наночастинки срібла в дозі 16 мг/кг при внутрішньовенному введенні достовірно знижували концентрації білірубину і креатиніну, а при застосуванні менших доз статистичних відмінностей порівняно з контрольною групою не спостерігалось (рис. 2.).

Дослідження механізму протимікробної дії наносрібла є активним питанням нанофармакології. У статті автори вивчали синтез наночастинок срібла із використанням тирозину в присутності цетилтриметиламонію броміду. При додаванні нітрату срібла (прекурсор) до розчину тирозину (відновник) і цетилтриметиламонію броміду (стабілізатор) із часом утворюються частинки, які зберігають стабільність протягом кількох місяців. Формування таких наночастинок можна спостерігати візуально — за зміною кольору з блідо-жовтого на коричнево-жовтий. Для підтвердження природи отриманих частинок було проведено спектроскопічне, кінетичне, коагуляційне дослідження матеріалу, а також експерименти із використанням трансмісійного й скануючого електронного мікроскопа. Утворення наночастинок є реакцією першого порядку, що являє собою взаємодію між тирозином та  $Ag^+$ . Фенольна ОН група тирозину відповідає за відновлення іонів  $Ag^+$ , впливаючи на протимікробну антиактивність [448].



**Рис. 2.** Вплив наночастинок срібла на активність аланінамінотрансферази та аспаратамінотрансферази сироватки крові мишей.

Примітки: К\* — контрольна група; \*\* — разові дози наночастинок срібла в дослідних групах

Не виявлено негативного впливу наночастинок нуль-валентної міді в дозі 6,4 мг/кг і кон'югату наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном у дозі 16,4 мг/кг при повторному внутрішньовенному введенні мишам на рівень аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, загального білірубину та креатиніну, що свідчило про відсутність токсичної дії досліджуваних субстанцій на внутрішні органи тварин, зокрема, печінку і нирки (табл. 1.).

Вплив наночастинок срібла на осмотичну резистентність еритроцитів щурів мав концентраційно-залежний характер: при концентраціях 50 та 100 мкг/мл спостерігалось зменшення гемолізу, а в концентрації 2000 мкг/мл наночастинок призводили до посилення гемолізу порівняно із контролем (рис. 3).

**Таблиця 1**

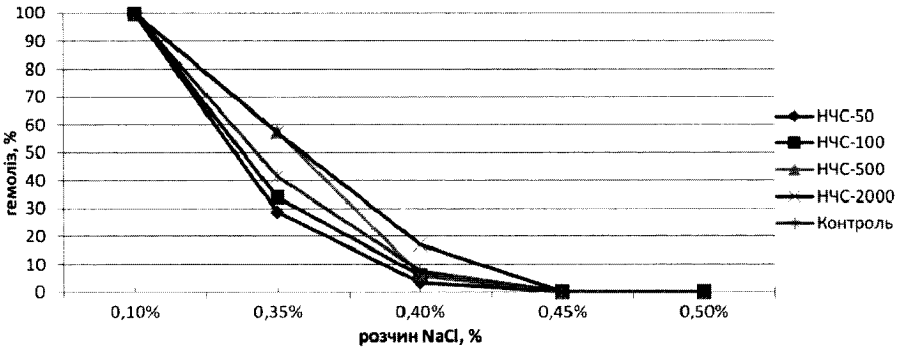
**Вплив повторного внутрішньовенного введення субстанцій мідьвмісних наночастинок на біохімічні показники сироватки крові мишей (n = 24; M±m)**

| Група                                | Біохімічні показники |               |                        |                        |
|--------------------------------------|----------------------|---------------|------------------------|------------------------|
|                                      | АлАТ,<br>ОД/л        | АсАТ,<br>ОД/л | Білірубін,<br>мкмоль/л | Креатинін,<br>мкмоль/л |
| Контроль                             | 37,52±4,05           | 83,43±3,77    | 2,13±0,13              | 43,00±1,00             |
| Введення НЧМ (6,4 мг/кг)             | 42,66±1,98           | 85,93±1,74    | 2,20±0,05              | 42,00±0,50             |
| Введення кон'югату НЧМЦ (16,4 мг/кг) | 43,56±2,88           | 84,58±1,53    | 2,30±0,06              | 44,67±0,76             |
| Введення цефтріаксону (10 мг/кг)     | 44,31±2,75           | 88,42±1,80    | 2,38±0,13              | 44,80±0,87*            |

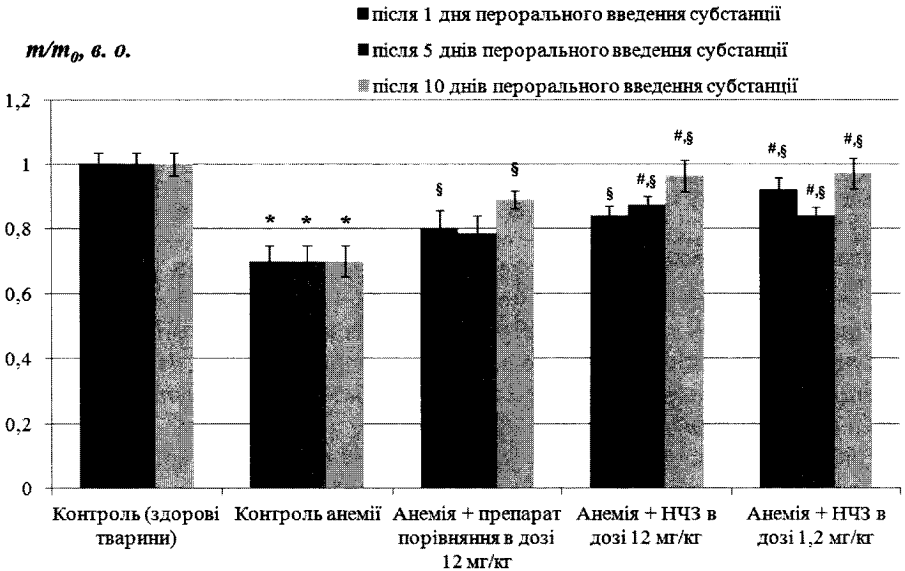
*Примітка:* n — загальна кількість тварин у досліді, АлАТ — аланінамінотрансфераза, АсАТ — аспаратамінотрансфераза, НЧМ — наночастинок нуль-валентної міді, НЧМЦ — наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном; \* —  $p < 0,05$  порівняно з контролем.

Субстанція наночастинок заліза характеризувалася високою протианемічною активністю при лікуванні модельної залізодефіцитної анемії, вираженішою порівняно із дією препарату порівняння — заліза (III) гідроксиду полімальтозного комплексу, про що свідчила зміна таких показників, як концентрація гемоглобіну, концентрація заліза сироватки крові та відсоток насичення трансферину (рис. 4). Особливої уваги заслуговує той факт, що наночастинок заліза виявили протианемічну активність як в умовно-терапевтичній дозі, так і в 1/10 від умовно-терапевтичної дози [34].

У межах експериментальної моделі полімікробної первинної інфекції кровотоку щурів субстанція наночастинок нуль-валентної міді в дозах 4 і 40 мг/кг і субстанція кон'югату наночастинок нуль-валентної міді з цеф-



**Рис. 3.** Зміни осмотичної резистентності еритроцитів при додаванні колоїдних розчинів наночастинок срібла різної концентрації



**Рис. 4.** Концентрація гемоглобіну (відносні одиниці) у крові щурів за умов анемії та через 1,5 і 10 днів внутрішньошлункового введення наночастинок заліза ( $n = 5$ ).

Примітка: \* — статистично вірогідно щодо умовно-здорових тварин, тобто контролю,  $P < 0,05$ ; § — статистично вірогідно щодо тварин із анемією,  $P < 0,05$ ; # — статистично вірогідно щодо щурів із анемією, яким вводили препарат порівняння,  $P < 0,05$ .



тріаксоном у дозах 10 і 100 мг/кг при внутрішньовенному введенні проявили фармакологічну активність, виявили прийнятний профіль безпеки й за ефективністю перевищували препарат порівняння цефтріаксон, що підтверджено нормалізацією зовнішнього стану та поведінки тварин, позитивною динамікою зміни маси тіла, меншою вираженістю або відсутністю відхилень від норми таких параметрів, як макроскопічна будова, відносна маса внутрішніх органів, а також біохімічні та гематологічні показники крові (табл. 2) [96].

**Таблиця 2**

**Вплив наночастинок нуль-валентної міді, а також наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном на біохімічні показники сироватки крові щурів в умовах експериментальної моделі первинної інфекції кровотоку (n = 21; M±m)**

| Група                               | Біохімічні показники сироватки крові |            |                     |                     |                      |
|-------------------------------------|--------------------------------------|------------|---------------------|---------------------|----------------------|
|                                     | АлАТ, ОД/л                           | АсАТ, ОД/л | Білірубін, мкмоль/л | Креатинін, мкмоль/л | Сіромукоїди, од. S-H |
| Інтактні тварини                    | 111,67±8,05                          | 79,00±4,71 | 0,28±0,01           | 41,33±0,88          | 4,07±0,04            |
| Уведення фізрозчину                 | 116,00±0,82                          | 75,00±2,45 | 0,30±0,02           | 42,00±0,82          | 4,15±0,05            |
| Уведення НЧМ (4 мг/кг)              | 118,00±2,45                          | 72,50±2,86 | 0,41±0,02*          | 41,00±0,82          | 4,05±0,04            |
| Уведення НЧМ (40 мг/кг)             | 121,67±2,33                          | 73,00±2,65 | 0,41±0,03*          | 41,00±1,00          | 4,07±0,07            |
| Уведення кон'югату НЧМЦ (10 мг/кг)  | 122,00±2,15                          | 72,67±1,76 | 0,39±0,02*          | 40,67±0,67          | 4,13±0,07            |
| Уведення кон'югату НЧМЦ (100 мг/кг) | 126,00±6,20                          | 74,00±3,65 | 0,46±0,02*          | 42,00±1,32          | 4,10±0,11            |
| Уведення цефтріаксону               | 127,00±5,72*                         | 81,00±4,08 | 0,39±0,02*          | 44,00±0,82*         | 4,25±0,04*           |

Примітка: n — загальна кількість тварин у досліді, АлАТ — аланінамінотрансфераза, АсАТ — аспаратамінотрансфераза, НЧМ — наночастинок нуль-валентної міді, НЧМЦ — наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном; \* — статистично значуща відмінність у порів'язанні з групою інтактних тварин, p < 0,05.

Таблиця 3

**Вплив наночастинки нуль-валентної міді, а також наночастинки нуль-валентної міді з цефтріаксоном на гематологічні показники крові щурів в умовах експериментальної моделі первинної інфекції кровотоку ( $n = 24$ ;  $M \pm m$ )**

| Гематологічні показники | Групи тварин        |                                 |                       |                        |                         |                                    |                                     |                       |
|-------------------------|---------------------|---------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
|                         | Інтактні тварини    | Введення фізіологічного розчину | Неліковані тварини    | Введення НЧМ (4 мг/кг) | Введення НЧМ (40 мг/кг) | Введення кон'югату НЧМЦ (10 мг/кг) | Введення кон'югату НЧМЦ (100 мг/кг) | Введення цефтріаксону |
| Лейкоцити, $10^3$ /мкл  | 10,07<br>$\pm 1,05$ | 11,43<br>$\pm 1,62$             | 7,03<br>$\pm 0,81^*$  | 9,77<br>$\pm 1,47$     | 12,90<br>$\pm 1,94$     | 8,10<br>$\pm 1,05$                 | 7,97<br>$\pm 1,48$                  | 15,90<br>$\pm 2,10^*$ |
| Лімфоцити, %            | 73,80<br>$\pm 6,20$ | 70,87<br>$\pm 2,64$             | 56,57<br>$\pm 3,45^*$ | 65,80<br>$\pm 3,58$    | 66,50<br>$\pm 3,82$     | 66,50<br>$\pm 4,50$                | 69,67<br>$\pm 2,88$                 | 56,00<br>$\pm 4,61^*$ |
| Моноцити, %             | 3,87<br>$\pm 0,59$  | 5,30<br>$\pm 0,91$              | 9,70<br>$\pm 0,89^*$  | 6,50<br>$\pm 0,85^*$   | 6,93<br>$\pm 0,67^*$    | 6,67<br>$\pm 0,87^*$               | 6,30<br>$\pm 1,27^*$                | 8,70<br>$\pm 0,80^*$  |
| Нейтрофіли, %           | 16,10<br>$\pm 1,56$ | 16,30<br>$\pm 1,93$             | 21,83<br>$\pm 2,12^*$ | 20,00<br>$\pm 5,38$    | 18,10<br>$\pm 2,67$     | 19,67<br>$\pm 3,01$                | 16,17<br>$\pm 0,67$                 | 29,10<br>$\pm 3,14^*$ |
| Еозинофіли, %           | 0,97<br>$\pm 0,15$  | 0,87<br>$\pm 0,12$              | 1,97<br>$\pm 0,20^*$  | 0,70<br>$\pm 0,12$     | 1,27<br>$\pm 0,17$      | 0,97<br>$\pm 0,09$                 | 0,80<br>$\pm 0,10$                  | 0,70<br>$\pm 0,10$    |
| Базофіли, %             | 5,27<br>$\pm 0,79$  | 6,67<br>$\pm 0,97$              | 9,93<br>$\pm 0,79^*$  | 7,00<br>$\pm 1,04$     | 7,20<br>$\pm 1,15$      | 6,20<br>$\pm 0,95$                 | 7,07<br>$\pm 1,11$                  | 5,50<br>$\pm 0,81$    |
| Еритроцити, $10^6$ /мкл | 7,61<br>$\pm 1,13$  | 8,08<br>$\pm 0,44$              | 7,91<br>$\pm 0,16$    | 7,76<br>$\pm 0,36$     | 6,09<br>$\pm 0,95$      | 7,42<br>$\pm 0,52$                 | 5,76<br>$\pm 0,91$                  | 7,70<br>$\pm 0,63$    |
| Гемоглобін, г/дл        | 13,37<br>$\pm 1,60$ | 13,70<br>$\pm 0,68$             | 13,57<br>$\pm 0,19$   | 13,63<br>$\pm 0,54$    | 10,53<br>$\pm 1,59$     | 12,53<br>$\pm 0,78$                | 10,47<br>$\pm 1,48$                 | 13,50<br>$\pm 1,00$   |
| Гематокрит, %           | 38,40<br>$\pm 4,72$ | 39,87<br>$\pm 1,84$             | 40,30<br>$\pm 0,95$   | 38,30<br>$\pm 1,61$    | 30,70<br>$\pm 3,93$     | 35,40<br>$\pm 2,17$                | 30,53<br>$\pm 4,21$                 | 38,63<br>$\pm 2,98$   |
| Тромбоцити, $10^3$ /мкл | 589<br>$\pm 88$     | 584<br>$\pm 60$                 | 739<br>$\pm 74$       | 737<br>$\pm 92$        | 789<br>$\pm 122$        | 670<br>$\pm 103$                   | 447<br>$\pm 65$                     | 821<br>$\pm 90^*$     |

Примітка:  $n$  — загальна кількість тварин у досліді, НЧМ — наночастинки нуль-валентної міді, НЧМЦ — наночастинки нуль-валентної міді з цефтріаксоном; \* — статистично значуща відмінність у порівнянні з групою інтактних тварин,  $p < 0,05$

Аналіз спектрів поглинання розчинів кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном з компонентами клітинної оболонки бактерій виявив наявність взаємодії дослідної субстанції з глютаміновою кислотою, що є білковим компонентом клітинної оболонки бактерій, фосфатидилоліном — ліпідним компонентом і N-ацетилглюкозаміном — вуглеводним компонентом, який проявляється в зміщеннях положення максимумів оптичних переходів і зміні напівширини (табл. 4) [49].

Узагальнені дослідження, проведені на кафедрі фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця довели: нанокompозит високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла має виражену протимікробну активність відносно біоплівки *Pseudomonas aeruginosa in vitro* та *Escherichia coli in vivo* в умовах експериментальної моделі ешерихіозу.

**Таблиця 4**

**Положення максимумів інтенсивних смуг спектрів оптичного поглинання для розчинів кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном з компонентами клітинної оболонки бактерій**

| Речовина<br>Положення         | ЦЕФ | НЧМЦ | АЛА+<br>НЧМЦ | ГЛІ+<br>НЧМЦ | ГЛУ+<br>НЧМЦ | ЛІЗ+<br>НЧМЦ | ЦИС+<br>НЧМЦ | АГА+<br>НЧМЦ | ФХ+<br>НЧМЦ |
|-------------------------------|-----|------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| Положення<br>максимумів, нм   | 240 | 243  | 245          | 245          | 245          | 243          | 241          | 247          | 250         |
|                               | 277 | 279  | 279          | 279          | 282          | 280          | 277          | 282          | 285         |
| Напівширини<br>максимумів, нм | 25  | 27   | 25           | 27           | 29           | 27           | 24           | 27           | 32          |
|                               | 49  | 61   | 45           | 42           | 64           | 62           | 42           | 52           | 43          |

*Примітка: ЦЕФ — цефтріаксон, НЧМЦ — кон'югат наночастинок міді з цефтріаксоном, АЛА — аланін, ГЛІ — гліцин, ГЛУ — глютамінова кислота, ЦИС — цистеїн, ЛІЗ — лізин, АГА — N-ацетилглюкозамін, ФХ — фосфатидилхолін*

Наночастинки срібла в широкому діапазоні доз, а також наночастинки міді та їхній кон'югат із цефтріаксоном не виявили негативного впливу на такі біохімічні показники сироватки крові, як рівень аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, загального білірубину й креатиніну, що свідчило про сприятливий профіль безпеки субстанцій. Наночастинки срібла характеризувалися безпечністю за впливом на осмотичну резистентність еритроцитів щурів у широкому діапазоні концентрацій.

Протианемічна активність наночастинок заліза проявляється при застосуванні доз 12,0 мг/кг і 1,2 мг/кг, про що свідчила зміна таких показників, як концентрація гемоглобіну, концентрація заліза сироватки крові й відсоток насичення трансферину.

Наночастинки нуль-валентної міді та кон'югат наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном проявили фармакологічну ефективність та прийнятний профіль безпеки у великому діапазоні доз при внутрішньовенному введенні в рамках експериментальної моделі полімікробної первинної інфекції кровотоку щурів. Встановлена взаємодія кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном із глютаміновою кислотою, що є білковим компонентом клітинної оболонки бактерій, фосфатидихоліном — ліпідним компонентом та N-ацетилглюкозаміном — вуглеводним компонентом, яка проявляється зміщенням положення максимумів інтенсивних смуг спектрів оптичного поглинання речовин.

Отримані в ході науково-дослідної роботи результати обґрунтували доцільність створення нових лікарських засобів на основі наночастинок металів та їх кон'югатів з органічними речовинами для лікування інфекційних і неінфекційних хвороб різної етіології.

Серед досліджуваних нанометалів один з найтоксичніших — **срібло**. Разом із тим наносрібло володіє біологічними властивостями, які є важливими для споживчих товарів, технології виробництва продуктів харчування, текстилю та виробів медичного призначення (наприклад, продуктів для догляду за раною, медичних пристроїв для діагностики, доставки лікарських засобів і візуалізації). Препарати з наночастинками срібла мають виражену антибактеріальну активність і все ширше застосовуються в медицині. Дослідники звертають увагу на токсикологічні та екологічні питання застосування наносрібла. Установлено, що наносрібло може проявляти цитотоксичність, окислювальний стресс, знижувати вміст АТФ у клітині, підвищувати формування активних форм кисню. Силімарин відомий як гепатопротекторний засіб, який застосовують для лікування захворювань печінки, у тому числі вірусних гепатитів, алкогольної хвороби печінки, отруєння грибами, цирозу печінки, токсичних та індукованих лікарськими засобами захворювань печінки. Цей засіб сприяє синтезу білка, регенерації тканини печінки, регулює запалення, покращує глюкуронідацію й захищає від виснаження запасів глутатіону. Вітамін Е є добре відомим антиоксидантом і має гепатопротекторну дію при захворюваннях печінки. У дослідженні [223] автори вивчали цитотоксичну дію наносрібла на первинних клітинах печінки мишей. Наносрібло в концентрації 1, 10, 50, 100, 150, 200, 400 ppm при експозиції у 24 години викликало пригнічення життєздатності клітин печінки мишей (прояв цитотоксичності). Отримані результати показали, що силімарин у концентрації 600 мкг/мл і вітамін Е в концентрації 2500 мкмоль/л проявляли захисну дію, зменшуючи токсичний вплив наночастинок срібла на культуру первинних клітин печінки мишей.

## 1.6. Властивості карбону та нанокарбону

**Карбон (вуглець)** — поширеніший елемент, ніж кремній, алюміній, залізо, кальцій, натрій, калій, магній, титан, фосфор, марганець, сірка. Карбон міститься в атмосфері, воді, ґрунті. Відомо понад 10 млн сполук карбону з іншими елементами. Карбон існує в природі як у вільному стані, так і в різних сполуках. Загальна масова частка карбону в організмі людини становить 21,15%. Карбон — основа всіх органічних сполук, він здатний утворювати ковалентні зв'язки. Атоми карбону в одній і тій самій сполуці можуть виконувати роль акцептора й донора електронів. Із біохімічної точки зору дуже важливим є те, що всі хімічні зв'язки, які утворює карбон, достатньо міцні та, разом з тим, здатні легко розриватися під час біохімічних реакцій. Через це карбон вважають органогеном номер один. Він входить до складу всіх тканин і клітин у вигляді біологічно важливих сполук: білків (50,6-54,5%), вітамінів, гормонів, ферментів тощо [95].

Біологічна роль карбону визначається електронною будовою його атому, яка відрізняється від будови атомів інших елементів за рівною кількістю валентних орбіталей і валентних електронів. Через нестачу електронів у молекулі  $C_2$  (4 електрони на 6 вакансій) карбон у вигляді молекули  $C_2$  на відміну від  $N_2$ , є здатним до реакцій. Він типовий структуроутворювач, тобто утворює достатньо міцні одинарні зв'язки між атомами (цим пояснюється, наприклад, твердість алмазу). На відміну від нітрогену та кисню карбон легко утворює  $sp^3$ -гібридизацію, що забезпечує утворення чотирьох міцних одинарних зв'язків. Це, у свою чергу, пояснює існування міцних ланцюгів, циклів та інших структур з атомів карбону, які стабілізуються боковими атомами гідрогену.

Карбон у вигляді іонів гідрокарбонату входить до складу буферних систем крові, що дуже важливо для нормального перебігу біохімічних процесів. Гідрокарбонати натрію та калію з вугільною кислотою утворюють в організмі буферну систему, яка регулює кислотно-основну рівновагу.

Із сполук карбону в медицині для інгаляцій застосовують вуглекислий газ у суміші з киснем. Він зумовлює прямий і рефлекторний стимулюючий вплив на дихальний центр, є його специфічним збудником у фізіологічних процесах. Карбон у суміші з киснем застосовують при шоці, пригніченні дихального центру, асфіксії новонароджених, отруєнні. Напої, що містять вуглекислий газ, підвищують секреторну, моторну та всмоктувальну функції травного каналу. Рідкий вуглекислий газ при кімнатній температурі й нормальному тиску поглинає багато теплоти і перетворюється на білу снігоподібну масу. Ці властивості використовують при заморожуванні

тканин у гістології та дерматології. У медичній практиці як адсорбуючий засіб застосовують активоване вугілля (*Carbo activatus*) при метеоризмі, харчових інтоксикаціях, отруєннях алкалоїдами і солями важких металів. Натрію гідрокарбонат має антацидні властивості, підвищує лужні резерви крові та знімає ацидоз.

Карбон є також у повітрі й воді у вигляді вуглекислого газу. Як окремий хімічний елемент карбон відкрили наприкінці XVIII ст. і назвали *carbontum* (від лат. *carbo* — вугілля, що споріднено з коренем *car* — вогонь, цей корінь походить від лат. *scetare* — горіти, жаріти, згоряти). Звідси — назва вугілля. Фізичні, хімічні, фізико-хімічні та квантово-хімічні властивості карбону вивчені досить детально. За високих температур (понад 1000 °C) усі речовини випаровуються. Утворена пара є переважно одно- або двохатомною. Ця властивість — нехарактерна для карбону, пара якого формується кластерними Sp-структурами з невеликої кількості зв'язаних атомів. Тобто карбон має властивість утворювати надзвичайно стабільні кластери [46].

Учені довели, що в природних умовах карбон може перебувати в трьох алотропних (від грец. *allos* — інший, *tropos* — властивість, модифікація одного й того ж хімічного елемента у вигляді двох і більше речовин) формах: сажа, графіт, алмаз, графен, фулерени [39, 47]. Інші форми карбону були невідомими до відкриття фулеренів, які назвали його четвертою формою [87]. За відкриття у 1985 р. четвертої форми карбону — фулеренів і встановлення їх хімічної структури у 1996 р. англійському вченому-хіміку Гарольду Крото, а також американським науковцям Роберту Керлу і Ричарду Смолі була присуджена Нобелівська премія у галузі хімії. Приклад для наслідування: вчені з різних країн створюють тимчасову наукову групу, залучають до проведення дослідів студентів й отримують результати світового значення. Провідним автором ідеї особливої структури карбону й ініціатором дослідів був відомий вчений США, професор хімії і фізики Університету Райс (*Rice University*) р.Е. Смоллі. У Нобелівській лекції він підсумував свої дослідження з відкриття фулеренів так: «Як би там не було, а цього тижня віддаю данину поваги конкретному відкриттю, яке здійснилося у вересні 1985 року. Основним його моментом є встановлення способу конденсації, властивої карбону при утворенні кластерів. Для розвитку цієї концепції необхідні були нові факти та розробка нової техніки спостережень, яка уможливила детальне дослідження властивостей карбонових кластерів і їхнього росту від 40 до 100 атомів. Єдиний справжній герой цієї історії — карбон. Адже фулерени утворюються в процесі конденсації карбону. І нам тільки слід було збагнути все це» [101].

Молекули, що є подібними до вуглецевих наночастинок (наприклад, фулеренам), існують у живій природі. Фулереноподібну структуру мають деякі віруси (герпес, поліомієліт, імунодефіцит тощо), морські одноклітинні мікроорганізми — радіолярії, природному мінералі — шунгіті. Останні — унікальні планктонні морські організми розміром від 40 мкм до 1 мм, що будують свій скелет із солей нанокремнію, який нагадує структуру фулерену.

**Сажа** — дисперсний карбон, продукт чорного кольору, який утворюється під час неповного згоряння або термічного розкладання вуглеводню без достатнього надходження кисню та складається із сферичних частинок розміром 100-350 нм. Сажа є наповнювачем для виготовлення гуми, пластмас, служить пігментом для лакофарбових матеріалів, а також у спресованому стані — для сухих батарейок [18].

**Графіт** складається з плоских шарів, що нагадують колоду гральних карт. Окремі шари силами Ван-дер-Ваальса (Я.Д. Ван-дер-ваальс, відомий нідерландський фізик, лауреат Нобелівської премії з фізики 1910 р.) з'єднуються один з одним не так міцно, тому можуть руйнуватися. Атоми карбону кожного шару графіту розташовані проти центрів шестикутників, формуючи верхній і нижній шари. За електронною структурою графіт є напівметалом або напівпровідником. При температурі понад 400 °С в атмосфері повітря окислюється киснем з утворенням вуглекислого газу. Інтенсивність окислення прискорюють такі метали: ванадій, залізо, мідь, натрій, цинк тощо. Графіт використовують як змащувальний матеріал у двигунах, замках, вентиляторах тощо, а також у металургії [18].

**Алмаз** відомий людині, особливо жінкам, як прикраса, його широко використовують в ювелірній промисловості. Завдяки надміцним ковалентним зв'язкам кожного атома карбону з трьома сусідніми атомами він утворює своєрідну кристалічну решітку та є однією з найміцніших структур, що відомих людям. Алмаз настільки стійкий і твердий, що використовується для різання скла, свердління й полірування твердих матеріалів. Алмаз, сажа і графіт не розчиняються у воді та інших органічних розчинниках. На відміну від графіту, алмаз не проводить електричний струм, тому що електрони в ньому міцно утримуються між атомами й не можуть переміщатися по решітці. У більшості випадків кристали алмазу мають форму тетраедра (від грец. *tetra* — чотири, *edra* — грань), куба (від грец. *cubus* — шестигранник) або октаедра (від грец. *okta* — вісім, *edra* — грань). Відома також ромбодекаедрична (від грец. *rombos* — буквально дзиґа, кружіння, паралелограм з рівними сторонами, *dodena* — дванадцять, *edra* — грань) форма алмазу. За нормальних умов у навколишньому середовищі алмаз

знаходиться в незміненому стані нескінченно довго, практично постійно. На графіт алмаз може перетворитися тільки у вакуумі за наявності оксигену згоряє при високій температурі (близько 870 °C) [18].

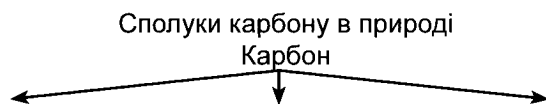
**Карбонові нанотрубки** (КНТ) відкрив в 1991 році S. Iijima [272] в лабораторії фундаментальних досліджень компанії NEC (NEC Fundamental Research Laboratory) у Цукубі (Японія). КНТ — п'ята багатоатомна карбонова алотропна наноструктура. Це циліндрична наноструктура діаметром від 1 нм до кількох десятків і довжиною до 100 нм і більше, що складається з однієї або кількох згорнутих у трубку гексагональних графітових площин (графенів) і закінчується частіше напівсферичною голівкою з трьома контактними поверхнями: зовнішньою, внутрішньою та кінцевою.

Вуглецеві нанотрубки (ВН) є основним будівельним матеріалом для нових технологій і можливого застосування в медицині. ВН володіють унікальними електричними, механічними (у 100 раз міцніші та у 6 раз легші за сталь) і тепловими властивостями, мають потенційно широке застосування в електроніці, комп'ютерній, аерокосмічній та інших галузях промисловості. ВН існують у двох формах: одношарові та багатошарові, їх виготовляють переважно за допомогою електричного дугового розряду (лазерна абляція з використанням хімічних процесів осадження з парової фази). Існує значний ризик, причиною якого є легкість ВН, оскільки існує велика ймовірність потрапляння в робоче середовище цих часток вдихуваного розміру, які є професійно шкідливими під час вдихання. Тонкі вуглецеві наночастинки (< 2,5 мікрон) віднайдені в продуктах згорання потоків метану, пропану й природного газу в типових печах, відкритих і закритих приміщеннях. Автори провели дослідження на гризунах, на яких проводили тести введення пилу інтратрахеально або інтрафарингеально для оцінки легеневої токсичності ВН. Результати дослідження показали, що незалежно від процесу, за допомогою якого ВН були синтезованими, типів і кількості металу, який в них міститься, ВН здатні спричиняти запалення, епітеліоїдні гранульоми (мікроскопічні вузлики), фіброз і біохімічні/токсикологічні зміни в легенях. Порівняльні дослідження токсичності, в яких мишам вводили в рівній кількості випробуваний матеріал, доведено, що одношарові ВН токсичнішими за кварц, який вважається серйозним професійно-небезпечним матеріалом, якщо його регулярно вдихати; ультратонкі частинки вуглецю мають мінімальний вплив на легені. ВН, як відомо, утворюються, головним чином, в результаті спалювання палива, вони є однією з причин легенево-серцевої недостатності від забруднюючих речовин. Враховуючи те, що промислові ВН — причина дихальних порушень, вони сприяють бактеріальному зараженню, пошкоджують мі-



тохондріальні ДНК в аорті, збільшують відсоток утворення бляшок в аорті та викликають атеросклеротичні ураження брахіоцефальних артерій серця та легенево-серцевої недостатності. Автори отриманих досліджень довели й те, що ВН із промислових джерел горіння потрапляють в навколишнє середовище та можуть впливати на здоров'я людини [70].

Технологам, фармакологам, токсикологам, провізірам доцільно провести ґрунтовні дослідження із впливу КНТ на функцію та структуру різних клітин, органів, систем організму для детального з'ясування властивостей цих структур і можливостей їх широкого застосування в медичній практиці [139].



|                             |   |   |
|-----------------------------|---|---|
| У вільному стані            | У різних сполуках органічного й неорганічного походження  | В алотропних формах                       |
| В атмосфері, ґрунті, у воді | Основа органічних й неорганічних структур і живої матерії | Сажа, графіт, алмаз, фулерени, нанотрубки |

### **Схема. Фармакохімічний аспект алотропічних форм карбону**

Наприкінці ХХ ст. було відкрито карбонові наноструктури (фулерени) і карбонові нанотрубки. Вчені всього світу на сучасному рівні вивчають хімічні, фармакологічні й токсикологічні властивості цих алотропічних структур карбону, які є перспективними для нанохімії, нанофармакології й нанотоксикології, що може стати підґрунтям для створення карбонології як науки.

## **1.7. Наноструктура води**

*Вода: неможна стверджувати,  
що ти необхідна для життя, ти — саме життя.*

*Антуан де Сент-Екзюпері,  
французький письменник*

Відомий американський вчений-біохімік угорського походження, лауреат Нобелівської премії А. Сент-Дьйорді, характеризуючи значення води для людини й навколишнього середовища відмітив: «Той, хто буде володіти тайною води, той буде володіти світом». Вивченню різноманітних

властивостей води присвячено надзвичайно багато досліджень. Вчені України провели дослідження з вивчення фізико-хімічних, хімічних, біологічних властивостей води [14, 24, 106, 402].

Вивченню різноманітних властивостей води присвячено багато досліджень, у тому числі як наноструктури, що в природі існує у вигляді кластерів [28, 106].

У композитній системі, яка складається з гідратованого порошку солі калію хлориду (KCl) і гідрофобного нанокремнезему AM1-300 (модель захисно-стимулюючого нанокompозиту «Екостим»), присутність наночастинок значно збільшує зв'язування води з поверхнею. При контакті композитної системи KCl/AM1/H<sub>2</sub>O з гідрофобною речовиною (*n*-декан) спостерігається додаткове посилення зв'язування міжфазної води, яке здійснюється за рахунок зростання внеску ван-дер-ваальсових взаємодій у нанорозмірних системах, які мають гідрофобні та гідрофільні складові [107].

Для води характерними є багато особливостей. Найвагоміші із них:

1. Розчинник біологічно активних речовин в організмі усіх живих істот: завдяки воді відбуваються біохімічні реакції в організмі.
2. Вода може існувати у 4-х фізичних формах: рідина, пар, сніг і лід. Остання форма має також своєрідні властивості: лід легший за воду, тому плаває на поверхні води. Лід залишається твердим до тих пір, поки не починає танути.
3. При замерзанні лід розширюється. Таких прикладів, коли речовина при замерзанні розширюється, можна навести не багато, зокрема, кремній, олово.
4. Вода є наноструктурою. Розмір молекули води 0,32 нм. Але вода не зустрічається в природі як одна молекула. Тому вчені світу вважають за доцільне говорити про те, що існують кластери води.
5. Воду не можна отримати абсолютно чистою. Якісь мінімальні домішки інших речовин завжди містяться у воді.
6. Існують ізомери води: важка та легка вода [6, 17].

Першим кроком до розуміння властивостей води є відкриття структурних властивостей і закономірностей утворення зв'язків у водних кластерах. Точне розшифрування молекулярної структури твердої та рідкої води утруднене наявністю розширеної сітки водневих зв'язків і плинністю її структури. Суттєвий прогрес зроблено в останні роки при дослідженні структури водних кластерів. Низкою досліджень *ab initio* установлена сила та кооперативність водневих зв'язків. Димер води — найпростіший водний кластер, відкриття якого стало фундаментальним кроком в їх ви-

вченні, був детально вивчений як теоретично, так і в експериментах. Найстабільнішою структурою води є Cs-симетрія, вона має один водневий зв'язок із силою  $5,5 \pm 0,7$  ккал/моль.

Структура й термодинаміка водних кластерів достатньо досліджена. Застосовуючи функцію нормального розподілу, було доведено те, що маленькі неполярні порожнини можуть бути наповнені в рівновазі з високоструктурованими водними кластерами. Структурні й термодинамічні властивості цих інкапсульованих водних кластерів подібні до тих, які спостерігали в експерименті у газовій фазі. Наповнення водою сильно залежить від розміру порожнини та сили взаємодії із стінкою порожнини. Проникнення води в пори може таким чином змодульоване невеликим змінами в полярності та структурі порожнини.

Для описання водневих зв'язків у воді здійснювали пошук електронних станів, чутливих них. Досліджували структуру незайнятих валентних станів, використовуючи розрахунки поглинання рентгенівського випромінювання водними кластерами та застосовуючи теорію функції щільності. Для кожного водного кластера вивчали те, як валентна електронна структура викривляється при зміні локального оточення водневих зв'язків з метою розшифрування локальних структур у рідкій воді, порівнюючи експериментальні спектри поглинання рентгенівського випромінювання. Віднайдено узгоджену локалізацію вздовж внутрішніх зв'язків в електронних структурах у пре- та після пікових станах для однодонорних молекул. Автори запропонували модель молекулярних орбіталей зв'язування-відштвхування для пояснення цієї направленої локалізації з підрахунком димерів і акцентом уваги на тому, що пре- та пост-пікові спектральні регіони пов'язані між собою.

За допомогою методу молекулярної динаміки й поляризаційної моделі, що містить неадитивний потенціал, розраховувались структури та енергії кластерів  $(\text{H}_2\text{O})_n$ ,  $n \leq 10$ . Для структур із найбільшою енергією отримані залежності енергії від температури кластерів і залежності теплоємності, енергії зв'язку, енергії випаровування молекули. Установлено, що найстабільнішим є  $\text{H}_2\text{O}_{5,1}$  з кільцевою структурою, в якій тільки один протон кожної молекули бере участь у формуванні водневого зв'язку. Автори виділяють дві основні моделі води, якими користуються в розрахунках: з «жорсткою» та з «пружною» молекулою. Дослідники відзначають і те, що модель із «жорсткою» молекулою не дозволяє досліджувати внутрішньокластерну дисоціацію води при збудженні кластера [35].

Аномальні властивості води є найважливішими факторами існування біосфери Землі. Вода характеризується особливими властивостями при

4 °С. Зокрема, при цій температурі вода має максимальну густину, у той час як у твердому стані значення густини є меншим ніж у рідкому, тобто при замерзанні вода розширюється. Якби цього не відбувалось, життя у водоймах у середніх широтах Землі було б неможливим. Вода має високий поверхневий натяг, сольватаційну здатність, аномальну діелектричну провідність порівняно з іншими рідинами. Аномальним є саме існування води у рідкому та твердому стані, адже інші сполуки гідридів елементів VI групи періодичної таблиці Менделєєва — сірки, селену та телуру ( $H_2S$ ,  $H_2Se$ ,  $H_2Te$  відповідно) є газами. Жоден інший матеріал не існує при нормальних умовах у трьох станах одночасно. Вода має аномально високу теплоємність, що попереджує різкі скачки температур на Землі та «вирівнює» клімат. Загалом, відомо близько 63 аномалій води, які згруповані у п'ять груп: фазові аномалії, аномалії густини, аномалії води як рідини, термодинамічні та фізичні аномалії. Ці властивості пов'язані із наявністю водневих зв'язків, які можуть забезпечувати утворення надмолекулярних структур — так званих кластерів, існування яких є предметом дискусій вже декілька десятків років. Комплексний підхід із застосуванням комп'ютерних розрахунків *ab initio* та експериментальних даних дозволив розшифрувати структуру кластерів води. Ці структури можуть сягати кількох нанометрів у розмірах і містити від 2-15 до 50-60 молекул води, час існування кластерів — не більше ніж  $10^{-10}$ - $10^{-9}$  с. Кластер визначається як фрагмент об'єму води зі зміненими властивостями. Вважається, що утворенню кластерів сприяє наявність у воді ізотопу водню — дейтерію в незначних кількостях у вигляді сполуки HDO й одночасною наявністю як дейтерієвих так і водневих зв'язків [24].

Довжина O-H зв'язку у молекулі води становить близько 0,099 нм, валентний кут HON — близько  $105,5^\circ$ . Для вивчення структурних особливостей води застосовують рентгеноструктурний аналіз і дані розсіяння повільних нейтронів. У цих методах головною структурною характеристикою є функція розподілу відстаней між атомами кисню. Ще в 1933 р. встановлена близькість відстаней між молекулами для рідкої води та льоду, що дозволило зробити припущення про те, що вода — це псевдокристал, а також якісно пояснити аномалію густини води при 4 °С. Згідно з цією моделлю при температурі, близькій до 0 °С, вода є сумішшю трьох компонентів із різними структурами, які відповідають гексагональному льоду, кристалічному кварцу та щільно упакованій структурі рідкої води. Із підвищенням температури льодоподібні структури руйнуються та збільшується внесок від щільно упакованої структури води чи меж поділу фаз. Ікосаедрична кластерна модель щільноупакованої та менш щільноупа-

кованної води передбачає взаємоперетворення двох станів води. Ікосаедричний нанодомен, який включає 280  $\text{H}_2\text{O}$ , має діаметр близько 3 нм. Нанодомени можуть утворювати й більші структури (супер- і мікродомени), що зберігають впорядковану сітку водневих зв'язків. Тим не менше, ця модель здатна пояснити не всі структурні аномалії води [28].

Раніше вважалося, що вода є структурно гомогенною аж до молекулярного рівня. На сьогодні наявність наногетерогенних структур у воді визнана в якості стандартної молекулярної моделі речовини. Типовий зразок структури води складається з комплексу мономерів та олігомерів-кластерів (їх ще називають наногетерогенними структурами), які містять сотні молекул води [6, 14, 24, 106].

Ще на початку минулого століття встановлено те, що в гідрофільних системах частина води не є розчинником. Так виникло вчення про нерозчинений об'єм. Це так званий ефект нерозчиненого об'єму Думанського А.В. У цих випадках тонка плівка води на поверхні підкладки перестає бути розчинником. У воді, яка формується на гідрофільних поверхнях різної природи, можуть міститись мікрочастинки та низькомолекулярні компоненти [36].

Дослідження останніх років з біофізики води пояснюють деякі положення гомеопатії [61]. Гомеопатичні ліки ґрунтуються на принципі схожості симптомів. Доцільно висловити одне положення про те, що стосується гомеопатичних ліків: при розведенні водою в над малих концентраціях змінюються властивості хімічних сполук або лікарських засобів. Проведеними дослідженнями встановлено: при великих розведеннях концентрація розчиненої речовини стає постійною й визначається лише кількістю розчиненої речовини [136]. Слід підкреслити, що комплексних досліджень, які були б спрямовані на встановлення змін фізичних, хімічних, фізико-хімічних та фармакологічних властивостей лікарських засобів, отриманих за технологією Ганемана, проводилося недостатньо.

Поверхневий натяг — це ступінь взаємодії молекул між собою. Водопровідна вода має поверхневий натяг 73 дин/см, внутрішньо- та позаклітинна вода — 43 дин/см. Вода з низьким поверхневим натягом біологічно доступніша. Поверхневий натяг води, що має температуру людського тіла, становить приблизно 50 дин/см. Це відповідає поверхневому натягу внутрішньо- та позаклітинної води [106].

Лікар С. Ганеман заснував новий напрямок медичної науки і практики — гомеопатію, галузь медицини над малих доз. Гомеопатія вивчає вплив на організм лікарських засобів у над малих дозах, які отримують шляхом розведення ліків водою. У цьому відмінність між наномедициною і гомеопатію.

Досвід застосування таких, виготовлених за спеціальною авторською методикою С. Ганемана, надмалих доз лікарських засобів, нараховує понад 200 років. С. Ганеман встановив те, що в процесі потенціювання, по мірі зменшення кількості речовини, дія ліків зазнає змін: спочатку вони викликають патологічні симптоми (велика доза), потім, при подальшому розведенні, настає момент, коли вони не виявляють діючі речовини («німа» фаза), надалі починає проявлятися лікувальний момент (мала доза).

У фізіології та фармакології давно відомо: великі й малі дози мають протилежний вплив на організм. Адреналін викликає протилежний вплив великих і малих доз. Уводячи в ізольовану вену вуха кролика розчин адреналіну в розведенні  $10^{-6}$ , отримуємо відомий ефект — спазм судин. При наступних розведеннях ефект не спостерігається. А при розведенні до  $10^{-33}$  спостерігається парадоксальний ефект — розширення судин [52].

Розчини хімічно чистих адаптогенів мають здатність впливати на функціональну активність клітин кісткового мозку. Цей ефект характеризується по мірі розведення розчинів правильною періодичністю з тенденцією до домінування стимулюючої активності, що зберігається при використанні розчинів, концентрація яких виключає ймовірність безпосереднього контакту молекул адаптогенів із рецепторами клітин. Очевидно, що зазначений феномен обумовлений зміною структури молекул розчинника (води) з утворенням форм, здатних зберігати інформацію про адаптогени з можливою її трансляцією в процесі всіх етапів послідовного розведення розчинів.

У роботі [16] висловлюється думка про те, що по мірі послідовних розведень, у середовищі виникає інформаційно-силове поле, яке посилюється під час розведення. Ці автори визначили гомеопатичні ліки як «інформаційно-енергетичний комплекс, здатний до переходу з одного носія на інший».

При поступовій зміні в середовищі концентрації сечовини АТФ-азна активність препаратів актоміозину й міозину змінюється не однозначно, вона то зменшується, то збільшується. Такою ж багатофазністю характеризуються зміни АТФ-азної активності препаратів міозину та актоміозину під дією різної концентрації АТФ. Багатофазний характер зміни АТФ-азної активності виявляється лише при слабких впливах. При збільшенні концентрації сечовини в середовищах понад 40-50 мг/мл спостерігається монотонне падіння АТФ-азної активності міозину [151].

Хлоргілін інгібує активність моноамінооксидази у співвідношенні 1:1. Разом із тим, встановлено те, що пригнічення активності ферменту мож-

на спостерігати від значно менших кількостей хлоргіліну — в концентраціях  $10^{-10}$  і нижче. Тобто, інгібуючим потенціалом володіють навіть ті розчини в ряду розведень, які практично не містять самого хлоргіліну. Зроблено припущено про те, що ефект при концентрації хлоргіліну  $10^{-10}$  і нижче забезпечує не хлоргілін, а ті зміни розчинника, що виникають в його розчинах, а в розчинах утворюється новий «гіпотетичний інгібітор», який впливає як хлоргілін. Досліджено дію хлоргіліну на активність моноаміноксидази плаценти людини й виявлено, що в розчинах хлоргіліна з'являється «додатковий потенціал», зі здатністю до самовідтворення, який зберігається постійним при розведеннях основної речовини до концентрації  $10^{-23}$  [79].

Реакцію організму на малі дози лікарських речовин можливо пояснити готовністю організму до такої дії. У клініці доводиться спостерігати те, що хворий організм чутливіший до ліків, ніж здоровий. Підтвердження цьому є в відомих наукових роботах академіка О.І. Черкеса та його учнів (В.Ф. Мельникова, Н.М. Дмитрієва, Є.С. Розовської, М.І. Сластьон, С.Б. Французова, Н.О. Горчакова) з біохімічної фармакології серцевих глікозидів. Установлено, що міокард тварин при серцевій недостатності значно чутливіший до серцевих глікозидів (дигоксин, строфантин, периллоцин) [143].

Яким би не був механізм динамічних перетворень під час виготовлення гомеопатичних лікарських засобів і механізм впливу надмалих доз таких ліків на хворий організм, сам факт їх існування для неупередженого дослідника є безсумнівним, а історія ефективного застосування в клінічній практиці в більшості країн нараховує вже понад два століття. Технологічний процес виготовлення надмалих доз, що застосовують в гомеопатії, відкритий і розроблений С. Ганеманом, описаний і впроваджений у практику всіх гомеопатичних виробництв, названий методом «динамізації» (або «потенціювання»), буде предметом розгляду в масштабі сучасних досягнень і відкриттів. Засновник Київської школи гомеопатії, лікар Д.В. Попов, який понад 60 років життя присвятив цьому напрямку медицини, ще в 70-х роках ХХ століття стверджував: «передбачаю, що в недалекому майбутньому усе людство кине́ться вивчати медицину надмалих доз».

Таким чином, нанонаука досліджує вплив на організм людини матеріалів у розмірах до 100 нм. Гомеопатія — вивчає дію речовин у великих розведеннях —  $10^{-5}$ ,  $10^{-9}$ . Показати дію гомеопатичного препарату можна на прикладі натрію хлориду з розведенням  $10^{-6}$ . Відомий факт того, що людина щоденно застосовує майже грам солі натрію хлориду. При роз-

веденні натрію хлориду в гомеопатичних дозах у молекулі виникають нові властивості, проявляються своєрідні характеристики нового медикаменту. Без сумніву має свою дію й вода: так виникає ефект гомеопатії.

Разом із тим, доцільним є проведення подальших ґрунтовних досліджень із вивчення фізичних, хімічних, біохімічних, молекулярних, квантово-хімічних властивостей фізіологічних лікарських засобів рослинного й синтетичного походження, у тому числі й гомеопатичних, із застосуванням сучасних методів.

## 1.8. Біоміметичні наноматеріали — природні наносенсори

**Сенсор** (від латинського *sensus* — відчуття) — орган організму або прилад, що здатний виявляти наявність у середовищі певних речовин: лікарських засобів, хімічних структур, біологічних речовин. Нанорозмірні структури як нанобіосенсори, досить широко розповсюджені в біології, вони необхідні для ефективної взаємодії з іншими особами. Це один із центральних механізмів існування живих організмів. Наносенсори в носі деяких тварин (собаки, вовки, лисиці та інші), а також у вигляді спеціальних рецепторів у деяких комах виконують важливу функцію молекулярного розпізнавання. Наносенсори мітяться в квітах і листках рослин, сприяючи руху в певному напрямі для отримання максимуму енергії від сонця.

Велика різноманітність і кількість технологічних процесів вимагає дотримування моніторингу технології цих процесів на промислових підприємствах. Такі чинники, як температура, тиск, рівень рідини, швидкість робочого процесу в біореакторах мають постійно контролюватися. Тому створюються спеціальні наносенсори для визначення кількості рідини або газу, що надходять під час процесів в біореакторах з метою визначення субстратів, продуктів, метаболітів тощо. Усі ці обставини також потребують застосування різноманітних сенсорів, включаючи біосенсори, як наноструктури. Такі системи розроблені й почали застосовувати у високих біотехнологіях, які створюють і контролюють середовище навколо виробничого процесу.

**Нанобіосенсори** — чутливі наноструктури зі спеціальними чутливими елементами, які мають властивість визначати кількість субстанції, що утворюється в процесі реакції, завдяки високій селективності. Є й інші визначення та завдання біосенсорів. Біосенсори — це аналітичний винахід, який інтегрує біологічний елемент і не здатний до зворотної біоспецифічної взаємодії з аналітичним і сигнальним переносником. Біологічним еле-



ментом біосенсорів є шар наномолекул, який називають біовизначальником. Біосенсори складаються з трьох частин: біологічний визначальний компонент, сигнальний трансдуктор та електрична або селективна одиниця. Більшість медичних біосенсорів — це антитіла або ензими (очищені або у формі цілісних клітин) в якості біокомпонент.

Однією з провідних галузей біосенсорної технології є застосування таких біокомпонентів, як аптамери — олігонуклеотидні або пептидні молекули, що специфічно взаємодіють із певними молекулами нанорозмірної величини. Для кожного класу біокомпонентів існують різні переваги та аналітичні коливання в певних межах, тому визначення нових елементів біосенсорного плану має значний науково-практичний інтерес. Серед класу біокомпонентів із великим потенціалом виділяють аптамери, короткі РНК і ДНК олігонуклеотиди як наноструктури зі специфічними трьохрозмірними конформаціями, що дозволяє їм зв'язувати велику кількість малих і великих молекул [290]. Аптамери можуть бути синтезовані та проявляти зв'язувальну активність і специфічність до аналізованої сполуки, якою може бути білок, вуглевод, лікарський засіб із малою молекулярною масою. Як біосенсорні компоненти, аптамери збуджуються, тому що вони є чутливішими та мають вираженішу зв'язувальну властивість ніж антитіла (імуносенсори можуть бути адаптованими й для аптамерів) [226]. Аптамери стали широко застосовуватись для зменшення негативного впливу на організм патогенних мікроорганізмів і токсинів. В останні роки завдяки їм створили біозахист від багатьох екзогенних токсинів, зроблені кроки відносно біозахисту від пріонів [225]. Встановлено й те, що головними з вуглеводних біосенсорів є глікопротеїди (лектини) [410]. Саме лектини також почали застосовувати як біокомпоненти біосенсорів для вуглеводнів (як і для гліколіпідів). Біосенсори вже застосовують для ідентифікації рівня росту бактерій [169].

Головна перевага біосенсорів — висока специфічність біомолекул до цільового субстрату. Імуносенсори — це клас біосенсорів, що пов'язаний із застосуванням антитіл як елементів біочутливості. Реакція відбувається між цільовою аналізованою речовиною та специфічним антитілом [368]. Роботи в напрямку пошуків нанобіосенсорів, дослідження їх властивостей, застосування в медичній практиці сприятимуть підвищенню діагностики та ефективності лікування різних захворювань.

За тривалий період еволюційного розвитку природа створила природні молекулярні наномашини та нанорозмірні системи. Біоміметичний синтез (грец. *bios* — життя, *mimetikos* — наслідувати, імітувати, повторювати, подібний та грец. *synthesis* — з'єднання) — напрям дослідницької робо-

ти, що заснований на відтворенні природних властивостей за допомогою штучних матеріалів синтетичного походження або з використанням виділених складових з організмів для підготовки неорганічних продуктів. Біоміметика поділяють на естетичну та функціональну для пояснення властивостей нових матеріалів. Ця наука є міждисциплінарною, вивчає хімічні, фізичні, фізико-хімічні, біохімічні властивості природних наноматеріалів, які відіграють важливу роль у функціонуванні живих систем. Дослідження процесів, функцій, властивостей, якими володіють природні наноматеріали та нанопристрої, є важливим питанням для впровадження таких структур у різні галузі діяльності людини. Нанокристалічна структура нових матеріалів із біоміметичною морфологією, яка відповідає фізико-хімічним, механічним, біологічним характеристикам живої тканини, може полегшити роботу лікарям-травматологам внаслідок якісного покращення регенерації кісток. Імунна відповідь організму на матеріал, відсутність алергічних реакцій, пошкоджень, деформацій внаслідок запальних процесів належать до мети дослідницької діяльності в галузі біоміметиків [142].

Природний позаклітинний матрикс на практиці не завжди може бути ефективною основою для регенеративної медицини. Біоматеріали відіграють ключову роль у пошуку тканин для відновлення. Для проведення сучасних методів застосування в тканинній інженерії відбувається синтез нанобіоматеріалів. Штучні біоміметичні матеріали повинні якісно відтворювати процеси набору клітин, посіву, адгезії, проліферації, диференціювання та неогенезису тканин. Біоміметичні матеріали можуть створюватися різними класичними способами, до яких відносять синтез «згори вниз», «знизу вгору». Багатогранність способів формування наноматеріалів із перспективними властивостями дозволяє уникнути негативних економічних витрат, нівелювати токсичність, покращити екологію навколишнього середовища.

Нановолокна, які отримані за допомогою спеціальної технології можуть покращувати проліферацію живих клітин. Біоміметичні карбонові нановолокна можна використовувати в тканинній інженерії, тобто для заміщення пошкоджених тканин. Уява про клітину як про сукупність органічних компонентів і моделювання протобіологічних систем призводить до отримання біологічно не функціональних синтетичних клітин, тому такі наноструктури можуть бути лише аналогами для деяких окремих сфер використання в медичній практиці — регенераторна медицина, імплантологія та імунологія [214].

У літературі описуються синтетичні методи виготовлення органічних/неорганічних наночастинок, які поєднують із вірусами. Наночастинки,

синтезовані на основі вірусних компонентів, мають позитивну вибірковість дії, близькість до органічного середовища. Біосинтетичний підхід використовують для контролю організації молекулярних моторів у білковій масі. Такий підхід забезпечує зв'язок з біомоторами, до яких, наприклад, належить кінезин-1. Природний метод синтезу наночастинок «знизу вгору» реалізується за рахунок самозбирання з елементарних одиниць у помірних температурних умовах у випадку, якщо використовується для виготовлення біомінералів, структура яких є ієрархічною, тому важливу роль в механічних властивостях матеріалів відіграє ієрархічна організація та інші структурні особливості природного композиту. До таких природних композитів можна віднести перламутр, для синтезу якого потрібні органічні макромолекули в якості шаблонів для продукування мінералів і виготовлення матеріалу. Контрольоване вирощування натуральних матеріалів дозволяє проводити орієнтацію структурних елементів від молекулярного рівня до макроскопічних структур [327].

Удосконалення методів досліджень біоміметичних матеріалів дозволило адекватно імітувати супрамолекулярні процеси самоорганізації в біосистемах живих структур. Органічне середовище — це одна з основних умов існування біосистем. Основним завданням синтезу біосистем є відтворення плазмолем, геному, системи енергозабезпечення живих клітин. Існують дослідження про створення штучних біологічних систем, конструкція яких є мінімальною за кількістю функціональних елементів. Наприклад, за допомогою алгоритмів створені біоморфології (моделі морфології клітини). Фізико-хімічний аспект взаємодії синтетичних елементів із зовнішнім середовищем при таких підходах не повністю відповідає природним методам реакції організму на ксенобіотики. Синтетичні неорганічні аналоги біологічних систем досліджуються за рахунок структурної та функціональної подібності з натуральними живими компонентами. Представлений біоміметичний матеріал складається із штучної мембрани з полімерного сурфактанту та пептидної нуклеїнової кислоти (5-10 нм). Пептидна нуклеїнова кислота представляє собою прототип генома. Прикладом цього процесу є дані про створення звичайних везикулярних біореакторів, у складі яких знаходиться цитозоль *Esherichia coli*, суміш з 37 різних протеїнів. Стінки отриманих мікрооб'єктів були виконані з біліпідних шарів, фракціонованих (методом аналітичного центрифугування) з яєчного білка, а внутрішній простір мікрооб'єктів був заповнений екстрактом цитозолу *Esherichia coli* без нуклеотиду [53].

АТФ-аза належить до кінцевого ферменту окисного фосфорилування. І АТФ-аза, і Р-глікопротеїн відомі в якості наномоторів, що забезпечують

організму стійкість до лікарських засобів. У дослідженнях використовувались бактерії *Serratia marcescens* для перетворення хімічної енергії в механічну. Одноклітинні організми рухаються завдяки наномоторам, одним з яких є білок міозин, енергія для якого виділяється при гідролізі АТФ. М'язовим міозином здійснюється рухливість кінцівок, скорочення серця, регуляція просвіту судин [382]. В якості прикладу біологічних молекулярних моторів можна розглядати також джгутики бактерій, які обертаються зі швидкістю 10000 оборотів на хвилину. Рух джгутиків здійснюється протонним потоком, який викликаний відмінностями електрхімічного потенціалу навколо мембрани. Ці джгутики містять протеїни. Міозини належать до молекулярних моторів, які представлені також у геномі людини приблизно 40 генами. Волокна міозину складаються з 12 паралельних ниток та мають 4 нм у діаметрі. Важливу роль в енергетичному забезпеченні діяльності наномоторів відіграє АТФ-аза [197].

Рухливість компонентів, які відповідають за пересування в просторі та місцезнаходження певних функціональних елементів біоміметичних матеріалів, відбувається за рахунок використання енергії, яка утворюється в процесі хімічних реакцій. Крім того, зазначена енергія необхідна для забезпечення інших функцій біоміметичних наноструктур. Технологія біоміметичних джерел живлення може використовуватись для виготовлення сонячних батарей, які перетворюють сонячну енергію в електрику, тому проблема абіогенезу активно вивчається. За рахунок абіогенезу (розвиток життя на основі неорганічної речовини) припускають функціонування протобіонтів — макромолекул, з яких, на думку дослідників, утворились клітини з геномом. Метод прямого формування органел полягає в самоорганізаційних властивостях живої природної клітини, який реалізується завдяки енергії випромінювання, копіювання структури біологічного складника на неорганічний носій. Метаболічні процеси активують під час відбудови клітин за рахунок фотоіндукуючих речовин [53].

Фізіологічно активні речовини рослин також відносяться до біоміметичних матеріалів. Це ферменти, вітаміни, фітогормони, антибіотики, фітонциди, інгібітори. Зовнішній шар поверхні пелюстків рослини має гідрофобні властивості, що дозволяє уникнути висихання, виконувати функцію захисту від впливу зовнішніх негативних факторів, попереджати транспірації. Деякі частини рослини мають водовідштовхувальні властивості, наприклад, пелюстка *Nelumbo nucifera* (лотоса), яка самоочищується завдяки наявності гідрофобних покриттів. Краплі води можуть рухатися таким чином, що поверхня листка очищується під статичним крайовим кутом більше 90°. У плаваючої папороті з роду *Salvinia* присутні різні види

водовідштовхувальних (супергідрофобних) волосків. Формування поєднань «повітря-рідина» має вирішальне значення для суперегідрофобності й самоочищення. На поверхні (верхній або адаксіальній стороні) листя волоски утворюють складні ієрархічні структури, які здатні утримувати повітря на зовнішньому шарі листя навіть тоді, коли перебувають під водою протягом декількох днів [181].

Важливу роль у формуванні реакції взаємодії поверхонь біоміметичних матеріалів відіграють олеофобні властивості, тому багато морських живих організмів мають покриття з олеофобним ефектом. Поверхневий натяг нафти нижчий за воду, тому для створення олеофобної поверхні поверхнева енергія твердого тіла в повітрі має бути нижчою, ніж в олії. Луска риби має ієрархічну структуру та володіє олеофобним ефектом покриття. Лусочка складається з матеріалів діаметром 4-5 мм, вкритих сосочками 100-300 мкм завдовжки 30-40 мкм в ширину. Шкіра акули характеризується низьким коефіцієнтом лобового опору. Це пояснюють існуванням дуже дрібних окремих зубчиків, які розташовані вздовж локального або місцевого напрямку води, в результаті чого вода ефективно рухається по поверхні тварини. Мушлі, луска риби, рослини (листя, стебла, квіти) мають структуровану поверхню з оптимальними властивостями [384].

Живі організми мають сенсорні органи, які отримують інформацію із зовнішнього середовища для орієнтації, адаптації, пересування тощо. Сенсорні системи комах є простими з огляду будови, але ефективними та надійними. Комахи здатні виявляти наближення хижаків за рахунок високочутливих волосків механорецепторів, які реагують на слабкі потоки повітря, низькі частоти звуку зовнішнього середовища. Подовження штучних волосків допомагає отримувати розширене поле ідентифікації завдяки чутливим пристроям природних нанотехнологій з інтегрованими системами. Для нейронної обробки візуального середовища комахам потрібно близько 1 млн нейронів, що в 40000 разів менше потреб людського ока [278]. Однією з природних форм кальцію карбонату є арагоніт — нестабільна фаза карбонату кальцію, яка повільно перетворюється на кальцит. При цьому трансформація арагоніту в кальцит супроводжується збільшенням обсягу отриманого матеріалу. При нагріванні понад 400 °C відбувається швидкий перехід арагоніту в кальцит. Арагоніт утворює призматичні, подібні до стовпців, списоподібні, голчасті тощо кристали. Арагоніт входить до складу перламутрового шару раковин багатьох видів молюсків, в екзоскелет коралів. У зв'язку з тим, що арагоніт у раковині молюска підлягає біологічному впливу, форма кристалів відрізняється від арагоніту неорганічного походження. У деяких молюсків вся ракови-

на складається з арагоніту, в інших — тільки окремі частини, у той час, як ще в інших — лише з кальциту. Перлини складаються з тонких шарів арагоніту [328].

Мушлі молюсків мають різноманітну будову. Перламутр привертає особливу увагу дослідників, оскільки є зібранням орієнтованих пластинчастих кристалів арагоніту в якості «брикетів». Структура перламутру в зв'язку з притаманними відмінними механічними властивостями запропонована для створення нових, придатних нашаруванню, якісних нанокompatитів. Перламутр містить вушка, які складаються з двох шарів із різними мікроструктурами: кальциту та арагоніту. «Смуги росту» створюють мезошари, що відіграють важливу роль в якості потужних дефлекторів тріщин, призупиняючи їх збільшення. Інтерламеральні листи між кальцієм та арагонітом, головним чином, складаються з  $\beta$ -хітину. У межах листів присутні шовкоподібні білки. Поверхня арагоніту — не гладка, є нанорозмірною нерівністю, впливає на механічні властивості перламутру. Ці компоненти дозволяють проводити дослідження для створення біологічно активних матеріалів із нанорозмірами, що є пластичною, міцною, якісною речовиною для імплантантів. Тому перламутр — перспективний матеріал для медицини.

Дефекти кісткової тканини людини, які не здатні до повноцінного самостійного відновлення, активно досліджують із метою поліпшення лікування їх травматичних пошкоджень. Поширеним способом вирішення існуючих проблем травматології є трансплантація природних тканин у місця дефіциту кістки. Трансплантація має недоліки: травматичність операцій, часто низька сумісність наданих матеріалів для імплантації. Дослідники розробили альтернативну стратегію лікування травм кісток [217].

Біоміметичні наноматеріали в імплантології — напрямок досліджень, який є надзвичайно важливим у плані розроблення імплантації для швидкого одужання пацієнтів із переломами кісток, збільшення терміну їх придатності та безпечного розсмоктування імплантантів із подальшим виведенням з організму. Щорічно в світі виконується безліч ортопедичних операцій. Імплантанти, які застосовують при цих оперативних втручаннях, містять остеопрогеніторні клітини та остеоіндуктивні фактори росту. Розроблення високо біосумісних, еластичних і міцних біоміметичних наноматеріалів є важливим завданням регенеративної медицини в ортопедії та травматології [80, 319].

Гідроксиапатит кальцію (ГАП) — неорганічний компонент кісткової тканини людини. У природних структурах у нанорозмірах (5-10 нм) забезпечує процеси остеогенезу, сприяє природному обміну кальцію в організмі

мі. Пористі та щільні керамічні матеріали на основі ГАП використовують в медицині для лікування кісткових дефектів. Сучасні методики лікування передбачають використання такого матеріалу на основі кальцію фосфатів, який був би здатним розчинятися в середовищі організму по мірі наростання нової кістки, даючи для них основу для формування у вигляді іонів кальцію та фосфат-іонів.

У перспективі доцільним є отримання композиційних матеріалів, в складі яких існують резорбуючі та резистентні фази. Зазвичай, в якості резистивної фази використовують ГАП, а в якості резорбуючої — трикальційфосфат, кальцію пірофосфат, подвійні кальцію, натрію або калію фосфати, кальцію карбонат, фосфатне скло. Наноматеріали для ортопедичних втручань мають здебільшого бажані властивості: висока біосумісність, низька токсичність, здатність до біодеградації. Вже застосовуються матеріали на основі полімерів і мінералів (хітозан і гідроксиапатит відповідно) для відновлення кісток. Кістка складається на 60-65% із гідроксиапатиту, до її складу також входять колаген, хондроїтину сульфат тощо [21].

Біоміметичні матеріали використовують у медицині завдяки їх здатності сприяти відновленню кісток, біосумісності, відновленню мінералізованих тканин. Нові методики впроваджуються з використанням золь-гель наночастинок  $\text{SiO}_2\text{-CaO}$ . Високо впорядкована організація отриманого матеріалу на основі наночастинок подібна до мінералізованих структур. Біоскло на основі системи  $\text{MgO-CaO-SiO}_2$  володіє високою активністю для формування гідроксиапатиту кістки [80, 327].

Існують недоліки в традиційних методах лікування переломів кісток, тому дослідники розглядають можливості розроблення нових наноструктурованих замінників кістки, у складі яких — одностінні нанотрубки, біоміметичний гідроксиапатит, біосумісний хітозан. Для поліпшення регенерації кістки виготовлені два види одностінних карбонових нанотрубок. Нанокompозити, які представлені впливом магнітного поля, продемонстрували кращі цитосумісні якості порівняно з нанокompозитами з відсутністю магнітного поля. Такі одностінні карбонові нанотрубки мають значно менший діаметр, вони довші, оскільки розміри впливають на вrostання в них остеобластів. Нанокompозити хітозану в обох випадках карбонових нанотрубок можуть посприяти вищій щільності вrostання остеобластів порівняно з іншими експериментальними групами. Однією із важливих властивостей нанотрубок є здатність транспортувати лікарські засоби до патологічного процесу. Підвищується ця властивість при поєднанні їх з полімерними матеріалами. Карбонові наноструктури — дендримери —

також можуть бути застосованими для визначення домішок в фармацевтичних препаратах, сечі та сироватці крові [273, 437].

Мінералізація біокompatивних матеріалів ґрунтується на імітації хімічного складу натуральної кістки. Кристали утворюються на мембрані нановолокон, яка містить  $\text{Ca}^{2+}$  в якості прекурсора за рахунок сильніших іонних взаємодій із желатином. Вища кількість кристалів  $\text{CaP}$  значно прискорює внесення подібного до кістки апатиту на поверхню композиту [201].

Нанокристалічність структури покриття з наночастинками титану здатна забезпечити в поєднанні з наночастинками гідроксиapatиту наношороховатість, нанопористість, високу адсорбцію протеїнів, які покращують якість біоміметичних матеріалів. Нанотитан впливає на життєздатність клітин і експресію генів. Ендоцитоз відбувається за рахунок ліганд-рецепторних та електростатичних взаємодій між матеріалами та фосфоліпідами на мембрані клітини. Титанові імплантати мають розміри 45-50 нм в діаметрі [176].

Час дії наночастинок оксидів металів залежать від концентрації дослідженого матеріалу, яка впливає на проникність наночастинок відносно клітинних мембран, запальні процеси в ендотеліальних клітинах судин і на життєздатність клітин. Щодо цитотоксичності, проникності в ендотеліальні клітини судин наночастинок оксиду магнію, міді та цинку відрізняються. Найменша цитотоксичність характерна для оксиду магнію. Вода впливає на ступінь розчинення наночастинок магнію оксиду, що пов'язано зі ступенем гіроксилування поверхні наночастинок [26].

Запропоноване використання нанокристалів, наноемульсій, дендримерів й у косметології. Деякі наноматеріали вже знайшли застосування в інших сферах практичної діяльності людини. Прикладом є надтверді сплави металів у техніці, ліпосоми у медицині, фулерени й дендримери для діагностики захворювань і цільової доставки лікарських засобів. Важливим здобутком є використання методик генної інженерії, регенеративної медицини та наномедицини, які побудовані на досягненнях нанобіотехнологій, причому, чинником максимального успіху може стати їх поєднане застосування та діагностика захворювань за допомогою квантових міток. Використовувані натеper маркери з токсичних органічних барвників погано позначаються на пацієнтові, а квантові мітки як напівпровідникові кристали нанометрового розміру позбавлені цього недоліку.

Для виготовлення нанобіоміметичних матеріалів із медичним застосуванням використовують також поліамінокислоти, поліефіри, поліаміди, поліуретани, поліортоєфіри, поліакриламід тощо. Природа дозволяє ефективно використовувати форми, але звичайне копіювання природної



структури може не мати ефекту. Визначення біоматеріалів, які підтримують клітинну толерантність, є найголовнішим питанням у дослідженнях ембріональних стовбурових клітин. Стовбурові клітини є матеріалом досліджень із регенеративної медицини. Останнім часом нанотехнології надають можливість для функціоналізації нановолокон із біоактивними факторами (ліки, білки або нуклеїнові кислоти), які можуть направити диференціацію ембріональних стовбурових клітин. Тривале приживлення стовбурових клітин у природних умовах має одне з важливих значень перед нанесенням інженерних тканин для клінічного застосування. Тканинна інженерія поєднує технології використання хімічних речовин із генною інженерією [51].

Існують свідчення про утворення за допомогою гібридних нанотрубок трубчастих плазмових мембран для кальцій-іонних каналів. Багатошарові карбонові нанотрубки відображають білкову природу мікротрубок. Натеper досліджують іонні властивості проникності нанопор, які знаходяться в фосфоліпідному бішарі. Загальна вибіркoвість значною мірою залежить від сумарного заряду фільтра, а аналіз розподілу функцій свідчить про значне структурування розподілу іонів і води в нанопорах. Детальний аналіз взаємодії нанопор, в яких заряд сітчастого фільтра дорівнює нулю, з іонами  $\text{Ca}^{2+}$  показав, що локальні взаємодії з аніонними (карбоксилатними) групами селективного фільтра призводять до часткової заміни сольватуючих водних іонів [371].

Застосування кількох функціоналізованих матеріалів має застосування в регенеративній медицині й тканинній інженерії. Наночастинки використовують для відстеження стовбурових клітин, доставки генів у стовбурових клітинах, трансплантації біоміметичних тканин. Використовують наноматеріали амфіфільних пептидів, що відносяться до самоорганізуючих пептидів, карбонових нанотрубок, волокон, виготовлених способом електропрядіння. Розроблення нових наноструктур на цей час поглиблює розуміння молекулярного самозбирання для біоміметичних і багатофункціональних матеріалів. Функціоналізація може бути виконана на нанорівні, тому наноматеріали імітують позаклітинну матрицю, беруть участь у пептидних реакціях, сприяють відновлюючим процесам [351].

Деякі нанокомпозити розглядаються як біоміметичний матеріал у зв'язку з регульованими фізичними, хімічними, фізико-хімічними та біологічними властивостями. В якості остеоіндуктивного компоненту  $\text{CaP}$  вважають перспективнішим матеріалом для синтезу інших композитів. Так підкладка з наночастинок PLGA/a- $\text{CaP}$  підходить для розробок матеріалів з остеоіндуктивним ефектом [188]. Розуміння будови мінералізованих речовин є питанням біомінералізації, тому має важливе значення для

розвитку кісткової тканини. Кістка — тканина з органічної матриці, вона складається з колагенових пучків, має відповідність із вбудованими нанорозмірними неорганічними наночастинками гідроксиапатиту. Гібридні неорганічні наноструктури імітують склад мінералізованих тканин. Встановлено, що наноструктури циліндричної форми направляють ріст орієнтованих кристалів наногідроксиапатиту. Геометричні обмеження пов'язані з морфологією наноструктур, тому можна ефективно контролювати ріст наночастинок у кістковій тканині [188].

Нанокompозити хітозану використовують у біомедичних компонентах.  $\omega$ -Трансаміназу ( $\omega$ ТА) додають за допомогою нуклеофільних реакцій до катехінів. При оптимальних умовах 87,5%  $\omega$ ТА приєднується до речовини. Це дозволяє проводити ферментне завантаження в кількості 681,7 мг/м. Композит катехол-хітозан/наночастинки оксиду заліза термічно стабілізуються. Отримані результати свідчать про те, що така речовина для магнітних композитів може забезпечити поліпшену технологію виготовлення платформи для знерухомлення біомакромолекул [188].

Учені досліджують біомемітичні «розумні» наноканали з полімерних мембран та їхнє застосування в системах перетворення енергії. Виготовлюючи біоміметичні пристрої, наноканали викликають особливе зацікавлення для потенційного застосування в нанорідинних пристроях, біодатчиках, фільтрації з метою перетворення енергії. Такі біологічні наноканали є «розумними» штучними наноканалами, що виготовлені з іонних трекових мембран полімеру, молекули яких мають великий потенціал в області біоінженерії та біотехнології [433].

Полімерні матеріали — матеріали на основі високомолекулярних сполук, які широко застосовують в медицині для розроблення дослідницької та лікувальної апаратури, виготовлення інструментів, посуду для наукових лабораторій. Полімерні матеріали (поліетилен, поліпропілен, фторопласт, силікони, поліметилметакрилат), які не змінюють свої властивості під впливом зовнішнього середовища, застосовують для створення штучних судин, клапанів серця, кришталіків очей, частин ендопротезів суглобів, штучного сухожилля, м'язових зв'язок, штучної нирки.

Синтетичні біоміметичні наноматеріали, які розроблені з урахуванням властивостей природних матеріалів органічного та неорганічного походження, інтенсивно досліджуються вченими усіх країн. Поліпшення інтеграції біоміметичних наноматеріалів в організм людини є підставою для подальших наукових розробок в галузі біології, хімії, медицини для їх подальшого впровадження в медичну практику для профілактики, діагностики та лікування різних захворювань.

## 1.9. Наноструктури дезоксирибонуклеїнової та рибонуклеїнової кислот

Фізіологічно активні речовини (амінокислоти, вітаміни, медіатори, ДНК, РНК, альбумін), мембрани клітин, стінки капілярів, іонні канали за своїм розміром відносяться до наночастинок. Ці природні наноструктури задіяні у фізіологічних, біохімічних, імунологічних, генетичних процесах організму. Ґрунтовніше вивчення унікальних характеристик природних наночастинок дозволяє інтенсивно розробляючи нові нанобіотехнології для використання в техніці, біології, медицині, фізіології, лікознавстві, сільському господарстві та в інших сферах діяльності людини [195].

У природі формування складних систем від атомів до біологічних макромолекул, органел, клітин, тканин та всього живого організму відбувається за принципом самозбирання окремих компонентів за схемою «знизу вгору». Використовуючи ДНК як фундаментальні «будівельні блоки» з добре відомими властивостями самозбирання, вчені розробили підходи до проектування та повністю керованого створення високоорганізованих структур із властивостями нанорозмірних. У такий спосіб ДНК застосовується для побудови з окремих блоків систем вищого порядку. Дослідження властивостей ДНК як наноструктури сприятиме створенню систем із можливістю координації окремих елементів ієрархічних структур у просторі й часі, що стане кроком до розроблення пристроїв, які імітуватимуть складність і функціональні можливості природних систем [353].

До нанорозмірних ендогенних речовин належать такі біологічні структури організму як рибосоми, білки, антитіла, гемоглобін, фібриноген, інсулін, фруктоза, амінокислоти, медіатори (ацетилхолін, адреналін, гістамін тощо), вітаміни, макроергічні сполуки (АТФ, АДФ, АМФ), ДНК, РНК. А серед екзогенних структур — віруси поліомієліту, ящура, лихоманки Ебола, хлорофіл, а також фізіологічно активні речовини рослин. Мембрана клітин містить нанорозмірні структури — ліпідні рафти, можливою функцією яких є перетворення сигналів зовнішнього середовища на внутрішньоклітинну відповідь, а також участь у процесах екзо- та ендоцитозу, клітинної адгезії й мембранному транспорті [123].

Відповідні дослідження проводять для розроблення життєздатних та ефективних, наскільки це можливо, наноструктур, у тому числі й поза середовищем їх природного існування. Це дозволяє використовувати їх для доставків ліків, в якості терапевтичних макромолекул, а також в інших нанопристроях: нано-електромеханічних системах, чіпах-діагностикумах, молекулярних датчиках, оптичних пристроях [140].

Натепер розроблена експериментальна методика уповільнення проходження ДНК через поверхневий наноканал. Експерименти проводили за допомогою польового транзистора, який є монолітною інтегрованою платформою з нанокاپілляром оксиду алюмінію діаметром 50 нм. Швидкість проходження ДНК залежить від низки умов, вона зменшується від 18,4 мм/с до 1,33 мм/с при позитивному зсуві напруги на затворі у 9 В. Таким чином, у цьому пристрої динамічне та гнучке регулювання швидкості проходження ДНК може бути досягнуте зміною зсуву напруги на затворі. Пристрій реалізований за звичайною технологією виробництва напівпровідникових приладів, але потенційно може бути реалізований на базі компактного одномолекулярного електронного секвенсора [322].

ДНК-нанотехнології є новим перспективним напрямом розвитку біології, фізики, хімії, біомедицини. Специфічність взаємодії між комплементарними основами ДНК обумовлює унікальність таких структур як «будівельного матеріалу» для створення програмованих та багатофункціональних дво- й тривимірних наноструктур ДНК, які можуть застосовуватися як системи доставки лікарських засобів. Крім того, ДНК характеризується стабільністю та здатністю витримувати навантаження зовнішніх факторів, що створює кращі умови для цільової доставки ДНК з лікарськими засобами [305].

Вихід інформаційної РНК відбувається через ядерні пори, які є великими наномашинами з діаметром близько 120 нм та єдиною сполучною ланкою між ядром і цитоплазмою. Відбувається вихід мРНК на відстанях менше, ніж роздільна здатність звичайних світлових мікроскопів. Існує значна кількість знань про фізичну структуру та склад ядерного комплексу пор, але селективність транспорту й динаміка експорту мРНК в ядерних порах залишаються невідомими. У дослідженні Grünwald D. et al. пропонується підхід суперреєстрації з використанням флуоресцентної мікроскопії, який може перевершити існуючі обмеження ко-локалізації шляхом вимірювання міжмолекулярних відстаней різних флуоресцентних молекул з нанометровою точністю. За допомогою цього методу автори досягли точності на рівні 20 мс, що дозволяє відстежувати перехідні взаємодії в живих клітинах. Використовуючи цей підхід, можна вирішити питання просторової кінетики транспорту мРНК у клітинах ссавців і представити трьохступеневу модель, яка складається з приєднання (докінгу) (80 мс), транспорту (5-20 мс) і вивільнення (80 мс), що в цілому сягає  $180 \pm 10$  мс. Також відмічалось і те, що переміщення через канал не обмежувало темп процесу, тобто мРНК може рухатися в комплексі пори в протилежних напрямках і далеко не всі пори є однаково активними [245].

Таблиця 1

## Методи вивчення структури РНК [248]

| Назва методу   | Описання   |
|--|--|
| Генетичний аналіз  | Моделювання конструкцій РНК шляхом скорочення, вставлення та мутації в будь-якій позиції   |
| Філогенетичний аналіз  | Застосовується для порівняння послідовностей у РНК, які мають подібні функції в різних видів. Виявлено, що РНК подібної вторинної будови виконують одні й ті ж функції   |
| Систематична еволюція лігандів шляхом експоненціального збагачення (The SELEX) | Метод, що дозволяє ідентифікувати специфічні види ДНК чи РНК. Зазвичай вибір досліджуваної РНК проводиться на основі здатності зв'язувати складні структури. Це дозволяє провести скринінг взаємного перетворення декількох нуклеотидів, що може бути використано для дослідження взаємодій, які важко виявити біохімічним та генетичним методами  |
| Комплементарна модифікація   | Використовується для підтвердження виду азотистої основи в РНК   |
| Фотоафінне зшивання  | В основі лежить властивість псоралену вбудовуватися в структуру спіралей РНК і ДНК після опромінення світлом у 320–400 нм і зв'язувати уридини РНК або тимідини ДНК ковалентними зв'язками. Псорален може індукувати внутрішньоклітинне зшивання навіть у присутності інших білків та конформації РНК у різних середовищах.<br>Арилазиди містять функціональні групи, які інертні за відсутності світла, проте після тривалого опромінення ультрафіолетом вони перетворюються в активні сполуки та вбудовуються в РНК. Зв'язані та вільні РНК відокремлюються за допомогою електрофоретичної денатурації в гелі. Сайти приєднання визначаються завдяки подовженню праймерів, що застосовується для вивчення 3D структури РНК |
| Кріоатомно силова мікроскопія  | Використовується для вивчення 3D структури РНК. За допомогою методу можна виявити мономери, димери, тримери чи масиви РНК.   |
| Комп'ютерне моделювання тривимірної структури РНК                              | Після використання наведених вище методів можна змоделювати структуру РНК, а також відтворити порушені ділянки, враховуючи геометрію та алгоритми молекулярних механізмів  |
| Рибонуклеазна проба  | Завдяки специфічності деяких рибонуклеаз до вторинних структур РНК, вони застосовуються для визначення петель і спіралей, а також змін конформації РНК   |
| Футпринтинг (Foot printing)  | Метод виявлення взаємодії РНК із білками з використанням нуклеазної проби або хімічної модифікації. До комплексу додають специфічні нуклеази, а також емпірично визначену кількість ензимів для відщеплення однієї ділянки РНК. Результати можуть аналізуватися і методом подовження праймерів, і 2D гелевим аналізатором, де ділянки, поєднані з білками, відобразатимуться як «відбитки» (від англ. foot print)  |

РНК-молекулярна терапія вважається однією з найперспективніших у сучасній біологічній науці. Різновиди молекул, що зараз активно вивчаються для подальшого застосування, включають:

1. Малі інтерферуючі РНК (мі-РНК або (англ. siRNA)) — короткі (20-25 нуклеотидів) дволанцюгові РНК із двонуклеотидними виступами. Вони утворюються при розщепленні довгих дволанцюгових РНК, або РНК, які містять шпильки, під дією ферменту «дайсер» [312].
2. Рибозими — молекули, функція яких полягає в каталізі хімічних реакцій. Рибозими знаходять своє застосування в медицині завдяки здатності перехоплювати та розщеплювати матричну РНК або вірусну геномну РНК. Рибозими також відіграють роль в одній з теорій походження світу, де перші живі організми Землі не мали білків, і всі реакції відбувались за участі рибозимів [233].
3. Антисенс-РНК — молекули, що утворені з протилежного ланцюга ДНК від того, з якого утворилась РНК. Таким чином, можливо створити 2 транскрипти ДНК, які будуть комплементарними, а це дозволяє дослідити РНК/РНК взаємодію і розкрити потенціал цих взаємодій для терапевтичних цілей [442].
4. Аптамери — отримують завдяки скринінгу *in vitro* РНК- чи ДНК-олігонуклеотидів, що зв'язуються з визначеними мішенями, включаючи білки, органічні сполуки та нуклеїнові кислоти. Їхня особливість полягає в розпізнанні лігандів завдяки утворенню аналогії взаємодії антиген-антитіло [311].

Першим кроком у здійсненні РНК-нанотехнологій є отримання рRNA (некодуючої РНК) із ρhi29 бактеріофагу. Ця РНК вважається незамінною в механізмі упакування ДНК у бактеріофазі ρhi29. Унікальність цього полягає в тому, що рRNA має властивості як мі-РНК, так і рецептор-зв'язувальні властивості аптамерів. рRNA — дуже стабільна структура, вона резистентна до РНКаз, проте необхідним є досягнення стабільності рRNA в кров'яному потоці. У результаті виділення тримеру рRNA вчені виявили, що безбілкові частинки, які містять рецептор-зв'язувальні аптамери, зв'язували та доставляли тривалентні терапевтичні сполуки в клітину, викликали апоптоз ракових клітин і лейкоцитів у змодельованому лейкозі як у клітинних культурах, так і на тваринах. Використання таких нанорозмірних безбілкових частинок є перспективним для тривалого лікування хронічних хворих, дозволить уникнути проблем короточасного утримання менших за 30 нм частинок, а також труднощів із доставкою більших за 100 нм молекул. Цей полівалентний РНК-комплекс також можна застосовувати для лікування вірусних інфекцій завдяки атакуванню вірусними

глікопротеїнами, які з'являються на інфікованій клітині. А завдяки тому, що існують також гексамери рRNA, можливим є заповнення шести вільних позицій, які можуть переносити молекули для розпізнавання клітин, діагностування та терапії. Приклад використання вільних позицій гексамеру рRNA: для моніторингу періоду напіврозпаду РНК було запропоновано метод, який заснований на сплавлянні аптамеру РНК (який зв'язаний із малахітовим зеленим або 3,5-дифлуоро-4-гідроксibenзиліден- імідазоліном) і з 3WJ платформою (стабільна структура, синтезована з малих РНК нуклеотидів) за допомогою нанотехнологій. Така частинка внаслідок деградації чи денатурації в організмі втрачає флуоресценцію, адже малахітовий зелений у вільному стані не флуоресцює, а з'являються ці властивості тільки при з'єднанні з аптамером. Таким чином, застосувавши епіфлуоресцентну мікроскопію або флуоресцентну спектроскопію, можна визначити період розпаду й утримання РНК у клітині в реальному часі [255].

**Біогенез РНК (мРНК, рРНК, тРНК і мікро-РНК).** Відкриття того, що білок-кодувальні гени складають менше 2% усього людського геному, і того, що більше 90% із них транскрибуються, змінило класичну точку зору на центральну догму молекулярної біології, основою якої було те, що головною функцією РНК є проміжна стадія між ДНК і білком. Біогенез РНК — це послідовний процес зчитування інформації з ДНК та побудова ланцюга нуклеотидів, комплементарного певній ділянці гену. Іншими словами, цей процес називають транскрипцією. У ході транскрипції можуть синтезуватися білок-кодувальні РНК (матричні) та білок-некодувальні (тРНК, рРНК, а також малі ядерні РНК, які регулюють сплайсинг, і коротколанцюгові міРНК, піРНК, мікроРНК та інші, що регулюють експресію генів). Вид РНК залежить від РНК-полімерази, що її синтезує. Для мРНК — це РНК-полімераза II, для тРНК та рРНК — РНК-полімерази III і I. Синтез РНК складається з трьох етапів: ініціація, промоція та елонгація. На першій стадії — ініціації — відбувається приєднання до ДНК факторів транскрипції — білків, які взаємодіють із промоторною послідовністю, внаслідок чого РНК-полімераза розпізнає й приєднується до цієї ділянки. Фермент, який має всі субодиниці, називається голоферментом, роль якого полягає в забезпеченні правильної ініціації. Субодиниця сигма має здатність дисоціювати від решти комплексу, що забезпечує початок транскрипції після ініціації. Для очищення від факторів транскрипції РНК-полімераза синтезує короткі уривки РНК кілька циклів до 10 нуклеотидів. Цей процес носить назву обірваної ініціації. В кінці цього процесу фосфорилується серин-5 С-кінцевий домен РНК-полімерази й запуска-

ється фермент керування. РНК-полімераза, зв'язавшись із промотором, локально денатурує ДНК, формуючи розкритий промоторний комплекс. Синтез РНК відбувається в напрямку 5'→3' відповідно до принципу комплементарності, субстратами чого є нуклеозидтрифосфати, які, перетворюючись на монофосфати, виділяють енергію, що використовується для транскрипції. На певних ділянках РНК-полімераза може робити паузи чи зупинятись. Це відбувається для контролю активності транскрипції, а також може сигналізувати про її завершення. Первинний транскрипт пре-мРНК може утворювати гібридну спіраль із комплементарними частинами ДНК довжиною близько 12 пар нуклеотидів, яка руйнується на стадії термінації. Термінація може проходити двома шляхами. Перший полягає в тому, що нуклеотидна послідовність, яка складає близько 40 пар основ, закінчується великою кількістю гуанін-цитозин зв'язків, після яких йде послідовність шести й більше нуклеотидів аденіну на матриці. Механізм влаштований так, що завдяки гуанін-цитозин РНК здатна утворювати комплементарність сама з собою, що є результатом утворення так званої шпильки (петлі), внаслідок чого виникає урацил, комплементарний до аденіну на матричному ланцюзі [244].

Процес модифікації пре-мРНК починається ще перед елонгацією, шляхом кепування 5'-кінця. Це відбувається за участі гуанілтрансферази й завершується утворенням N7-метилгуанозину — кепу. Функція кепу полягає в тому, що, по-перше, цей процес забезпечує початок трансляції, а по-друге — збільшує тривалість життя мРНК і захищає її від дії 5'-ендонуклеаз у цитоплазмі. Наявність кепу обов'язкова також для наступного процесу модифікації — сплайсингу. Цей процес відбувається в ядрі за участі малих ядерних рибонуклеопротейнів. Вони приєднуються до сайтів сплайсингу — AGGU- та GAGG- послідовностей на різних кінцях незрілої мРНК і утворюють сплайсеосому, де відбувається розрізання фосфодієфірних зв'язків між інтронами та екзонами, вирізання інтронів і зшивання екзонів. Модифікація тРНК проходить за участі рибонуклеаз. Вони відрізають по одному нуклеотиду з первинної тРНК, доки не досягнуть послідовності — CAA, яка є однаковою для всіх тРНК і формує 3'-кінець тРНК. Інший механізм цього процесу полягає в приєднанні цієї послідовності до незрілої тРНК. Зріла тРНК утворюється після вирізання інтрону довжиною 14-16 нуклеотидів та утворення антикодону — послідовності, що забезпечує взаємодію тРНК із кодоном мРНК для синтезу білків.

Окрім білок-кодуючих РНК утворюються й інші види. Сьогодні відомо, що такі молекули діють не лише як регулятори експресії генів та сплайсингу, а й також як епігенетичні контролери. Епігенез — це мітотичні та ме-



йотичні спадкові зміни генної експресії без змін ДНК-последовності, основними механізмами якої є метилювання та модифікація гістонів. Процес метилювання відіграє роль в нормальній регуляції експресії генів у клітині.

**Властивість мікро-РНК пригнічувати розвиток пухлин.** Відкриття властивостей мікро-РНК показує те, що ці структури беруть участь у різних клітинних процесах, таких як клітинна смерть, диференціація, розвиток, та є залученими до патогенезу деяких хвороб, у тому числі й злоякісних новотворень. Багато членів родини мікро-РНК, особливо родини *let-7*, знаходяться у вразливих ділянках гена, які часто втрачаються при раку легень, що призводить до їхньої недостатності. Тому для вивчення гіпотези про те, що недостатність мікро-РНК родини *let-7* стимулює розвиток пухлин *in vivo* та є супресором онкогенезу, вчені Йельського університету провели дослідження, у ході якого вивчали вплив екзогенно доставленої мікро-РНК родини *let-7* на розвиток пухлини легень. Дослідження із мікро-РНК замісної терапії показали, що мікро-РНК родини *let-7* зменшує клітинний ріст, міграцію та затримує клітинний цикл у культурах недрібно-клітинної легеневої пухлини. Мікро-РНК родини *let-7* регулюють експресію цих генів, зв'язуючись з 3'-нетрансльованою ділянкою й дестабілізуючи їхні мРНК, що призводить до розпаду та зупинки трансляції [409].

Ідентифіковано кілька підтипів мікро-РНК, що впливали на процеси розвитку пухлин простати, легень, шлунку та мозку. Вчені дослідили: підвищена експресія мікро-РНК-30a діє як супресор на пухлинні клітини молочної залози та метастазування, а мікро-РНК-339-5p інгібує фактор пухлин MDM2 і збільшує активність білка p53, який згубно впливає на розвиток пухлини, а також інгібує прогресію пухлин ободової та прямої кишки *in vitro* та *in vivo* [331].

Дослідження основного механізму мікро-РНК-опосередкованої супресії метастазування проводили за допомогою біоінформативних алгоритмів, які передбачили, що мішенню мікро-РНК є так званий Нох-А1-білок (Nucleobox protein). Група білків Nucleobox приймає участь в регулюванні ембріонального розвитку, а саме, процесів генної експресії, морфогенезу та клітинної диференціації, а також активує супресію білка p53. Ці результати підтвердили те, що функціональною мішенню мікро-РНК-99a в пухлині молочної залози є Нох-А1 мРНК. Установлення цієї взаємодії може стати шляхом до визначення нового патогенетичного механізму та методу лікування раку молочної залози [432].

**Властивість нанопрепарату pRNA-3WJ-BRCAA1 siRNA пригнічувати онкогенез.** Завдяки розвитку нанотехнологій, РНК-нанотехнології мають значний потенціал в медичному застосуванні. До переваг РНК-

наночастинок відноситься можливість створення різних структур, враховуючи форму, розмір і стехіометрію частинок (яскравим прикладом є рРНК бактеріофагу  $\phi$ i29, який формує димери, тримери та гексамери) [249].

Ультра-стабільна трироздільна структура рRNA-3WJ забезпечує термодинамічну стабільність синтезованих частинок нанопрепарату рRNA-3WJ-BRCAA1 siRNA при високих температурах плавлення, резистентність до денатурації у 8М сечовині, а також резистентність до дисоціації низьких концентрацій в крові. При 2Ф-модифікації урацилу й цитозину частинки трироздільної структури рРНК стають резистентними до РНКаз, а також збільшується період їх напіврозпаду в природніх умовах — поєднання трироздільної структури з 2Ф-модифікацією підвищує період напіврозпаду ( $T_{1/2}$ ) до 6,5-12,6 годин порівняно з контрольною 2Ф-модифікованою структурою siRNA, де  $T_{1/2} = 35$  хвилин [387].

РНК-наночастинки показують високу ефективність у лікуванні злоякісних новоутворень, низьку токсичність, відсутність впливу на здорові клітини й тканини, а також високу акумуляцію в клітинах, утримування протягом тривалого часу та регресивний ефект відносно пухлини.

## 1.10. Наноструктури білків

Наноструктури — сукупність нанорозмірних об'єктів штучного або природного походження, властивості яких визначаються не тільки розміром структурних елементів, але й їхнім взаємним розташуванням у просторі. Під нанорозмірними об'єктами вчені розуміють деяку дискретну частину матерії або, навпаки, її локальну відсутність (порожнечі, пори), розмір якої хоча б в одному вимірі знаходиться в нанодіапазоні (найчастіше, 0,1-100 нм) [88].

Білки — це високомолекулярні органічні структури, що складаються з альфа-амінокислот, поєднаних у ланцюжок пептидними зв'язками. У живих організмах амінокислотний склад білків визначається генетичним кодом. При їх синтезі використовується 20 стандартних амінокислот і безліч мінорних, комбінації яких створюють молекули білків із великою різноманітністю властивостей і функцій. Крім того, амінокислотні залишки в складі білка часто піддаються посттрансляційним модифікаціям, які можуть виникати й до того, як білок починає виконувати свою функцію, і під час його «роботи» в клітині. Виділяють чотири рівні структурної організації білків: первинний, вторинний, третинний і четвертинний. Кожен рівень має свої особливості [32, 398].

Особливе значення має вивчення механізмів взаємодії різних структур наночастинок з альбуміном людини чи тварин. [354]. Деякі білки, наприклад, можуть формувати регулярні структури у вигляді кристалічних решіток, які можна використовувати при конструюванні наномашин і в наоелектронних пристроях [144].

На поверхні бактерій формують одномолекулярні шари кристалічного білка, так звані S-шари, які повторюються з кроком 10 нм. Дослідники з нанокентрів у Відні (Австрія) вирішили використати ці природні «над-решітки» для побудови штучних білкових структур. У першу чергу S-шар був видалений із поверхні бактерії та поділений на «субодиниці». Далі, помістивши субодиниці в розчин, дослідники добилися їх реорганізації на кремнієвих і металевих підкладках, а також на інших синтетичних полімерах. Як тільки S-шар розмішували на підкладці, до нього додавали спеціальні сенсорні молекули, які разом із шаром створювали надчутливий біоаналітичний сенсор. Такі біосенсори на сьогодні дуже широко використовують у медичній техніці. Так, наприклад, для виявлення у біологічних пробах збудника ботулізму або скарлатини можна націлити біосенсор на детектування невеликої ділянки ДНК цих мікроорганізмів за допомогою синтетичних олігонуклеотидів довжиною 10-15 пар нуклеотидів (імовірність помилки визначення при цьому складає всього одну мільярдну). Ці олігонуклеотиди можуть бути зв'язані з золотими наносферами. При розпізнаванні цільових ДНК локальна концентрація наносфер золота зростає, утворюються кластери та змінюється колір розчину [158].

За аналогічним принципом дослідниками створений сенсор глюкози на основі S-шару та молекули ферменту глюкозо-оксидази. Дослідники вимірювали величину електричного струму, який проходить через сенсор, у той час як фермент реагував з глюкозою. Сенсор має слабку чутливість до фруктози, глюкози, манози, сахарози та не чутливий до амінокислот. Вибірковість визначення глюкози за допомогою цього мікробного сенсора можна вважати цілком задовільною. Сучасні ж фоторезистивні матеріали мають набагато більшу товщину [41].

До молекулярних наноструктур відносяться індивідуальні й нанорозмірні молекули, що характеризуються, як правило, складною просторовою конфігурацією, яка характерна у першу чергу для молекул органічних сполук. Найпоширенішими різновидами останніх наноструктур є супрамолекулярні асоціати (гемоглобін), біомолекули й біомолекулярні комплекси, міцели та ліпосоми [146].

Наприклад, біомембрана — комплексна структура, що оточує клітину, визначає її межі та відділяє цитозоль від зовнішнього середовища,

а вміст органел — від цитозолу. Біомембрана представлена тонкою плівкою товщиною, у середньому, 5 нм, яка складається з ліпідних і білкових молекул, поєднаних, переважно, за допомогою нековалентних зв'язків. Клітинна мембрана — це динамічна, плинна структура; більшість її молекул здатна дифундувати вздовж мембрани. Ліпідні молекули розташовані у вигляді подвійного шару (бішару), який надає мембрані плинних властивостей і виступає в ролі майже непроникного бар'єру для багатьох розчинних у воді сполук.

Багато важливих функцій виконують білки, що, пронизуючи ліпідний бішар, транспортують через мембрану специфічні молекули чи прискорюють мембраноасоційовані реакції, такі, як синтез АТФ. Деякі протеїни є структурними ланками, що пов'язують цитоскелет (волокнисту актинову коміркову структуру, поєднану з цитозольною поверхнею біомембрани) через ліпідний бішар із зовнішньоклітинною матрицею чи іншою клітиною, тоді як інші є біосенсорами, що приймають та передають хімічні сигнали в клітинне середовище. Біомембрани мають в основі наноструктурні домени — елементи, вивчення яких стало можливим завдяки створенню нових методів дослідження та сучасної апаратури з високою роздільною здатністю. Задачею нанотоксикології та нанотехнологій на сьогодні є поєднання та дослідження закономірностей впливу наночастинок на структуру й функції біомембрани. Адже ці знання допомагають не тільки досліджувати лікувальні й токсикологічні властивості наноматеріалів, але й також віднаходити нові сфери їх медичного застосування [94].

Залежно від будови розрізняють тубулярні, шаруваті, гібридні бімолекулярні комплекси. З них найскладнішими за структурою є молекули нуклеїнових кислот і білків. Структурна організація фібрилярних білків має ряд особливостей порівняно з глобулярними. Ці особливості можна простежити на прикладі кератину, фіброїну й колагену. Як відомо, молекули кератину існують в  $\alpha$ - і  $\beta$ -конформаціях.  $\alpha$ -Кератин і фіброїн мають шарувато-складчасту вторинну структуру, однак, у кератині ланцюги первинних структур — паралельні, а у фіброїні — антипаралельні; крім того, у кератині є міжланцюгові дисульфідні зв'язки, а у фіброїну вони відсутні. Розрив дисульфідних зв'язків призводить до роз'єднання поліпептидних ланцюгів у кератині. У фібрилярних білків, на відміну від глобулярних, важко розмежувати різні рівні організації. Якщо прийняти (як для глобулярного білка), що третинна структура повинна утворюватися шляхом укладання в просторі одного поліпептидного ланцюга, а четвертинна — кількох ланцюгів, то у фібрилярних білках вже при формуванні вторинної структури приймає участь кілька поліпептидних ланцюгів [144].

Типовим прикладом фібрилярного білка є колаген, який відноситься до найпоширеніших білків організму людини (близько 1/3 від маси всіх білків). Колаген міститься в тканинах, що володіють високою міцністю та малою розтяжністю (кістки, сухожилля, шкіра, зуби тощо). У первинній структурі колагену третину амінокислотних залишків складає гліцин, а близько чверті або трохи більше — пролін чи гідроксипролін [32].

Протягом останніх десятиліть людство впритул підійшло до усвідомлення виняткової важливості розуміння фундаментальних основ і використання в повсякденній практиці явищ, які обумовлені нанорозмірними ефектами. Упорядкування атомних або молекулярних структур на відстанях в межах нанометрів створює принципово нові ефекти як квантової, так і механічної природи. Багато в чому таке розуміння приходить при детальному дослідженні на молекулярному рівні функціонування біологічних структур — білків, мембран, нуклеїнових кислот. Власне кажучи, будь-який живий організм, від найпростіших до найрозвиненіших, можна розглядати як гігантську високоорганізовану наноструктуру або сукупність окремих наноструктур [144].

Вивчення механізмів функціонування ферментів дає неоціненні відомості про основні принципи створення функціонально важливих високо організованих молекулярних систем із характерними розмірами 0,1-10 нм і більше, підказує шляхи їх цілеспрямованого конструювання. Найважливішою проблемою практичного використання наноструктур є також організація їх збирання. Однак, налагоджені еволюцією принципи самозбирання та взаємної компліментарності біологічних структур, хоча б у перспективному плані, можуть бути прийняті на озброєння вченими. Досягнуті в останні роки успіхи генетичних підходів не тільки у вивченні структури нуклеїнових кислот і білків, але й у цілеспрямованих змінах їх функціональних властивостей виводять на перший план створення та ефективного виробництва на базі біологічних макромолекул дешевих високоорганізованих наноструктур (біоміметичних наноматеріалів, біосенсорів, нанопровідників) із наперед заданими властивостями й функціями. Біомакромолекули в сучасному світі можуть використовуватися як основа молекулярної електроніки. Застосування наукових підходів, спрямованих на створення наноструктур, у тому числі з використанням принципів живої природи, може виявитися надзвичайно корисним для синтезу високоефективних каталізаторів (ферментів), мембранних структур із керованою селективною проникністю, нових лікарських засобів [41, 110, 114].

Таке звернення до біологічних прикладів, на думку автора, має під собою ґрунт, оскільки за мільярди років еволюції природа вже створила

оптимальні конструкції в живих організмах, які за ефективністю й довговічністю перевершують створені людиною конструкції. Так, вивчення «ефекту лотоса» (листя лотоса не змочується дощовою водою та має властивості щодо відштовхування бруду за рахунок своєї мікро- й наноструктурованої поверхні) призвело до створення водовідштовхувальних фарб і тканин. Полімерні нановолокна, що мають міцність порівнянну з міцністю сталі, були створені на основі біологічного прикладу — павутини — нитки, яка витримує втричі більші навантаження, ніж сталевий дріт такого ж діаметру. Плоди реп'яха були прототипом при створенні синтетичного адгезивного матеріалу Velcro, застосовуваного в широко поширених кріпленнях — «липучках». Тобто, лише завдяки спостереженню за живими істотами створено безліч пристосувань і механізмів, починаючи від застібки «липучки» до підвісних мостів і радарів. Вивчення біологічних наноструктур і творче копіювання їх в техніці мають величезне й перспективне поле діяльності для нанотехнологів і при створенні нових наноматеріалів [88].

У відкритій системі в нерівноважних термодинамічних умовах відбувається самоорганізація («самозбирання») супрамолекулярних кластерних плівок (наноструктур) білка з утворенням надлишків, що мають певні види та масштаби симетрії (спіральна, дзеркальна тощо), починаючи з нанорівня до макрорівня, які характерні для живої природи. В закритій системі у рівноважних умовах виникає кристалічна решітка з симетрією, яка зустрічається в живому організмі тільки при патології. Це дозволило залучити до вивчення білків багато наукових напрямків: нерівноважну термодинаміку, нелінійну нанонауку, теорії симетрії, вчення про рідкі кристали й дисипативні структури, що має особливе практичне значення в біології, медицині, нанобіотехнології й в інших технологіях. Опираючись на неї, вчені роблять висновки в осмисленні походження життя, у використанні нових патогенетичних підходів для діагностики та лікування деяких захворювань (раку, СНІДу, глаукоми, катаракти, атеросклерозу, гепатиту, ревматизму тощо), у робототехніці, в комп'ютерології тощо [55, 145].

Отримані дані симетрії й тривимірної геометрії наноструктурних кластерів білка відкривають широкі перспективи практичного використання його нерівноважної модифікації в біології, медицині й в інших технологіях [94].

Мембранні білки, як мішені більшості лікарських засобів, мають нанорозміри, беруть участь у виконанні багатьох важливих клітинних функцій, таких як передача сигналу, біоелектрики, у процесах екзо- та ендоцитозу. Таким чином, розроблення методів дослідження функцій мембранних білків є важливою темою. Наприклад, новий біосенсор розбудовано шля-

хом інтеграції штучного ліпідного бішару (біоміметичної мембрани) з одностінними вуглецевими нанотрубками. Такі гібридні наноелектронні біо-сенсори можуть виявити іонофори (зокрема, граміцидин) та їх динамічну діяльність в середовищі ліпідів. Ця технологія потенційно може бути використана для вивчення мембранних білків, наприклад лігандокерованих іонних каналів, рецепторів, мембранних токсинів й антибактеріальних пептидів.

Оскільки життя і є процесом самоорганізації, то з моменту широкого використання та впровадження отриманих відомостей про закономірну поведінку білка в нерівноважних термодинамічних умовах у біологію та медицину може початися новий етап глибшого розкриття сутності процесів що спостерігаються в живій матерії в нормі чи в патології, у тому числі — протеоміки. В біології та медицині — це може бути варіант діагностичного тесту для визначення норми й патології в процесах самоорганізації білка чи порушення геометричного інформаційного кодування тощо, а також для розробки нової патогенетичне обґрунтованої діагностичної та лікувальної тактики багатьох захворювань. У нанотехнології — це може бути розроблення нових полімерних матеріалів (над- і напівпровідників), виготовлення сенсорних приладів і створення прогресивних і наукомістких нанотехнологій (роботобудування, управління автоматами, комп'ютерами тощо).

## Розділ 2. ПРИРОДНІ НАНОСТРУКТУРИ В ЖИВІЙ КЛІТИНІ

*«Коли учений бажає відкривати закони природи, то він може досягти цього лише шляхом якомога точнішого ознайомлення з природними явищами.»*

*Д.К. Максвел,  
англійський фізик*

### 2.1. Біохімічні речовини — наноструктури

Дослідження фізичних, хімічних, фізико-хімічних, фармакологічних, токсикологічних, біохімічних, біофізичних механізмів взаємодії наночастинок із біологічними об'єктами (клітинами макро- та мікроорганізмів) допоможе не тільки з'ясувати їх позитивний чи негативний вплив на навколишнє середовище та на фізіологічні й біохімічні процеси в організмі, а й сприятиме пошуку серед них ефективних і безпечних протекторів функціональної активності клітин і органів, широкому застосуванню наноматеріалів у техніці, сільському господарстві, медицині, а також як носіїв цільової доставки лікарських засобів і фізіологічно активних речовин до вогнища патологічного процесу. Завдяки цим дослідженням деякі наноматеріали вже застосовують у практичній діяльності людини. Наприклад, надтверді сплави металів — у техніці, ліпосоми — у медицині, фулерени і дендримери — у діагностиці захворювань і для цільової доставки лікарських засобів [4, 20].

В організмі людини відбувається природний синтез наночастинок. Наприклад, людина спожила м'ясну їжу: із білка утворюються амінокислоти, які мають нанорозміри, з амінокислот — білок і тканини організму звичайного розміру. Ролі нанопроцесів у здійсненні фізіологічних функцій практично не встановлено. Але без сумніву медіатори, амінокислоти, альбумін, вуглеводи, ліпіди, аденілові нуклеотиди, оксид азоту мають нанорозміри і проявляють виражену фізіологічну активність. Наскільки фізіологічна активність залежить від нанорозміру біологічно активної речо-



вини, необхідно ще встановити при проведенні відповідних досліджень. Наночастинки починають застосовувати для наукових розробок у галузях біофізики, молекулярної біології, протеоміки, генетики зокрема, для створення біомаркерів. Магнітні наночастинки, на які нанесені антитіла та фрагменти ДНК, мають властивість посилювати сигнал із численних біомолекул. Це дозволяє діагностувати хворобу на ранніх стадіях і досягати вищої ефективності лікування. Наночастинки можуть утворювати комплекси з продуктами обміну речовин, лікарськими засобами, покращуючи розчинність останніх, стабілізуючи їх, внаслідок чого лікарські речовини краще засвоюються клітинами організму [116].

Одним із важливих питань науки взагалі та біології зокрема є встановлення взаємозв'язку між морфологічною будовою та функцією живих структур від найпростіших до високоорганізованих. Відомо, що біологічні (природні) матеріали мають оптимальну структуру, яка зумовлює максимальне виконання властивої їм функції з мінімальними витратами енергії [185].

Природа за мільйони років еволюції розробила економний принцип побудови біологічних структур, який забезпечує ефективне та найдодільніше співвідношення їхніх атомів, молекул, клітин, органів і мікро- та макроорганізмів, зокрема, міцність, силу, стійкість, можливість взаємодії з іншими об'єктами, постійне функціонування величезної кількості не тільки органічних, а й неорганічних структур. У процесі еволюції нераціональні макро-, мікро- та наноструктури або неефективно функціонуючі системи поступово зникали.

Питання еволюційного розвитку живої і неживої природи давно цікавить вчених. Зацікавленість еволюційною моделлю розвитку твердих, рідких і газоподібних структур значно зросла у зв'язку з синтезом наноматеріалів органічного й неорганічного походження, вивченням їх властивостей та з розвитком нанотехнологій.

Наноматеріали мають розміри, які не перевищують 100 нм. Їх властивості відрізняються від аналогічних частинок макророзмірів. Такі наноструктурні матеріали мають унікальні фізичні (механічні, термодинамічні, оптичні, магнітні, електричні), хімічні (електронна структура, квантово-хімічні властивості), біологічні (синтез наноструктур клітини — білків, антитіл, цитокінів), фармакологічні (вираженіша протимікробна дія нанометалів міді, срібла, цільова доставка ліків до патологічного процесу), токсикологічні (негативний вплив на організм деяких наноматеріалів — фулеренів, дендримерів) і фармацевтичні (особливості розробки лікарських форм нанопрепаратів) властивості порівняно з аналогічними частинками інших

розмірів. Феномен нанорозмірного парадоксу властивостей наноструктур із переходом від мікро- до нанорозмірів достеменно ще не вивчений, але вже знайшов практичне застосування: препарати нанозаліза, наносрібла, нанодисперсного кремнезему (силікс), ліпосом [103, 185].

Вивчення природних нанотехнологій у живих системах має важливе значення. Природні нанотехнології задіяні у фізіологічних, біохімічних, імунологічних, генетичних процесах організму. Вивчення цих унікальних характеристик наночастинок дозволить розробити нові технології для використання в техніці, біології, медицині, фізіології, лікознавстві, сільському господарстві та в інших сферах діяльності людини. Фізіологічно активні речовини організму (амінокислоти, вітаміни, медіатори, РНК, ДНК, альбумін), мембрани клітин, стінки капілярів, іонні канали організму мають нанорозміри. Для медиків, фармакологів, токсикологів, провізорів надзвичайно важливо встановити взаємозв'язок між біохімічними, фізіологічними, імунологічними, генетичними процесами в організмі людини та дією нанопрепаратів [126]. Доцільно і так поставити питання: чи є наномеханізми у діяльності біохімічних живих клітин організму? Якщо є, то як це експериментально довести?

Біохімічні процеси в живих системах та первинна фармакологічна реакція реалізуються за допомогою переносу електронів і протонів з однієї молекули на іншу. Загалом, дія лікарського засобу — це перенос електронів і протонів з лікарського засобу на біомолекулу, рецептор або фермент. Дія медикаменту є фізико-хімічним процесом, що відбувається завдяки взаємодії лікарського засобу з тканинами організму: рецепторами, ферментами (цитохромоксидаза, холінестераза), білками, ліпідами, вуглеводами, АТФ, коферментами. При цьому утворюється лабільний чи стабільний комплекс. Під дією лікарських засобів змінюється конформаційний стан біомолекул організму, що відновлює їх порушене хворобою функціонування. Про роль природних наноструктур в утворенні комплексу поки що мало відомо. Вивчення мають бути зосереджені на теоретичних дослідженнях такої взаємодії за допомогою методів квантової фізики, квантової хімії, квантової механіки, квантової електродинаміки, квантової біохімії, молекулярної механіки, молекулярної динаміки та квантової фармакології. Отже, постає питання: як виявлені цими науками властивості різних речовин впливають на організм, проявляючи лікувальну чи токсичну дію? Особливо це стосується нанопрепаратів у медичній практиці.

Досліджуючи властивості наноматеріалів, учені ставлять перед собою цілу низку запитань, що стосуються біологічних властивостей нанорозмірних живих молекул і систем живих організмів. Біологічні структури

організму є нанорозмірними: рибосоми, білки, антитіла, гемоглобін, фібриноген, інсулін, фруктоза, амінокислоти, медіатори (ацетилхолін, адреналін, норадреналін, гістамін та інші), вітаміни, АТФ, ДНК, РНК тощо. Чи характерні для них властивості наноматеріалів? Чи властиві їм процеси самоорганізації та саморегуляції? Чи впливає на дію препарату швидкість взаємодії нанопрепаратів із біомолекулою або рецептором, стійкість комплексу між таким медикаментом і мембраною або компонентам мембрани (білки, ліпіди, вуглеводи, ферменти тощо). Можна висловити припущення, що в основі фізіологічних, біохімічних, генетичних та імунологічних процесів організму функціонують наномеханізми, суть яких доцільно дослідити ґрунтовніше. Дослідження щодо визначення ролі наномеханізмів у фізіологічних і біохімічних процесах організму тривають. Для розв'язання цієї проблеми необхідний міждисциплінарний підхід різних фахівців з позицій фізики, хімії, біології, фізіології, фармакології і токсикології.

На наноструктурному рівні має місце взаємодія твердих і рідких фаз наноматеріалів. Тверда фаза зумовлює морфологічну структуру наночастинок, їх механічну стабільність, стійкість, захист від зовнішніх впливів. Рідка фаза сприяє перебівагу фізико-хімічних процесів та дисипації енергії, перехід частини енергії впорядкованого процесу [19].

На сьогодні уже є чимало підтверджень існування природних наноструктур і наномеханізмів. Доцільно виділити основні принципи будови та функціонування природних технологій різного рівня організації, в тому числі наноструктур. Про користь перебігу в організмі фізіологічних процесів на основі природних нанотехнологій можуть свідчити такі факти [125, 185]:

1. Фізіологічно активні речовини організму мають нанорозміри.
2. Мембрани, стінка капілярів організму також мають нанорозміри, що сприяє ефективному перебігу фізіологічних процесів.
3. Завдяки маленькому розміру, наночастинки можуть проникати через мембрани клітин і розподілятися в організмі.

Із сучасних позицій нанонауки важливим для фізіології є вивчення функціонування органів, клітин, субклітинних структур, кальцієвих каналів, аквапоринів, натрій-калієвого насосу з позицій впливу на ці процеси наночастинок, що є в організмі.

Узагальнюючи дані літератури та власні дослідження, можна стверджувати, що в організмі відбуваються фізіологічні процеси, в основі яких лежать наномеханізми, які потребують детальніших і поглибленіших наукових досліджень. Не всі викладені положення експериментально підтверджені, вони дискусійні та потребують подальших всесторонніх дослі-

джень спеціалістами різних напрямів для з'ясування ролі наномеханізмів у перебігу фізіологічних процесів в організмі [127].

Основний принцип природи — малими засобами здійснювати значну діяльність. У біологічних матеріалах цей принцип реалізується завдяки наноструктурам. Амінокислоти мають нанорозмір, відомі їх біохімічна роль в організмі людини. Енкефаліни та ендорфіни наноструктури — сполуки, що містять декілька амінокислот. Ці ендогенні природні знеболюючі фізіологічно активні речовини можна вважати кластерами амінокислот. Як кластерні сполуки вони проявляють виражену фізіологічну й біохімічну активність. Динамічне пристосування природних наноструктур до навколишнього середовища, виділення природних нанотехнологій і синтез наноструктур в організмі людини — необхідні фактори для збільшення можливостей пристосування і виживання живих організмів у процесі еволюції та принципи формування штучних біологічних систем. Панцир земноводних, кістки та зуби (емаль, дентин) людини мають ієрархічну структуру, в якій, зокрема, є нанорозмірні елементи, що надає цим тканинам унікальні механічні властивості — надзвичайну міцність й твердість. Емаль зубів складається з довгих і коротких голкоподібних кристалів товщиною 15-20 нм та довжиною 100 нм з незначною кількістю м'якої протеїнової матриці. Дентин і кістки складаються з пластинчатих кристалів товщиною 2-4 нм і довжиною до 100 нм, вони вбудовані у збагачену колагеном білкову матрицю із співвідношенням мінералу до протеїну 1:2. Перламутр є композитом з  $\text{CaCO}_3$  і протеїну, до якого входять пластинчаті кристали товщиною 200-500 нм та довжиною до кількох мікрометрів із незначною кількістю протеїнової матриці [414].

Неефективні енергозатратні процеси в ході еволюції поступово зникали й мінялися ефективнішими. Відомо, що одна молекула холінестерази руйнує за хвилину 300000 молекул ацетилхоліну [5]. Можна стверджувати, що процес розкладання цього медіатора є фізіологічно необхідним, здійснюється максимально економно із застосуванням природних нанотехнологій.

У мозку та деяких інших органах існують наночастинки заліза (магнетит), роль яких у фізіологічних і біохімічних процесах в організмі досі не встановлена [396]. В організмі людини залізо транспортується феритином — білком, у порожнині якого відбувається унікальний процес перетворення розчинних солей заліза в нерозчинну форму, — біомінералізація. У результаті утворюються наночастинки феригідриту [199].

Застосування наночастинок золота певних розмірів у нанобіотехнології дозволяє отримувати високоефективні біологічні структури, які

здатні підвищувати фізіологічну активність бактеріальних штамів, зокрема, пробіотиків [27, 90]. Наночастинки золота виявили протекторну дію на бактеріальні культури при їх тривалому зберіганні в ліофілізованому стані, що є особливо важливим у випадку розробки штамів-продуцентів імунобіологічних препаратів. Наночастини міді [97] виявили високу антимікробну активність щодо патогенних штамів мікроорганізмів, у тому числі до збудників внутрішньолікарняних інфекцій. Значне практичне застосування знайшли частинки нанодисперсного кремнезему (силікс) і ліпосоми [125, 185].

Незважаючи на швидкі темпи розвитку нанонауки, відносно мало відомо про взаємодію нанорозмірних об'єктів із живими системами. У біологічних рідинах із наночастинками з'єднуються протеїни. Протеїни конкурують один з одним за розміщення на поверхні наночастинки, призводячи до утворення «корони», яка визначає біологічну ідентичність частинки. Натепер розроблені підходи вивчення таких параметрів і застосування їх у моделі з плазмою крові, альбуміном та фібриногеном. У дослідженнях використовувалась серія кополімерних наночастинок, що відрізнялися за розміром, складом, гідрофобністю. Відомо, що ізотермічна титраційна колориметрія підходить для вивчення афінності та стехіометрії зв'язування протеїнів із наночастинками. Частота асоціації та дисоціації протеїнів вимірювалася за допомогою поверхневого плазмонного резонансу із використанням наночастинок, що поєднані із золотом за допомогою зв'язків, утворених тіоловими групами, та через ексклюзивну хроматографію сумішей «протеїн-наночастинка». Цей метод м'якший за центрифугування та дозволяє ізолювати протеїни, асоційовані з наночастинками. Кінетичні та рівноважні властивості зв'язування залежать від природи протеїну, а також від природи та розміру поверхні наночастинки [194].

Доцільно вивчити роль капілярів та їх стінок як наноструктур у перебігу фізіологічних, фізико-хімічних, біохімічних процесів. Стінка капілярів відіграє важливу роль в обмінних процесах, у тому числі й у природних нанотехнологічних процесах, оскільки за своїми параметрами нагадує деякі із синтетичних наноматеріалів, наприклад, нанотрубки [33, 126, 141, 185].

Первинна ворсинка еукаріотичної клітини є зразком наномашини, яка функціонує в живій клітині. Компоненти, що зведені разом у цій єдиній структурі, наділяють її надзвичайним спектром рецепторних і сигнальних функцій. Ця органела є компактною структурою, яка зберігається еволюційно протягом більше мільярда років. Натепер, із появою електронної мікроскопії став зрозумілим той факт, що ці органели є набагато більше поширеними і мають набагато більше функцій, окрім відомих випадків,

якими є, наприклад, палички й колбочки сітківки. Здобутки в цій сфері можуть бути досягнуті завдяки ефективнішому запозиченню рішень з біологічних систем у природних нанотехнологіях, які матимуть величезне значення в майбутньому, особливо для медицини. Афоризм, який правдоподібно ілюструє ці обставини, — «природа вже там давно» [435].

Вивчення раціональні структури пептидів, які формуються з утворенням дискретних нанорозмірних об'єктів і/або самостійно збираються в біоміметики, призводить до розширення нашого розуміння залежності між амінокислотною послідовністю та вищими рівнями структурної організації в білкових молекулах і обумовлює отримання наукових фактів і результатів для їх подальшого застосування в біонанотехнологіях. Протягом останнього десятиліття знання закономірностей формування та збирання одного конкретного білкового залишку —  $\alpha$ -спіральної згорнутої структури — збагатилися новими фактами, що дозволяє розробляти новітні методи синтезу пептидів із необхідними властивостями. Автори розширили технології збірки пептидів у подвійну спіраль для розроблення нових нанобіоматеріалів [165].

Оптимальна самоорганізація природних матеріалів, які синтезуються в організмі органічного й неорганічного походження, може бути проілюстрована прикладами. Механічні властивості цитоскелетних актинових пучків відіграють значну роль у багатьох фізіологічних процесах, таких як слух, запліднення, рухливість клітин, ріст. Клітини використовують безліч здатних зв'язуватися з актином протеїнів для регулювання розмірів пучків, а також набір властивостей з'єднання з субстратами — для уможливлення здійснення біологічних функцій. Механічні властивості актинових пучків різняться залежно від діаметру та довжини, типу та концентрації протеїнів з'єднання, властивостей інших складових волокон. Незважаючи на важливу роль актинових пучків у функціонуванні клітини, молекулярні принципи побудови, відповідальні за їх механічні властивості, досі не відомі. Протидія процесів розтягування волокон і зсуву зв'язувальних протеїнів визначається трьома окремими режимами механічної відповіді, що описуються відносними величинами двох простих параметрів. Це дає змогу з'ясувати універсальну природу механіки скручування-згинання. У кожному режимі значення жорсткості скручування-згинання вказує на чітку біологічну відповідь матеріалу залежно від напряму скручування та молекулярного складу, який підтверджується у відтворених актинових пучках *in vitro*. Ця механічна поведінка має прямий вплив на фізіологічне згинання, викривлення та ентропічне розтягування елементів цитоскелету, так само, як і штучних актинових систем. Результати таких досліджень

використовуються для передбачення режимів згинання різних цитоскелетних пучків *in vivo* [175].

Своєрідна ієрархічна структура поверхні листків лотоса, що надає рослині надгідрофобних властивостей, та багаторівнева організація структур стопи гекона, завдяки чому ця тварина може переміщуватися по вертикальній поверхні, вражає досконалістю, як і внутрішньоклітинний світ зі своєю різноманітністю наноструктур: від високоефективних поступальних і роторних молекулярних наномоторів до високовибіркових іонних каналів і спеціальних білків — аквапоринів. Біологічні наноструктури можуть володіти унікальними магнітними (магнетосоми бактерій, здатних до магнітотаксису) та оптичними (антивідбивні складні покриття очей комах) властивостями [19, 141].

За допомогою нанобіореакторів (порожнистих протеїнів) і живих організмів (бактерій, актиноміцетів, грибів) реалізуються природні методи синтезу наноміди, наносрібла, нанозолота й інших металів [158, 178]. Мембрані іонні канали (натрієві/калієві, кальцієві та інші) мають розміри близько 5 нм завдовжки та 1 нм завширшки. Ці наноструктури виконують важливі фізіологічні процеси: беруть участь у скороченні гладеньких і поперечно-смугастих м'язів, передачі сигналів, генеруванні потенціалів [383]. Припускають, що перебіг фізіологічних процесів на рівні капілярів, мембран, клітин та їх органел, дія медіаторів, функціонування іонних каналів відбуваються також із залученням наномеханізмів.

Наноструктуру має дерево, стінка клітин якого складається з частково кристалізованих целюлозних волокон в аморфній геміцелюлозо-лігнінової матриці з невеликою кількістю пектину. Целюлоза забезпечує міцність деревини, геміцелюлоза, лігнін і пектин є м'якою матрицею [243]. Лапки деяких комах, наприклад, водомірки, водяних павуків покриті гідрофобними наноструктурами, що зумовлює їх можливість легко пересуватися по поверхні води. Ієрархічна структура наведених природних матеріалів є реальним підґрунтям для створення нових наноматеріалів із дивовижними фізико-хімічними й біологічними властивостями для застосування у промисловості та медицині.

Завдяки останнім досягненням у нанотехнології та молекулярній інженерії біоміметика (розроблення синтетичних систем, що імітують біологічні структури та процеси) зараз розвивається на нанорівні. Біологічні системи мають багато нанорозмірних каналів і пор, що надихає вчених на створення подібних штучних пор, яким властива молекулярна чутливість чи інші функціональні переваги. Більше того, завдяки біоміметичному підходу, можна також вивчати біологічні пори, застосовуючи методи інжене-

рії «знизу-догори», в яких складові компоненти можуть бути досліджені поза комплексним клітинним середовищем [295].

Протягом мільйонів років у природі еволюціонували комплексні процеси контролювання функціонування живих організмів. Використання принципів природи у створенні нових засобів та технологій — це актуальний напрямок розроблення «розумних» матеріалів і систем. Наприклад, біологічні наноканали, що зазвичай представлені іонними каналами, відіграють дуже важливу роль у базових біохімічних процесах у клітині. Іонні канали, компоненти яких асиметрично розташовані між поверхнями мембрани, надихнули вчених на проведення широкого кола досліджень з розроблення «розумних» наноканалів, які включають використання різних молекул, що здатні до відповіді на дію подразника, різних методів симетричної та асиметричної модифікації [266]. Іонні канали як нанорозмірні структури мають високу селективність і продуктивність [316, 383].

Слабкі зовнішні впливи можуть викликати виражену реакцію біологічних систем різного рівня організації — від молекулярного до популяційного. Воду в цих явищах оцінюють як універсального посередника. Встановлена закономірність, яка притаманна високорозбавленим водним розчинам — нелінійна зміна фізико-хімічних властивостей та існування самоорганізованих дисперсних систем, що містять нанорозмірні асоціати. Поведінка деяких ліків в організмі також визначається властивостями води. Біомембрана є природною наноструктурою з товщиною в середньому 5 нм, що поділена на нанокмірки мінімальною довжиною 10 нм, а завдяки такій специфічній структурі ліпідів та протеїнів біомембрани підлягають аномальній (стрибокподібній) дифузії [378, 383]. Біомембрана містить нанорозмірні структури — ліпідні рафти, можливою функцією яких є перетворення сигналів зовнішнього середовища у внутрішньоклітинну відповідь, а також участь у процесах екзо- та ендоцитозу, клітинної адгезії та мембранного транспорту [242]. Біомембрана містить аквапорини — нанорозмірні канали для проходження молекул води. Ці пори є високоселективними й забезпечують плин води потоком шириною у одну молекулу, внаслідок чого вода набуває унікальних властивостей (дослідження у цьому напрямку тривають, зміна властивостей рідин у нанорозмірних каналах — предмет вивчення нанофлюїдики) [184, 383].

Розділ монографії можна завершити словами англійського вченого-гуманіста Ф. Бекона: «Природу можна підкорити тільки її власними знаряддями. Але найкращий спосіб підкорити природу — підкоритися їй».



## 2.2. Наномеханізми функціонування капілярів живих систем

*Із усіх послуг, які може надавати наука,  
найважливіша — це введення  
в щоденний ужиток нових ідей.  
Д. Томсон, англійський вчений*

**Капілярні явища в наноматеріалах** — сили поверхневого натягу — у живих і неживих структурах виникають внаслідок рідинно-опосередкованого контакту. За останні роки нанорозмірні структури органічного і неорганічного походження зацікавили вчених різних напрямків діяльності унікальними фізичними, механічними, термодинамічними, оптичними, електричними, магнітними, хімічними, біологічними, фармакологічними, токсикологічними та фармацевтичними властивостями. Відомо, що при переході від мікророзмірних до нанорозмірних величин властивості структур значно змінюються в аспекті підвищення активності та виникнення нових фізичних, хімічних і біологічних характеристик. Цей перехід доцільно назвати **нанорозмірним парадоксом** властивостей наночастинок, який вимагає ґрунтовного вивчення. Молекулярний механізм кардинальної стрибкоподібної зміни властивостей із переходом від мікро- до нанорозмірів ще не вивчений достеменно, але вже знайшов практичне застосування у багатьох сферах науки та різних галузях господарства — техніці, медицині, сільському господарстві, військовій галузі [113].

Завдяки швидкому розвитку нових нанотехнологій і методів дослідження природних наноструктур усе більше фактів свідчить на користь того, що фізіологічні та біохімічні процеси в живих системах відбуваються із залученням наномеханізмів, а сама структура таких систем часто має нанорозмірні елементи. Особливу зацікавленість викликає встановлення перебігу наномеханізмів у біологічних, фізіологічних, біохімічних, імунологічних, генетичних процесах в організмі людини та інших живих істот, а також їх роль у механізмі дії лікарських засобів [125, 140, 141, 383, 451].

Протягом багатьох тисячоліть природа створювала досконалі та надзвичайно ефективні молекулярні машини. Бактерії й рослини опанували наномеханізми, що уможливають життя на Землі шляхом використання саме того чистого, стабільного та доступного джерела енергії, яке людство досі намагається підкорити своїм потребам, — сонячного світла. Нанорозмірні системи існують у природі майже на всіх рівнях біологічної організації. Вони представлені величезним розмаїттям структур ДНК, форм вірусів і ферментних систем, архітектурною досконалістю біомембран

і зовнішньоклітинних матриць, і це далеко не повний перелік наноб'єктів. Такий широкий спектр наноструктур і нанопроцесів контролюється уніфікованими й досконалими правилами та законами наносвіту.

Аспект природних нанотехнологій, який досліджує нанобіологія, має велике загальнонаукове, медичне та соціальне значення, як новий перспективний напрямок, що вивчає природні наноструктури та наномеханізми, займається розв'язанням медичних завдань за допомогою нанотехнологій, поєднує знання нанонауки, біології, фізіології, біохімії та медицини для розроблення нових методів діагностики, попередження й лікування різних захворювань.

Людський організм — природна саморегулююча система, що створена в процесі еволюції та яка постійно вдосконалюється, оновлюється й здатна регулювати та виправляти порушення, що виникають у ній. Завдяки фізіологічним властивостям і біохімічному складу кров не тільки постачає органи киснем і необхідними речовинами (білки, жири, вуглеводи, вітаміни, мінеральні солі, гормони тощо), але й має властивість нейтралізувати токсичні речовини, мікроорганізми. Не менш важливою є така функція крові як винесення з клітин продуктів обміну речовин. Кожна клітина організму завдяки надмаленьким судинам — капілярам — отримує поживні речовини. Здавна відомо, що біологічні матеріали мають оптимальну структуру, яка зумовлює максимальне виконання властивої їм функції з мінімальною затратою енергії. Однак перебіг нанотехнологій у цих структур ще не вивчений достатньою мірою, більше того — вчені активно шукають інші, ще не відкриті наноструктури в організмі людини. Експериментальне підтвердження наявності природних нанотехнологій й дослідження механізмів їхнього функціонування зумовить глибше розуміння фізіологічних законів діяльності органів та перебігу обмінних процесів, які лежать в основі існування всього живого [57, 68, 69, 140, 178, 185].

Капіляри — унікальні наноструктури, найтонші судини, середній їх діаметр становить 5-10 мкм. Поєднуючи артерії та вени, вони приймають участь в обміні речовин між кров'ю й тканинами. Стінки капілярів складаються з одного шару клітин ендотелію та базальної мембрани. Товщина цього шару настільки мала, що дозволяє проходити через нього молекулам кисню, води, ліпідів і багатьох інших речовин. Фізіологічна й біохімічна гармонія асимілятивних і дисимілятивних процесів в організмі, значною мірою обумовлена фізіологічною функцією капілярів. Якщо врахувати той факт, що довжина усіх капілярів організму людини становить до 90 тисяч кілометрів, то роль їх — дійсно значна. Можна стверджувати, що без функціонування капілярів і перебігу біохімічних процесів, які ма-

ють місце у цих наноструктурах, життєдіяльність клітин, органів, а також усього організму є неможливою.

До капілярних явищ відносять поверхневі явища на межі рідини з іншим середовищем, пов'язані з викривленням її поверхні. Викривлення поверхні рідини на межі з газовою фазою відбувається в результаті дії поверхневого натягу рідини, який прагне скоротити поверхню поділу й надати рідині обмежену форму з найменшим потенціалом сил поверхневого натягу. Сили поверхневого натягу створюють під поверхнею поділу додатковий (капілярний) тиск. У випадку досить великих мас рідини дія поверхневого натягу компенсується силою тяжіння, тому капілярні явища проявляються, перш за все, у випадку знаходження рідини у вузьких каналах (капілярах) і пористих середовищах. У вузькому каналі межа поділу рідини з газом приймає викривлену форму (меніск), випуклу — у випадку незмочування рідиною стінок капіляра та ввігнуту — у випадку змочування. Випуклий меніск створює під своєю поверхнею надмірний тиск, увігнутий — від'ємний тиск (розрідження). Останнє явище змушує рідини затікати в капіляри зі змочуваними стінками, у тому числі й проти сил тяжіння, що відіграє важливу роль у багатьох біологічних процесах [118].

Два твердих тіла, розташованих на поверхні рідини, під дією гравітації деформують рідинну поверхню. Внаслідок цього між ними виникає латеральна капілярна сила. При цьому, що більшу поверхневу деформацію створено частинками, тим більшою буде сила капілярної взаємодії. Латеральна капілярна сила може бути як притягуючою, так і відштовхуючою, що залежить від змочувальних властивостей і ваги цих тіл. Рідинний меніск між двома твердими ліофільними поверхнями спричиняє появу притягуючої капілярної сили. Меніск може бути сформований завдяки капілярній конденсації або акумуляції адсорбованої рідини. Під впливом зовнішніх умов і між гідрофільними поверхнями капілярні сили, як правило, домінують над іншими поверхневими силами. Вони відповідають за багато процесів, що відбуваються в природі, та використовуються в техніці (наприклад, для вивчення й моделювання перетікання гранулярних частинок і механізмів тертя між різними поверхнями) [189, 386].

Капілярні явища можуть впливати чи навіть бути головним адгезивним механізмом, який використовує гекон. Відносна вологість повітря впливає на сили адгезії лопаток гекона. Експериментальне вимірювання адгезії на поверхнях різної гідрофобності та вологості підтвердило цю гіпотезу. Завдяки природній вологості, наявній у повітрі, вода конденсується на поверхні твердих матеріалів. За умови близькості двох поверхонь та їхньої афінності до конденсованої рідини відбувається формування адгезивних

містків (менісків), і в такому разі сили адгезії збільшуються [202]. Теорія капілярної адгезії передбачає, що щетинка пальця гекона генеруватиме більшу силу адгезії в контакті з гідрофільною поверхнею, ніж з гідрофобною, тоді як за теорією адгезії Ван-дер-Ваальса гідрофобність поверхні не впливатиме на силу адгезії [270].

Сила адгезії має кінечну (граничну) величину для гідрофобних поверхонь і збільшується, коли поверхня стає гідрофільною. Створено синтетичні поверхні, які імітують стопу гекона. Прикладом такої поверхні є розроблені Qu L. et al. вуглецеві нанотрубки, розташовані перпендикулярно до субстрату, що виявляють значну притягальну силу. Хоча нанотрубки в тисячі разів тонші за людське волосся, вони можуть бути міцнішими за сталь, легшими за пластик, мати більшу, ніж у міді, електропровідність і більшу, порівняно з алмазом, теплопровідність. Біоміметичні штучні сухі адгезивні системи з карбонових нанотрубок мають унікальні термічні та електричні властивості, можуть бути використані як зв'язувальні елементи в електроніці, авіації, космонавтиці, медицині [359].

Капілярні сили зумовлені поверхневими явищами на межі рідини з іншим середовищем і пов'язані з викривленням поверхні рідини, що перетікає по капілярах. Викривлення поверхні рідини на межі з газовою фазою відбувається в результаті дії поверхневого натягу рідини, яка прагне скоротити поверхню розділу й надати рідині в обмеженому об'ємі форму з найменшим потенціалом сил поверхневого натягу. Сили поверхневого натягу також створюють під поверхнею розділу фаз додатковий капілярний тиск [292].

Роль латеральних капілярних сил у живих системах вивчена недостатньо. У цьому сенсі особливо цікавим є досі не з'ясоване питання щодо механізму кровообігу на основі закономірностей гідродинаміки та роль ендотелію капілярів й еритроцитів у процесі гемодинаміки. Також важливо визначити, як відбувається взаємодія наночастинок ендотеліальної стінки капілярів із речовинами різних розмірів, та механізм перебігу природних наномеханізмів у капілярах. Експериментальне підтвердження ролі латеральних капілярних сил у кровообігу є необхідним, оскільки зумовить глибше розуміння суті фізіологічних і біохімічних процесів у судинах, мікроциркуляції у функціонуванні організму, а також впливу на ці процеси наночастинок.

Наноканали викликають особливе зацікавлення для потенційного застосування в нанорідинних пристроях, біодатчиках, фільтрах і системах перетворення енергії. Розроблено «розумні» штучні наноканали, виготовлені з іонних трекових мембран полімеру. Ці молекули мають великий потенціал застосування в області біоінженерії та біотехнологій [433].

Стінка капілярів є наноструктурою, що модулює проходження поживних речовин з капілярів у клітини. Ендотелій судин як наноструктура знаходиться на базальній мембрані, яка складається з білків, вуглеводів і, меншою мірою з ліпідів. Білки базальної мембрани формують основу капіляра, а спеціальні клітини — перицити — підтримують їх тонус. У капілярах м'язові волокна відсутні. Зовнішньої сполучної оболонки в артеріальних і венозних (в прекапілярних артеріолах та посткапілярних венулах) капілярах також немає. Тобто морфологічна структура капілярів має свої особливості і це є метою більш ґрунтовних досліджень [112]. Пророль природних наномеханізмів у функціонуванні капілярів в організмі живих систем свідчать такі наукові факти:

**1. Капіляри постійно скорочуються, розширюються, пульсують,** сприяючи проходженню крові до вен, а потім і до передсердь. Стінка капілярів є наноструктурою, що модулює проходження поживних речовин із капілярів у клітини. Ендотелій судин є також наноструктурою. Зміни властивостей рідини і нанорозмірних каналах, і тому числі й у капілярах, є об'єктом значного наукового інтересу, адже лежать в основі біологічних, фізіологобіохімічних процесів, що відбуваються в капілярах [301].

Досліджували механізми утворення двовимірних упорядкованих білкових структур під впливом пристінних капілярних сил. При вивченні модельних систем (частинки діаметром латексу 1,78 мкм) установлено, що впорядкованість виникає внаслідок неспецифічних латеральних капілярних сил притягування між білковими частинками внаслідок перекриття менісків навколо них. Виявлено два типи притягуючих капілярних сил: флотаційні (через гравітацію) та імерсійні (через змочування) [152, 296].

Техніка мономолекулярних шарів дозволяє моделювати окремі етапи самоорганізації білків й одержувати інформацію, яка є важливою для ідентифікації біоструктур, що відповідають як нормі, так і патології. Використання *in situ* інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням для дослідження мономолекулярних шарів амілоїдних білків (пріони) дозволило виявити перехід між вторинними структурами за типом  $\alpha$ -спіраль- $\beta$ -структура. Вважається, що такий перехід є причиною утворення фібрил *in vivo*, що призводить до появи амілоїдних структур у вигляді позаклітинних відкладень на стінках кровоносних судин у різних тканинах і органах, які є причиною деяких фатальних нейродегенеративних та онкологічних захворювань людей і тварин [152].

Біологічні іонні канали можуть контролювати іонно-транспортні процеси, вони наділені своєрідними, незвичайними властивостями, такими як надмірний заряд поверхні, що робить їх здатними до вибіркової, можливість ви-

робляти зміну або асиметрію, наділяти виправленнями, а також регулювати реакційну хімічну внутрішню поверхню, надаючи їй бажаних властивостей. Навчаючись від природи властивостям наноканалів, вчені розробили їх перспективні системи в якості твердих тіл тому з імітацією біологічних іонно-транспортних властивостей. Грунтуючись на унікальних характеристиках, твердотільні одношарові наноканали були вивчені в якості зондування в різних додатках. У цьому контексті останні зміни твердотільних одношарових наноканалів з іонно-транспортними властивостями нагадують їхні біологічні аналоги, включаючи селективність, здатність до внесення виправлень [407].

**2. Роль води у прояві фізіологічних функцій капілярів.** Методами обчислювального експерименту встановлено, що водні пори атомних розмірів характеризуються значною селективністю щодо різних іонів, які містяться в крові, і молекул води. Селективність водних пор залежить від їх структури та діаметра. Встановлено, що проникність водних пор визначається не тільки їх геометричними характеристиками, потенціальними бар'єрами, проходження частинок крізь пори та властивостями самих транспортних частинок, але значною мірою взаємодією частинок із внутрішніми ступенями свободи молекулярних груп, що утворюють нанопору. Відбувається дисоціація молекул води та водних комплексів при проходженні їх крізь канали. Це пов'язано із взаємодією внутрішніх ступеней свободи каналу й частинок, що транспортуються. Вузькі пори можуть бути каталізаторами процесу дисоціації. Граничні шари води (розміри яких можуть становити десятки й сотні нанометрів) — це квазідвовимірні структури, подібні структурам у рідких кристалах. Шарувата структура води в приповерхневій ділянці та поверхнева протонна провідність відіграють істотну роль у розумінні дії лікарських засобів. Роль води в механізмах дії ліків точно не встановлено [6].

Рух протонів у воді відбувається в результаті руху хвиль стиснення й розтягнення середньої щільності протонів. Такі відокремлені хвилі називаються солітонами. Рухаючись у ланцюжку молекул води, вони не передають свою енергію тепловим коливанням інших атомів у ланцюжку, що надає їх руху надзвичайно високої стійкості, на відміну від звичайних хвиль, які є періодичним повторенням у просторі підвищень і впадин на поверхні води або ущільнень і розрядження щільності. Солітони мають вигляд одиночних підвищень (ущільнень), що поширюються як єдине ціле з деякою швидкістю. Утворення й рух солітонів описуються нелінійними рівняннями математичної фізики [30].

У класичному явищі капілярності вченні визначаються ділянку кризови з утримання геометрії та макроскопічний кут контакту на основі за-

стосування теорії Юнга-Лапласа. Типовий ефект нанорозмірних утворень — поява капілярно-індукованого негативного тиску. Особливу увагу приділяють пружнокапілярним і електрокапілярним взаємодіям. Наявність електричного поля призводить до додаткового стресорного впливу [415]. Слід відмітити, що роль води у функціонуванні наноканалів досліджена недостатньо.

**3. Іонні канали та функція капілярів.** Іонні канали — це нанорозмірні білки, функцією яких є забезпечення проникнення іонів та інших молекул крізь біологічну мембрану. Розміри цих каналів — близько 5 нм завдовжки та 1 нм завширшки. Структури є високовибірковими щодо типу іонів та підтримують високу швидкість транспорту, регулюючи потік шляхом вмикання/вимикання. Іонні канали необхідні для здійснення важливих фізіологічних процесів, таких як передача сигналів у нейронах, генерування потенціалу дії, скорочення або розслаблення м'язів, підтримка клітинного гомеостазу тощо [140, 383].

Природні іонні канали є високоселективними системами транспорту маси, вони представлені великим розмаїттям спеціалізованих нанорозмірних протеїнів. В останні роки проводяться дослідження по створенню штучних наноканалів, які можуть застосовуватися в біосенсорах і штучних клітинах. Розроблені методи створення штучних структур, які мають властивості природних іонних каналів чи нанопор, що зустрічаються у мембранах живих організмів [405]. Дослідження показують, що штучні наноканали можуть бути аналогами природних біологічних каналів [357].

Перенесення іонів через мембрану забезпечують іонні канали — спеціалізовані трансмембранні протеїни [316]. Деякі з іонів переміщуються у клітину чи з неї за градієнтом концентрації (натрій, калій, кальцій), інші — проти градієнта, діючи як своєрідний механізм, що контролює іонні потоки завдяки активності ферментів (натрій/калієвої АТФ-ази, кальцієвої АТФ-фази). Зміни в іонному розподілі можуть, у свою чергу, спричинювати зміни в мембранному потенціалі та, у випадку іонів кальцію, безпосередньо активувати різні внутрішньоклітинні сигнальні каскади. Кальцій при проникненні всередину кардіоміоциту завдяки енергії АТФ сприяє приєднанню актину до міозину і, тим самим, скороченню серцевого м'яза — систоли. Генеровані іонними каналами сигнали є одними з найшвидших серед зареєстрованих у біосистемах. Іонний потік крізь пору мембрани може досягати значень  $10^9$  іон/с [186].

Просторове обмеження рідини в нанопорі призводить до появи нових властивостей, адже розміри пор наближаються до типових молекулярних величин і довжини Дебая — відстані, на яку поширюється дія електрич-

ного поля окремого заряду в нейтральному середовищі, що складається з позитивно та негативно заряджених частинок. Довжина Дебая залежить від концентрації заряджених часток, діелектричної сталої та абсолютної температури [301].

Учені зацікавлені у вивченні феномену утворення деякими сполуками нанорозмірних іонних каналів у біологічних мембранах та їх біоміметичних моделей. Зокрема, взаємодія  $\alpha$ -латротоксину з отрути каракурта й токсину морської актинії з компонентами біомембрани призводить до формування наноканалів радіусом 0,9 нм і 0,55 нм відповідно. Актуальним із позицій нанобіології є проведення досліджень з визначення механізму утворення таких пор і здатності певних речовин впливати на їх проникність для електролітів. Експериментальні дані свідчать про те, що транспорт сполук цими наноканалами в бішаровій ліпідній мембрані пригнічується при застосуванні похідного тіазолію — 3-децилоксикарбонілметил-4-метил-5-(2-гідроксиетил)-тіазолій хлориду (ДМГТ). Можна припустити, що цей ефект зумовлений безпосереднім проникненням блокатора в порожнину каналу, адже гідродинамічний розмір молекул ДМГТ подібний до розмірів утворених токсинами пор [148, 385].

**4. Біологічні наномотори** розвивались протягом мільйонів років, щоб виконати видані природою завдання з високою ефективністю. Натепер досліджують властивості каталітичних наномоторів, які працюють завдяки енергії, що утворюється при розщепленні хімічного палива [254, 428]. Рух більшості живих організмів, які мають нано- та мікророзміри, здійснюється за рахунок енергії від молекулярних або полімерних моторів і саме ця енергія використовується для транспорту органел. У живій клітині система молекул у наномоторах перетворює хімічну енергію в механічну, оминаючи теплову стадію, тому коефіцієнт корисної дії цих наномоторів сягає 90%. Вважають, що саме за допомогою цих моторів можна доставляти контейнери з лікарськими засобами або генами в середину клітини, а потім переміщувати їх в певні органели та компартменти.

У 1997 році П.Д. Бойєр і Д.Е. Вокер отримали Нобелівську премію з хімії за висвітлення ферментного механізму, що лежить в основі синтезу АТФ. АТФаза — це білок діаметром приблизно 10 нм і завдовжки близько 25 нм із віссю, що містить дві частини — ферментний компонент F1 у цитоплазмі та гідрофобний компонент F0 у мембрані мітохондрій. Негативно заряджена ділянка F0 — це біологічна нанотурбіна, яка працює завдяки потоку протонів, який спрямований усередину клітини [281].

У клітинах організму людини існують молекулярні наномотори. Це поступальні кінезини, міозини та динеїни, які забезпечують рух органел



і м'язове скорочення, а також роторний наномотор АТФ-синтетази, яка відіграє ключову роль у енергетичному забезпеченні клітини. Швидкість цього наномотору сягає кілька тисяч з секунду [141, 281, 436].

**5. Утворення капілярів.** Капіляри — унікальні структури, що характеризуються певним рядом фізичних та хімічних феноменів. На сьогодні в технічних науках це питання вивчається глибше, ніж в медицині. Інженери Мічиганського університету навчилися за допомогою капілярних явищ створювати з вуглецевих нанотрубок скручені шпилі, концентричні кільця й граційно вигнуті пелюстки. Цей спосіб називається «утворенням капілярів». В основі технології покладена взаємодія капілярних сил, існуванням яких обумовлений капілярний ефект. Метод починається з утворення зразків на кремнієвій пластині. Роль «чорнил» відіграє металевий катализатор, що викликає вертикальний ріст нанотрубок у межах досліджуваної форми. Замість традиційних зразків узорів — сітки рівномірних кіл, дослідники використовують кола й напівкола, що пересікаються, у різних комбінаціях. Кремнієву пластину з великою кількістю нанотрубок розташовують над киплячим розчинником, наприклад, таким як ацетон. Розчин конденсується на нанотрубках, а потім випаровується. При цьому під час конденсації рідини при дії капілярних сил відбувається формування складних тривимірних структур з нанотрубок. Наразі ця методика є науковим проривом, оскільки, хоча й відомо, як створювати прямі й вертикальні нанотрубки, однак не було з'ясованим, як надати їм складних форм. А збирання тривимірних структур різних форм є однією з основних цілей нанотехнологій. Технологія капілярного формування може призвести до створення зондів, що взаємодіють з окремими клітинами й тканинами організму, інноваційних мікрорідинних приладів і нових матеріалів, текстура й властивості яких визначаються розробником [224, 423].

Сучасні дослідники цікавляться механізмами кровообігу, зокрема особливостями їх перебігу в різних ланках кровоносного русла. В наші часи розроблено кілька фрактальних моделей кровообігу *in vitro* [234, 366]. Потік крові моделюється за допомогою фізико-математичного апарату: в основному для розрахунків застосовують закон Дарсі (закон фільтрації рідин і газів у пористому середовищі, що виражає лінійну залежність швидкості фільтрації від напорного градієнта), число Рейнольдса (безрозмірне відношення сил інерції та сил в'язкості, що визначає ламінарний або турбулентний режим плинину рідини чи газу; є критерієм подібності в'язкої рідини) і рівняння Пуазейля (формула для закону, що визначає витрати рідину при стабільному плинні в'язкої нестискуваної рідини в тонкій циліндричній трубці круглого перерізу). Вид моделі — розгалужена

«деревоподібна» структура. Процеси обміну речовин на рівні мікроциркуляторного русла описуються за теорією інвазивної перколяції (або інвазивного перетікання), що вивчається в моделі капілярів. Як відомо, кров рухається з ділянки високого тиску до ділянки більш низького. Теорія перколяції базується на визначенні й відображенні порогового тиску кожної ланки, коли кров з однієї ланки русла («гілки дерева») починає текти до іншої.

Дослідження *in vivo* є інформативнішими, однак значно складнішими в технічному плані, у зв'язку з цим рідше виконуються. Тому особливо цінним є дослідження канадських вчених, які запропонували записати на відео перетікання крові в судинах гемомікроциркуляторного русла та газообмін в тканинах різної глибини за допомогою інтравітальних оптичних систем (переважно використовують техніку двофотонної мікроскопії, флюоресцентної мікроскопії резонансної передачі енергії, епіфлюоресцентної відеоікроскопії тощо). Експеримент проводився з метою детальнішого вивчення геометрії мікрovasкулярних мереж, гемодинаміки й оксигенації й створення 3D-комп'ютерних моделей цих процесів [229].

Форми й динаміка змішування рідинних речовин у горизонтальних капілярах має важливе значення в технології та медицині. Автори вивчали поведінку таких речовин як гліцерин/вода, соєва олія/гексан, ізомаляна кислота (isobutyric acid — IBA)/вода в якості бінарних сумішей у горизонтальних капілярах. Трубки діаметром до 0,2 мм спочатку заповняли одним із компонентів бінарної суміші, а потім занурювали в заповнену розчинником термостатичну ванну. Обидва кінці трубки були відкриті, не відбувалося перепаду тиску між ними. У випадках гліцерин/вода й соєва олія/гексан встановлено розчинення (поверхневий масообмін) за рахунок гідродинамічного руху. Два етапи переходу речовин від кінця в середню частину трубки проходили зі швидкостями  $V \sim D(1/3)t(-2/3)d(2)$ , (тут:  $D$ ,  $t$  і  $d$  — це коефіцієнт дифузії, час і діаметр трубки відповідно). Форми розчиненої речовини та розчинні межі визначаються за допомогою балансу між гравітацією й поверхневим натягом. Ніяких видимих ознак розчиненої речовини на стінах після проходу речовини не виявлено. Зміни в температурі і в співвідношенні між гравітацією та капілярними силами, очевидно, змінили кут контакту. Ізомаляна кислота та вода поводитись як дві рідини, що змішуються з фазовим витісненням цієї кислоти з трубки за рахунок капілярного тиску [395].

Роберт Фрейтас, фахівець у галузях наномедицини та ксенології, описав моделі можливих у майбутньому механічних клітин крові — респіроцитів (аналог еритроцитів), мікрофагоцитів (аналог клітин макро- та

мікрофагальної системи) та клотоцитів (аналог тромбоцитів). Модель штучної червоної кровоносної клітини крові — «респіроцита» — сферичний наноробот, що складається з 18 млрд атомів. Це переважно атоми карбону, які мають кристалічну решітку алмазу. Тобто створюється гідропневмоакумулятор, який може нагнітати всередину себе 9 млрд молекул кисню і вуглекислого газу, а потім випускати їх за командою бортового комп'ютера через молекулярні ротори. Завдяки міцності алмазоїда тиск всередині респіроцита зможе в тисячі раз перевищувати робочий тиск еритроцита, а одна клітина зможе переносити у 236 разів більше кисню, ніж природна червона клітина [230].

Мікрофагоцит — сферичний наноробот, що складається з 610 біліонів атомів, плюс близько 150 біліонів молекул газу чи води, коли резервуари робота будуть заповнені. Розміри — 3,4 мкм в діаметрі вздовж головної осі й 2 мкм вздовж осі, яка перпендикулярна до головної. Це дозволяє пристрою легко проникати в найдрібніші капіляри, діаметр яких ~ 4 мкм. Всередині наноробота розміщено два порожніх внутрішніх резервуари об'ємом 4 мкм<sup>3</sup>. Наноприлад споживає 100–200 пВт (піковат) потужності при роботі й може повністю «переварювати» мікробів, що знаходяться у внутрішньому резервуарі наноприладу зі швидкістю 2 мкм<sup>3</sup> за 30-секундний цикл [231].

Клотоцит — сферичний наноробот (діаметр ~ 2–4 мкм) на протеїновій основі з оксиглюкозним джерелом енергії. Всередині клотоцита міститься компактно згорнута волоконна маса. Відповідно до команди бортового комп'ютера, прилад виштовхує волокна безпосередньо біля місця кровотечі, наприклад пошкодженого капіляра. Еритроцити потрапляють у штучну сітку й кровотеча зупиняється. Клотоцити будуть здатні зупинити кровотечу в 100–1000 разів швидше порівняно з природними тромбоцитами, і це при концентрації всього ~ 0,01% від концентрації природних клітин. Тому прогнозується, що клотоцити будуть в ~ 10000 разів ефективнішими від тромбоцитів [231].

**6. Латеральні капілярні сили в живих системах.** Капілярні явища — це сукупність процесів, зумовлених дією міжфазного поверхневого натягу на межі розділу середовищ, що пов'язані із змочуванням або незмочуванням рідиною поверхні у вузьких трубках чи мікропорах [449]. До цих процесів зазвичай відносять явища в рідинах, які викликані викривленням їх поверхні, що межує з іншою рідиною, газом або паром. Багато властивостей різних дисперсних систем (проникність, міцність, поглинання рідини) значною мірою обумовлено капілярними явищами, оскільки в тонких порах цих тіл реалізується високий капілярний тиск. Причиною підвищено-

го інтересу до наноструктурних матеріалів є великий потенціал їхнього практичного застосування. [76, 115, 222].

Капілярні явища пояснюють різні процеси рівноваги та руху рідини під дією сил міжмолекулярної взаємодії і зовнішніх сил (в першу чергу, сили тяжіння). У найпростішому випадку, коли зовнішні сили відсутні або скомпенсовані, поверхня рідини завжди викривлена. Так, в умовах невагомості обмежений об'єм рідини, недотичний з іншими тілами, приймає під дією поверхневого натягу форму кулі. Ця форма відповідає сталій рівновазі рідини, оскільки куля володіє мінімальною поверхнею при такому об'ємі і, отже, поверхнева енергія рідини в цьому випадку мінімальна. Форму кулі рідина приймає й у тому випадку, коли вона знаходиться в іншій, рівній за щільністю рідині (сила тяжіння компенсується силою виштовхування) [78].

Викривлення поверхні рідини в капілярі спричинює виникнення додаткового тиску — так званого капілярного тиску, величину якого можна обчислити за формулою Лапласа. Капілярний тиск супроводжує безліч фізичних явищ — капілярну конденсацію (тобто утворення рідини в капілярах, порах, мікротріщинах твердого тіла — сорбенту), при тиску пари над ним, меншого від тиску насиченої пари над плоскою поверхнею (наприклад, появи капілярної води в порах гірських порід), піднімання (чи опускання) рівня рідини в капілярах [43].

Меніск рідини між двома ліофільними рідкими поверхнями викликає силу тяжіння, тобто капілярну силу. Меніск може утворюватися завдяки капілярній конденсації чи шляхом накопичення адсорбованої рідини. В умовах навколишнього середовища та між гідрофільними поверхнями капілярні сили зазвичай переважають інші поверхневі сили (когезії, адгезії, поверхневого натягу). Капілярні явища властиві для багатьох процесів, що стосуються природи й технологій, наприклад плинність гранульованих матеріалів і тертя між поверхнями [111].

Капілярні явища є важливими для життя тварин, рослин і людини. Більшість рослинних і тваринних тканин пронизано величезним числом капілярів. Саме в капілярах відбуваються основні процеси, пов'язані з харчуванням і диханням організму. Стінка капілярів відіграє також важливу роль в обмінних процесах, у тому числі, ймовірно, і в природних нанотехнологічних процесах, оскільки за своїми параметрами вона подібна до синтетичних наноматеріалів, таких як нанотрубки [140, 142].

Стовбури дерев, гілки рослин пронизані величезною кількістю капілярних нанотрубочок, по яких поживні речовини піднімаються до верхніх листочків. Коренева система рослин закінчується найтоншими нитками —

капілярами. Грунт, що є джерелом харчування для кореня, може бути представлений як сукупність капілярних нанотрубочок, по яких, залежно від її структури й оброблення, швидше або повільніше піднімається до поверхні вода з розчиненими в ній речовинами. Якщо зменшити діаметр капілярів у ґрунті шляхом його ущільнення, то цим можна прискорити висушування ґрунту. Навпаки, розпушуючи поверхню ґрунту та руйнуючи тим самим систему ґрунтових капілярів, можна затримати приплив води до зони випаровування й уповільнити висушування ґрунту. Саме на цьому засновані відомі агротехнічні прийоми регулювання водного режиму ґрунту: наочнення і боронування. По капілярним каналам у стінках будівель піднімається ґрунтова вода (за відсутності гідроізоляції); по капілярах гнота піднімаються мастильні речовини (гнотове мастило); на явищі капілярності засноване використання промокального паперу [39, 67].

В організмі людини теж є багато капілярів, адже кровоносні судини — це не що інше, як капіляри. Причому, що більше вони віддалені від серця, тим тоншою є їхня стінка. Так, загальна площа всіх капілярів становить  $3200 \text{ см}^2$ , а площа аорти —  $8 \text{ см}^2$ , тобто площа капілярів більша за площу аорти в 400 разів. Відповідно до цього, швидкість кровотоку падає від  $20 \text{ см/с}$  на початку аорти до  $0,05 \text{ см/с}$  — у капілярі. Діаметр кожного капіляра в 50 разів менше діаметра людської волосини, а його довжина — близько  $0,7\text{-}0,8 \text{ мм}$ . Загальна довжина капілярів досягає  $50000\text{-}90000 \text{ км}$ . Через кожен квадратний міліметр поперечного перерізу серцевого м'яза з середньому проходить до 2000 капілярів [112]. Сучасні дослідники вивчають механізмами кровообігу в різних ланках кровоносного русла. Існує кілька моделей руху крові по судинних системах. Механічна модель кровообігу представляє кровоносну систему, як деякий пульсуючий насос у сукупності з системою трубок, причому вважається, що всі великі судини артеріальної частини об'єднані в одну камеру (резервуар) з еластичними стінками й дуже малим гідравлічним опором, а всі малі судини — в жорстку трубку з постійним гідравлічним опором. При побудові цієї моделі серцево-судинна система розглядається, по-перше, ізольованою від куруючих впливів організму, тобто в умовах повної саморегуляції і, по-друге, значно спрощеною — із відтворенням лише основних елементів, які є необхідними для аналізу явищ у системі.

Для моделювання процесів кругообігу крові також використовують аналогові електричні схеми, які складаються з джерела змінної напруги (аналога серця), випрямляча (аналога серцевого клапану), конденсатора (аналога еластичного резервуара), який заряджається від джерела напруги й розряджається на резистор (аналога жорсткої трубки). Джерело

змінної напруги створює коливання струму в ланцюгу, а випрямляч пропускає струм, який перетікає лише в одному напрямку: так само серцевий клапан пропускає кров, яка витікає з шлуночка в аорту, і не допускає зворотного її руху. Конденсатор згладжує коливання струму, який протікає через резистор, подібно до того, як еластичні артерії згладжують коливання тиску в дрібних судинах [65].

Судинна система — низка еластичних резервуарів із різними властивостями, крізь які послідовно перетікає загальний потік рідини. При цьому в кожний з резервуарів рідина (з попереднього резервуару) впадає зі швидкістю  $Q_0$ , а відток її у наступний резервуар відбувається лише при наявності в останньому тиску  $p_1$  [37].

Властивість еластичних кровеносних судин до накопичення порцій крові й до подальшого її виштовхування є аналогічною до зарядження й розрядження конденсатора, а інерція крові та гідравлічна індуктивність, яка викликається нею, — інерції електронів та електричній індукції. У деяких випадках потрібно враховувати інерційні властивості маси крові. Тоді в ланцюг електричної моделі послідовно з резистором  $R$  включають елемент  $L$ -індуктивності. Електричні схеми для частини судинної системи (або системи в цілому) є послідовним (або розгалуженим) ланцюгом із декількох ланок із різними значеннями  $R$  і  $C$  [265].

Українські вчені провели теоретичне дослідження щодо біофізичних і медикобіологічних аспектів електрорушійної сили крові, що базується на фундаментальних законах фізики, макрофізичних властивостей кровообігу, які здійснюються за вимогами логіки біологічних функцій, що за змістом є синергічним цілим мікро- та макрофізичних процесів [147]. Проаналізована взаємодія електростатичних полів еритроцитів та ендотелію капілярів, яка опосередкована  $\zeta$ -потенціалом (електрокінетичний потенціал (дзета-потенціал) — потенціал, що виникає на площині ковзання подвійного електричного шару внаслідок відриву його дифузної частини від адсорбційно зв'язаної нерухомої частини. Дзета-потенціал визначає заряд дифузного шару та є мірою інтенсивності електрокінетичних явищ у міжфазній області, введення якого до розрахунків внесло б корективи в аналіз електростатичних сил такої системи, що є проявом просторово фіксованих негативних зарядів, але ускладнивши хід доведення, воно вочевидь принципово не змінило б висновки математичного аналізу [147].

Таким чином, на прикладі еритроцита доведено те, що примусового руху в капілярі зазнає не тільки точковий заряд, а й формений елемент крові. Що ж до  $\zeta$ -потенціалу, то позитивно заряджені іони, створюючи оболонки взаємного відштовхування у випадку відсутності прямого контакту

негативних груп, не змінюють векторів їх дії, оскільки це, як правило, рухливі катіони. І хоча  $\zeta$ -потенціал відштовхування (електрокінетичний) за відстанню зменшується по експоненті, за його рахунок відбувається кулонівське ущільнення дії негативних зарядів. Зрушення рівноваги  $\zeta$ -потенціалу (градації рівня катіонів чи рН) призводять до зміни мікроциркуляції, бо в цьому випадку виникнуть відхилення симетрії гельмгольцівського подвійного шару та сил прилягання (електростатичного зчеплення), падіння рушійної сили крові з подальшим ньютонівським опором [40].

Автори вивчали закономірності впливу нанорозмірності наноструктурних покриттів на їх макроскопічні фізико-хімічні та капілярні характеристики. При наноструктуруванні матеріали можуть набувати нових властивостей і незвичних характеристик. Добре вивчений вплив наноструктурування на магнітні, електронні, механічні, оптичні властивості наноматеріалів [91]. На відміну від перерахованих, капілярні властивості наноструктурних поверхонь практично не вивчені. В nanoоб'єктах поверхня наноструктурованого матеріалу має принципово нові специфічні властивості, які мають з'язок із так званим розмірним ефектом. Наприклад, з'являються надвисокі адсорбційні здібності, що пов'язують з ненасиченими валентними зв'язками поверхневих атомів, пропорційне відношення яких відносно об'ємних атомів значно зростає. Це вагомо впливає на капілярні властивості наноматеріалу [75].

Островська Л.Ю. і співав. встановили, що змочуваність наноструктурних плівок можна змінювати, використовуючи різні фізичні та хімічні методи обробки поверхні, такі як іонне бомбардування, термовідпалювання, УФ опромінення, гідрогенізацію, окислення тощо. Досліджено також ефективний вплив морфологічних параметрів поверхні (шорсткість і структура — мікротопографія) на характеристики змочування наноклас-терних плівок вуглецю та діоксиду титану. З цих результатів випливає можливість управління змочуваністю виключно контролюванням морфології поверхні на мікронній і нанометричній шкалі. Цей напрямок останнім часом активно розвивається стосовно плівкових матеріалів [74].

Натапер проведено дослідження капілярних властивостей полікристалічних алмазних плівок під час переходу від мікро- до нанокристалічного стану. Дослідження змочуваності різних вуглецевих структур оловом у вакуумі показали, що наноструктурування погіршує змочуваність: для плівок нанокристалічного алмазу спостерігається підвищення кута змочування до  $(160 \pm 2^\circ)$  порівняно з плівкою монокристалічного алмазу  $(130 \pm 2^\circ)$ . Наноструктурні матеріали забезпечують такий рівень капілярних характеристик, який складно реалізувати для мікро- та монокристалічних струк-

тур. Це розглядається як вплив розмірного фактору, фізичною причиною існування якого є підвищений вплив надлишкової енергії атомів на поверхні наноструктурних плівок, що підтверджують розрахунки їх ефективної поверхневої енергії [74].

Згідно з дослідженнями Kralchevsky P та Nagayama K., бічні капілярні сили виникають при контакті частинок чи інших тіл із межею рідкої фази, зумовлюючи тим самим збурення в міжфазному шарі. Капілярні взаємодії виникають як результат підсумку цих процесів. Також встановлено й те, що величина латеральних капілярних сил прямопропорційно залежить від ваги й розміру твердих частинок. Однак, для частинок розміром менше 10 мкм це твердження не є дійсним. На поверхні поділу частинки активуються залежно від здатності до змочування. Істотні капілярні сили виникають при зануренні в рідину навіть таких, дуже малих, часток як білкові глобули. Такі сили активно проявляються в капілярах при контакті наночастинок ендотелію з іншими наночастинками розміром близько 1 нм [297].

Роль латеральних капілярних сил у живих системах вивчена недостатньо, особливо цікавим є досі не з'ясоване питання щодо механізму кровообігу на основі закономірностей гідродинаміки й роль ендотелію капілярів та еритроцитів у процесі гемодинаміки. Також важливо визначити як відбувається взаємодія наночастинок ендотеліальної стінки капілярів із речовинами різних розмірів і механізм перебігу природних нанотехнологій у капілярах.

Експериментальне підтвердження ролі латеральних капілярних сил у кровообігу є необхідним, оскільки допоможе глибше зрозуміти суть фізіологічних і біохімічних процесів у судинах, прояснити роль мікроциркуляції у функціонуванні організму загалом, а також вплив на ці процеси наночастинок.

Установлення значення природних наноструктурованих систем та наномеханізмів у фізіологічних, біохімічних, імунологічних і генетичних процесах організму потребують глибшого розуміння природних законів функціонування живих систем. Здатність відтворювати біологічні форми з нанорозмірною точністю знайде застосування у тканинній інженерії, адресній доставці лікарських засобів і підвищенні їх ефективності, моделюванні та розробленні сенсорних й імунологічних систем, засобів візуалізації й діагностики. На сьогодні роль капілярів та їхніх стінок у перебіганні фізіологічних, фізико-хімічних і біологічних процесів не є достатньо вивченою. Особливо гостро стоїть досі не з'ясоване питання взаємодії наночастинок ендотеліальної стінки капілярів із речовинами різних роз-



мірів. За результатами зарубіжних досліджень лише доведено те, що латеральні капілярні сили найактивніше проявляються в капілярах саме при контакті наночастинок ендотелію з іншими наночастинами розміром близько 1 нм. Викладені в цьому розділі положення потребують подальших досліджень спеціалістами різних напрямів наукової діяльності для з'ясування питань, які стосуються ролі капілярів у перетіканні природних наномеханізмів у живих системах. Для розв'язання цих проблем необхіден міждисциплінарний підхід різних фахівців (фізики, хімії, біології, фізіології, фармакології і токсикології).

### 2.3. Структура, функції, застосування нанопор

*Там, де немає волі, немає  
подальшого шляху науки вперед.  
Б. Шоу, лауреат Нобелівської премії,  
англійський письменник*

Нанопорами називають, як правило, відносно короткі наноканали, але часто цей термін застосовують у тому ж значенні, що й наноканали (як синоніми). Для прикладу, термін «наноканали» застосовують, коли перетікання рідини відбувається на поверхні субстрату, а «нанопори» — у випадку перетікання рідини крізь субстрат. Також нанопори часто називають «нано-отворами» за їхні малі розміри.

Біологічні наноканали й нанопори відіграють важливе значення у багатьох функціях організму, зокрема, наприклад, у регуляції транспорту іонів та біомолекул. Для глибшого пізнання механізмів їх функціонування, а також застосування їх властивостей у багатьох інших напрямках із різноманітними цілями створюється багато стратегій і технік синтезу штучних біоміметичних «розумних» нанопор і наноканалів.

Нанопори (nanopore) — порожнини, що містяться в живих і неживих наноматеріалах. Нанопористі матеріали — пористі структури з діаметром пор, що вимірюються за манометровою шкалою і складають, як правило, менше 100 нм. Нанопористі матеріали характеризуються своєрідними властивостями — гнучкістю, вибірковістю перенесення різних речовин, швидкою зміною форми під впливом зовнішніх факторів тощо.

Дослідження функціонування мембрани живих структур — нанопор — цікавить учених світу з позиції наявності наноструктур в організмі [29, 129]. Переміщення води, іонів, фізіологічно активних речовин (альбумін,

імуноглобуліни, амінокислоти, вітаміни, гормони, медіатори та ін.) крізь біологічну мембрану є основним компонентом функціонування багатьох клітинних процесів. Проведенні дослідження із залученням досягнень з нанотехнологій спрямовані на максимально точне копіювання біологічних, фізіологічних, фізичних і хімічних властивостей природних нанопор. Синтетичні нанопористі матеріали можуть використовуватись при створенні біосенсорів, біологічному сортуванні матеріалів, адресній доставці лікарських засобів, а також у діагностиці захворювань [125, 130, 134].

Кожна жива клітина містить значну кількість нанопор, які, незважаючи на малі розміри, виконують різноманітну роль у перебігу фізіологічних, біохімічних й імунологічних процесів організму. Більшість із них є трансмембранними протеїнами. Також існують розчинні нанопори, що знаходяться в цитоплазмі. Такими, наприклад, є протеасоми, функція яких полягає у розщепленні білків. Навіть мікротрубочки можуть бути класифіковані як нанопори. В основі усіх клітинних нанопор є спільний принцип: вони розподіляють різні компартменти клітини, мають вхід і вихід. Наприклад, ядерний комплекс пор, велика кількість якого займає ядерну оболонку — єдиний шлях переміщення речовин із ядерної оболонки в цитоплазму клітини, і навпаки. Цим порам належить важлива роль в організації хроматину, генної експресії, клітинного циклу [133, 352].

Компартментація — розмежування йонів і низькомолекулярних сполук у живій клітині на окремі ділянки (компартменти), які відрізняються функціональними значенням та інтенсивністю участі в обміні речовин. Компартментація необхідна властивість кожної клітини для підтримання її життєдіяльності й рівноваги внутрішнього середовища. Порушення цієї функції (наприклад токсинами) зумовлює розвиток патологічних станів або сприяє лікуванню захворювань (у випадку протимікробних засобів). Транспорт через мембрани контролюється протеїнами, які виступають у ролі селективних каналів. Спеціальний мембранний білок, транслокон, прикріплюється до рибосоми, що синтезує елементи мембрани, які й транспортує в біліпідний шар через внутрішній канал. На відміну від нього, неконститутивні мембранні протеїни (наприклад токсини й протимікробні пептиди), включаються в біліпідний шар без допомоги спеціальних білків. Гідрофобні нанотрубки з гідрофільними кінцями можуть спонтанно встановлюватися в біліпідний шар мембрани.

Матеріали нанопор можуть бути виготовлені за допомогою мікрофабричної техніки, такої як літографія, а також сфокусованого іонного пучка (ФІП) гравірування [247]. Властивості, такі як товщина, проникність, жорсткість і селективність можуть точно контролюватися за допомогою на-

нотехнологій — стандартними літографічними методами. Фотолітографія широко використовується, але її застосування обмежено через дифракцію. Навпаки, лазерна інтерференційна літографія є простим способом для створення періодичних і квазі-періодичних структур. Вона є корисною й в якості недорогої техніки для опромінення великих площ. Нині більшість мембран мають циліндричні пори. Однак, нанопористі мембрани з конічними або асиметричними порами мають свої переваги, такі як поліпшені молекулярно-транспортні послуги й більший контроль над селективністю [422].

Нанопори розрізняють за розміром, формою й порядком. Як правило, за розміром вони класифікуються на [153]: мікропористі (< 2 нм), мезопористі (2-50 нм), макропористі (> 50 нм).

Для виготовлення нанопористих полімерних плівок є методики іонно-трекового гравіювання й поділу фаз. Іншим методом, що широко використовується, є золь-гель процес, який часто застосовується для вирощування багатокомпонентних керамічних нанопористих матеріалів [153].

Нанопори широко поширені в природних і технічних матеріалах, але досі порівняно мало відомо про те, як приєднані до поверхні різних полімерів, вони можуть вплинути на сили взаємодії в порі. Lim R.Y. et al. виготовляючи золоті нанокільця на кремнієвих підкладках, розробили унікальну експериментальну платформу, яка робить можливим проведення досліджень з використанням атомно-силового мікроскопа (АСМ) прямого вимірювання ланцюгів поліетиленгліколю (ПЕГ), закруплених на поверхні геометричних пор. Силові вимірювання показують, що ПЕГ призводить до виникнення стеричного відштовхуючого бар'єру, який охоплює всю поверхню нанокілець, показуючи утворення полімерної щітки. Це підтверджується прямою візуалізацією щітки з ПЕГ, яка зворотно спадає при «перемиканні» між «поганими» і «хорошими» умовами у розчинника, що відповідно призводить до відкриття чи закриття пори. З точки зору сил взаємодії, ці результати вказують на можливі зміни функціональних властивостей нанопор, при цьому полімерні щітки можуть мати певну роль у зменшенні ефектів забруднення синтетичних нанопор, а також комплексів біологічних ядерних пор (NPCs). Продемонструвавши механізм зворотного спадання (колапсу) нанопор, результати цього дослідження показують, як ці наноструктури зі щіткоподібними полімерними воротами можуть використовуватися як фільтри для малих молекул [317].

**Структура та основи функціонування нанопор.** Gu Li-Qun et al. проаналізували можливість використання нанопор для виявлення різних фізіологічно активних речовин і ксенобіотиків в організмі людини чи твари-

ни: металів, медіаторів, амінокислот, вторинних клітинних месенджерів, протеїнів, ДНК та ін. Найдетальніше вивчена система формування протеїнів нанопор у токсину  $\alpha$ -гемолізіну акерії *Staphylococcus aureus*, що в своїй мономерній формі встановлюється в мембрану й утворює у цій наноструктурі пору  $\approx 1,5$  нм в діаметрі [246].

Біологічна нанопора вбудована в біліпідну мембрану та розділяє 2 резервуари (верхній — «cis» і нижній — «trans»), які містять розчини з моновалентними іонами солей (наприклад, KCl) і мають різний заряд. Під дією зовнішнього електричного поля (електродів) іонний потік калію з верхнього резервуара («cis») переміщується в нижній («trans») через цю нанопору в мембрані. Вимірюється сила струму потоку. Якщо помістити у верхній резервуар молекулу ДНК, різниця потенціалів переміщатиме молекулу через нанопору в нижній резервуар завдяки електрофорезу. Це призводить до звуження просвіту пори, зменшення іонного потоку калію, і, відповідно, до зниження сили струму, що зображено на рис. 2. Варто наголосити на тому, що це вимір лише однієї молекули, оскільки через нанопору може проходити лише одна РНК або один ланцюг ДНК. Рівень і тривалість зменшення іонного потоку дозволяє визначити діаметр і довжину молекули, що переміщується. На жаль, цей один вимір не дає інформації ні про напрямок руху молекули (наприклад в напрямку 3' до 5' або 5' до 3' для ДНК), ні про її швидкість [285].

За рахунок різниці потенціалів із двох сторін мембрани, ланцюги ДНК і РНК можуть перетікти всередину пори, де вони частково блокуватимуть іонний потік. Оскільки діаметр односпіральної нитки ДНК складає 1,3 нм, а діаметр нанопори гемолізіну — 1,5 нм, проходить лише один ланцюг молекули, який перед цим розправляється. Тривалість зменшення іонного потоку (під час чого через нанопору проходить одноланцюгова ДНК) вказує на довжину молекули, а вимірювання рівня його блокади дозволяє ідентифікувати ланцюги піримідинових (Ц, Т, У) і пуринових (А, Г) нуклеотидів [431].

Існує три різновиди нанопор:

1. Біологічні протеїнові пори, які можна екстрагувати, наприклад, із бактерії *E. Coli* (мембранний протеїн F) або *Staphylococcus aureus* ( $\alpha$ -гемолізін).
2. Синтетичні нанопори (solid-state), які отримують за допомоги нанотехнології (2-5 нм) із синтетичних матеріалів.
3. Гібриди, які утворюють до допомогою біологічних протеїнів, що формують пори, вбудовані в синтетичний матеріал. Вони мають властивості і біологічних, і синтетичних нанопор.

**Біологічні протеїнові пори.** На сьогодні найпоширенішими порами є  $\alpha$ -гемолізини, які використовують у більшості лабораторій світу [253]. Його циліндричний  $\beta$ -barrel може вміщати близько 10 нуклеотидів одночасно, які впливають на потік у порі. Інший октамерний протеїновий канал MspA позбавлений таких властивостей, оскільки має конічну форму завдовжки близько 0,5 нм, зі звуженням  $\sim 1.2$  нм. Протеїн бактеріофага  $\phi$ i29 створює нанопору, приблизно 3,6 нм в ширину і відкривається у вестибюль діаметром 6 нм. Більше того, його електропровідність перевищує ту, яку має  $\alpha$ -гемолізін пори в 5 разів. Це обумовлює можливість використання його як засобу для скринінгу великих молекул (наприклад, подвійного ланцюга ДНК, ДНК-протеїн комплексу).

Однією з особливостей біологічних нанопор є їхня чітка структурна будова. Їх перевагою над штучно створеними нанопорами є можливість використання генетичних модифікацій для налаштування необхідних властивостей. До недоліків можна віднести те, що більшість біологічних нанопор мають діаметр менше 2 нм. Тому вони дозволяють проводити визначення лише одноланцюгових молекул ДНК, РНК, розгорнутих протеїнових ланцюгів, але унеможливають дослідження природної структури білків дволанцюгової ДНК. До недоліків біологічних нанопор слід також віднести: механічну нестабільність біліпідного шару, що підтримує нанопору, чутливість нанопор до експериментальних умов (рН, температура, концентрація солей), складності інтеграції біологічних систем у великі комплекси. Стабільність біліпідного шару можна досягти, використовуючи штучні нанопори або змінюючи структуру мембрани [285].

**Синтетичні нанопори.** Штучні пори не так швидко зношуються, можуть витримати високу різницю потенціалів, функціонувати в широких межах температур, легко виготовляються за допомогою сучасних засобів нанотехнологій [205]. Натепер уже синтезовані штучні нанопори певного діаметра (solid-state nanopores). Їх можна виготовити на мембранах із різних матеріалів за допомогою сфокусованого електронного або іонного променя. Діаметр, довжина та форма лімітовані лише товщиною та міцністю мембрани в сольовому розчині. Для мембрани з SiN товщина обмежена кількома нанометрами, а для графітових нанопор — одним шаром атомів [430].

Найгіднішими для цієї цілі виявилися мембрани із силіцію нітриту. Хоча Venkatesan B. M et. al. (2010) довели, що у нанопорах, виготовлених із  $Al_2O_3$ , транслокація dsDNA відбувалася повільніше, ніж із SiN через сильнішу електричну взаємодію між позитивно зарядженим  $Al_2O_3$  і негативною ДНК [417].

Біомолекулярні сполуки всередині нанопор синтетичних полімерів за допомогою глікопротеїново-лектинової взаємодії показали супрамолекулярну коньюгацію з конкаваліном А (Кон А) білком з глікоензимною пероксидазою хрому (ГПХ) всередині одиночної нанопори, виготовленої у важких іонах полімерних мембран. По-перше, ГПХ-фермент ковалентно іммобілізований на внутрішній стінці пори з використанням хімічного зв'язку. Іммобілізовані ГПХ-молекули ферменту можуть взаємодіяти з протеїном Кон А. По-друге, коньюгація Кон А на стінці пор була досягнута за рахунок своєї біоспецифічної взаємодії з ферментом ГПХ. Іммобілізація біомолекул всередині нанопор призводить до скороченням доступної ділянки для іонного транспорту й цей блокуючий ефект може бути використаний для налаштування провідності та селективності нанопор у водному розчині. В експерименті були використані обидва типи нанопор — циліндричні та конічні. Можливість отримання двох або більше станів провідності, а також властивості потоку, отримані з конічних нанопор, також дозволяють реалізувати обробку інформації в нанометровому вимірі. Результати моделювання основані на рівняннях перенесення. Подальші дослідження необхідна для підтвердження доцільності процедури зондування, яке включає поняття з супрамолекулярної хімії, молекулярного імпринтингу, розпізнавання та нанотехнологій [161].

**Гібридні нанопори** можна створювати кількома шляхами. Один із них — за допомогою ДНК-шпильок (DNA-hairpin). При цьому через нанопору проходить ssДНК, що є переважно комплементарною до шпильки. Також можна покрити нанопору біліпідним шаром, який використовується для ідентифікації протеїнів. Інкorporація мобільних ліганд у біліпідний шар підвищує специфічність цієї нанопори, сповільнює транслокацію, попереджує закупорку та неспецифічне зв'язування [416].

Більше інформації при секвенуванні (від лат. sequestrate — відділяю) молекул (наприклад, ДНК) можна отримати, контролюючи процес її переміщення в нанопорі. В біологічній нанопорі цього можна досягнути зміною самої нанопори досліджуваної молекули або методів виміру. Найпростішою, без сумніву, є зміна самої молекули. Henrickson S.E. et al. довели, що транспорт ДНК у нанопорі можна зупинити. Протеїн із великою молекулярною масою, прикріплений до одного ланцюга ДНК, сповільнив перенос молекули через нанопору. Це зумовило визначення мінімуму потенціалу, яке необхідне для ДНК-протеїн комплексу, що був захоплений в  $\alpha$ -гемолізін-нанопорі, і становив близько 70 мВ [259].

Vercoutere W. et al. запропонували використання подвійного ланцюга ДНК у порі, оскільки  $\alpha$ -гемолізін-нанопора пропускає лише однолан-

цюгову ДНК [418]. Для подовження перебування молекули ДНК у порі Marziali A. et al. застосовували блокаду ДНК на обох її кінцях (dumbbell approach). Цього досягли за допомогою додавання специфічних антитіл до нижнього резервуара або комплементарного ланцюга ДНК.

Завдяки сучасним нанотехнологіям, молекула ДНК може використовуватися для створення ворітних механізмів штучних нанопор, подібно до протеїнових нанопор-перемикачів [339]. Створення гібридних систем, які поєднують синтетичний твердфазний компонент із природною пептидною нанопорою, є одним із кроків на шляху до наномашин нового покоління. Комплекси ядерних пор (КЯП) — єдині відомі структури для молекулярного обміну між цитоплазмою та ядром в еукаріотичних клітинах. Макромолекулярний транспорт крізь КЯП контролюється ядерно-цитоплазматичними рецепторами під назвою «каріоферини», які взаємодіють із протеїнами КЯП, що містять пептидні ділянки. Ядерна мембрана функціонує як селективний фільтр, пропускаючи тільки певні речовини [163]. Синтетичні нанопори можуть бути функціоналізовані пептидами для імітування транспортної селективності. Jovanovic-Talisman T. et al. встановили можливість поєднання FG-нуклеопоринів дріжджів з полікарбонатною мембраною, яка містить циліндричні нанопори 30 нм у діаметрі. Така функціоналізована мембрана імітує основні властивості КЯП і може використовуватися як селективний фільтр для протеїнів.

Прикладом інших пристроїв, що можуть бути створені із застосуванням протеїнових нанопор, є нанофільтраційні прилади для очистки рідин і знесолення морської води. Для розробки таких структур необхідно забезпечити нанофільтри з великою пропускну здатністю та великою селективністю. Для таких задач підійдуть протеїнові наноканали. Kumar M. et al. інкорпорували аквапорин Z у кополімер АВА та продемонстрували його збільшену проникність для води й затримку розчинених у ній речовин. Продуктивність АВА збільшилась у 800 разів, перевищивши продуктивність усіх відомих знесолюючих мембран [303].

Інший метод для регулювання транспорту ДНК через нанопору за допомогою застосування ферментів запропонували Cockroft S.L. et al. (2008), використовуючи ДНК-полімеразу для секвенування ssДНК через  $\alpha$ -гемолізін-пору. Одноланцюговий ДНК-PEG кополімер був встановлений усередину нанопори. Ланцюг ДНК розщеплювався до окремих нуклеотидних праймерів. При цьому секвенування (молекулярно-біологічний термін, який застосовують при описанні методів, що використовують для встановлення послідовності визначення первинної структури біополімерів) кожного такого праймера окремо сповільнювалося [206].

Clarke J. et al. запропонували метод секвенування ДНК «після ферментації» ('sequencing by digestion'). Автори використали екзонуклеазу (уведену хімічним способом або генетичною інтеграцією) для розщеплення молекули ДНК до окремих нуклеотидів. Також було модифіковано  $\alpha$ -гемолізін-пори з аміноциклодекстриновим адаптером, який прикріплюється в  $\beta$ -barrel, що звузило канал пори й тим самим збільшило специфічність сенсора. Мононуклеотиди були ідентифіковані з точністю до понад 99%. Ltd Oxford Nanopore Technologies (США) на сьогодні розвиває цей метод ДНК-секвенування [205].

Найпоширеніші способи зупинки транслокації, які можна застосувати в штучних нанопорах:

1. Зв'язування полімерами нанопори (наприклад, прикріплення ДНК або пептиду нуклеїнових кислот до внутрішньої поверхні нанопори). Yameen B. et. al 2009 запропонували контролювати переміщення іонів через нанопори, обшиті на внутрішній поверхні температурозалежними полімерами [441].
2. Контроль розмірів нанопори. Wanunu M. et al. (2008) досліджували час транслокації одноланцюгової ДНК через нанопори діаметром від 2,7 до 5 нм. В результаті ця тривалість збільшується, якщо діаметр пори зменшується від 5 до 2,7 нм [431].
3. Контроль заряду нанопори (наприклад, можна зменшити поверхневий заряд, використовуючи алюміній оксид, як покриття пори) [285].

Застосування нанопор на синтетичних мембранах, резистентних до електричного струму дає змогу ідентифікувати аналіт. Іонний струм пропускається через нанопори встановленням напруги на мембрану. Якщо аналіт проходить через пору або поряд її апертури, така подія спричиняє характерне зрушення в струмі. Вимірюючи струм, можна визначити молекулу (наприклад, чотирьох стандартних основ ДНК — гуаніну, аденіну, тиміну, цитозину, а також модифікованих основ). Така система може бути використана для ідентифікації білків-мішеней, малих молекул, або для того, щоб отримати суттєву інформацію про молекулу, наприклад, щоб розрізнити енантіомер ібупрофену або динаміку молекулярного зв'язування.

**Застосування нанопор у медицині.** Широке застосування в медицині мають штучні нанопори: виявлення певних молекул у дуже малих концентраціях у невеликих зразках, сканування групи біомаркерів і генів [416].

Wanunu M. et. al досліджували індивідуальні комплекси РНК-антибіотик за допомогою нанопор. Взаємодія А-сайту РНК моделі рибосоми прокари-



от з антибіотиком паромоміцином була досліджена при проходженні молекул через пору з діаметром 3-3,5 нм, що була виготовлена на мембрані силікону нітриду 8-10 нм товщиною. Комплекс А-сайту РНК з аміноглікозидом можна відрізнити від неповязаного А-сайту за допомогою виміру іонного потоку через нанопору [429].

Натепер обґрунтовано застосування платформ для доставки ліків із полімерів із нанопорами менше 0,1 нм для використання широкого спектру препаратів. Пористість такого малого діаметру збільшує активність його поверхні і навантаження медикаментами, що призводить до бажаного їх вивільнення. Наприклад, у кардіоваскулярних стентах антиагрегатні препарати (для попередження тромбозу) і антипроліферативні (для інгібування поділу гладких міоцитів і рестенозу) повинні бути виділенні в різний час і в певній послідовності. За програмою дослідження вивільнення дипіридамолу відбувалося понад 70 діб [283].

Мембрани на основі систем доставки з контрольованим вивільненням отримали широке використання для лікування офтальмологічних розладів, серцевих захворювань, контрацепції, інфекції кісток і профілактики остеомієліту. У таких нанопорах мембрана контролює проникнення препарату з резервуара для регулювання швидкості доставки ліків [153].

Можливість використання нанопор для визначення великих об'ємів ssДНК за нетривалий час може здійснити революцію в генній і персоналізованій медицині. Тому цією проблемою займаються такі інститути, як National Institutes of Health у США, корпорації IBM, Oxford Nanopore Technologies і NABsys [416].

Також високої якості були розроблені нанопори бору нітрату (БН). БН-нанопори показали набагато вищу чутливість у ДНК-мономолекулярному виявленні порівняно з іншими матеріалами нанопорів. Ефективна товщина БН становить близько 1,1 нм, вказуючи на високу просторову роздільну здатність [321].

В імплантології нанопористі мембрани використовують для виготовлення штучних імплантів кісток. Кальцію фосфат на основі біокераміки, наприклад гідроксиапатиту, відомий своєю дуже гарною біосумісністю завдяки схожості за склалом з апатитом, що міститься в природних кістках. Пористі матриці дозволяють міграцію клітин і забезпечують сприятливі умови для транспорту поживних речовин, клітковини й васкуляризації [401].

Багатофункціональні нанопори можуть застосовуватись для діагностики, доставки ліків і цілеспрямованого лікування через гематоенцефалічний бар'єр. Нанотехнології відкрили цілий ряд можливостей для біоло-

гічних відкриттів у клінічній практиці. Зокрема, нанорозмірні транспортні матеріали використовують для доставки ліків, що дозволяють вибіркоче націлення на орган терапевтичних агентів для лікування тканин і клітин певного виду, а також для зведення до мінімуму впливу речовин на здорові тканини. Автори проаналізували можливість застосовування нанорозмірних систем доставки ліків, а саме функціоналізацію нанопор, доставку в органи-мішені й візуалізацію *in vivo*. Окрім можливості транспорту ліків, функціоналізація нанопор полегшує транспортування до первинних органів-мішеней. Є можливість встановити провідну перевагу нанопор, тобто їх здатність долати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), щільний шар ендотеліальних клітин, що оточують мозок, дозволяючи потраплянню частинок із високою молекулярною масою в мозок. ГЕБ має кілька молекулярних транспортних зразків, до яких належать фактори росту, інсулін, які потенційно можуть підвищити ефективність і кінетичну орієнтацію нанопор в мозку. Можливий розвиток методів лікування загальних неврологічних розладів, таких як інсульт, пухлини й хвороба Альцгеймера [180]. Протеїнові нанопори можуть відігравати роль біосенсорів для виявлення певних біомолекул. Одиначний наноканал є оптимальною системою для вивчення зміни положення іонів чи молекул у замкненому просторі, оскільки поведінка одного каналу може бути відстежена без усереднення ефектів багатьох каналів. Однією з найвивченіших нанопор, чутливих до нуклеїнових кислот, є протеїн  $\alpha$ -гемолізіну.

Аналіз даних літератури та проведенні дослідження авторами, свідчать про те, що функціонування в організмі фізіологічних, біохімічних, імунологічних процесів здійснюються на основі природних нанотехнологій. Про це свідчать такі дані:

1. Фізіологічно активні речовини мають нанорозміри.
2. Мембрани клітин, стінка капілярів мають також нанорозміри, сприяючи ефективному перебігу фізіологічних процесів за участю біологічно активних речовин нанорозміру (медіатори, амінокислоти, вітаміни, гормони).
3. Із сучасних позицій нанонауки функціонування органів, клітин, субклітинних структур, кальцієвих каналів, натрій-калієвого насосу, нанопор значною мірою відбувається за законами природних наномеханізмів.
4. Нанопори, що містяться в мембранах живих структур, проявляють своє функціонування на основі наномеханізмів.

Дослідження щодо визначення ролі природних наномеханізмів у фізіологічних і біохімічних процесах організму тривають. Для розв'язання цієї проблеми необхіден міждисциплінарний підхід різних фахівців.. До-

слідження структури, властивостей і використання нанопор в медицині — найсучасніший напрямок дослідження наноструктур: від іонів металів до дволанцюгових ДНК.

Білкові нанопори — надійні, їх легко відтворювати, а також модифікувати. Але тим не менше, майбутні покоління біосенсорів із застосуванням нанопор, швидше за все, будуть використовувати нанопори, виготовлені із синтетичних матеріалів: твердотільні (щільні, «solid-state») нанопори.

#### **2.4. Функціонування, молекулярна структура, значення аквапоринів для біології, медицини та фармакології**

У клітинній мембрані є особливі структури — аквапорини (АП), які здатні транспортувати воду, не пропускаючи інші речовини, частинки й навіть протони. Молекули води проходять крізь вузький просвіт каналу у вигляді неперервного потоку завтовшки в одну молекулу. Швидкому транспорту води сприяє унікальний розподіл амінокислотних груп вздовж стінки аквапорину. У поперечному перерізі це утворення нагадує квадрат з рівними квадратними чвертями та центральним вертикальним високоселективним каналом завширшки 0,3 нм, що лише на 0,02 нм більше за розмір молекули води [178, 184]. Завдяки малому радіусу пор цих структур проходження великих молекул стає неможливим, а для запобігання транспорту протонів біля входу в канал розміщений хімічний бар'єр — ароматично-аргініновий селективний фільтр [210]. АП належать до родини протеїнів мембранних каналів і широко розповсюджені майже в усіх живих організмах та є ключовим елементом багатьох біологічних процесів. АП мають просту структуру порівняно з іонними каналами й транспортерами розчинів. Доцільно провести дослідження про роль аквапоринів у перебігу фізіологічних та патофізіологічних процесів у організмі людини, а також створення наноструктур — біоміметичних аквапоринів — для застосування у медицині та техніці [344].

Швидкому транспорту води сприяє унікальний розподіл амінокислотних груп уздовж стінки нанопори. Напрямок перетікання води залежить від заряду чи відносного тиску всередині або зовні клітини. Структуру аквапорину визначено за допомогою криоелектронної мікроскопії. Докладніше вивчення властивостей АП допоможе зрозуміти природу процесів клітинного гомеостазу та передачі сигналів у нервовій та м'язовій тканинах, що регулюються іонними наноканалами [228]. Вивченням цих властивостей займається нанофлюїдика — нова наука, яка досліджує рідини у нанорозмірних структурах [184, 227].

Кожна жива клітина має плазматичну мембрану у вигляді ліпідного бішару. Загалом біомембрана гідрофобна та, у більшості випадків, непроникна для хімічних сполук, що допомагає клітині підтримувати сталий склад внутрішнього середовища, проводити необхідні для життєдіяльності біохімічні реакції. Молекули малого розміру, такі як вода, здатні до повільної пасивної дифузії крізь клітинну мембрану. Але у разі потреби швидкого та інтенсивного руху частинок через біомембрану ключову роль у транспорті відіграють канали й насоси, що є трансмембранними протеїнами — макромолекулами з дивовижною структурною та функціональною різноманітністю.

Унікальні властивості води роблять її центральною молекулою в біології. Вода, завдяки полярності молекули та здатності утворювати водневі зв'язки з різними сполуками, є універсальним біологічним розчинником. Найдавніші форми життя зародились у воді близько 4 мільярдів років тому, і нині ця речовина є головним компонентом всіх живих організмів.

Одн із фундаментальних принципів біології — властивість клітин регулювати вміст рідини. Транспорт води крізь біологічні мембрани контролюється специфічними трансмембранними протеїнами, що функціонують як водні канали. Ці структури широко розповсюджені у природі майже на всіх рівнях організації живої матерії — від бактерій і грибів до рослин, тварин, людини.

В 1992 році Пітер Егр і співавт. відкрили молекулярний канал, який відповідає за рух води крізь клітинні мембрани. Насьогодні багато наукових груп по всьому світу займаються дослідженням властивостей АП — нанорозмірних водних каналів, їх функцій, фізіології та патофізіології, а також розробкою медикаментів для лікування каналопатій та інших пов'язаних з транспортом води. Створюються штучні біоміметичні наноструктури, розробляються новітні підходи квантової хімії та квантової фармакології для проведення досліджень у цьому напрямку. Головною подією в історії вивчення аквапоринів стало вручення Пітеру Егру у 2003 році Нобелівської премії з хімії, що підтвердило важливість проблеми на сучасному етапі розвитку наукової думки.

**Відкриття аквапоринів — водних каналів плазматичної мембрани.** Після відкриття плазматичної мембрани в 1920-х роках вчених світу зацікавила проблема транспорту води через цю структуру. Багато років вважалося, що біологічні мембрани мають високу проникність для води, тому не ставилося мети проведення спеціальних дослідів зі встановлення існування водних каналів. Згодом фізіологічні дослідження 1960-1980 років, проведені на еритроцитах і збірних трубочках нирок, показали, що

деякі мембрани є проникливішими для води, ніж інші. Цей факт не можливо пояснити лише законами дифузії. Отже, у клітині мали існувати певні структури, які відповідають за проникність біомембрани для води [419].

Уперше водний канал був виявлений при ізолюванні резус-фактору з еритроцитів наприкінці 80-х років ХХ сторіччя. Серед отриманих речовин віднайдений протеїн масою 28 кДа, що виявився мембранним каналом і мав багато спільного з основним внутрішнім білком волокон кристалика (МІР) — канальною структурою з невідомою на той момент функцією. В 1992 році Пітером Егром і колегами був проведений дослід, в якому в яйцеклітині шпорцевої жаби *Xenopus laevis* ін'єкційно вводили РНК цього каналоутворюючого інтегрального протеїну (СНІР28). За результатами дослідження зроблено висновок про те, що цей біологічний канал відповідає за транспортування води в мембрані. Яйцеклітини з СНІР28 мали підвищену осмотичну проникність для води у порівнянні з контрольними. Цей ефект зворотно інгібувався ртуттю, ділянкою зв'язування з якою виявилася амінокислота цистеїн-189. Згодом, після відкриття ще кількох подібних протеїнів, була запропонована назва «аквапорини», а СНІР28 перейменували в АП-1 [344].

**Структура й функція аквапоринів, принципи селективного транспорту води.** Хоча орієнтовно з іонними каналами аквапорини й мають простішу будову, остання є оптимальною для здійснення важливої біологічної функції — транспорту води. Шляхом складання тривимірних карт із використанням криоелектронної мікроскопії встановлено те, що АП мають будову «пісчаного годинника». У структурі водних каналів виділяють шість  $\alpha$ -спіральных трансмембранних ділянок, які позначають цифрами I-VI, та п'ять сполучних петель, відповідно — А-Е. Кінцеві карбоксильні аміногрупи протеїну розташовані у внутрішньоклітинному середовищі. Петлі В та Е містять ділянки аспарагін-пролін-аланіну (NPA послідовність) — характерні елементи аквапоринів, які зустрічаються посередині ліпідного бішару. У мембрані аквапорини присутні у вигляді гомотетрамерів, кожна субодиниця функціонально повноцінна та містить водний канал, діаметр якого в найвужчому місці становить 0,28 нм, що дещо більше, ніж діаметр молекули води. Між мономерами існує центральна пора, біологічна функція якої досі достеменно не встановлена [324, 425]. Існують дані, що ця деталь АП-1 здатна проводити іони калію, цезію та натрію, які є цГМФ-залежним процесом [446].

Для аквапорину 4 характерна ще складніша структура — тетрамери формують супрамолекулярні квадратні масиви (ортогональні масиви частинок), стабілізовані N-термінальними взаємодіями між тетраметрами із залученням специфічних функціональних груп [209].

Багато тваринних АП, включаючи АП-1, АП-2, АП-4, АП-5 та АП-8, функціонують як двосторонні водно-селективні транспортери. Клітини з аквапоринами у плазматичній мембрані мають у 5-50 разів більшу осмотичну водну проникність, ніж клітини без водних каналів [421]. Через те, що транспорт води у вигляді потоку товщиною в одну молекулу через поодинокий канал є недостатнім для здійснення водного обміну, водних каналів має бути у мембрані багато. Так, клітини зазвичай мають декілька тисяч аквапоринів на  $\mu\text{m}^2$  мембрани, порівняно з десятьма чи менше іонними каналами на  $\mu\text{m}^2$  [419]. Кожен канал здатен проводити до  $10^9$  молекул води за секунду [158].

Важливою характеристикою АП є селективність, що обумовлена молекулярною будовою. Одна зі стінок каналу містить атоми кисню карбонільних груп, які утворюють водневі зв'язки з молекулами води, забезпечуючи рух останньої, тоді як інша стінка вкрита гідрофобними амінокислотами й не здатна до такої взаємодії. Водневі зв'язки допомагають вишикувати воду в потік товщиною в одну молекулу та орієнтувати ці молекули під чітко визначеним кутом. Канал аквапорину надзвичайно вузький для проходження гідратованих іонів, а дегідратація останніх є енергетично невидною, оскільки гідрофобна стінка пори не здатна компенсувати втрату води дегідратованим іоном. Цей принцип будови пояснює, чому АП не пропускають іони калію, кальцію, натрію, хлору [158].

Водні канали мають бути також непроникними для протонів, адже градієнт останніх використовується біологічним наномотором, АТФазою клітин, для генерування енергії. У воді протони існують у вигляді іонів гідроксонію  $\text{H}_3\text{O}^+$  і переміщуються з великою швидкістю за допомогою механізму Гротгуса, що полягає в транспорті заряджених частинок завдяки утворенню та розриву водневих зв'язків між сусідніми молекулами води. В аквапорині цей транспорт не є можливим, оскільки канал містить дві NPA-послідовності, два позитивно заряджені атоми аспарагіну яких відіграють ключову роль у блокуванні потоку протонів [210]. Електростатичне поле навколо NPA-послідовностей забезпечує чітку орієнтацію молекул води, тоді як аспарагіни зв'язуються з атомом кисню центральної молекули води в каналі і, таким чином, унеможливають участь кисню у формуванні водневих зв'язків, а, отже, — й у транспорті протонів. Ланцюжок руху протонів, створений за механізмом Гротгуса, переривається. Згідно з іншими дослідженнями, протони не здатні потрапляти в аквапорин завдяки позитивно зарядженому електростатичному полю каналів та його відштовхуючій дії на маленькі позитивно заряджені частинки [210].

Розглянутий вище електростатичний фактор поєднується зі стеричним фактором, які разом забезпечують селективність аквапоринів. Просторовою перешкодою для проходження молекул великого розміру є найвужча частина пори — ароматично-аргінінова ділянка, селективний фільтр, утворений чотирма амінокислотами та розташований біля зовнішньоклітинного закінчення каналу. У цьому місці діаметр каналу становить 2,8 Å для АП і 3,4 Å — для аквагліцеропоринів [425].

За результатами моделювання із використанням молекулярної моделі встановлено, що вода проходить через канал кожного мономеру АП у вигляді неперервного потоку товщиною в одну молекулу, селективність транспорту при цьому забезпечується електростатичним і стеричним факторами [269].

Структурні зміни в деяких аквапоринах можуть призводити до відкриття чи закриття каналу. Це так званий ворітний механізм, чи «гейтинг». Для водних каналів людини досі не встановлена структурна ділянка, яка відповідала б за ворітний механізм [408]. Відомо, що в бактеріальному аквапорині AqpZ відкриття/закриття каналу регулюється змінами конформації групи R189, яка є послідовністю амінокислот аспарагіну, проліну, аланіну та аргініну [440]. Існують дані про те, що функціонування АП людини регулюється за механізмом міграції — транспортування водних каналів з внутрішньоклітинних везикул у плазматичну мембрану. Це забезпечує швидку відповідь на зміни в біологічному середовищі [344].

**Типи аквапоринів в організмі людини.** На сьогодні відомо про існування в організмі людини тринадцяти типів аквапоринів. Водні канали поділяються на три підгрупи: звичайні (АП-0, АП-1, АП-2, АП-4, АП-5, АП-6, АП-8), які транспортують переважно воду, аквагліцеропорини (АП-3, АП-7, АП-9, АП-10), що переносять воду й гліцерин, та супераквапорини (АП-11, АП-12), транспортні функції яких ще не достатньо вивчені [344] (табл. 1).

Кожен з АП має структурні та функціональні особливості, відіграє унікальну фізіологічну роль. Так, АП-0, чи основний внутрішній білок волокон кристалика, поряд із транспортуванням води бере участь у міжклітинній адгезії. Люди з мутаціями АП-0 страждають від катаракти [179].

Протеїн АП-1 на сьогодні є найвивченішим, це модельний аквапорин для проведення наукових досліджень. Точний механізм гейтингу для нього не відомий, але встановлено, що зміна осмотичних властивостей середовища може спричинити зворотну зміну локалізації АП-1 (процес, залежний від протеїнкінази С), який дозволяє зробити припущення про регуляцію функціонування цієї структури за допомогою процесу міграції [207]. У людей і дослідних мишей із недостатністю АП-1 спостеріга-

ються порушення концентраційної функції нирок, адже цей водний канал відповідає за реабсорбцію води в проксимальних канальцях нефрону та низхідній частині петлі Генле.

Таблиця 1

**Різноманітність типів аквапоринів людини із вказанням їх локалізації в організмі та транспортюваних речовин [191, 193, 289]**

| Тип АП | Транспортована речовина                          | Переважає локалізація в організмі   |
|--------|--|---|
| АП-0   | Вода   | Кришталік   |
| АП-1   | Вода   | Еритроцити, нирки, легені, головний мозок, око, ендотелій, бронхи             |
| АП-2   | Вода   | Нирки   |
| АП-3   | Вода, гліцерин, сечовина                         | Шкіра, нирки, легені, око, тонкий кишечник, ободова кишка                     |
| АП-4   | Вода   | Головний і спинний мозок, нирки, легені, м'язи, шлунок                        |
| АП-5   | Вода   | Слинні, слізні та потові залози, легені, око                                  |
| АП-6   | Вода, аніони                                     | Нирки   |
| АП-7   | Вода, гліцерин, сечовина, арсеніт                | Жирова тканина, нирки, сім'яники  |
| АП-8   | Вода   | Нирки, печінка, підшлункова залоза, тонкий кишечник, сім'яники, ободова кишка |
| АП-9   | Вода, гліцерин, сечовина, малі молекули, арсеніт | Печінка, лейкоцити, головний мозок, сім'яники                                 |
| АП-10  | Вода, гліцерин, сечовина                         | Тонкий кишечник   |
| АП-11  | ?  | Головний мозок, печінка, нирки  |
| АП-12  | ?  | Підшлункова залоза  |

АП-1 приймає участь в ангиогенезі, загоюванні ран, регенерації органів і канцерогенезі [377]. Відомо, що аквапорин 1 присутній в мікросудинах пухлин, а в мишей із відсутністю експресії цього водного каналу зменшуються темпи росту та васкуляризації імплантованих пухлин. Клітини ендотелію аорти мишей без АП-1 у відповідь на хемотаксичний стимул мігрують повільніше, ніж у здорових тварин. Також відомо й те, що міграція клітин, які в нормі не мають аквапоринів, зростає при трансфекції в них генетичного матеріалу, який кодує водні канали. Подальші спостереження, серед яких накопичення АП у ділянці переднього кінця мігруючої клітини та посилена рухова активність ламелоподій у клітинах з водними каналами, дозволили зробити припущення про існування аквапорин-залежного механізму міграції [325, 347].



Запропонована теорія, згідно з якою локальний рух іонів у внутрішньоклітинне середовище підвищує цитоплазматичну осмолярність у передньому кінці мігруючої клітини, наслідком чого є стимулювання надходження води всередину через плазматичну мембрану, а отже — просування клітини в напрямку хемотаксичного руху, чому також сприяє деполімеризація актину. Ця теорія підтверджується даними, згідно з якими характер міграції може змінюватися під впливом варіацій позаклітинної осмолярності й трансцелюлярних осмотичних градієнтів. Надходження води спричинює розтягнення прилеглих ділянок плазматичної мембрани завдяки підвищеному гідростатичному тиску, що супроводжується реполімеризацією актину з метою стабілізації вип'ячування клітинної мембрани [377].

Аквапорин-залежна міграція клітин є розповсюдженим явищем, що пояснює інтенсивність процесів ангиогенезу, розростання злоякісної тканини, загоювання ран і хемотаксису імунних клітин. Експресія водних каналів у клітинах пухлини підвищує здатність останніх до проходження крізь стінки кровоносних судин та інвазії в прилеглі тканини [268], що підтверджується високим рівнем експресії АП у багатьох типах пухлин та кореляцією між експресією водних каналів і ступенем злоякісності пухлини [420].

Установлено й те, що миші без АП-1 легше переносять набряк легень [344]. З огляду на цей факт цікавим є вивчення ролі АП у функціонуванні дихальної системи. АП-1 присутній в ендотелії капілярів і фібробластах під базальною мембраною бронхів. Крім АП-1 у легенях міститься також АП-4 (базолатеральні мембрани клітин вільчастого епітелію) та АП-3 (базальні клітини) [155].

Структурний ген АП-1 колокалізований на сьомій хромосомі з антигеном Колтона (С<sub>о</sub>), що характеризує відповідну групу крові. В індивідів із відсутністю С<sub>о</sub> (С<sub>о</sub>-негативні) спостерігаються мутації гену, що кодує АП-1. За допомогою високороздільної комп'ютерної томографії King et al. проведено дослідження з проникності легеневих капілярів для води до та після внутрішньовенного введення фізіологічного розчину [289].

АП-2, відкритий невдовзі після АП-1, локалізується в збірних трубочках нирок, тому й отримав відповідну назву «водний канал збірних трубочок» (WCH-CD). АП-2 — перший аквапорин, для якого встановлена зміна клітинної локалізації у відповідь на стимул. Міграція АП-2 — один з найвивченіших механізмів регуляції функціонування аквапоринів. Процес починається зі зв'язування вазопресину з V<sub>2</sub>-рецепторами в базолатеральних мембранах збірних трубочок. Унаслідок цього активується аденілатциклаза, підвищується рівень внутрішньоклітинного цАМФ, активується протеїнкіназа А, яка діє на внутрішньоклітинні везикули з АП-2, фосфо-

рилюючи серин-256 біля карбоксильного кінця аквапорину. Модифікований АП-2 мігрує в апікальну мембрану, де й підвищує проникність збірної трубочки та, відповідно, посилює реабсорбцію первинної сечі [341, 344]. Коли рівень вазопресину знижується, АП-2 підлягає ендоцитозу, а проникність мембрани повертається до початкового стану. Мутація АП-2 викликає нефрогенний нецукровий діабет, що полягає у порушенні реабсорбції первинної сечі, призводить до поліурії, полідипсії та зневоднення організму [213, 282]. З огляду на відомі дані щодо функціонування аквапоринів у каналцях нирок, можна зробити висновок про важливість цих молекулярних структур. Адже водні канали попереджують зневоднення організму шляхом реабсорбції 99% води з первинної сечі, у той самий час захищаючи організм від ацидозу шляхом секреції та запобігання реабсорбції протонів [156].

АП-3 вперше віднайдений у базолатеральній мембрані збірної трубочки нирки, отримав назву внутрішнього гліцеринового протеїну (GLIP) завдяки здатності транспортувати гліцерин та сечовину. Цей АП також локалізується в кератиноцитах базального шару епідермісу [320]. Вчені світу зацікавлені в проведенні подальших досліджень зі встановлення ролі недостатності АП-3 в розвитку захворювань шкіри [256].

АП-4 вперше клонований із легенів і головного мозку щурів — це «нечутливий до ртуті водний канал» (MIBC), який не піддається інгібуванню ртуттю. На сьогодні відомі дві ізоформи цього аквапорину в організмі людини. Роль АП-4 — контролювання водного балансу в центральній нервовій системі. Для головного мозку людини надзвичайно важливим є підтримка гомеостазу води, адже кістки черепа не дозволяють мозковій тканині збільшуватися в обсязі без ризику розвитку тяжкої патології. Встановлено, що дефіцит АП-4 в клітинах центральної нервової системи мишей попереджує розвиток гіпонатріємічного набрякання тканин. Тому тварини з відсутністю АП-4 мають вищий шанс виживання після гіпонатріємічного набряку мозку [191]. Ці факти дозволяють зробити припущення про те, що інгібітор експресії АП-4 може бути ефективним при лікуванні набряку мозку [346].

Цікавим є той факт, що при вазогенному набряку мозку, коли спостерігається підвищення проникності ГЕБ, АП-4, навпаки, сприяє виходу надлишкової рідини з мозкової тканини, тому дефіцит аквапорину в цій ситуації буде небажаним, важкість перебігу захворювання посилюватиметься [183].

Аквапорин-4 відіграє головну роль у регуляції фізіологічних процесів обміну води в центральному головному мозку, а також залучений

до патогенезу неврологічних розладів. Фізіологічна й патофізіологічна роль цього АП доведена в експериментах на тваринах із модельованою черепно-мозковою травмою. За рахунок функціонування АП-4 в умовах цитотоксичного й вазогенного набряку при травмі динамічно змінюється осмотичний градієнт між кров'ю, міжклітинним простором і цитозолем. Автори дійшли висновку, що за умов цитотоксичного й вазогенного набряку АП-4 відіграє роль у реалізації опосередкованого кліренсу води [267].

АП-5, поряд із АП-1 та АП-4, — аквапорин з добре вивченою структурою [261, 264], у людини віднайдений в апікальній мембрані слинних залоз, але в пацієнтів із синдромом Сьогрена локалізований на базальних мембранах, що призводить до розвитку дефектів міграції АП-5. Він характеризується впливом на атрофію слізних, слинних і потових залоз з розвитком сухості очей, рота, носоглотки, піхви та шкіри. Наукові дані дозволяють зробити припущення про подібність фізіологічних і біохімічних механізмів регуляції функціонування АП-2 та АП-5 [298, 411].

Для АП-6 характерною ознакою є низька проникність для води зі ртуттю, на відміну від інших аквапоринів, для яких, зазвичай, ртуть є інгібітором. Також відомо й те, що АП-6 транспортує аніони. Хоча цей аквапорин і розташований у нирках, він імовірно за все не бере участі в реабсорбції води, а контролює кислотно-лужну рівновагу [443].

АП-7, вперше клонований із сім'яників щурів, здатен транспортувати гліцерин. У людини вперше виявлений у жировій тканині, тому отримав назву «адипозний АП». Роль цієї структури — постачати гліцерин для глюконеогенезу [329]. Дорослі миші без АП-7 характеризуються значним збільшенням маси тіла, що свідчить про роль патологій цього АП у розвитку ожиріння. Біохімічні дослідження показали, що адипозна гіпертрофія в цьому випадку є наслідком зменшення проникності плазматичних мембран для гліцерину. Останнє призводить до накопичення і цієї сполуки, і триацилгліцеролів у клітинах. Таким чином, проникність АП для гліцерину може розглядатися як новий регулятор розмірів таких клітин і важливий чинник розвитку ожиріння, а зміна експресії чи функції АП-7 може призвести до змін у жировій масі тіла [419]. Цікавим також є факт, що дріжджові клітини, які продукують АП-7 і АП-9, як виявилось, здатні транспортувати сполуки миш'яку [323]. Водний канал АП-9 стимулює захват клітинами печінки гліцерину [330] та приймає участь у метаболізмі глюкози у головному мозку [171].

АП-10, АП-11 та АП-12 є нещодавно відкритими представниками родини аквапоринів, про них накопичено ще дуже мало інформації. Відомо

лишень те, що в мишей із відсутністю АП-11 може розвиватися полікістоз нирок, але точний зв'язок між недостатністю аквапорину й патологією досі не встановлений [274].

**Розповсюдженість аквапоринів у живому світі.** Протеїни родини АП є майже на всіх рівнях організації живої матерії, включаючи архебактерії, бактерії, гриби, рослини й тварин. Тривимірні просторові структури АП-1 і бактеріального аквагліцеропорину GlpF дуже подібні, хоча за амінокислотним складом ці водні канали співпадають лише на 30%. Протягом 2-3 мільярдів років еволюції структура АП вдосконалювалася, при цьому основні функціональні характеристики зберігалися [302].

На сьогодні віднайдено багато бактерій із поодинокими АП і аквагліцеропоринами, фізіологічна роль яких інтенсивно досліджується. Так, із моменту відкриття водного каналу для *Escherichia coli* — AqpZ — став зрозумілішим механізм адаптації мікроорганізмів до змін осмолярності середовища. AqpZ-подібні протеїни також відіграють роль у вірулентності деяких патогенних мікроорганізмів. Крім цього існує думка про те, що АП, можливо, необхідні бактеріям для формування й проростання спор. Водні канали також віднайдені в архебактерій (AqpM), де виконують функцію транспорту сірководню [154].

Відомо й те, що геном грибів *Saccharomyces cerevisiae* містить два гени аквапоринів, відповідно, AQY1 та AQY2 [262]. Структурно-функціональний розподіл водних каналів на аквапорини та аквагліцеропорини віднайдено також у міксоміцетів роду *Dictyostelium*, та грибів роду *Candida* і *Ustilago*. Нещодавно доведене існування таких структур в одноклітинних організмів роду *Trypanosoma* та *Plasmodium* [450].

Спільне існування різних представників родини АП є характерним для багатоклітинних організмів, водні канали яких відрізняються за тканиною специфічністю й субклітинною локалізацією. Так, відомо сім аквапоринів, що наявні в комах. Шість із них транспортують воду. Виняток становить аквапорин ВІВ дрозозфіли, який не підвищує водну проникність клітин, а відповідає за неселективний транспорт одновалентних катіонів, що здійснюється центральною порою тетрамеру [394].

АП відіграють роль у розвитку ангідробіозу, чи засушування комах, що спостерігається при несприятливих умовах навколишнього середовища. Адже висушування та сприйнятливість низьких температур й заморожування вимагає виведення води з клітин для затримки метаболічних процесів і попередження ушкодження тканин кристалами льоду. Додаткова стійкість до заморожування потребує внутрішньоклітинного накопичення гліцерину, що забезпечується аквагліцеропоринами [394].

Аквапорини рослин різноманітніші за тваринні водні канали, що пояснюється важливістю точного контролю потоків води в тканинах рослин, а також різноманітністю функцій, яку відіграють ці протеїни в рослинах [277]. Рослинні АП приймають участь у таких фізіологічних процесах, як регуляція поглинання води кореневою системою, а також транспорт діоксиду вуглецю в листі під час фотосинтезу [154]. Водні канали рослин поділяються на чотири основні групи (підродини): внутрішні протеїни плазматичної мембрани (PIP), внутрішні протеїни тонопласту (TIP), NOD26-подібні внутрішні протеїни (NLM чи NIP) і малі базові внутрішні протеїни (SIP) [302].

Перші АП, ідентифіковані в рослинах, належали до підродини NIP. Вважається, що ці структури відіграють роль транспортерів гліцерину. Також через аквапорини NIP здійснюється обмін метаболітами між рослиною та симбіотичними організмами. Підродина PIP поділена на дві групи, PIP1 та PIP2 відповідно, що відрізняються одна від іншої довжиною кінцевих карбоксильних та аміно ділянок. Аквапорини підродин PIP та TIP відповідають за внутрішньоклітинний водний баланс та міжклітинний потік води. Серед усіх підродин найбільшою кількістю ізоформ представлені SIP аквапорини. Функція водних каналів SIP, віднайдених у мембранах ендоплазматичного ретикулу рослин, досі не встановлена [302].

**Аквапоринопатії та їх фармакологічна корекція.** У людини мутації аквапоринів, що мають клінічне значення, зустрічаються відносно рідко. Але такі випадки все ж трапляються. Наприклад, як відмічено вище, мутація АП-2 призводить до розвитку нецукрового діабету. Ця патологія реєструється в одному випадку на 20 мільйонів народжених [182].

Нині ведеться також пошук інгібіторів водних каналів пухлинних клітин, що уповільнюватимуть інвазію пухлин та ангиогенез, таким чином виступаючи додатковим елементом хіміотерапії. Також передбачається, що шляхом стимулювання експресії АП-7 стане ефективнішою терапія ожиріння, посилення функціонування АП-5 допоможе при дисфункції слинних залоз [419].

Досліди на мишах показали, що перспективною може стати терапія інгібіторами АП (які проявили, зокрема, кращий діуретичний ефект, ніж відомі сечогінні препарати) вираженої серцевої недостатності. Інгібітори АП-4, можливо, виявлятимуть нейропротекторний ефект при цитотоксичному набряку мозку, а отже, новітні препарати цих АП будуть рекомендовані для покращення стану хворого після травм головного мозку та інсультів, зменшуватимуть смертність від менінгіту [419].

Таблиця 2

### Фізіологічна роль різних типів аквапоринів та значення водних каналів для медицини

| Тип АП | Фізіологічна роль   | Значення для медицини  |
|--------|---|--|
| Ап-0   | Регулювання процесів міжклітинної адгезії   | Недостатність — розвиток катаракти   |
| Ап-1   | Стимулювання реабсорбції води в різних ділянках нефронів  | Недостатність — порушення концентраційної функції нирок  |
|        | Стимулювання процесів ангіогенезу, загоювання ран, регенерації органів  | Недостатність — інгібування репаративних процесів організму  |
|        | Посилення канцерогенезу (підвищення здатності пухлинних клітин до інвазії)  | Підвищення ступеня злоякісності пухлин   |
|        | Підвищення проникності легневих капілярів для полегшення абсорбції перинатальної рідини легенями (у новонароджених) | Гіперпродукція — ризик розвитку набряку легенів (у дорослих)   |
| Ап-2   | Стимулювання реабсорбції води у збірних трубочках нирок   | Недостатність — нефрогенний нецукровий діабет  |
| Ап-3   | Забезпечення транспорту гліцерину в епідермісі  | Недостатність — зменшення еластичності шкіри, її сухість, затримка загоєння ран  |
| Ап-4   | Контролювання водного балансу в центральній нервовій системі  | Недостатність — погіршення перебігу вазогенного набряку мозку. Гіперпродукція — погіршення перебігу гіпонатріємічного набряку мозку.<br>Антитіл до АП-4 — хвороба Девика |
| Ап-5   | Регулювання функціонування слізних, слинних і потових залоз   | Недостатність — синдром Сьогрена   |
| Ап-6   | Контролювання кислотно-лужної рівноваги   | Недостатність чи гіперпродукція — порушення кислотно-лужного балансу   |
| Ап-7   | Транспорт гліцерину для здійснення глюконеогенезу   | Недостатність — розвиток ожиріння  |

Нині не існує селективних блокаторів АП-4, але відомо, що буметанід (петлевий діуретик короткої дії) здатен знижувати експресію цього АП, паралельно інгібуючи натрій-хлор-калієвий ко-транспортер висхідної ділянки петлі Генле. Результати деяких досліджень показали інгібування водних каналів блокаторами карбоангідрази ацетазоламідом (діакарб) та метазоламідом, а також солями тетраетиламонію та протиепілептичним препаратом вальпроєвою кислотою. Але ці результати є спірними

й спростовуються деякими авторами. Відомо, що еритропоетин здатен опосередковано зменшувати проникність АП-4 через активацію метаболічних глутаматних рецепторів [170].

Аналіз *in silico* з використанням квантово-фармакологічних методів довів три можливих ділянки зв'язування майбутніх лікарських засобів з АП-4. Одна розташована позаклітинно, а дві інші — внутрішньоклітинно [445].

Нещодавно за допомогою комбінації методів хімічного синтезу, біологічних експериментів та *in silico* моделювання розроблений новітній арилсульфонамід АqВ013, антагоніст АП-1 та АП-4. Основою для створення дослідного препарату став буметанід, який має протекторний вплив на клітини при набряку мозку в мишей при дозуванні, що перевищувало необхідне для діуретичної активності. Комплексні дослідження АqВ013 *in vitro* та *in vivo* тривають, їх мета — проведення оцінки ефектів даної сполуки на клітинні та системні патофізіологічні моделі [445]. Отже, існує багато потенційних можливостей застосування накопичених знань щодо структури та функціонування АП у клінічній практиці, а фізіологічна роль та значення різних типів водних каналів для медицини можна узагальнити у вигляді таблиці (табл. 2).

**Аквапориноподібні біоміметичні наноструктури.** Природні білкові молекули, такі як аквапорини, характеризуються складністю структури. Відтворення й моделювання цих об'єктів — надзвичайно складна задача для науковців. Тому виникла потреба у створенні штучних аналогів біологічних структур. У світі опубліковано багато наукових праць з описом загальних правил розроблення молекулярних машин, чи наномашин, подібних до створених природою. Беззаперечним залишається той факт, що дизайн і використання наноструктурованих систем потребують глибокого розуміння фізико-хімічних та біологічних законів, термодинаміки малих систем. Це питання надзвичайно складне, його не можна розглядати з точки зору однієї дисципліни, тут потрібен міждисциплінарний, системний підхід [140].

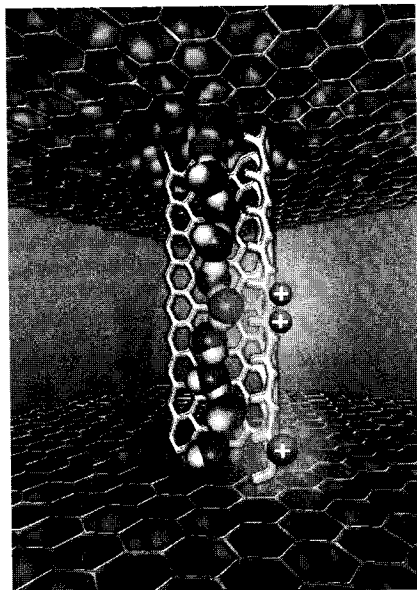
Усвідомлюючи це, вчені дійшли висновку про необхідність створення нової дисципліни — нанобіології, що характеризується поєднанням знань з фізики, матеріалознавства, органічної та неорганічної хімії синтетичних матеріалів, інженерії, біології тощо. Складовою нанобіології є біоміметика, в основі якої лежить концепція використання фундаментальних принципів природи для розробки та створення прикладних систем і сучасних технологічних засобів. Це новий перспективний науковий напрямок, в якому саме наноструктури відіграють провідну роль. Здатність відтворювати біологічні форми з нанорозмірною точністю знайде застосування

не тільки в проведенні фундаментальних досліджень (механізми функціонування АП), але й у тканинній інженерії, адресній доставці лікарських засобів, моделюванні та розробленні сенсорних та імунологічних систем, засобів візуалізації й діагностики [98, 142].

Біологічні водні канали є комплексними структурами, транспортні властивості яких досі не повністю зрозумілі. Ось чому вивчення водного транспорту в структурно менш складних та більше контрольованих штучних системах стає перспективною альтернативою, адже в цьому випадку умови й параметри можуть бути доволіно змінені шляхом вибору певного дослідного підходу чи теоретичного методу.

Експериментальні й теоретичні дослідження показали, що в якості біоміметичних аналогів АП можуть бути використані вуглецеві нанотрубки (ВН), що здатні з великою швидкістю транспортувати воду [280]. Це явище пояснюється не тільки структурою ВН (стабільність, пласка внутрішня поверхня, гідрофобність), але й специфічними властивостями води в обмеженому просторі порівняно з водою у стані *in bulk*. Важливість та унікальність цих властивостей, актуальність їх вивчення підтверджується фактом створення та розвитку нової науки — нанофлюїдики, що вивчає природу рідин у нанорозмірних структурах [184, 195]. Обмежена в просторі вода формує кластери, в яких молекули з'єднані водневими зв'язками. Встановлено, що транспорт води через ВН може залежати від багатьох факторів, таких як довжина й діаметр каналу, а також температура, тиск і зовнішні електромагнітні поля [399]. У нанотрубках швидкість перетікання води, за деякими дослідженнями, становить 5,8 молекул за наносекунду, що відповідає цьому параметру для природних АП [342].

У субнанометрових ВН спостеріга-



**Рис. 1.** Схематичне зображення біоміметичного аквапорину. Молекули води рухаються у вигляді потоку завтовшки в одну молекулу по ОШВНТ під дією трьох електричних зарядів, розташованих у стінці [178]



ється транспорт молекул води у вигляді неперервного ланцюжка товщиною в одну молекулу, як і в АП [293]. Завдяки поєднанню транспортних властивостей, стабільності та відносній простоті синтезу й використання, ВН можуть бути релевантною моделлю для теоретичних досліджень наноканалів. Більше того, передбачається, що такі біоміметичні АП будуть застосовуватися в новітніх пристроях і продуктах нанофлюїдики, серед яких молекулярні сита, знесолювальні машини для отримання прісної води, системи для адресної доставки ліків і біосенсори [399].

Отже, ВН можуть слугувати найвдалішим прототипом АП, завдяки їх простій структурі, стабільності та малому розміру, а також можливості дослідження процесів у таких наноструктурах за допомогою методів молекулярної динаміки. У досліджах Hummer G. et al. (2001) зазначено, що наповнення та звільнення від вмісту ВН відбувається спонтанно завдяки спрямованому в єдиний напрямок руху ланцюга молекул води. Транспорт води спостерігається як результат міцної мережі водневих зв'язків всередині трубки. Між ВН і водним ланцюгом зареєстровані сили Ван-дер-Ваальса, але енергія взаємодії виявилася дуже низькою (4 ккал/моль), що свідчить про малий опір руху води через наноструктуру [271].

Zhu F. та Schulten K. синтезували одношарові ВН (ОШВН) і надали їхнім атомам заряди, подібні до таких у біоканалах, чим було встановлено те, що біполярна орієнтація молекул води, зареєстрована у аквапоринах, може бути відтворена в ОШВНТ. Вони також показали й те, що в таких нанотрубках блокується транспорт протонів. Дослідження з використанням молекулярної динаміки й теоретичні розрахунки підтвердили можливість транспорту води одним неперервним потоком товщиною в одну молекулу у цих ОШВНТ. При цьому швидкість переміщення рідини в наноструктурах наближалася до природних АП. Більше того, орієнтація водного ланцюга біля пласких гідрофобних стінок сприяла претіканню без тертя. З огляду на вищезазначене, ОШВНТ можуть стати новим біоміметичним пристроєм для імітації та дослідження природних водних каналів. Хімічно модифіковані ВН знайдуть застосування у вивченні закономірностей орієнтації води та роботи селективних механізмів в АП [453].

Учені Gong X. et al. (2007) розробили біоміметичний АП — ОШВНТ, в якому молекули води транспортувалися одна за одною в ряд. Дослідники так розташували електричні заряди всередині нанотрубки, щоб уможливити обертання диполу молекули води для її плавного та узгодженого транспорту через наноканал. Три позитивні заряди були асиметрично розміщені у вертикальній нанотрубці, два величиною 0,5e та один — 1e (e - заряд електрона). Електростатичні сили, з якими молекули води діяли

на заряди, становили 533, 313 та 300 пН. Такий біоміметичний аквапорин у майбутньому може знайти застосування в хімічному очищенні та знесоленні води, *in vivo* в діагностиці та доставці медикаментів [242].

Спочатку наноканали синтезували для вивчення теоретичних аспектів функціонування аналогічних природних структур. Але потім було винайдено багато практичних застосувань, серед яких реєстрація та передача молекул і сигналів усередину клітини. Розробляються біоміметичні наноканали, які, можливо, віднайдуть застосування в лікуванні захворювань різних систем організму. Більше того, розроблення проходять синтетичні нанотрубки, здатні діяти на певні типи клітин, вбудовуючись у мембрани [357]. Застосування біоміметичних АП у практичній медицині — лише питання часу.

Аквапорини є молекулярними каналами, необхідними для транспортування  $H_2O$ ,  $CO_2$  та інших малих субстратів через мембрани. Завдяки цій функції АП можуть модулювати поглинання та засвоєння рослинами  $CO_2$ , а також регулювати багато інших фізіологічних процесів у живих організмах. Для реалізації фізіологічних функцій АП можуть вступати у взаємодію з кіназами та іншими білками [276].

Вода — головний компонент усіх живих клітин, тому регуляція водного гомеостазу в біологічних системах є надзвичайно важливою фізіологічною функцією. Механізм, за яким вода проходить крізь біомембрани, був предметом суперечок до відкриття водних каналів — аквапоринів, які є трансмембранними протеїнами, що забезпечують селективний транспорт води та деяких інших малих молекул за осмотичним градієнтом. АП зазвичай формують тетрамери з водним каналом у кожному з мономерів. Вода тут має кластерну структуру та унікальні властивості, що є об'єктом дослідження нанофлюїдики. Молекулярна структура АП забезпечує існування комплексного селективного механізму, що не дозволяє проходити через водний канал катіонам металів і протонам.

Аквапорини є майже на всіх рівнях організації живої матерії, від археобактерій до тварин та організму людини. У ссавців водні канали приймають участь у багатьох фізіологічних процесах, впливають на різні аспекти функціонування головного мозку, ока, легенів, нирок, печінки, слинних, слізних та потових залоз тощо. Недостатність водних каналів є причиною розвитку та прогресування патологій, серед яких дисфункції нирок, втрата зору, набряк мозку та легенів, порушення загоєння ран, ожиріння та канцерогенез. Серед відомих аквапоринопатій — синдром Сьогрена, хвороба Девика та нецукровий діабет.

Від часів описання АП-1 Пітером Егром і співробітниками накопичено багато даних про важливість водних каналів для фізіології. Відкриті біоло-

гічні функції водних каналів, принципи їх участі в осморегуляції та метаболізмі. Дослідження в цьому напрямку продовжуються. У майбутньому, можливо, будуть віднайдені нові функції АП, що допоможе повною мірою реалізувати потенціал водних каналів у медицині та фармакології.

Хвороба Альцгеймера є прогресуючим нейродегенеративним захворюванням, яке характеризується втратою пам'яті та порушенням когнітивної функції ЦНС. АП-4, наявний в астроцитах, є основним каналом транспорту води в клітинах ЦНС. Цей білок відіграє важливу роль у водному та іонному гомеостазі як у нормі, так і при різних патологіях мозку. Дефіцит АП-4 погіршує навчання й пам'ять, що може бути пов'язано з експресією переносника глутамату а-1 (ГЛТ-1) у ЦНС, тобто від експресії АП-4 та ГЛТ-1 у тканинах головного мозку залежить патогенез хвороби Альцгеймера [310].

Нині вже створюються біоміметичні наноструктури, що імітують властивості й молекулярну будову АП. Так, розроблені вуглецеві нанотрубки, які здатні високоефективно транспортувати воду та одночасно забезпечувати селективність, блокуючи проходження протонів і катіонів металів. Передбачається, що такі біоміметичні АП будуть застосовуватися у новітніх пристроях та продуктах нанофлюїдики, серед яких молекулярні сита, знесолювальні машини й системи адресної доставки ліків і біосенсиори.

Детальні дослідження з експресії генів водних каналів та їх регуляції призведе до глибшого розуміння залучення цих структур у патофізіологічні процеси. Досконале вивчення механізмів селективності аквапоринів, а також розробка біоміметичних водних каналів прискорить створення каналомодуючих лікарських засобів для застосування в медицині та фармакології.

## 2.5. Наноканали природних і синтетичних структур

*Наука відкриває тим, хто її вірно  
служить, грандіозні перспективи.  
Ф. Жоліо-Кюрі, лауреат Нобелівської премії,  
французький учений*

Біологічні іонні наноканали в змозі контролювати іонно-транспортні процеси саме тому, що їх наділено інтригуючими властивостями, такими як вибірковість, виправлення. Навчаючись від природи, вчені розробили перспективні системи одношарових наноканалів в якості твердих

тіл, в яких відбувається імітація біологічних іонно-транспортних властивостей. Ці наноканали мають багато вражаючих властивостей: потужний заряд поверхні, що робить їх здатними до вибіркової; можливість змінюватися, робити виправлення, а також регулювати реакційну хімічну внутрішню поверхню, надаючи їй бажаних властивостей. Зважаючи на ці характеристики, твердотільні одношарові наноканали були вивчені в якості зондів у різних додатках [357, 407].

Серед біологічних наноканалів аквапорини, які містяться в плазматичній мембрані, характеризуються 5-ти чи 10-ти кратним збільшенням проникності для води порівняно з іншими клітинами. АП належать до родини протеїнів мембранних каналів, що широко розповсюджені майже в усіх живих організмах. Ці протеїни утворюють вузьку пору довжиною приблизно 2,5 нм. Рух води а АП підпорядковується суворим електромагнітним законам [42, 426].

Грунтуючись на цих та інших унікальних характеристиках біологічних наноканалів, були синтезовані твердотільні одиночні наноканали з іонотранспортними властивостями, які нагадують їх біологічні аналоги. Потік води, іонів, фізіологічно активних речовин (альбумін, імуноглобуліни, амінокислоти, вітаміни, гормони, медіатори, лікарські засоби тощо) крізь біологічну мембрану є основним компонентом функціонування багатьох клітинних процесів. Відмічений процес підкоряється роботі природних механізмів високої точності. Проведенні дослідження із залученням досягнень з нанотехнологій спрямовані на максимально точне копіювання біологічних, фізіологічних, фізичних та хімічних властивостей природних наноканалів. Синтетичні нанопористі матеріали можуть використовуватись при створенні біосенсорів, у біологічному сортуванні матеріалів, адресному доставлянні лікарських засобів [140, 407].

Синтетичні наноканали та нанопори мають низку переваг перед природними. Це: легке модифікування, міцність, контрольована геометрична форма й розміри, підвищена стабільність при дії зовнішніх факторів, таких як температура, рН, іонна сила. Тому вчені розробляють нові методи з вивчення наноканалів із метою визначення властивостей протеїнів, імітуючи їх властивості, конформації та ідентифікації. Gao H.L. et al. розробили пористий анодований оксид алюмінію з рядами паралельних наноканалів, який може значно впливати на транспорт негативно зарядженого зонду фероціаніду завдяки електростатичній взаємодії між зондом і модифікованою внутрішньою поверхнею наноканалу. Отримані результати показують і те, що така електростатична взаємодія існує у великому діапазоні іонних сил від 1 до 100 мМ у 20 нм наноканалах, модифікова-

них протеїнами (гемоглобін, альбумін бичачої сироватки, кроляче анти-тіло). Максимальний потік зарядженого зонду крізь модифікований ряд наноканалів напряму пов'язаний з іонною силою, яка визначає товщину електричного подвійного шару, рН розчину, змінюючи заряд поверхні наноканалу. Змінюваний транспорт маси зондом, внаслідок змін рН, може бути використаний для вивчення властивостей іммобілізованих протеїнів у просторово обмежених умовах наноканалу, що призведе до визначення ізоелектричної точки протеїнів. Ефект просторового обмеження іммобілізованих протеїнів є у наноканалі [236].

Натепер досліджується вплив розміру наноканалів на транспорт молекул води з метою застосування у медицині, біології й техніці. Моделюються особливості транспорту молекул води через вуглецеві нанотрубки різних розмірів під різним тиском. Згідно з отриманими результатами спостерігався експонентний спад, який описує відношення потоку води і довжини ВН при різних значеннях тиску. Середній час переміщення окремих молекул води піддається описанню із використанням ступеневої залежності від довжини та шляхом порівняння їх із транспортом молекул «одна за іншою» (single-file transport) залежно від довжини ВН усередині наноканалів та їхнього діаметра [399].

Синтез симетричних та асиметричних модифікацій біоміметичних штучних функціональних наноканалів є новим напрям у біології, медицині, лікознавстві, а також у матеріалознавстві. Протягом мільйонів років у природі еволюціонували комплексні процеси функціонування живих організмів. Використання принципів природи при створенні нових засобів і нанотехнологій — актуальний напрямок у розробленні «розумних» матеріалів і систем. Наприклад, біологічні наноканали, що зазвичай представлені іонними каналами, відіграють дуже важливу роль у базових біохімічних й фізіологічних процесах клітини. Іонні канали, компоненти яких асиметрично розташовані між поверхнями мембрани, надихнули вчених на проведення широкого кола досліджень зі створення «розумних» наноканалів. Розроблення нових біоміметичних наноканалів включає використання різної їх форми, молекул, наноструктур, що відповідають живим системам [266].

**Наноканали синтетичних структур.** Серед синтетичних структур, які містять наноканали, розрізняють кілька видів.

**Карбонові нанотрубки** — циліндричні структури діаметром від одного до кількох десятків нанометрів, що складаються з однієї або кількох згорнутих у трубку гексагональних графітових площин (графенів) і закінчуються частіше напівсферичною голівкою. Структура КНТ — це сукупність атомів у вигляді трубок із порожниною всередині завдовжки до

100 нм і діаметром 1-2 нм. Трубочаста форма має три контактні поверхні: зовнішню, внутрішню та кінці трубок. Від часу їх відкриття КНТ привертають увагу завдяки одновимірній структурі та широкому спектру потенційного застосування в техніці, біології та медицині [190].

Дослідження останніх років показали, що КНТ є одними із основних матеріалів для вивчення властивостей синтетичних нанотрубок в неживих структурах. Стінки КНТ формують гідрофобні отвори із розмірами в біоканалах, сприяючи доставці лікарських засобів до патологічних процесів [318].

Різноманітні властивості КНТ і наявність у їх структурі наноканалів можуть сприяти створенню біоміметичних систем для точного та дозованого транспорту речовин через мембрани живих структур. Зменшення діаметру та модифікація поверхні нанопор таких КНТ сприяє покращанню їх функціональної активності. Згідно з отриманими даними Fornasiero F. et al., синтетичні мембрани з КНТ не пропускали більшість іонів, які були в розчині: 91% аніонів і 79% катіонів 1мМ розчину калію фероціаніду не проникали крізь такі наноструктури. Не проникали також 45% іонів хлору та 37% іонів калію 1мМ розчину калію хлориду. Відмічені властивості КНТ можуть застосовуватися для знесолення води, адресної доставки ліків та створення молекулярних сенсорів [228].

**Наноканали в полімерних матеріалах (НКПМ)** високочутливі до змін температури, рН, концентрації електролітів, проявляють здатність до змін. Полімерні нанопористі системи є перспективними при створенні біосенсорів, оскільки молекулярна будова НКПМ — проста, а полімери можуть бути прикріпленими до поверхні нанопори [434].

**Фоточутливі полімерні матеріали.** Речовину спіропірану вбудовували у внутрішню поверхню скляної нанопори для створення фотон-залежного нанометрового каналу з метою транспорту через нього різноманітних молекул. Спіропіран-модифікована нанопора функціонує як фотонний перемикач, в якому невелика кількість фотонів, що поглинена спіропіраном, контролює відкривання та закривання наноканалу. Полігідрогель, вбудований у внутрішню стінку вкритих золотом нанопор у мембранах із рядами нанокапілярів, здатен контролювати діаметр пор під впливом струму. Такі гідрогелеві плівки в майбутньому будуть використовуватися як потенціал-залежні біонаноканали [326].

**Наноканали твердофазних систем.** Дослідження з нанотехнологій обумовлюють розроблення біоміметичних, біофункціоналізованих синтетичних наноканалів із властивостями, подібними до біологічних систем. Такі синтетичні чи напівсинтетичні пристрої твердофазних систем

мають переваги перед природними структурами: міцність, стабільність, контроль геометрії, можливість модифікації, змінювана поверхня, а також можливість перемикатися. Остання властивість зумовлена тим, що інтегровані у пористі системи функціональні молекули є чутливими до змін рН, освітленості, температури та іонної сили розчину. З цими перевагами штучні нанопори є приладами для аналізу та сортування біомолекул із високою швидкістю, зокрема, протеїнами, ДНК [216].

**Пептидні наноканали** — новий перспективний напрямок у нанотехнологіях. Пептиди є класом біополімерів із конкретно визначеною вторинною структурою. Натепер тривимірні трубокподібні пористі структури молекулярних фільтрів вже використовуються у промисловості [237]. Такі структури складають новий клас синтетичних протеїнових наноприладів, які мають особливі морфологічні та функціональні характеристики. Пептидні нанотрубки утворюються завдяки нековалентним процесам, в яких циклічні пептиди швидко самозбираються та організують надзвичайно довгі високоорганізовані тривимірні структури під дією хімічних речовин. Фізичні, хімічні та морфологічні властивості пептидних наноканалів можуть бути змінені простою заміною бокових ланцюгів амінокислот і розміру кільця молекул пептидних мономерів. Гнучкість, що є унікальною особливістю цього класу концентричних структур, уможливила використання пептидних нанотрубок при створенні біоміметичних трансмембранних іонних каналів і пор. Надзвичайно проста природа самозбірних пептидних трубок поєднується з їх стійкістю та стабільністю, які забезпечуються різними нековалентними взаємодіями у молекулі полімеру.

Ентальпійні сітки водневих зв'язків стабілізуються ентропічними гідрофобними взаємодіями, тому у водних розчинах вода не може розірвати водневі зв'язки між протеїнами та зруйнувати само збірну структуру. Більше того, низька розчинність пептидних субодиниць навіть в органічних розчинниках із високою полярністю попереджає розрив гідрофобних зв'язків, які є основоположними в підтримці стабільності трубок [379].

Штучні наноканали розроблені із використанням конічних золотих нанотрубок із перемикачем у вигляді одноланцюгових молекул ДНК, приєднаних до стінки нанотрубки. Поток іонів контролюється електрофоретичним переміщенням молекул в просвіт і з просвіту наноканалу. У цій системі вимкнений стан супроводжувався перекриттям молекулами ДНК простору нанопори, що підвищує іонний опір нанотрубки. Ланцюги ДНК аніонні, тому їх можна електрофоретично рухати таким чином, щоб перекидати потік іонів по наноканалу. Масу потоку крізь нанопори можна регулювати, змінюючи довжину ланцюга ДНК або діаметр наноканалу [439].





ють участь у різних фізіологічних процесах. Регулювання іонного потоку є дуже привабливою стратегією. Розроблення таких нанопористих систем вимагає введення в них стабільних структур, що мають діяти як ворота щодо транспорту молекул. Синтетичні потенціал-залежні іонні канали можуть бути розроблені із використанням рН-чутливих полімерних «щіток», вбудованих у стінку нанопори [187].

Умикання/вимкнення такої системи базується на зміні заряду поверхні каналу через протонування та депротонування «щіток», що у свою чергу змінює провідність каналу. Yameen B. et al. описали створення «абіотичного» нанопристрою, транспортні властивості якого можуть бути точно контрольовані зміною концентрації протонів у середовищі. Він створений шляхом вбудови «щіток» рН-чутливого полівінілпіридину в твердофазні нанопори. Такі структури імітують іонні канали біомембран [441].

**Нанотрубки з нітриду бору (НТНБ).** Нітрид бору має стабільну гексагональну структуру, аналогічну графіту. НТНБ та КНТ мають спільні морфологічні та фізичні властивості, теплопровідність [314]. Їхні електричні властивості не залежать від геометрії, що робить їх унікальними напівпровідниками, тоді як електричні властивості КНТ змінюються залежно від хіральності та діаметру. НБНТ є хімічно інертнішими та, відповідно, стабільнішими, ніж ВНТ. Порівняно з ВНТ, НТНБ мають більшу біосумісність, швидкість пропускання різних речовин і не є цитотоксичними [309].

НТНБ поляризують атоми, що проходять крізь них. Це призводить до більшої проникності для молекул води порівняно з КНТ такого ж радіусу та довжини. Комп'ютерні розрахунки показали, що нанотрубки нітриду бору функціонують як п'єзоелектричні системи [438]. Такі властивості роблять НТНБ перспективними кандидатами в багатьох сферах нанотехнологій.

На відміну від біологічних систем, де іонна селективність визначається зарядженими групами у стінках пор, селективність НТНБ забезпечується взаємодією між полярними молекулами води та іонами, різницею зарядів атомів бору та нітрогену й постійними диполями, що оточують поверхню нанотрубок. Установлено й те, що параметри змочування води у субнанометровій НТНБ були кращими, ніж у КНТ такого ж діаметру. Якщо всі атоми мали параметри Леннард-Джонса для бору, трубка була майже порожня, а коли атоми мали параметри Леннард-Джонса для нітрогену — майже повністю заповнена водою. Автори роблять висновок про те, що транспорт води в НТНБ обумовлений взаємодіями сил Ван-дер-Ваальса між молекулами води та атомами нітрогену [438, 447]. НТНБ є нетоксичні, тому їх можна застосовувати з діагностичною та лікувальною метою. НТНБ можна функціоналізувати біоактивними кон'югатами такими як про-

теїни, ДНК і РНК [198]. Ці позитивні властивості НТНБ обумовлюють їх використання в діагностиці захворювань і біосенсорах.

Таким чином, дослідження синтетичних наноканалів зацікавили вчених не тільки тому, що їх вивчення може дати відповіді на фундаментальні питання функціонування природних живих клітин. Такі живі структури можуть функціонувати як діагностичні наносенсори та прилади для адресної доставки лікарських засобів. Функціоналізація поверхні наноканалів може створювати бар'єри для проходження сполук і селективного блокування транспорту молекул. Існування заряду в наноканалі внаслідок обмеженого простору значно підвищує електроосмотичний транспорт речовин. Ця особливість робить наноканали цікавими структурами для адресної доставки лікарських засобів, діагностичних та біофізичних маніпуляцій.

Синтетичні структури, що містять наноканали, синтезовані для вивчення процесів у живих клітинах. Оскільки природні мембрани мають гідрофобну внутрішню частину та гідрофільну зовнішню поверхню, можуть бути синтезовані синтетичні трансмембранні канали з гідрофільною поверхнею та гідрофобним тілом, що зробить їх біосумісними. Біосумісні наноканали будуть мати менший негативний вплив на біологічні процеси та, відповідно, будуть менш токсичними.

Дослідники вивчають також властивості кислото-чутливих нанобіоканалів, які приймають участь у таких фізіологічних процесах, як відчуття болю, навчання та пам'ять. **Кислото-чутливі іонні канали (КЧІК)** — це катіон-селективні, ліганд-ворітні канали  $\text{Na}^+$ , що активуються зовні протонами. КЧІК швидко відповідають на зменшення зовнішньоклітинного рН катіонним потоком всередину клітини, який швидко деактивується, не зважаючи на присутність протонів у середовищі. КЧІК мають кислотні залишки — детектори протонів зовнішнього середовища. Як тільки канал активується чи вимикається, відповідно, просвіт відчиняється чи зачиняється, завдяки конформаційним змінам мембранних протеїнів. На основі цих каналів були створені їх синтетичні аналоги із використанням функціональних молекул ДНК. Прикладом може бути також система «нанопора-ДНК», в якій одинична твердофазна конічна нанопора обернено відчинялась/зачинялась перемиканням ДНК-моторів [352].

Вивчення та практичне застосування природних і синтетичних наноканалів, що за структурами та функціями мають місце в різноманітних видах діяльності організму, потребують глибшого розуміння фізіологічних законів функціонування органів та обмінних процесів, які зумовлюють життєдіяльність живих систем. За здатність відтворювати біологічні форми наноканали з нанорозмірною точністю можна застосовувати у живих структурах, тканинній інженерії, адресній доставці лікарських засобів.

## 2.6. Структура і функція наномембран

*Наука вдосконалює природу,  
але сама вдосконалюється  
досвідом, експериментом.*

*Ф. Бекон,  
англійський вчений*

Біологічні наномембрани зі своєрідними каналами є одними із «найрозумніших» і важливих винаходів природи. За рахунок відкриття, закриття, зміни розмірів наноканалів клітина здатна контролювати транспорт природних молекул та іонів усередину, через або назовні. Сучасні погляди на структуру та функції нанобіомембрани базуються на ролі ліпідного, білкового та вуглеводного компонентів у підтриманні життєдіяльності клітини. Згідно із цим, нанобіомембрани — це розділені на нанокмірки рідини, в якій ліпіди й протеїни підлягають аномальній дифузії. При цьому важливу роль відіграє теорія існування ліпідних рафтів — нанорозмірних мембранних доменів. Стосовно наноприроди йонних каналів і закономірностей впливу наночастинок на біомембрану проведено аналіз літератури та наукових досліджень. Доведено те, що дані про структуру й функції біомембрани та характер впливу на неї наночастинок є необхідними для створення нових високоефективних терапевтичних і діагностичних засобів, а також для дослідження токсикологічних властивостей нанооб'єктів.

Нанобіомембрана є ключовим елементом існування клітини. Ця комплексна структура оточує клітину, визначає її межі та відділяє внутрішнє середовище (цитозоль) від зовнішнього, а вміст органел — від цитозолю. Біомембрана представлена тонкою плівкою товщиною в середньому 5 нм, яка складається з ліпідних і білкових молекул, поєднаних переважно за допомогою нековалентних зв'язків. Клітинна мембрана — це динамічна, плинна структура; більшість її молекул здатна пересуватися уздовж мембрани. Ліпідні молекули розташовані у вигляді подвійного шару (бішару), який надає мембрані відповідних властивостей та виступає у ролі майже непроникного бар'єру для багатьох розчинних у воді сполук. Багато важливих функцій виконують білки, що, пронизуючи ліпідний бішар, транспортують через мембрану специфічні молекули чи прискорюють мембраноасоційовані реакції, такі як синтез АТФ. Деякі протеїни виступають у ролі структурних ланок, що зв'язують цитоскелет (волокнусту актинову коміркову структуру, пов'язану з цитозольною поверхнею біомембрани [141, 159, 308] через ліпідний бішар із зовнішньоклітинною матрицею

чи іншою клітиною, тоді як інші є біосенсорами, що приймають і передають хімічні сигнали в клітинне середовище. Близько 30% білків, що закодовані у геномі тваринної клітини, є мембранними протеїнами [158].

Цікавим є той факт, що біомембрани мають в основі наноструктурні ділянки чи домени, вивчення яких стало можливим завдяки створенню нових методів дослідження та сучасної апаратури з високою роздільною здатністю. Окремо слід звернути увагу на актуальне питання впливу наночастинок на структуру й функції біомембрани. Адже знання цього аспекту допомагає досліджувати не тільки лікувальні й токсикологічні властивості наноматеріалів, а також знаходити нові сфери їх медичного застосування.

### **Біологічне значення та будова ліпідного компоненту біомембрани.**

Ліпідний бішар — універсальна основа структури біомембрани. Його будову можна спостерігати за допомогою електронної мікроскопії, хоча для детальнішого вивчення необхідно застосовувати рентгеноструктурний аналіз. Бішар утворюється завдяки особливим властивостям молекул ліпідів, які спричиняють їх спонтанне збирання. Ліпіди складають приблизно 50% від маси більшості тваринних мембран, майже вся інша маса — протеїни. На площині в  $1 \text{ мкм}^2$  бішару знаходиться  $5 \times 10^6$  молекул ліпідів. Усі молекули є амфифільними — мають гідрофільну та гідрофобну частини [158].

Переважну більшість ліпідів біомембрани складають фосфоліпіди, що мають полярну групу («голівка») та 2 неполярні «хвости» — жирні кислоти, які відрізняються за довжиною (містять 14-24 вуглецевих атомів). Один із «хвостів», ненасичений, має один чи кілька цис-подвійних зв'язків, тоді як інший є насиченим. Відмінності в довжині та насиченості жирних кислот є надзвичайно важливими, оскільки впливають на здатність молекул фосфоліпідів упорядковуватися одна напроти одної та впливати на плинність мембрани [286].

Завдяки особливостям структури та амфифільним властивостям, ліпіди формують бішар у водному середовищі. Щоб зрозуміти механізм утворення бішару, необхідно розглянути правила поведінки у воді молекул із різною розчинністю. Гідрофільні сполуки легко розчиняються у воді, оскільки містять заряджені групи чи незаряджені полярні групи, які можуть вступати в електростатичну взаємодію або утворювати водневі зв'язки з молекулами води. Гідрофобні сполуки, навпаки, є нерозчинними у воді, оскільки всі, чи майже всі, атоми незаряджені та неполярні, і тому не можуть створити енергетично вигідні зв'язки з молекулами розчинника. У такому випадку молекули води утворюють комірки навколо гідрофобної сполуки, наслідком чого є збільшення вільної енергії системи,

оскільки утворюються структури впорядкованіші, ніж навколишня вода. Вільна енергія зменшується, якщо гідрофобні молекули (або гідрофобні частини амфіфільних молекул) збираються разом таким чином, щоб залучати у процес меншу кількість молекул води [372].

Аналогічно, ліпідні молекули спонтанно агрегують, щоб «сховати» гідрофобні «хвости» всередину та зорієнтувати гідрофільні «голівки» до води. Існують два шляхи подібної спонтанної агрегації ліпідів: із формуванням сферичних міцел із «хвостами», спрямованими до центру, чи бішару з «хвостами», розташованими між «голівками». Завдяки циліндричній формі молекули фосфоліпідів спонтанно формують бішар у водному середовищі. У цьому енергетично найбажанішому розташуванні гідрофільні «голівки» направлені до води по обидва боки поверхні бішару, а гідрофобні «хвости» захищені від води усередині [324].

Кінці плоского бішару є гідрофобні, оскільки мають «хвости» фосфоліпідів на боковій поверхні. Єдиний спосіб уникнути вільних кінців — самооточення з формуванням закритої комірки. Цей фундаментальний закон у створенні живої клітини напряду заснований на формі та амфіфільній природі молекули фосфоліпиду. Сили, які змушують фосфоліпіди утворювати бішар, також забезпечують властивість ауторепарації. Ушкодження мембрани створює вільну гідрофобну ділянку, яка контактує з водою, що є енергетично не вигідним. Тому ліпіди спонтанно перебудовуються й закривають ушкодження. Зокрема, в еукаріотичних мембранах такі дефекти ліквідуються за допомогою потоку внутрішньоклітинних везикул. У плазматичній мембрані клітин ссавців домінують чотири основні фосфоліпіди: фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин та сфінгомієлін. Із них тільки фосфатидилсерин має негативний заряд, тоді як інші є електронейтральними при фізіологічних значеннях рН. Завдяки негативному заряду фосфатидилсерин, що розташований переважно у цитозольному моношарі мембрани, відіграє велику роль у створенні її електричного потенціалу. До складу біомембрани також входять інозитол-фосфоліпіди, які є менше, але вони мають ключове значення в забезпеченні здатності мембрани виконувати сигнальну функцію [158].

Еукаріотичні мембрани містять велику кількість холестерину — приблизно по одній молекулі на кожну молекулу фосфоліпиду. Холестерин відіграє важливу роль у підтриманні бар'єрної функції біомембрани. Гідроксильні групи орієнтуються ближче до «голівок» фосфоліпідів, а стероїдні цикли — до «хвостів», обмежуючи рухливість  $\text{CH}_2$  груп вуглеводневих ланцюгів фосфоліпідів, і, тим самим зменшуючи проникність бішару для малих водорозчинних молекул і підвищуючи його стабільність [355].

Зовнішній шар біомембрани багатий на гліколіпіди — структури, які містять вуглеводний компонент і складають близько 5% усіх ліпідних молекул зовнішнього моношару. Гліколіпіди здатні до скупчення завдяки утворенню водневих зв'язків між вуглеводними ділянками та силами Ван-дер-Ваальса довгих насичених вуглеводневих ланцюгів. Гліколіпіди захищають мембрану від дії ферментів та екстремальних значень рН, зв'язуються з лектинами та приймають участь у процесі клітинної адгезії. Заряджені гліколіпіди — гангліозиди — беруть участь у створенні електричного потенціалу мембрани та регулюванні концентрацій іонів, особливо  $\text{Ca}^{2+}$ , на мембранній поверхні [158]. Окремі ліпідні молекули здатні дифундувати в бішарі. Дослідження цього явища стало можливим зі створенням синтетичних бішарів: ліпосом (сферичних везикул) діаметром 25-1000 нм та «чорних мембран» — планарних бішарів, сформованих у отворі на межі двох водних комірок [177, 367].

У якості альтернативи «чорним мембранам» були запропоновані мембрани з підтриманим ліпідним бішаром, створені на поверхнях, таких як скло, кремній чи золото. Перевага цих структур — механічна стабільність протягом тривалого періоду. Недоліками є взаємодія елементів мембрани із поверхнею, неможливість проведення досліджень іонного транспорту та включення в бішар трансмембранних протеїнів із ділянками, що знаходяться над площиною мембрани. Вирішенням проблеми стали мембрани з прив'язним ліпідним бішаром — структури, що містять синтетичні тіоліпіди, які контактують із субстратом, тоді як бішар залишається вільним з обох боків [316].

Для вимірювання руху молекул та їх частин застосовують різноманітні методики. Одна з них — маркування «голівки» спіновою міткою, наприклад, нітрогрупою, що містить неподілену пару електронів, спін яких створює парамагнітний сигнал, який може бути зареєстрований електронною парамагнітною резонансною спектроскопією. Такі дослідження показують, що фосфоліпіди дуже рідко мігрують з одного моношару в інший. Цей процес, відомий як «фліп-флоп», для окремої молекули спостерігається раз на місяць. Натомість, ліпіди швидко міняються місцями з сусідніми молекулами в межах одного моношару (у середньому  $10^7$  разів за секунду). Це є причиною швидкої латеральної дифузії з коефіцієнтом дифузії  $10^{-8}$   $\text{cm}^2/\text{s}$ , що свідчить про здатність молекули дифундувати на відстань у 2 мкм (довжина великої бактеріальної клітини) за 1 секунду. Дослідження також показали, що індивідуальні молекули ліпідів дуже швидко обертаються навколо своєї осі (обертальна дифузія), а їхні «хвости» здатні до згинання [400].

Подібні дослідження були проведені як на ізольованих біомембранах, так і на живих клітинах. Результати показали те, що ліпідний компонент біомембрани є двовимірною рідиною, складові частини якої вільно рухаються латерально. Індивідуальні фосфоліпіди рухаються в межах свого моношару, що створює перешкоду для їх синтезу, адже фосфоліпіди синтезуються в ендоплазматичному ретикулумі всередині клітини і не можуть самостійно потрапити в зовнішній шар мембрани. Ця проблема вирішується завдяки спеціальному класу пов'язаних із мембраною ферментів — фосфоліпідних транслокаторів (фліпаз), які каталізують процес «фліп-флоп» [250].

Для біомембрани характерною є ліпідна асиметрія, яка має велике функціональне значення та характеризується відмінностями в якісному й кількісному складі ліпідів між зовнішнім і внутрішнім моношарами бішару. Багато протеїнів зв'язуються зі специфічними ліпідними «голівками», розташованими саме в цитозольному шарі ліпідного бішару. Наприклад, протеїнкіназа С активується у відповідь на різні зовнішньоклітинні сигнали та зв'язується з цитозольною стороною плазматичної мембрани, де у великій концентрації знаходиться негативно заряджений фосфатидилсерин, необхідний для функціонування протеїнкінази С.

В інших випадках ліпідна «голівка» повинна бути попередньо модифікованою для створення ділянок зв'язування з протеїном. Наприклад, фосфатидилінозитол, що знаходиться в цитозольному моношарі, модифікується ліпідними кіназами з додаванням фосфатних груп до інозитольного кільця. Потім фосфорильовані інозитол-фосфоліпіди зв'язуються зі специфічними цитозольними протеїнами [158].

**Структура та функції мембранних протеїнів.** Хоча базова структура біомембрани складається з ліпідного бішару, виконання більшості її специфічних функцій неможливе без участі протеїнів. За масою відношення цих двох фракцій дорівнює приблизно 1:1, хоча за кількістю молекул ліпідів у мембрані майже у 50 разів більше, ніж білків [158].

Для протеїнів характерні різні способи зв'язування з біомембраною. Трансмембранні білки перетинають бішар у вигляді поодинокі α-спіралі, множинних α-спіралей чи закрученого β-листа (β-бочки). Деякі з цих протеїнів мають ковалентно приєднаний жирнокислотний ланцюг, уведений у цитозольний ліпідний моношар. Білки іншого типу розташовані тільки по один бік мембрани. Такі протеїни можуть зв'язуватися з мембраною за допомогою амфіфільної α-спіралі, що з'єднується з цитозольним моношаром гідрофобною ділянкою, через ковалентно приєднаний жирнокислотний ланцюг чи пренільну групу в цитозольному моношарі або через

олігосахаридний посередник — із фосфатидилінозитолом у зовнішньому моношарі [220, 380].

Протеїни, що з'єднуються з бішаром за допомогою нековалентних взаємодій із мембранними білками й можуть бути легко ізольованими дією розчинів із високою іонною силою чи екстремальним значенням рН, отримали назву периферійних мембранних протеїнів, на відміну від інтегральних.

Трансмембранні протеїни — амфифільні. Їх гідрофобні частини проходять крізь мембрану та взаємодіють із «хвостами» фосфоліпідів, а гідрофільні — знаходяться на поверхні. Гідрофобність деяких протеїнів підвищується завдяки ковалентним зв'язкам із жирними кислотами, які введені в цитозольну частину бішару [220].

Більшість трансмембранних протеїнів тваринних клітин містить дисульфідні зв'язки, які відіграють важливу роль у стабілізації структури поліпептидного ланцюга чи зв'язку з іншими ланцюгами та розташовані на зовнішньому боці мембрани. У цитозольній частині бішару білки не мають дисульфідних зв'язків через відновлювальне середовище [166].

Для протеїнів не характерним є перехід «фліп-флоп», однак їм властива обертальна та латеральна дифузії. Швидкість останньої вимірюється за допомогою флуоресцентного відновлення після фотознебарвлення. Метод включає маркування протеїнів флуоресцентною групою з наступним знебарвленням її за допомогою лазерного променя. Вимірюється час, за який прилеглі забарвлені протеїни перейдуть у знебарвлену зону. Також із цією метою застосовується метод флуоресцентної кореляційної спектроскопії, в якому вимірюються та аналізуються коливання у флуоресценції, що виникають під час дифузії мічених молекул в освітлену лазерним променем ділянку, об'ємом приблизно 1 фл, та з неї [174].

**Глікокалікс** — це вуглеводні структури, які оточують біомембрану. Поверхня еукаріотичної клітини вкрита олігосахаридними ланцюгами, ковалентно поєднаними з мембранними протеїнами (глікопротеїни), ліпідами (гліколіпіди) та полісахаридними ланцюгами, а також із протеїновим ядром (протеоглікани). Ця багата на вуглеводи зона отримала назву глікокалікс. Найімовірнішою функцією глікокаліксу є захист клітини від механічного й хімічного ушкодження та запобігання небажаним взаємодіям між протеїнами.

Олігосахаридні ланцюги глікопротеїнів і гліколіпідів відрізняються неімовірною різноманітністю завдяки розгалуженій структурі та можливості мономерів ковалентно зв'язуватися одне з іншим за допомогою різних функціональних груп. Навіть 3 моносахариди, з'єднані разом, можуть

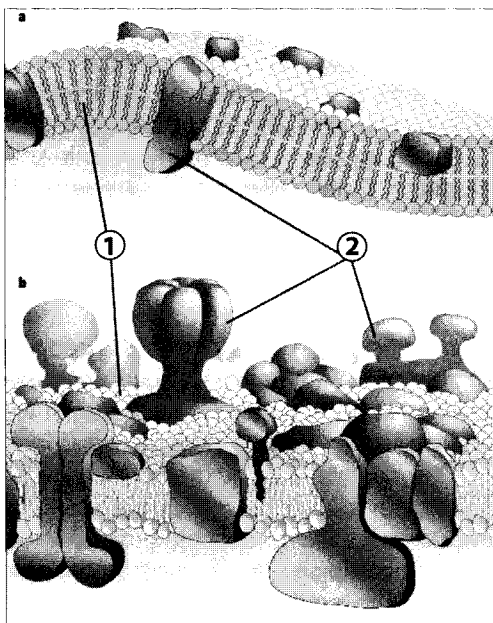


формувати сотні оригінальних олігосахаридів. Різноманітність якісного й кількісного складу вуглеводів поверхні клітини забезпечує реалізацію її специфічних функцій [364].

**Нові погляди на структуру біомембрани — нанорозмірні комірки та аномальна дифузія.** В 1972 році Singer S.J., Nicolson G.L. et al. опираючись на результати термодинамічних досліджень, запропонували розглядати біомембрану як двовимірну рідину, упорядковану за принципами рідинно-мозаїчної моделі (рис. 1). Відповідно до цієї гіпотези, мембрана — це орієнтований, двовимірний, в'язкий розчин амфіфільних протеїнів і ліпідів, які перебувають у термодинамічній рівновазі [392].

Традиційна рідинно-мозаїчна модель передбачає існування протеїнів у біомембрані в площині, яка є перпендикулярною до поверхні клітини. Натепер відомо: білки здатні займати великі за розміром ектодомени на поверхні ліпідів, створюючи об'ємні перешкоди. Прикладом такої структури є АТФ-синтаза, що створює просторові контакти та здатна до взаємодії зі сполуками поза бішаром. Останні дослідження також показали, що товщина біомембрани не є однаковою по всій довжині. Плинність ліпідів і відносно мала рухливість протеїнів є підставою для висновку про те, що ліпідний компонент викривляється для «маскування» гідрофобних ділянок протеїнів, розташованих над поверхнею мембрани. Однак, в окремих випадках може спостерігатись також викривлення й протеїнів [221].

Погляди на структуру біомембрани змінюються та еволюціонують із розвитком нових технологій дослідження



**Рис. 1. Рідинно-мозаїчна модель упорядкування мембрани за Singer S.J. et al. (1972) (a), біомембрана як система з фрагментарним упорядкуванням олігомерних протеїнів за Engelman D.M. (2005) (b). Ліпіди (1), протеїни (2) [221]**

мікро- та наноструктур. Згідно з Engelman D.M. (2005), біомембрану слід розглядати як систему з фрагментарним упорядкуванням олігомерних протеїнів [221].

Нові експериментальні технології, що дозволяють вченим відстежувати окремі молекули чи групи молекул, набувають усе більшого значення у вивченні динаміки, структури та функції клітинної мембрани. Ці технології дають дослідникам можливість спостерігати пересування, агрегацію та навіть активацію індивідуальних молекул у плазматичній мембрані живої клітини. У методі флуоресцентного відстеження окремих молекул (ФВОМ) флуоресцентний зонд (молекула протеїну) зв'язується зі сполукою-мішенню. Результат реєструється засобами флуоресцентної мікроскопії. У методі відстеження окремих частинок (ВОЧ) наночастинки золота діаметром 20-40 нм зв'язуються з певними молекулами для відстеження руху останніх у мембрані за допомогою диференціальної інтерференційно-контрастної мікроскопії (мікроскопії Номарського) чи мікроскопії методом світлого поля. Хоча більшість мембран характеризуються високою плинністю, останні дослідження за допомогою методу ВОЧ виявили комплекс обмежень латеральної рухливості протеїнів, що включає спрямований рух, обмежений рух та аномальну дифузію [306].

Двовимірна рідинно-мозаїчна модель біомембрани не передбачає відповіді на два важливі запитання. По-перше, чому коефіцієнти дифузії для протеїнів і ліпідів у плазматичній мембрані менші у 5-50 разів, ніж у штучній мембрані чи в ліпосомах. По-друге, чому олігомери чи молекулярні комплекси дифундують значно повільніше порівняно із одиничними мономерами. Для пояснення природи цих феноменів необхідним є створення нової моделі структури біомембрани [306].

Результати ВОЧ показали, що дифузія компонентів мембрани не підпорядковується закону броунівського руху. Натомість спостерігається аномальна чи стрибкоподібна дифузія. Плазматична мембрана поділена на нанокмірки мінімальною довжиною 10 нм (останні дослідження показали, що в природі розміри комірок біомембран залежно від типу живих клітин варіюють від 30 до 250 нм) [308]. Усередині комірок дифузія молекул ніяк не обмежена. Щоб перейти з однієї комірки у іншу, молекули необхідно здійснити «стрибок», що вимагає витрат часу.

На базі даних ВОЧ із використанням технології оптичного пінцету та клітин із модифікованими цитоскелетом й цитоплазматичними доменами трансмембранних протеїнів, згідно з яким цитозольні домени протеїнів мають контакти з цитоскелетом, призводячи до тимчасового обмеження руху в цитоскелетній нанокмірці. Трансмембранні білки здатні перестри-

бувати з однієї комірки в іншу, коли між мембраною та цитоскелетом утворюється достатній простір для проходження цитозольної частини протеїну. Цей простір формується внаслідок температурних коливань, коли актинові філаменти цитоскелету тимчасово дисоціюють, а трансмембранний протеїн, відповідно, має достатню кінетичну енергію для подолання бар'єру. Правильність моделі підтверджується спостереженнями з використанням атомно-силової мікроскопії з тривимірною реконструкцією зображення за допомогою комп'ютерної томографії [307].

Мономери мембранних молекул можуть дифундувати з однієї комірки в іншу відносно легко, але молекулярні комплекси мають здійснювати «стрибок» всіма компонентами одночасно, тому швидкість їх переміщення між комірками є нижчою. Крім того, олігомери часто зв'язуються з елементами цитоскелету, що спричинює тимчасову іммобілізацію комплексів. Цей ефект обмеження дифузії отримав назву олігомеризаційно-індукованої пастки (ОІП). У відповідь на дію зовнішньоклітинного фактору рецептор формує олігомерний комплекс, який завдяки ефекту ОІП залишається у комірці, де був отриманий сигнал. Таке обмеження в просторі є надзвичайно важливим для сигналів, що викликають локальну реорганізацію цитоскелету чи хемотаксичні ефекти [369].

Таким чином, двовимірною рідинно-мозаїчною моделлю не може пояснити явище стрибкоподібного руху молекул у мембранних структурах розмірами більше 10 нм і має бути заміщена моделлю розділеної на нанокмірки рідини, в якій ліпіди та протеїни підлягають аномальній (стрибкоподібній) дифузії [306].

**Ліпідні рафти — нанорозмірні мембранні домени.** Більшість ліпідів біомембрани знаходяться в неупорядкованому стані. Сили Ван-дер-Ваальса між сусідніми «хвостами» жирних кислот є недостатньо вибірко-вими для утримання молекул одного типу разом. Однак для сфінголіпідів, які мають довгі та насичені вуглеводневі ланцюги, сили притягання є достатніми для концентрації сполук у малих доменах, що отримали назву «ліпідні рафти» й розглядаються як локальні ділянки фазового переходу — місця, які щільно укомплектовані сфінголіпідами, та в яких трохи втрачаються властивості мембрани як рідини [391].

Поштовхом до розгляду проблем існування ліпідних рафтів стали дослідження з утворення під впливом холестерину на фосфоліпіди впорядкованих ( $I_o$ ) та мінливих ( $I_d$ ) фаз у модельних мембранах. Дійсно, холестерин впорядковує ацильні ланцюги ліпідів, що призводить до утворення фази  $I_o$ . Процесу впорядкування особливо сприяють сфінголіпіди, що мають лінійні насичені ацильні ланцюги та здатні утворювати міжмолеку-

лярні водневі зв'язки. Проведені на модельних мембранах експерименти підтверджували динамічне існування двох фаз [388], що лягло у основу «гіпотези рафтів» [390].

Біомембранам властива гетерогенність, яка пояснюється просторовим обмеженням білків і ліпідів у нанорозмірних ділянках [332]. Зміна рухливості й тимчасове скупчення молекул у цих доменах може мати прямий вплив на здатність мембрани виконувати біологічні функції та забезпечувати можливість здійснення таких клітинних процесів, як збудливість, презентація антигенів і міжклітинні взаємодії. Передбачуваний розмір цих мембранних доменів варіює від кількох одиниць до сотень нанометрів.

Коортан М. (2006) запропонував модель мембрани, в якій частина молекул упорядковано розташована в окремих нанорозмірних доменах, що функціонують у ролі «мембранних організаторів», які підтримують і прискорюють утворення функціональних доменів більших розмірів у відповідь на дію зовнішніх чи внутрішніх чинників. При цьому нанорозмірні ліпідні домени розглядаються як прекурсори рафтів. Відкриття нанодоменів стало можливим завдяки використанню скануючої ближньопольової оптичної мікроскопії [294].

Ліпідні рафти щільніші, ніж інші ділянки бішару, та є місцем накопичення певних мембранних білків, що уможлиблює їх функціонування в комплексі для перетворення сигналів зовнішнього середовища на внутрішньоклітинну відповідь, а також для участі у процесах екзо- та ендоцитозу, клітинної адгезії та мембранного транспорту. Ліпіди одного моношару рухаються незалежно від ліпідів іншого. Однак, у рафтах молекули переміщуються узгоджено в обох моношарах завдяки взаємодії протилежно розташованих вуглеводневих ланцюгів сфінголіпідів [378, 389].

Плазматична мембрана тваринних клітин містить велику кількість багатих на сфінголіпіди та холестерин ліпідних рафтів, розмір яких залишається предметом дискусій: деякі автори вважають його рівним 15-44 нм [349], інші — 30-250 нм [308]. Причиною цього є відсутність серед учених світу єдиних загальноприйнятих методів дослідження рафтів і загальних визначень [218]. Відкритим залишається питання, що саме називати рафтами — «мембранні організатори» чи більші активовані функціональні домени, а також, чи існують ліпідні рафти в неактивному стані [294].

**Біологічні наноканали та нанофлюїдика.** У нормі ліпідний бішар проникний лише для неполярних незаряджених молекул малого розміру. Проходженню гідрофільних і заряджених молекул перешкоджає гідрофобний, діелектричний бар'єр, тобто біомембрана виступає в ролі елек-

тричного ізолятора. Для транспортування іонів через мембрану остання забезпечена спеціалізованими трансмембранними протеїнами — іонними каналами [316].

Деякі з цих каналів, так звані «канали витоку», дозволяють іонам переміщуватися в клітину чи з неї за градієнтом концентрації; інші відіграють активнішу роль і діють як воротний механізм, що контролює іонні потоки. Протеїни іонних каналів створюють у біомембрані пори, що уможливають рух іонів у відповідь на різноманітні подразники, серед яких — дія хімічних лігандів, зміни мембранного потенціалу, температури й чинники механічного впливу. Зміни в іонному розподілі можуть, у свою чергу, спричинювати зміни в мембранному потенціалі та, у випадку іонів кальцію, безпосередньо активувати різні внутрішньоклітинні сигнальні каскади. Генеровані іонними каналами сигнали є одними з найшвидших серед заереєстрованих у біосистемах. Іонний потік крізь пору може досягати значень  $10^9$  іон/с [186].

Іонні канали характеризуються високою вибірковістю дії, що можна спостерігати на прикладі ворітних каналів. При мембранному потенціалі спокою канали повністю зачинені й непроникні для потоку іонів. Тим не менше, при зміні мембранного потенціалу, взаємодії з певним лігандом чи під дією іншого фактору, канал може відкритися. Таким чином, існують дві основні групи ворітних каналів — потенціал-залежні та ліганд-залежні [316].

Біологічні іонні канали доцільно розглядати як наповнені водою нанорозмірні пори, сформовані молекулами протеїнів у біомембрані. Просторове обмеження рідини в нанопорі призводить до появи нових властивостей, адже розміри пор наближаються до типових молекулярних величин і довжини Дебая — відстані, на яку поширюється дія електричного поля окремого заряду в нейтральному середовищі, що складається з позитивно та негативно заряджених частинок. Довжина Дебая залежить від концентрації заряджених часток, діелектричної сталої та абсолютної температури. Феномен зміни властивостей рідини в нанорозмірних каналах є об'єктом великого наукового інтересу, адже лежить в основі біологічних процесів, що відбуваються в природних наноканалах біомембрани [301].

Дослідження цього феномену — задача нанофлюїдики — нової науки, яка вивчає властивості рідин у нанорозмірних структурах [184]. Вивчення таких властивостей допоможе зрозуміти наноприроду процесів клітинного гомеостазу та передачі сигналів у нервовій і м'язовій тканинах, що регулюються іонними наноканалами [227].

**Нанофлюїдика** досліджує такі феномени рідин, які виникають у нанорозмірних системах:

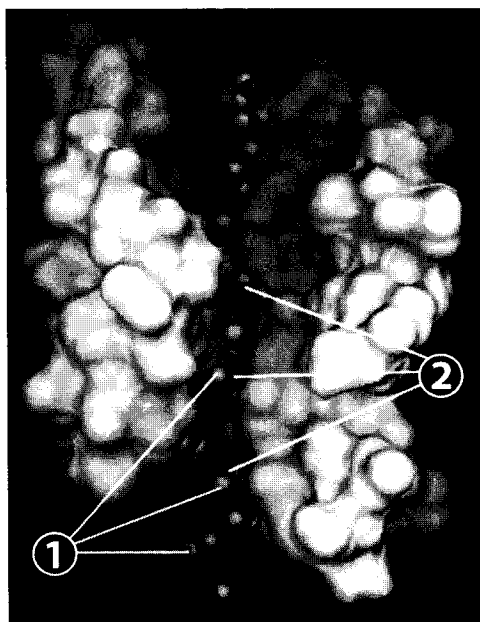
- 1. Феномен поверхневої енергії.** Для макросистем із ламінарним потоком рідини прийнято вважати, що швидкість потоку граничного шару рідини дорівнює нулю. У наноканалах опір рідини біля поверхні зменшується, внаслідок чого спостерігається «ефект ковзання» — рідина має відмінну від нуля швидкість переміщення. Ковзання є найхарактернішим для рідин біля гідрофобних жорстких поверхонь. Також проявом феномену є створення від'ємного тиску рідини у наноканалі [404].
- 2. Феномен надгідрофобності або «лотос-ефект».** Значна шорсткість поверхні наноканалів спричинює виникнення «надгідрофобних» властивостей. У природі цей ефект можна спостерігати тоді, коли краплі дощу скочуються по гідрофобній поверхні листку лотосу, очищуючи його від частинок пилу та мікроорганізмів [219].
- 3. Феномен зсуву.** Зростання сил зсуву в нанорозмірній рідині уможливає розтягування та фрагментацію молекул полімерів, що використовується в діагностичних та інших дослідних цілях [219, 232].
- 4. Феномен електричного подвійного шару.** Внаслідок наближення значення радіусу наноканалів до довжини Дебая в останніх спостерігається явище накладання електричних подвійних шарів поверхонь. Це призводить до значного зростання електропровідності каналу. Іони, що мають однойменний із внутрішньою поверхнею каналу заряд, будуть видалені з нього. Наноканал натомість буде заповнений іонами протилежного заряду — контр-іонами. Наслідком накладання електричних подвійних шарів і підвищення концентрації контр-іонів є зростання осмотичного та гідростатичного тиску в наноканалах. У нирках цей феномен лежить в основі напівпроникності базальної мембрани нефронів — не дозволяє негативно зарядженим молекулам альбуміну переходити з крові в первинну сечу, оскільки базальна мембрана нефрону несе негативний заряд. Феномен електричного подвійного шару віднайшов практичне використання в синтетичних мембранах, заряд поверхні яких може штучно змінюватись протягом експерименту, що дозволяє застосовувати пристрої як нанофільтри [381].
- 5. Феномен розміру.** Розмір молекул та об'ємні сили відштовхування на нанорозмірному рівні спричиняють виникнення ефекту ексклюзії — різної здатності речовин проникати в пори носія. Це покладено в основу розділення сполук методом ексклюзійної хроматографії. У природі феномен розміру відіграє роль у функціонуванні водних наноканалів — аквапоринів, що транспортують воду, але є непроникними для

високомолекулярних сполук і електролітів. Завдяки водневим зв'язкам молекули води проходять через вузький просвіт каналу у вигляді неперервного потоку товщиною в одну молекулу [203]. Створюються умови, згідно з якими електроліти для проходження через наноканал мають позбутися власної водної оболонки, що є енергетично не вигідним.

**6. Феномен ентропії.** Природні системи прагнуть до збільшення ентропії — збільшення ймовірних станів. Наприклад, ДНК має значно більше ймовірних станів у згорнутому положенні, ніж у розгорнутому. Тому для збільшення ентропії, молекула буде ймовірніше займати великі порожнини поверхні, а не заповнювати малі. Цей феномен знайшов застосування в «пастках ентропії», що використовуються для розділення молекул ДНК за довжиною [397].

**7. Феномен молекулярної структури.** Для нанофлюїдики важливим є врахування взаємодій на рівні окремих молекул системи. Наприклад, для аквапоринів ще однією причиною непроникності заряджених часток, зокрема протонів, є існування ароматично-аргінінового селективного фільтру — позитивно заряджений аргінін не дозволяє протонам надходити в наноканал [211].

Крім теоретичних досліджень, нанофлюїдика на сьогодні знаходить біотехнологічне застосування у створенні «лабораторій на чіпі» — високочутливих аналітичних засобів, що здатні ізолювати та досліджувати окремі макромолекули [184]. Практичне застосування знайшов перемікач іонних каналів — біосенсор, який містить іонні канали граміцидину А. Граміцидиновий



**Рис. 2.** Проходження молекул води через аквапорин-1, поверхнєве зображення протеїну. Жовтим кольором відмічено функціональні групи, що взаємодіють з водою. Передня частина каналу не зображена. У молекулах води: 1 — атоми водню, 2 — кисню [211]

канал, що містить пору діаметром 0,4 нм і довжиною 2,8 нм, хаотично переміщується в ліпідній мембрані, а отже виступає у ролі динамічного нанобіосенсору. Перемикач іонних каналів забезпечує швидке виявлення низько- та високомолекулярних сполук. Сигналом при виявленні аналіту є реакція зі специфічними антитілами, що перекривають транспорт іонів, чи «молекулярними пробками», які блокують каналну пору. Перемикач іонних каналів застосовується в діагностиці, зокрема — для швидкого виявлення вірусу грипу А в біологічному матеріалі [301].

**Закономірності впливу наночастинок на структуру та функції біомембрани.** Глибокі та всебічні знання у сфері взаємодії наночастинок із біологічними системами, зокрема з біомембраною, є головним завданням у визначенні лікувальних і токсикологічних властивостей наночастинок і напрямків їх потенційного застосування як медикаментів і засобів доставки активних речовин [315].

Hong S. et al. довели, що незаряджені («гідрофобні») дендримери абсорбуються ліпідним бішаром, тоді як заряджені спричиняють виникнення отворів у мембрані. Дендримери з кінцевими первинними аміногрупами в нейтральному середовищі протонуються, утворюючи катіонний полімер. Такі структури можуть вступати в електростатичну взаємодію з біомембраною, внаслідок чого в останній утворюються отвори діаметром 15-40 нм, тобто порушується цілісність. Що більшу кількість первинних аміногруп містить дендример, тим вища густина заряду його поверхні, а отже — сильніший руйнівний вплив на біомембрану. Після видалення розчину дендримерів мембранна структура протягом 2 годин може відновитися завдяки процесам авторепарації. Але в концентраціях більше 500 нм дендримери-полікатиони спричиняють достатньо масивну дендропорацію (утворення отворів), що призводить до загибелі клітини [263].

Дендримери з термінальними ацетамідними групами не формують отворів, оскільки не утворюють зарядженого полімеру. Для проникнення в клітину такі дендримери необхідно функціоналізувати залишком фолієвої кислоти для взаємодії з фолат-рецепторами на поверхні мембрани та надходження в клітину шляхом ендоцитозу [313].

Qiao R. et al. дослідили вплив гідрофобності фулеренів на їх поведінку в біомембрані. Тоді як гідрофобний первинний (нефункціоналізований)  $C_{60}$  фулерен може проникати крізь бішар, його гідрофільні похідні здатні лише адсорбуватися на поверхні. Первинний фулерен при проникненні в мембрану збільшує відстань між «голівками» ліпідів у місці проходження. Це надає більшим за розмірами молекулам можливість проникати в клітину та порушувати цілісність мембрани. Опосередкова-



ний механічний вплив на проникність мембрани доповнюється біохімічним механізмом ушкодження — фулерени здатні спричинювати запуск процесів перекисного окиснення ліпідів. Гідрофільні похідні  $C_{60}$  сприяють ущільненню «голівок» ліпідів, що пояснює їх низьку токсичність порівняно з первинним фулереном [358]. Дослідження Kraszewski S. et al. (2010) показали, що первинні фулерени здатні зв'язуватися з різними ділянками калієвих каналів біомембрани та діяти як блокатори чи модулятори, спричинюючи токсичні ефекти [299].

За допомогою методів «крупнозернистої» молекулярної динаміки Li Y. et al. (2008) продемонстрували механізм взаємодії НЧ різної гідрофобності з біомембраною. В експерименті були використані гідрофобні та напівгідрофільні частинки діаметром 10 нм. Для визначення можливості проникнення частинок крізь мембрану були обчислені профілі вільної енергії. Також були досліджені флуктуаційні ефекти як відображення впливу НЧ на структуру й цілісність мембрани. В експерименті з гідрофобною НЧ остання послідовно проникала у мембрану, розсовуючи ліпідди та повністю заповнюючи проміжок між ними, й зупинилась у центральній ділянці бішару. Протягом всього експерименту жодна молекула води не проходила крізь ліпідний бішар, що свідчить про збереження мембранної цілісності. Отже, мембрана стає щільнішою, але нових отворів не утворюється [315].

Напівгідрофільна НЧ не проникала усередину бішару, але адсорбувалася на поверхні [315]. Ці результати були підтверджені в експерименті, де НЧ золота, покриті гідрофільною оболонкою, не проникали шляхом пасивного транспорту через фосfolіпідні мембрани [172]. Тим не менше, експерименти свідчать про те, що НЧ можуть потрапляти в клітину шляхом ендоцитозу з формуванням ліпідної транспортної везикули [365]. При адсорбції на поверхні чи проникненні в мембрану НЧ можуть змінювати її макроскопічні властивості (поверхневий натяг тощо), що може вплинути на функції біомембрани, наприклад, на поділ клітин [315].

Крім гідрофобного ефекту важливу роль у взаємодії з біомембраною також відіграє розмір частинок. Roiter Y. et al. (2008) провели дослідження впливу на ліпідний бішар полярних НЧ кремнію різних розмірів. Згідно з отриманими результатами, частинки розміром менше 1,2 нм не впливали на структуру мембрани. НЧ розміром 1,2-22 нм утворювали пори в бішарі. Цей факт пояснювався тим, що присутність гідрофільних НЧ у біомембрані є термодинамічно не вигідною. Щоб ізолювати гідрофобний компонент від полярної частинки бішар був вимушений утворювати пори. Також виявилось, що вплив НЧ на мембрану залежить від кривизни по-

верхні нанооб'єктів. Існує критичний розмір частинок, що дорівнює 22 нм для мембрани товщиною 5 нм, при перевищенні якого відношення енергії адгезії та пружної деформації ліпідного бішару зумовлює «обгортання» НЧ мембраною [373, 374].

На сьогодні увагу вчених світу привертають нанометали — антибактеріальні лікарські засоби нового покоління. Важливим є дослідження впливу цих наноматеріалів на прокаріотичні біомембрани для оцінки токсичності. Одним з найперспективніших антибактеріальних агентів є наносрібло. Достеменний механізм протимікробної дії НЧ срібла досі не відомий. Нанорозмірні частинки в розчині здатні вивільняти деяку кількість іонів, із чим, імовірно, може бути пов'язана їх біологічна дія [348].

Завдяки дисоціації великої кількості карбоксильних і фосфатних функціональних груп мембрани при фізіологічних значеннях рН, поверхня бактеріальних і спорових клітин є негативно зарядженою. Протилежні заряди бактерії та НЧ зумовлюють накопичення останніх на поверхні мембрани внаслідок електростатичних взаємодій. Але електростатичні взаємодії не в усіх випадках відіграють ключову роль для адгезії частинок на поверхні біомембрани, адже НЧ можуть бути заряджені негативно [287].

Цікавими є дослідження Wang B. et al. (2008), результати яких допомагають встановити зв'язок між видом заряду НЧ і локальними змінами щільності фосфоліпідів біомембрани. Цей феномен був досліджений при дії частинок на «голівки» фосфатидилхоліну (ФХ) у мембрані, що закінчуються електричним диполем  $P^- - N^+$ . Аніонні НЧ взаємодіяли з  $N^+$ , спричинюючи місцеве підвищення щільності ліпідів, тоді як позитивно заряджені НЧ взаємодіяли з  $P^-$ , зменшуючи щільність. Таким чином, заряджені НЧ сприяли виникненню ділянок локального фазового переходу в біомембрані [427].

Після адгезії на поверхні біомембрани НЧ срібла зв'язуються з сірковмісними та іншими протеїнами мембрани, призводячи до їх денатурації [360]. Порушення морфології мембрани під дією срібла може спричинити значне підвищення проникності, призводячи до неконтрольованого транспорту сполук через мембрану і, насамкінець, до смерті клітини [345, 348]. Аналіз за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії дозволив довести факт утворення частинками наносрібла «пор» у біомембрані [393].

Взаємодіючи з протеїнами мембрани, НЧ срібла порушують функціонування дихального ланцюга бактерії [348, 360], а також, внаслідок інактивації антиоксидантних ферментів, запускають утворення вільних радикалів і подальше переокисне ушкодження мембрани [287].

Токсичні властивості НЧ срібла були досліджені на стовбурових клітинах мишей. Результати показали, що наносрібло має більший токсичний вплив на метаболічні процеси в еукаріотичних клітинах, менший — на біомембрану [186]. Також дослідження показали, що чисті НЧ срібла токсичніші для еукаріотичних клітин, ніж функціоналізовані (нанорозмірні частинки тіопронін-срібло; вкриті шаром бичачого сироваткового альбуміну НЧ сплаву срібло-платина; НЧ срібла, захищені натрію поліглутаматом). Це свідчить про те, що токсичність частинок пов'язана з присутністю відкритих металічних поверхонь, тоді як захищені органічним шаром частинки менш токсичні. Виняток становлять лише НЧ срібла, функціоналізовані крохмалем, що призводять до порушення функцій мітохондрій, індукції процесів перекисного окиснення ліпідів, ушкодження ДНК і зупинки клітинного циклу [291]. Вплив хімічних властивостей поверхні на токсичність НЧ також досліджували Wagner A.J. et al. (2007). В експерименті були застосовані частинки алюмінію та алюмінію оксиду однакових розмірів. Результати довели те, що алюміній виявив значно більшу токсичність порівняно з оксидом алюмінію. Автори дійшли до висновку про те, що цитотоксичність НЧ алюмінію прямо залежить від хімічної будови частинок — покриття поверхні частинок киснем оксидів зменшувало токсичні ефекти [424].

Деякі автори вважають, що НЧ срібла не мають прямого впливу на протеїни біомембрани. Той факт, що антибактеріальна активність наноструктурованого срібла перевищує активність нітрату срібла пояснюється здатністю наносрібла поступово, протягом тривалого часу постійно вивільняти іони срібла у середовище [239, 376].

Отже, НЧ можуть впливати на такі властивості ліпідного бішару, як цілісність, локальна щільність ліпідів і поверхневий натяг. Але й мембрана, як складна комплексна структура, здатна самостійно адаптуватися до зовнішнього впливу завдяки природним засобам авторепарації [315].

Біомембрана — одна з найважливіших складових живої клітини. Структурною основою біомембрани є ліпідний бішар, що забезпечує цілісність клітини завдяки характерній будові та амфіфільним властивостям компонентів і захищає внутрішній вміст клітини від дії факторів зовнішнього середовища. Важливим компонентом мембрани є білкова складова, яка забезпечує виконання сигнальної, транспортної та каталітичної функції.

Погляди на структуру та функції біомембрани еволюціонували разом із розвитком нових засобів і методів дослідження. Загальноприйнятим є той факт, що компонентам мембрани властива аномальна дифузія. Плазматична мембрана поділена на комірки мінімального розміру до 10 нм.

Для переходу з однієї комірки в іншу молекули повинні здійснити «стрибок». Для пояснення феномену аномальної дифузії були запропоновані модель мембранного актинового цитоскелетного паркану (МАЦП) і модель стовпів із закріплених трансмембранних протеїнів (СЗТП). Отже, на сьогодні біомембрана розглядається як розділена на нанокмірки рідини, в якій ліпіди та протеїни підлягають аномальній (стрибкоподібній) дифузії.

Біомембранам властива гетерогенність, що пояснюється просторовим обмеженням білків і ліпідів у нанорозмірних ділянках. Зміна рухливості і тимчасове скупчення молекул у цих доменах — ліпідних рафтах — може мати прямий вплив на можливість здійснення таких клітинних процесів, як збудливість, презентація антигенів і міжклітинні взаємодії. Ліпідні рафти розглядаються як нанорозмірні локальні ділянки фазового переходу — місця, які щільно укомплектовані сфінголіпідами, та в яких трохи втрачаються властивості мембрани як рідини. Ліпідні рафти є місцем накопичення певних мембранних білків, що уможлиблює їх функціонування в комплексі для перетворення сигналів зовнішнього середовища у внутрішньоклітинну відповідь, а також для участі в процесах екзо- та ендодцитозу, клітинної адгезії й мембранного транспорту.

У нормі ліпідний бішар непроникний для гідрофільних і заряджених молекул, для транспортування яких існують спеціалізовані трансмембранні протеїни — іонні канали. Біологічні іонні канали доцільно розглядати як наповнені водою нанорозмірні пори. Просторове обмеження рідини у нанопорі призводить до появи нових властивостей. Феномен зміни властивостей рідини у нанорозмірних каналах є об'єктом великого наукового інтересу, адже він лежить в основі біологічних процесів, що відбуваються в природних наноканалах біомембрани.

Специфіка взаємодії наночастинок з біомембраною визначається природою, розміром НЧ, площею вільної поверхні, наявністю покриттів і гідрофобним ефектом. Цікавим є дослідження принципів взаємодії компонентів біомембрани з нанометалами — перспективних антибактеріальних агентів, які також можуть застосовуватись у діагностиці захворювань та як засоби терапевтичної доставки активних речовин. Вичерпні знання зі структури та функцій біомембрани як наноструктури, а також дані щодо впливу на неї наночастинок допоможуть достеменно дослідити її природу та створити нові вискоєфективні фармакотерапевтичні та діагностичні засоби, а також виявити токсикологічні властивості наноматеріалів.

### Розділ 3. КОРПУСКУЛЯРНІ, ХВИЛЬОВІ, МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НАНОМАТЕРІАЛІВ

#### 3.1. Квантово-механічні та медико-біологічні аспекти наноструктур

*Немає у світі нічого сильнішого  
від вільної наукової думки.*

*В.І. Вернадський,  
перший президент Всеукраїнської  
академії наук, творець концепції ноосфери*

Квантова механіка — наука, яка описує рух мікрочастинок, тобто елементарних частинок, ядер атомів, молекул і систем, що з них складаються. Квантова механіка пояснює три основні явища існуючих у природі предметів [2, 15, 25, 31, 56, 60, 63, 120, 124, 125, 140, 142]:

1. Наявність корпускулярно-хвильового дуалізму в речовинах, тобто існування хвильових і корпускулярних властивостей у всіх навколишніх предметах.
2. Наявність змішаних квантових станів у матеріалах.
3. Квантування деяких фізичних явищ.

Прикладами квантових параметрів є момент імпульсу, повна енергія обмеженої в просторі системи, а також енергія електромагнітного випромінювання певної частоти, магнітні моменти тощо. Так, поглинання квантів світла електронами в атомі відбувається порціями. Аналогічно, спектр випромінювання атома є дискретним, що пов'язано з розташуванням електронів на енергетичних рівнях із певною характерною енергією. Квантова механіка є важливою у розумінні того, як індивідуальні атоми комбінуються між собою й формують конкретні хімічні елементи, сполуки, наночастинки, мікро- та макроструктури. Як відомо, ще в 1924 році французький фізик Луї де Бройль дійшов висновку, що крім корпускулярних властивостей речовин (заряд, маса) для неї характерні ще й хвильові властивості, тобто за певних умов речовин поводить як хвиля. Ідея Луї де Бройля полягала в тому, що відношення корпускулярних і хвильових

властивостей має універсальний характер, притаманний будь-яким хвильовим процесам. За ці дослідження йому в 1929 році було присуджено Нобелівську премію з фізики за «встановлення хвильових властивостей речовин». Експериментально обґрунтовано такі ефекти квантової механіки:

1. **Квантування певних фізичних величин.** У квантовій механіці кожній фізичній величині  $q$  ставлять у відповідність оператор  $\hat{Q}$  (для кожної величини визначається свій оператор: для енергії  $\hat{H}$ , для імпульсу  $p$  тощо. Далі розв'язують рівняння:  $\hat{Q}\psi = q\psi$  і знаходять власні значення  $q_1, q_2$  і оператора  $\hat{Q}$ . Згідно з постулатом квантової механіки, при вимірюваннях фізичної величини  $q$ , представлені оператором  $\hat{Q}$ , можна отримати лише той результат, який збігається з власними значеннями цього оператора.
2. **Корпускулярно-хвильовий дуалізм.** Мікро- та наночастинки, такі як атоми чи електрони, набувають властивостей частинок, тобто, можуть бути локалізовані в певній області простору, і описуються законами класичної фізики. За інших умов, ті самі об'єкти проявляють властивості хвиль та описуються законами квантової механіки. Згідно з гіпотезою Луї де Бройля, не тільки світло, а й будь-яка рухома матеріальна частинка або тіло мають як корпускулярні, так і хвильові властивості та їх можна охарактеризувати довжиною хвилі, яка пов'язана зі швидкістю руху  $v$  і масою частинки  $m$  за формулою:  $\lambda = h/mv$ .
3. **Ефект суперпозиції квантових станів.** У квантово-механічній теорії використовують зовсім інші математичні методи досліджень, які описують реальний світ на основі уявлень про частинки та хвилі. Розглянемо, наприклад, частинку, яка в одному стані має імпульс  $P_1$  (позначимо його кет-вектором  $|P_1\rangle$ ), а в іншому — імпульс  $P_2$  (позначимо його  $|P_2\rangle$ ). Згідно з принципом суперпозиції, така частинка може перебувати також, наприклад, у стані  $|P_1\rangle + |P_2\rangle$ . Яким у цьому випадку буде імпульс частинки? Виявляється, що з погляду квантової механіки імпульс у такому стані є невизначеним. Якщо його виміряти, то можна з однаковою ймовірністю отримати або значення  $P_1$ , або ж значення  $P_2$ . Отже, важливий для квантової механіки висновок полягає в тому, що для квантової системи значення фізичної змінної може бути невизначеним.

Квантова механіка, за словами видатного фізика Стівена Хокінга, «є видатною теорією й лежить в основі майже всієї сучасної науки й техніки. Принципи квантової механіки базуються в основі роботи напівпровідникових та інтегральних систем, які є найважливішою частиною таких електронних приладів, як телевізори й електронно-вычислительные машини.

На квантовій механіці стоїть сучасний будинок хімії та біології» [119]. Доцільно об'єднатися фізикам, хімікам, фізико-хімікам, біологам, медикам, фармакологам і зробити світові відкриття у біологічному аспекті квантової механіки.

Німецький фізик Макс Планк, основоположник квантової теорії, в 1900 році висловив гіпотезу про те, що енергія електромагнітних випромінювань змінюється порціями — квантами. Вивченню квантово-розмірних ефектів наноматеріалів присвячено багато досліджень й українських учених.

Напрямки розвитку квантової науки за останні 50-60 років значно розширилися, з'явилися такі її відгалуження, як квантова механіка, квантова фізика, квантова електроніка, квантова хімія, квантова теорія поля, квантова електродинаміка, квантова біохімія, квантова фармакологія.

Числові значення отриманих величин довжини хвилі вільного електрона в металах можуть дати відповідь на поставлене запитання: чому нанорозмірний матеріал має особливі властивості? Відповідь така: «Завдяки зміні фізичних характеристик такої структури.» Розміри наноматеріалу можуть обмежуватися довжиною хвилі вільного електрона, згідно з законом де Бройля, в одному, двох або трьох напрямках. Тому виникають різноманітні квантово-розмірні структури з новими фізичними та фізико-хімічними властивостями. За даними М. Планка, кожен квант випромінювання несе певну кількість енергії, яка тим більша, що вища частота хвилі.

Головна причина відмінності наноматеріалів від звичайних матеріалів полягає в тому, що в таких речовинах дуже великим є значення коефіцієнта відношення кількості атомів на поверхні до кількості атомів в об'ємі. Що менший розмір нанокластера, тим більше вплив властивостей поверхні переважає над об'ємними властивостями [82, 84].

Залежно від відношення поверхні кластерів до їх об'єму властивості тієї або іншої речовини в наноструктурованій формі виявляються досить різними. Тому, змінюючи розміри й форми нанокластерів, ці властивості можна цілеспрямовано змінювати.

Розмірний ефект впливає не тільки на властивості кристалічної решітки (ґратки), але й на енергетичний спектр електронів у кластері (наприклад, змінюється енергетичний спектр електронів у напівпровідниках). Зменшення розмірів кластерів-зерен передбачається як ефективний метод керування багатьма властивостями твердих тіл. Для таких прогнозів є вагомі підстави. Малий розмір зерна зумовлює великі зміни структури твердого тіла. Якщо вважати (в грубому наближенні) форму зерна сфе-

ричною з діаметром  $d$  і товщиною межі  $t$ , то частина об'єму міжзеренних меж у загальному об'ємі зерна становитиме  $\Delta V/V = [\pi d^3/6 - \pi/6(d - 2t)^3]/[\pi d^3/6] \cong 6 t/d$ . Якщо ж товщина межі  $t$  становить 3-4 атомні моношари (0,5-1,5 нм), то на поверхневий шар припадає близько 50% усієї речовини. Сама міжзеренна межа нанокompозиту вирізняється нестабільністю структури, тому й нанокристалічні матеріали характеризуються високою дифузійною рухливістю атомів, яка на п'ять-шість порядків вища, ніж у звичайних полікристалічних матеріалах.

Основними причинами відмінності властивостей наноматеріалів від масивних об'єктів аналогічного хімічного складу є існування певних поверхневих і квантово-розмірних ефектів.

### 3.2. Квантово-фізичні та медико-біологічні властивості наноречовин

На початку XX століття стало зрозумілим те, що класична механіка не в змозі дати адекватне описання законам взаємодії мікрочастинок, а також нанорозмірних структурах, які рухаються в надзвичайно малому об'ємі. Потреба у встановленні таких законів зумовила появу «нової» фізики, яка одержала назву квантової.

**Квантова механіка** — фундаментальна фізична теорія, яка є теорією атомних явищ, вивчає закономірності мікросвіту й встановлює закони руху елементарних частинок, атомних ядер, атомів, молекул та їх сукупностей [15]. Закони квантової механіки дали змогу з'ясувати будову атомів та атомних ядер, природу хімічного зв'язку, пояснити періодичну систему елементів; вони є основою для вивчення макроскопічних тіл як системи взаємодіючих частинок (метали, діелектрики, напівпровідники, квантові рідини, плазма).

Лише квантова механіка змогла дати пояснення таким явищам, як феромагнетизм, надплинність, надпровідність. Провідною є роль квантової механіки також і в розумінні властивостей наноматеріалів, які починають застосовувати для діагностики, профілактики та лікування різних захворювань.

Перехід від класичних уявлень до квантових вимагає від людини певної психологічної перебудови, адже багато понять, які міцно усталені в класичному світі, не можна застосовувати у світі квантовому. Наприклад, в класичній фізиці положення тіла цілком однозначно задається в тривимірному просторі, а для описання його руху (тобто зміни поло-



ження з часом) використовується поняття траєкторії. При цьому, яким би складним не був рух тіла в класичній механіці (рівномірним, обертальним, коливальним чи комбінацією цих видів руху), знаючи рівняння його траєкторії, завжди можна передбачити положення тіла в наступний момент часу. Причому, коли говорять, що тіло рухається вздовж деякої траєкторії, висувають припущення про те, що воно не може здійснювати переміщення в просторі яким-небудь іншим чином в один і той самий момент часу (автомобіль або літак не здатні рухатися одночасно у двох напрямках). На відміну від цього, у квантовій фізиці користуватися поняттям єдиної можливої траєкторії частинки не є можливим взагалі, оскільки закони квантової механіки мають ймовірнісний характер, що не дозволяє однозначно й точно описувати рух частинок у мікросвіті. В класичній фізиці все елементарно та зрозуміло — якщо кинути камінь (частинку) у воду, то на поверхні води з'являються хвилі. Квантова ж механіка стверджує те, що сам квантовий об'єкт одночасно здатен мати хвильові та корпускулярні властивості. Без використання квантової механіки не можливо зрозуміти як окремі атоми комбінуються між собою й формують молекули конкретних хімічних сполук, як утворюються наночастинки, мікро- та макроструктури.

Нанофізика, використовуючи апарат квантової фізики, охоплює великий розділ науки, де дотикаються різні розділи фізики, хімії, фармакології та навіть біології. Дійсно, чимало біологічних структур є нанорозмірними, наприклад, біологічна мембрана має товщину (5-10) нм, подвійна спіраль ДНК має діаметр близько 2 нм, а рибосоми — 25 нм. Сучасні фахівці з нанофізики, нанохімії, наномедицини та нанофармації повинні мати уявлення про розвиток нанонауки, знати її основні закони та закономірності, напрямки розвитку. В останні десятиліття нанофізика стала ареною активних досліджень [29, 45, 103, 124, 413].

Це обумовлено насамперед тим, що наноструктури мають великий потенціал не тільки теоретичного узагальнення, але й для практичного застосування. На сьогодні розроблені такі молекулярні технології, які дають змогу створювати структуру матеріалу поатомно (атом за атомом). Очікуються подальші великі «прориви» у технологіях створення наноматеріалів. Найяскравішим прикладом може бути графен — одна з алотропних форм вуглецю, окремий моноатомний шар у структурі графіту. Відокремити атомарний шар від кристала графіту уперше вдалося А. Гейму та К. Новосьолову (Манчестерський університет), за що вони були нагороджені Нобелівською премією з фізики у 2010 році. Атоми вуглецю утворюють стільникову (гексагональну) структуру з міжатомною від-

станню 0,142 нм. Основною особливістю чистого графена — двовимірної модифікації вуглецю — є відсутність у ньому забороненої зони, ширина якої дорівнює нулю. На основі графену вже створено надчутливі сенсори (здатні виявляти присутність одного електрона), біосенсори, мініатюрні конденсатори високої ємності, швидкодійні елементи енергонезалежної пам'яті нового покоління, модулятори випромінювання, прозорі сенсорні екрани з діагоналлю понад 80 см. Обнайдйливими є перші спроби застосування графену в медицині, зокрема, при лікуванні пухлин, виготовленні контактних лінз, очистці води. Фірмою IBM створено польові транзистори на основі графену, які працюють зі швидкістю в 100 ГГц.

Великий інтерес до дослідження матеріалів у нанорозмірному стані зумовлений тим, що фізичні, хімічні та біологічні властивості речовин істотно змінюються, коли їх складові елементи зменшуються до нанометрових розмірів (саме завдяки їх величині, формі, хімічним властивостям поверхні й топології). Наприклад, шестинанометрові гранули міді мають у п'ять разів вищу твердість, ніж звичайна мідь; напівпровідник селенід кадмію CdSe може набувати різного забарвлення залежно від розмірів його наногранул, при цьому в CdSe змінюється ширина забороненої зони. Отже, властивості малих частинок речовини істотно відрізняються від властивостей масивного матеріалу. Для деяких властивостей нанорозмірних об'єктів природа їх матеріалу може бути другорядною порівняно з їх формою (квантова точка, сферичний кластер, трубка, дріт або моношар) і залежить від топологічної розмірності: наприклад, 0D — квантова точка; 1D — дріт, нитка; 2D — плоский моно- чи бішар, такою структурою є біологічні мембрани, а також згаданий вище графен; 3D — тривимірна структура; фрактальна структура.

Спробуємо проаналізувати головні причини відмінностей властивостей наноматеріалів від звичайних, виокремивши два типи ефектів: ті, що описуються законами класичної фізики й такі, що підпорядковуються законам квантової фізики. Насамперед йдеться про так звані розмірні ефекти, під якими розуміємо комплекс явищ, пов'язаних зі зміною властивостей речовини внаслідок безпосередньої зміни розміру частинок; внеску меж поділу у властивості системи; співмірності розміру частинок з фізичними параметрами, що мають розмірність довжини [1, 2, 86, 100].

**Прояв класичних розмірних ефектів.** Важлива особливість наноматеріалів полягає в тому, що в таких речовинах дуже великим є значення коефіцієнта відношення кількості атомів на поверхні до кількості атомів в об'ємі. Skorиставшись відомими з шкільного курсу фізики формулами, оцінімо такий коефіцієнт для кристалів з кубічною кристалічною решіт-

кою, наприклад, срібла чи міді. Для простоти міркувань, будемо вважати, що кристали мають форму куба зі стороною  $a$ . Так, за розміру зерна  $a = 10\text{-}100$  нм відношення кількості атомів на поверхні до їхньої кількості в об'ємі нанокристалічного твердого тіла становить приблизно 50%. Для зерна діаметром  $a = 0,1$  мм це відношення сягає 0,05%. Очевидно, що менший розмір нанооб'єкта, тим більшим є вплив поверхневих ефектів на властивості речовини. У граничному випадку можна розглядати найпростішу модель, в якій один атом оточений 12 атомами-сусідами (виходимо з того, що 12 — максимальне координаційне число). Тобто, усього в такому об'єкті утримується 13 атомів. У цьому випадку відсоткове відношення кількості атомів на поверхні [85, 89] до кількості атомів в об'ємі [103] дорівнює 92%. Таким чином, змінюючи розміри та форми нанокластерів, можна цілеспрямовано посилювати роль поверхневих ефектів у наноматеріалах. При зменшенні розмірів істотно змінюється й структурний стан самого зерна нанокластера. Як відомо типовими для монокристалів і великих (понад 100 мкм) кристаликів у полікристалах є дефекти кристалічної структури: дислокації (які зазвичай мають густину близько  $10^4$  см<sup>-2</sup>), а також вакансії й дефекти пакування (із густиною приблизно  $10^6\text{-}10^{10}$  см<sup>-3</sup>). У наноматеріалі такі дефекти не можуть утримуватись усередині зерна й часто виходять на поверхню, перетворюючи структуру зерна в майже бездефектну. Таким чином, хоча зерна нанометрових розмірів і можуть мати різні дефекти, наприклад, вакансії або їхні комплекси, дисклінації та дислокації, але кількість і розподіл їх якісно інший, ніж у великих зернах (розміром 5-10 мкм і більше).

Фізико-хімічні властивості речовин у нанорозмірному стані змінюються також і через дію на них поверхневого тиску [109], тут йдеться про додатковий тиск, обернено пропорційний розмірові частинок, що зумовлює збільшення енергії Гібса та підвищення тиску насиченої пари на поверхні наночастинки і, як наслідок, зміну температур кипіння рідкої фази й плавлення твердої.

Таким чином, основні прояви класичних розмірних ефектів — це зміна параметрів решітки, зростання ролі поверхневих ефектів, температури плавлення, поверхневого натягу.

### 3.3. Квантово-корпускулярні властивості наноматеріалів

Дослідження фізичних властивостей світла дали парадоксальні результати: в одних випадках вони засвідчують хвильову природу світла,

в інших — виразніше проявляється його корпускулярна природа. Тобто світлу властивий корпускулярно-хвильовий дуалізм: воно має як безперервні, хвильові властивості, так і дискретні, корпускулярні [15]. Корпускулярно-хвильовий дуалізм властивий не лише світлу, а й усім мікрочастинкам. Так, потік електронів, що падає на кристал, утворює дифракційну картину, яку можна пояснити лише на основі хвильових уявлень. Тобто електрони, які є елементарними частинками, корпускулами, за певних умов виявляють хвильові властивості. Такі уявлення лежать в основі квантової теорії.

Одне з найзначніших досягнень сучасної фізики — доведення помилковості протиставлень хвильових і квантових властивостей світла. Розглядаючи світло як потік фотонів, а фотони як кванти електромагнітного випромінювання, що мають одночасно хвильові й корпускулярні властивості, сучасна фізика змогла об'єднати, здавалося б, непримиренні теорії — хвильову й корпускулярну. У результаті виникло уявлення про корпускулярно-хвильовий дуалізм, який був покладений в основу всієї сучасної фізики [120].

Для корпускулярно-хвильових властивостей наноматеріалів характерним є: наявність корпускулярно-хвильового дуалізму в речовинах, тобто існування хвильових і корпускулярних властивостей у всіх навколишніх предметах; наявність змішаних квантових станів у матеріалах; квантування деяких фізичних явищ.

У нанорозмірних матеріалах виразніше проявляються квантове та просторове обмеження, процеси тунелювання, балістичний транспорт і квантова інтерференція, електронні, магнітні явища, хвильові функції, оптичні, електричні, магнітні властивості. У частинках розміром менше 10 нм електрони проявляють себе як квантові об'єкти (електрон за визначенням є квантовим об'єктом — елементарною частинкою), а ефекти, які мають місце в таких матеріалах, називають квантово-розмірними [25, 215].

Головна причина відмінності наноматеріалів від звичайних матеріалів полягає в тому, що в таких речовинах є дуже великим значення коефіцієнта відношення кількості атомів на поверхні до кількості атомів в об'ємі. Що менший розмір нанокластера, тим більше вплив властивостей поверхні переважає над об'ємними властивостями. Залежно від відношення величини поверхні кластерів до їх об'єму властивості тієї або іншої речовини в наноструктурованій формі виявляються вагомо різними. Тому, змінюючи розміри й форми нанокластерів, ці властивості можна цілеспрямовано змінювати [38].

Квантове обмеження виникає тоді, коли рух електронів хоча б в одному напрямку стає обмеженим потенціальними бар'єрами, зумовленими наноструктурою. Воно впливає на спектр дозволених станів електронів і визначає їх рух у наноматеріалах, який може змінюватися як у напрямках перпендикулярних, так і в паралельних до бар'єрів. Перенесення заряду перпендикулярно до бар'єрів можливе, переважно, завдяки ефекту тунелювання, який забезпечує перехід носіїв заряду з однієї ділянки наноелектронного приладу до іншої. Під час руху носіїв заряду вздовж потенціальних бар'єрів стають можливими квантова інтерференція й балістичний транспорт електронів. Квантово-розмірні ефекти в наноматеріалах визначаються поведінкою електронів, відбиттям електронних хвиль від меж поділу таких ділянок, а також інтерференцією електронних хвиль або проходженням хвиль крізь потенціальні бар'єри, квантуванням енергії електронів, просторово обмежених у своїх переміщеннях, проходженням електронів крізь нанометрові діелектричні прошарки, квантуванням електроопору квантових ниток тощо [77, 82, 108].

Актуальною темою сучасних досліджень у фізиці є субмікронні твердотільні системи — квантові точки (quantum dot, QD або nano-dot, ND). **Квантовою точкою** може бути будь-який достатньо малий (настільки, щоб значимими були квантові ефекти) зразок напівпровідника або металу. Квантово-механічна поведінка таких систем зумовлена їхніми малими розмірами, близькими до довжини хвилі електрона в цій речовині. В середині квантової точки потенціальна енергія електрона нижча, ніж за її межами, а, отже, рух електрона обмежений у всіх просторових напрямках. Зазвичай квантові точки мають розмір від 2 нм до кількох десятків нанометрів. Граничні розміри квантової точки зумовлюються значеннями ефективної маси електрона в певній речовині. Наприклад, для системи InAs-AlGaAs мінімальний розмір квантової точки становить 4 нм, а максимальний не повинен перевищувати 30 нм. Тобто, квантові точки мають 10-50 атомів у діаметрі й містять від 100 до 1000 електронів. У такій системі електрон поводить себе як у тривимірній **потенціальної ямі**. Електронний спектр квантової точки є набором дискретних енергетичних рівнів, що формально відповідає електронному спектру окремого атома, тому квантові точки називають ще «штучними атомами». Важливим є те, що на відміну від справжніх атомів, частотами переходів між енергетичними рівнями квантової точки легко керувати, змінюючи її розміри або навіть форму. Така особливість дає змогу проектувати системи й пристрої, які по суті є видом фізичних макромолекул із повністю прогнозованими властивостями. У науковій літературі де-

тально досліджено властивості квантові точки мікрочастинки селеніду кадмію (CdSe) [258].

За просторового обмеження розміром у кілька сталих (періодів) кристалічної решітки (ґратки), енергетичний спектр носіїв заряду квантується: виникає ефект розмірного квантування. Одновимірне (1D) квантування досягається створенням квантових ям; двовимірне (2D) — за умови реалізації так званих квантових ниток (чи квантових дротів); тривимірне (3D) квантування виникає у «квантовому ящику», який прийнято називати квантовою точкою. Актуальність цієї теми висвітлена в наукових статтях і монографіях вітчизняних і зарубіжних учених [100, 102]. Зі зменшення розмірів матеріалів до кількох нанометрів починає різко зростати статистичний розкид їх параметрів, істотно проявляється неоднорідність у просторовому розподілі як речовини, так і механічних напружень у їхніх межах [333].

Аналізуючи електрофізичні, оптичні й інші явища в наноб'єктах, більшість авторів вважають доцільним урахувати не лише особливості внутрішньої структури (зі специфікою потенціального бар'єра, що їх оточує), а й особливості їхньої геометричної форми. Це зумовлено тим, що лише в центральній частині квантових точок або нанокластерів атоми перебувають у положенні, яке відповідає об'ємному стану. А радіальне переміщення від центру нанокластерів до периферії монотонно наблизитиме (за величиною міжатомної взаємодії) атоми, які трапляються на цьому шляху, до властивостей поверхневих. Що ближче розташовані атоми до периферії нанокластерів у радіальному напрямку, тим більше їх властивості наближаються до властивостей поверхневих атомів [173].

### 3.4. Хвильові властивості нанорозмірних структур

На сьогодні вже встановлені властивості наночастинок, які можуть підтвердити значну роль хвильових властивостей наноматеріалів у підвищенні їх механічних, термодинамічних, електронних, магнітних, каталітичних властивостей, а також біологічної, фармакологічної й токсикологічної активності. Такі дослідження проводяться в багатьох країнах світу та в Україні. За даними люмінесцентної мікроскопії встановлено, що тільки сферичні наночастинок складу  $GdYVO_4: Eu^{3+}$  із середнім діаметром 2-3 нм проникають усередину клітин аденокарциноми Ерліха (АКЕ) [22]. Спектральний аналіз показав те, що не тільки сферичні, але й веретеноподібні НЧ  $GdVO_4: Eu^{3+}$  можуть взаємодіяти з клітинами АКЕ, що не є властивим для стрижне-

подобних НЧ. Досліджувані НЧ пригнічували ріст клітин АКЕ. При цьому виявлений унікальний біологічний ефект: найвираженіша інгібіція росту пухлини відмічена в групі з попередньою обробкою клітин стрижнеподібними НЧ, що не були здатними проникати у клітини АКЕ, на відміну від сферичних і веретеноподібних, але понижували інтенсивність росту пухлин на  $80,34 \pm 2,61\%$  [240]. На думку авторів, встановлена в цій групі «пошкоджуюча» активність НЧ може визначатися їх зарядом, сприяючи електростатичній взаємодії з біомембраною. Не виключеним є й те, що відмічений ефект може бути обумовлений і хвильовими властивостями НЧ.

Зі зменшенням розмірів матеріалів до нанорівня такі структури набувають нових, незвичайних ознак, які можуть бути зумовлені їх різними властивостями, у тому числі й хвильовими. Так, при переході до нанорозмірів CdSe може змінювати колір від червоного до фіолетового, що пов'язано зі зміною відстані між енергетичними рівнями речовини. Золото набуває не тільки нових оптичних властивостей, але ж проявляє каталітичні функції, якщо розміри частинок є меншими за 3 нм [406].

На думку автора монографії хвильові ефекти наноматеріалів зумовлені зміною станів електронів, а також інших структур речовини — фононів, магنونів, екситонів [128].

Квантово-механічна поведінка наносистем контролюється їхніми малими розмірами, хоча б один із яких має бути близькими до довжини хвилі де Бройля для електрона в цій речовині.

Згідно з гіпотезою де Бройля, не тільки світло, а й будь-яка рухома матеріальна частинка або тіло мають як корпускулярні, так і хвильові властивості й можуть бути охарактеризовані довжиною хвилі, яка пов'язана зі швидкістю руху  $v$  та масою частинки  $m$ :

$$\lambda = \frac{h}{mv} = \frac{h}{\sqrt{2mE}},$$

де:  $h = 6,67 \times 10^{-34}$  Дж·с — стала Планка.

Намагаючись виконати розрахунки довжини хвилі де Бройля для електронів у різних речовинах, слід використовувати не значення маси вільного електрона  $m_0$ , а його ефективну масу, яка залежить від природи речовини. Для металів ефективна маса електронів близька до маси вільних електронів  $m_0$ , їхня кінетична енергія  $E$  складає декілька електронвольт, а довжина хвилі де Бройля буде дорівнювати 0,1-1,0 нм (тобто прояв квантових ефектів може спостерігатися лише для дуже малих кристалів або в дуже тонких плівках). Для напівметалів (вісмут) і напівпровідників, що відзначаються невеликими значеннями ефективної маси ( $m^* \sim 0,01 m_0$ ) та енергії носіїв ( $E \cong 0,1$  еВ), значення хвилі де Бройля  $\lambda_A$  буде наближати-

ся до 100 нм. Таким чином, саме в напівпровідниках технологічно легше створити умови для прояву квантоворозмірних ефектів.

Електронні властивості наноструктур, які зумовлені квантовими ефектами, стають тим суттєвішими, що меншими є розміри частинок, які в цьому випадку починають підпорядковуватись законам квантової механіки. Істотних змін зазнає структура енергетичних рівнів. У масивному матеріалі енергетичний спектр кристала складається з кількох смуг, які називають енергетичними зонами, кожна з яких виникає внаслідок розщеплення енергетичних рівнів окремих атомів внаслідок їхньої взаємодії. В процесі розщеплення беруть, в основному, участь валентні електрони. Через надзвичайно велику кількість атомів, енергія кристала в межах кожної зони змінюється практично неперервно. Сусідні енергетичні зони можуть бути розділеними проміжками кінечної ширини, які називають забороненими зонами. На противагу цьому, в обмежених системах із відносно невеликою кількістю атомів проявляється дискретність енергетичних рівнів.

Хвиля, що відповідає вільному руху електрона в твердому тілі значних розмірів, може безперешкодно поширюватися у будь-якому напрямку. Проте, ситуація кардинально змінюється, коли електрон потрапляє в тверде тіло, розмір якого (принаймні в одному напрямку) обмежений і порівнюється з довжиною електронної хвилі. Розглянемо, для прикладу,  $0D$  — об'єкт, квантову точку. Всередині квантової точки потенціальна енергія електрона нижча, ніж за її межами, і, таким чином, рух електрона обмежений у всіх просторових напрямках. Зазвичай, квантові точки мають розмір від 2 нм до декількох десятків нанометрів. Як зазначалося вище, граничні розміри квантової точки обумовлюються значеннями ефективної маси електрона в цій речовині. Наприклад, для системи  $InAs-AlGaAs$  мінімальний розмір складає 4 нм, а максимальний не повинен перевищувати 30 нм. Тобто, квантові точки мають 10-50 атомів у діаметрі й містять від 100 до 1000 електронів. У такій системі електрон поводить себе як у тривимірній потенціальній ямі. Електронний спектр квантової точки є набором дискретних енергетичних рівнів, які формально відповідають електронному спектру окремого атома, тому стосовно них вживають термін «штучні атоми». Важливим й є те, що, на відміну від справжніх атомів, частотами переходів між енергетичними рівнями квантової точки легко керувати, змінюючи її розміри або навіть лише форму. Така особливість дає змогу проектувати системи й пристрої, які по суті є видом фізичних макромолекул з повністю керованими властивостями. Історично першими квантовими точками були мікрокристали селеніду кадмію  $CdSe$ .



Перехід до наноструктур від крупнокристалічних напівпровідників супроводжується збільшенням ширини забороненої зони: нижній дозволений рівень енергії в зоні провідності збільшується, а верхній енергетичний рівень у валентній зоні понижується. Наприклад, для звичайного грубозернистого селеніду кадмію ширина забороненої зони CdSe становить 1,8 еВ, а для наночастинок розміром 3,0-3,5 і 1,0-1,2 нм вона збільшується до 2,3 і 3,0 еВ. Коли речовину беруть у достатньо малих кількостях, її навіть не можна однозначно вважати ізолятором, провідником або напівпровідником. Наприклад, прості хімічні елементи — метали у кількості 20, 50 і 100 атомів, будуть послідовно проходити стадію ізолятора, напівпровідника й провідника відповідно. Це зумовлює модифікацію цілої низки фізичних властивостей. Також у забороненій зоні на поверхні з'являються нові електронні рівні через наявність незаповнених валентностей. Окремим проявом зміни таких властивостей може бути зміна кольору, яка спостерігається, наприклад, для міді та золота при зміні розмірів наночастинок.

За тієї умови, що розмір наноб'єкта досягає певної критичної величини (яка, як зазначалося раніше, порівняна з довжиною хвилі де Бройля), на перше місце виходять квантові ефекти, які ініціюються не лише дискретністю енергетичних рівнів, а й появою квантової інтерференції й тунельних ефектів. Тунелювання є суто квантовомеханічним ефектом, у класичній фізиці йому аналогів немає. Ефект базується на корпускулярно-хвильовому дуалізмі — подвійній природі елементарних частинок. З боку класичної механіки зрозуміло те, що жодне тіло, яке має енергію  $E$ , не може подолати бар'єр висотою  $H_0$ , якщо  $H_0 > E$ . Наприклад, якщо м'яч розглядати як тіло, а за бар'єр взяти дуже високий бетонний паркан, то зрозуміло, що м'яч, який кинули в бік паркану недостатньо високо — так, що його енергії не вистачить на подолання цього бар'єру, то він відскочить, вдарившись об перешкоду. Але електрон, власна енергія якого нижча, ніж висота бар'єру з певною ймовірністю може долати цей бар'єр і виявитися з іншої сторони, при цьому енергія електрона лише трохи зміниться, тобто складається враження наче у «паркані» виявився тунель. Тунелювання є наслідком того, що для електрона є характерними корпускулярні та хвильові властивості [45].

Наслідком цього явища є наявність над поверхнею будь-якого провідника або напівпровідника певної кількості вільних електронів, які «вийшли» за його межі завдяки тунельному ефекту. Якщо взяти дві речовини, які проводять струм, розташувати їх на відстані 0,5 нм одна від одної та застосувати до них порівняно малу різницю потенціалів (0,1-1 В), то

між цими речовинами виникне електричний струм, що зумовлений тунельним ефектом (тунельний струм). Цей факт можна використати для дослідження поверхні тіла. Рухаючи гострий предмет (дуже тонку голку з кінчиком завтовшки декілька атомів) над досліджуваним об'єктом (скануючи його поверхню), можна отримати інформацію про будову об'єкта на атомарному рівні. В 1981 році співробітники компанії IBM Г. Бінінг і Г. Рорер на основі цього досліді побудували перший скануючий тунельний мікроскоп (СТМ) і в 1982 р. за його допомогою вперше в історії отримали зображення поверхні золота, а потім і кремнію з атомарною роздільною здатністю.

Використовуючи об'єкти нанометричних розмірів сучасна фізика ефективно застосовує електричні, оптичні та ядерні дослідження для розширення меж нашого розуміння квантової механіки, квантових критичних явищ, квантового транспорту й нелінійної динаміки в конденсованих середовищах. До того ж, кристалічне твердотільне середовище з притаманними йому виродженими симетріями може забезпечувати нетривіальний топологічний ландшафт для електронів та інших елементарних частинок і колективних збуджень, що має широкі практичні перспективи й дає змогу досліджувати структурні та динамічні ефекти близькості між різними цікавими матеріалами й станами речовин, такими як надпровідність, різні магнітні стани, низьковимірні системи на основі вуглецю, топологічні ізолятори та інші емергентні фази, які були відкриті за останні десятиріччя та роки.

Із розвитком нанотехнології тісно пов'язаний якісно новий напрямок медичної науки — молекулярна наномедицина. Це лабораторії на чіпі, адресна доставка ліків до уражених клітин, нові бактерицидні та противірусні лікарські засоби, діагностика захворювань за допомогою квантових точок, нанороботи для ремонту пошкоджених клітин, нейроелектронні інтерфейси й багато іншого [29].

На сьогоднішній день подібні проекти вже не тільки плід уяви письменників-фантастів, але й реальні засоби сучасної медицини та наномедицини.

По-перше, наночастинки можуть використовуватися в медицині для точної доставки ліків й управління швидкістю хімічних реакцій. Нанокapsули з мітками-ідентифікаторами зможуть доставляти ліки безпосередньо до вказаних клітин і мікроорганізмів, зможуть контролювати й відображувати стан пацієнта, стежити за обміном речовин тощо. Це дозволить ефективніше боротися з онкологічними, вірусними й генетичними захворюваннями [48].

По-друге, можливе створення нанороботів-лікарів, які здатні «жити» всередині людського організму, усуваючи всі пошкодження або запобігаючи їх виникненню. Послідовно перевіряючи і, якщо потрібно, «виправляючи» молекули, клітину за клітиною, орган за органом, наномашини повернуть здоров'я будь-якому хворому, а потім просто не допустять жодних захворювань і патологій, у тому числі й генетичних. Теоретично це дозволить людині жити сотні років [45].

По-третє, з'явиться можливість швидкого аналізу та модифікації генетичного коду, простого конструювання амінокислот і білків, створення нового вигляду ліків, протезів, імплантантів. У цій галузі низкою дослідників вже проводиться перевірка різних наноматеріалів на сумісність із живими тканинами й клітинами.

Важлива роль належить натепер і спіновим ефектам у біохімічних і фармакологічних реакціях, які потребують подальших ґрунтовних досліджень. При цьому принципово важливим є врахування можливості переходів зі зміною спіну в металокластері, що неможливо здійснити при використанні звичайних медикаментів, які є діаманітними молекулами в основному синглетному стані. Такі препарати також здатні впливати на перебіг біохімічних процесів у клітині шляхом хімічних реакцій, типових для традиційної біоорганічної хімії. Хімічні реакції можна розглядати як такі, що протікають за участю спінової перебудови. Якщо наночастинка здатна легко змінювати спіновий стан, то, тим самим, відкриваються великі можливості для так званого спінового каталізу, тобто її вплив на біохімічні реакції значно посилюється. Це явище можна пояснити реакцією зв'язування молекулярного кисню гемоглобіном. Активним центром гемоглобіну є залізопорфірин в оточенні білкових молекул, який має 4 неспарених електронних спіни (квінтетний стан). Молекула кисню, як відомо, також є парамагнітною й має триплетний основний стан. При зв'язуванні кисню гемоглобіном основний стан усього комплексу (оксигемоглобіну) є синглетним, тобто при такому зв'язуванні обов'язково має проходити зміна спінового стану [335]. Зміна спінових станів у біомолекулах є однією з невід'ємних властивостей живої матерії, здатної до самоорганізації. Тому квантово-хвильові властивості наночастинок з їхньою високою здатністю до зміни спінових станів можуть бути дуже корисними при розгляді фармакологічної дії препаратів, виготовлених за допомогою нанотехнологій.

### 3.5. Спін — власний кутовий і магнітний момент електрона, його квантова характеристика

Зміна спінового стану електронів у молекулі може бути викликана або сильним зовнішнім магнітним полем, або за рахунок спін-орбітальної взаємодії (COB). Важлива роль тут відводиться спіновим ефектам у біохімічних і фармакологічних реакціях, які потребують подальших ґрунтовних досліджень [64, 454]. При цьому принципово важливим є врахування можливості переходів зі зміною спіну в металокластері, а це неможливо здійснити при використанні звичайних медикаментів. Такі препарати також здатні впливати на перебіг біохімічних процесів у клітині через хімічні реакції, що є типовими для традиційної біоорганічної хімії [135].

**Спін** (англ. spin — веретено, обертання) — момент імпульсу елементарних частинок, що має квантову природу та не пов'язаний із переміщенням частинки як цілого. Учені світу детально вивчають властивості спіну. Спін — фундаментальна характеристика частинки (наприклад — атомного ядра або елементарної частинки), яка в деякому відношенні аналогічна «власному моменту імпульсу частинки». Спін є квантовою властивістю частинок і не має аналогів у класичній фізиці. Спін — це кутовий та магнітний момент електрона, він вимірюється в одиницях Планка [100, 108].

Сучасна фізика вважає, що спін така ж невід'ємна характеристика електрона та інших елементарних частинок (протона, нейтрона, нейтрино тощо), як маса або заряд. Сили, які залежні від спіну, визначають закономірності формування нанокластерів та їхньої взаємодії з біологічно-активними речовинами. Електронний спін атомів і молекул складається зі спінів окремих електронів. Зміна спінового стану електронів у молекулі може бути спричинена або сильним зовнішнім магнітним полем, або спин-орбітальною взаємодією [64, 135].

Наночастинка здатна легко змінювати свій спіновий стан. Це відкриває великі можливості для так званого спінового каталізу, тобто її впливу на біохімічні реакції. Як приклад, можна навести реакцію зв'язування молекулярного кисню гемоглобіном. Молекула кисню, як відомо, є парамагнітною й має триплетний основний стан. При зв'язуванні кисню гемоглобіном основний стан оксигемоглобіну є синглетним зі зміною спінового стану. Механізм такої зміни спіну здійснюється завдяки спін-орбітальній взаємодії [64].

Хімічні реакції можна розглядати як такі, що протікають за участю спінової перебудови. Якщо наночастинка здатна легко змінювати спіновий стан, то тим самим відкриваються великі можливості для так званого спі-

нового каталізу, тобто її вплив на біохімічні реакції значно посилюється. Наприклад, при зв'язуванні молекулярного кисню гемоглобіном активним центром гемоглобіну є залізопорфірин в оточенні білкових молекул, який має 4 неспарених електронних спіни (квінтетний стан). Молекула кисню, як відомо, також є парамагнітною і має триpletний основний стан. Під час цього процесу стан усього комплексу (оксигемоглобіну) є синглетним, тобто при такому зв'язуванні обов'язково стається зміна спінового стану [334].

Цитохром Р-450 входить до складу пероксидази коріння хрону, а також ряду інших важливих ферментів, які здійснюють гідроксилування вуглеводнів, включаючи залізопорфірин, і його реакції проходять через цілу низку змін спінових станів. На основі квантово-хімічних розрахунків з урахуванням спін-орбітальної взаємодії досліджені електронні механізми подолання спінової заборони в ферментативній активації молекулярного кисню у низці гемовмісних ферментів, пероксидаз, монооксигеназ, гемоглобіні, міоглобіні, цитохромах та інших флавопротеїнах, а також активності глюкозооксидази, що є важливим для перебігу біохімічних реакцій [66, 334].

Учені світу детально вивчають властивості спіну, розрізняючи його два види магнітних моментів: спіновий і орбітальний кутовий. Орбітальний магнітний момент електрона, який рухається зі швидкістю  $v$  навколо ядра по коловій орбіті радіуса  $r$  дорівнює  $p_o = evr/2$ .

Наявність в електронів спінових магнітних моментів спочатку пов'язували з обертанням навколо власної осі (саме це було підставою для використання терміну *spin* у концепції Дж. Уленбека). Однак цю ідею практично одразу було спростовано Н. Бором. У сучасній фізиці є уявлення того, що спін така ж невід'ємна характеристика електрона та інших елементарних частинок (протона, нейтрона, нейтрино тощо), як маса або заряд. Спіновий магнітний момент електрона квантується: він може орієнтуватися у зовнішньому магнітному полі так, що його проекція на напрямок напруженості цього поля може набувати лише двох значень. Сили, які є залежними від спіну, визначають закономірності формування нанокластерів та їхніх взаємодій із біологічно-активними речовинами. Електронний спін атомів і молекул складається зі спінів окремих електронів. Зміна спінового стану електронів у молекулі може бути спричинена або сильним зовнішнім магнітним полем, або спін-орбітальною взаємодією [167].

Лікувальна дія наночастинок металів, покритих оболонкою органічних речовин і здатних проникати через клітинні мембрани, взаємодіючи з ура-

женими молекулярними утвореннями, відповідальними за патологію клітини, може зводитися до локального розігріву при збудженні за допомогою світловодів або каталізу біохімічних реакцій. Такі ліки здатні також впливати на перебіг біохімічних процесів у клітині завдяки перебігу хімічних реакцій, типових для традиційної органічної хімії. Якщо наночастинка здатна легко змінювати свій спіновий стан, то це відкриває великі можливості для так званого спінового каталізу, тобто її впливу на біохімічні реакції [335].

Зміна спінових станів в біомолекулах є однією з невід'ємних властивостей живої матерії, яка характеризується самоорганізацією. Тому квантово-хвильові властивості наночастинок з їх високою здатністю до зміни спінових станів повинні бути корисними при розгляді фармакологічної дії таких препаратів. Квантова нанофармакологія має виявляти такого роду квантові переходи при лікувальній дії нанопрепаратів [124].

Тому можна висловити гіпотезу про те, що в нанорозмірних матеріалах електронний спін атомів і молекул є однією з основних характеристик хвильових властивостей наночастинок, які переважають над корпускулярними.

### 3.6. Оптичні властивості наноматеріалів

Оптичні явища в наночастинках золота та інших благородних металів обумовлені квантовими розмірними ефектами та відіграють істотну роль лише при розмірі частинок, істотно менших за 10 нм. Разом із тим, зміни оптичних властивостей наступають вже при розмірах наночастинок металів, менше за довжину хвилі видимого світла, тобто при розмірах, менших 500 нм [77].

Резонансний тунельний діод використовує відкритий Г.А. Гамовим тунельний ефект — здатність електронів проходити через потенційні бар'єри, якщо їх ширина порівнянна з довжиною хвилі Л. де Бройля. Резонансний тунельний діод складається з двох бар'єрів, розділених ділянкою з малою потенційною енергією — квантовою ямою. У цій ямі є один або кілька дозволених дискретних рівнів енергії електрона. Характерна ширина бар'єрів і ями між ними становить кілька нанометрів. Ділянки ліворуч і праворуч від бар'єрів відіграють роль резервуарів електронів провідності. Механізм резонансного тунелювання обумовлений властивістю електрона, що проник в ділянку між бар'єрами, надовго затримується там і в результаті багаторазового відбиття від лівого та правого бар'єрів істотно зростає ймовірність тунелювання [375].

При переході до розмірів матеріалів порядку десятків або одиниць нанометрів виникає якісно нова ситуація, яка полягає в тому, що квантові ефекти (тунелювання, розмірне квантування, інтерференційні ефекти) чинять визначальний вплив на фізичні (у тому числі й оптичні) процеси в наноструктурах і на функціонування приладів на їх основі. Інтенсивність розсіювання світла наночастинками помітно перевищує інтенсивність випромінювання найяскравіших флуоресціюючих молекул. Це дозволяє використовувати наночастинки металів як новий клас міток у дослідженнях біологічних процесів у різних тканинах, а також дає можливість отримати детальну інформацію про структуру й поведінку досліджуваних біомолекул. Слід зазначити, що наночастинки золота та срібла вже використовують як мітки в хімічних і біологічних наносенсорах [300, 406].

У спектроскопії оптичної активності комбінаційного розсіювання, яку використовують для дослідження молекулярної поведінки в розчинах біомолекул, таких як віруси, нуклеїнові кислоти, білки та вуглеводи, світло певної довжини хвилі спрямовується на досліджувані біомолекули. Ці біомолекули поглинають деяку частину енергії світла та стають «збудженими», а потім випромінюють відбите або розсіяне світло, яке можна аналізувати для визначення детальної інформації про структуру й поведінку досліджуваних біомолекул [137].

Розсіювання та поглинання світла наночастинками порівняно з макроскопічним твердим тілом має низку особливостей. Розмірні ефекти оптичних властивостей істотні для таких наночастинок, розмір яких помітно менший за довжину оптичної хвилі, але не перевищує 10-15 нм. Експериментально ці особливості найвиразніше проявляються у разі вивчення великої кількості частинок. Для цього наночастинки мають бути розміщені у прозорій «матриці» — наприклад, у склі або полімері, в об'ємі чи плівці. Внаслідок специфічних оптичних властивостей наночастинок такі «розчини» (так само, як і гранульовані плівки з наночастинками) можуть мати інтенсивне забарвлення [73].

Наочним об'єктом вивчення оптичних властивостей наноструктурних металів у дисперсних середовищах є золото. Колоїдне золото, яке забарвлює певний матеріал, досліджували давно. Енергія електронного збудження ізольованої молекули зазвичай помітно більша за енергію міжзонного переходу (ширини забороненої зони) у макроскопічному напівпровіднику. За умов зменшення розміру частинки від кристала до молекули плавно збільшуватиметься енергія електронного збудження. Цей діапазон розмірів відповідає розмірам нанокластерів, які можна вважати

одним із прикладів квантових точок. Своєрідні оптичні властивості напівпровідникових нанокластерів, інших квантових точок, є перспективними для впровадження у медичній практиці як оптичних сенсорів, флуоресцентних маркерів, фотосенсибілізаторів, ефективних сонячних батарей, надмініатюрних світлодіодів, випромінювачів світла та нелінійно-оптичних пристроїв [100].

### 3.7. Магнітні властивості наноструктур

Магнітні властивості наноструктур інтенсивно досліджуються вченими світу [131]. Особлива увага приділяється вивченню магнітних властивостей феромагнетиків: заліза, нікелю, кобальту. Електрон має важливу квантово-механічну характеристику — власний момент імпульсу, або спіні, який до недавнього часу був поза зоною особливої уваги розробників і дослідників. Цей напрямок досліджень отримав назву «спінтроніка». Завданням **спінтроніки** (спінової електроніки, або магнетоелектроніки) є розроблення приладів, робота яких заснована на властивостях електронних спінів. Це нове поле науки й технологій, в якому для створення нових функціональних пристроїв застосовуються як заряд, так і спіні електрона [167].

Відкриття явища гігантського магнетоопору сприяло виникненню та розвитку нового наукового й технологічного напрямку — спінтроніки, у якій значна увага приділялася спіну електрона — квантово-хвильовій характеристиці, що відображає власний момент імпульсу частинки.

Іншим важливим феноменом, який виникає при подальшому зменшенні розмірів магнітних частинок та який властивий нанорозмірним магнітним частинкам, є суперпарамагнетизм [200].

Суперпарамагнетизм є однією з визначних властивостей наночастинок, яка обумовила їх експериментальне відкриття в середині ХХ століття. Явище суперпарамагнетизму можна зрозуміти, розглядаючи поведінку ізольованої однодоменної магнітної частинки. Отже, суперпарамагнетизм — вид магнетизму, властивий наночастинкам феро- чи феримагнітних матеріалів, при якому магнітний момент однодоменної частинки спонтанно й випадково, внаслідок теплових флуктуацій, змінює свою орієнтацію. Ключовою передумовою, при якій наночастинки володіють суперпарамагнетизмом, є таке значення температури, яке перевищує так звану блокуючу температуру — температуру, що відповідає максимальному намагнічуванню.



Таким чином, з огляду на сказане вище, у більшості сфер застосування ефективність наночастинок найбільша при такому їх розмірі, який менший за певну критичну величину, що, у свою чергу, залежить від хімічного складу, розміру й становить, як правило, близько 10–20 нм. Як наслідок, кожна наночастинка стає окремим магнітним доменом і набуває суперпарамагнітних властивостей. Можна припустити, що явище суперпарамагнетизму обумовлено переважанням у наноматеріалах хвильових властивостей над корпускулярними.

### 3.8. Поверхневий натяг наноречовин

Експериментальні дані показують, що при високих концентраціях частинок поверхневий натяг збільшується зі збільшенням концентрації частинок у всіх випадках. Проте, при низьких концентраціях частинок тенденції є різними для різних базових рідин: із додаванням поверхнево-активних речовин чи без їх додавання. Наночастинки мають тенденцію до накопичення на межі розділу фаз газ-рідина. Це свідчить про те, що концентрація наночастинок на чи близько до поверхні рідина-газ буде вищою, ніж у середині краплі [413].

Для деіонізованої води, що містить  $Al_2O_3$ , поверхневий натяг залишається незмінним при низькій концентрації частинок. Це відбувається тому, що при таких розбавлених суспензіях відстань між частинками значно більша за розмір частинок, і тому сили взаємодії між частинками на чи близько до рідини на межі розділу фаз рідина-газ мають незначний вплив на поверхневу енергію. Проте, при збільшенні концентрації частинок, частинки стають ближчими одна до одної й сили взаємодії ван дер Ваальса збільшуються. Це призводить до збільшення вільної енергії на поверхні та до підвищення поверхневого натягу. [403].

Нанорідини — це рідини зі стабільною суспензією частинок нанометрового розміру до 100 нм. У широкому розумінні цього поняття до нанорідин можна віднести будь-який розчин, якщо частинки речовини розчиненої в ньому не будуть перевищувати 100 нм. До нанорідин відносять технологічні розчини з додаванням невеликої кількості фракції твердих нанорозмірних частинок. Наночастинки, які використовуються в нанорідинах, як правило, виготовляються з металів, оксидів, карбідів чи карбонових нанотрубок. Дослідження, які проведені протягом останнього десятиліття, показали, що цей інноваційний клас композитних матеріалів показує значно вищі показники теплофізичних властивостей, таких як теплопро-

відність і коефіцієнт дифузії у порівнянні з базовою рідиною. Таким чином ці рідини можуть бути використані для ефективнішого охолодження чи нагрівання в різних теплових та енергетичних галузях [361].

Останнім часом зріс інтерес до розробки високопродуктивних нанорідин паливного типу. Ідея полягає в тому, щоб суспендувати наноматеріали в традиційному рідкому паливі для підвищення продуктивності останнього. Проведені дослідження показали, що паливні нанорідини з додаванням таких енергетичних наноматеріалів як алюміній, бор і нанокаталізатор оксид церію є досить перспективними для застосування в народному господарстві. Такі нанорідини мають вище виділення енергії, зменшення затримки запалювання, збільшення швидкості горіння, підвищення ймовірності займання та розширення каталітичного ефекту [235].

Поверхневий натяг має подвійний фізичний зміст — енергетичний (термодинамічний) і силовий (механічний). Енергетичне (термодинамічне) визначення: поверхневий натяг — це питома робота збільшення поверхні при її розтягуванні за умови сталості температури. Силове (механічне) визначення: поверхневий натяг — це сила, що діє на одиницю довжини лінії, яка обмежує поверхню рідини. Сила поверхневого натягу спрямована перпендикулярно по дотичній до поверхні рідини, в який вона діє й пропорційна довжині цієї ділянки [196].

Поверхневий натяг є важливою характеристикою рідини. Наприклад, він суттєво впливає на процес кипіння — відривання бульбашок при кипінні, а також від нього залежить міжфазна рівновага [241]. Поведінка нанорідин при змочуванні спричиняє особливий інтерес, оскільки зменшення поверхневого натягу призводить до підвищення змочуваності рідини. Для вивчення процесу згорання, а також нанесення покриття шляхом розпилення у лако-фарбовій і фармацевтичних галузях необхідно дослідити поверхневий натяг: такі характеристики як розмір крапель, їх розподіл і кут розпилення значно залежать від поверхневого натягу [336]. Це також може впливати на фармакологічні та фармацевтичні властивості лікарських засобів.

Разом із тим, у літературі наводяться суперечливі факти про підсумкові взаємодії наночастинок із поверхневим натягом нанорідин порівняно з базисними рідинами. Moosavi M. et al. за допомогою тензиометра довели те, що поверхневий натяг базової рідини (етиленгліколю) збільшується трохи більше ніж на 7% при додаванні 3% об. наночастинок ZnO. Автори пов'язують це із накопиченням наночастинок на поверхні основної рідини [337]. Golubovic et al., використовуючи метод капілярної трубки, довели те, що при низьких концентраціях наночастинок  $Al_2O_3$  та  $BiO_2$

у рідині відхилення поверхневого натягу нанорідини порівняно з поверхневим натягом води є невеликим [241]. В аналогічному дослідженні Kim et al. із використанням методу «сидячої» краплі зазначається те, що поверхневий натяг зростає при додаванні 0,01% об. наночастинок алюмінію у воду як у базову рідину [288].

Murshed et al. і Kumar et al. довели, що поверхневий натяг нанорідин, в яких були розчинені вуглецеві нанотрубки, був вищим, ніж поверхневий натяг базисної рідини — води. Однак, спостерігалася й зворотна тенденція. Протестувавши нанорідини типу  $TiO_2$ /вода з використанням тензіометра автори показали, що додавання  $TiO_2$  у воду зменшує поверхневий натяг нанорідини порівняно з водою. Це зниження поверхневого натягу пояснюється броунівським рухом і адсорбцією наночастинок на межі розділення фаз [304]. Крім того, у дослідженні Vefaei et al. нанорідини типу  $Bi_2Te_3$ /вода за допомогою сидячої краплі доведено, що поверхневий натяг зменшується зі збільшенням концентрації частинок поки не досягне мінімальних значень, а потім, зі збільшенням концентрації частинок, збільшується. Автори вважають, що відповідальним за поведінку поверхневого натягу є накопичення наночастинок на межі розділу фаз повітря-рідина. Крім того, у більшості досліджень за участю нанорідин, для отримання стабільної нанорідини необхідно додавати поверхнево-активну речовину (ПАР) або диспергатор. Це також може впливати на поверхневий натяг. Роботи Chen et al. довели, що додавання такої ПАР як ПВП (полівінілпіролідон) не впливає на поверхневий натяг нанорідин. Зниження поверхневого натягу може бути вираженішим при додаванні наночастинок срібла, ніж ПАР ПВП. Тим не менше, доведено й те, що додавання сурфактанту натрію додецилбензолсульфонату зменшує поверхневий натяг деіонізованої води та нанорідин на основі деіонізованої води з додаванням карбонових нанотрубок. Слід також зазначити й те, що при нижчих концентраціях ПАР поверхневий натяг нанорідин залишається незмінним [196].

Можна стверджувати, що існують суперечливі дані щодо зміни поверхневого натягу в результаті додавання наночастинок. Поки що не ясно, які механізми відповідають за таку поведінку. Tanvir S. та Qiao L. у 2012 році визначали вплив наночастинок на поверхневий натяг паливних нанорідин на основі етанолу та *n*-декану (органічної речовини класу алканів). Наноматеріалами, що досліджували автори, були алюміній (Al), бор (B), оксид алюмінію ( $Al_2O_3$ ), та БСКНТ (багатостінні карбонові нанотрубки). Перші дві речовини є енергетичними металами з високою густиною енергії, дві останні речовини — потенціальні каталізатори [403].

У дослідженні Tanvir S. і Qiao L. в якості базової рідини були етанол і *n*-декан. Також ще однією базовою рідиною була деіонізована вода. Мета: порівняти результати з літературними даними, в яких більшість дослідників в якості базової рідини для нанорідини використовують воду. Наночастинки Al, B, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, і БСКНТ були додані в базову рідину в концентрації 0,1; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 7 та 10% від маси. За допомогою скануючого електронного мікроскопу доведено: дисперговані БСКНТ мали середній діаметр 8-15 нм і довжину 10-50 мкм, а їх склад був таким: 50-60% — БСКНТ, 33-43% — полімери, 3,5% — метали (Fe, Ni, La, Al, Si), 0,5% — неметали (Cl, S) та 3% аморфний вуглець. Наночастинки Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> мають середній розмір 25 нм, а наночастинки B та Al — 80 та 18 нм відповідно [403].

Нанорідини на водній основі містили лише Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> і БСКНТ, і саме ці речовини були наведені у літературі. БСКНТ добре суспендувалися у воді та в етанолі без потреби в ПАР, проте вони не диспергувалися в *n*-декані навіть за допомогою сурфактантів. Для стабілізації нанорідин на основі *n*-декану був використаний сорбітану олеат — типова ПАР для стабілізації суспензій типу метал/олія чи оксид металу/олія. Вимірювання поверхневого натягу проводили відразу ж після оброблення ультразвуком, і тому передбачалося, що нанорідини є стабільними, з мінімальною агломерацією під час тестування [403].

**Вплив концентрації частинок на поверхневий натяг.** Згідно з дослідженнями Tanvir S., поверхневий натяг деіонізованої води з додаванням наночастинок Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> змінюється мало (незначно збільшується) — до 4% по масі, що узгоджується з висновком Kim et al. [288]. Після цього поверхневий натяг зростає зі збільшенням концентрації. Слід зазначити, що поверхневий натяг деіонізованої води при кімнатній температурі складає 72,03 мН/м, що є аналогічним даним, наведеним у дослідженні Murshed et al. [338]. Коли досліджували нанорідину з БСКНТ, то виявилось, що поверхневий натяг спочатку зменшується із концентрацією часток, а потім збільшується. При 10% по масі БСКНТ поверхневий натяг нанорідини приблизно на 7% вищий, ніж у дистильованої води.

При дослідженні поверхневого натягу нанорідин на основі етанолу (із включенням Al, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, B та БСКНТ) ПАР не додавали, оскільки суспензія була досить стабільною й без ПАР. Для всіх зразків значення поверхневого натягу значно не відхилялися від значення поверхневого натягу чистого етанолу в низьких концентраціях частинок. Починаючи з концентрації наночастинок 3% по масі спостерігалось незначне збільшення поверхневого натягу. Після чого поверхневий натяг зростав зі збільшенням концентрації частинок. Для нанорідин на основі *n*-декану, як показано на рис. 1,

спостерігалось початкове зниження поверхневого натягу до концентрації 0,5% по масі й залишалось майже незмінним до концентрації 2-3% по масі. При підвищенні концентрації поверхневий натяг зростає. [403].

Експериментальні дані чітко показують, що при високих концентраціях частинок поверхневий натяг збільшується зі збільшенням концентрації частинок у всіх випадках. Проте, при низьких концентраціях частинок тенденції є різними для різних базових рідин (деіонізована вода, етанол, п-декан) та із додаванням чи без додавання ПАР [413].

Наночастинки мають тенденцію до накопичення на межі розділу фаз повітря-рідина. Це свідчить про те, що концентрація наночастинок на чи близько до поверхні рідина-повітря буде вищою, ніж у середині краплі. На межі розділу фаз рідина-повітря між частинками діють сили відштовхування (електростатичні) та сили притягнення (ван дер Ваальсові), а також впливає шар ПАР між частинкою та молекулами навколишньої рідини. При застосуванні ПАР, така речовина може потенційно вплинути на вільну поверхневу енергію [413].

Для деіонізованої води, яка містить  $Al_2O_3$ , поверхневий натяг залишається незмінним при низькій концентрації частинок. Це, ймовірно, відбувається тому, що при таких розбавлених суспензіях відстань між частинками значно більша за розмір частинок, а сили взаємодії між частинками на чи близько до рідини на межі розділу фаз рідина-газ мають незначний вплив на поверхневу енергію. Проте, при збільшенні концентрації частинок, останні стають ближчими одна до іншої, а сили взаємодії ван дер Ваальса збільшуються. Це призводить до збільшення вільної енергії на поверхні та до підвищення поверхневого натягу. Однак, у деіонізованій воді із додаванням невеликої кількості БСКНТ зменшення поверхневого натягу не спостерігалось. Як відмічено раніше, дисперговані БСКНТ, що використовували в цьому дослідженні, досить великі за довжиною — 10-50 мкм, але з малим діаметром — близько 8-15 нм. Крім того, вони містять 33-43% відсотки полімерів разом із вуглецевими нанотрубками, які допомагають досягти стабільності нанорідини. Цілком можливо й те, що електростатичне відштовхування між БСКНТ через наявність груп полімеру, який забезпечує добре диспергування, зменшує поверхневу енергію на межі розділу фаз рідина-повітря й призводить до зниження поверхневого натягу. Коли концентрація БСКНТ стає досить високою, сили ван дер Ваальса можуть домінувати над електростатичними силами відштовхуванням, і, таким чином, поверхнева енергія та поверхневий натяг збільшуються [403].

Так само пояснюється зміна поверхневого натягу нанорідин на основі етанолу та п-декану. Зі збільшенням концентрації частинок середня

відстань між частинками, особливо на межі розділу фаз рідина-повітря, зменшується, внаслідок чого сили тяжіння між частинками на межі розділу фаз рідина-газ збільшуються. По мірі збільшення концентрації частинок, збільшується їх агломерація, що призводить до зростання поверхневого натягу. Тим не менше, при дослідженні нанорідин із низькою концентрацією частинок спостерігаються інші ефекти. Як згадувалося раніше, існують розбіжності в літературних даних щодо того, чи збільшується чи зменшується поверхневий натяг порівняно з базовою рідиною. Для випадків, що пов'язані з БСКНТ, як вже пояснювалося, електричне відштовхування через наявність груп полімеру, може зменшити поверхневу енергію на межі розділу фаз рідина-газ і тим самим зменшити поверхневий натяг. При використанні ПАР поверхневий натяг має тенденцію до зниження при малих концентраціях частинок, тоді як при відсутності ПАР поверхневий натяг значно не змінюється [403].

Оскільки поверхневий натяг (або поверхнева енергія) визначається різницею енергії молекулярних взаємодій всередині рідини та на її поверхні, суттєву роль у величині поверхневого натягу нанорідин мають відігравати сольватаційні ефекти. Так, для сильно сольватованих наночастинок зі зростанням їх концентрації слід очікувати збільшення величини поверхневого натягу, у той час, як руйнування наночастинок молекулярних взаємодій в об'ємі рідини може його зменшувати. Тобто, суспендування у воді гідрофільних наночастинок (оксиди металів або окиснені графени чи нанотрубки), ймовірно, супроводжуватиметься збільшенням поверхневого натягу, а гідрофобних наночастинок (фулерени, графен) — його зменшенням. Проте, при малих концентраціях суттєвою стає доля наночастинок, які адсорбуються на зовнішній границі рідини і, подібно до ПАР, зменшують різницю в молекулярних енергіях на поверхні та в об'ємі. Тому при малих концентраціях наночастинок може спостерігатись зміна нахилу концентраційної кривої величини поверхневого натягу [1].

### ***Вплив поверхнево-активних речовин на поверхневий натяг.***

При синтезі нанорідин на основі *n*-декану додавали ПАР — сорбіту олеат — для досягнення хімічної стабільності суспензії. Цей механізм називається просторовою стабілізацією. Довгі молекули ПАР прикріплюються до твердої частинки й утворюють шар між частинкою та навколишніми молекулами рідини. Такі шари підвищують потенціал між частинками і збільшують сили відштовхування. Це, у свою чергу, може знизити поверхневу енергію й, тим самим, поверхневий натяг. Щоб перевірити цю гіпотезу, був вимірний поверхневий натяг сумішей *n*-декану/ПАР/наночастинок Al. Концентрація наночастинок Al була збережена в кількості

0,1%, а концентрація ПАР варіювалася від 1 до 10%. Результати чітко показують, що зі збільшенням об'ємної частки ПАР поверхневий натяг нанорідин зменшується. Це узгоджується з результатами інших дослідників, які встановили, що при додаванні ПАР до нанорідин спостерігається тенденція до зменшення поверхневого натягу. Зокрема, Vafaei et al. [412, 413], які вивчали поверхневий натяг і кут контакту крапель нанорідин телуриду вісмуту при різних концентраціях  $s$  при застосуванні різних базових рідин, пов'язують зміни поверхневого натягу з електростатичними взаємодіями, що індукуються присутністю тіогліколевої групи, яка приєднана до наночастинок. Проте результати є суперечливими. Можливо, суперечності можуть виникнути внаслідок використання різних комбінацій нанорідина/ПАР, тому що поверхневий натяг кожного типу нанорідин при додаванні ПАР буде різнитися. У цьому дослідженні ефектом випаровування краплі можна знехтувати, оскільки часовий інтервал між створенням нанорідини й тестуванням дуже малий, а тривалість випробування складає менше 10 секунд. Найімовірніше, зниження поверхневого натягу пов'язано із адсорбцією іонних ПАР на поверхні наночастинок і зі збільшенням електростатичної сили відштовхування між частинками в нанорідинах. Це електростатичне відштовхування між наночастинками в оточенні ПАР на межі розділу фаз рідина-газ призводить до зниження поверхневого натягу нанорідин. Результат узгоджується із висновками робіт Murshed S. і Kumar R. Автори вказують на те, що при низьких концентраціях ПАР поверхневий натяг залишається незмінним і починає зменшуватися при досягненні концентрації вище певного рівня. Доданий об'єм ПАР, при якому поверхневий натяг починає зменшуватися, може бути визначений як надмірний. Надмірна кількість ПАР може призвести до подальшого зниження поверхневого натягу, оскільки його присутність на поверхні краплі збільшиться [288, 403].

**Вплив розміру наночастинок на поверхневий натяг нанорідин.** Як для нанорідин на основі води, так і на основі етанолу, які містять БСКНТ (діаметр 8-15 нм, довжина 10-50 мкм) є характерним високий поверхневий натяг: ефект спостерігався для нанорідин на основі бору (80 нм), оксиду алюмінію (20-30 нм), алюмінію (18 нм), *n*-декану. При концентрації бору більше за 5% показники поверхневого натягу є найвищими, далі йдуть оксид алюмінію та алюміній. Така тенденція виникає, ймовірно через посилення сил ван-дер-Ваальса при збільшенні розмірів частинок [235, 403].

Проаналізований поверхневий натяг нанорідин на основі деіонізованої води, етанолу та *n*-декану, з додаванням БСКНТ та наночастинок В,

Al, та Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Результати свідчать про те, що при високій концентрації частинок поверхневий натяг зростає зі збільшенням концентрації порівняно з базовою рідиною. Це, ймовірно, відбувається через збільшення сили ван-дер-Ваальса між частинками накопиченими на межі розділу фаз рідина-газ, що підвищує вільну енергію поверхні та збільшує поверхневий натяг. Тим не менше, при низьких концентраціях частинок (менше 3-4%) додаткові частинки зазвичай не мають великого впливу на поверхневий натяг, оскільки відстань між частинками є достатньо великою навіть на межі розділу фаз рідина-газ. Винятком є нанорідини, які містять БСКНТ або ПАР. У таких випадках поверхневий натяг зменшується при низькій концентрації порівняно з чистою базовою рідиною. Це відбувається через електростатичні сили відштовхування між частинками, які присутні у зв'язку з наявністю шару ПАР або полімерних груп, що прикріплені до БСКНТ. Вільна поверхнева енергія зменшується, і, як наслідок, знижується поверхневий натяг. Отже, результати свідчать про те, що поверхневий натяг зменшується зі збільшенням концентрації ПАР, і зростає із збільшенням розміру частинок.

Особливо важливим є визначення поверхневого натягу водних очних крапель, оскільки для рівномірного розподілу рогівкою лікарського розчину необхідно, щоб його поверхневий натяг був близьким до 31 мН/м. Поверхневий натяг слізної рідини при 32,1 °С (середня температура рогівки) складає 46,29 мН/м. Тому при розробленні рідкісних лікарських форм слід враховувати вплив поверхневого натягу на межі розчинник-лікарська речовина, а також лікарський препарат-орган.

### 3.9. Термодинаміка нанорозмірних речовин

Нанотермодинаміка, як окремий напрямок фізики, заснована у 2001 році, коли Hall T.L. сформував перший закон термодинаміки для малих систем [252], до яких відносяться й наносистеми. Вчений використав перший закон термодинаміки для макросистем:  $dU = TdS - pdV + \sum_i \mu_i dN_i$ , де:  $U$  — внутрішня енергія системи,  $T$  — абсолютна температура,  $S$  — ентропія,  $p$  — тиск,  $V$  — зміна об'єму, в який були введенні хімічний потенціал компоненту системи  $\mu_i$ , та кількість речовини  $N_i$ .

Оскільки для малих систем велике значення має кількість окремих складових, Hall T.L. збільшив внесок доданка  $\sum_i \mu_i dN_i$  у результат рівняння і ввів поняття «підроздільного потенціалу», який є хімічним потенціалом окремої малої системи:  $dU = TdS - pdV + \sum_i \mu_i dN_i + EdN$ , де



$E$  — «підроздільний потенціал», вплив якого зростає зі збільшенням  $N$  — кількості окремих малих систем (наприклад, наночастинок). Наведене вище рівняння є спробою формулювання першого закону термодинаміки для малих систем, у тому числі й для наноматеріалів.

У пошуку термодинамічних закономірностей існування наносистем було встановлено необхідність уведення так званих локальних термодинамічних функцій: локального тиску, температури, хімічного потенціалу тощо [251].

Окрім того, зі зменшенням розміру частинки змінюються закономірності її термодинамічних величин, зокрема поверхневої енергії. При розмірах частинки 1-10 нм її термодинамічні властивості вимагають вивчення впливу на них різних факторів, а при розмірі менше 1 нм вони набувають властивості поверхні. Важливим є розуміння негомогенності таких систем, оскільки при переході від макрорівня до нанорівня втрачається вплив одних фізичних параметрів (наприклад, гравітації) й посилюється вплив інших, таких як діаметр капіляра, поверхневий натяг, довжина Толмена (величина, що описує зменшення поверхневого натягу в краплі рідини при переході від мікро- до нанорозміру) [2].

Однією із характеристик термодинаміки наноматеріалів є теплопровідність, яка чутлива до змін структурних, у тому числі, розмірних факторів. При зменшенні розміру матеріалів значно знижується теплопровідність за рахунок розсіювання електронів на міжзернових границях. Наприклад, для нанокристалічного срібла розміром 20-47 нм теплопровідність у 3,5-4 рази нижче, ніж для звичайного крупнокристалічне срібла [3].

Для наноматеріалів із розміром структури в кілька нанометрів закон Холла-Петча не проявляється. Має місце зворотній ефект Холла-Петча: як тільки розмір структури зменшується до 10 нм, границі зерен полікристалічного наноматеріалу починають сковзати [192].

Можна припустити, що зміни термодинаміки наноматеріалів обумовлені переважанням хвильових властивостей над корпускулярними.

Останнім часом у світі велику увагу приділяють вивченню фізичних, хімічних, біологічних, лікувальних, фармакологічних, токсикологічних властивостей наноматеріалів з метою більш широкого застосування у практичній діяльності людини. Унікальні механічні, фізичні, хімічні, фізико-хімічні та інші властивості наноматеріалів вже експериментально досліджено. Зі зменшенням розміру до нанорозмірних структур усе більшу роль відіграють квантово-хвильові ефекти наноматеріалів. Переважання хвильових властивостей у наноречовинах над корпускулярними зумовлює значну зміну їх фізико-хімічних характеристик та підвищен-

ня лікувальної активності нанопрепаратів. На сьогодні уже встановлені властивості наночастинок, які можуть підтвердити значну роль корпускулярно-хвильових властивостей наноматеріалів у підвищенні їх механічних, оптичних, нанотермодинамічних, магнітних властивостей, а також біологічної, фармакологічної, токсикологічної активності наноречовин. Доцільно об'єднати зусилля учених різних спеціальностей для проведення ґрунтовних досліджень зі встановлення внеску законів квантової фізики, квантової механіки в біологічну й медичну науки. Разом із тим, багато із викладених положень вимагають додаткових подальших досліджень фахівців різних спеціальностей.

## ВИСНОВКИ

*Характерною рисою науки є саме те, що вона потребує активної діяльності.  
І.І. Мечніков, лауреат Нобелівської премії,  
видатний вітчизняний мікробіолог й імунолог*

Нанорозмірні структури органічного та неорганічного походження — це матеріали, що об'єднують великий клас численних речовин, один із розмірів яких не більше 100 нм. Вони, разом із тим, мають одночасно особливі й загальні властивості.

Важливою властивістю наноматеріалів є залежність поверхневої енергії та поверхневої морфології від розміру наночастинок — зі зменшенням розміру реакційна здатність поверхневих атомів зростає. На хімічні властивості наноматеріалів істотно впливає велика площа поверхні частинок. Так, у НЧ заліза розміром 3 нм 50% атомів містяться на поверхні, розміром 10 нм — 20%, розміром 30 нм — лише 5%. Велика питома площа поверхні, значно прискорює взаємодію наноматеріалів і середовища, а також мембрани клітини.

Речовина в наноматеріалі знаходиться в особливому, «нанорозмірному» стані, в якому виражено проявляються квантово-механічні ефекти за домінуючої ролі поверхні поділу. Таким чином, основними причинами відмінностей у властивостях наноматеріалів і масивних об'єктів аналогічного хімічного складу є існування певних поверхневих і квантово-розмірних ознак.

Атоми на поверхні мають менше сусідніх атомів, ніж в об'ємі. Через мале координаційне число та наявність вільних зв'язків поверхневі атоми менше стабілізовані, ніж атоми в об'ємі. Що менша частинка, тим більшою є частка поверхневих атомів і вищою середня енергія зв'язування. Відношення кількості поверхневих атомів до атомів в об'ємі обернено пропорційно залежить від розміру частинки, такій же залежності підпорядковуються різні властивості матеріалів. Квантово-розмірний ефект спостерігається за умов малого розміру частинки, який порівнянний із довжиною хвилі електрона. У цьому сенсі під «обмеженням» слід розуміти обмеження вільного руху електрона в певних енергетичних рівнях, коли

розмір частинки зменшується до нанометрів. Із наближенням розмірності структури до довжини хвилі електрона з'являється квантово-розмірний ефект, який призводить до зміни різних властивостей.

Нанорозміри таких матеріалів дають змогу легко проникати через мембрану всередину клітини, спричинюючи зміни в її функціонуванні та морфологічній структурі. Значна мініатюризація зумовлює можливість розміщення великої кількості не тільки функціональних груп, а й пристроїв. Це є важливим для сфер медицини, наноелектроніки, нанокompозитних покриттів.

У наноматеріалах відсутні структурні дефекти, що надзвичайно важливо для розробки нових імплантатів, покриттів суглобів. Значна поверхня наноструктур уможливує фіксування на них лікарських засобів та інших фізіологічно активних речовин, створюючи своєрідні композити. Такі нанокompозити можуть накопичуватися в патологічному процесі, істотно підвищуючи дозу та лікувальну ефективність препарату.

Зі зменшенням розмірів наноструктур змінюються механічні, фізичні, хімічні, біологічні, фізіологічні та фармакологічні властивості. Доцільно порівняти фізичні властивості (кристалічну модифікацію, температуру плавлення, поверхневий натяг, теплопровідність, магнітні, оптичні та інші характеристики) наноматеріалів із медико-біологічними (вплив на органи та функціональні системи організму, життєдіяльність мікроорганізмів, токсичність). Слід зазначити, що багато фізичних, хімічних, фізико-хімічних, біологічних властивостей не зберігаються за умов переходу від об'ємного стану до наноматеріалу. Але пояснити ці зміни в нанорозмірних структурах збільшенням тільки питомої поверхні атомів, а також значним зростанням у таких наноматеріалах числа поверхневих атомів без урахування їх квантоворозмірних ефектів і корпускулярно-хвильових властивостей неможливо.

Нанорозмірним структурам притаманна самоорганізація — спільна взаємодія атомів з утворенням упорядкованої системи. Принцип самоорганізації полягає в тому, що молекули намагаються зайняти найнижчий із доступних для цих структур рівень енергії, поєднуючись з іншими молекулами. Сили, які задіяні в самоорганізації, слабкіші за ті, що утримують молекули разом у матеріалі. Вони відповідають слабшим силам кулонівської взаємодії й доволі часто спостерігаються в природі. Самоорганізація є одним із важливих принципів функціонування живих організмів.

Упродовж останніх двадцяти років на кафедрі фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (Київ, Україна) досліджують фармакологічні і токсикологічні властивості нанодисперсного

кремнезему, наносрібла, наноміді, нанозаліза, нановуглецю, а також їх композитів. Отримані результати дають автору підстави висловити нову ідею: із позицій квантової механіки та квантової фізики підвищення фізіологічної, біохімічної й фармакологічної активності нанорозмірних структур зумовлене переважанням у них хвильових властивостей над корпускулярними. Не виключено, що для нанорозмірних речовин характерними є й інші особливості, які наукою ще не відкриті.

Наукову галузь, яка досліджує закономірності фізико-хімічних процесів у речовинах нанометрових розмірів із метою створення матеріалів і пристроїв зі специфічними фізичними, хімічними та біологічними властивостями називають нанотехнологією, а матеріали, що створені за допомогою нанотехнологій — наноматеріалами. До наноматеріалів відносять об'єкти, один із характерних розмірів яких лежить в інтервалі від 0,1 нм до 100 нм. Нанометровий діапазон розмірів відкриває нові властивості речовини та потребує принципово нових підходів до їхнього вивчення. Справа в тому, що фізичні та хімічні властивості наноматеріалів значно відрізняються від властивостей вільних атомів або молекул, а також від властивостей об'ємних речовин, що складаються з цих же атомів або молекул. Нині в дослідженні наноматеріалів накопичено значний теоретичний та практичний досвід, що й зумовило формування науки про наноматеріали як окремої міждисциплінарної області з численними розгалуженнями та застосуваннями. Можна стверджувати, що ніде так тісно не переплітаються фізика, хімія, біологія, медицина, як у дослідженні об'єктів нанометрових розмірів.

Отримані результати досліджень з нанофармакології обумовили можливість висловити гіпотезу: із позицій квантової механіки підвищення фармакологічних властивостей нанопрепаратів зумовлені переважанням у них хвильових властивостей над корпускулярними. У нанорозмірних структурах переважає коливально-енергетична активність таких речовин. Згідно з отриманими результатами, зміна спінових станів у молекулах є однією із невід'ємних властивостей живої матерії, яка характеризується самоорганізацією. Для наноструктур характерна також саморегуляція. Тому квантово-хвильові властивості наночастинок з їх високою здатністю до зміни спінових станів визначають виражену фармакологічну дію нанопрепаратів. Отримані на цьому етапі досліджень наукові факти не дають можливості експериментально або математично обґрунтувати виснуті припущення. Разом із тим, автор переконаний, що продовження наукових досліджень зможе довести висунуту гіпотезу про те, що хвильові властивості наночастинок визначають їх високу активність.

Другу половину ХХ та початок ХХІ століть можна назвати періодом значного зростання інтересу учених світу до досліджень із нанонауки, завдяки розвитку якої інтенсивно розробляються нові нанотехнології отримання наноматеріалів, лікарських засобів і вивчення їх властивостей. Стрімко розвиваються дослідження з вивчення технічних, механічних, фізичних, хімічних, біологічних, фармакологічних, фармацевтичних, токсикологічних властивостей нанорозмірних структур, а також нанопрепаратів.

Наноструктуровані матеріали також є об'єктом зростаючого інтересу для фундаментальних та прикладних наук, оскільки, зі зменшенням розмірів їх структур до нанорівня, вони набувають нових властивостей, які можуть бути зумовлені їх квантово-хвильовими ефектами з підвищенням коливально-енергетичної активності наночастинок.

Учені світу активно вивчають різноманітні властивості нанорозмірних матеріалів для застосування в практичній діяльності людини. Об'єктами досліджень дедалі частіше стають наноструктурні матеріали органічного та неорганічного походження. Практично в усіх країнах світу проводять теоретичні та практичні дослідження з нанонауки, розробляють нові нанотехнології, упроваджують їх результати в різні сфери діяльності людини. Значна зацікавленість учених у вивченні властивостей наноматеріалів обумовлена тим, що зменшення їх розмірів призводить до зміни механічних, фізичних, хімічних, біологічних, фармакологічних властивостей.

Фізіологічні та біохімічні процеси в живих системах, а також первинна фармакологічна реакція реалізуються за допомогою перенесення електронів і протонів з однієї молекули на іншу. Лікувальний ефект медикаменту — це фізіологічні, біохімічні, фізико-хімічні й квантово-хімічні процеси, що відбуваються завдяки взаємодії лікарського засобу з тканинами організму: рецепторами, ферментами (цитохромоксидаза, холінергаза), білками, ліпідами, вуглеводами, АТФ, коферментами. При цьому утворюється лабільний чи стабільний комплекс. Під впливом лікарського засобу змінюється конфірмаційний стан біомолекул організму, що відновлює їх порушене хворобою функціонування. Про роль природних наноструктур в утворенні комплексу «гість-господар» поки що мало відомо. Подальші дослідження мають зосереджуватися на теоретичному аналізі такої взаємодії за допомогою методів квантової фізики, хімії, механіки, електродинаміки, біохімії, а також молекулярної механіки й динаміки та квантової фармакології. Отже, постає питання: як виявлені цими науками властивості різних матеріалів, речовин, хімічних сполук, лікарських засобів впливають на організм, проявляючи лікувальну чи токсичну дію?

Особливо це стосується нанопрепаратів. Нанокристалічна структура нових матеріалів із біоміметичною морфологією, яка відповідає фізико-хімічним, механічним, біологічним характеристикам живої тканини, може полегшити роботу лікарям-травматологам унаслідок якісного поліпшення регенерації кісток.

Досліджуючи властивості наноматеріалів, учені ставлять перед собою цілу низку запитань, які стосуються біологічних властивостей нанорозмірних живих молекул і систем у живих організмах. Біологічні структури організму є нанорозмірними: рибосоми, білки, антитіла, гемоглобін, фібриноген, інсулін, фруктоза, амінокислоти, медіатори (ацетилхолін, адреналін, норадреналін, гістамін та інші), вітаміни, АТФ, ДНК, РНК тощо. Чи характерні для них властивості наноматеріалів, чи властиві їм процеси самоорганізації та саморегуляції? Чи впливає на дію препарату швидкість взаємодії нанопрепаратів із біомолекулою або рецептором, стійкість комплексу між таким медикаментом і мембраною або компонентам мембрани (білки, ліпіди, вуглеводи, ферменти тощо)? Можна висловити припущення, що в основі фізіологічних, біохімічних, генетичних та імунологічних процесів організму функціонують наномеханізми, суть яких стане зрозумілішою під час подальших ґрунтовніших досліджень.

Розшифровка спільних і відмінних властивостей у природних і синтетичних біоміметиках, як нанорозмірних молекулах має важливе теоретичне й практичне значення. Біоміметики по хімічній структурі нагадують фізіологічно активні речовини людини. До біоміметиків відносяться біометали (мідь, кальцій, фосфор, залізо та інші), кремній-органічні мономери, біоміметичний гідроксиапатит, біосумісний хітозан, гідроксиапатит тощо. Біоміметичний синтез (грец. «bios» — життя, «mimetikos» — наслідувати, імітувати, повторювати, подібний та грец. «synthesis» — з'єднання) є новим напрямком досліджень, що заснований на відтворенні природних властивостей за допомогою штучних матеріалів синтетичного походження. Біоміметика — наука, яка вивчає хімічні, фізичні, фізико-хімічні, біохімічні властивості природних наноматеріалів, які відіграють важливу роль у функціонуванні живих систем. Дослідження процесів, функцій, властивостей, якими володіють природні наноматеріали та нанопристрої, є важливим питанням для впровадження таких структур у різні галузі діяльності людини.

Біоматеріали відіграють ключову роль у пошуку тканин для відновлення систем організму. Для проведення сучасних методів застосування в тканинній інженерії відбувається синтез нанобіоматеріалів. Багатогранність способів формування наноматеріалів з перспективними властивос-

тями дозволяє уникати негативних економічних питань, нівелювати токсичність, покращувати екологію навколишнього середовища. Поліпшення інтеграції біоміметичних наноматеріалів в організм людини є підставою для подальших наукових розробок в галузі біології, хімії, медицини з метою впровадження в наномедицину та нанофармакологію.

Проведеними дослідженнями спільно з науковцями лабораторії «Електронно-променевої технології неорганічних матеріалів для медицини (завідувач — академік Б.О. Мовчан) Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України (директор — академік Б.Є. Патон), Інституту епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України (директор — професор В.І. Задорожна, завідувач лабораторії вірусології — професор С.Л. Рибалко, завідувач лабораторії протимікробних препаратів — професор В.Ф. Марієвський), Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (ректор — академік НАМН України Ю.В. Вороненко, завідувачка кафедри технології ліків і біофармації фармацевтичної технології і біофармації — професор Л.Л. Давтян), кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (завідувач — член-кор. НАН України І.С. Чекман) одними із перших у світі проведені дослідження з вивчення НЧ наноміді та наносрібла з противірусною активністю.

Модифіковані полівінілпіролідом наночастинки міді та композити міді зі сріблом ефективно пригнічують репродукцію вірусів грипу, герпесу та сурогатного вірусу гепатиту С — вірусу бичачої вірусної діареї *in vitro* та *in vivo*. Найбільшу ефективність модифіковані ПВП наночастинки міді та композити міді зі сріблом проявили в рамках експериментальної моделі грипозної інфекції *in vitro* та *in vivo*. Механізм дії модифікованих наночастинок міді та композитів міді зі сріблом відбувається за рахунок блокування синтезу РНК вірусів. Показники антивірусної дії — цитотоксичність ( $CC_{50}$ ), ефективна доза ( $ED_{50}$ ) та індекс селективності (IS) — для всіх експериментальних вірусних інфекцій (грипу, герпесу та сурогатного вірусу гепатиту С) — однакові, що означає їх ефективність на цих моделях вірусів та однаковий механізм антивірусної дії.

Розроблена лабораторна технологія отримання лікарських форм нанометалів для зовнішнього (мазь, гель), перорального (таблетки, капсули, сироп), внутрішньовенного (розчини для ін'єкцій) застосування. Отримані наночастинки міді та композити міді зі сріблом можуть застосовувати для лікування вірусів у хворих на різні лікарські форми.

Наночастинки вже почали знаходити застосування у якості новітніх лікарських засобів. Українськими ученими (Академік НАН України



О.О. Чуйко, професор В.О. Пентюк) розробили препарат нанодispersного кремнезему — силікс, який застосовується як сорбент для лікування отруєнь. Розроблена нова оригінальна технологія отримання композиту нанодispersного кремнезему з наносріблом, що проявляє виражену сорбційну активність, а також протимікробну дію (Інститут хімії поверхні імені О.О. Чуйка НАН України, завідувач лабораторії — професор Є.П. Воронін). Такий композит можна застосовувати при отруєннях, причиною яких є інфекційний чинник, а також очищати воду від токсичних речовин і мікроорганізмів у польових умовах.

Наночастинки міді, срібла проявляють виражену протимікробну, противірусну дію, у тому числі й до антибіотикорезистентних штамів. Це надзвичайно важлива властивість досліджуваних наночастинок срібла й міді, які можна буде застосовувати для лікування ран.

Проведеними дослідженнями в Інституті біологічної хімії імені Ф.Д. Овчаренка НАН України (директор — професор З.Р. Ульберг), на кафедрі фармакології (зав. кафедри — професор І.С. Чекман) Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, а також у тубдиспансері м. Києва (головний лікар Ю.Б. Заготі) встановлено, що комплекси наноміді з ізоніазидом або наносрібла з ізоніазидом пригнічують штами мікобактерій туберкульозу *in vitro* та *in vivo*.

Наномідь, наносрібло можуть застосовувати для лікування інфекційних хвороб, викликаних стафілококами, стрептококами, пневмококами, сінегнійною паличкою, патогенними грибами, вірусами грипу, герпесу, гепатиту, мікобактерій туберкульозу *in vitro* та *in vivo*, у тому числі мікроорганізмів стійких до різних хімотерапевтичних препаратів зокрема антибіотикорезистентних штамів. Нанозалізо проявляє виражений протианемічний ефект при залізодефіцитних анеміях різного генезу.

Упровадження результатів цих досліджень у медичну практику, в тому числі у військову медицину, сприятиме значному покращенню лікування хворих на інфекційні, в тому числі вірусні, захворювання, анемії, гнійні рани. Застосування наночастинок заліза сприятиме значному підвищенню ефективності лікування гіпохромних анемії різного генезу.

Отримані нові оригінальні субстанції наночастинок міді, срібла, заліза, кремнезему й інших металів проявляють більш виражену протимікробну чи протианемічну дію, ніж самі ці метали. Розроблено технологію отримання лікарських форм: мазь, гель, емульсія, капсули наночастинок срібла, міді, їх композитів, а також заліза. Отримані препарати в майбутньому можна застосовувати для лікування ран, виразок, анемії, інфекційних і вірусних захворювань. Деякі наноматеріали вже використовують у прак-

тичній діяльності. Прикладом є надтверді сплави металів у техніці, ліпосоми в медицині, фулерени та дендримери для діагностики захворювань і цільової доставки лікарських засобів. Важливим здобутком є використання методик генної інженерії, регенеративної медицини та наномедицини, побудованих на досягненнях нанобіотехнологій, причому чинником максимального успіху може стати їх поєднання з діагностикою захворювань за допомогою квантових міток, фулеренів, нанотрубок, дендримерів.

У монографії узагальнено дані літератури та результати власних досліджень із теоретичних і практичних основ нанонауки. При переході від макророзміру до нанорозміру відбуваються такі зміни корпускулярно-хвильових властивостей: сили поверхневого натягу, гравітаційних і електромагнітних сил, поведінки електронів, квантування енергії електронів, енергетичні рівні, потенціальної енергії, енергетичного спектру атомів і електронів, енергії електронного збудження, оптичних властивостей, тунелювання, квантових величин (момент імпульсу, повна енергія обмеження у просторі системи, енергія електромагнітного випромінювання, квантове обмеження, квантова інтерференція, анізотропія, термодинамічна нерівно важність, збільшується кількість атомів на їх поверхні). Останнім часом у світі велику увагу приділяють вивченню корпускулярних і хвильових властивостей наноматеріалів. Зі зменшенням розмірів наноструктур більшу роль відіграють хвильові ефекти наноматеріалів. Автор монографії вважає, що переважаючі хвильові властивості у наноматеріалах над корпускулярними речовинами зумовлює значну зміну їх фізико-хімічних властивостей і підвищення фізичної, механічної, біологічної, фармакологічної й токсикологічної активності. Не усі зазначені у статті положення експериментально підтверджені, деякі вимагають додаткових досліджень фахівців різних спеціальностей. Подальші міждисциплінарні дослідження вчених світу й України сприятимуть встановленню особливих властивостей наноматеріалів, оскільки, як стверджував давньогрецький філософ Геракліт: «Мислення — велике достоїнство і мудрість його в тому, щоб говорити правдиво, дослухатися до природи й ставитися до неї розумно».

## Словник-довідник з нанонауки

**Нанонаука** (nanoscience: nanos — з грецької — карлик, гномик, science- наука, система знань) — нова галузь науки та виробництва, що вивчає фізичні, фізико-хімічні, біологічні, фармакологічні, фармацевтичні, токсикологічні властивості наночастинок розміром до 100 нм, можливість їх синтезу за допомогою нанотехнологій і застосування в різних галузях народного господарства, медицини, ветеринарії, сільського господарстві. З 80-х років ХХ століття розпочалися інтенсивні дослідження з **нанотехнологій**, що обмовило розвиток нанонауки [54, 104, 138, 164, 340, 343, 356, 370].

**Нанобіологія** — розділ нанонауки, яка характеризується поєднанням знань з фізики, матеріалознавства, органічної хімії синтетичних матеріалів, інженерії та біології; поєднує засоби, підходи й матеріали нанонауки та біології, займається розв'язанням біологічних завдань за допомогою нанотехнологій, розробляє способи створення молекулярних приладів із використанням біомакромолекул, створює наномашини шляхом імітації та запозичення підходів, використовуваних природою.

**Наномедицина** досліджує застосування розробок нанотехнологій у медичній практиці для профілактики, діагностики й лікування різних захворювань із контролем біологічної активності, фармакологічної й токсичної дії отриманих продуктів чи медикаментів. Має на меті:

1) створення наноструктурованих матеріалів і пристроїв, застосовуваних у діагностиці, при адресній доставці лікарських засобів і дизайні нових високоефективних препаратів;

2) розроблення та упровадження в клінічну практику нанопрепаратів;

3) розроблення молекулярних машинних систем, здатних проводити діагностичні й терапевтичні процедури *in vivo* безпосередньо в необхідній ділянці тканини чи в клітинах-мішенях.

**Нанофармакологія** вивчає фізичні, фізико-хімічні, біологічні, біохімічні, фармакодинамічні, фармакокінетичні властивості розроблених на основі нанотехнологій нанопрепаратів, показання й протипоказання до їхнього застосування, можливі побічні ефекти. Нанофармакологія як фундаментальний і прикладний розділ нанотехнологій, що вивчає розро-

блення та/або відкриття нових методів доставки лікарських речовин і наномедикаментів, створених для функціонування на нанорозмірному рівні для досягнення бажаного лікувального ефекту.

**Нанофармація** досліджує технології розроблення лікарських форм нанопрепаратів для ефективного застосування в медичній практиці. Основним завданням нанофармації є створення, розроблення та впровадження в медичну практику нанорозмірних фармакологічних субстанцій і векторів-носіїв, застосовуваних для адресної доставки лікарських засобів і впливу на конкретну ділянку патологічного процесу та мінімізації негативних ефектів на здоров'ю тканини. Мета нанофармації — оптимізація фармакокінетичних, фармакодинамічних і токсикологічних властивостей лікарських речовин для отримання максимальної терапевтичної ефективності при найменшій вираженості побічних ефектів.

**Нанотоксикологія** — галузь нанонауки, що вивчає теоретичні й практичні аспекти токсичності наноматеріалів, визначає, якою мірою унікальні властивості наноструктур є загрозою для навколишнього середовища в цілому та здоров'ю людини зокрема. Нанотоксикологія досліджує характер взаємодії наноструктур із біологічними системами, зосереджуючись на взаємовідношеннях між фізико-хімічними властивостями наночастинок і спричиненими ними токсичними відповідями біологічних структур.

**Нанофізика** — фізика структур і матеріалів із розмірністю в нанометрах, вивчає фізичні феномени, що мають місце протягом кількох наносекунд.

**Нанохімія** — розділ нанонауки, що вивчає можливість створення та організації нанорозмірних структур за допомогою відомих методів хімії, зокрема, із застосуванням підходу «знизу-вверх».

**Наноелектроніка** охоплює нанорозмірні пристрої, електронні схеми та інші структури, в яких розмірність у кілька нанометрів застосовується для створення інформаційних систем, систем зв'язку та сенсорів, а також для забезпечення інтерфейсу між електронним і біологічним світами.

**Наноінженерія** — збірний термін, який охоплює широкий спектр нових технологій, що працюють за принципом маніпулювання матерією в межах розмірності 0,2-100 нм із метою створення, розроблення та подальшого застосування великої різноманітності нових матеріалів і пристроїв.

**Наноетика** — міждисциплінарна наука, що вивчає етичні та соціальні аспекти впливу нанотехнологій і наноматеріалів на людину та навколишній світ.

## Список використаної літератури

1. *Абрамов Н.В., Багацкая А.Н., Белякова Л.А. и др.* Наноматериалы и нанокompозиты в медицине, биологии, экологии; под ред. Шлака А.П., Чехуна В.Ф., составители Горбик П.П., Туров В.В. — К.: Наукова думка, 2011. — 444 с.
2. *Азаренков Н.А., Береснев А.Д., Погребняк А.Д. и др.* Наноструктурные покрытия и наноматериалы. — М.: Книжный дом «Либроком», 2012. — 368 с.
3. *Андривеский Р.А., Глезер А.М.* Размерные эффекты в нанокристаллических материалах. II. Механические и физические свойства // Физика металлов и металлостроение. — 1999. — Т. 88, № 1. — С. 50-73.
4. *Андривеский Р.А., Рагуля А.В.* Наноструктурные материалы. — М.: Академия, 2005. — 192 с.
5. *Аничков С.В.* Избирательное действие медиаторных средств. — М.: Медицина, 1974. — 295 с.
6. *Антонченко В.Я., Давыдов А.С., Ильин В.В.* Основа физики воды. — К.: Наукова думка, 1991. — 667 с.
7. *Бабенко Г.А.* Применение микроэлементов в медицине. — К.: Здоровье, 1971. — 220 с.
8. *Бабушкина И.В.* Наночастицы металлов в лечении экспериментальной гнойных ран // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2011. — № 2. — С. 530-533.
9. *Баркаган З.С., Идельсон Л.И., Пекус Е.А. и др.* Руководство по клинической лабораторной диагностике: учебное пособие. — К.: Вища школа, 1982. — 173 с.
10. *Бейдер Р.* Атомы в молекулах. Квантовая теория. — М.: Мир, 2001. — 532 с.
11. *Беленичев И.Ф., Литвиненко Е.С.* Ферментативное и неферментативное звено тиол-дисульфидной системы в головном мозге экспериментальных животных с церебральной ишемией: эффекты селеназы // Сучасні аспекти нейрофармакології. — 2015. — Т. 42, № 1. — С. 13-18.
12. *Білецька Е.М., Чекман І.С., Онул Н.М. та ін.* Біопротекторна дія цинку в макро-і наноквахелатній формі на ембріогенез щурів за умови свинцевої інтоксикації // Медичні перспективи. — 2013. — Т. 18, № 2. — С. 114-119.
13. *Борисевич В.Б., Каплуненко В.Г., Косінов М.В.* Наноматеріали в біології. Основи нановетеринарії. — К.: Авіцена, 2010. — 415 с.
14. *Булавін Л.А.* Фізика рідин та рідинних систем. — К.: АСМІ, 2006. — 660 с.
15. *Вакарчук І.О.* Квантова механіка.— [4-е вид., доп.]. — Львів: Львівський національний університет ім. Івана Франка, 2012. — 872 с.
16. *Возианов А.Ф., Симеонова Н.К.* Гомеопатическое лечение больных с аденомой предстательной железы // Врачебное дело. — 1989. — № 2. — С. 5-8.
17. *Войков В.Л.* Вода и жизнедеятельность // Биологическое образование и общество знаний. — М.: МАКС Пресс, 2007. — С. 102-120.
18. *Волков С.В., Ковальчук С.П., Генко В.М. та ін.* Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали. — К.: Наукова думка, 2008. — 422 с.

19. Гао Х., Яо Х., Джи Д. Наноструктуры у биологических материалах В книге: Мир материалов и технологий. Наноструктурные материалы; под ред. Ханнинка Р., Хилла А. — М.: Техносфера, 2009. — С. 184-224.
20. Головенко М., Паріонов В. Адресна доставка наносистемами лікарських засобів до головного мозку // Вісник фармакології та фармації. — 2008. — № 4. — С. 8-16.
21. Голощапов Д.Л., Кашкаров В.М., Румянцева Н.А. и др. Получение нанокристаллического гидроксипатита методом химического осаждения и использованием био-генного источника кальция // Конденсированные среды и межфазные границы. — 2011. — Т. 13, № 14. — С. 427-441.
22. Гольцев А.Н., Бабенко Н.Н., Гаевская Ю.А. и др. Способность наночастиц на основе ортованадатов к идентификации *in vitro* и ингибиции *in vivo* стволовых раковых клеток // Наносистемы, наноматериалы, нанотехнологии. — 2013. — Т. 11, № 4. — С. 729-739.
23. Гончарова О., Ильина И. Селенодефицит и возрастзависимая патология // International journal of endocrinology. — 2015. — № 4 (68). — P. 87-92.
24. Гончарук В.В. Наука о воде. — К.: Наукова думка, 2010. — 512 с.
25. Горбик П.П., Горобець С.В., Турелик М.П. та ін. Біофункціоналізація наноматеріалів і нанокмпозитів. — К.: Наукова думка, 2011. — 289 с.
26. Горчакова Н.О., Чекман І.С., Нагорна О.О. Фізико-хімічні та біологічні властивості наномагнію // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2011. — Т. 25, № 6. — С. 3-9.
27. Грузина Т.Г., Чеховская Т.П., Вембер В.В. и др. Влияние коллоидного золота на физиолого-биохимические процессы *Escherichia coli* 1257 // Укр. біохім. журн. — 2003. — Т. 75, № 3. — С. 95-98.
28. Гунько В.М., Туров В.В., Горбил П.П. Вода на межфазной границе. — К.: Наукова думка, 2009. — 694 с.
29. Гусев А.И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии.— [2-е изд., испр.]. — М.: Физматлит. — 2007. — 416 с.
30. Давыдов А.С. Солитоны в молекулярных системах. — К.: Наукова думка, 1990. — 304 с.
31. Демиховский В.Я., Вугальтер Г.А. Физика квантовых низкоразмерных структур. — М.: Лотос, 2000. — 250 с.
32. Демченко А.П., Назаренко В.И. Нанобиотехнология: путь в новый микромир, созданный синтезом химии и биологии // *Biotechnol. Acta.* — 2012. — Т. 2. — С. 9-28.
33. Деффейс К., Деффейс С. Удивительные наноструктуры; под ред. Л.Н. Патрикеева. — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2011. — 206 с.
34. Дорошенко А.М., Резніченко Л.С., Дибкова С.М. та ін. Протианемічна активність субстанції наночастинок заліза за умов перорального введення щурам // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2014. — Т. 39, № 3. — С. 12-19.
35. Дроздов С.В., Востриков А.А. Особенности строения и энергии малых кластеров воды // Письма в ЖТФ. — 2000. — Т. 26, № 9. — С. 81-86.
36. Думанский А.В. Учение о коллоидах. — М.: ОНТИ ИКТП СССР, 1935. — 383 с.
37. Егорова Т.А., Живухина Е.А., Клунова С.М. Основы биотехнологии // М.: Издательство Гревцова, 2010. — 256 с.
38. Екимов А.И., Онущенко А.А. Квантовый размерный эффект в трехмерных микрокристаллах полупроводников // Письма в ЖЭТФ. — 1981. — Т. 34. — С. 363-366.
39. Елисеев А.А., Лукашин А.В. Функциональные наноматериалы. — М.: Физматлит, 2010. — 456 с.

40. Зав'яньський Л. Ю., Тимочко К.Б., Шаплавський М.В. та ін. Робота електростатичних сил ендотелію капілярів та еритроцитів // Клін. та експерим. патол. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 28-32.
41. Зайцев С.Ю. Супрамолекулярные наноразмерные системы на границе раздела фаз: Концепции и перспективы для бионанотехнологий. — М.: Ленанд, 2010. — 208 с.
42. Заячук Д.М. Нанотехнології і наноструктури. — Львів: Видавництво Національного університету «Львівська політехніка», 2009. — 580 с.
43. Измайлова В.Н., Ямпольская Г.П., Сумм Б.Д. Поверхностные явления в белковых системах. — М.: МУЛ, 1988. — 239 с.
44. Іскра Р.Я., Янович В.Г. Біохімічні механізми дії хрому в організмі людини і тварин // Український біохімічний журнал. — 2011. — Т. 83, № 5. — С. 5-11.
45. Калинина Н.Е., Калинин В.Т., Вилищук З.В. и др. Наноматериалы и нанотехнологии: получение, строение, применение. — Днепропетровск: Издательство Маковецкий, 2012. — 192 с.
46. Калібабчук В.О., Чекман І.С., Галинська В.І. та ін. Медична хімія; під ред. Калібабчук В.О. — К.: ВСВ «Медицина», 2013. — 336 с.
47. Кац Е.А. Фуллерены, углеродные нанотрубки и нанокластеры: Родословная форм и идей. — М.: Издательство ЛКИ, 2008. — 296 с.
48. Кобаяси Н. Введение в нанотехнологию. — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2005. — 134 с.
49. Ковальова Д.О., Сімонов П.В. Молекулярна взаємодія кон'югату цефтріаксону з наночастинками міді з біологічними об'єктами // Youth NanoBioTech — 2015. Молодіжний форум з нанобіотехнологій: наук. — практ. конф. з міжнар. участю, 20-21 травня 2015 р., м. Київ. — К.: Український науково-медичний молодіжний журнал. — 2015. — Спец. випуск № 2 (87). — С. 125-126.
50. Колесникова Л.И., Карпова Е.А., Власов Б.Я. и др. Состояние системы липопероксидации-антиоксидантной защиты при токсическом поражении печени и его профилактике нанокомпозитным препаратом селена и арабиногалактана // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2015. — Т. 159, № 2. — С. 183-187.
51. Косенко О.О., Лукаш Л.Л., Самченко Ю.М. та ін. Кополімерні гідрогелеві мембрани для іммобілізації та культивування стовбурових клітин людини // Біополімери і клітина. — 2006. — Т. 22, № 2. — С. 143-148.
52. Кравков Н.П. О пределах чувствительности живой протоплазмы // Успехи экспериментальной патологии. — 1924. — Т. 3, № 3-4. — С. 147-172.
53. Кривченко О.В., Яновский Ю.Г. Биомиметические клеточные наноконструкции — прототипы молекулярных машин (краткий обзор) // Механика композиционных материалов и конструкций. — 2008. — Т. 14, № 3. — С. 430-442.
54. Кундієв Ю.І., Ульберг З.Р., Трахтенберг І.М. та ін. Проблема оцінки потенційних ризиків наноматеріалів та шляхи їх вирішення // Доповіді Національної академії наук України. — 2013. — № 1. — С. 177-184.
55. Кутимская М.А., Бузунова М.Ю. Взаимодействие наноструктур живых организмов // Международный журнал экспериментального образования. — 2010. — Т. 7. — С. 11-13.
56. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Квантовая механика. Нерелятивистическая теория. Теоретическая физика. — М.: Физматлит, 2008. — Т. 3. — 800 с.
57. Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Лахтин М.В. и др. Нанотехнологии и перспективы их использования в медицине и биотехнологии // Вестник РАМН. — 2008. — № 4. — С. 50-55.

58. Лесик Я.В., Федорук Р.С., Долайчук О.П. Глікопротеїни крові та показники неспецифічної резистентності організму кролів за вполювання нанооаквацітрату хрому та хлориду хрому // Науковий вісник ЛНАУ. — 2010. — Т. 37. — С. 82-86.
59. Лобанів В.В. Стрижак Г.Є. Курс лекцій з теорії хімічного зв'язку та основ хемосорбції. — К.: Наукова думка, 2009. — 284 с.
60. Люльман Б., Люльман А. Квантовая биохимия. — М.: Мир, 1965. — 654 с.
61. Максимюк Л.М., Антонченко В.Я., Сирова Г.О. та ін. Біофізичні властивості водних систем і молекулярні механізми дії лікарських засобів // Вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. — 2012. — № 3. — С. 127-129.
62. Марушко Ю.В., Асонов А.О. Роль дефіциту цинку у клінічній практиці (огляд літератури, особисті дані та міркування) // Новая медицина тысячелетия. — 2011. — Т. 3. — С. 2-9.
63. Мачулін В., Баранський П. Фундаментальна наука і суспільний поступ // Вісник НАН України. — 2007. — № 2. — С. 45-52.
64. Минаев Б.П. Об электронных механизмах биоактивации молекулярного кислорода // Укр. биохим. журн. — 2009. — Т. 81, № 3. — С. 3-28.
65. Михасев Г.И., Чигарев А.В., Борисов А.В. Биомеханика. — М.: Издательство Грещова, 2010. — 284 с.
66. Мінаєв Б., Шевченко О., Мінаєва В. Електронні механізми активації кисню гемпротеїнами, пероксидазами та цитохром-с-оксидазою // Вісник Львівського університету. Серія хім. — 2010. — № 51. — С. 415-421.
67. Мороз А.С., Ковальова А.Г. Фізична та колоїдна хімія. — Львів: Світ, 1994. — 270 с.
68. Москаленко В.Ф., Лисовий В.М., Чекман І.С. та ін. Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації // Вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. — 2009. — № 2. — С. 17-31.
69. Москаленко В.Ф., Яворовський О.П., Цехмістер Я.В. та ін. Природні механізми дії наноматеріалів: фізико-хімічні, фізіологічні, біохімічні, фармакологічні, токсикологічні аспекти // Вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. — 2011. — № 4. — С. 21-26.
70. Нанотехнологии. Азбука для всех; под ред. Третьякова Ю.Д. — [2-е изд., испр. и доп.]. — М.: Физматлит, 2009. — 368 с.
71. Ноцек М.С., Горчакова Н.О., Беленічев І.Ф. та ін. Селен та наноселен: роль в організмі та застосування у медичній практиці // Український науково-медичний молодіжний журнал. — 2015. — № 4. — С. 129-133.
72. Одинаева Н.Д., Яцык Г.В., Скальный А.В. Цинк и здоровье детей раннего возраста: пособие для врачей. — М.: КМК, 2002. — 30 с.
73. Олейников В.А. Квантовые точки — наноразмерные сенсоры для медицины и биологии // Природа. — 2010. — № 3. — С. 22-28.
74. Островська Л.Ю. Капілярні властивості мікро- та наноструктурних плівок вуглецю // Фізика і хімія твердого тіла. — 2007. — Т. 8, № 2. — С. 357-365.
75. Островська Л.Ю., Дейбук В.Г., Возний А.В. Дослідження змочуваності плівок Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в залежності від ступеня йонності та полярності поверхні // Фізика і хімія твердого тіла. — 2005 — Т. 6, № 4 — С. 649-655.
76. Островська Л.Ю., Дементьев А.П., Мілані П. та ін. Зміни змочування кластерних плівок TiO<sub>2</sub> при відпалі та ультрафіолетовому опроміненні // Фізика і хімія твердого тіла. — 2005. — Т. 6, № 1. — С. 39-45.
77. Остроухов Н., Слепцов В., Тянгинский А. и др. Оптические свойства золей серебра при их агрегации // Фотоника. — 2011. — Т. 29, № 5. — С. 38-41.



78. Оура К., Лифшиц В.Г., Саранин А.А. и др. Введение в физику поверхности; под ред. Сергиенко В.И. — М.: Наука, 2006. — 490 с.
79. Пеккель В.А., Киркель А.З. Необычное ингибирование активности моноаминоксидазы, индуцируемое хлоргидином // Биохимия. — 1988. — Т. 53, № 7. — С. 1224-1226.
80. Погорелов М.В., Данильченко С.М., Ткач Г.Ф. та ін. Матеріали для пластики кісткових дефектів — сучасний стан проблеми (огляд літератури та результати власних досліджень) // Вісник СумДУ. Серія Медицина. — 2011. — Т. 1. — С. 70-83.
81. Поготова Г.А., Горчакова Н.О., Беленичев І.Ф. та ін. Дія селену на показники енергетичного обміну та прооксидантно-антиоксидантної системи в органах щурів при токсичному гепатиті // Вісник проблем біології і медицини. — 2014. — Т. 3, № 2. — С. 216-220.
82. Погребняк А.Д., Шпак А.П., Азаренков Н.А. и др. Структура и свойства твердых и сверхтвердых нанокompозитных покрытий // Успехи физических наук. — 2009. — Т. 179, № 1. — С. 35-64.
83. Полинг П. Общая химия. — М.: Мир, 1974. — 846 с.
84. Поплавова Ю.М., Борисов О.В., Акименко Ю.І. Нанофізика, наноматеріали, наноелектроніка: навч. посібн. — К.: НТУУ «КПІ», 2012. — 300 с.
85. Пул Ч., Оуэнс Ф. Нанотехнологии. — М.: Техносфера, 2005. — 336 с.
86. Рагуля А.В., Скороход В.В. Консолидированные наноструктурные материалы. — К.: Наукова думка, 2007. — 374 с.
87. Раков Э.Г. Нанотрубки и фуллерены. — М.: Логос, 2006. — 376 с.
88. Рамбиди Н.Г. Нанотехнологии и молекулярные компьютеры. — М.: Физматлит, 2007. — 256 с.
89. Ратнер М., Ратнер Д. Нанотехнология: простое объяснение очередной гениальной идеи. — М.: Издательский дом «Вильямс», 2004. — 240 с.
90. Резніченко Л.С., Грузіна Т.Г., Вембер В.В. Металовмісні пробіотики в біотерапії мікроелементозів та дисбактеріозів людей та тварин // Укр. біохім. журн. — 2007. — Т. 79, № 4. — С. 132-135.
91. Русанов А.И. Удивительный мир наноструктур // Журнал общей химии. — 2002 — Т. 72, № 4. — С. 532-549.
92. Савченко Д.С. Протимікробна активність нанокompозиту високодисперсного кремнезему з наночастинками срібла в умовах *in vivo* при моделюванні ешерихіозу // YouthNanoBioTech — 2014. Молодіжний форум з нанобіотехнологій: наук. — практ. конф. з міжнар. участю, 21-22 травня 2014 р.: матеріали. — К.: Укр. наук. — мед. молодіж. журн. — 2014. — № 3 (80) (спец. вип.). — С. 72-73.
93. Садогурська К.В., Каплуненко В.Г., Чекман І.С. Хром і нанохром: властивості, перспективи застосування у медичній практиці // Укр. мед. часопис. — 2014. — № 1 (99). — С. 14-21.
94. Свитцов А.А. Введение в мембранные технологии. — М.: ДеЛи принт, 2007. — 280 с.
95. Сергеев Г.Б. Нанохимия. — М.: Издательство МГУ, 2007. — 336 с.
96. Симонов П.В., Резніченко Л.С., Чекман І.С. Влияние наночастиц меди на клиническую картину и морфологические показатели крови при экспериментальной генерализованной инфекции у крыс // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2015. — Т. 14, № 4. — С. 112-117.
97. Симонов П.В., Резніченко Л.С., Грузіна Т.Г. та ін. Наночастинки міді як новий високоефективний засіб у лікуванні нозокоміальних інфекцій // Український науково-медичний молодіжний журнал. — 2012. — № 2. — С. 119-120.

98. Сімонов П.В., Цехмістер Я.В., Чекман І.С. та ін. Нанобіологія, біоміметика та природні наноструктури: фізико-хімічний та біологічний аспекти // Укр. наук. — мед. молодіж. журн. — 2012. — № 2 (спец. вип.). — С. 25-29.
99. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. — М.: Оникс 21 век, Мир, 2004. — 271 с.
100. Скороход В.В., Уварова І.В., Рагуля А.В. Фізико-хімічна кінетика в наноструктурних системах. — К.: Академперіодика, 2001. — 179 с.
101. Смолли Р.Е. Открывая фуллерены // Успехи физических наук. — 1996. — Т. 168, № 3. — С. 323-330.
102. Стрельчук В.В., Кладько В.П., Валах М.Я. та ін. Дослідження самоіндукованих квантових точок // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 309-327.
103. Суздальев И.П. Нанотехнология: физико-химия нанокластерів, наноструктур и наноматериалов. — М.: КомКнига, 2006. — 592 с.
104. Трахтенберг І.М., Ульберг З.Р., Чекман І.С. Нанонаука: термінологічний та змістовий аспекти // Мистецтво лікування. Журнал сучасного лікаря. — 2013. — Т. 7, № 103. — С. 42-44.
105. Трахтенберг І.М., Чекман І.С., Линник В.О. та ін. Взаємодія мікроелементів: біологічний, медичний і соціальний аспекти // Вісник НАН України. — 2013. — № 6. — С. 11-20.
106. Туров В.В., Гунько В.М. Кластеризованная вода и пути ее использования. — К.: Наукова думка, 2011. — 314 с.
107. Туров В.В., Крупська Т.В., Барвінченко В.М. та ін. Механізм захисної дії нанокompatивної системи «Екостим» для перепосівної обробки насіння // Наука та інновації. — 2015. — Т. 11, № 3. — С. 68-76.
108. Уйтсайдс Д., Эйглер Д., Андрее Р. и др. Нанотехнология в ближайшем десятилетии: Прогноз направления исследований. — М.: Мир, 2002. — 292 с.
109. Уварова І.В., Максименко В.Б., Ярмола Т.М. Наноматеріали та їх використання у медичних виробках. — К.: КІМ, 2013. — 171 с.
110. Ульберг З.Р., Горчакова Н.О., Чекман І.С. Біоміметика та біоміметичні матеріали: медико-соціальний аспект // Український медичний часопис. — 2013. — Т. 6. — С. 3-7.
111. Фадеев А.С., Левачев С.М., Ямпольская Г.П. и др. Свойства монослоев коллагена, сформированных на границе фаз вода/воздух. Влияние pH и ионной силы субфазы // Коллоидн. журн. — 1999 — Т. 61, № 4. — С. 558-566.
112. Физиология человека: в 3-х томах; под ред. Шмидта Р., Тевса Г. — М.: Мир, 1996. — Т. 2. — 313 с.
113. Фостер Л. Нанотехнологии. Наука, инновации и возможности. — М.: Техносфера, 2008. — 352 с.
114. Халиков Р.М., Машуков Н.И. Особенности стабилизации природных и синтетических молекулярных структур. — Нальчик, 2010. — 149 с.
115. Харрис П.Д. Углеродные нанотрубки и родственные структуры. Новые материалы XXI века; под. ред. и с доп. Чернотатонского Л.А. — М.: Техносфера, 2003. — 335 с.
116. Хартман У. Очарование нанотехнологии. — [2-е изд., испр.] — М.: Бионом. Лаборатория знаний, 2011. — 173 с.
117. Харченко О.О. Цитрати біометалів як альтернатива вирішення проблеми дефіциту макро- та мікроелементів // Гігієна населених місць. — 2012. — Т. 60. — С. 242-247.
118. Химическая энциклопедия; под ред. Кнунянц И.Л. — М.: Советская энциклопедия, 1990. — Т. 2. — 671 с.

119. Хокінг С. Краткая история вселенной. — СПб.: ТИД Амфора, 2010. — 503 с.
120. Чалий О.В., Лукомський В.П., Ганджа І.С. та ін. Нелінійні процеси в фізиці: коливання, хвилі, самоорганізація. — К.: Четверта хвиля, 2004. — 359 с.
121. Чекман І.С., Горчакова Н.А., Симонов П.В. Наномедь: методи синтеза, фармакологічні та токсикологічні властивості // Здоровоохоронення Дальнього Востока. — 2012. — № 3. — С. 48-54.
122. Чекман І.С., Сыроча А.О., Новикова І.В. та др. Амінокислоти — нанорозмірні молекули: клініко-лабораторні дослідження. — Х.: Щедра садиба плюс, 2014. — 154 с.
123. Чекман І.С. Капіляри живих систем: природні механізми функціонування // Лік. справа. — 2013. — № 3. — С. 3-15.
124. Чекман І.С. Квантова фармакологія. — К.: НВП «Видавництво «Наукова думка» НАН України, 2012. — 181 с.
125. Чекман І.С. Нанофармакологія. — К.: Задруга, 2011. — 424 с.
126. Чекман І.С. Фізіологічні процеси в організмі: наномеханізми // Лікарська справа. — 2010. — № 7-8. — С. 3-10.
127. Чекман І.С. Фізіологічні та фармакологічні властивості нанорозмірних структур // Фізіологічний журнал. — 2015. — Т. 61, № 6. — С. 129-138.
128. Чекман І.С. Хвильові властивості наночастинок: погляд на проблему // Лікарська справа. — 2013. — № 5-6. — С. 5-8.
129. Чекман І.С., Висоцький А.О., Загородний М.І. Структура і функції, застосування нанопор: погляд на проблему // Мистецтво лікування. — 2013. — № 6 (102). — С. 43-46.
130. Чекман І.С., Горчакова Н.О., Нагорна О.О. та ін. Наночастинки: впровадження у медичну практику // Вісник фармакології та фармації. — 2010. — № 10. — С. 2-11.
131. Чекман І.С., Дорошенко А.М. Клініко-фармакологічні властивості наночастинок заліза // Укр. мед. часопис. — 2010. — Т. 3, № 77. — С. 44-50.
132. Чекман І.С., Каплуненко В.Г., Гайдук К.С. Ванадій: клініко-фармакологічні та токсикологічні властивості // Український медичний часопис. — 2016. — Т. 1, № 111. — С. 28-32.
133. Чекман І.С., Костюченко Є.В. Наноканали і нанопори: будова, властивості, використання // Вісник НАН України. — 2013. — № 8. — С. 34-46.
134. Чекман І.С., Лазебна О.В. Нанопори: біотехнологічний аспект // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. — 2009. — № 3. — С. 170-174.
135. Чекман І.С., Мінаєв Б.П., Небесна Т.Ю. та ін. Синтез нових типів наночастинок срібла і золота з використанням синтетичних гумінових речовин (огляд літератури та власних досліджень) // Журнал НАМН України. — 2013. — Т. 18, № 4. — С. 451-460.
136. Чекман І.С., Мошчак О.П., Антонченко В.Я. Гомеопатія і наномедицина: спільне та особливості // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2013. — № 2 (33). — С. 21-25.
137. Чекман І.С., Покровський В.А., Савченко Д.С. Оптичні властивості наноматеріалів // Вісник НАН України. — 2014. — № 10. — С. 30-41.
138. Чекман І.С., Радзівеська С.О. Словник-довідник з нанонауки: англо-укр., English-Ukrainian nanoscience reference guide. — К.: Задруга, 2013. — 424 с.
139. Чекман І.С., Сирова Г.О., Небесна Т.Ю. та ін. Карбонологія: фармакохімічний аспект, перспективи досліджень // Лікарська справа. — 2012. — № 1/2. — С. 3-12.
140. Чекман І.С., Симонов П.В. Природні наноструктури та наномеханізми. — К.: Задруга, 2012. — 104 с.

141. Чекман І.С., Сімонов П.В. Структура і функція біомембран: вплив наночастинок // Фізіологічний журнал. — 2011. — Т. 57, № 6. — С. 99-117.
142. Чекман І.С., Ульберг З.Р., Маланчук В.О. та ін. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація. — К.: Поліграф плюс, 2012. — 328 с.
143. Черкес А.И., Мельникова В.Ф., Розовская Е.С. Сердечные гликозиды. В книге: Руководство с фармакологии. — Ленинград: Медицина, 1961. — С. 267-298.
144. Чеснокова Н.П., Понукаліна Є.В., Бізенкова М.Н. Молекулярно-клітинні механізми інактивації вільних радикалів в біологічних системах // Успіхи сучасного природознавства. — 2006. — Т. 7. — С. 29-36.
145. Чехун В.Ф., Горобець С.В., Горобець О.Ю. та ін. Магніточутливі наноструктури ендогенного походження у клітинах карциноми Ерліха // Наноструктурное материаловедение. — 2011. — Т. 2. — С. 102-109.
146. Шамратова В.Г. Основы мембранологии. — Уфа: РИО БашГУ, 2005. — 96 с.
147. Шаплавський М.В. Біоінертизація як біологічна функція: основи теорії і практика. — Чернівці: Прут, 1996. — 184 с.
148. Шатурский О.Я., Романенко А.В. Производное тиазолия уменьшает трансмембранный ток через ионные каналы, образованные альфа-латротоксином и токсином морской актинии в бислойных липидных мембранах // Укр. біохім. журн. — 2005. — Т. 77, № 4. — С. 51-58.
149. Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Металлотронеины. — Одесса: Черноморье, 2011. — 428 с.
150. Шіріняна А.С., Макара В.А. Актуальні проблеми наноматеріалів і нанотехнологій // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. — 2010. — Т. 8, № 2. — С. 223-269.
151. Шноль С.Э., Кондратьева М.Н., Шольц Х.Ф. О многофазном характере зависимости аденозитрифосфатазной активности актомиозина и миозина от различных воздействий // Вопр. мед. химии. — 1957. — Т. 3, № 1. — С. 54-63.
152. Ямпольская Г.П., Левачев С.М., Харлов А.Е. и др. Мономолекулярные слои белков и перспективы конструирования наноматериалов на их основе // Вестник Московского университета. Сер. 2. Химия. — 2001. — Т. 42, № 5. — С. 355-362.
153. Adiga S.P., Jin C., Curtiss L.A. et al. Nanoporous membranes for medical and biological applications // Nanomed Nanobiotechnol. — 2009. — Vol. 1. — P. 568-581.
154. Agre P. Nobel Lecture. Aquaporin water channels // Biosci. Rep. — 2004. — Vol. 24, № 3. — P. 127-163.
155. Agre P. The aquaporin water channels // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2006. — Vol. 3. — P. 5-13.
156. Agre P., Kozono D. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases // FEBS Lett. — 2003. — Vol. 555, № 1. — P. 72-78.
157. Ahmed H.H., Khalil W.K. B., Hamza A.H. Molecular mechanisms of nano-selenium in mitigating hepatocellular carcinoma induced by n-nitrosodiethylamine (ndea) in rats // Toxicology Mechanisms and Methods. — 2014. — Vol. 24, № 8. — P. 593-602.
158. Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. Molecular biology of the cell. — [5th ed.]. — New York: Garland Publishing, 2008. — 1601 p.
159. Albisa A., Espanol L., Prieto M. et al. Polymeric nanomaterials as nanomembrane entities for biomolecule and drug delivery // Curr Pharm Des. — 2017. — Vol. 23, № 2. — P. 263-280.
160. Ali M., Neumann R., Ensinger W. Sequence-specific recognition of DNA oligomer using peptide nucleic acid (PNA)-modified synthetic ion channels: PNA/DNA hybridization in nanoconfined environment // ACS Nano. — 2010. — Vol. 4. — P. 7267-7274.

161. *Ali M., Ramirez P., Tahir M.N. et al.* Biomolecular conjugation inside synthetic polymer nanopores via glycoprotein-lectin interactions // *Nanoscale*. — 2011 — Vol. 3, № 4. — P. 1894-1903.
162. *Ali M., Tahir M.N., Siwy Z. et al.* Hydrogen peroxide sensing with horseradish peroxidase-modified polymer single conical nanochannels // *Anal. Chem.* — 2011. — Vol. 83. — P. 1673-1680.
163. *Allen N.P., Patel S.S., Huang L. et al.* Deciphering networks of protein interactions at the nuclear pore complex // *Mol. Cell. Proteomics*. — 2002. — Vol. 1. — P. 930-946.
164. *Allhoff F., Lin P.* What's so special about nanotechnology and nanoethics? // *Int. J. Appl. Phil.* — 2006. — Vol. 20, № 2. — P. 179-190.
165. *Armstrong C.T., Boyle A.L., Bromley E.H. C. et al.* Rational design of peptide-based building blocks for nanoscience and synthetic biology // *Faraday Discuss.* — 2009. — Vol. 143. — P. 305-317.
166. *Arolas J.L., Aviles F.X., Chang J.Y. et al.* Folding of small disulfide-rich proteins: clarifying the puzzle // *Trends. Biochem. Sci.* — 2006. — Vol. 31, № 5. — P. 292-301.
167. *Awschalom D.D., Flatté M.E., Samarth N.* Spintronics // *Sci. Am.* — 2002. — Vol. 286, № 6. — P. 66-73.
168. *Azam A., Ahmed A.S., Oves M. et al.* Size-dependent antimicrobial properties of CuO nanoparticles against Gram-positive and -negative bacterial strains // *Int. J. Nanomedicine*. — 2012. — Vol. 7. — P. 3527-3535.
169. *Bachinger T., Mandenius C.F.* Physiologically motivated monitoring of fermentation processes by means of an electronic nose // *Chem. Eng. Technol.* — 2001. — Vol. 24, № 7. — P. 33-42.
170. *Badaut J., Ashwal S., Obenaus A.* Aquaporins in cerebrovascular disease: a target for treatment of brain edema? // *Cerebrovasc. Dis.* — 2011. — Vol. 31, № 6. — P. 521-531.
171. *Badaut J., Petit J.M., Brunet J.F. et al.* Distribution of Aquaporin 9 in the adult rat brain: preferential expression in catecholaminergic neurons and in glial cells // *Neuroscience*. — 2004. — Vol. 128, № 1. — P. 27-38.
172. *Banerji S.K., Hayes M.A.* Examination of nonendocytotic bulk transport of nanoparticles across phospholipids membranes // *Langmuir*. — 2007. — Vol. 23, № 6. — P. 3305-3313.
173. *Baranskii P.I., Gaidar G.P.* Surprises of the super high gradients of the physical parameters in the nanometer objects (QD, QW and SL-types) for nanophysics and nanotechnology // *Physics of Electronic Materials: 2nd International Conference Proceedings, Kaluga, Russia, May 24-27, 2005*. — Kaluga, 2005. — P. 6-9.
174. *Bates I.R., Wiseman P.W., Hanrahan J.W.* Investigating membrane protein dynamics in living cells // *Biochem. Cell. Biol.* — 2006. — Vol. 84, № 6. — P. 825-831.
175. *Bathe M., Heussinger C., Claessens M.M. et al.* Cytoskeletal bundle mechanics // *Biophys. J.* — 2008. — Vol. 94, № 8. — P. 2955-2964.
176. *Bayram C., Demirbilek M., Calışkan N. et al.* Osteoblast activity on anodized titania nanotubes: effect of simulated body fluid soaking time // *J. Biomed. Nanotechnol.* — 2012. — Vol. 8, № 3. — P. 482-490.
177. *Beerlink A., Mell M., Tolkiehn M. et al.* Hard x-ray phase contrast imaging of black lipid membranes // *Applied Physics Letters*. — 2009. — Vol. 95. — P. 1-3.
178. *Berger M.* Nano-society. Pushing the boundaries of technology. — Cambridge: RSC Nanoscience & Nanotechnology, 2009. — 317 p.
179. *Berry V., Francis P., Kaushal S. et al.* Missense mutations in MIP underlie autosomal dominant 'polymorphic' and lamellar cataracts linked to 12q // *Nat. Genet.* — 2000. — Vol. 25, № 1. — P. 15-17.

180. *Bhaskar S., Tian F., Stoeger T. et al.* Multifunctional nanocarriers for diagnostics, drug delivery and targeted treatment across blood-brain barrier: perspectives on tracking and neuroimaging // *Part. Fibre Toxicol.* — 2010. — Vol. 7. — P. 3.
181. *Bhushan B., Jung Y.C., Koch K.* Micro-, nano- and hierarchical structures for superhydrophobicity, self-cleaning and low adhesion // *Philos. Transact. A Math. Phys. Eng. Sci.* — 2009. — Vol. 367, № 1894. — P. 1631-1672.
182. *Bichet D.G.* Hereditary polyuric disorders: new concepts and differential diagnosis // *Semin. Nephrol.* — 2006. — Vol. 26, № 3. — P. 224-233.
183. *Bloch O., Auguste K.L., Manley G.T. et al.* Accelerated progression of kaolin-induced hydrocephalus in aquaporin-4-deficient mice // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2006. — Vol. 26, № 12. — P. 1527-1537.
184. *Bocquet L., Charlaix E.* Nanofluidics, from bulk to interfaces // *Chem. Soc. Rev.* — 2010. — Vol. 39, № 3. — P. 1073-1095.
185. *Boisseau P., Houdy P., Lahmani M.* Nanoscience. Nanobiotechnology and nanobiology. — Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. — 1200 p.
186. *Bozhevolnyi S.I.* Silver nanoparticles. — Aalborg: Aalborg University, Faculty of physics and nanotechnology, 2005. — 81 p.
187. *Bunsow J., Kelby T.S., Huck W.T.* Polymer brushes: routes toward mechanosensitive surfaces // *Acc. Chem. Res.* — 2010. — Vol. 43. — P. 466-474.
188. *Buschmann J., Härter L., Gao S. et al.* Tissue engineered bone grafts based on biomimetic nanocomposite PLGA/amorphous calcium phosphate scaffold and human adipose-derived stem cells // *Injury.* — 2012. — Vol. 43, № 10. — P. 1689-1697.
189. *Butt H., Kappl M.* Normal capillary forces // *Adv. Colloid Interface Sci.* — 2009. — Vol. 146, № 1-2. — P. 48-60.
190. *Cao G., Liu D.* Template-based synthesis of nanorod, nanowire and nanotube // *Adv. Colloid Interface Sci.* — 2008. — Vol. 136, № 1-2. — P. 45-64.
191. *Carbrey J.M., Agre P.* Discovery of the aquaporins and development of the field // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 190. — P. 3-28.
192. *Carlton C.E., Ferreira P.* What is behind the inverse Haal-Petch effect in nanocrystalline materials // *Acta Materialia.* — 2007. — Vol. 55. — P. 3749-3756.
193. *Castle N.A.* Aquaporins as targets for drug discovery // *Drug Discov. Today.* — 2005. — Vol. 10, № 7. — P. 485-493.
194. *Cedervall T., Lynch I., Lindman S. et al.* Understanding the nanoparticle-protein corona using methods to quantify exchange rates and affinities of proteins for nanoparticles // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2007. — Vol. 104, № 7. — P. 2050-2055.
195. *Chekman I.S., Simonov P.V.* Structure and function of biological membranes: the impact of nanoparticles // *Int. J. Phys. Pathophys.* — 2012. — Vol. 3, № 2. — P. 187-208.
196. *Chen R.H., Phuoc T.X., Martello D.* Surface tension of evaporating nanofluid droplets // *Int. J. Heat Mass Tran.* — 2011. — Vol. 54. — P. 2459-2466.
197. *Chen S., Wang L., Duce S.L. et al.* Engineered biocompatible nanoparticles for in vivo imaging applications // *J. Am. Chem. Soc.* — 2010. — Vol. 132, № 42. — P. 15022-15029.
198. *Chen X., Wu P., Rouseas M. et al.* Boron nitride nanotubes are noncytotoxic and can be functionalized for interaction with proteins and cells // *J. Am. Chem. Soc.* — 2009. — Vol. 131. — P. 890-891.
199. *Chiancone E., Ceci P., Ilari A. et al.* Iron and proteins for iron storage and detoxification // *Biometals.* — 2004. — Vol. 17, № 3. — P. 197-202.
200. *Choi E.J., Ahn Y., Hahn E.J.* Size dependence of the magnetic properties in

- superparamagnetic zinc-ferrite nanoparticles // Journal of the Korean Physical Society. — 2008. — Vol. 53, № 4. — P. 2090-2094.
201. *Choi M.O., Kim Y.J.* Fabrication of gelatin/calcium phosphate composite nanofibrous membranes by biomimetic mineralization // Int. J. Biol. Macromol. — 2012. — Vol. 50, № 5. — P. 1188-1194.
202. *Ciszek J.W., Huang L., Tsonchev S. et al.* Assembly of nanorods into designer superstructures: the role of templating, capillary forces, adhesion, and polymer hydration // ACS Nano. — 2010. — Vol. 4. — P. 259-266.
203. *Clapham D.E.* Symmetry, selectivity, and the 2003 Nobel Prize // Cell. — 2003. — Vol. 115, № 6. — P. 641-646.
204. *Clark T.A., Deniset J.F., Heyliger C.E. et al.* Alternative therapies for diabetes and its cardiac complications: role of vanadium // Heart Fail Rev. — 2014. — № 1 (19). — P. 123-132.
205. *Clarke J., Wu H.C., Jayasinghe L. et al.* Continuous base identification for single-molecule nanopore DNA sequencing // Nature Nanotech. — 2009. — № 4. — P. 265-270.
206. *Cockroft S.L., Chu J., Amorin M. et al.* A single-molecule nanopore device detects DNA polymerase activity with single-nucleotide resolution // J. Am. Chem. Soc. — 2008. — № 130. — P. 818-820.
207. *Conner M.T., Conner A.C., Brown J.E. et al.* Membrane trafficking of aquaporin 1 is mediated by protein kinase C via microtubules and regulated by tonicity // Biochemistry. — 2010. — Vol. 49, № 5. — P. 821-823.
208. *Costa N.A., Gut A.L., Pimentel J.A. C. et al.* Erythrocyte selenium concentration predicts intensive care unit and hospital mortality in patients with septic shock: a prospective observational study // Critical Care. — 2014. — Vol. 18, № 3. — P. R92.
209. *Crane J.M., Verkman A.S.* Determinants of aquaporin-4 assembly in orthogonal arrays revealed by live-cell single-molecule fluorescence imaging // J. Cell. Sci. — 2009. — Vol. 122, № 6. — P. 813-821.
210. *De Groot B.L., Grubmüller H.* The dynamics and energetics of water permeation and proton exclusion in aquaporins // Curr. Opin. Struct. Biol. — 2005. — Vol. 15, № 2. — P. 176-183.
211. *De Groot B.L., Grubmüller H.* Water permeation across biological membranes: mechanism and dynamics of aquaporin-1 and GlpF // Science. — 2001. — Vol. 294, № 5550. — P. 2353-2357.
212. *De Oliveira Iglesias S.B., Leite H.P., Paes Á.T. et al.* Low plasma selenium concentrations in critically ill children: the interaction effect between inflammation and selenium deficiency // Critical Care. — 2014. — Vol. 18, № 3. — P. R101.
213. *Devuyst O.* Physiopathology and diagnosis of nephrogenic diabetes insipidus // Ann. Endocrinol. (Paris). — 2012. — Vol. 73, № 2. — P. 128-129.
214. *Dhandayuthapani B., Poulouse A.C., Nagaoka Y. et al.* Biomimetic smart nanocomposite: in vitro biological evaluation of zein electrospun fluorescent nanofiber encapsulated CdS quantum dots // Biofabrication. — 2012. — Vol. 4, № 2. — P. 025008.
215. *Di Ventra M., Evoy S., Heflin R.* Introduction to nanoscale science and technology. — New York: SpringerScience, 2004. — 632 p.
216. *Douville N., Huh D., Takayama S.* DNA linearization through confinement in nanofluidic channels // Anal. Bioanal. Chem. — 2008. — Vol. 391. — P. 2395-2409.
217. *Drevelle O., Faucheux N.* Biomimetic materials for controlling bone cell responses // Front. Biosci. (Schol Ed). — 2013. — Vol. 5. — P. 369-395.

218. *Eggeling C., Ringemann C., Medda R. et al.* Direct observation of the nanoscale dynamics of membrane lipids in a living cell // *Nature*. — 2009. — Vol. 457, № 7233. — P. 1159-1162.
219. *Eijkel J.C. T., Berg A.* Nanofluidics: what is it and what can we expect from it? // *Microfluidics and Nanofluidics*. — 2005. — Vol. 1, № 3. — P. 249-267.
220. *Elofsson A., von Heijne G.* Membrane protein structure: prediction versus reality // *Annu. Rev. Biochem.* — 2007. — Vol. 76. — P. 125-140.
221. *Engelman D.M.* Membranes are more mosaic than fluid // *Nature*. — 2005. — Vol. 438, № 7068. — P. 578-580
222. *Extrand C.W., Moon S.I.* Experimental measurement of forces and energies associated with capillary rise in a vertical tube // *Journal Colloid Interface Sci.* — 2013 — Vol. 407, № 1 — P. 488-492.
223. *Faedmaleki F., Shirazi F.H., Ejtemaeimehr S. et al.* Study of silymarin and vitamin e protective effects on silver nanoparticle toxicity on mice liver primary cell culture // *Acta Med. Iran.* — 2016. — Vol. 54, № 2. — P. 85-95.
224. *Faez S., Samin S., Baasanjav D. et al.* Nanocapillary electrokinetic tracking for monitoring charge fluctuations on a single nanoparticle // *Faraday Discuss.* — 2016. — Vol. 193. — P. 447-458.
225. *Fischer N.O., Tarasow T.M.* Aptasensors for biosecurity applications // *Curr. Op. Chem. Biol.* — 2007. — Vol. 11. — P. 316-328.
226. *Forbeller S., Mimumni M. Mascini M.* Analytical applications of aptamers // *Biosensors and Bioelectronics*. — 2005. — Vol. 20. — P. 2424-2434.
227. *Fornasiero F., In J.B., Kim S. et al.* pH-tunable ion selectivity in carbon nanotube pores // *Langmuir*. — 2010. — Vol. 26, № 18. — P. 14848-14853.
228. *Fornasiero F., Park H.G., Holt J.K. et al.* Ion exclusion by sub-2-nm carbon nanotube pores // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2008. — Vol. 105, № 45. — P. 17250-17255.
229. *Fraser G.M., Milkovich S., Goldman D. et al.* Mapping 3D functional capillary geometry in rat skeletal muscle in vivo // *American Journal of Heart and Circulatory Physiology*. — 2012. — Vol. 1, № 302 (3). — P. 654-664.
230. *Freitas R.* Exploratory design in medical nanotechnology: a mechanical artificial red cell // *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Immobil. Biotech.* — 1998. — Vol. 26. — P. 411-430.
231. *Freitas R.* Microbivores: artificial mechanical phagocytes using digest and discharge protocol // *J. Evol. Tech.* — 2005. — Vol 14. — P. 1-52.
232. *Fritzsche J., Albinsson D., Fritzsche M. et al.* Single particle nanoplasmonic sensing in individual nanofluidic channels // *Nano Lett.* — 2016. — Vol. 16, № 12. — P. 7857-7864.
233. *Fu S., Sun L.Q.* DNAzyme-based therapeutics for cancer treatment // *Future Med. Chem.* — 2015. — Vol. 7, № 13. — P. 1701-1707.
234. *Gabrys E., Rybaczuk M., Kedzia A.* Blood flow simulation through fractal models of circulatory system // *Chaos, Solitons and Fractals*. — 2006. — Vol. 27. — P. 1-7.
235. *Gan Y.A., Qiao L.* Combustion characteristics of fuel droplets with addition of nano and micron-sized aluminum particles // *Combust. Flame* — 2011. — Vol. 158. — P. 354-368.
236. *Gao H.L., Li C.Y., Ma F.X. et al.* A nanochannel array based device for determination of the isoelectric point of confined proteins // *Phys. Chem. Chem. Phys.* — 2012. — Vol. 14, № 26. — P. 9460-9467.
237. *Gazit E.* Self-assembled peptide nanostructures: the design of molecular building blocks and their technological utilization // *Chem. Soc. Rev.* — 2007. — Vol. 36. — P. 1263-1269.
238. *Gliga A.R., Skoglund S., Wallinder I.O. et al.* Size-dependent cytotoxicity of silver



- nanoparticles in human lung cells: the role of cellular uptake, agglomeration and Ag release // *Part. Fibre Toxicol.* — 2014. — Vol. 11. — P. 11.
239. *Gogoi S.K., Gopinath P., Paul A. et al.* Green fluorescent protein-expressing *Escherichia coli* as a model system for investigating the antimicrobial activities of silver nanoparticles // *Langmuir.* — 2006. — Vol. 22, № 22. — P. 9322-9328.
240. *Goltsev A.N., Chelombitko O.V., Babenko N.N. et al.* Functional activity of Ehrlich carcinoma cancer stem cells after treatment by orthovanadate-based nanoparticles // *Ann. Onc.* — 2014. — Vol. 25, № 4. — P. iv569.
241. *Golubovic M.N., Hettiarachchi H.D. M., Worek W.M. et al.* Nanofluids and critical heat flux, experimental and analytical study // *Appl Therm Eng* — 2009. — Vol. 29. — P. 1281-1288.
242. *Gong X., Li J., Lu H. et al.* A charge-driven molecular water pump // *Nat. Nanotechnol.* — 2007. — Vol. 2, № 11. — P. 709-712.
243. *Greil P.* Biomorphous ceramics from lignocellulosics // *J. Euro. Ceram. Soc.* — Vol. 21. — P. 105-118
244. *Griffiths A.J. F., Miller J.H., Suzuki D.T. et al.* An introduction to genetic analysis.— [7th ed.]. — New York: W.H. Freeman, 2000.
245. *Grünwald D., Singer R.H.* In vivo imaging of labeled endogenous  $\beta$ -actin mRNA during nucleocytoplasmic transport // *Nature.* — 2010. — Vol. 467, № 7315. — P. 604-607.
246. *Gu L-Q., Shim J.W.* Single molecule sensing by nanopores and nanopore devices // *Analyst.* — 2010. — Vol. 135, № 3. — P. 441-451.
247. *Gultepe E., Nagesha D., Sridhar S. et al.* Nanoporous inorganic membranes or coatings for sustained drug delivery in implantable devices // *Adv. Drug Del. Rev.* — 2010. — № 62. — P. 305-315.
248. *Guo P.* RNA Nanotechnology: engineering, assembly and applications in detection, gene delivery and therapy // *J. Nanosci. Nanotechnol.* — 2005. — Vol. 5, № 12. — P. 1964-1982.
249. *Guo P., Haque F., Hallahan B. et al.* Uniqueness, advantages, challenges, solutions, and perspectives in therapeutics applying RNA nanotechnology // *Nucleic Acid Ther.* — 2012. — Vol. 22, № 4. — P. 226-245.
250. *Gurtovenko A.A., Onike O.I., Anwar J.* Chemically induced phospholipid translocation across biological membranes // *Langmuir.* — 2008. — Vol. 24, № 17. — P. 9656-9660.
251. *Hall D.A., Gaster R.S., Lin T. et al.* GMR biosensor arrays: a system perspective // *Biosens. Bioelectron.* — 2010. — Vol. 25, № 9. — P. 2051-2057.
252. *Hall D.A., Gaster R.S., Osterfeld S.J. et al.* GMR biosensor arrays: correction techniques for reproducibility and enhanced sensitivity // *Biosens. Bioelectron.* — 2010. — Vol. 25, № 9. — P. 2177-2181.
253. *Hammerstein A.F., Jayasinghe L., Bayley H.* Subunit dimers of  $\alpha$ -hemolysin expand the engineering toolbox for protein nanopores // *J. Biol. Chem.* — 2011. — Vol. 286, № 16. — P. 14324-14334
254. *Han W., Shen Y., She Q.* Nanobiomotors of archival DNA repair machineries: current research status and application potential // *Cell Biosci.* — 2014. — Vol. 25. — P. 4-32.
255. *Hao C., Li X., Tian C. et al.* Construction of RNA nanocages by re-engineering the packaging RNA of Phi29 bacteriophage // *Nat. Commun.* — 2014. Vol. 5. — P. 3890.
256. *Hara-Chikuma M., Verkman A.S.* Roles of aquaporin-3 in the epidermis // *J. Invest. Dermatol.* — 2008. — Vol. 128, № 9. — P. 2145-2151.
257. *Hasanzadeh M., Karimzadeh A., Shadjou N. et al.* Graphene quantum dots decorated with magnetic nanoparticles: synthesis, electrodeposition, characterization and

- application as an electrochemical sensor towards determination of some amino acids at physiological pH // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* — 2016. — Vol. 68. — P. 814-830.
258. *Hendry E., Koeberg M., Wang F. et al.* Direct observation of electron-to-hole energy transfer in CdSe quantum dots // *Physical Review Letters.* — 2006. — Vol. 96, № 5. — P. 057408.
259. *Henrickson S.E., Misakian M., Robertson B. et al.* Driven DNA transport into an asymmetric nanometer-scale pore // *Phys. Rev. Lett.* — 2000. — № 85. — P. 3057-3060.
260. *Hirn S., Semmler-Behnke M., Schleh C. et al.* Particle size-dependent and surface charge-dependent biodistribution of gold nanoparticles after intravenous administration // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* — 2011. — Vol. 77, № 3. — P. 407-416.
261. *Ho J.D., Yeh R., Sandstrom A. et al.* Crystal structure of human aquaporin 4 at 1.8 Å and its mechanism of conductance // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2009. — Vol. 106, № 18. — P. 7437-7442.
262. *Hohmann I., Bill R.M., Kayingo I. et al.* Microbial MIP channels // *Trends Microbiol.* — 2000. — Vol. 8, № 1. — P. 33-38.
263. *Hong S., Bielinska A.U., Mecke A. et al.* Interaction of poly(amidoamine) dendrimers with supported lipid bilayers and cells: hole formation and the relation to transport // *Bioconjug. Chem.* — 2004. — Vol. 15, № 4. — P. 774-782.
264. *Horsefield R., Nordén K., Fellert M. et al.* High-resolution x-ray structure of human aquaporin 5 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105, № 36. — P. 13327-13332.
265. *Hotra O., P'yanylo Y.* On approach to the modeling process of the flow of blood in vessels // *Intelligent Information and Electronic Technology.* — 2008. — Vol. 2. — P. 103-119.
266. *Hou X., Zhang H., Jiang L.* Building bio-inspired artificial functional nanochannels: from symmetric to asymmetric modification // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* — 2012. — Vol. 51, № 22. — P. 5296-5307.
267. *Hsu Y., Tran M., Linninger A.A.* Dynamic regulation of aquaporin-4 water channels in neurological disorders. — *Croat. Med. J.* — 2015. — Vol. 56, № 5. — P. 401-421.
268. *Hu J., Verkman A.S.* Increased migration and metastatic potential of tumor cells expressing aquaporin water channels // *FASEB J.* — 2006. — Vol. 20, № 11. — P. 1892-1894.
269. *Hub J.S., Grubmüller H., de Groot B.L.* Dynamics and energetics of permeation through aquaporins. What do we learn from molecular dynamics simulations? // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 190. — P. 57-76.
270. *Huber G., Mantz H., Spolenak R. et al.* Evidence for capillarity contributions to gecko adhesion from single spatula and nanomechanical measurements // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102, № 45. — P. 16293-16296.
271. *Hummer G., Rasaiah J.C., Noworyta J.P.* Water conduction through the hydrophobic channel of a carbon nanotube // *Nature.* — 2001. — Vol. 414, № 6860. — P. 188-190.
272. *Iijima S.* Helical Microtubules of Graphitic Carbon // *Nature.* — 1991. — Vol. 354. — P. 56-58.
273. *Im O., Li J., Wang M. et al.* Biomimetic three-dimensional nanocrystalline hydroxyapatite and magnetically synthesized single-walled carbon nanotube chitosan nanocomposite for bone regeneration // *Int. J. Nanomedicine.* — 2012. — Vol. 7. — P. 2087-2099.
274. *Ishibashi K.* New members of mammalian aquaporins: AQP10-AQP12 // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 190. — P. 251-262.
275. *Ivask A., Kurvet I., Kasemets K. et al.* Size-dependent toxicity of silver nanoparticles to bacteria, yeast, algae, crustaceans and mammalian cells in vitro // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9, № 7. — P. e102108.

276. Ji H., Dong H. biological significance and topological basis of aquaporin-partnering protein-protein interactions // *Plant Signal Behav.* — 2015. — Vol. 10, № 12. — P. e1011947-1-e1011947-4.
277. Johanson U., Karlsson M., Johansson I. et al. The complete set of genes encoding major intrinsic proteins in *Arabidopsis* provides a framework for a new nomenclature for major intrinsic proteins in plants // *Plant Physiol.* — 2001. — Vol. 126, № 4. — P. 1358-1369.
278. Johnson E.A., Bonser R.H., Jeronimidis G. Recent advances in biomimetic sensing technologies // *Philos. Transact. A. Math. Phys. Eng. Sci.* 2009. — Vol. 367, № 1893. — P. 1559-1569.
279. Joseph J., Loscalzo J. Selenistasis: epistatic effects of selenium on cardiovascular phenotype // *Nutrients.* — 2013. — Vol. 5, № 2. — P. 340-358.
280. Joseph S., Aluru N.R. Why are carbon nanotubes fast transporters of water? // *Nano Lett.* — 2008. — Vol. 8, № 2. — P. 452-458.
281. Junge W., Siefel H., Engelbrecht S. Torque generation and elastic power transmission in the rotary F(O)F(1)-ATPase // *Nature.* — 2009. — Vol. 459, № 7245. — P. 364-370.
282. Kamsteeg E.J., Hendriks G., Boone M. et al. Short-chain ubiquitination mediates the regulated endocytosis of the aquaporin-2 water channel // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103, № 48. — P. 18344-18349.
283. Karagkiozaki V., Vavoulidis E., Karagiannidis P.G. et al. Development of a nanoporous and multilayer drug-delivery platform for medical implants // *Int. J. Nanomedicine.* — 2012. — № 7. — P. 5327-5338.
284. Kasianowicz J.J., Brandin E., Branton D. et al. Characterization of individual polynucleotide molecules using a membrane channel // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1996. — Vol. 93. — P. 13770-13773.
285. Keyser U.F. Controlling molecular transport through nanopores // *J.R. Soc. Interface.* — 2011. — Vol. 63, № 8. — P. 1369-1378.
286. Kik R.A. Lipid bilayers and interfaces // Thesis Wageningen University, the Netherlands. — 2007. — P. 1-169.
287. Kim J.S., Kuk E., Yu K.N. et al. Antimicrobial effects of silver nanoparticles // *Nanomedicine.* — 2007. — Vol. 3, № 1. — P. 95-101.
288. Kim S.J., Bang I.C., Buongiorno J. et al. Surface wettability change during pool boiling of nanofluids and its effect on critical heat flux // *Int. J. Heat Mass Tran.* — 2007. — Vol. 50. — P. 4105-4116.
289. King L.S., Kozono D., Agre P. From structure to disease: the evolving tale of aquaporin biology // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2004. — Vol. 5, № 9. — P. 687-698.
290. Kirby R., Cho E.J., Gehrke B. et al. Aptamer based sensor arrays for the detection and quantization of proteins // *Anal. Chem.* — 2004. — Vol. 76, № 14. — P. 4066-4075.
291. Klippstein R., Fernandez-Montesinos R., Castillo P.M. et al. Silver nanoparticles. — Vienna: IN-TECH Books, 2010. — P. 309-324.
292. Köber M., Sahagún E., García-Mochales P. et al. Nanogeometry matters: unexpected decrease of capillary adhesion forces with increasing relative humidity // *Small.* — 2010. — Vol. 6. — P. 25-27.
293. Köfinger J., Hummer G., Dellago C. Single-file water in nanopores // *Phys. Chem. Chem. Phys.* — 2011. — Vol. 13, № 34. — P. 15403-15417.
294. Koopman M. Nanoscale cell membrane organization: a near-field optical view. — Enschede: University of Twente, 2006. — 142 p.
295. Kowalczyk S.W., Blosser T.R., Dekker C. Biomimetic nanopores: learning from and about nature // *Trends Biotechnol.* — 2011. — Vol. 29, № 12. — P. 607-614.

296. *Kralchevsky P.A.* Lateral forces acting between particles in liquid films or lipid membranes // *Adv. Biophys.* — 1997. — Vol. 34. — P. 25-39.
297. *Kralchevsky P.A., Nagayama K.* Capillary interactions between particles bound to interfaces, liquid films and biomembranes // *Adv. Coll. Interface Sci.* — 2004. — Vol. 85. — P. 145-192.
298. *Krane C.M., Melvin J.E., Nguyen H.V. et al.* Salivary acinar cells from aquaporin 5-deficient mice have decreased membrane water permeability and altered cell volume regulation // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276, № 26. — P. 23413-23420.
299. *Kraszewski S., Tarek M., Treptow W. et al.* Affinity of C60 neat fullerenes with membrane proteins: a computational study on potassium channels // *ACS Nano.* — 2010. — Vol. 4, № 7. — P. 4158-4164.
300. *Kreibig U.* Optical properties of metal clusters. — Berlin, Heidelberg: Springer, 1995. — 529 p.
301. *Krishnamurthy V., Monfared S., Cornell B.* Ion channel biosensors — part I: construction, operation, and clinical studies // *IEEE Transactions on Nanotechnology.* — 2010. — Vol. 9, № 3. — P. 313-322.
302. *Kruse E., Uehlein N., Kaldenhoff R.* The aquaporins // *Genome Biol.* — 2006. — Vol. 7, № 2. — P. 206.
303. *Kumar M., Grzelakowski M., Zilles J. et al.* Highly permeable polymeric membranes based on the incorporation of the functional water channel protein aquaporin Z // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2007. — Vol. 104. — P. 20719-20724.
304. *Kumar R., Milanova D.* Effect of surface tension on nanotube nanofluids // *Appl. Phys. Lett.* — 2009. — Vol. 94. — P. 67-78.
305. *Kumar V., Palazzolo S., Bayda S. et al.* Nanotechnology for cancer therapy. — Theranostics. — 2016. — Vol. 6, № 5. — P. 710-725.
306. *Kusumi A., Ike H., Nakada C. et al.* Single-molecule tracking of membrane molecules: plasma membrane compartmentalization and dynamic assembly of raft-philic signaling molecules // *Semin. Immunol.* — 2005. — Vol. 17, № 1. — P. 3-21.
307. *Kusumi A., Nakada C., Ritchie K. et al.* Paradigm shift of the plasma membrane concept from the two-dimensional continuum fluid to the partitioned fluid: high-speed single-molecule tracking of membrane molecules // *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* — 2005. — Vol. 34. — P. 351-378.
308. *Kusumi A., Shirai Y.M., Koyama-Honda I. et al.* Hierarchical organization of the plasma membrane: investigations by single-molecule tracking vs. fluorescence correlation spectroscopy // *FEBS Lett.* — 2010. — Vol. 584, № 9. — P. 1814-1823.
309. *Lahiri D., Rouzaud F., Richard T. et al.* Boron nitride nanotube reinforced polylactide-polyε-caprolactone copolymer composite, mechanical properties and cytocompatibility with osteoblasts and macrophages *in vitro* // *Acta Biomater.* — 2010. — Vol. 6. — P. 3524-3533.
310. *Lan Y.L., Zou S., Chen J.J. et al.* The neuroprotective effect of the association of aquaporin-4/ glutamate transporter-1 against Alzheimer's disease. — *Neural Plast.* — 2016. — P. 4626593.
311. *Lee C.H., Han S.R., Lee S.W.* Therapeutic applications of aptamer-based riboswitches // *Nucleic Acid Ther.* — 2015. — Vol. 26, № 1. — P. 44-51.
312. *Lee S.H., Kang Y.Y., Jang H.E. et al.* Current preclinical small interfering RNA (siRNA)-based conjugate systems for RNA therapeutics // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2016. — Vol. 104. — P. 78-92.
313. *Leroueil P.R., Hong S., Mecke A. et al.* Nanoparticle interaction with biological membranes: does nanotechnology present a Janus face? // *Acc. Chem. Res.* — 2007. — Vol. 40, № 5. — P. 335-342.

314. *Li C., Chou T.W.* Static and dynamic properties of single-walled boron nitride nanotubes // *J. Nanosci. Nanotechnol.* — 2006. — Vol. 6. — P. 54-60.
315. *Li Y., Chen X., Gu N.* Computational investigation of interaction between nanoparticles and membranes: hydrophobic/hydrophilic effect // *J. Phys. Chem. B.* — 2008. — Vol. 112, № 51. — P. 16647-16653.
316. *Li-Fries J.* Ion channels in mixed tethered bilayer lipid membranes // *Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2007.* — 140 p.
317. *Lim R.Y., Deng J.* Interaction forces and reversible collapse of a polymer brush-gated nanopore // *ACS Nano.* — 2009. — Vol. 3, № 10. — P. 2911-2918.
318. *Liu B., Li X., Li B. et al.* Carbon nanotube based artificial water channel protein: membrane perturbation and mater transportation // *Nano. Lett.* — 2009. — Vol. 9. — P. 1386-1394.
319. *Liu H., Webster T.J.* Mechanical properties of dispersed ceramic nanoparticles in polymer composites for orthopedic applications // *J. Nanomedicine.* — 2010. — Vol. 5. — P. 299-313.
320. *Liu H., Wintour E.M.* Aquaporins in development — a review // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 3. — P. 18.
321. *Liu S., Lu B., Zhao Q. et al.* Boron nitride nanopores: highly sensitive DNA single-molecule detectors // *Adv. Materials.* — 2013. — Vol. 25. — P. 4549-4554.
322. *Liu Y., Yobas L.* Slowing DNA translocation in a nanofluidic field-effect transistor // *ACS Nano.* — 2016. — Vol. 10, № 4. — P. 3985-3994.
323. *Liu Z., Shen J., Carbrey J.M. et al.* Arsenite transport by mammalian aquaglyceroporins AQP7 and AQP9 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — Vol. 99, № 9. — P. 6053-6058.
324. *Lodish H., Berk A., Matsudaira P. et al.* *Molecular cell biology.* — [5th ed.]. — New York: W.H. Freeman, 2003. — 973 p.
325. *Loitto V.M., Karlsson T., Magnusson K.E.* Water flux in cell motility: expanding the mechanisms of membrane protrusion // *Cell. Motil. Cytoskeleton.* — 2009. — Vol. 66, № 5. — P. 237-247.
326. *Lokuge I.S., Bohn P.W.* Voltage-tunable volume transitions in nanoscale films of poly (hydroxyethyl methacrylate) surfaces grafted onto gold // *Langmuir.* — 2005. — Vol. 21. — P. 1979-1985.
327. *Luz G.M., Mano J.F.* A nanotectonics approach to produce hierarchically organized bioactive glass nanoparticles-based macrospheres // *Nanoscale.* — 2012. — Vol. 4, № 20. — P. 6293-6297.
328. *Luz G.M., Mano J.F.* Biomimetic design of materials and biomaterials inspired by the structure of nacre // *Philos. Transact. A. Math. Phys. Eng. Sci.* — 2009. — Vol. 367, № 1893. — P. 1587-1605.
329. *Maeda N., Funahashi T., Hibuse T. et al.* Adaptation to fasting by glycerol transport through aquaporin 7 in adipose tissue // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101, № 51. — P. 17801-17806.
330. *Maeda N., Hibuse T., Funahashi T.* Role of aquaporin-7 and aquaporin-9 in glycerol metabolism; involvement in obesity // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 190. — P. 233-249.
331. *Manfredi J.J.* The Mdm2-p53 relationship evolves: Mdm2 swings both ways as an oncogene and a tumor suppressor // *Genes. Dev.* — 2010. — Vol. 24, № 15. — P. 1580-1589.
332. *Maxfield F.R.* Plasma membrane microdomains // *Curr. Opin. Cell. Biol.* — 2002. — Vol. 14, № 4. — P. 483-487.
333. *Migliorato M.A., Cullis A.G., Fearn M. et al.* Atomistic simulation of strain relaxation

- in InxGa1-xAs/GaAs quantum dots with nonuniform composition // *Phys. Rev. B.* — 2002. — Vol. 65, № 11. — P. 11531-11535.
334. *Minaev B.F.* Spin effects in reductive activation of O<sub>2</sub> by oxidase enzymes // *RIKEN Review.* — 2002. — Vol. 44. — P. 147-150.
335. *Minaev B.F., Minaeva V.A.* Spin-dependent binding of dioxygen to heme and charge transfer mechanism of spin-orbit coupling enhancement // *Ukrainica Bioorganica Acta.* — 2008. — Vol. 2. — P. 56-64.
336. *Moffat J.R., Sefiane K., Shanahan M.E.R.* Effect of TiO<sub>2</sub>(2) nanoparticles on contact line stick-slip behavior of volatile drops // *J. Phys. Chem. B.* — 2009. — Vol. 113. — P. 8860-8866.
337. *Moosavi M., Goharshadi E.K., Youssefi A.* Fabrication, characterization, and measurement of some physicochemical properties of ZnO nanofluids // *Int. J. Heat Fluid Fl.* — 2010. — Vol. 31. — P. 599-605.
338. *Murshed S.M. S., Tan S.H., Nguyen N.T.* Temperature dependence of interfacial properties and viscosity of nanofluids for droplet-based microfluidics // *J. Phys. D. Appl. Phys.* — 2008. — Vol. 41. — P. 432-445.
339. *Mussi V., Fanzio P., Repetto L. et al.* DNA-functionalized solid state nanopore for biosensing // *Nanotechnology.* — 2010. — Vol. 21. — P. 145102-145107.
340. *Nalwa H.S.* Encyclopedia of nanoscience and nanotechnology. — Valencia: American Scientific Publishers, 2004. — Vol. 6. — 905 p.
341. *Nedvetsky P.I., Tamma G., Beulshausen S. et al.* Regulation of aquaporin-2 trafficking // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 190. — P. 133-157.
342. *Noy A., Park H.G., Fornasiero F. et al.* Nanofluidics in carbon nanotubes // *Nano Today.* — 2007. — Vol. 2, № 6. — P. 22-29.
343. *Nussinov R., Aleman C.* Nanobiology: from physics and engineering to biology // *Phys. Biol.* — 2006. — Vol. 3. — P. 1-2.
344. *Öberg F.* Aquaporins. Production optimization and characterization. — Göteborg: Chalmers Reproservice, 2011. — 81 p.
345. *Pal S., Tak Y.K., Song J.M.* Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the Gram-negative bacterium *Escherichia coli* // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2007. — Vol. 73, № 6. — P. 1712-1720.
346. *Papadopoulos M.C., Krishna S., Verkman A.S.* Aquaporin water channels and brain edema // *Mt. Sinai J. Med.* — 2002. — Vol. 69, № 4. — P. 242-248.
347. *Papadopoulos M.C., Saadoun S., Verkman A.S.* Aquaporins and cell migration // *Pflugers Arch.* — 2008. — Vol. 456, № 4. — P. 693-700.
348. *Parameswari E., Udayasoorian C., Sebastian S.P. et al.* The bactericidal potential of silver nanoparticles // *Int. Res. J. Biotech.* — 2010. — Vol. 1, № 3. — P. 44-49.
349. *Parton R.G., Hancock J.F.* Lipid rafts and plasma membrane microorganization: insights from Ras // *Trends Cell. Biol.* — 2004. — Vol. 14, № 3. — P. 141-147.
350. *Pelyhe C., Mézes M.* Myths and facts about the effects of nano- selenium in farm animals — mini-review // *Eur. Chem. Bull.* — 2013. — Vol. 2, № 12. — P. 1049-1052.
351. *Perán M., García M.A., López-Ruiz E. et al.* Functionalized nanostructures with application in regenerative medicine // *Int. J. Mol. Sci.* — 2012. — Vol. 13, № 3. — P. 3847-3786.
352. *Peters R.* Fictionalization of a nanopore: the nuclear pore complex paradigm / *Biochim. Biophys. Acta.* — 2009. — Vol. 1793, № 10. — P. 1533-1539.
353. *Pfeifer W., Saccà B.* From nano to macro through hierarchical self-assembly: the dna paradigm // *ChemBiochem.* — 2016. — Vol. 17, № 12. — P. 1063-1080.

354. *Pokrovskiy V.A., Galagan N.P., Chuiko A.A.* Interaction of cells with nanoparticles. In: Surface chemistry in biomedical and environmental studies; eds. Blitz J.R., Gunko V. — NATO Science Series. — Springer, 2006. — Vol. 228. — P. 277-287.
355. *Pomorski T., Holthuis J.C., Herrmann A. et al.* Tracking down lipid flippases and their biological functions // *J. Cell. Sci.* — 2004. — Vol. 117, № 6. — P. 805-813.
356. *Pourmend A., Abdollahi M.* Current opinion on nanotoxicology // *Daru.* — 2012. — Vol. 20, № 1. — P. 1-3.
357. *Pradeep H., Rajanikant G.K.* Nanochannels: biological channel analogues // *IET Nanobiotechnol.* — 2012. — Vol. 6, № 2. — P. 63-70.
358. *Qiao R., Roberts A.P., Mount A.S. et al.* Translocation of C60 and its derivatives across a lipid bilayer // *Nano Lett.* — 2007. — Vol. 7, № 3. — P. 614-619.
359. *Qu L., Dai L.* Gecko-foot-mimetic aligned single-walled carbon nanotube dry adhesives with unique electrical and thermal properties // *Adv. Mater.* — 2007. — Vol. 19, № 22. — P. 3844-3849.
360. *Raffi M., Hussain F., Bhatti T.M. et al.* Antibacterial characterization of silver nanoparticles against *E. coli* ATCC-15224 // *J. Mater. Sci. Technol.* — 2008. — Vol. 24, № 2. — P. 192-196.
361. *Ramesh G., Prabhu N.K.* Review of thermo-physical properties, wetting and heat transfer characteristics of nanofluids and their applicability in industrial quench heat treatment // *Nanoscale Res. Lett.* — 2011. — Vol. 6. — P. 5-12.
362. *Rayman M.P.* Selenium and human health // *Lancet* (London, England). — 2012. — Vol. 379, № 9822. — P. 1256-1268.
363. *Rayman M.P.* The importance of selenium to human health // *The Lancet.* — 2015. — Vol. 356, № 9225. — P. 233-241.
364. *Reitsma S., Slaaf D.W., Vink H. et al.* The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization // *Pflugers Arch.* — 2007. — Vol. 454, № 3. — P. 345-359.
365. *Rejman J., Oberle V., Zuhorn I.S. et al.* Size-dependent internalization of particles via the pathways of clathrin- and caveolae-mediated endocytosis // *Biochem. J.* — 2004. — Vol. 377. — P. 159-169.
366. *Reymond P., Merenda P., Perren F. et al.* Validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree. // *Am. J. Heart Circ. Phys.* — 2009. — Vol. 297 (1). — P. 202-228.
367. *Ries R.S., Choi H., Blunck R. et al.* Black lipid membranes: visualizing the structure, dynamics, and substrate dependence of membranes // *J. Phys. Chem. B.* — 2004. — Vol. 108, № 41. — P. 16040-16049.
368. *Rimmell M.* Nucleic acid aptamers as tools and drugs: recent developments // *Chem. Biochem.* — 2003. — Vol. 4, № 10. — P. 963-971.
369. *Ritchie K., Iino R., Fujiwara T. et al.* The fence and picket structure of the plasma membrane of live cells as revealed by single molecule techniques // *Mol. Membr. Biol.* — 2003. — Vol. 20, № 1. — P. 13-18.
370. *Rivera G.P., Huhn D., del Mercato L.L. et al.* Nanopharmacy: inorganic nanoscale devices as vectors and active compounds // *Pharmacol. Res.* — 2010. — Vol. 62, № 2. — P. 115-125.
371. *Rodriguez-Fernandez L., Valiente R., Gonzalez J. et al.* Multiwalled carbon nanotubes display microtubule biomimetic properties in vivo, enhancing microtubule assembly and stabilization // *ACS Nano.* — 2012. — Vol. 6, № 8. — P. 6614-6625.
372. *Roger M., Peletier M.A.* Cell membranes, lipid bilayers, and the elastica functional // *Proc. Appl. Math. Mech.* — 2006. — Vol. 6, № 1. — P. 11-14.

373. Roiter Y., Ornatska M., Rammohan A.R. et al. Interaction of lipid membrane with nanostructured surfaces // *Langmuir*. — 2009. — Vol. 25, № 11. — P. 6287-6299.
374. Roiter Y., Ornatska M., Rammohan A.R. et al. Interaction of nanoparticles with lipid membrane // *Nano Lett.* — 2008. — Vol. 8, № 3. — P. 941-944.
375. Romeira B., Javaloyes J., Ironside C.N. et al. Excitability and optical pulse generation in semiconductor lasers driven by resonant tunneling diode photo-detectors // *Opt. Express*. — 2013. — Vol. 21, № 18. — P. 20931-20940.
376. Ruparelia J.P., Chatterjee A.K., Duttagupta S.P. et al. Strain specificity in antimicrobial activity of silver and copper nanoparticles // *Acta Biomater.* — 2008. — Vol. 4, № 3. — P. 707-716.
377. Saadoun S., Papadopoulos M.C., Hara-Chikuma M. et al. Impairment of angiogenesis and cell migration by targeted aquaporin-1 gene disruption // *Nature*. — 2005. — Vol. 434, № 7034. — P. 786-792.
378. Salaun C., James D.J., Chamberlain L.H. Lipid rafts and the regulation of exocytosis // *Traffic*. — 2004. — Vol. 5, № 4. — P. 255-264.
379. Sanborn T.J., Wu C.W., Zuckermann R.N. et al. Extreme stability of helices formed by water-soluble poly-N-substituted glycines (polypeptoids) with alpha-chiral side chains // *Biopolymers*. — 2002. — Vol. 63. — P. 12-20.
380. Scarlata S. Membrane protein structure // *Biophysics Textbook Online*. — 2004. — P. 1-23.
381. Schmuhl R., Nijdam W., Sekulic J. et al. Si-supported mesoporous and microporous oxide interconnects as electrophoretic gates for application in microfluidic devices // *Anal. Chem.* — 2005. — Vol. 77, № 1. — P. 178-184.
382. Senior A.E. Two ATPases // *J. Biol. Chem.* — 2012. — Vol. 287, № 36. — P. 30049-30062.
383. Shaefer H.E. Nanoscience. The science of the small in physics, engineering, chemistry, biology and medicine. — Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. — 772 p.
384. Sharma A.N., Luo D., Walter M.T. Hydrological tracers using nanobiotechnology: proof of concept // *Environ. Sci. Technol.* — 2012. — Vol. 46, № 16. — P. 8928-8936.
385. Shatursky O.Y., Volkova T.M., Romanenko O.V. et al. Vitamin B1 thiazole derivative reduces transmembrane current through ionic channels formed by toxins from black widow spider venom and sea anemone in planar phospholipid membranes // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2007. — Vol. 1768, № 2. — P. 207-217.
386. Shinto H., Komiyama D., Higashitani K. Lateral capillary forces between solid bodies on liquid surface: a lattice Boltzmann study // *Langmuir*. — 2006. — Vol. 22, № 5. — P. 2058-2064.
387. Shu D., Shu Y., Haque F. et al. Thermodynamically stable RNA three-way junction for constructing multifunctional nanoparticles for delivery of therapeutics // *Nat. Nanotechnol.* — 2011. — Vol. 6, № 10. — P. 658-667.
388. Silvius J.R. Partitioning of membrane molecules between raft and non-raft domains: insights from model-membrane studies // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2005. — Vol. 1746, № 3. — P. 193-202.
389. Simons K., Gerl M.J. Revitalizing membrane rafts: new tools and insights // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2010. — Vol. 11, № 10. — P. 688-699.
390. Simons K., Ikonen E. Functional rafts in cell membranes // *Nature*. — 1997. — Vol. 387, № 6633. — P. 569-572.
391. Simons K., Vaz W.L. Model systems, lipid rafts, and cell membranes // *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* — 2004. — Vol. 33. — P. 269-295.
392. Singer S.J., Nicolson G.L. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes // *Science*. — 1972. — Vol. 175, № 23. — P. 720-731.



393. *Sondi I., Salopek-Sondi B.* Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria // *J. Colloid Interface Sci.* — 2004. — Vol. 275, № 1. — P. 177-182.
394. *Spring J.H., Robichaux S.R., Hamlin J.A.* The role of aquaporins in excretion in insects // *J. Exp. Biol.* — 2009. — Vol. 212, Pt. 3. — P. 358-362.
395. *Stevar M.S., Vorobev A.* Shapes and dynamics of miscible liquid/liquid interfaces in horizontal capillary tubes // *J. Colloid. Interface. Sci.* — 2012. — Vol. 383, № 1. — P. 184-197.
396. *Strbak O., Kopcansky P., Frollo I.* Biogenic magnetite in humans and new magnetic resonance hazard questions // *Meas. Sci. Rev.* — 2011. — Vol. 11, № 3. — P. 85-91
397. *Streek M., Schmid F., Duong T.T. et al.* Mechanisms of DNA separation in entropic trap arrays: a Brownian dynamics simulation // *J. Biotechnol.* — 2004. — Vol. 112, № 1-2. — P. 79-89.
398. *Strong M.* Protein nanomachines // *PLoS Biol.* — 2004. — Vol. 2, № 3. — P. 737-752.
399. *Su J., Guo H.* Effect of nanochannel dimension on the transport of water molecules // *J. Phys. Chem. B.* — 2012. — Vol. 116, № 20. — P. 5925-5932.
400. *Subczynski W.K., Wisniewska A.* Physical properties of lipid bilayer membranes: relevance to membrane biological functions // *Acta Biochim. Pol.* — 2000. — Vol. 47, № 3. — P. 613-625.
401. *Suchanek W., Yoshimura M.* Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants // *J. Mat. Res.* — 2011. — № 13 (01). — P. 94-117.
402. *Sun Y., Fu W., Chen C. et al.* Water-soluble pillar arene induced the morphology transformation of self-assembled nanostructures and had further application in paraquat detection // *Chem. Commun. (Camb).* — 2017. — Vol. 53, № 26. — P. 3725-3728.
403. *Tanvir S., Qiao L.* Surface tension of nanofluid-type fuels containing suspended nanomaterials // *Nanoscale Res. Lett.* — 2012. — Vol. 7. — P. 1-10.
404. *Tas N.R., Mela P., Kramer T. et al.* Capillarity induced negative pressure of water plugs in nanochannels // *Nano Letters.* — 2003. — Vol. 3, № 11. — P. 1537-1540.
405. *Teli M.K., Mutalik S., Rajanikant G.K.* Nanotechnology and nanomedicine: going small means aiming big // *Curr. Pharm. Des.* — 2010. — Vol. 16. — P. 1882-1892.
406. *Thompson D.* Michael Faraday's recognition of ruby gold: the birth of modern nanotechnology. His 1857 lecture to the royal society in London // *Gold Bulletin.* — 2007. — Vol. 40, № 4. — P. 267-269.
407. *Tian Y., Wen L., Tian Y. et al.* Bioinspired ion-transport properties of solid-state single nanochannels and their applications in sensing // *Chemphyschem.* — 2012. — Vol. 13, № 10. — P. 2455-2470.
408. *Törnroth-Horsefield S., Hedfalk K., Fischer G. et al.* Structural insights into eukaryotic aquaporin regulation // *FEBS Lett.* — 2010. — Vol. 584, № 12. — P. 2580-2588.
409. *Trang P., Medina P.P., Wiggins J.F. et al.* Regression of murine lung tumors by the let-7 microRNA // *Oncogene.* — 2010. — Vol. 29, № 11. — P. 1580-1587.
410. *Tschmela K.J., Proll G., Gauglitz G.* Optical biosensors for pharmaceutical antibiotics, hormones, endocrine disruptivity chemicals and pesticides in water: assay optimization process for estrogen as example // *Talanta.* — 2005. — Vol. 65, № 2. — P. 313-323.
411. *Tsubota K., Hirai S., King L.S.* Defective cellular trafficking of lacrimal gland aquaporin-5 in Sjögren's syndrome // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357, № 9257. — P. 688-689.
412. *Vafaei S., Borca-Tasciuc T., Podowski M.Z. et al.* Effect of nanoparticles on sessile droplet contact angle // *Nanotechnology* — 2006. — Vol. 17. — P. 2523-2527.

413. *Vafaei S., Purkayastha A., Jain A. et al.* The effect of nanoparticles on the liquid-gas surface tension of Bi(2)Te(3) nanofluids // *Nanotechnology*. — 2009. — Vol. 20. — P. 27-35.
414. *Vallet-Regi M., Arcos D.* Biomimetic nanoceramics in clinical use. From materials to applications. — Cambridge: RSC Nanoscience & Nanotechnology, 2008. — 173 p.
415. *Van Honschoten J.W., Brunets N., Tas N.R. et al.* Capillarity at the nanoscale // *Chem. Soc. Rev.* — 2010. — Vol. 39, № 3. — P. 1096-1114.
416. *Venkatesan B.M., Bashir R.* Nanopore sensors for nucleic acid analysis // *Nat. Nanotech.* — 2011. — Vol. 6. — P. 615-624.
417. *Venkatesan B.M., Shah A.B., Zuo J.M. et al.* DNA sensing using nanocrystalline surface-enhanced Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanopore sensors // *Adv. Funct. Mater.* — 2010. — № 20. — P. 1266-1275
418. *Vercoutere W., Winters-Hilt S., Olsen H. et al.* Rapid discrimination among individual DNA hairpin molecules at single-nucleotide resolution using an ion channel // *Nat. Biotechnol.* — 2001. — № 19. — P. 248-252.
419. *Verkman A.S.* Aquaporins at a glance // *J. Cell. Sci.* — 2011. — Vol. 124, Pt. 13. — P. 2107-2112.
420. *Verkman A.S., Hara-Chikuma M., Papadopoulos M.C.* Aquaporins — new players in cancer biology // *J. Mol. Med. (Berl)*. — 2008. — Vol. 86, № 5. — P. 523-529.
421. *Verkman A.S., Mitra A.K.* Structure and function of aquaporin water channels // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2000. — Vol. 278, № 1. — P. F13-F28.
422. *Vlassioux I., Apel P., Dmitriev S. et al.* Versatile ultrathin nanoporous silicon nitride membranes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2009. — Vol. 106, № 50. — P. 21039-21044.
423. *Volder M., Tawfik S.H., Park S.J. et al.* Diverse 3D microarchitectures made by capillary forming of carbon nanotubes // *Adv. Mat.* — 2010. — Vol. 22, № 39. — P. 4384-4389.
424. *Wagner A.J., Bleckmann C.A., Murdock R.C. et al.* Cellular interaction of different forms of aluminum nanoparticles in rat alveolar macrophages // *J. Phys. Chem. B*. — 2007. — Vol. 111, № 25. — P. 7353-7359.
425. *Walz T., Fujiyoshi Y., Engel A.* The AQP structure and functional implications // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 190. — P. 31-56.
426. *Wan R., Li J., Lu H. et al.* Controllable water channel gating of nanometer dimensions // *J. Am. Chem. Soc.* — 2005. — Vol. 127. — P. 7166-7170.
427. *Wang B., Zhang L., Bae S.C. et al.* Nanoparticle-induced surface reconstruction of phospholipids membranes // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. — 2008. — Vol. 105, № 47. — P. 18171-18175.
428. *Wang J.* Can man-made nanomachines compete with nature biomotors? // *ACS Nano*. — 2009. — Vol. 3, № 1. — P. 4-9.
429. *Wanunu M., Bhattacharya S., Xie Y. et al.* Nanopore analysis of individual RNA/antibiotic complexes // *ACS Nano*. — 2011. — Vol. 12, № 5. — P. 9345-9353.
430. *Wanunu M., Dadosh T., Ray V. et al.* Rapid electronic detection of probe-specific microRNAs using thin nanopore sensors // *Nat. Nanotechnol.* — 2010. — № 5. — P. 807-814.
431. *Wanunu M., Sutin J., McNally B. et al.* DNA translocation governed by interactions with solid-state nanopores // *Biophys J.* — 2008. — № 10. — P. 4716-4725.
432. *Wardwell-Ozgo J., Dogruluk T., Gifford A. et al.* HOXA1 drives melanoma tumor growth and metastasis and elicits an invasion gene expression signature that prognosticates clinical outcome // *Oncogene*. — 2014. — Vol. 33, № 8. — P. 1017-1026.
433. *Wen L., Tian Y., Ma J. et al.* Construction of biomimetic smart nanochannels with polymer membranes and application in energy conversion systems // *Phys. Chem. Chem. Phys.* — 2012. — Vol. 14, № 12. — P. 4027-4042.

434. Wen Y., Jiang X., Yin G. et al. Multi-responsive amphiphilic gold nanoparticles (AuNPs) protected by poly(ether amine) (PEA) // *Chem. Commun. (Camb.)*. — 2009. — Vol. 21. — P. 6595-6597.
435. Wheatley D.N. Nanobiology of the primary cilium — paradigm of a multifunctional nanomachine complex // *Methods Cell. Biol.* — 2008. — Vol. 90. — P. 139-156.
436. Whitesides G.M. Nanoscience, nanotechnology, and chemistry // *Small*. — 2005. — Vol. 1, № 2. — P. 172-179.
437. Wilczewska A.Z., Niemirowicz K., Markiewicz K.H. et al. Nanoparticles as drug delivery systems // *Pharmacol. Rep.* — 2012. — Vol. 64, № 5. — P. 1020-1037.
438. Won C.Y., Aluru N.R. Water permeation through a subnanometer boron nitride nanotube // *J. Am. Chem. Soc.* — 2007. — Vol. 129. — P. 2748-2749.
439. Xia F., Guo W., Mao Y. et al. Gating of single synthetic nanopores by proton driven DNA molecular motors // *J. Am. Chem. Soc.* — 2008. — Vol. 130. — P. 8345-8350.
440. Xin L., Su H., Nielsen C.H. et al. Water permeation dynamics of AqpZ: a tale of two states // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2011. — Vol. 1808, № 6. — P. 1581-1586.
441. Yameen B., Ali M., Neumann R. et al. Synthetic proton-gated ion channels via single solid-state nanochannels modified with responsive polymer brushes // *Nano Lett.* — 2009. — № 9. — P. 2788-2793
442. Yan R., Cao J., Song C. et al. Polymorphisms in lncRNA HOTAIR and susceptibility to breast cancer in a Chinese population // *Cancer Epidemiol.* — 2015. — Vol. 39, № 6. — P. 978-985.
443. Yasui M. pH regulated anion permeability of aquaporin-6 // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 190. — P. 299-308.
444. Yeh J.I., Pohl E., Truan D. et al. The crystal structure of nonmodified and bipyridine-modified PNA duplexes // *Chemistry*. — 2010. — Vol. 16. — P. 11867-11875.
445. Yool A.J., Brown E.A., Flynn G.A. Roles for novel pharmacological blockers of aquaporins in the treatment of brain oedema and cancer // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2010. — Vol. 37, № 4. — P. 403-409.
446. Yool A.J., Weinstein A.M. New roles for old holes: ion channel function in aquaporin-1 // *News Physiol. Sci.* — 2002. — Vol. 17. — P. 68-72.
447. Yuan Q., Zhao Y.P. Transport properties and induced voltage in the structure of water-filled single-walled boron-nitrogen nanotubes // *Biomicrofluidics*. — 2009. — Vol. 3. — P. 22411-22416.
448. Zaheer Z., Rafiuddin R. Silver nanoparticles formation using tyrosine in presence cetyltrimethylammonium bromide // *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. — 2012. — Vol. 89. — P. 211-215.
449. Zarate N.V., Harrison A.J., Litster J.D. et al. Effect of relative humidity on onset of capillary forces for rough surfaces // *Journal of Colloid and Interface Science*. — 2013. — Vol. 411, № 1. — P. 265-272.
450. Zardoya R. Phylogeny and evolution of the major intrinsic protein family // *Biol. Cell.* — 2005. — Vol. 97, № 6. — P. 397-414.
451. Zhang J.Z., Wang Z., Liu J. et al. Self-assembled nanostructures (Nanostructure science and technology). — New York: Kluwer Academic Publishers, 2004. — 316 p.
452. Zhang J., Wang X., Xu T.T. Elemental selenium at nano size (nano-se) as a potential chemopreventive agent with reduced risk of selenium toxicity: comparison with se-methylselenocysteine in mice // *Toxicological Sciences*. — 2007. — Vol. 101, № 1. — P. 22-31.
453. Zhu F., Schulten K. Water and proton conduction through carbon nanotubes as models for biological channels // *Biophys. J.* — 2003. — Vol. 85, № 1. — P. 236-244.
454. Ziese M., Thornton M.J. Spin electronics; lecture notes in physics. — Berlin: Springer, 2001. — 493 p.

---

Чекман Іван Сергійович

# Нанонаука: медико-біологічні основи

*Наукове видання*

**Видавець: ТОВ «Видавничий дім Медкнига»  
Київ, 2017**

*Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців,  
виготовлювачів та розповсюджувачів видавничої продукції ДК 5123 від 10.06.2016*

*Спеціалізоване видання, призначене для лікарів та медичних установ.*

*За достовірність фактів, цитат, імен, посилань, використання спеціальних термінів,  
географічних та інших назв несуть відповідальність автори.*

*Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення  
рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник,  
дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали.*

**[www.medkniga.kiev.ua](http://www.medkniga.kiev.ua)**

---

Шеф-редактор О.Влас, тел. +38-066-7851156, e-mail: [zdovado@ukr.net](mailto:zdovado@ukr.net)

Літредактор і коректура О. Заяц, e-mail: [medkniga@ukr.net](mailto:medkniga@ukr.net)

Відділ маркетингу Т. Овчаренко, тел. +38-066-7538178

Відділ додрукарської підготовки В. Макарович

Підписано до друку 07.09.2017. Друк офсетний.

Відгуки та пропозиції надсилайте на адресу: а/с-18, м. Київ-108, 04108