



Innovative Approaches to Ensuring the Quality of Education, Scientific Research and Technological Processes

Edited by Magdalena Gawron-Łapuszek
Yana Suchukova

Series of monographs Faculty
of Architecture, Civil Engineering
and Applied Arts
Katowice School of Technology
Monograph 43

Publishing House of University of Technology, Katowice, 2021

Editorial board :

Michał Ekkert – PhD, Vice-Dean for Student Affairs, University of Technology, Katowice
Magdalena Gawron-Łapuszek – PhD, University of Technology, Katowice
Tetyana Nestorenko – Professor WST, PhD, Associate Professor, Berdyansk State Pedagogical
University (Ukraine)
Aleksander Ostenda – Professor WST, PhD, University of Technology, Katowice
Yana Suchikova – DSc, Professor, Berdyansk State Pedagogical University (Ukraine)
Magdalena Wierzbik-Strońska – mgr., University of Technology, Katowice

Reviewers:

Igor BOGDANOV – Head of Berdyansk State Pedagogical University,
Doctor of Education, Professor;
Gennady SHISHKIN – Professor of the Department of Physics and Methods of Teaching Physics at
BSPU, Doctor of Pedagogical Sciences, associate professor
Nadiya DUBROVINA – PhD, CSc., Associate Professor, School of Economics and Management in
Public Administration in Bratislav

Series of monographs Faculty of Architecture, Civil Engineering and
Applied Arts University of Technology, Katowice

Monograph · 43

The authors bear full responsible for the text, quotations and illustrations

Copyright by University of Technology, Katowice, 2021

ISBN 978 – 83 – 957298 – 6 – 7

Editorial compilation

Publishing House of University of Technology, Katowice
43 Rolna str. 43 40-555 Katowice, Poland
tel. 32 202 50 34, fax: 32 252 28 75

PART 5. INTERDISCIPLINARY APPROACHES IN RESEARCH AND EDUCATION

5.1 Nanotechnologies in medicine – industry trends

НАНОТЕХНОЛОГІЇ В МЕДИЦИНІ – ТРЕНДИ ГАЛУЗІ

Наномедицина являє собою міждисциплінарну площину, в якій науки про життя взаємодіють з нанонауками, наноінженерією та нанотехнологіями.

Нанотехнології відносяться до динамічно прогресуючих наукових дисциплін XXI століття, що займаються вивченням та розробкою об'єктів і матеріалів з певними розмірами для усунення спричинених хворобою ушкоджень органів. У той же час, це галузь прикладної науки, що сфокусована на проектуванні, синтезі, розробці, виробництві, застосуванні матеріалів в наномасштабі. З метою підвищення якості життя пацієнтів проводяться дослідження з розробки більш досконалих пристроїв, біомедичних продуктів, створюються лікарські препарати, засоби для ранньої діагностики та лікування ряду захворювань, які є високоспецифічними, ефективними та персоналізованими [7, 11, 17].

Проведені дослідження щодо узагальнення розробок в галузі наномедицини показали, що у світі на різних стадіях клінічних досліджень знаходяться понад 200 препаратів, а близько 150 – вже виведені на фармацевтичний ринок. Серед них лікарські засоби для лікування раку, гепатиту, серцево-судинних та ендокринних захворювань, а також анестетики.

Використовуючи нанотехнології створено ряд засобів діагностики, що включають інструменти візуалізації та деякі медичні інструменти нанометрового розміру, які вже задіяні в клінічних і медичних установах. Так, застосування «лабораторії на кристалі» з нанорозмірними компонентами забезпечує проведення більш швидкого повного аналізу, для якого потрібна лише «крапля» біологічної рідини. Створюються точні мініатюрні хірургічні інструменти і роботи, які використовуються для виконання мікрохірургічних операцій на будь-якій частині тіла, а візуалізацію крупним планом тканин, генетичного та клітинного матеріалу забезпечують «нанокамери».

В якості діагностичних пристроїв, носіїв для доставки ліків служать нанорозмірні волокна (їх розміри аналогічні компонентам нативного позаклітинного матриксу), які також використовуються як каркас для інженерії кісток, хрящів, судин, серця, шкіри та нервових тканин. З метою посилення біоактивних або терапевтичних властивостей розроблено ряд нових біокомпозитних матеріалів для нановолокон за рахунок модифікації поверхні, включаючи іммобілізацію функціональних клітинно-адгезійних лігандів і біоактивних молекул – ферментів, цитокінів тощо [12].

Сьогодні технологія виробництва нановолокон допомагає подолати обмеження звичайних біоматеріалів, забезпечуючи наступні переваги: значне відношення площі поверхні до об'єму, високу пористість і гнучкість структури, взаємопов'язаність регенеруючого каркасу, а також демонструє як інтегрувати нанорівневі сигнали в структури вищого порядку для створення складних тканинних систем, де тривимірний збірник вимагає точних взаємодій клітина-клітина та клітина-матриця для відтворення неоднорідності природних тканин і органів [9]. Вищеозначена технологія була використана для переходу від відновлення окремих тканин до комплексної багаторівневої регенерації різних типів тканин.

Одним з продуктів, що схвалено FDA (США) для клінічного використання є дерматозамінник Dermagraft™, який пропонується пацієнтам разом із стандартними схемами догляду за ранами для закриття повнорозмірних виразок діабетичної стопи, що тривають понад 6 тижнів, у випадках достатнього кровопостачання ураженої стопи. Dermagraft™ виготовляється з клітин фібробластів людини, які висівають на біопоглинаючу полілактинову сітку, фібробласти розмножуються, заповнюють проміжки і виділяють

шкірний колаген людини, білки матриксу, фактори росту та цитокіни, створюючи тривимірну шкірну заміну з метаболічно активними живими клітинами, що потім кріоконсервуються до використання [10].

Далі розглянемо роль гліканів у наномедицині. Це клас біомолекул з вражаючими властивостями, які регулюють розвиток тканин і гомеостаз, можуть індукувати диференціювання клітин і відмінність їх функцій [5, 18]. Вони широко використовуються для створення терапевтичних наночасток і біоматеріалів для регенеративної медицини [4]. Сьогодні вже розроблені матеріали, що імітують позаклітинний матрикс, та складаються з гліканів, що сполучені з білками, та дозволяють спрямовувати і програмувати процеси диференціації клітин в залежності від структурних, морфологічних і молекулярних властивостей клітинного мікрооточення, що дає можливість створювати оптимальні умови для перебігу регенеративних процесів. Конкретним прикладом є наночастинки глікокон'югатів з нанорозмірними порами, отриманими з штучно створених еритроцитів свині, які експресують N-гліколілнейрамінову кислоту та інгібують ріст пухлин *in vivo* [5].

Проектування та створення наноботів, як один з напрямів наномедицини, відкриває широкі можливості в сфері охорони здоров'я, оскільки означені наномашини здатні відновлювати пошкоджені або хворі тканини та органи. На даний час вже стає реальністю використання наноботів в медичній практиці. Вони можуть використовуватися як для діагностики, так і в терапевтичних цілях. Дані технології забезпечують втручання у внутрішньоклітинні процеси на субмолекулярному та молекулярному рівні, можуть бути використані для гальмування синтезу певних білків в ракових клітинах на рівні процесів трансляції, що дозволяє контролювати ріст зл�якісних новоутворень. [8, 23]

Наноботи також можна використовувати для відновлення пошкоджених клітин на молекулярному рівні, причому можливості застосування такого терапевтичного підходу не обмежуються тією обставиною, що організм людини складають трильйони клітин. Наноботи, що містять протипухлинні препарати, здійснюють їх спрямовану доставку до пухлинних тканин, забезпечуючи можливість мінімально інвазивного контролю захворювання з мінімальним ризиком розвитку побічних ефектів.

Науковцями розроблено респіроцити, що здатні переносити кисень і видаляти вуглекислий газ з циркулюючої крові під контролем нанокомп'ютера, що за розмірами поступаються еритроцитам. Одиначний дискообразний еритроцит має діаметр близько 6-8 мкм і товщину 2-3 мкм, а діаметр респіроцитів становить один мікромметр, що приблизно відповідає розміру бактерії.[2, 19]

Слід також зазначити, що значна кількість розробок в галузі наномедицини пов'язана з використанням протизапальних препаратів, що застосовуються при лікуванні широкого кола захворювань. Існує прямий зв'язок між хронічним запаленням і захворюваннями шлунково-кишкового тракту, порожнини рота, нирок, фіброміалгією, ревматичними хворобами та раком. Основу терапії ряду при означених захворюваннях складає використання глюкокортикостероїдів (ГКС) і нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Основні показання до застосування НПЗП пов'язані з болем, лихоманкою, деякі з них також можуть використовуватися в якості антиагрегантів з метою профілактики тромбозу судин після коронарних або цереброваскулярних ішемічних подій, що є одним з показань до застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК). Основними показаннями до застосування ГКС є алергічні (алергічний риніт, астма), запальні (поліпоз носа і хронічний риносинусит) та імунозапальні захворювання (ревматоїдний артрит та інші коллагенопатії, дерматит і дерматози, такі як підгостра і хронічна екзема, псоріаз). В умовах сьогодення протизапальні препарати є одними з найбільш поширених лікарських засобів у світі. Згідно зі статистикою, в 2019 р. трьома основними споживаними НПЗП були АСК, диклофенак та ібупрофен. Ринок ГКС являє собою також значний сегмент фармацевтичного ринку, найпопулярнішими серед цих засобів є мометазон, бекламетазон, флутіказон і комбінація беклометазону і формотеролу. Стосовно способу їх застосування – переважає назальний (54,7%) та оральний

(21,6%), ще 9,9% припадає на лікарські форми для застосування в офтальмологічній практиці [20].

Але застосування протизапальних препаратів часто супроводжується серйозними побічними ефектами, пов'язаними з ризиком для здоров'я. Розробка протизапальних нанопрепаратів, яка дозволить контролювати шляхи їх транспорту та підвищити біодоступність – шлях вирішення означеної проблеми, оскільки технологічні характеристики нанопрепаратів дозволяють зменшити вплив несприятливих фізико-хімічних властивостей ліків, підвищити розчинність у воді, захистити від хімічної, ферментативної або імунологічної інактивації, сприяти кращому вивільненню лікарського засобу на внутрішньоклітинному рівні. Вищеперераховане забезпечує зосередження високої концентрації діючих речовин у вогнищі запалення, зменшучи небажані побічні ефекти.

Як приклад останніх розробок протизапальних нанопрепаратів – розробка гелю Nanofast®, що містить диклофенак натрію, метилсаліцилат та ментол, і являє собою наноемульсію, яка дозволяє забезпечити оптимальні показники всмоктування при місцевому застосуванні.

Аналогічний склад та форму має Oxalgin nano® гель, який також також являє собою наноемульсію, складовими якої є диклофенак, льняна олія, метилсаліцилат і ментол [21].

Для лікування остеоартриту колінного суглобу FDA був схвалено нанопрепарат Ziretta® для внутрішньосуглобового введення, що містить тріамцінолону ацетонід у складі наносфер полілактид-ко-глікогелевої кислоти та виявляє пролонговану дію за рахунок уповільненого вивільнення активного фармацевтичного інгредієнту та підтримання його сталої концентрації в синовіальній оболонці. Такий підхід також дозволяє знизити системний вплив і несприятливі побічні ефекти, що пов'язані з традиційною терапією.

Ще одним нанопродуктом, що сьогодні проходить клінічні випробовування є Nanocort®, який містить ПЕГ-ліпосоми з преднізолону фосфат натрію та на даний час проходить тестування щодо таких хвороб як ревматоїдний артрит, артеріовенозні фістули, офтальмопатії Грейвса, атеросклероз і неспецифічний виразковий коліт [1]. Нещодавно FDA також схвалив офтальмологічну суспензію Invetys® на основі 1% лотепреднолу етабонату, яка заснована на технології Ampplify™ (доставки ліків з використанням частинок, що проникають у слиз). Лотепреднолу етабонат відрізняється виразною протизапальною дією та низькою ефективністю при різноманітних запальних захворюваннях очей через високу швидкість метаболізму, а розроблений Invetys® поліпшує проникнення через слизовий бар'єр і створює високу концентрацію препарату в тканинах ока [16]. Таким чином нанотехнології, завдяки розробці та впровадженню різних поколінь наносистем надають перспективи щодо застосування протизапальних нанопрепаратів.

Наноматеріали, зазвичай, широко використовуються в медичних інструментах для неінвазивної візуалізації, включаючи комп'ютерну томографію, магнітний резонанс, позитронно-емісійну томографію, однофотонну емісійну комп'ютерну томографію, ультразвукову і оптичну візуалізацію. Наноматеріали ще застосовуються для створення квантових точок, магнітних наночастинок металів, ліпосом, кераміки, хітозану, вуглецевих нанотрубок, міцел і дендримерів полімерів (полілактиду-ко-гліколіду, полілактиду). Наносрібло, через його виразні антимікробні властивості, все частіше використовується в катетерах та інших інструментах в якості покриття. Пов'язки для ран також можуть містити наносрібло у вигляді його солей або наночастинок металевого срібла, які виконують ту ж саму функцію. Доведено, що використання урологічних катетерів, які мають срібне покриття знижує частоту інфекції сечовивідних шляхів, що пов'язано з його здатністю запобігати утворенню біоплівки. У США розпочалося комерційне просування таких нанопрепаратів Rapamule® (Pfizer), Emend® (Merck), Invega®, Sustenna® (Janssen), заснованих на технології нанокристалів [13].

Реалізація технологічного підходу, який пов'язаний із застосуванням наноматеріалів при створенні лікарських препаратів та виробів медичного призначення забезпечує підвищення функціональних можливостей у сфері діагностики хвороб та доставки ліків.

До того ж слід зазначити, що в останнє десятиліття біомедицина вступила до ери біфункціональних матеріалів, що використовують біофізичні (топографія), біохімічні (доставка ліків) і біологічні (доставка генів) сигнали для управління клітинними функціями як *in vitro*, так й *in vivo*. *In vitro* біфункціональні матеріали можуть бути використані для забезпечення формування певного фенотипу клітин, що перманентно диференціюються, або селекції стовбурових клітин певного клону, які далі імплантуються до ушкоджених тканин з метою прискорення процесів функціонального відновлення і регенерації. З цією метою часто використовуються структуровані субстрати (електроформовані каркаси, молекулярно-імпринтовані полімери), що імітують архітектоніку тканини, яка є джерелом отримання клітини (у випадку з клітинами, що постійно диференціюються) або тканини, до якої клітини мають бути імплантовані (у випадку із стовбуровими клітинами). У якості носія, що забезпечує ефективну та спрямовану доставку клітин, ліків, генів, факторів росту, необхідних для функціонального відновлення і регенерації тканин часто використовуються наночастки гідрогелю, дендримери та міцели [25].

Електроформовані каркаси та молекулярно-імпринтовані полімери є невід'ємними елементами сучасної біомедицини. Останні досягнення технології електропрядіння включають: формування тривимірних структур з контрольованою пористістю, виробництво субстратів для диференціювання стовбурових клітин за певним фенотипом, виготовлення засобів доставки біфункціональних молекул для гіпертрофічних рубців, розробку високочутливих акустичних сенсорів, складання високопродуктивних літій-іонних акумуляторів. Імпринтовані мікро- та наносубстрати не знайшли очікуваного широкого застосування в умовах *in vivo*, проте вдалося досягти значних успіхів при розробці субстратів з оптимальною розмірністю для остеогенного диференціювання стовбурових клітин кісткового мозку людини, виготовленні решіток електродів для моніторингу дофамінергічного диференціювання стовбурових клітин нервової тканини людини, створенні мікрофлюїдних пристроїв, виробництва високопродуктивних літій-іонних мікробатарей. Удосконалення інженерних і виробничих технологій в найближчі роки дозволить більш точно і відтворювано виготовляти структуровані субстрати у великих обсягах, що дозволить здійснити революцію у різних галузях.

Сучасна біомедицина вимагає ефективною та спрямованою доставки біоактивних молекул, терапевтичних агентів, факторів росту і життєздатних популяцій клітин, що необхідні для активації вродженої репаративної здатності тканин. Обґрунтування доцільності розробки інноваційних засобів доставки різноманітних терапевтичних агентів є той факт, що звичайні ін'єкції є травматичним способом введення ліків (супроводжуються ушкодженням тканин у місці введення), а системна дія ліків пов'язана з розвитком небажаних ефектів, що обумовлено токсичним впливом на нецільові тканини та органи, крім того, фактори росту мають період напіврозпаду в діапазоні 30-150 хв, що вимагає багаторазових ін'єкцій в високих дозах для досягнення прийняттого результату. Для вирішення цих проблем в якості засобів доставки інтенсивно досліджуються різноманітні наночастки (дендримери, міцели тощо) [25].

Натуральні і синтетичні наногелі, мікрогелі і гідрогелі є новими платформами для доставки в тканинній інженерії завдяки їх чудовій біосумісності, певним структурним особливостям, механічним властивостям, а також здатності швидко руйнуватися в організмі та можливості навантаження найрізноманітнішими терапевтичними агентами. Сьогодні такі системи використовуються для доставки пептидів і білків, клітин зі здатністю модулювати ангіогенні паракринні відповіді, а також в якості тривимірних платформ (мікрофлюїдних або матричних) для вивчення клітиної відповіді *in vitro*.

Нано- та мікрочастки також є важливими елементами у наборі інструментів для контрольованою доставки ліків, вакцин і генів. Досягнення у сфері нанотехнології дозволяють отримувати частки із заданим розміром, формою, поверхневим зарядом та жорсткістю, що впливає на фагоцитоз і ендцитоз, час циркуляції, біорозподіл та здатність до таргетної

доставки. Наночастки також знайшли застосування в якості пристроїв для відстеження стовбурових клітин, засобів тераностики раку й агентів візуалізації [14].

Рання діагностика та профілактика пухлин – найкращий спосіб боротьби з раком. Виявлення злоякісних новоутворень засноване на використанні сучасних систем візуалізації: рентген, ультразвук, емісійна комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), позитронно-емісійна томографія (ПЕТ). Різноманітні нанопристрої, зокрема нанодропи, використовуються для визначення молекулярних маркерів (антитіл або олігонуклеотидів) злоякісних клітин. Певні білки, що зв'язуються з антитілом, змінюють електричну провідність нанодропу, що дозволяє здійснювати детекцію онкомаркерів та діагностувати онкопатологію. Нанопристрої також використовуються для діагностики онкологічних захворювань методом скануючої атомно-емісійної мікроскопії, при цьому кантілівери, що покриті специфічними рецепторами, забезпечують високочутливе та швидке виявлення специфічних онкомаркерів, таких як ДНК та білки.

Очікується, що в майбутньому нанопристрої будуть відігравати важливу роль в медицині, оскільки їх використання дозволить реалізувати комплексний підхід до створення фармацевтичних композицій, які одночасно є засобами ранньої діагностики та терапевтичними агентами.

Терапія онкологічних захворювань є складним та відповідальним завданням. Використання традиційних методів лікування раку не завжди дозволяє досягти бажаного результату. Це обумовлює необхідність розробки нової стратегії лікування онкологічних захворювань, що полягає в координації діагностики і терапії. Досягнення в галузі нанотехнологій призвели до їх інтеграції в єдиний підхід – тераностику. Практична реалізація такого підходу є дуже важливою для клінічної практики, оскільки вона сприяє поліпшенню специфічності адресної доставки, забезпеченню ефективної трансфекції генів, поліпшенню візуалізації, що у свою чергу, забезпечує досягнення оптимальних результатів лікування [3].

В рамках тераностичної наномедицини розвивається декілька прикладних напрямів, таких як застосування неорганічних частинок золота, срібла, діоксиду кремнію або магнітних наночасток, які діють як агенти візуалізації. Вони можуть навантажуватися терапевтичними агентами, що містяться або всередині цих наночастинок, або кон'юговані з їх оболонкою. Такі системи доставки ліків як ліпосоми, міцели, полімерні наночастинки та дендримери також можуть бути одночасно завантажені терапевтичними і контрастними агентами та виступати в ролі єдиної платформи при створенні тераностичної наноформи.

Контрастний агент повинен бути сумісний із вже встановленими діагностичними інструментами, такими як КТ, МРТ та ПЕТ або однофотонна емісійна КТ. Сьогодні різні неорганічні наночастки використовуються в якості контрастних агентів, оскільки вони володіють вільними електронами, їх фаза збудження застосовується в різних модальностях візуалізації. Наприклад, наночастки оксиду заліза клінічно прийнятні і використовуються в МРТ через їх суперпарамагнітну природу. Дійсно, в даний час проводиться клінічне дослідження ефективності ферумоксітолу як контрастного агенту для візуалізації раку головного мозку.

Люмінесцентні наночастки пористого кремнію також використовуються в якості контрастної речовини для візуалізації *in vivo*. Володіючи терапевтичними функціями і функціями візуалізації, тераностична наномедицина відкриває перспективи для одночасної неінвазивної діагностики та лікування захворювань. Вона надає виключні можливості для щоденного моніторингу в реальному часі вивільнення ліків, розподілу і терапевтичної відповіді на терапію у пацієнтів не лише з онкопатологією, а й з деякими іншими захворюваннями.

Нанотераностичні агенти можуть тривалий час непоміченими для імунної системи циркулювати в системному кровообігу, зменшувати нецільові ефекти і забезпечувати тривале вивільнення ліків і діагностичних агентів у вогнищі захворювання. На даний час нанотераностика створила інноваційні стратегії та досягла успіхів у лікуванні серцево-

судинних захворювань і станів, таких як тромбози. Крім того, були розроблені молекулярно інженерні тераностичні наночастинки, які забезпечують H_2O_2 -індуковане фотоакустичне посилення сигналу та демонструють антитромбічні властивості, що може бути корисним при лікуванні тромбозів.

Фармацевтична компанія Cristal Therapeutics на даний час проводить клінічні випробування Docetaxel CriPec[®] в поєднанні агентом цирконій-89 для візуалізації при ПЕТ-діагностиці. Це необхідно для оцінки біорозподілу і накопичення наноліків в солідних пухлинах для забезпечення більшої вибірковості дії. Компанія Nanobiotix проводить випробування NBTXR3[®], що складається з наночастинок оксиду гафнію в якості радіопідсилювача для знищення пухлин з використанням радіаційно-стимульованої технології.

Тераностична наномедицина демонструє величезний потенціал для поліпшення здоров'я людини, надаючи можливості профілактики, діагностики та лікування захворювань. Незважаючи на значний технологічний прогрес в цьому напрямку нанотераностика, що стає новою парадигмою діагностики та лікування захворювань в клініках, все ще знаходиться на початковому етапі розвитку.

Одна з основних проблем, що пов'язана з впровадженням тераностичної наномедицини в клінічну практику – це нанобіовзаємодія. Потенційна токсичність або несумісність наномедичних препаратів при взаємодії з біологічним матеріалом може викликати такі порушення, як імунні реакції, запалення тощо. Тому вивчення зазначених питань безпеки є актуальною проблемою майбутнього.

Магнітні наночастинки, зазвичай, використовуються в якості контрастних агентів для магнітно-резонансної томографії та ультразвукового дослідження. Наночастки, розмір яких є співставлюваним з біологічними молекулами, такими як ферменти, рецептори або антитіла, мають унікальні властивості, що дозволяє застосовувати їх в наномедицині для діагностики та комбінованої терапії. Золоті «наноскорини» використовуються для боротьби з пухлинами м'яких тканин через їх здатність поглинати випромінювання при певній довжині хвилі та вбивати ракові клітини. Нанокompозити і покриття з наноматеріалів були розроблені як для кісткових, так і для зубних імплантів.

Ішемічна хвороба серця, що пов'язана зі звуженням коронарних судин (стеноз), часто лікується за допомогою імплантації стентів, які забезпечують розширення звуженої патологічним процесом ділянки. Основним можливим ускладненням є повторне звуження кровоносних судин всередині стента, але ряд дослідників знайшли вирішення цієї проблеми, яке полягає у використанні для запобігання повторного звуження магнітних наночастинок.

В останні роки 3D-друк широко використовується в медицині для виробництва різних біомедичних продуктів, що принципово змінює підхід медичної спільноти до боротьби з органом недостатністю. Застосування 3D-друку у наномедицині включає або друк біомедичних продуктів з нанорозмірним масштабом, або друк нанокompозитів. Сучасна технологія 3D-друку в наномедицині фокусується на друці нанокompозитів, що містять наноматеріали живих тканин та їх матриці. Структури, що отримані даним методом можна використовувати для порятунку за допомогою трансплантантів або для тестування ліків. На даний час цей підхід використовується в лабораторіях для біодруку шкіри при опікових дефектах чи кістки при дефектах зводу черепа [15].

З швидким розвитком матеріалознавства і адитивного виробництва 3D-друк перейшов на новий рівень – 4D-друк, що включає в себе четвертий вимір часу, який наділяє 3D-друковані продукти здатністю до деформації при зовнішній післядруковій стимуляції. Друкована 4D-продукція може з часом змінювати свою форму та функцію відповідно до умов, що привертає значну увагу до цієї технології спеціалістів з різних галузей, включаючи біомедицину. Інтеграція наноматеріалів з чотиривимірним друком відкриває нові шляхи контролю над перетворенням друкованої продукції в стимуляцію і має великий потенціал в медицині для розробки інтелектуальних тканинних каркасів, біосенсорів, біоактуаторів, біороботів і різних інших медичних систем. Інтеграція інтелектуальних матеріалів з

типовими наноматеріалами в 3D-друці дає початок новій концепції 4D-друкованих нанокомпозитів, що завдяки своїм унікальним фізико-хімічним властивостям будуть корисними у медицині та фармації.

Одне з неординарних застосувань 4D-друку в наномедицині – виготовлення каркасів для регенерації тканин. Процес природної регенерації тканин, зазвичай, включає динамічну зміну конформації тканин, що може мати значення для функціонального відновлення. Попри те, що методи 3D-друку дозволяють створювати тканинні каркаси складної форми і точної мікроархітекtonіки, вони не можуть точно імітувати динамічний характер відновлення природних тканин. У зв'язку з цим у галузь тканинної інженерії сьогодні впроваджується 4D-друк, який включає ефекти «стимулу-відгуку» в тривимірні друковані конструкції тканини, що дає можливість відтворити динамічні зміни в процесі регенерації тканин [26].

Беручи до уваги наноструктурні особливості людських тканин, наноматеріали сьогодні впроваджені в 4D-друк для створення інтелектуальних нанобіочутливих елементів для отримання тканинних каркасів. Наноматеріали можуть взаємодіяти з інтелектуальними матеріалами для посилення чотиривимірних ефектів в друкованих біотканинах.

Нещодавно група вчених Томаса Вебстера з університету Бостона США розробила доказову 4D-друковану модель мозоку з використанням нанокомпозитів, чутливих до ближнього інфрачервоного світла, що дозволяє оцінити здатність до керованої 4D-трансформації, а також можливість фототермічної стимуляції для модуляції поведінки нервових стовбурових клітин. У даному дослідженні фототермічні нанопластинки графена були включені в термочутливу полімерну біочутливу матрицю з пам'яттю форми. Графен при цьому поглинав фотони ближнього інфрачервоного випромінювання і виробляв теплову енергію, яка врешті-решт ініціювала перетворення друкованих об'єктів. У порівнянні з процесами зміни форми, що безпосередньо ініційовані термічним впливом, така зміна форми наноматеріалів особливо корисна при створенні тканинних каркасів, оскільки довгохвильове ближнє інфрачервоне випромінювання є сприятливим для людини і може ефективно проникати в тканини, не спричиняючи біологічної шкоди. Таким чином, 4D-друк «розумних» матеріалів використовується для виробництва передових біосистем, що здатні динамічно змінювати структуру та призначені для біомедичного застосування [15].

Незважаючи на те, що існує ряд перешкод на шляху клінічного застосування наномедичних композицій вкрай важливо шукати нові підходи до їх подолання. Впровадження нових моделей доклінічних випробувань дозволить ретельно протестувати препарати і швидше вивести їх на фармацевтичний ринок.

Але слід відмітити, що випробовування на тваринах мають обмеження економічного та етичного порядку, тому не є оптимальними для досягнення цієї мети. Отже, потрібні більш надійні модельні платформи *in vitro*, що можуть точно імітувати властивості та функції систем органів людини для імплементації наномедицини у клінічну практику.

Ще зупинимося на системах «орган на чіпі», які сьогодні вже розроблені і являють собою мініатюрні платформи для культивування клітин людини. Вони імітують мікроархітекtonіку, функції та фізіологію своїх аналогів *in vivo*, можуть моделювати фармакокінетику/фармакодинаміку ліків і, таким чином, точно прогнозувати їх ефективність і токсичність для людського організму. У цьому інтегрованому середовищі ані органи, ані їх реакції не є ізольованими. А це означає, що зміни в роботі окремих органів при лікуванні певним нанопрепаратом будуть залежати від змін з боку інших органів. Тому побудова реалістичних моделей органів людини *in vitro*, вбудованих у взаємозалежну мікрофлюїдну платформу, дозволить спостерігати за впливом ліків на кожен орган і точно прогнозувати їх ефективність та можливі побічні ефекти. Сьогодні вже створюються такі моделі, вони відрізняються за ступенем складності та імітують окремі органи (легені, нирки, кровоносні судини, дихальні шляхи і кістковий мозок), а також взаємопов'язані фізіологічні системи, в які інтегровано до 10 органів.

У теперішній час пандемія Covid-19 ставить світ у безпрецедентну кризу, залишаючи після себе величезні людські жертви і глибокий соціально-економічний збиток. У більшості

випадків, інфекція, що викликана коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), супроводжується тяжкими проявами гострого респіраторного синдрому. Через відсутність специфічного лікування проти SARS-CoV-2 необхідні ефективні вакцини і противірусні засоби для належного стримування пандемії Covid-19 [6, 24].

Вакцинація вважається кінцевою метою швидкого контролю поточних і майбутніх спалахів COV. Наночастки, які містять вірусні антигени і антитіла можуть використовуватися в якості платформи при розробці вакцин проти Covid-19. Нановакцини призначені для поліпшення ефективності вакцин і стратегій імунізації за допомогою різних механізмів, пов'язаних з наночастинками, таких як захист антигенів від деградації, контроль їх доставки з матриксу наночастинок та інші. Нановакцини виробляються шляхом інкапсуляції антигенів COVS або експонуванням їх на поверхні наночастинок, що забезпечує подібну до самого вірусу SARS-CoV-2 імунологічну конформацію [22]. Таким чином, наномедицина з її можливостями є перспективним підходом до протидії інфекції.

Наномедицина стрімко розвивається, нанотехнології є одним з ключових напрямків її сучасного стану, що обумовлено нагальними потребами клінічної практики. Вищенаведені дані підкреслюють, що застосування наноматеріалів в медицині відкриває величезні можливості в діагностиці, лікуванні та профілактиці найрізноманітніших захворювань, що пов'язано з їх унікальними властивостями, полімодальністю та багатофункціональністю. А оскільки раціонально розроблені наноматеріали є основою для впровадження інноваційних схем лікування і поліпшення результатів терапії, дослідники продовжують активно шукати кращий шлях для безпечного розвитку нанотехнології та наномедицини.

Список використаних джерел

1. Anselmo A. C., Mitragotri S. Nanoparticles in the clinic. *Bioengineering & Translational Medicine*. 2016. 1. P. 10-29.
2. Arpita J., Hinali T., Atanukumar B., T. Krunali, Meshram D. B. Nanotechnology revolution: respiocytes and its application in life sciences. *Innovare Journal of Life Sciences*. 2013. 1 (1). P.8 13.
3. Azzawi M., Seifalian A., Ahmed W. Nanotechnology for the diagnosis and treatment of diseases. *Nanomedicine*. 2016. 11 (16). P. 2025-2027.
4. Berti F., Adamo R. Antimicrobial glycoconjugate vaccines: an overview of classic and modern approaches for protein modification. *Chemical Society Reviews*. 2018. 47 (24). P. 9015-9025.
5. Dosekova E., Filip J., Bertok T., Both P., Kasak P., Tkac J. Nanotechnology in glycomics: applications in diagnostics, therapy, imaging, and separation processes. *Medicinal Research Reviews*. 2017. 37 (3). P. 514–626.
6. Ellah N. H. A., Gad Sh. F., Muhammad K., Batiha G. E., Hetta H. F. Nanomedicine as a promising approach for diagnosis, treatment and prophylaxis against Covid-19. *Nanomedicine*. 2020. 15 (21). P. 2085-2102.
7. Gardner J. Nanotechnology in medicine and healthcare: possibilities, progress and problems. *South African Journal of Bioethics and Law*. 2015. 8 (2). P. 50-53.
8. Gutierrez B., Bermúdez C. V., Ureña Y. R. C., Chacon S. V., Baudrit J. R. V. Nanobots: Development and Future. *International Journal of Biosensors & Bioelectronics*. 2017. 2 (5). P. 146 151.
9. Haidar M. K., Eroglu H. Nanofibers: New Insights for Drug Delivery and Tissue Engineering. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2017. 17 (13). P. 1564-1579.
10. Hart C. E., Loewen-Rodrigues A., Lessem J. Dermagraft: use in the treatment of chronic wounds. *Wound Healing Society*. 2012. 1 (3). P. 138-141.
11. Hulla J.E., Sahu S.C., Hayes A.W. Nanotechnology: History and future. *Hum. Exp. Toxicol*. 2015. 34. P. 1318–1321.

12. Jang H. L., Zhang Y. S., Khademhosseini A. Boosting clinical translation of nanomedicine. *Nanomedicine (Lond)*. 2016. 11 (12). P. 1495-1497.
13. Jaspreet K., Sandeep K. Development of nanocrystal formulation with improved dissolution. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2018. 8 (5). P. 118-129.
14. Lang C., Fang J., Shao H., Ding X., Lin T. High-sensitivity acoustic sensors from nanofibre webs. *Nature Communications*. 2016. 7:11108. URL: <https://www.nature.com/articles/ncomms11108>.
15. Miao Sh., Castro N., Nowicki M., Xia L., Cui H., Zhou X., Zhu W., Lee S., Sarkar K., Vozzi G., Tabata Y., Fisher J., Zhang L. G. 4D printing of polymeric materials for tissue and organ regeneration. *Materialstoday*. 2017. 20 (10). P. 577-591.
16. Motwani M., Pesiridis S., Fitzgerald K. A. DNA sensing by the cGAS–STING pathway in health and disease. *Nature Reviews Genetics*. 2019. 20. P. 657–674.
17. Nikalje A. P. Nanotechnology and its Applications in Medicine. *Medicinal Chemistry*. 2015. 5 (2). P. 81-89.
18. Sampaolesi S., Nicotra F., Russo L. Glycans in nanomedicine, impact and perspectives. *Future Med Chem*. 2019. 11 (1). P. 43-60.
19. Satyaveni M., Sowjanya M. S., Sreenivasulu K., Sreekanth N., Baburao C. Respirocytes: mechanical artificial red blood cells. *International Journal of Biological & Pharmaceutical Research*. 2013. 4 (4). P. 297-301.
20. Shae D., Baljon J. J., Wehbe M., Christov P. P., Becker K. W., Kumar A., Suryadevara N., Carson C. S., Palmer C. R., Knight F. C., Joyce S., Wilson J. T. Co-delivery of peptide neoantigens and stimulator of interferon genes agonists enhances response to cancer vaccines. *ACS Nano*. 2020. 14 (8). P. 9904-9916.
21. Shahid Mohammad S., Chowdeswari A. A review on nanoemulsion. *Scandinavian journal of pharmaceutical science and research*. 2014. 1 (1). P. 6-9.
22. Singh B. Biomimetic nanovaccines for COVID-19. *Applied Science and Technology Annals*. 2020. 1 (1). P. 176-182.
23. Toumey C. Nanobots today. *Nature Nanotechnology*. 2013. 8. P. 475-476.
24. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020. 30. P. 269-271.
25. Zhang H., Zhai Y., Wang J., Zhai G. New progress and prospects: the application of nanogel in drug delivery. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016. 60. P. 560-568.
26. Zhu W., Webster T. J., Zhang L. G., How can 3D printing be a powerful tool in nanomedicine? *Nanomedicine*. 2018. 13 (3). P. 251-253.

5.2 Methodology for studying the educational value of rehabilitation processes based on theoretical and experimental indicators of scientific medical information

МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ВИХОВНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ НА ОСНОВІ ТЕОРЕТИКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ

Вступ. Щоб уникнути хаотичного перебігу при впровадженні певних нововведень теоретико-моделюючих зразків, слід зупинитися на базових методах наукового аналізу медико-реабілітаційної проблематики. Первинні, взаємопов'язані між собою методи наукового конструювання, розглядають експериментальні значення лікарської практики досить узагальнено, але саме цей необхідний методологічний альянс слугує експертним підґрунтям для оприлюднення системного кола аналітичного бачення результативних відповідей на поставлені завдання. Відтак, методи обробки, перевірки, порівняння джерельної основи інформаційної медичної діяльності віддзеркалюють масштабність