

Медицина субмикронного уровня

Уникальные свойства и особенности поведения наноматериалов находятся в поле зрения исследователей в области биологии, медицины и физики наночастиц. Революционное взаимодействие этих дисциплин привело к созданию современной наномедицины, включающей множество новейших приложений, таких как лечение, диагностика и профилактика заболеваний, регенеративные технологии, персонализированная таргетная терапия и др. Это направление быстро развивается и имеет огромный потенциал. Так, объем мирового рынка медицинского оборудования с приставкой «нано» в 2020 г. оценивался в 2,89 млрд долл., а к 2029 г., по прогнозам экспертов, достигнет 7,26 млрд долл. при среднегодовом темпе роста 10,78%.

Диагностика в миниатюре

Большие перспективы открывают нанотехнологии для ранней и быстрой диагностики заболеваний, установления предрасположенности к патологиям на клеточном и молекулярном уровнях. По-настоящему инновационными разработками являются биосенсоры, представляющие собой микрофлюидные устройства для выделения и анализа определенных клеток, белков и генетического материала; технология нанопорового секвенирования для обнаружения последовательности молекул ДНК или РНК, что позволяет быстро и точно устанавливать генетические «поломки»; новые методы улучшения визуализации с помощью наночастиц, прикрепленных к конкретным биомаркерам, для таких манипуляций, как магнитно-резонансная, компьютерная и позитронно-эмиссионная томографии; использование парамагнитных наночастиц, нанокристаллов, квантовых точек, нанооболочек и наносом в устройствах, способных модифицироваться в организме человека и на ранней стадии фиксировать нарушения в его работе.

Ожидается, что нанотехнологии сыграют значительную роль в развитии персонализированной диагностики. На их основе вкупе с так называемыми лабораториями на чипе предложены новые решения для индивидуализированного лечения путем анализа генетической информации на клеточном уровне, секвенирования генов и отбора проб биологических жидкостей. Вместе эти две технологии привели к разработке лабораторий на наночастицах –

небольших устройств, обнаруживающих изменения в органах и позволяющих своевременно реагировать на них, что дает возможность осуществлять мониторинг состояния здоровья в режиме реального времени и назначать соответствующее лечение. Диагностика онкологических заболеваний и воздействие на раковые клетки – одно из важных применений нано- и технологий «лаборатория на чипе». Кроме того, с будущими поколениями наноразмерных диагностических устройств все чаще связывают такую функцию, как обнаружение вирусов.

Фармация будущего

Пожалуй, наиболее широкий спектр наноприложений отмечен в фармации (рис. 1). С их помощью производятся улучшенные терапевтические препараты с повышенной эффективностью и меньшей токсичностью за счет увеличения их растворимости, стабильности и биодоступности, а также прицельного воздействия.

Перспективно использование наночастиц в качестве поглотителей токсичных лекарств. Создаются разновидности наногубок, впитывающих излишние дозы препаратов в крови, чтобы уменьшить побочные эффекты их передозировки. Исследователями предложены абсорбенты противовирусных средств, которые действуют как наноразмерные молекулы и превосходно зарекомендовали себя при лечении рака.



Рис. 1. Применение нанотехнологий в фармацевтических науках

По мнению ученых, нанотехнологии могут полностью изменить медицину, особенно в области доставки лекарств. Способность наночастиц транспортировать вещество в нужное место позволяет точно и контролируемо делать это на конкретных пораженных участках тела – опухолях, воспаленных и инфицированных тканях и, соответственно, контролировать количество необходимых лекарств и сводить к минимуму их побочные эффекты.

Все более уверенно заявляет о себе и такая новая область, как ДНК-нанотехнологии. На их основе разработаны ДНК-пистолеты и ДНК-вакцины, а также медицинские инструменты, позволяющие собирать наноструктуры и молекулы. Результаты последних исследований показывают, что современная оптимизация программирования и подходы *in silico* применяются для создания наноструктур ДНК с точным размером, химией поверхности и функциональными свойствами для направленного лечения конкретных заболеваний. Эффективные биомолекулы лекарств, такие как доксорубицин и олигонуклеотиды CpG, были успешно объединены с наноструктурами на основе ДНК для повышения эффективности клеточного потребления. Есть потенциал и для создания лекарств на основе РНК.

Инновационные подходы к лечению различных недугов включают взаимосвязь нанотехнологий с достижениями в области генетики. Для замены дефектных или отсутствующих генов используются системы доставки на основе наночастиц для транс-

портировки терапевтических ДНК к клеткам-мишеням. Наносители защищают молекулы от деградации и усиливают их способность проникать через клеточную мембрану, делая лечение более безопасным. Разрабатываются также технологии редактирования генов с помощью наноразмерных инструментов для точной модификации последовательностей ДНК и коррекции генетических мутаций. Кроме того, созданы датчики на основе наночастиц для мониторинга экспрессии генов и других молекулярных событий в режиме реального времени, способные предоставить ценную информацию для персонализированной медицины. Современные терапевтические концепции, включая генную терапию и терапию на основе молекулярной ДНК, уже применяются в здравоохранении, а появление нанотехнологий способствовало дальнейшему прогрессу в этой области.

Известны структурные комбинации, связывающие ДНК с различными видами органических и неорганических частиц, которые облегчают к ней доступ через клеточные поверхности. Помимо этого, такие наносборки употребляются для внутривенного введения лекарств. Эти модифицированные технологии представляют собой своеобразные ворота для развития наногенетической терапии.

Излечение широкого спектра вирусных, бактериальных и грибковых заболеваний также подвластно нанотехнологиям. Они способны изменять или улучшать физические свойства материалов, которые не обладают ими в обычном состоянии. Например, серебро имеет длительную практику применения, однако преобразование на основе наноразмеров значительно усиливает его эффективность. Одно из исследований, проведенных в Канаде, показало, что наночастицы этого металла более активны при лечении ожогов или ран, поскольку легко проникают в кожу в небольших количествах.

Регенеративная медицина

Нанотехнологии все чаще используются для регенерации кости, разработки каркасов, имитирующих ее структуру, а также создания высокоточных и индивидуальных имплантатов. Проводятся исследования в области формирования и структурирования костей, предприняты попытки найти заменители костного трансплантата в виде наноструктурированных материалов, которые будут усваиваться тканями тела и органов. Если эти работы увенчаются успехом, они откроют окно возможностей для лечения поврежденных костей и мышц.

Особого внимания заслуживают изыскания, посвященные процессам биоминерализации, направленным на уменьшение размера частиц костного материала с тем, чтобы внедрить его в коллагеновые волокна. Эта проникающая в поврежденные участки композиция со специфическими механическими свойствами произведет революцию в области остеологии и инженерии костной ткани. В результате будут созданы искусственные суставы и наноразмерные коллагеновые покрытия для суставов, которые стабилизируют процесс формирования кости остеобластами.

Не меньший эффект от наноструктур ожидается и в сфере лечения, поддержания, улучшения и репарации поврежденных тканей и органов. Если раньше манипуляции на клеточном уровне были практически невозможны, то с появлением клеточной терапии и методов тканевой инженерии можно взаимодействовать с клетками и их компонентами так, чтобы связать клеточные реакции и внеклеточный материал. Благодаря мощной способности наносборков к регенерации значительно улучшены клеточная адгезия, миграция, дифференцировка и другие механические процессы, инициирующие восстановление тканей.

Хорошие заделы демонстрирует производство наноразмерных материалов, таких как наночастицы золота и серебра, дендримеры, наностержни, углеродные шарики, нанооболочки, нанокубы и др. Каждый из них обладает своими уникальными свойствами, которые можно использовать напрямую. Активно ведутся работы по изучению диагностических, терапевтических, противовирусных, противогрибковых и, что наиболее важно, противораковых возможностей этих наноагентов.

Хирургия нового поколения

В этой области имеются по-настоящему инновационные разработки. Одна из них – нанороботы, которых с помощью передовых методов визуализации можно направлять в определенные места внутри тела для доставки лекарств, удаления опухолей или восстановления поврежденных тканей, в том числе и через сосудистую систему. Причем эти манипуляторы смогут разрезать даже один дендрит и нейрон, не причиняя вреда другим нейронам, связанным в сложную сеть. Эксперименты, проведенные на животных, показали, как действие наноножниц управлялось такими нанороботами. Ожидается, что с их помощью будут проводиться беспроводные внутриклеточные и внутриядерные хирургические

операции против злокачественных новообразований, а также доставляться в ткани тела так называемые респироциты – искусственные красные кровяные тельца, содержащие в 200 раз больше кислорода по сравнению с естественными эритроцитами, что сулит серьезные успехи в диагностике и лечении различных гемозаболеваний.

Совершенно новые горизонты открываются с нанотехнологиями в сфере доступа и контроля электрической активности клеток и тканей. Разработаны микроскопические медицинские наногенераторы, преобразующие механические движения тела в электрическую энергию. Их можно имплантировать внутрь организма и использовать для питания различных медицинских приборов, включая кардио- и нейростимуляторы, а также системы доставки лекарств. Устройства состоят из тонких слоев пьезоэлектриков, которые, подвергаясь механическому воздействию, например изгибу или давлению, либо реагируя на изменение температуры или жидкости в организме, способны аккумулировать энергию. Их преимущества – устранение проблемы замены батарей, которая может быть трудоемкой и дорогостоящей, а также надежность эксплуатации и экологическая безопасность. Вместе с тем предстоит усовершенствовать наногенераторы, сделав их более миниатюрными для безболезненной имплантации и достаточно прочными, чтобы они могли выдерживать суровые условия внутри тела, включая высокие температуры и коррозию, вызываемую биологическими жидкостями.

Поскольку нанотехнологии все стремительнее проникают в медицину, есть шанс, что они привнесут революционные решения в медицинское оборудование. Прогнозируется, что вскоре микро- и наноматериалы будут интегрированы с полезными характеристиками роботов, включающих в себя наноразмерные манипуляторы, сортировочные роторы, наборы для очистки реагентов и супердиагностические поверхности, которые будут моделироваться как диагностические и терапевтические. Предполагается, что эти устройства и соединения будут запрограммированы на выполнение определенных операций с подключением к более широкой сети взаимосвязанных наномашин, которые потенциально позволят врачам выполнять точные медицинские процедуры на субклеточном уровне.

Вводная анестезия является важным этапом при различных хирургических вмешательствах. Для ее совершенствования разрабатываются нанороботизированные смеси, которые образуют коллоидную суспензию с миллионами наноразмерных активных

обезболивающих наночастиц. Они воздействуют на чувствительные участки пациентов и проникают глубоко внутрь, вплоть до уровня рыхлых тканей. Этот проход наноматериалов осуществляется с помощью комбинационных принципов химических и температурных градиентов и позиционной навигации, которые контролируются локальными наноконピューтерами. Анестезирующее действие достигается за счет равномерного распределения анестетика в проецируемом органе.

Наностоматология

Наноразмерные структурированные материалы и наноробототехника предоставили уникальные возможности стоматологам, включающие усовершенствованную анестезию, ренатурализацию зубов, излечение гиперчувствительности и постоянное поддержание гигиены полости рта с помощью механических дентифроботов (рис. 2). Более простые разновидности последних включаются в жидкости для полоскания рта и пасты с целью очистки поверхности зубов и удаления зубного камня. Они обладают способностью выделять и уничтожать специфические патогенные бактерии и сохранять полезную микрофлору в оптимальном балансе.

Хотя цель полной регенерации тканей пародонта может быть не вполне достижима, последние разработки в области наноматериалов дали многообещающее представление об их коммерческом применении.



Рис. 2. Основные направления применения наностоматологии

нии. Усилия ученых сосредоточены на сенсibilизации нервных импульсов в сердцевине зуба через наноконピューтеры. Эти механистические открытия способны предложить стоматологам стратегический вариант лечения посредством воздействия нанороботов *in vivo* с использованием акустических сигналов. В их числе стимуляция естественного процесса биоминерализации или применение наноматериалов для развития искусственных зубов с чувствительностью, программируемой нанотехникой.

С учетом возрастающего интереса к эстетическому состоянию зубов многие разработки связаны с проблемами их репозиции. В этом случае можно использовать ортодонтических нанороботов для манипулирования тканями таким образом, чтобы добиться плавного безболезненного выпрямления, вращения и изменения положения зуба. Нанотехнологии выполняют такие действия, как удаление амальгам или восстановление зубов наряду с пломбами, коронками и другими подобными модификациями.

Наноклон в онкологию

У разработчиков появилась хорошая возможность разрабатывать наноагенты, флуоресцентные материалы, наборы для молекулярной диагностики и специальные таргетные препараты, которые помогают лучше диагностировать и лечить такое сложное заболевание, как рак. Наноструктуры выступают в качестве носителя сотен специфических противораковых молекул, способных проецироваться непосредственно на опухоли и заменить традиционные подходы к лечению рака таргетной терапией, которую можно использовать отдельно или в сочетании с уже доступными методами. Наночастицы для доставки лекарств конкретно к раковым клеткам организма проектируются так, чтобы избирательно связываться с пораженными участками, минимизируя при этом повреждение здоровых тканей. При этом, во-первых, повышается эффективность фармсредств за счет их концентрации непосредственно в очагах опухоли, во-вторых, преодолеваются такие ограничения традиционной химиотерапии, как плохая биодоступность или резистентность к лекарствам. Инкапсулируя препараты в наночастицы, можно улучшить их стабильность и растворимость и, соответственно, получить хорошие терапевтические результаты.

В настоящее время изучаются различные типы транспортировки нанопрепаратов, включая липосомы, полимерные наночастицы, дендримеры и углеродные нанотрубки, и возможности их комбинирования.



Рис. 3. Применение нанотехнологий в области онкологии

рования с агентами визуализации, что позволяет в режиме реального времени наблюдать за распределением лекарств, их нацеливанием на опухоль и поглощением, а также отслеживать эффективность лечения. Такая технология может совершить революцию в терапии рака, повысив результативность и безопасность, минимизировав системные побочные эффекты и ускорив переход к персонализированной медицине. Однако для оптимизации этих процессов и их клинического применения все еще необходимы дальнейшие исследования.

Практикуются и другие варианты лечения онкологических заболеваний в виде улучшенной визуализации тканей и микроокружения опухоли, а также корректировки путем высвобождения лекарств, связанных с наночастицами. Разрабатываются различные нанопрепараты, имеющие эффект усиленного проникновения и удержания или активного нацеливания на наноагрегаты, такие как наносферы альбумина, мицеллы и наночастицы золота. Некоторые варианты использования нанотехнологий в области онкологии представлены на рис. 3.

Как известно, во всем мире чрезвычайно остро стоит вопрос диагностики рака, неизлечимость которого в основном связана с поздним выявлением заболевания – на третьей или четвертой стадиях. Частично разрешить эту проблему удалось благодаря нанотехнологиям, обеспечивающим чувствительные и специфичные возможности мультиплексных измерений во внеклеточных условиях, и методам биовизуализации. За счет невероятно малых размеров наночастицы могут проникать через клеточные стенки и гематоэнцефалический барьер, неинвазивно и эффективно обнаруживая раковые клетки и определяя их местоположение и природу заболевания.

Одним из наиболее перспективных направлений нанотехнологий в диагностике рака является разработка таргетных наночастиц, специально пред-

назначенных для прилипания к раковым клеткам, что позволяет врачам легко идентифицировать и находить их. В итоге повышается вероятность раннего выявления заболевания, более точного мониторинга его прогрессирования и оперативной диагностики. Еще одно многообещающее направление – биосенсоры, способные находить определенные биомаркеры в крови или других жидкостях организма пациента и указывать на патологию.

Новая область лечения рака с использованием наноматериалов, спроектированных для визуализации, системы доставки лекарств и агентов таргетной терапии, – многофункциональная тераностическая терапия, в контексте которой применяются различные методы, такие как химио-, иммуно- и лучевая терапия. Многообещающе зарекомендовала себя технология магнитной доставки лекарств, предполагающая применение внешнего магнитного поля для направления наночастиц с препаратом в определенное место в организме. Исследователи могут создавать наночастицы – носители лекарств с уникальными свойствами, разработанные специально для воздействия на больную ткань, которые улучшают концентрацию лекарства в желаемом месте и сводят к минимуму нецелевые эффекты.

В целом наномедицина имеет большие перспективы, в том числе и в борьбе с COVID-19, и способна преобразовать методы диагностики, лечения и предотвращения многих заболеваний в будущем. Но в то же время прогрессивные открытия в этой области сопряжены с проблемой сокращения токсикологических рисков, связанных с высокими дозами и чрезмерным использованием наноматериалов в терапевтических схемах и лекарствах. Будем надеяться, что в ближайшее время она успешно разрешится. ■

Ирина ЕМЕЛЬЯНОВИЧ

Подготовлено по материалам сайта

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10536529>