

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ ІМ. Д.П. САЛА
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГІЇ**



“НАНОТЕХНОЛОГІЇ У ФАРМАЦІЇ ТА МЕДИЦИНІ”

**МАТЕРІАЛИ
МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ**

13-14 жовтня 2011 року

м. Харків, Україна

Редакційна колегія: чл.-кор. НАН України, проф. В. П. Черних,
проф. І. С. Гриценко,
проф. С. М. Коваленко,
акад. УАН, проф. О. І. Тихонов,
проф. С. М. Дроговоз,
проф. С. О. Тихонова,
проф. Г. В. Зайченко

Упорядники: О. О. Гайдукова, С. В. Олійник, О. О. Ковальова

У підготовці збірника матеріалів конференції приймали участь кафедра аптечної технології ліків ім. Д.П. Сала НФаУ під керівництвом академіка УАН, заслуженого діяча науки і техніки України, доктора фармацевтичних наук, професора Тихонова О.І. та кафедри фармакології НФаУ під керівництвом заслуженого діяча народної освіти України, доктора медичних наук, професора Дроговоз С.М.

Нанотехнології у фармації та медицині: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції (13-14 жовтня 2011 р. м. Харків, Україна) / Редкол.: В. П. Черних, І. С. Гриценко, С. М. Коваленко, О. І. Тихонов, С. М. Дроговоз, С. О. Тихонова, Г. В. Зайченко. – Х.: 2011. – 260 с.

Збірник містить матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Нанотехнології у фармації та медицині», на якій розглянуто новітні напрямки розвитку та здобутки нанонауки, функціональні можливості нанооб'єктів у сфері наномедицини та нанофармації; результати досліджень з метою розробки інноваційних лікарських нанопрепаратів для раціональної фармакотерапії; визначено перспективи розвитку нанофармацевтичних і нанофармакологічних досліджень та шляхи їх впровадження у медицину та фармацію.

Для широкого кола фахівців системи охорони здоров'я, вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладів, наукових працівників, співробітників хіміко-фармацевтичних підприємств, науково-дослідних установ, лабораторій, тощо. Матеріали публікуються мовою оригіналу. За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ГІГІЄНІЧНІ АСПЕКТИ ЗАБРУДНЕННЯ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА НАНОМАТЕРІАЛАМИ	13
Бабій В.Ф., Кондратенко О.Є., Худова В.М., Артисюк М.В. Державна Установа «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзє- єва АМН України», м. Київ, Україна, 02660, м. Київ, вул. Попудренка, 50, тел./факс (044) 574-00-63, e-mail: gignano@ukr.net	
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ	18
Белоусов А.Н. Лаборатория прикладных нанотехнологий Белоусова А.Н. Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58, Моб.тел.: (+38050) 915-18-89, web site: www.nanolab.com.ua, e-mail: an.belousov2012@yandex.ru	
ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ МАГНИТОУПРАВЛЯЕМОГО СОБЕНТА (МУС-Б) НА ГЕМОЛИЗ ЭРИТРОЦИТОВ	28
Белоусов А.Н., Белоусова Е.Ю. * Лаборатория прикладных нанотехнологий Белоусова А.Н. Харьковская медицинская академия последипломного образования, Городская студен- ческая больница г. Харьков*, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58, Моб.тел.: (+38050) 915-18-89, web site: www.nanolab.com.ua, e-mail: an.belousov2012@yandex.ru	
ВІД НАНОРОЗМІРНИХ РЕЧОВИН ДО ІННОВАЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	35
Білоус С.Б., Калинюк Т.Г., Гудзь Н.І. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010 м. Львів, вул. Пекарська, 75, тел. (032) 276-85-84, e-mail: bilous.os@gmail.com	
ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ НАНОТЕХНОЛОГІЙ В ФАРМАЦІЇ	37
Білошицька І. В., Тихонов О. І. Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна 61128, м. Харків, вул. Блюхера, 4, кафедра аптечної технології ліків ім. Д.П. Сала, тел./факс (057) 67-91-84, e-mail: atl@ukrfa.kharkov.ua	
ПЕРСПЕКТИВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИПОСОМ	38
Бойко Н.Н., Зайцев А.И. Национальный фармацевтический университет, кафедра процессов и аппа- ратов химико-фармацевтических производств, г. Харьков, Украина, 61120, ул. Невского, 18, тел. (057) 771 82 52, e-mail: Boykoniknik@gmail.com	
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЮМОСИЛИКАТНЫХ НАНОТРУБОК	39
Бричка С.Я., Котел Л.Ю., Бричка А.В. Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины, г. Киев, Украина 03164, г. Киев, ул. Генерала Наумова, 17 тел. (044) 422-96-91, e-mail: kotyol@ukr.net	

- ОЦІНКА ДОБРОЯКІСНОСТІ ТРАВИ ЩУЧНИКА ДЕРНИСТОГО** 41
Бурлака І.С., Кисличенко В.С.
 Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, тел./факс (057) 67-93-63, e-mail: cnc@ukrfa.kharkov.ua
- ФЕРИТОВІ НАНОЧАСТИНКИ – НАНОНАПОВНЮВАЧІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ З МАГНІТНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ** 42
Ведерникова І.О., Левітін Є.Я., Коваль А.О.
 Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, тел. (057)679207, e-mail: irina.vedernicova@rambler.ru
- ПОЛУЧЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ НАНОКРЕМНЕЗЁМА** 52
Воронин Е.Ф., Носач Л.В., Гунько В.М.
 Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины, г. Киев, Украина, 03164, Киев-164, ул. Генерала Наумова 17, тел. (044)-424-94-63, e-mail: e.voronin@bigmir.net
- АНТИВІРУСНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НАНОЧАСТИНОК ДІОКСИДУ ЦЕРІЮ В УМОВАХ ОКИСНОГО СТРЕСУ** 61
¹Галицька Г.Г., ²Щербаков О.Б., ²Жолобак Н.М.
¹ Кафедра вірусології ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету ім. Т. Шевченка, м. Київ, Україна
² Відділ проблем інтерферону та імуномодуляторів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, м. Київ, Україна 03680, МСП Київ, вул. Академіка Заболотного, 154
 Тел. (044)526-94-25 e-mail: ana_puh@mail.ru
- НАНОТЕХНОЛОГИИ В РАЗРАБОТКЕ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ** 69
Глазова Н.В., Иванов В.Н., Серкова А.Н., Яковлева Е.П.
 Санкт-Петербургская Государственная Химико-Фармацевтическая Академия, Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14 тел./факс (812) 234-60-44, e-mail: info@pharminnotech.com
- Шенгер А.А.**
 ООО «Самсон-Мед», Россия 196158, Санкт-Петербург, Московское шоссе, дом 13, тел./факс: (812) 702-45-92, e-mail: med@smmed.ru
- ВПРОВАДЖЕННЯ НАНОТЕХНОЛОГІЙ У СТВОРЕННІ ФІТОПРЕПАРАТІВ** 74
Грицик А.Р., Тучак Н.І., Грицик Л.М.
 Івано-Франківський національний медичний університет, Україна, кафедра фармації, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, тел. (0342) 58 – 52 – 11, e-mail: nataliatuchak20@gmail.com
- ЗАСТОСУВАННЯ НАНОЗАЛІЗА В МЕДИЦИНІ** 78
Дорошенко А.М.
 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна, 01601, м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13, телефон (044) 234-40-62, телефакс (044) 234-40-62

- МЕХАНОХИМИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ - ПЕРСПЕКТИВНАЯ МЕТОДИКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ** 80
Жилякова Е.Т., Новикова М.Ю., Халикова М.А.
 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы 85, тел/факс +7 (4722) 301427 EZhilyakova@bsu.edu.ru
- ПОЛУЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНОГО ОБРАЗЦА СУБМИКРО- ИЛИ НАНОСТРУКТУРИРОВАННОЙ СУБСТАНЦИИ ЛОРАТАДИНА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО СТРУКТУРЫ** 93
Жилякова Е.Т., Новиков О.О., Новикова М.Ю., Сабельникова Н.Н., Ванхин О.А.
 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы 85, тел/факс +7 (4722) 301427 EZhilyakova@bsu.edu.ru
- ИНТЕГРАЦИЯ СТУДЕНЧЕСКИХ ПРОЕКТОВ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ» В ПРОЦЕСС ОБУЧЕНИЯ ПРОВИЗОРОВ** 104
Жилякова Е.Т., Автина Н.В.
 Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия
 308000, г. Белгород, ул. Победы, 85
 тел./факс (04722) 30-13-78, e-mail: avtina@bsu.edu.ru
- АНТИМІКРОБНА ДІЯ НАНОЧАСТИНОК ВІСМУТУ** 108
²Карнаухова А.Ю., ¹Резніченко Л.С., ¹Дибкова С.М.,
¹Грузіна Т.Г., ¹Ульберг З.Р., ²Чекман І.С.
¹Інститут біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України, м. Київ, Україна 03142, м. Київ, бульв. Вернадського, 42, тел. (044)424-19-19, факс: (044)424-80-78, e-mail: tgruzina@mail.ru, ²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна, 03057, м. Київ, просп. Перемоги, 34, тел. (044) 454-49-43, e-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk
- СОВРЕМЕННЫЕ РАЗРАБОТКИ УКРАИНСКИХ УЧЕНЫХ ПО СОЗДАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ НАНОТЕХНОЛОГИЙ** 110
Ковалев В.В., Ярних Т.Г., Ковалев В.Н.
 Кафедра технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53, тел. (057) 67-91-84, e-mail: tl@ukrfa.kharkov.ua
- НАНОСТРУКТУРНІ СИСТЕМИ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ КРЕМНЕЗЕМІВ** 114
Козакевич Р.Б., Більбух Ю.М., Тьортих В.А.
 Інститут хімії поверхні ім. О.О.Чуйка НАН України
 03164 Київ, вул. Генерала Наумова 17,
 e-mail:kozakevych@gmail.com

- СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД ИЗМЕРЕНИЯ РАЗМЕРОВ НАНОЧАСТИЦ** 118
Кокодий Н.Г., Тиманюк В.А.
 Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53, тел.: (057) 771-81-59. e-mail: kokodiy.n.g@gmail.com
- БИОСОВМЕСТИМЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ ГИДРОГЕЛИ С ИНКОРПОРИРОВАННЫМИ НАНОЧАСТИЦАМИ ГИДРОКСИАПАТИТА, МАГНЕТИТА, СЕРЕБРА И УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК** 125
Коротич Е.И., Самченко Ю.М., Болдескул И.Е.
 Институт биокolloидной химии им. Ф.Д.Овчаренко НАН Украины, 03680, Украина, г. Киев, б-р Вернадского 42, koroty.ch.elena@gmail.com
- ТВЕРДО-И ЖИДКОФАЗНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ СУБСТАНЦИИ С НАНОРАЗМЕРНОЙ СТРУКТУРОЙ, ОСАЖДАЕМЫЕ ИЗ ПАРОВОЙ ФАЗЫ В ВАКУУМЕ (ЭЛЕКТРОННО-ЛУЧЕВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ)** 130
Мовчан Б.А.
 Институт электросварки им.Е.О.Патона НАН Украины, 03150, г. Киев, ул.Боженко, 17, тел./факс (044) 287-31-66, e-mail:movchan@paton-icebt.kiev.ua
- ПОИСК НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ КАК ПОЛУПРОДУКТОВ ДЛЯ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ** 133
Моспанова Е.В., Исак А.Д., Науменко Е.О., Исак В.А.
 Институт химических технологий (Рубежное) ВНУ им В.Даля 63009. г.Рубежное Луганской области, ул.Ленина, 31, elena_mospanova@list.ru,Isak_ad@ukr.net
- ПЕРСПЕКТИВИ ІНТЕГРАЦІЇ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ НАНОТЕХНОЛОГІЇ В КЛІНІЧНУ МЕДИЦИНУ ТА ФАРМАЦІЮ** 136
Нурметова І.К., Кривов'яз О.В., Голод А.С., Кривов'яз С.О.
 Вінницький національний фармацевтичний університет, м. Вінниця, Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56 тел. (0432) 35-82-59, e-mail: nurmetova@meta.ua
- ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ** 138
Омельченко П.С., Гладух Є.В.
 Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, тел./факс (057) 67-91-51, e-mail: glad_e@i.ua

**ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МАГНІТОЧУТЛИВОГО
НАНОКОМПЛЕКСУ ТА ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО
ОПРОМІНЕННЯ НА КЛІТИНИ ЛІНІЇ КАРЦИНОМИ
ЛЕГЕНІ ЛЬЮЇС LL**

139

**Орел В.Е.¹, Безденежних Н.О.², Шевченко А.Д.³,
Ніколов М.О.¹., Романов А.В.¹, Скачкова О.І.¹, Орел І.В.¹.,
Щепотін І.Б.¹**

¹Національний інститут раку МОЗ України, вул.Ломоносова 33/43, 03022,
Київ, Україна, v-orel@voliacable.com

²Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України, вул. Васильківська, 45, 03022, Київ,
Україна, beznalina@mail.ru

³Інститут металофізики ім. Г.В. Курдюмова НАН України, бульвар Акаде-
міка Вернадського, 36, 03680, Київ, Україна, admit@imp.kiev.ua

**ВИКЛАДАННЯ НАНОТЕХНОЛОГІЇ В СИСТЕМІ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ПІДГОТОВКИ СПЕЦІАЛІСТІВ
ФАРМАЦІЇ ТА МЕДИЦИНИ**

150

**Пімінов О.Ф., Шульга Л.І., Якущенко В.А., Ролік С.М.,
Губченко Т.Д., Домар Н.А., Квітчата Г.І.**

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний
фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, 61001, м. Харків, пл.
Повстання 17, тел./факс (057) 732-27-98, e-mail: asu-ipksf@ukrfa.kharkov.ua

**НАНОКОМПОЗИТЫ НА ОСНОВЕ МАГНЕТИТА
ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ**

154

**Петрановская А.Л., Турелик М.П., Пилипчук Е.В.,
Горбик П.П. *, Лукьянова Н.Ю. *, Чехун В.Ф. ***

Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины
ул. Генерала Наумова 17, Киев 03164, Украина

* Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им.
Р.Е.Кавецкого НАН Украины, ул. Васильковская 45, Киев 03022, Украина

**НОВЫЕ НАНОКОМПОЗИТЫ ДЛЯ
НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ**

167

Пилипчук Е.В., Петрановская А.Л., Горбик П.П.

Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины, ул. Генерала
Наумова 17, 03164 Киев-164, Украина, chemind@ukr.net

**ПЕРСПЕКТИВИ ПІДВИЩЕННЯ
КОНКУРЕНТОЗДАТНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ
ПІДПРИЄМСТВ ШЛЯХОМ ВПРОВАДЖЕННЯ
НАНОТЕХНОЛОГІЙ.**

171

Пономаренко М.С., Ткачук І.О.

Київський медичний університет Української асоціації народної медицини,
м. Київ, вул. Л.Толстого, 9, тел./факс (044) 234-99-92

**НАНОЧАСТИНКИ СРІБЛА У ФАРМАКОЛОГІЇ:
СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ**

172

Прискока А.О.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
03057, м. Київ, пр. Перемоги, 34, тел. (044)4544924, e-mail: priskoka@ukr.net

- НАНОТЕХНОЛОГИИ В УПАКОВКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: МИРОВОЙ ОПЫТ И ОТЕЧЕСТВЕННАЯ РЕАЛЬНОСТЬ** 173
Проскочило А.В., Демьяненко Д.В., Бреусова С.В., Демьяненко В.Г.
 Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53, тел./факс (057) 706-30-71, e-mail: tovarovedenienfau@gmail.com
- ЭЛЛИПСОМЕТРИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ БЕЛКОВ И ИХ КОМПЛЕКСОВ С ПОМОЩЬЮ ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ** 176
Пышная И.А.¹, Дмитриенко Е.Д.¹, Спицына Ю.Е.¹, Рыхлицкий С.В.², Жолобов Ю.А.³, Кручинин В.Н.², Спасивцев Е.В.², Пышный Д.В.¹
¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 8, pyshnaya@niboch.nsc.ru,
²Институт физики полупроводников им. А. В. Ржанова СО РАН, 630090, Россия, г. Новосибирск, просп. Лаврентьева, 13,
³ГОУ Новосибирский Государственный Университет, 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2, centre@fen.nsu.ru.
- НАНОЧАСТИНКИ МЕТАЛІВ: СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ У БІОТЕХНОЛОГІЇ І МЕДИЦИНІ** 177
Резніченко Л.С., Грузіна Т.Г., Дибкова С.М., Ульберг З.Р.
 Інститут біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України, м. Київ, Україна, 03142, м. Київ, бульв. Вернадського, 42, тел. (044)424-19-19, факс: (044)424-80-78, e-mail: tgruzina@mail.ru
- ЗАСТОСУВАННЯ НАНОТЕХНОЛОГІЙ В ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГІЇ** 179
Рябова О.О.
 Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, тел. (057) 700-36-34, e-mail: farmacoter@ukrfa.kharkov.ua
- ЗАСТОСУВАННЯ НАНОТЕХНОЛОГІЙ В ПУЛЬМОНОЛОГІЇ** 180
Савохіна М.В.
 Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, тел. (057) 700-36-34, e-mail: marinadoc10@gmail.com
- ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НАНОКОМПЗИТУ ВИСОКОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМ-КЛАСТЕРІВ СРІБЛА** 181
Савченко Д.С.
 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна, 01601, бульвар Т.Шевченка,13, тел./факс. (044) 234-40-62, e-mail: savchenko_ds@ukr.net

- НАНОМІДЬ: БІОЦИДНІ ВЛАСТИВОСТІ** 183
Сімонов П.В.
 Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна,
 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 28, тел. 0939174771,
 e-mail: simonovpavlo@ukr.net
- ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ НАНОТЕХНОЛОГИИ,
 ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ РАЗРАБОТКЕ
 ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ** 185
Стороженко И.П., Тиманюк В.А.
 Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина,
 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53, тел. (057) 771-81-59,
 e-mail: storozhenko_igor@mail.ru
- ВИВЧЕННЯ ПОЛЯРИЗАЦІЙНОЇ ФЛУОРЕСЦЕНЦІЇ
 СУБЛІМОВАНИХ ПОРОШКІВ РОСЛИН** 189
Соколова Л.В., Тихонова С.О.*
 Тернопільський державний медичний університет, м. Тернопіль, Україна,
 41001, м. Тернопіль, вул. Руська, 36
 Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53,
 тел./факс (0352) 523927, e-mail: sokol_luda@rambler.ru
 тел./факс (057) 706-30-71, e-mail: atl@ukrfa.kharkov.ua
- ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НАНОПРЕПАРАТІВ ДЛЯ
 ЛІКУВАННЯ ЕРЕКТИЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ** 191
Тихонов О. І., Ромась К. П., Бербек В. Л.
 Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
 61128, м. Харків, вул. Блюхера, 4, кафедра аптечної технології ліків
 ім. Д.П. Сала, тел./факс (057) 67-91-84, e-mail: atl@ukrfa.kharkov.ua
- НАНОТЕХНОЛОГИИ В ПРАКТИЧЕСКОЙ ФАРМАЦИИ** 192
Тихонова С.А., Тихонов А.И., Гайдукова Е.А.
 Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина,
 61128, м. Харків, вул. Блюхера, 4, кафедра аптечної технології ліків
 ім. Д.П. Сала, тел./факс (0572) 65-72-00, e-mail: e_gaydukova@mail.ru
- ГОМОТОКСИКОЛОГИЯ - НАНОТЕХНОЛОГИИ В
 ГОМЕОПАТИЧНІЙ МЕДИЦИНІ** 206
Тихонов О.І., Юр'єва Г.Б., Олійник С.В., Ковальова О.О.
 Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
 61128, м. Харків, вул. Блюхера, 4, кафедра аптечної технології ліків
 ім. Д.П. Сала, тел./факс (057) 67- 91 84, e-mail: atl@ukrfa.kharkov.ua
- ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ
 НАНОБИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА
 ОСНОВЕ БАКТЕРИОФАГОВ** 207
**Ткач М.Н., Стрельников Л.С., Стрилец О.П.,
 Ерещенко О.А., Калюжная О. С., Чикиткина В.В.**
 Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина,
 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53, тел./факс (057)706-47-87,
 e-mail: biotech_ukrfa@mail.ru

- ЧУДЕСНАЯ СИЛА НАНОСЕРЕБРА** 211
Ткаченко А.М., Волкова Е.А.
 ЧП Производственно-торговая фирма «Альянс» г. Харьков, Украина
 e-mail: katja87_08@mail.ru
- ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СПРАВИ ТА НАНОФАРМАЦІЯ** 215
Толочко В. М., Зарічкова М. В.
 Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
 61001, м. Харків, пл. Повстання, 17, тел./факс (057) 732-75-58,
 e-mail: uef-ipksf@mail.ru
- ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ З ВИКОРИСТАННЯМ НАНОТЕХНОЛОГІЙ** 219
Толочко К.В., Ярних Т.Г.
 Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
 61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4, каф. технології ліків,
 тел. (057) 67-91-84, e-mail: tl@ukrfa.kharkov.ua
- ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В ИММУНОДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ** 222
¹Федорова О.В., ¹Заярнюк Н.Л., ¹Петрина Р.Е.,
²Станишевский Я. М., ²Грицкова И.А., ¹Новиков В.П.
¹Національний університет «Львівська політехніка»,
 79013, г. Львов, ул. Ст. Бандеры, 12, тел/факс (032) 2582209,
 e-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua,
²Московская государственная академия тонкой химической технологии
 им. М.В. Ломоносова
- НАНОНАУКА, НАНОМЕДИЦИНА, НАНОФАРМАКОЛОГІЯ, НАНОФАРМАЦІЯ: СТАН НАУКОВО-ПРАКТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ, ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ У МЕДИЧНУ ПРАКТИКУ** 225
Чекман І.С.
 Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна,
 03057, м. Київ, Проспект Перемоги, 34
 (044)454-49-43, e-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk
- ПІДГОТОВКА НАУКОВО-ПЕДАГОГІЧНИХ КАДРІВ У СФЕРІ НАНОТЕХНОЛОГІЙ, НАНОМЕДИЦИНИ, НАНОФАРМАКОЛОГІЇ, НАНОФАРМАЦІЇ** 236
Чекман І.С., Горчакова Н.О., Загородний М.І.
 Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
 03057, м. Київ, Проспект Перемоги, 34,(044)454-49-43,
 e-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk
- ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ З НАНОЧАСТИНКАМИ ЗАЛІЗА** 241
Чекман І.С., Полова Ж.М.
 Національний медичний університет імені О.О.Богомольця,
 м.Київ, Україна, 01601, м.Київ, вул. Пушкінська, 22,
 тел.моб.(067) 9058715, e-mail: zpolova@yandex.ru , aptl@bigmir.net

- ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИСЕПТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА, СОДЕРЖАЩЕГО НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА В МАТРИЦЕ БИОПОЛИМЕРОВ МОРСКИХ ВОДОРΟΣЛЕЙ, В СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ** 243
¹Шпичак О.С., ¹Тихонов А.И., ²Рябушко В.И., ³Юркова И.Н.
¹Национальный Фармацевтический университет
61002, г. Харьков, ул. Блюхера, 4. Тел. +38(0572) 67-91-82, +38(0572) 67-91-84, E-mail: shpichak_oleg@ukr.net, atl@ukrfa.kharkov.ua
²Институт биологии южных морей им. А.О. Ковалевского НАН Украины
99011, г. Севастополь, пр. Нахимова, 2. Тел. +38(0692) 55-08-33
E-mail: rabushko2006@yandex.ru
³Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского
95007, г. Симферополь, пр. Вернадского, 4. Тел. +38(0652) 60-84-65
E-mail: nanosilver@rambler.ru
- АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА НАНОКОМПОЗИТНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ И ХИТОЗАНА.** 248
Шульга Н.Н.¹, Суходуб Л.Б.¹, Яновская А.А.², Непорада В.П.¹, Казмирчук В.В.¹, Поволокина И.В.¹
¹ГУ „Институт микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова” АМН Украины, г. Харьков, ул. Пушкинская, 14, Украина, тел. (057)731-31-51, e-mail: l.protivomicrob@mail.ru
²Институт прикладной физики НАН Украины, г. Сумы, ул. Петропавловская, 58, Украина, тел. (054)22-27-94
- ТРИТЕРПЕНОВЫЕ ГЛИКОЗИДЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАНОРАЗМЕРНЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ ДЛЯ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ФАРМАКОНОВ** 249
Яковишин Л.А.¹, Гришковец В.И.², Белаш Д.Ю.¹, Яровой И.Р.¹, Корж Е.Н.¹
¹Севастопольский национальный технический университет, г. Севастополь, Украина, 99053, г. Севастополь, ул. Университетская, 33, тел. (0692) 435-106, e-mail: chemsevntu@rambler.ru
²Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Украина, 99007, г. Симферополь, пр-т Вернадского, 4
- ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ НАНОТЕХНОЛОГІЙ У РОЗРОБЦІ СУЧАСНИХ ПРОТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ** 253
Ярних Т.Г., Гаркавцева О.А., Мельник Г.М.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, 61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4, кафедра технології ліків, тел./факс (0572) 67-91-84, e-mail: tl@ukrfa.kharkov.ua
- АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В ПРОЦЕССЕ ЭКСТРАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ** 256
Ярных Т.Г., Хохленкова Н.В., Буряк М.В.
Кафедра технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина, 61168, г. Харьков, ул. Блюхера, 4, каф. технологии лекарств, тел. (057) 67-91-84, tl@ukrfa.kharkov.ua

**SYNTHESIS OF POLYMER-COATED MAGHEMITE
NANOPARTICLES FOR ENZYMES IMMOBILIZATION**
Skorokhoda T.V., Ogurok V.M., Zaichenko O.S., Novikov V.P.
Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine
79013, Lviv, Stepan Bandera St., 12, e-mail: tv.skorokhoda@gmail.com

259

ГІГІЄНИЧНІ АСПЕКТИ ЗАБРУДНЕННЯ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА НАНОМАТЕРІАЛАМИ

Бабій В.Ф., Кондратенко О.Є., Худова В.М., Артисюк М.В.

Державна Установа «Інститут гігієни та медичної екології

ім. О.М. Марзєєва АМН України», м. Київ, Україна

02660, м. Київ, вул. Попудренка, 50

тел./факс (044) 574-00-63, e-mail : gignano@ukr.net

Останнім часом обсяги виробництва наноматеріалів у всьому світі стрімко зросли. Розвиток нанотехнологій призводить до того, що контакт людини та екосистем з новими наночастками поширюється, а також спостерігається цілеспрямоване використання наночасток різної природи в галузі медицини, внаслідок чого відбувається адресне та систематичне введення їх до організму [1-3].

Причиною бурхливого розвитку нанотехнологій є наявність у наночасток унікальних властивостей, які обумовлюють їх ефективне використання не лише в промисловості, але й в медицині (високорозвинена поверхня, каталітична активність, велика місткість подвійного електричного шару, висока проникаюча здатність і адсорбційна активність, здатність до акумуляції) [4-7].

У ланцюгу повного циклу кругообігу наноматеріалів, що включає виробництво, застосування і утилізацію, навіть ті наноматеріали, що безпосередньо не призначені для застосування в медицині, харчуванні, побуті, будуть надходити в навколишнє середовище, а звідти - потрапляти до організму людини.

Надходження нанооб'єктів до організму людини не відрізняється від надходження інших забруднюючих речовин і відбувається:

- через дихальні шляхи;
- з водою та їжею через кишковий тракт;
- через шкірні покриви і слизові оболонки;

- від забруднених поверхонь.

Крім того, наноб'єкти можуть надходити в організм людини:

- при використанні лікарських засобів із вмістом наночасток, нанокосметики, нанотекстиля;
- при постійному контакті з побутовими предметами і матеріалами, що містять наночастки.

Відомо, що частинки нанорозміру принципово змінюють свої фізичні та хімічні властивості і підпадають під дію законів не класичної, а квантової фізики. Завдяки своїм дуже малим розмірам, наночастки мають надзвичайно велику здатність проникати крізь біологічні мембрани в клітини, тканини, органи, що не виключає їх негативного впливу і підвищує потенційну небезпеку. Токсичність структур нанометрових розмірів може суттєво відрізнитись від токсичності тієї ж самої за хімічним складом речовини у формі макроскопічних часток. Крім того, існує вірогідність канцерогенного та генотоксичного ефекту наночасток, що пов'язана з їх високою реакційною здатністю, наявністю великої кількості реакційних центрів.

На сьогодні законодавство, яке діє в Україні, не дозволяє забезпечити необхідний контроль за наноматеріалами. Потрібно розробити нормативну базу, яка враховує особливості нанотехнологій та наноматеріалів.

Оцінюючи безпеку наноматеріалів, в першу чергу необхідно враховувати їх вплив на такі біологічні характеристики, як проникність біомембран, генотоксичність, активність окислювально-відновних процесів, біотрансформація та елімінація із організму. Тому перед нами постають такі першочергові завдання:

- визначити джерела надходження у довкілля наночастинок та шляхи їх впливу на працівників та населення;
- вивчити можливі шляхи поширення наночастинок у навколишньому середовищі;

- розробити методичні підходи до вилучення наночастинок з об'єктів навколишнього середовища для їх якісного та кількісного визначення;
- визначити перелік сучасних аналітичних приладів для вимірювання та ідентифікації наночастинок;
- на прикладі ряду виробництв розробити методичні підходи до вимірювання розміру, об'єму та типу наночастинок;
- розробити методичні підходи до токсикологічної оцінки наноматеріалів;
- в експериментальних умовах вивчити антимікробні властивості наночастинок, отриманих різними методами;
- обґрунтувати критеріальні показники гігієнічної оцінки безпечності наночастинок для населення;
- оцінити медичні та екологічні аспекти небезпеки наноматеріалів за критеріальними показниками їх кругообігу в навколишньому середовищі.

На даний час в Україні відсутня нормативно-правова база, яка регулює питання безпечного використання наноматеріалів. Необхідно створити нагляд за виробництвом та обігом наноматеріалів, а також створити чітку систему реєстрації та обліку продукції нанотехнологій. Для вирішення поставлених питань потрібно сформувати сучасну технічну базу, підготувати спеціалістів, освоїти адекватні методи ідентифікації наночастинок у об'єктах навколишнього середовища та методи визначення біологічної активності наноматеріалів.

Таким чином, в Україні необхідно впроваджувати роботи з гігієнічної оцінки нанопродукції, що спрямовані як на розробку критеріїв оцінки безпеки, так і на визначення показників безпечності нанотехнологій та наноматеріалів, методів їх оцінки та контролю. Найближчим часом потрібно розробити методичні документи щодо токсиколого-гігієнічної оцінки безпечності наноматеріалів, методів контролю наноматеріалів в об'єктах навколишнього середовища, живих організмах та харчових продуктах. Гігієнічну оцінку на-

нотехнологій та наноматеріалів можливо отримати при проведенні патогенетично спрямованих експериментальних досліджень на теплокровних тваринах, що виконуються за єдиною методологічною схемою.

Для ідентифікації ролі можливих фізичних та хімічних особливостей, що вказують на конкретну токсичність наноматеріалів, важливо запровадити в Україні експрес-експерименти, що будуть оперативно визначати такі показники, які дозволять при потребі вчасно змінити параметри наноматеріалу, що розробляється, тобто зменшити його токсичність до початку виробництва і до надходження у навколишнє середовище.

Серед багатьох наноматеріалів активно досліджуються властивості наносрібла. Антибактеріальні властивості наносрібла привернули увагу дослідників у багатьох країнах світу. Наночастки срібла мають надзвичайно велику питому площу поверхні, що збільшує область контакту срібла з бактеріями або вірусами і тому значно покращує його бактерицидну дію. Проте, залишається нез'ясованим питання про токсичність наночасток срібла для біологічних систем.

Співробітниками нашого Інституту проведено дослідження біоцидних властивостей наносрібла. Встановлено, що наночастки срібла проявляють високу антимікробну активність в стабілізованих колоїдних розчинах і в композиційній системі на основі вискодисперсного кремнезему відносно мікроорганізмів, яка спостерігалась через 1-24 години експозиції та зберігалась протягом всього часу спостереження – 8 місяців. Крім того, було показано, що тканина, яка імпрегнована наночастками срібла, також проявляє бактерицидні властивості відносно грамнегативних та грампозитивних мікроорганізмів.

Проведено токсикологічні дослідження як за класичною схемою, так і з використанням культури клітин, які підтвердили безпечність досліджуваних матеріалів.

Таким чином, у сучасних умовах перед гігієнічною наукою постає комплекс завдань, вирішення яких спрямоване на захист довкілля та здоров'я населення від можливого небезпечного впливу наночасток та наноматеріалів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дурнев А.Д. Токсикология наночастиц / А.Д. Дурнев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145, № 1. – С. 78-80.
2. Hoet P.M. Nanoparticles – known and unknown health risks / P.M. Hoet, I. Bruske-Hohlfeld, O.V. Salata // Journal of Nanobiotechnology. – 2004 . - № 2. – P. 12.
3. Kagan V.E. Nanomedicine and nanotoxicology: two sides of the same coin / V.E. Kagan, H. Bayir, A.A. Shvedova // Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine. – 2005. - №1. – P. 313 - 316.
4. Нанотоксикологія: напрямки досліджень (огляд) / І.С. Чекман, А.М. Сердюк, Ю.І. Кундієв [та ін.]// Довкілля та здоров'я. – 2009. – Т. 48, №1. – С. 3-7.
5. El-Ansary A. On the toxicity of therapeutically used nanoparticles: an overview / A. El-Ansary , S.Al-Dalhan // J. Toxicol. – 2009. – Article ID 754810. – P. 1-9.
6. Geiser M. Deposition and biokinetics of inhaled nanoparticles / M. Geiser, W.G. Kreyling // Part. Fibre Toxicol. – 2010. – Vol. 7, №2. – P. 1-17.
7. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти /Б. Патон, В. Москаленко, І. Чекман, Б. Мовчан // Вісн. НАН України. – 2009. – № 6. – С. 18 – 26.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Белоусов А.Н.

Лаборатория прикладных нанотехнологий Белоусова А.Н.
Харьковская медицинская академия последипломного образования
61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58,
Моб.тел.: (+38050) 915-18-89, web site: www.nanolab.com.ua ,
e-mail: an.belousov2012@yandex.ru

История нанотехнологии началась не так давно, всего лишь в 1959 году, когда нобелевский лауреат Ричард Фрейман произнес буквально следующее: «Насколько я знаю, ни один физический или химический закон не мешает нам менять взаимное положение атомов» [1].

С момента выступления Ричарда Фреймана перед нобелевским комитетом прошло уже почти 45 лет, и с тех пор человечество уже давно перешло от теории к практике.

Однако до сих пор нанотехнология считается самой загадочной, и в тоже время, самой многообещающей из всех технологий двадцатого столетия. Исчерпывающего определения понятия “нанотехнология” пока не существует. По аналогии с микротехнологиями можно сказать, что нанотехнологии оперируют величинами порядка нанометра, т.е. одной миллиардной доли метра. Это ничтожная величина, в сотни раз меньшая длины волны видимого света и сопоставимая с размерами атомов. Поэтому переход от “микро” к “нано” – не количественный, а качественный, означающий скачок от манипуляции с веществом к манипуляции отдельными атомами. Хотя разработок и открытий в этой области науки сделано относительно немного, большинство ученых уверяют, что революции осталось ждать недолго. Нанотехнология – настоящий прорыв в науке, да и в жизни вообще [1,2]. Нанотехнология находится пока в самом начале своего развития, однако уже сейчас ясно, что крохотные наночастицы размером в одну миллионную часть булавоч-

ной головки предоставляют огромные возможности в различных областях медицины. По определению ведущего учёного в данной области Р. Фреймана наномедицина это: «Слежение, исправление, конструирование и контроль над биологическими системами человека на молекулярном уровне, используя разработанные наноустройства и наноструктуры» [3].

В Украине первые препараты медицинской нанотехнологии синтезированы и запатентованы автором в 1998 году. Это такие препараты, как интракорпоральный биокорректор "ИКББ", магнитоуправляемый сорбент МУС-Б и «Микромаг-Б» [4-6].

Основу препаратов составляют коллоидные частицы магнетита (Fe_3O_4) размером от 6 до 12 нм. Наличие адсорбционного слоя обеспечивает наночастицам магнетита высокую сорбционную активность. Суммарная площадь их сорбционной поверхности составляет от 800 до 1200 м²/г, а напряженность магнитного поля, которое индуцируется каждой частицей - 300-400 кА/м.

Метод экстракорпоральной гемокоррекции с применением магнитоуправляемого сорбента (МУС-Б) обладает существенным патогенетическим преимуществом над существующими методами детоксикации [7].

Некоторые показатели сорбционной емкости магнитоуправляемого сорбента в различных биологических средах представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Некоторые данные сорбционной активности МУС-Б*
для различного рода веществ, находящихся в жидких средах

Вещество	Жидкие среды		
	Н₂О	Сыворотка крови	Цельная кровь
Фенол	1 мкг	0,05 мкг	0,05 мкг
Альбумин		отс	отс
Креатинин		отс	отс
Мочевина	отс	отс	отс
Холестерин		10 мкг	10 мкг
Т ₃ (трийодтиронин)		отс	отс
Сu	1,75 мкг	2,5 мкг	1 мкг

Ca	отс	отс	отс
K	отс	отс	отс
Na	отс	отс	отс
Cl	отс	Отс	отс
Mg	отс	Отс	отс
Zn	10 мкг	Отс	0,75 мкг
NaNO ₃ (нитраты)	12,5 мкг	10 мкг	отс
Cr	2 мкг	0,49 мкг	0,5 мкг
Pb	1,17 мкг	0,3 мкг	0,19 мкг
Cd	0,48 мкг	0,68 мкг	1,55 мкг
Ig A	500 мкмоль	300 мкмоль	250 мкмоль/л
Ig M	200 мкмоль	350 мкмоль	250 мкмоль/л
Ig G	отс	200 мкмоль	250 мкмоль/л
Мединал	отс	Отс	отс
Тиопентал Na	отс	Отс	отс

Примечание: * - из расчета 30 мг МУС-Б на 1 см³ жидкости.

Данные таблицы №1 наглядно демонстрируют сорбционную активность наночастиц магнетита относительно солей тяжелых металлов, нитратов, фенола и инертность по отношению к основным электролитам плазмы крови. Это позволяет использовать МУС-Б для очистки биологических жидкостей организма без угрозы вызвать электролитные расстройства.

Следует также отметить, что для магнитоуправляемого сорбента присущ, как сорбционный эффект, так и косвенный (непрямой), который обусловлен действием постоянного магнитного поля создаваемого наночастицами магнетита.

Важным преимуществом МУС-Б является то, что его сорбционные свойства высоко специфические (селективные) и имеют наибольшее сродство к молекулярным компонентам плазмы крови, которые способствуют развитию синдрома эндогенной интоксикации (рис.1).

Такая селективность магнитоуправляемого сорбента создает предпосылки для возникновения в процессе терапии косвенных саногенетических эффектов.

Характерной особенностью метода экстракорпоральной гемокоррекции с применением магнитоуправляемого сорбента является то, что прежде всего метод альтернативен не детоксикационному эффекту, а системной неспецифической биологической модуляции.

t- критерий

Стьюдента

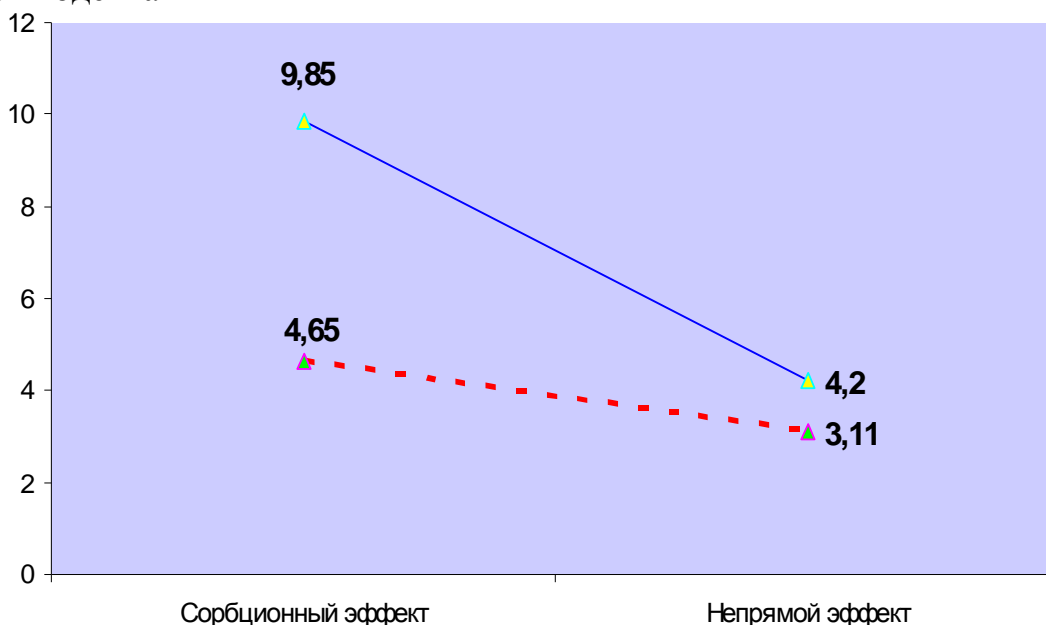


Рис.1. Комплексный показатель достоверности сорбционного и непрямого эффектов МУС-Б:

— больные с токсемией; - - - практически здоровые.

Наличие постоянного магнитного поля вокруг наночастиц магнетита позволяет магнитоуправляемому сорбенту не только селективно адсорбировать различного рода вещества по принципу магнитофереза, но и активно влиять на внутриклеточные биохимические процессы.

Активизируя в 1,5-2 раза процесс диссоциации оксигемоглобина и повышая при этом отдачу крови кислорода тканям, магнитоуправляемый сорбент восстанавливает биоэлектрический потенциал мембран эритроцитов, улучшает функциональную активность клеток крови, нормализует реологию и микроциркуляцию (рис. 2, 3)

Изменяя гемоглобиновую буферную систему, магнитоуправляемый сорбент универсально корригирует рН и щелочной резерв венозной крови.

Улучшение обменно-метаболических нарушений на клеточном уровне достоверно подтверждено результатами электронно-микроскопических исследований органов ретикулоэндотелиальной системы (печени, почек и легких) в эксперименте.

Восстановление метаболических сдвигов гомеостаза, физико-химических свойств тканевых структур, равновесия между антирадикальными и прорадикальными продуктами характеризуют прямое влияние магнитоуправляемого сорбента на процессы свободнорадикального окисления липидов. Данный факт предопределяет основное патогенетическое отличие предложенного метода от других видов интенсивной терапии.

Процесс коррекции равновесия между антирадикальными и прорадикальными продуктами обуславливает также активность магнитоуправляемого сорбента по отношению к патогенным микроорганизмам, и состоянию клеточного звена иммунитета. Вследствие чего в 2-3 раза повышается чувствительность патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium diphtheria*, грибы рода *Candida*) к антибиотикам (табл.2), возникает выраженный бактериостатический эффект по отношению к представленной патогенной микрофлоре.

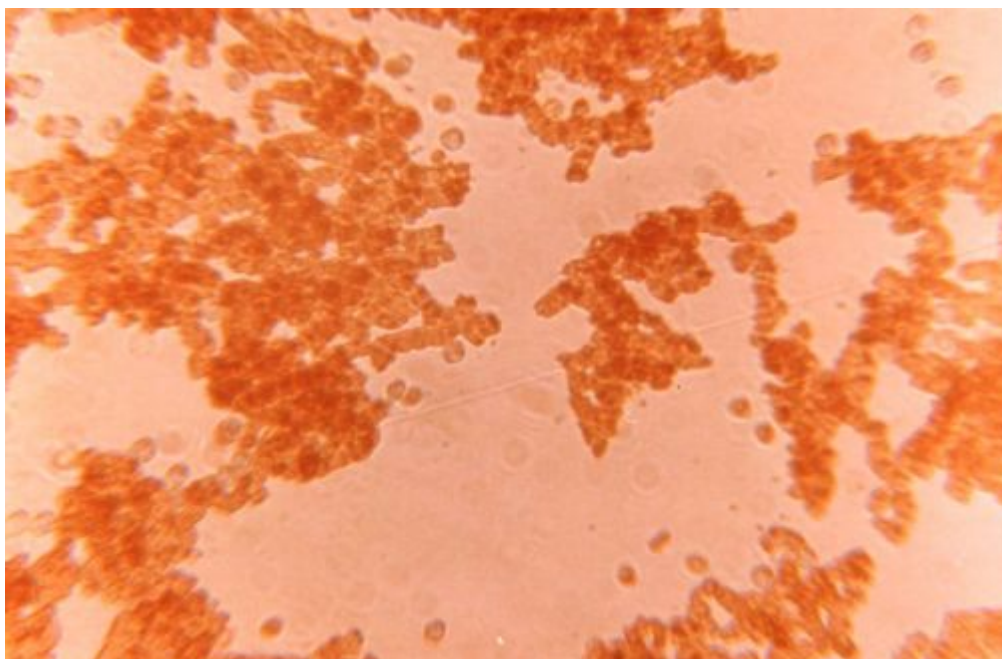


Рис. 2. Исходное состояние эритроцитов (выраженный сладж-синдром) гепаринизированной крови больного К. с токсемией (ув. х 200)

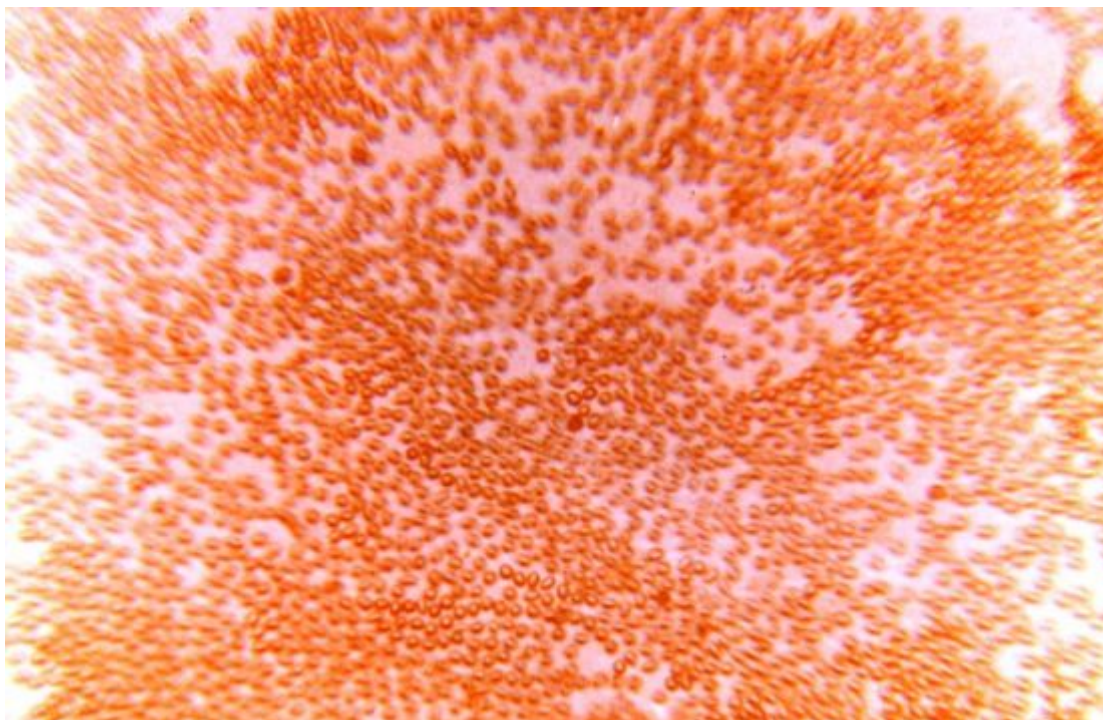


Рис. 3. Состояние эритроцитов (устранение сладж-синдрома) гепаринизированной крови больного К. с токсемией после обработки наночастицами магнетита *in vitro* (ув. x 200)

Таблица 2.

Минимально-подавляющая концентрация антибиотиков в отношении бактерий (мкг/мл), до и после воздействия МУС-Б ($M \pm m$; $n=20$)

Антибиотик	<i>S. aureus</i> µg/ml		<i>P. aeruginosa</i> µg/ml	
	Контроль	МУС-Б	Контроль	МУС-Б
<i>Carbenicillinum</i>	9,0±0,6	3,0±0,4 P<0,001	≥100	60,0±10,5 P<0,05
<i>Gentamicinum</i>	5,0±0,8	2,0±0,9 P<0,05	12,0±1,2	4,0±1,3 P<0,05
<i>Riphampicinum</i>	9,0±1,3	3,0±0,7 P<0,001	14,0±1,4	5,0±1,5 P<0,001
<i>Ofloxacinum</i>	5,0±1,4	2,0±0,8 P>0,05	5,0±1,4	3,0±1,1 P>0,05

Примечание: P – достоверность различий в сравнении с контролем.

В тоже время, наночастицы МУС-Б не вызывают изменений биологических свойств нормофлоры за исключением кратковременного незначительного ингибирования ростовых качеств.

Селективный бактериостатический и антигрибковый эффекты, коррекция иммунологических расстройств (повышение фагоцитарной активности лейкоцитов и индекса завершенности фагоцитоза, устранения дисбаланса иммунорегуляторных клеток) дополняют перечень биологического действия наночастиц магнитоуправляемого сорбента.

Принцип магнитофереза позволяет наночастицам магнитоуправляемого сорбента эффективно восстанавливать показатели белковых (рис. 4) и липидных фракций крови, улучшать альбумино-глобулиновый коэффициент, величину СОЭ, уровень продуктов перекисного окисления липидов, регулировать количество гормонов, циркулирующих иммунных комплексов и лимфоцитотоксических аутоантител.

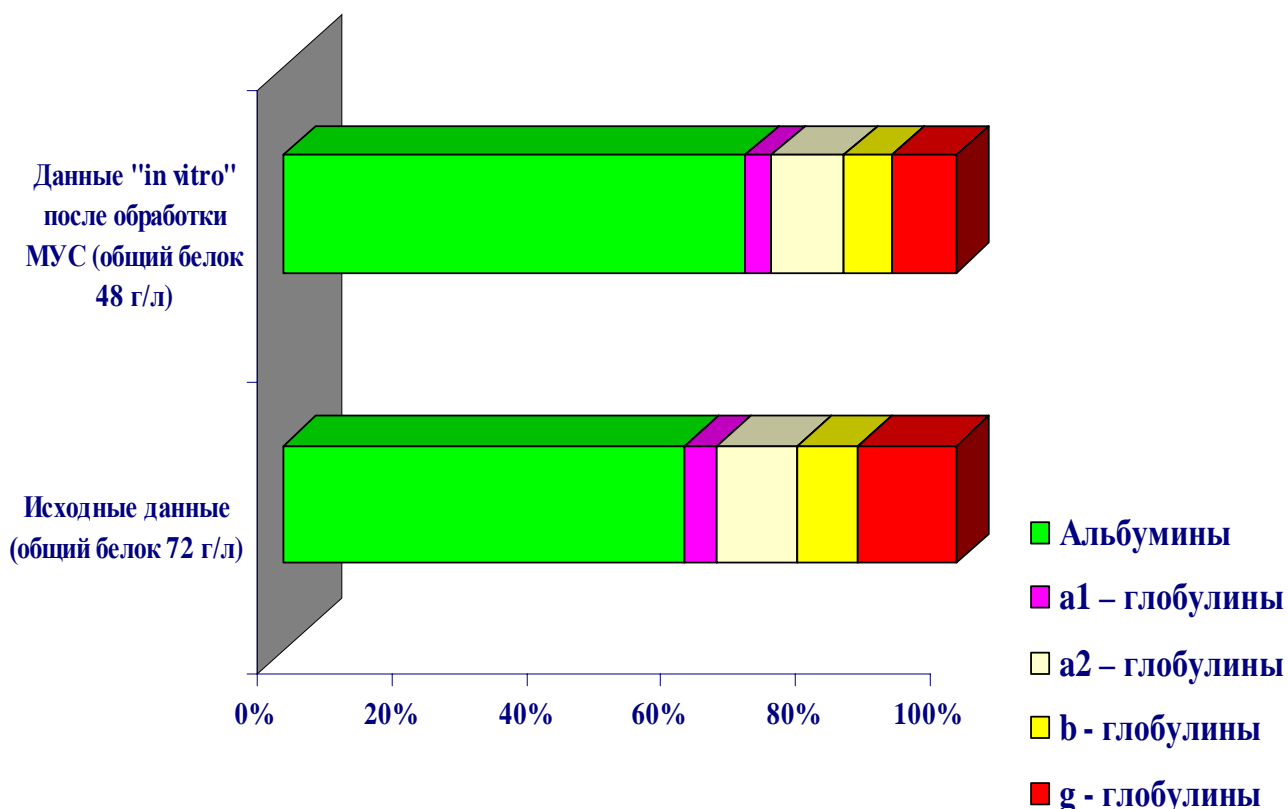


Рис. 4. Эффект селективной сорбции белковых фракций крови наночастицами магнетита (МУС-Б)

Предложенный метод использования наночастиц МУС-Б технически прост и надежен в обслуживании. Отсутствие побочных эффектов (гемических, гемодинамических, электролитных, гормональных, белковых, липидных, иммунологических) создают реальные предпосылки для его использования в интенсивной терапии различного рода больных с клиникой синдрома эндогенной интоксикации. Метод может применяться в тех случаях, при которых использование других методов искусственной детоксикации противопоказано (анемия, гипопропротеинемия, коагулопатия, тромбоцитопения) [8].

Вторым препаратом нанотехнологии является пероральная его форма - «Микромаг-Б». Препарат зарегистрирован МЗ Украины в 1999 году, как биологически-активная добавка (регр. №5.08.07/1165 от 14.04.99г). Основа лечебного действия препарата - влияние процесса адсорбции и постоянного магнитного поля, которое окружает коллоидную частицу магнетита, на клеточные и субклеточные структуры. Точка приложения - поверхностные белки мембран клеток. Коллоидные частицы магнетита изменяют состав белковых молекул, тем самым влияют на транспорт веществ в клетку [9].

«Микромаг-Б» - уникальное средство неспецифической модуляции обменных процессов. Препарат вызывает повышение адаптационно-приспособительных потенциальных механизмов и возможностей органелл клеток, ускоряет репаративные процессы на уровне мембран и макромолекул.

В 2002 году автором впервые предпринята попытка систематизировать результаты исследований влияния препаратов нанотехнологии на механизмы клеточной регуляции. Достоверно установлено, что представленные наночастицы магнетита выступают в роли модулирующего фактора метаболических процессов в лейкоцитах крови здоровых и больных людей. Они интенсивно модулируют активность ферментного звена антиоксидантной системы в эритроцитах здоровых и больных людей.

Таким образом, уже сейчас можно говорить о том, что наметившийся положительный прогресс в динамике изучения влияния препаратов нанотехнологии на клеточный метаболизм, позволит в скором будущем найти ключ к пониманию механизмов клеточного апоптоза, причин развития старости и танатогенеза, приоткрыть тайны долголетия.

В заключении хотелось бы отметить, что несмотря на оптимистические перспективы практического применения продуктов нанотехнологии во многих странах мира еще не сформирован целостный системный подход к решениям проблем нанотехнологий. По данным зарубежных авторов на сегодняшний день существуют ряд нанопроектов, воплощение которых в медицину, в конечном итоге, даст результат. Пока что исследования в этой области доступны только крупным зарубежным компаниям, т.к. такие опыты нуждаются в значительном финансировании. Тем не менее, корпорации не жалеют на это денег, выделяя с каждым годом все больший бюджет на подобные исследования [10]. Бесспорно, перспективы этой области науки говорят о многом.

Литература:

1. Phoenix, C., Drexler, E., "Safe exponential manufacturing", *Nanotechnology* 15(8):869-872 (Aug 2004). www.iop.org/EJ/abstract/
2. Lem St. Tajemnica chicskiego pokoju. – Krasow, 1996 – 98 p.
3. <http://www.homestead.com/nanotechind/medical.html>
4. Белоусов А.Н. Лечебно-профилактический продукт “Micromage-B”: Госпатент №30538А UA А 23L 1/304/ Белоусов А.Н. (Украина). - Заявл. 25.05.98. Оpubл. 15.11.00. Бюл. № 6-11. – 3 с.
5. Белоусов А.Н. Сорбент для экстракорпоральной детоксикации биологических жидкостей: Госпатент №24322А UA А61N2/00/ (Украина). - Заявл. 19.06.97; Оpubл. 17.07.98. Бюл. №7. - 4 с.
6. Белоусов А.Н. Способ получения магнитной жидкости для транспорта и удержания лекарств в организме: Госпатент №14817А UA

А61N2/00/ (Украина). - Заявл. 21.06.96; Оpubл. 18.02.97. Бюл. №2. - 3 с.

7. Белоусов А.Н. Способ экстракорпоральной детоксикации биологических жидкостей: Госпатент №24183А UA А61N2/00/ (Украина). - Заявл. 19.06.97; Оpubл. 17.07.98. Бюл. №7. - 3 с.
8. Белоусов А.Н. Экстракорпоральная гемокоррекция с использованием магнитоуправляемого сорбента в интенсивной терапии синдрома интоксикации у больных с патологией органов гепатопанкреато-дуоденальной зоны: Автореф. дис... д. мед. наук: 14.01.30 / Днепропетровская государственная медицинская академия – Днепропетровск, 2004. - 40 с.
9. Белоусов А.Н. Влияние магнетита - препарата нанотехнологии на клеточный метаболизм // Вестник проблем биологии и медицины, Полтава, 2003. - №7.- С. 36-37.
10. <http://www.nanoathome.org/>

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ МАГНИТОУПРАВЛЯЕМОГО СОБЕНТА (МУС-Б) НА ГЕМОЛИЗ ЭРИТРОЦИТОВ

Белоусов А.Н. , Белоусова Е.Ю. *

Лаборатория прикладных нанотехнологий Белоусова А.Н.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Городская студенческая больница г. Харьков*

61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58,

Моб.тел.: (+38050) 915-18-89, web site: www.nanolab.com.ua ,

e-mail: an.belousov2012@yandex.ru

Актуальность: Метаболическая реставрация, продление нормального функционирования клеток, как внутри, так и вне организма – основная задача медико-биологического направления XXI века. С решением поставленной задачи человечество вплотную приблизится к тайнам долголетия, лечения ранее неизлечимых заболеваний, сделает значимый шаг вперед в области микробиологии, трансплантологии, выращивании и хранении клеток. Станет ли возможным в ближайшее будущее целенаправленно управлять клеточным метаболизмом, лечить ранее неизлечимые заболевания и т.д.? Какими для этого должны быть инструменты и методы? На все эти вопросы может дать ответ современное направление науки - нанотехнология. Нанотехнология – настоящий прорыв в науке XXI века, да и в жизни вообще. Устранение отрицательного влияния деятельности человека на окружающую среду, защита озонового слоя, производство любой ткани, любого вида топлива, физическое бессмертие организма – вот лишь краткий список того, что принесет в нашу жизнь эта область науки [7, 10].

Американский Национальный институт здоровья (НИН) включил наномедицину в пятерку самых приоритетных областей развития медицины в XXI веке [11, 12]. Ученые из Национального института рака США считают, что нанотехнология поможет лечить рак в его самых ранних стадиях [9].

В Украине первые препараты медицинской нанотехнологии синтезированы и запатентованы в 1998 году [13]. Это такие препараты как интракорпоральный биокорректор "ИКББ", магнитоуправляемый сорбент (МУС-Б) и «Микромаг-Б» [1-3].

Основу препаратов составляют наночастицы магнетита (Fe_3O_4) размером от 6 до 12 нм. Наличие адсорбционного слоя обеспечивает наночастицам магнетита высокую сорбционную активность. Суммарная площадь их сорбционной поверхности составляет от 800 до 1200 $\text{м}^2/\text{г}$, а напряженность магнитного поля, которое индуцируется каждой частицей - 300-400 кА/м.

Основная цель работы – экстракорпорально уменьшить гемолиз эритроцитов с помощью наночастиц магнитоуправляемого сорбента (МУС-Б).

Для выполнения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- определить зависимость между временем появления гемолиза и кратностью обработки крови МУС-Б;
- исследовать активность транспортных аденозинтрифосфатаз эритроцитов: Na, K - АТФазы и Ca, Mg – АТФазы;
- найти оптимальную кратность экстракорпоральной обработки крови наночастицами магнитоуправляемого сорбента (МУС-Б).

Материалы и методы:

Материал: коллоидный раствор магнитоуправляемого сорбента (МУС-Б). Основа МУС-Б - наночастицы магнетита (Fe_3O_4). Размер частиц - 6-12 нм; суммарная площадь сорбционной поверхности $S_{\text{п}} = 800-1000 \text{ м}^2/\text{г}$; намагниченность насыщения $I_s = 2,15 \text{ кА/м}$; объемная концентрация $q = 0,00448$; вязкость $\eta = 1,0112 \text{ сСт}$.

Объект исследования: эритроциты венозной крови человека.

Все исследования проводились *in vitro*. Изучено состояние эритроцитов венозной крови у 20 практически здоровых добровольцев. Возраст обследованных составил от 24 до 40 лет. Исследования включали 3 этапа: I этап - ис-

ходное состояние эритроцитов; II - после обработки наночастицами МУС-Б; III – состояние эритроцитов на 21-е сутки наблюдения.

Методы исследования: У обследуемого из периферической вены в пробирки осуществлялся забор венозной крови объемом 3 мл. С целью предупреждения свертывания крови вводился лимоннокислый натрий. Первая пробирка была контрольной. Во вторую пробирку однократно вводился МУС-Б в количестве 1,5 мл с последующим выделением его с помощью постоянного магнитного поля напряженностью 200 кА/м. В третьей пробирке - кровь, которая двукратно была обработана МУС-Б. В четвертой – трехкратно. Взвесь клеток крови после выполнения биохимического исследования хранилась в холодильной камере при температуре +1°C. На 14-е сутки визуально регистрировались признаки гемолиза. На I и II этапах изучалась активность транспортных аденозинтрифосфатаз эритроцитов: Na, K - АТФазы и Ca, Mg - АТФазы по общепринятой методике биохимического анализа [5].

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась параметрическим методом вариационной статистики по t-критерию Стьюдента. Обработка полученных данных осуществлялась при помощи программного обеспечения Excel.

Результаты и их обсуждение:

В результате исследования установлено, что в контрольной и пробирках, где кровь была обработана наночастицами МУС-Б, на 1-е сутки наблюдения видимых признаков гемолиза не отмечено (рис. 1).

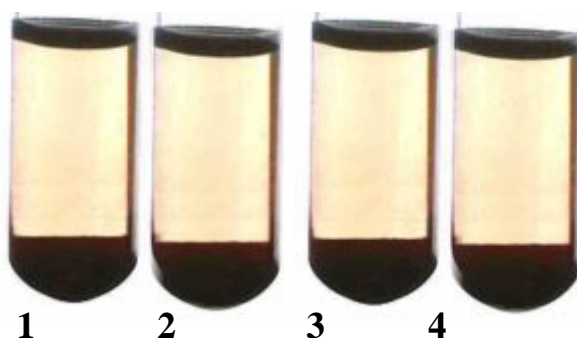


Рис. 1. Визуальная картина состояния крови на 1-е сутки наблюдения. Примечания: 1 – контроль; 2 – после однократной обработки МУС-Б;

3- после двукратной обработки МУС-Б; 4- после трехкратной обработки МУС-Б.

Однако на 21-е сутки в контрольной и пробирке, где кровь трехкратно была обработана наночастицами МУС-Б, отмечались признаки гемолиза.

Напротив, в пробирках, где кровь один и два раза была обработана наночастицами МУС-Б, гемолиз практически не наблюдался (рис.2).

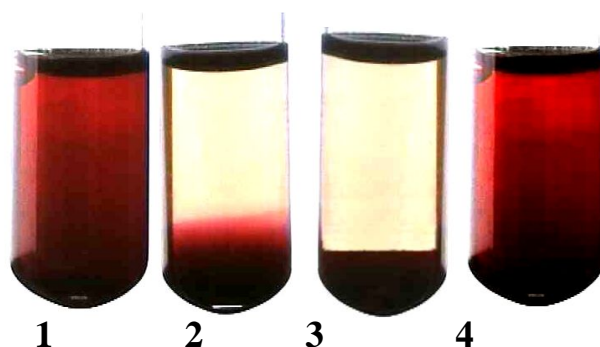


Рис. 2. Визуальная картина состояния эритроцитов на 21 сутки наблюдения. Примечания: 1 – контроль; 2 – после однократной обработки МУС-Б; 3- после двукратной обработки МУС-Б; 4- после трехкратной обработки МУС-Б.

Результаты исследований активности аденозинтрифосфатаз представлены в таблице 1.

Так, данные таблицы свидетельствуют, что однократная обработка крови МУС-Б достоверно уменьшает (в сравнении с контролем) активность Са, Mg – АТФазы эритроцитов - на $2,47 \pm 0,6$ ммоль/мг белка в мин ($p < 0,01$), двукратная - на $5,19 \pm 0,5$ ммоль/мг белка в мин ($p < 0,001$), трехкратная - на $6,01 \pm 0,5$ ммоль/мг белка в мин ($p < 0,001$).

Напротив, достоверных различий относительно изменений активности Na, K – АТФазы ни в одной из пробирок (в сравнении с контролем) не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, в результате исследований найдена оптимальная кратность экстракорпоральной обработки крови наночастицами МУС-Б, при которой существенно замедляется гемолиз. При этом минимальные значения активности Са, Mg – АТФазы эритроцитов составляют – $18,45 \pm 0,5$

ммоль/мг белка в мин. Последующее снижение активности Ca, Mg – АТФазы ведет к ускорению гемолиза эритроцитов.

Таблица 1

Результаты исследований активности аденозинтрифосфотаз до и после обработки эритроцитов наночастицами МУС-Б ($M \pm m$; $n=20$).

Аденозин-трифосфотазы	Контроль	Кратность обработки МУС-Б		
		Однократно	Двукратно	Трехкратно
Na, K – АТФазы, ммоль/мг белка в мин	6,34±0,5	6,11±0,6*	5,89±0,7*	5,93±0,4*
Ca, Mg – АТФазы, ммоль/мг белка в мин	23,64±0,6	21,17±0,7**	18,45±0,5***	17,63±0,3***

Примечания: * - $p > 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Заключение:

В данной работе впервые, в сравнении с контролем, представлены показатели, характеризующие зависимость времени появления гемолиза от кратности обработки крови наночастицами МУС-Б.

Установлено, что экстракорпоральная обработка крови наночастицами МУС-Б достоверно снижает активность Ca, Mg – АТФазы эритроцитов.

Проведенные исследования стали свидетельством того, что в настоящее время с помощью наночастиц МУС-Б становится возможным не только значительно уменьшить гемолиз, тем самым продлить время хранения крови, оказывать влияние на активность аденозинтрифосфотаз эритроцитов, регулировать трансмембранный обмен, но и экстракорпорально влиять на клеточный апоптоз.

Выводы:

1. Найдена оптимальная кратность (1-2 раза) обработки крови наночастицами МУС-Б, при которой отмечается угнетение гемолиза.
2. Установлено, что активность Са, Mg – АТФазы эритроцитов уменьшается с возрастанием кратности обработки крови наночастицами МУС-Б.
3. Активность Na, K – АТФазы эритроцитов при экстракорпоральной обработке крови наночастицами МУС-Б не изменяется ($p > 0,05$).
4. Найден минимальный показатель активности Са, Mg – АТФазы - $6,01 \pm 1,2$ ммоль/мг белка в мин., при котором время появления гемолиза практически не отличается от контроля.

Литература:

1. Белоусов А.Н. Лечебно-профилактический продукт "Micromage-B": Госпатент №30538А UA А 23L 1/304/ (Украина). - Заявл. 25.05.98. Оpubл. 15.11.00. Бюл. № 6-11. – 3 с.
2. Белоусов А.Н. Сорбент для экстракорпоральной детоксикации биологических жидкостей: Госпатент №24322А UA А61N2/00/ (Украина). - Заявл. 19.06.97; Оpubл. 17.07.98. Бюл. №7. - 4 с.
3. Белоусов А.Н. Способ получения магнитной жидкости для транспорта и удержания лекарств в организме: Госпатент №14817А UA А61N2/00/ (Украина). - Заявл. 21.06.96; Оpubл. 18.02.97. Бюл. №2. - 3 с.
4. Белоусов А.Н. Влияние магнетита – препарата нанотехнологии на клеточный метаболизм. // Вісник проблем біології і медицини, Полтава, 2004. - №2. – С. 34-37.
5. Северина С.Е. Транспортные аденозинтрифосфотазы. В кн.: Современные методы исследования. Изд-во МГУ, 1977, 194 с.
6. Bradbury R.J., "Protein Based Assembly of Nanoscale Parts", <http://www.aeiveos.com/~bradbury/Papers/PBAoNP.html>
7. Chasis J.A., Mohandas N. J. Cell Biol., 1986, v.103, 343 p.

8. Lem St. Tajemnica chicskiego pokoju. – Kracow, 1996 – 98 p.
9. Ling E., Sapirstein V. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1984, v. 120, p. 291-298.
10. Phoenix, C., Drexler, E., "Safe exponential manufacturing", Nanotechnology 15(8):869-872 (Aug 2004). <http://www.iop.org/EJ/abstract/>
11. <http://mignews.com>
12. <http://www.nestor.minsk.by/kg>
13. <http://www.homestead.com/nanotechind/medical.html>
14. <http://www.nanolab.com.ua>

ВІД НАНОРОЗМІРНИХ РЕЧОВИН ДО ІННОВАЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Білоус С.Б., Калинюк Т.Г., Гудзь Н.І.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

79010 м. Львів, вул. Пекарська, 75

тел. (032) 276-85-84, e-mail: bilous.os@gmail.com

З активним розвитком нанотехнологій і впровадженням їх результатів у практику, науковці у різних країнах займаються розробкою нових матеріалів у формі наночастинок. Характеризуючи стан досліджень в Україні, можна стверджувати, що вітчизняними науковцями активно створюються наноматеріали для медицини, так звані «біоматеріали», які мають різну структуру: мікророзмірні гранули, що мають нанопори; наночастинки у пористих водорозчинних неорганічних або органічних гранулах; колоїдні розчини тощо. Однак, якщо в інших галузях вже спостерігається перехід від фундаментальної науки до комерційного продукту, то в медицині та фармації зроблені лише перші кроки створення інноваційних лікарських засобів з нанорозмірними діючими речовинами.

На кафедрі технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького проводяться дослідження з фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів з наночастинками срібла у формі гелю, мазі та крему; супозиторіїв на гідрофільних та гідрофобних основах та присипки для лікування дерматологічних та косметичних захворювань шкіри. Діюча речовина, розроблена в лабораторії „Електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини” Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона та Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, являє собою наночастинки срібла у нанопористих водорозчинних гранулах натрію хлориду. Встановлено оптимальний метод введення наноконпозиції до складу лікарських форм, вивчено антимікро-

бні властивості виготовлених засобів, проводиться дослідження їх стабільності в процесі зберігання.

Створення інноваційного лікарського засобу є міждисциплінарним процесом, який вимагає співпраці науковців різного напрямку. Тому на даному етапі важливим є дослідження біосумісності або біоінертності та біоактивності наночастинок в організмі, тобто час дослідження як самих нанорозмірних речовин, їх стандартизація, а також паралельно дослідження активності наночастинок у лікарських формах, оскільки допоміжні речовини можуть суттєво змінювати їх дію або впливати на біодоступність. Можливо, в процесі дослідження буде встановлено, що не всі фундаментальні розробки можуть стати інноваційними пропозиціями, але вони дуже необхідні для розвитку наступних досліджень. Цей період досліджень є важливим як для науки, так і для бізнесових структур, для яких комерціалізація інноваційних пропозицій – це перш за все великий ризик.

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ НАНОТЕХНОЛОГІЙ В ФАРМАЦІЇ

Білошицька І. В., Тихонов О. І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

61128, м. Харків, вул. Блюхера, 4,

кафедра аптечної технології ліків ім. Д.П. Сала,

тел./факс (057) 67-91-84, e-mail: atl@ukrfa.kharkov.ua

Вперше термін «нанотехнологія» почав використовувати Норіо Танігучі, інженер з Токійського університету, в 1974 році в статті, що присвячувалась обробці матеріалів. В наш час нанотехнології стали однією із областей науки, яка інтенсивно розвивається в різних галузях, в т. ч. і в медицині та фармації.

Невід'ємною задачею сучасної фармакології та фармації стала інтеграція знань з метою пошуку, аналізу, розробки перспективних молекул для лікування різноманітних захворювань людини.

В перспективі важливе місце на фармацевтичному ринку займуть лікарські засоби, що розробляються за допомогою нанотехнологій. В першу чергу це дозволить змінити структуру, тобто конфігурацію молекул з метою оптимізації їх фармакодинамічних та фармакокінетичних властивостей.

Таким чином можна досягти підвищення специфічної активності, зниження токсичності, збільшення біодоступності лікарських засобів, що дає змогу знизити дозу.

Вказані технології допоможуть оптимізувати шляхи введення окремих лікарських засобів в організм.

Очікується, що використання нанотехнологій в області фармації буде сприяти появі недорогих та оперативних методів діагностики захворювань на ранньому етапі, нових способів розробки та вживання лікарських препаратів та ін.

Вчені вважають, що в найближчий час, нанотехнології будуть займати провідне місце в медицині та фармації.

ПЕРСПЕКТИВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИПОСОМ

Бойко Н.Н., Зайцев А.И.

Национальный фармацевтический университет, кафедра процессов и аппаратов химико-фармацевтических производств, г. Харьков, Украина
61120, ул. Невского, 18, тел. (057) 771 82 52,
e-mail: Boykoniknik@gmail.com

Одно из перспективных направлений развития нанотехнологий в фармации, медицине, сельском хозяйстве и других отраслях это применение липосом в качестве пролонгаторов выделения веществ и направленной доставки биологически активных веществ (БАВ) например антибиотиков, противораковых веществ, ферментов и даже молекул ДНК или РНК в клетки организма. К преимуществам использования липосом как лекарственной формы можно отнести снижение общей токсичности биологически активных веществ и возможность их доставки к тканям мишеням с помощью специальных приемов (введение в состав мембраны антиген молекул для тканей мишеней и т.д.). К основным недостаткам относится инактивация липосом клетками иммунной системы и их тропность к органам ретикулярной системы, но самый главный недостаток липосом это сложность технологии их получения, что соответственно отражается на их цене.

Для получения липосом используют ряд способов: диспергацию тонкой пленки фосфолипидов (ФЛ) ультразвуком, экструзию крупноразмерных липосом через субмикронные мембраны и, например метод коацервации фосфолипидов в везикулы при добавлении воды к их раствору в органическом растворителе. На наш взгляд перспективным является способ объединения ультразвуковой диспергации с методом коацервации. При этом образующиеся коацерватные везикулы будут диспергироваться до еще более мелких размеров. Другим перспективным способом получения липосом может быть использование для этого трехфазной системы (ФЛ-Жидкость-Газ).

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЮМОСИЛИКАТНЫХ НАНОТРУБОК

Бричка С.Я., Котел Л.Ю., Бричка А.В.

Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины, г. Киев, Украина
03164, г. Киев, ул. Генерала Наумова, 17
тел. (044) 422-96-91, e-mail: kotyol@ukr.net

Алюмосиликатный глинистый минерал галлоизит впервые был описан в 1826 году. Слоистая структура минерала состоит из двух сеток – кремнекислородной тетраэдрической и алюмогидроксилкислородной октаэдрической, связанных в единый слой. Между слоями твердого кристаллического тела внедрена вода. Идентифицируют гидратированный галлоизит по рефлексу $d_{001} = 10,1 \text{ \AA}$ в рентгеновском дифракционном спектре, который получил название галлоизит-(10 \AA). При необратимой дегидратации алюмосиликата формируется минерал галлоизит-(7 \AA) с величиной $d_{001}=7.14 \text{ \AA}$. Минерал галлоизит состоит преимущественно из частиц трубчатой структуры и является сырьем для получения природных алюмосиликатных галлоизитных нанотрубок (ГНТ). Химическая формула трубчатого галлоизита – $\text{Al}_2[\text{Si}_2\text{O}_5](\text{OH})_4\text{C}_n\text{H}_2\text{O}$, где $n=0-2$, на поверхности трубок присутствуют силосановые, силанольные и алюминольные функциональные группы. Удельная поверхность алюмосиликатных нанотрубок составляет 50-60 $\text{m}^2/\text{г}$, редко достигает 100 $\text{m}^2/\text{г}$ и более. ГНТ являются многослойными, относятся к мезопористым материалам.

Биосовместимость галлоизитных нанотрубок и способность не подвергаться биodeградации дает возможность использовать их в медицине, ветеринарии, фармации, косметологии и агрохимии. Биосовместимость ГНТ была продемонстрирована при использовании их в качестве субстрата для быстрого размножения стволовых клеток. Галлоизитные нанотрубки успешно используют в качестве нанотубулярных систем доставки лекарственных препаратов к больным органам живых организмов. Лекарственные препараты

наносят на гетерогенные носители с целью контроля скорости их выделения в организм и защиты от ферментной деградации. Формирование таблеток из порошков алюмосиликатных нанотрубок происходит в 84% случаев, этого достаточно для изготовления лекарств. Также алюмосиликатные нанотрубки использовали для создания энзимных мультислойных биореакторов. С помощью алюмосиликатных нанотубуленов успешно извлекали из воды противовоспалительный препарат – 5-аминосалициловую кислоту. Полости алюмосиликатных нанотрубок использовали для загрузки, хранения и контролируемого выделения лекарственных и биоцидных препаратов. Инкапсулировали стенокардические, кортикостероидные и противогипертонические лекарства. В настоящее время исследователи сосредоточили внимание на процессах инкапсулирования алюмосиликатных нанотрубок и создании систем доставки биологически активных веществ. Кроме того, алюмосиликатные нанотрубки использовали в качестве темплата для синтеза полимерных нанотрубок и нановолокон из полистирола и полиакрилонитрила, а упорядоченные массивы синтезированных полимерных нанотрубок можно было использовать в фильтрах, клеточных перегородках, материалах для перевязки и медицинских протезах.

Таким образом, алюмосиликатные нанотрубки являются перспективным материалом для изучения и использования в медицине и смежных науках.

Литература

Бричка С.Я. Природные алюмосиликатные нанотрубки: структура и свойства // Наноструктурное материаловедение. - 2009. - № 2. - С. 40-53.

ОЦІНКА ДОБРОЯКІСНОСТІ ТРАВИ ЩУЧНИКА ДЕРНИСТОГО

Бурлака І.С., Кисличенко В.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

61002, м. Харків, вул Пушкінська, 53

Тел./факс (057) 67-93-63, e-mail: cnc@ukrfa.kharkov.ua

У наш час препарати на основі лікарських рослин губляться серед величезної кількості синтетичних лікарських препаратів, а багато хворих не вірять в їх ефект або ж вважають таке лікування застарілим. Проте деякі наукові відкриття свідчать, що окремі активні речовини, що знаходяться в лікарських рослинах, впливають на організм значно ефективніше, ніж ті, що були отримані шляхом синтезу. Так відбувається через те, що вони потрапляють до організму не в чистому вигляді, а з комплексом складових, які входять до структури рослинної клітини та можуть відігравати роль «транспортних» елементів, тобто сприяти прискоренню та повноті асиміляції активних речовин. Саме через це препарати на основі лікарських рослин і набувають на сьогодні своєї актуальності, а при їх виготовленні можуть застосовуватися нанотехнології. Рослина, яка привернула нашу увагу - щучник дернистий (*Deschampsia caespitosa* (L.) Roth.) родини злакові, яка використовується офіційною, народною медициною та широко застосовується в народному господарстві. Метою нашої роботи було вивчення доброякісності трави щучника дернистого, що є складовою характеристикою при визначенні якості і стандартизації рослинної сировини. Для досягнення поставленої мети необхідно було: визначити чистоту сировини, втрату в масі при висушуванні сировини, вміст золи загальної, вміст екстрактивних речовин, а також кількісний вміст діючих речовин. Втрата у масі при висушуванні трави щучника дернистого повинна бути не більше 12 %, зола загальна – не більше 8,5 %, зола, нерозчинна у 10 % розчині хлоридної кислоти – не більше 6,5 %, вміст речовин, що екстрагуються: водою -12,45 %, 40 % спиртом етиловим – 14,63 %, 70 % спиртом етиловим – 10,60 %, 96 % спиртом етиловим – 6,36 %. Таким чином, визначені показники будуть використані при стандартизації сировини і оптимізації процесу вибору лікарської форми.

ФЕРИТОВІ НАНОЧАСТИНКИ – НАНОНАПОВНЮВАЧИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ З МАГНІТНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Ведерникова І.О., Левітін Є.Я., Коваль А.О.

Національний фармацевтичний університет, м.Харків, Україна
61002, м. Харків, вул Пушкінська, 53,
тел. (057)679207, e-mail: irina.vedernicova@rambler.ru

На сьогоднішній день однією з галузей знань, що швидко розвиваються є нанотехнології [10, 12, 13]. Вони відкривають шляхи до створення нових продуктів, які відрізняються абсолютно новими властивостями і призначеннями.

Одним з напрямків розвитку нанотехнологій у фармації є використання наночастинок магнітного матеріалу для створення фармацевтичних препаратів з магнітокерованими властивостями [9, 11]. Використання таких “розумних”, магнітокерованих ліків суттєво збільшує ефективність та безпечність лікування, має суттєву перевагу перед традиційними методами лікування, так як можлива цілеспрямована доставка ліків до «органу-мішені», що призводить до зменшення лікувальної дози та токсичності, збільшення тривалості ефекту дії лікарських субстанцій.

Розробкою та виробництвом магнітних мікро- та наночасток у складі лікарських препаратів займаються американські та деякі європейські фірми Bangs Laboratories, Polysciences Inc. Magforce Nanotechnologies AG [14].

Використання для цих цілей феритів (солей феритної кислоти $\text{Fe}_2\text{O}_4^{2-}$) різного складу з розміром часток декілька нанометрів дозволяє одержувати магнітокеровані лікарські препарати [9, 11, 13].

Серед феритів найбільш вивченим є магнетит (FeFe_2O_4), який досить часто використовують як магнітний наповнювач у лікарських засобах. Введення до складу фериту катіонів інших металів призводить до утворення часток з новими властивостями. У складі магнітокерованих лікарських засобів мож-

ливо використання феритів різного складу, а також їх сумішей. Властивості такого засобу будуть пов'язані з магнітними параметрами, розміром та структурою наночастинок феритів. При створенні магнітокерованих фармацевтичних препаратів для внутрішнього застосування важливо прогнозувати поведінку магнітних наночастинок в умовах агресивного кислотного середовища шлунково-кишкового тракту.

Метою роботи було встановити яким чином впливає структура та розмір феритових частинок на їх розчинність в умовах кислого середовища.

Матеріали та методи. У залежності від структури кристалічної ґратки розрізняють ферити класу ферошпинелі та гексагональні ферити [1]. Клас шпинелей представлений досить широким спектром феритів, серед яких виділяють магнетит Fe_3O_4 , а інші ферити розглядають як продукт заміщення в його структурі катіонів ферума (II). До класу гексаферитів належить барій гексаферит $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$.

Тому, як об'єкт досліджень були обрані ферити різної структури та різного розміру частинок – ферошпинелі (магнетит Fe_3O_4 , купрум (II) ферит CuFe_2O_4) та барій гексаферит $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$.

Синтез зразків обраних феритів проводили методом хімічного співосадження з солями відповідних металів у лужному середовищі [2, 5, 6].

Визначення розміру частинок синтезованих феритів проводили за допомогою скануючого електронного мікроскопа JSM-820 (JEOL) з можливістю збільшення до 150000 разів. Одержані зображення у планарній геометрії при падінні електронного пучка вздовж гексагональної осі і перпендикулярно до неї оброблялися за допомогою програми AutoCAD 2004 та MathCAD 2001. На підставі одержаних результатів було розраховано розподіл частинок за діаметром. Число частинок у виборці для визначення середніх значень було не менш ніж 500.

Кінетику розчинення зразків феритів досліджували в умовах модельного медико – біологічного експерименту відповідно до статті 2.9.3. ДФУ [3]:

температури (37°C), рН травних соків, кількості та часу перебування травних соків у певному відділі шлунково – кишкового тракту [8] (таблиця 1).

Таблиця 1

Умови відділів шлунково-кишкового тракту

Відділ шлунково-кишкового тракту	рН травних соків	Тривалість перебування травних соків, годин	Кількість травних соків
шлунок	1,6 – 2,0	1	20 – 150
дванадцятипала кишка	4,5 – 5,1	0,5	30 – 70
тонкий кишечник	7,2 – 7,5	4	400
верхній відділ товстого кишечника	8,5 – 9,0	8	–

Розчинення проводили у приладі з лопаттю. Готували вихідні розчини з значенням рН=1,6 з використанням 0,2 М розчину хлоридної кислоти та 0,2М розчину натрій хлориду (згідно табл. 2.9.3.-5 та 2.9.3. – 6 ДФУ [13]). У вихідні розчини додавали наважки дослідних зразків феритів при повільному перемішуванні (100 об/хв). Через кожні 30 хвилин проводили відбір проб (10 мл) та додавали такий самий об'єм вихідного розчину в дослідний розчин. Визначення концентрацій іонів у дослідному розчині проводили методом атомно-абсорбційної спектроскопії (спектрофотомітр “Сатурн”) з атомізацією в повітряно-ацетиленовому полум'ї [7] за наступних умов: тиск 0,2 МПа, температура полум'я – 2250°C (табл. 2).

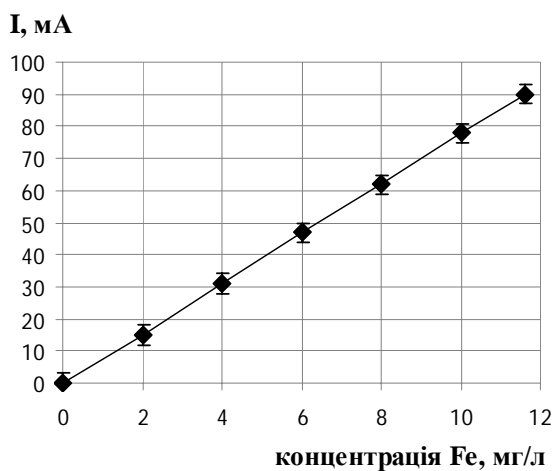
Таблиця 2

Умови визначення концентрацій катіонів методом атомно-абсорбційної спектроскопії

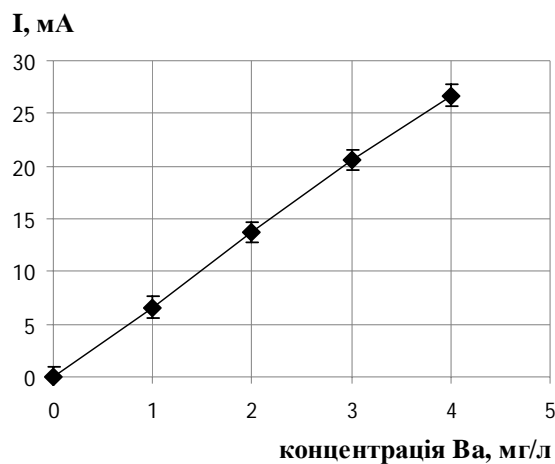
Елемент	Тип лампи	Довжина хвилі, нм	Розмір щіли монохроматору, мм	Ток лампи, мА
Купрум	ЛСП-Cu	324,8	0,1	20
Ферум	ЛСП-Fe	248,3	0,1	15
Барій	-	553	0,1	-

Концентрації іонів дослідних зразків феритів визначали за методом градуального графіка (рис. 1). Графіки будували в інтервалі вимірюваних

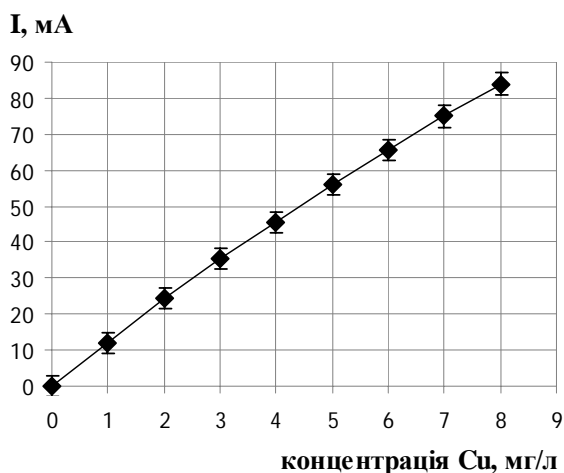
концентрацій елементів за допомогою стандартних проб розчинів солей металів Fe(III)/0,10 мг/см³ у 0,1М НСІ (ДСЗУ 022.19-96); Ва/0,10 мг/см³ у 0,1М НСІ (ДСЗУ 022.110-1-00); Купрум ГСО 7836-2000 МСО 0295:2002 (1г/дм³).



а



б



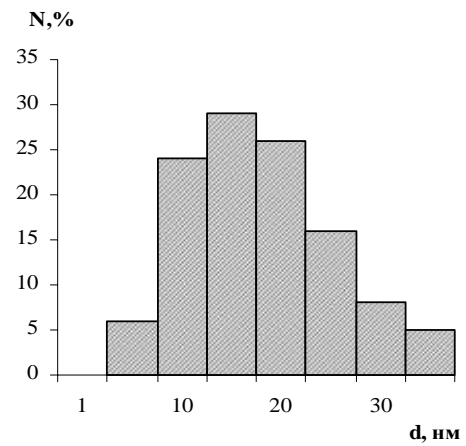
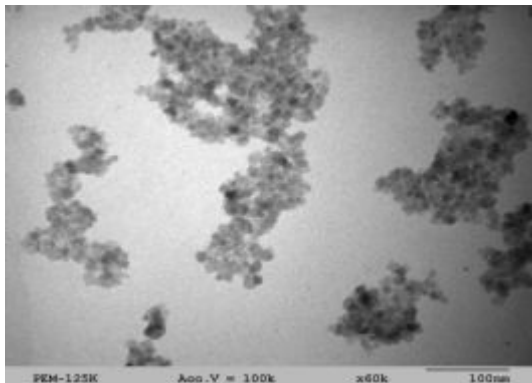
в

Рис.1. Градувальні графіки для визначення концентрації феруму (а),

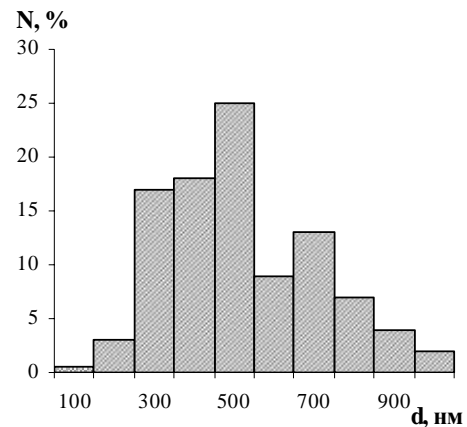
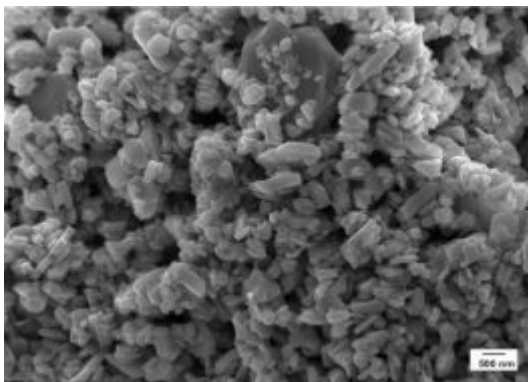
барію (б) та купруму (в) методом атомно-абсорбційної спектроскопії

Результати та їх обговорення. На рис. 2 наведено зображення дослідних зразків феритів. Встановлено, що структура зразка купрум (II) фериту має високий ступінь агрегації. Середній розмір агрегатів становить 3 – 5 мкм, та

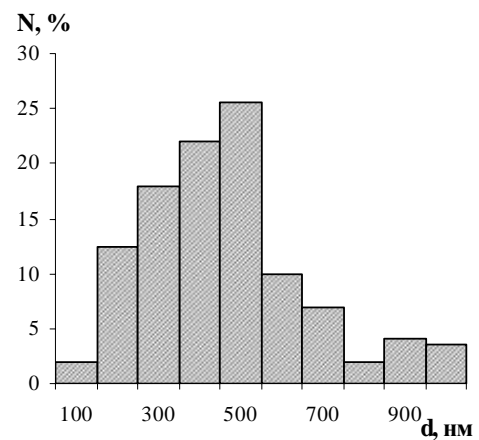
складається з більш дрібних зерен з розміром 300 – 500 нм. Спостерігається незначна ступінь дисперсності окремих зерен за розміром.



магнетит (Fe_3O_4)



барій гексаферит ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$)



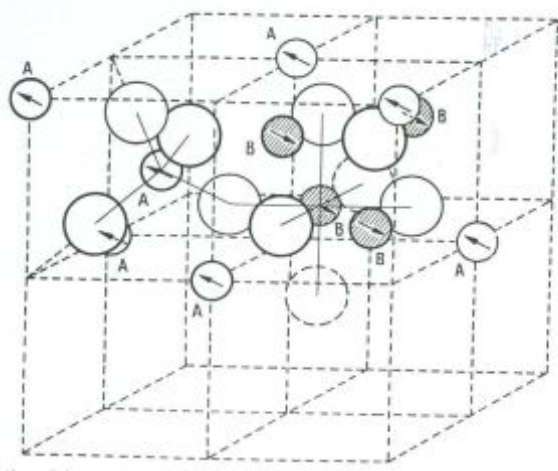
купрум (II) ферит (CuFe_2O_4)

Рис. 2. Електронні фотографії та нормовані функції розподілу частинок феритів за розміром

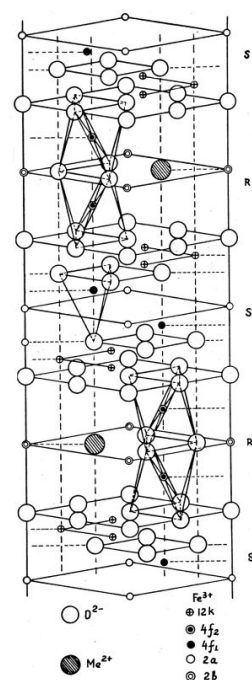
Після обробки електронних фотографій було визначено порядок розміру частинок магнетиту $d \sim 15$ нм та барій гексафериту $d \sim 470$ нм.

Попередньо було встановлено, що синтезовані частинки магнетиту та купрум (II) фериту належать до класу ферошпінелей [2, 6].

Назва “шпінельна структура” походить від назви мінералу $MgAl_2O_4$, який кристалізується в кубічній системі (рис.3.) [1]. Елементарна комірка системи має вісім молекул $MeFe_2O_4$. Відносно великі іони оксигену утворюють гранецентричну кубічну решітку. У такій щільноупакованій кубічній структурі є два види порожнин (місць): тетраедричні та октаедричні. 8 тетраедричних порожнин (А-вузли) та 16 октаедричних порожнин (В-вузли) зайняті іонами металів. У залежності від розподілу дво- і тривалентних іонів за підгратками розрізняють нормальну, зворотню і змішану шпінель.



шпінельна структура



гексагональна структура

Рис.3. Кристалічні структури феритів

За результатами рентгено-фазового аналізу було встановлено, що синтезовані частинки магнетиту та купрум (II) фериту утворюють структуру зворотної шпінелі. Ферум (II) та купрум (II) катіони займають В-вузли, а

іони Fe(III) розподілені між А- та В-вузлами. Уточнена формула таких частинок: $\text{Fe}^{3+}[\text{Fe}^{3+}\text{Fe}^{2+}]\text{O}_4^{2-}$ та $\text{Fe}^{3+}[\text{Fe}^{3+}\text{Cu}^{2+}]\text{O}_4^{2-}$.

Тип кристалічної ґратки синтезованих частинок барій гексафериту встановили рентгено-фазовим аналізом. Дослідження проводили на приладі ДРОН-2,0 з мідним монохроматичним випромінюванням. На рис. 4. наведена дифрактограма синтезованого дрібнодисперсного барій гексаферита. Аналіз дифрактограми указує на однофазність порошку $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ та належність кристалічної ґратки частинок відповідно до міжнародної системи ASTM до гексагональної сингонії $\text{P6}_3/\text{mmc}$ [1].

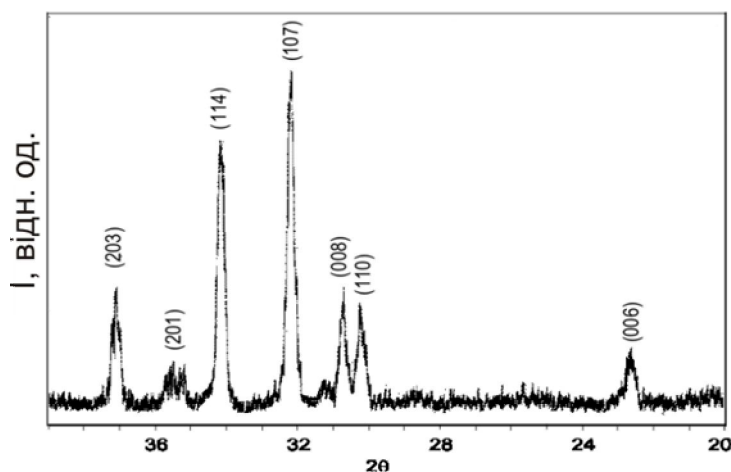


Рис. 4. Дифрактограма синтезованого $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$

Просторове зображення елементарної комірки гексагонального фериту, яка складається з двох молекулярних одиниць $\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$, надано на рис. 3. [1]. Кожна молекула по відношенню до прилеглої нижньої і верхньої молекули має 180° -симетрію обертання навколо гексагональної осі. Іони O^{2-} утворюють гексагональну щільноупаковану решітку. Будівними блоками гексагонального кристала такого типу є S- і R-блоки. Шпінельний блок S має формулу Fe_6O_8 , гексагональний блок R - $\text{BaFe}_6\text{O}_{11}$. У такому випадку елементарну комірку можна представити у вигляді чергування RSR^*S^* .

Кінетичні криві процесів розчинення феритів, які наведено на рис. 5, показують достатню стійкість зразків у досить кислому середовищі ($\text{pH} = 1,6$). Найбільша розчинність спостерігалася в перші 90 хвилин дослідження. Потім значення розчинності зразків суттєво не змінювалося. У цілому, масо-

ва частка зразків феритів, яка перейшла у розчин хлоридної кислоти, становить: магнетиту 4%, купрум (II) фериту 1,5%, барій гексафериту 0,4%.

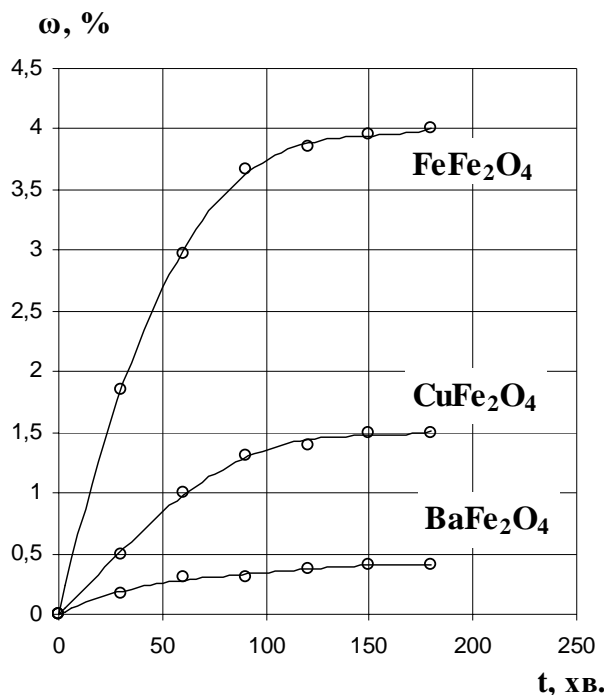


Рис. 5. Кінетичні криві процесів розчинення феритів

Для частинок магнетиту було встановлено найбільшу розчинність, яка обумовлена найменшим розміром частинок та структурою кристалічної ґратки. Незважаючи на те, що купрум (II) ферит має аналогічний тип кристалічної ґратки, його розчинність у 2,7 рази менша. Це пояснюється значно більшим розміром частинок купрум (II) фериту (у 27 разів більшим за розмір частинок магнетиту).

На відміну від купрум (II) фериту, частинки барій гексафериту аналогічного розміру але гексагонального типу, у 3,8 рази гірше розчиняються у кислому середовищі.

Масова частка зразків феритів, яка переходить в іоногенний стан за час перебування у шлунку (~1 год), настільки мала, що не тільки не зможе спричинити токсичної дії [4], а й може розглядатися як джерело мікроелементів, важливих для профілактики залізодефіцитної анемії. Треба зазначити, що розчинення відбувається поступово, має місце пролонгована дія, це

відповідає вимогам до ферумвмісних препаратів для перорального застосування.

Висновки

1. Визначені нормовані функції розподілу синтезованих наночасток магнетиту, купрум (II) фериту та барій гексафериту за розміром.
2. Аналізом рентгенівських дифрактограм доведено однофазність порошку $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ та належність кристалічної ґратки частинок відповідно до міжнародної системи ASTM до гексагональної сингонії $\text{R}\bar{6}_3/\text{mmc}$.
3. В умовах модельного медико – біологічного експерименту встановлено незначну розчинність зразків феритів у агресивному кислому середовищі ($\text{pH} = 1,6$). Доведено, що розчинність є функцією розміру частинок та типу кристалічної ґратки феритів.

Література

1. Белов К.П. Физика и химия ферритов. – М.: Изд-во МГУ, 1973. – 254 с.
2. Ведерникова І.О., Левітін Є.Я. // Фармацевтичний журнал. – №3. – 2010. – С. 98–102.
3. Державна Фармакопея України / Держ. підпр. “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. Доп. 2.– Х.: Держ. підпр. “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
4. Ершов Ю.А. Механизмы токсического действия неорганических соединений. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
5. Коваль А.А., Левитин Е.Я., Цихановская И.В. и др. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. статей. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2006. – Вип. XV, Т.1.– С.161-166.
6. Коваль А.А., Левитин Е.Я., Цихановская И.В. и др.// Восточно-европейский журнал передовых технологий. – 2003. – Т. 1, № 7. – С. 76-78.
7. Прайс В. Аналитическая атомно-абсорбционная спектроскопия /пер. с англ. Б.В. Львова. – М.: Мир, 1976. – 360 с.

8. Фармакотерапия: учебник / под. ред. Б.А. Самури. – Х.: Прапор, Изд-во НФАУ, 2000. – Т. 1. – 672 с.
9. Amirfazli A. // Nature Nanotechnology. – 2007. – № 22. – P. 1-2.
10. Ernest S., Kawasaki A. // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. – 2005. – Vol. 1, N 2. P. 101-109.
11. Gupta A., Naregalkar R., Vaidya V., Gupta M. // Nanomed, 2007. – № 2. – P. 23 - 39.
12. Jain K.K. Nanomedicine: application of nanobiotechnology in medical practice // Med. Princ. Pract. – 2008. – Vol. 17, №2. – P. 89-101.
13. Medina C., Santos-Martinez M.J., Radomski A. et al. // Br. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 150. – P. 552–558.
14. Roca A., Costo R., Rebolledo F., et al. // J. Phys. D: Appl. Phys. – 2009. – №42. – Режим доступа до журн.: <http://www.iop.org/EJ/abstract/0022-3727/42/22/224002/>

ПОЛУЧЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ НАНОКРЕМНЕЗЁМА

Воронин Е.Ф., Носач Л.В., Гунько В.М.

Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины, г.Киев, Украина, 03164, Киев-164, ул. Генерала Наумова 17,
тел. (044)-424-94-63, e.mail: e.voronin@bigmir.net

В Институте химии поверхности им.А.А.Чуйко НАН Украины (ИХП) на основе наноразмерного аморфного кремнезёма (нанокремнезёма) были разработаны эффективные препараты сорбционно-детоксикационного действия "Силикс", "Полисорб МП" и "Силлард" (рис.1), выпускаемые в настоящее время в форме порошка на Украине и в России [1, 2].



Рис.1 – Образцы энтеросорбентов на основе нанокремнезема

Энтеросорбент "Силикс" проявил высокую эффективность при его использовании в комплексном лечении гнойно-воспалительных, инфекционных, онкологических и некоторых других заболеваний [3-10]. От других сор-

бентов "Силикс" выгодно отличается высокой сорбционной ёмкостью по отношению к белкам – 500-700 мг/г и микробам – 10^8 - 10^{10} г⁻¹, независимо от их вида, широким адсорбционным спектром [11]. Препарат "Силикс" хорошо переносится пациентами, при его применении не наблюдается аллергических реакций, побочных явлений и осложнений.

Указанные препараты относятся к первому поколению препаратов сорбционно-детоксикационного действия. Лечебное действие энтеросорбентов основано на извлечении из организма токсических веществ путём их адсорбции в желудочно-кишечном тракте [12]. Такой метод лечения является частным случаем *патогенетической* и *симптоматической* терапий, которые не направлены непосредственно на устранение причины заболевания (как, например, *этиотропная* терапия; включающая, например, воздействие антибиотиков на бактерии и т.п.) [13]. Поэтому сорбционная детоксикация чаще всего применяется как составная часть комплексного лечения.

Препараты второго поколения содержат в своём составе кроме нанокремнезёма биологически активные соединения (БАС) и способны комплексно воздействовать на организм. В литературе описывается иммобилизация на поверхности высокодисперсного кремнезёма путём адсорбции ортофена, хинидина, скополамина, амфотерицина, гентамицина, тетрациклина и его производных, а также ряда витаминов из водных растворов [14-16]. Круг таких БАС может быть очень широким.

Важной особенностью комплексных препаратов на основе нанокремнезёма является возможность повышения биоэквивалентности БАС, особенно с ограниченной растворимостью, обусловленная их высокой дисперсностью в адсорбированном состоянии. Отмечается, что введение в организм ряда малорастворимых антибиотиков одновременно с водной суспензией кремнезёма приводит к возрастанию всасывания лекарственного вещества, а это обеспечивает повышение его биодоступности [17].

Иммобилизация лекарственных средств на поверхности нанокремнезёма также может приводить к снижению их токсичности. Показано, что при

одновременном введении суспензии нанокремнезёма и противотуберкулёзных препаратов изониазида, пиразинамида и этамбутола токсичность (L_D) последних снижалась в 1,3-1,5 раза [18].

Препараты второго поколения могут иметь заданную скорость выделения БАС [19]. Если на поверхность частиц нанокремнезёма нанести слой БАС, а затем дополнительно слой полимера, то получится наноразмерная капсула типа "ядро-оболочка" (рис. 2).

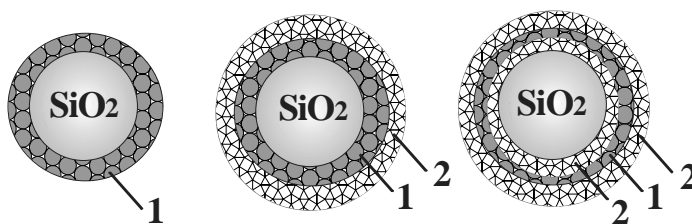


Рис. 2. Схематическое изображение нанокapsул типа "ядро-оболочка" на основе нанокремнезёма. 1 – БАС, 2 – полимер.

Скорость выделения БАС из такой нанокapsулы в значительной степени будет определяться строением полимерной оболочки, т.е. поддающимся регулированию фактором. Таким образом, при создании на основе нанокремнезёма препаратов второго поколения, которые обладают более широким спектром действия, чем просто сорбционная детоксикация, имеется возможность целенаправленно формировать на поверхности структуры, состоящие из слоёв БАС и полимера.

При совмещении в одном препарате нескольких лекарственных веществ возможно не только простое суммирование свойств (аддитивность) компонентов, но и их взаимное усиление (синергизм) или ослабление (диссинергия) [20, 21]. Поэтому были проведены сравнительные исследования фармакологических свойств композиции нанокремнезём/1-(в-оксиэтил)-3-метил-5-нитроимидазол в сравнении с индивидуальными компонентами. Выбор 1-(в-оксиэтил)-3-метил-5-нитроимидазола обусловлен тем, что он являе-

тся эффективным средством борьбы с анаэробной и протозойной инфекцией [22]. На основе этой субстанции создано немало фармпрепаратов для лечения широкого круга инфекционных болезней, наиболее известное международное название – метронидазол [23].

Фармакологические свойства нанокремнезёма определяются его способностью сорбировать белки, которую согласно методике, описанной в фармстатье [24], оценивают по взаимодействию с желатином. Было установлено [25], что белоксорбирующая активность чистого нанокремнезёма и в составе исследуемой композиции одинакова.

Результаты испытания антибактериальных свойств полученных композиций в сравнении с исходной субстанцией метронидазола показали, что присутствие нанокремнезёма не приводит к потере метронидазолом специфической активности, а в отдельных случаях даже наблюдается её небольшое достоверное увеличение в сравнении с исходным метронидазолом по отношению как анаэробной так и аэробной микрофлоре [25].

Таким образом, результаты адсорбционных и микробиологических исследований показали, что соединение в одной форме дисперсного кремнезёма и 1-(*н*-оксиэтил)-3-метил-5-нитроимидазола – субстанций препаратов "Силикс" и "Метронидазол", обладающих соответственно сорбционно-детоксикационными и антибактериальными свойствами, не оказывает отрицательного влияния на их фармакологическую активность. Полученные композиты могут быть использованы как исходные материалы для изготовления комбинированных лекарственных средств с метронидазолом.

Обычно такие препараты получают путём адсорбции БАС из растворов или способом импрегнации (пропитки сорбента раствором БАС и последующей сушки) [5, 26], т.е. жидкофазным способом. В терминах химии поверхности это называется *адсорбционное модифицирование* органическими соединениями [27].

Жидкофазный способ является универсальным и позволяет наносить на поверхность твёрдого тела практически любые растворимые соединения. На-

ряду с несомненными достоинствами жидкофазный способ модифицирования обладает рядом существенных недостатков, в основном технологического и экологического характера. Во-первых, это использование в значительных количествах растворителей, которые зачастую являются токсичными или экологически опасными; во-вторых, удаление растворителей сопряжено с трудностями процесса фильтрации; в-третьих, необходимость последующей их утилизации. Сушка фильтрата и его последующий помол являются тепло- и энергоёмкими процессами и требуют дополнительных затрат.

В случае наноразмерного кремнезёма жидкофазное модифицирование биологически активными соединениями проводят в основном из водных или водно-спиртовых суспензий с содержанием сорбента 5-10 % мас [14-16.]. Но это лишь лабораторные способы, которые малопригодны для создания промышленной технологии.

Поэтому в Институте химии поверхности им.А.А.Чуйко проводятся исследования, направленные как на создание на основе нанокремнезёма препаратов второго поколений, которые обладают широким спектром действия, так и на разработку новых способов их получения. В рамках второй задачи в ИХП разработана эффективная технология газофазного сольватостимулированного адсорбционного модифицирования (ГССАМ) наноразмерного кремнезёма нелетучими органическими низкомолекулярными соединениями (прежде всего БАС) и полимерами в условиях газовой дисперсионной среды [28, 29]. В его основе лежит стимулированный переход органических молекул из конденсированного состояния в адсорбированное на поверхности, обусловленный сильными межмолекулярными взаимодействиями поверхность–молекула на фоне ослабления взаимодействий между молекулами модификатора, вызванного их сольватацией (сольватостимулирование) [30].

Технология ГССАМ является экологически дружественной и позволяет достигать необходимую степень покрытия поверхности кремнезёма БАС и полимерами [31]. Это открывает новые широкие возможности для создания

комбинированных медицинских препаратов на основе нанокремнезёма путём иммобилизации на его поверхности биологически активных соединений и полимеров разной природы.

В Институте химии поверхности им.А.А.Чуйко НАН Украины разработаны комбинированные препараты на основе наноразмерного кремнезёма и БАС и технологии их получения. На примере композита нанокремнезём/1-(в-оксиэтил)-3-метил-5-нитроимидазол показано, что соединение в одной форме не снижает фармакологическую активность компонентов.

Литература

1. Інструкція для медичного застосування препарату Силлард П. Реєстр. посв. № П. 12.00/02646
2. www.polisorb.ru
3. Чуйко О.О., Пентюк О.О. Наукові принципи розробки лікарських препаратів на основі високодисперсного кремнезему // Наук. основи розробки лікар. препаратів: Матеріали Наукової сесії Відділення хімії НАН України. – Харків: Основа. – 1998. – С. 35-51
4. Застосування в медичній практиці лікарських препаратів на основі високодисперсного кремнезему та механізм їх дії // Матер. наук. конф. – Вісн. Вінниц. Унів., 1999. – № 3(1). – 258 с
5. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. А.А. Чуйко. – К.: Наук. думка, 2003. – 416 с
6. Патент РФ N2064798. Способ лечения гнойного медиастинита / П.П.Сокур, Б.А.Кравчук, А.В.Макаров, А.А.Чуйко, Е.Ф.Воронин, Н.Я.Спивак. – Оpubл. 10.08.96, Бюл. N22.
7. Патент РФ N2064799. Способ лечения гнойных заболеваний легких и плевры / П.П.Сокур, Б.А.Кравчук, А.В.Макаров, А.А.Чуйко, Е.Ф.Воронин, Н.Я.Спивак. – Оpubл. 10.08.96, Бюл. N22.

8. Кравчук Б.О. Интраплевральна сорбційна детоксикація в комплексному лікуванні ускладнених форм гострої деструктивної пневмонії у дітей. – Автореф. дис. ... канд. мед. наук: – К., 1999. – 19 с.

9. Воронін Є.П., Пахлов Є.М., Чуйко О.О., Яремчук О.Я., Чешук В.Є., Анікусько М.Ф., Яремчук Г.О. Експериментально-клінічна оцінка ефективності стабілізованих суспензій Силарду у післяопераційній хіміотерапії раку молочної залози. – Ліки, 2000, №5, с.52-55.

10. Безродний Б.Г., Петренко О.М., Мартинович Л.Д., Лагода С.В., Воронін Є.П. Використання препарату “Силікс” у комплексному хірургічному лікуванні трофічних виразок нижніх кінцівок при хронічній венозній недостатності, обумовленій посттромботичною хворобою. – Вісник морської медицини, 2005, №4, с.74-77.

11. Кремнеземы в медицине и биологии: / Под ред. А.А.Чуйко. – Киев–Ставрополь, 1993. – 259 с.

12. Энтеросорбция / Под ред. Н.А.Белякова. – Л.: Центр сорб. технологии, 1991. – 336 с.

13. Харкевич Д.А. Фармакология. – М.: Медицина, 1981. – 416 с.

14. Ильченко А.В. Иммобилизация некоторых алкалоидов на поверхности дисперсных кремнеземов: Автореф. дис...канд.хим.наук: 01.04.18 / Киев., 1992. – 17 с

15. Адсорбция витамина В₆ на высокодисперсном кремнеземе / А.А. Свеженцева, Н.К. Давиденко, Н.Н. Власова и др. // Журн. физ. химии – 1993. – Т. 67, № 6. – С. 1242-1245.

16. Изучение адсорбции б-токоферола и его аналогов на высокодисперсном кремнеземе / В.А. Бидзиля, Л.П. Головова, Н.Н. Власова и др. // Укр. хим. журн. – 1994. – Т. 60, № 9. – С. 616-619.

17. Способ увеличения скорости всасывания лекарственных веществ из желудочно-кишечного тракта: А.с. № 1832029 СССР. МКИ А61К33/00 А.В. Ильченко, А.А. Пентюк, Н.Б. Луцюк и др. – № 3992506/29-12; Заявл. 19.10.89; Оpubл. 1993. Бюл. № 29. – 4 с.

18. Патент №30690 Україна. Застосування препарату на основі високодисперсного кремнезему як антитоксину / О.В.Ніцак, І.С.Чекман, Н.О.Горчакова, Л.І.Казак, Є.П.Воронін. – опубл. 11.03.08, Бюл. №5
19. Дашевський А.М., Буцька В.Э. Науково–експериментальне обґрунтування створення іммобілізованих лікарських препаратів // Фармацевт. журн. – 1995. – №2. – С. 91-95.
20. Балткайс Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ.- М.: Медицина, 1991. – 310 с.
21. Термины в фармакологии и фармации: Словарь / И.С.Чекман, В.А.Туманов, Н.А.Горчакова, О.К.Усатенко. – К.: Выща школа, 1989. – 208 с.
22. Падейская Е.Н. Препараты группы 5-нитроимидазола для лечения анаэробных и протозойных инфекций. Обзор литературы // Инфекции и антимикробная терапия, 2000. – Т.2, №4. – С.110–116.
23. Лекарственные средства: В 2 т. / Сост.: Машковский М.Д. – 13-е изд., новое. – Харьков: Торсинг, 1997. – 1152 с.
24. ФС 42У-82/224-889-00 Силикс.
25. Габчак А.Л., Геращенко И.И., Носач Л.В., Воронин Е.Ф., Чепляка А.Н., Осолодченко Т.П. Структура, белоксорбирующие и антимикробные свойства композиций нанодисперсного кремнезёма с 1-(в-оксиэтил)-3-метил-5-нитроимидазолом // Фізика, хімія і технологія поверхні, 2011, Т.2, №1, С.86-92.
26. Иванов А.Е., Сабуров В.В., Зубов В.И. Модифицирование минеральных носителей олигомерами и полимерами – путь синтеза сорбентов для хроматографии биополимеров // Журн. Всес. хим. общ-ва им. Д.И. Менделеева. – 1989. – Т. 34, № 3. – С. 368-376
27. Киселёв А.В. Межмолекулярные взаимодействия в адсорбции и хроматографии. – М.: Высшая школа, 1986. – 360 с.
28. Voronin E.F., Nosach L.V., Guzenko N.V., Pakhlov E.M., Gabchak O.L. Adsorption modification of nanosilica with non-volatile organic compounds in fluidized state. – Nanomaterials and Supramolecular Structures: Physics, Chemis-

try, and Applications / eds. A.P. Shpak, P.P. Gorbyk, Springer, London, 2009, p.p. 169-178.

29. Патент №87126 Україна. Спосіб модифікування високодисперсного діоксиду кремнію / Є.П.Воронін, Л.В.Носач, Є.М.Пахлов, Н.В.Гузенко. – Опубл. 25.06.2009, Бюл №12.

30. Воронин Е.Ф., Носач Л.В., Пахлов Е.М. Особенности адсорбционных взаимодействий на поверхности агрегированного нанокремнезёма. – Физико-химия наноматериалов и супрамолекулярных структур. Т. 1 / Под ред. А.П. Шпака, П.П. Горбика. – К.: Наукова думка. 2007. – с. 264-285

31. Воронин Е.Ф., Носач Л.В., Гунько В.М. Газофазное сольватостимулированное адсорбционное модифицирование наноразмерного кремнезёма нелетучими органическими соединениями. – Поверхность, 2010, №2 (18), с.221-243.

АНТИВІРУСНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НАНОЧАСТИНОК ДІОКСИДУ ЦЕРІЮ В УМОВАХ ОКИСНОГО СТРЕСУ

¹Галіцька Г.Г., ²Щербаков О.Б., ²Жолобак Н.М.

¹ Кафедра вірусології ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету ім. Т. Шевченка, м. Київ, Україна

² Відділ проблем інтерферону та імуномодуляторів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, м. Київ, Україна
03680, МСП Київ, вул. Академіка Заболотного, 154

Тел. (044)526-94-25 e-mail: ana_puh@mail.ru

В останні роки відбувається інтенсивний розвиток наномедицини. Новітні наноматеріали характеризуються здатністю транспортувати фармпрепарати, посилювати їх лікувальний ефект, концентрувати в заданих місцях, змінювати фармакокінетику. Завдяки своїм розмірам наночастинки, вони здатні проникати крізь клітинні мембрани не викликаючи в організмі формування імунної відповіді [1].

Базову позицію в наномедицині займають нанокристалічні матеріали, до числа яких відноситься також і наноматеріали на основі наночастинок діоксиду церію (НДЦ). Нанокристалічний діоксид церію (НДЦ) – унікальний поліфункціональний матеріал, перспективність використання якого у багатьох наукових областях, пов'язаний з комплексом особливих фізико-хімічних властивостей, що включають кисневу нестехіометрію, електрофізичні, оптичні властивості, а також залежність отриманих ефектів від розміру часток [2].

Як відомо, структурні елементарні параметри багатьох речовин (наприклад, золота) з переходом в нанокристалічний стан зменшуються. Разом з тим, для деяких оксидних сполук (до яких відноситься і CeO_2) ця тенденція змінюється на протилежну: структурний елементарний параметр зі зменшенням розмірів часток збільшується [3, 4]. Одночасно з цим змінюється киснева нестехіометрія внаслідок збільшення числа атомів, що знаходяться на поверхні часток [5]. Значна киснева нестехіометрія спостерігається для розміру часток CeO_2

розміром менше 5 нм, і саме такі частки проявляють максимальну активність в окисно-відновних процесах.

Характерною рисою НДЦ є його особлива здатність до регенерації, яка надає НДЦ значну перевагу перед іншими антиоксидантами. На відміну від традиційних антиоксидантів (аскорбінової кислоти, токоферолу, метіоніну), які здатні брати участь тільки в одному редокс-циклі, після чого переходять в окислений неактивний стан чи руйнуються, НДЦ має значну перевагу і в ряді випадків перевершує їх за своєю активністю [2]. Регенеративна здатність наночасток церію подібна до властивостей ензимів: у випадку розкладу пероксиду водню НДЦ діє подібно до ензиму каталази, у інших дослідженнях [6] показано ефекти НДЦ, подібні до дії іншого ензиму – супероксиддисмутази (СОД).

Перспективи використання нанодіоксиду церію в біології та медицині визначаються кількома ключовими факторами: високою кисневою нестехіометрією і низькою токсичністю даної речовини. Перший фактор відіграє надзвичайно важливу роль у активності нанокристалічного церію в біохімічних окисно-відновних процесах, особливо в інактивації активних форм кисню (АКФ), вільних радикалів в живій клітині. Другий фактор забезпечує відносну безпеку використання діоксиду церію *in vivo*, яка з біомедичної точки зору є однією з найважливіших характеристик.

Підтвердження антиоксидантної активності нанокристалічного діоксиду церію було отримано в роботі [7] при проведенні дослідів *in vivo* і *in vitro* з клітинами сітківки ока щурів при дії потужного світлового опромінення. Як вважають автори, перспективним є використання НДЦ для попередження і лікування таких хвороб, як хвороби Альцгеймера, Паркінсона і Гангтінгтона.

В умовах окисного стресу, індукованого глютаміновою кислотою було виявлено нейропротекторну дію нанодисперсного CeO_2 [8, 9]. Наночастки CeO_2 значно підвищують життєздатність клітин головного мозку, включаючи астроцити, нейрони, мікрогліальні клітини і олігодендроцити [10]. Культури вказаних клітин в присутності нанодисперсного діоксиду церію зберігають свої морфологічні і біохімічні характеристики протягом 6-8 місяців, тоді як тривалість життя аналогічних культур в звичайних умовах не перевищує 26-30 діб. Слід

відмітити, що використання наночастинок оксидів інших металів (включаючи Pr, La, Ti, Ru) не дозволяє отримати подібний ефект.

НДЦ має перспективи застосування і у вірусології. Зважаючи на величезну кількість вірусних хвороб, формування резистентності вірусів до фармакологічних препаратів, необхідність розробки нових шляхів боротьби з вірусними інфекціями не підлягає обговоренню. Актуальним і новітнім є підхід, згідно якого треба створювати лікувальні препарат, дія яких спрямована не стільки на блокаду реплікації вірусного геному, як на регуляцію біохімічної рівноваги в клітині, порушеної внаслідок вірусної інвазії. Оскільки власне вірус не є самостійно існуючою в клітині одиницею, а проявляє властивості генетичного паразитизму, зрушуючи метаболічні, білок-синтезуючі та енергетичні системи клітини-хазяїна в сторону інтенсивного синтезу вірусних частинок, принципово важливими є методи стабілізації клітинної рівноваги, тобто її внутрішнього гомеостазу. До важливого показника сталості гомеостазу відноситься сталість редокс-потенціалу, адже коливальні редокс-процеси являють собою одну з найважливіших складових біологічних систем. Знаючи механізм цих процесів, можна цілеспрямовано корегувати їх у випадку дисфункції.

Відомо, що при вірусній інфекції в інфікованій клітині виникає стан окисного стресу, що пояснюється вибуховим підвищенням генерації АФК [11]. Неконтрольоване підвищення рівня продукції АФК викликає дисбаланс усіх систем внутрішньоклітинної регуляції, що завершується апоптозом чи некрозом клітин. Вільні радикали, які є хімічно агресивними, порушують структуру білків, нуклеїнових кислот, викликають процес перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що призводить до важкого дисбалансу усіх мембранних структур, в т.ч. мембран мітохондрій, вакуолярної системи, включаючи лізосоми. Внаслідок руйнування їх мембран, вивільнення ферментів в цитоплазму, спостерігається ацидоз цитоплазми, розвивається цитопатичний ефект і відбувається цілковите руйнування клітини.

В даному випадку НДЦ виступає як новий об'єкт, здатний регулювати окисно-відновні процеси у вірус інфікованих клітинах. Саме тому метою нашої роботи було дослідження антивірусної дії НДЦ в умовах окисного стресу *in*

vitro: визначення впливу НДЦ на активність окисних процесів в фагоцитуючих клітинах мишей та інтенсивність реплікації ВВС в перещеплюваній культурі фібробластів L929.

Матеріали і методи досліджень

Наночастинки діоксиду церію (НДЦ) синтезовано у відділі проблем інтерферону та імуномодуляторів ІМВ ім. Д.К.Заболотного НАН України. Кількість НДЦ у синтезованому водному золі становила 0,1 М, а розмір часток знаходився у межах 3-5 нм. Для роботи використовували послідовні десятикратні розведення вихідного золю, які проводили у стерильній деіонізованій воді. У досліджувані зразки вносили відповідну аліквоту золю НДЦ, що становила десятю частину від загального об'єму проби.

Вірус везикулярного стоматиту (ВВС), штам Індіана, отриманий з музею НДІ епідеміології і мікробіології ім. Н.Ф. Гамалії (Москва) (інфекційний титр вірусу 10^6 ІД₅₀/мл), використовували для вивчення антивірусної активності.

В роботі використана перещеплювана моношарова культура мишачих фібробластів L₉₂₉, вирощувана на синтетичному поживному середовищі 199 для культивування клітин (НДІ вірусних інфекцій МОЗ, Свердловськ, Росія) з додаванням 10% ембріональної сироватки телят ("Serva"), 25 мМ НЕРЕС, 10 мМ глютаміну та антибіотиків – канаміцину та цефазоліну (по 100 од/мл кожного). Вивчення протівірусної дії НДЦ та цитодеструктивної дії вірусу проводили за умови перебування клітин в підтримуючому середовищі (без сироватки та антибіотиків).

Для отримання фагоцитуючих клітин мишей у роботі були використані тварини, які певний час утримувались на карантині і не мали ознак захворювань. Утримання і поводження із піддослідними тваринами організовувалось згідно з вимогами "Європейської конвенції з захисту прав хребетних, що використовуються для експериментальних і інших наукових цілей" (Страсбург, 1986) та у відповідності до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Перший національний конгрес з біоетики, 2001).

Кисень-залежну активність фагоцитуючих клітин мишей, які є одними із найбільш чутливих до окисного стресу, досліджували за допомогою спектрофо-

тометричного методу в спонтанному та стимульованому латексом тестах відновлення МТТ (тіазоліл тетразолію метилу, Sigma-Aldrich Chemie) у відповідності з Mosmann [12].

Антивірусну дію НДЦ *in vitro*, вивчали за профілактичною та лікувальною схемами, додаючи його відповідно до клітин за 24 години чи через 40 хв. після інфікування. Через 24 год. вірусомісне кондиціоноване середовище збирали та у супернантанті визначали титр ВВС.

Результати дослідження

Вплив НДЦ на перебіг окисно-відновних процесів було досліджено у фагоцитуючих клітинах інтактних мишей (клітинах перитоніального ексудату, КПЕ) з використанням МТТ-тесту, який є одним із широко застосовуваних та надійних інструментів вивчення респіраторного вибуху в клітинах. З метою стимуляції окисного вибуху використовували частинки латексу. Фотометрію кінцевого продукту проводили у лунках планшету, що забезпечувало високу відтворюваність результатів дослідження. Результати представлені як середнє з п'яти лунок, враховуючи похибку.

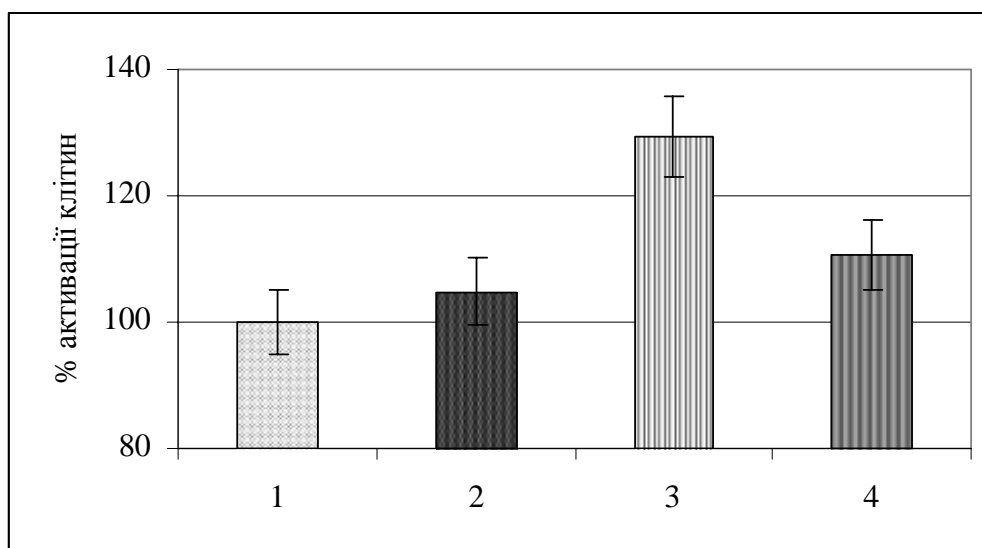


Рис. 1. Активність окисних процесів в КПЕ, оброблених 1 мМ НДЦ

Примітки: 1 – інтактні фагоцитуючі клітини, активність яких прийнята за 100%; 2 – активність клітин з НДЦ; 3 – активність КПЕ з латексом; 4 – активність КПЕ з латексом та НДЦ. Час експерименту склав 4 год.

Як видно із наведеного рисунку, фагоцитуючі клітини мишей після чотирьохгодинного контакту з НДЦ незначно (недостовірно з контрольними інтактними, $P > 0,05$) активують окисні процеси в клітинах. Обробка клітин латексом – стимулятором окисних процесів – супроводжується різким (на 30% вищим, ніж у контрольних) зростанням активності клітин. На цьому фоні сумісне з латексом застосування НДЦ супроводжується достовірним ($P < 0,001$) зниженням активності окисних процесів у клітинах (активність КПЕ з латексом та НДЦ складала $110,8 \pm 3,2$ %). Отримані результати свідчать, що НДЦ гальмує окисні процеси в активованих клітинах. Вказаний ефект збільшується в часі: подальша двохгодинна інкубація клітин з НДЦ супроводжується певним подальшим зниженням значень МТТ-тесту (результати не представлені).

Важливо відзначити, що процентні показники активації інтактних клітин під впливом НДЦ і показники гальмування окисних процесів в активованих клітинах близькі, знаходяться в межах похибки. Отримані результати дозволяють говорити, що для НДЦ характерне виведення метаболічного стану клітин на певний визначений (за отриманими даними – орієнтовно на 10% вище інтактних) рівень.

В зв'язку з отриманими даними особливо цікавим було визначити вплив НДЦ на перебіг вірусного інфікування і, зокрема, його результат – репродукцію вірусу. Вивчення дії НДЦ на репродукцію ВВС (характеризується швидким розвитком характерного цитопатичного ефекту в культурі клітин L929) за профілактичної та лікувальної схем представлені у табл. 1.

Як видно із представлених даних, якщо для контрольних зразків ВВС розвиток 50% цитопатичного ефекту спостерігався у розведеннях -7 lg, використання НДЦ супроводжувалось значним зниженням врожаю вірусу. Супернатант, отриманий із кондиціонованого середовища клітин, оброблених НДЦ за профілактичною схемою, викликав розвиток 21,5-75,5 % ЦПД у розведеннях -3 та -4 lg. Тобто, використана схема внесення НДЦ до клітин викликає більш ніж 1000-кратне зниження (у порівнянні із контрольними зразками ВВС) ефективної концентрації вірусу.

Таблиця 1.

Цитопатичний ефект ВВС в культурі клітин L929,
оброблених зразками, отриманими після застосування НДЦ
за профілактичною чи лікувальною схемами

Розведення зразка (-lg)	% живих клітин L929 (M±n)		
	контроль ВВС	профілактична схема	лікувальна схема
1	3,1±1,5	0,0±0,9	0,0±0,3
2	1,6±0,3	0,0±0,5	14,4±1,2
3	2,0±1,8	21,5±0,9	58,4±0,5
4	1,3±0,4	75,5±5,1	89,9±8,2
5	18,6±4,5	84,1±3,2	92,8±2,5
6	24,2±4,6	90,5±4,4	99,0±0,3
7	50,6±8,6	96,7±4,8	93,2±0,5
8	63,6±5,9	97,1±3,8	100,0±0,4

Супернатант, отриманий із кондиціонованого середовища клітин, оброблених НДЦ, за лікувальною схемою у 1000-кратному розведенні викликав деструкцію 58,4 % моношару клітин L929: лікувальна схема внесення НДЦ до клітин забезпечує зниження ефективної концентрації ВВС у 10000 раз (на 4 lg).

Отримані результати свідчать про те, що наночастинки CeO_2 в концентрації 1 мМ справляють значну антивірусну дію як за умови їх профілактичного – за 24 год. – так і лікувального – через 40 хв. після інфікування ВВС – внесення до культури клітин: зниження ефективної концентрації (титру) вірусу склало 3-4 lg. Важливо відзначити, що виявлений модулюючий вплив НДЦ на перебіг клітинних окисних процесів знайшов своє підтвердження у його антивірусній ефективності. Тобто НДЦ може дати клітині «шанс на виживання», регулюючи перебіг окисного стресу, запущеного вірусом.

Представлені результати відкривають перспективу для поглибленого вивчення інших біологічних ефектів НДЦ, а також можливості практичного за-

стосування синтезованих водних дисперсій наночастинок CeO_2 в медицині. Оскільки НДЦ мають виражену антивірусну дію, їх можна розглядати як нові об'єкти для розробки ефективних препаратів з метою профілактики і терапії вірусних інфекцій.

Література

1. Brunner T. J., Wick P., Manser P. et al. // *Environ. Sci. Technol.* – 2006. – V. 40. – P. 4374 – 4381.
2. Щербаков А.Б., Жолобак Н.М., Иванов В.К., Третьяков Ю.Д., Спивак Н.Я. // *Біотехнологія.* – 2011. – Т. 4, N 1. – С. 19 – 22.
3. Иванов В.К., Щербаков А.Б., Усатенко А.В. // *Успехи химии.* – 2009. – Т. 78, №9. – С. 924 – 941.
4. Baranchikov A. E., Polezhaeva O. S., Ivanov V. K., Tretyakov Y. D. // *Cryst. Eng. Comm.* — 2010. – V. 12. – P. 3531 – 3533.
5. Tsunekawa S., Sivamohan R., Ohsuga T. // *Mater.Sci. Forum.* — 1999. V. 315 – 317. – P.439 – 445.
6. Heckert E. G., Karakoti A. S., Seal S., Self W. T. // *Biomaterials.* — 2008. – V.29, N 18. - P. 2705 – 2709.
7. Das M., Patil S., Bhargava N., Kang // *J. Biomat.* – 2007. – V. 28. – P 19-25.
8. Jakupec M., Unfried P., Keppler B. // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* – 2005. – V. 153. – P. 101 - 111.
9. Schubert D., Dargusch R., Raitano J., Chan S. // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* – 2006. – V.342. – P. 86 - 91.
10. Chen J., Patil S., Seal S., McGinnis J. // *Nature Nanotechnology.* — 2006. – V. 1. – P. 142 – 150.
11. Dixit E., Boulant S, Zhang Y. et al. // *Cell.* – 2010. – V. 141(4). – P.668-681.
12. Mosmann T. // *J Immunol Methods.* – 1983. – V.65. – P. 55-63.

НАНОТЕХНОЛОГИИ В РАЗРАБОТКЕ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Глазова Н.В., Иванов В.Н., Серкова А.Н., Яковлева Е.П.

Санкт-Петербургская Государственная Химико-Фармацевтическая Академия, Россия, 197022, г.Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14
тел./факс (812) 234-60-44, e-mail: info@pharminnotech.com

Шенгер А.А.

ООО «Самсон-Мед», Россия
196158, Санкт-Петербург, Московское шоссе, дом 13,
тел./факс: (812) 702-45-92, e-mail: med@smmed.ru

Наноиндустрия - новое направление в различных отраслях промышленности, в том числе в медицине, фармации и косметологии. Наномедицина позволяет осуществлять биокоррекцию различных заболеваний без значительного вмешательства в естественные механизмы защиты и поддержания жизнедеятельности организма. Наиболее перспективны для использования в наномедицине гидролитические ферменты животного и растительного происхождения, действие которых максимально приближено к естественным факторам адаптации и саморегуляции организма.

Гидролитические ферменты занимают одно из важных мест в ассортименте отечественных лекарственных средств. ООО «Самсон-Мед» является лидером в производстве ферментов, выделяемых из поджелудочной железы крупного рогатого скота.

На предприятии ООО «Самсон-Мед» внедрена ионообменная технология получения ряда гидролитических ферментов. Такая современная технология значительно повышает качество выпускаемого препарата. Это, прежде всего, высокая удельная активность, отсутствие посторонних примесей и бактериальных эндотоксинов. Высокая степень чистоты и активность получаемой гиалуронидазы была не ниже зарубежных аналогов,

таких фирм, как «Sigma» и «Merck». Необходимо отметить, что это создает перспективную основу для создания новых лекарственных форм, в частности, модифицированных форм ферментов, которые обладают рядом преимуществ по сравнению с нативными предшественниками: пролонгированным действием, регулируемой активностью и повышенной устойчивостью к действию деструктирующих факторов. Для создания модифицированных ферментов наиболее перспективным направлением является использование наносистем, включающих такие наноносители как драгосферы, гликосферы, циклодекстрины, наноалмазы.

Работы последних лет в СПХФА позволили запатентовать наноструктуры, включающие ДНК-азу и гиалуронидазу. В стадии изучения находятся наноструктуры, включающие РНК-азу, химопсин, цитохром С, а также ряд ферментов растительного происхождения: лизоцим, пероксидаза и протеаза. Очень важным является тот факт, что все перечисленные наноструктуры обладают стабильностью при хранении (3 года) в составе различных лекарственных и косметических форм: антигерпесные салфетки с ДНК-азой, противогерпесный гель, включающий ДНК-азу и РНК-азу, противовоспалительные гели с химопсином и цитохромом и суппозитории с гиалуронидазой. Дополнительным преимуществом данных форм является возможность введения одновременно с ферментами антисептиков и антибиотиков широкого спектра действия. Ряд ферментов при взаимодействии с наноносителями не только не теряет свою активность, но и в ряде случаев повышает её.

В качестве примера нами представлены данные по изучению наноструктуры, включающей антибиотик, фермент и циклодекстрин. Для доказательства связывания фермента с антибиотиком и наноносителем мы использовали метод кинетики диффузии через пористые мембраны [1]. Экспериментальные данные изучения системы, включающей пероксидазу из чёрной редьки [2], гентамицин [3] и различные циклодекстрины [4] представлены на Рисунке 1.

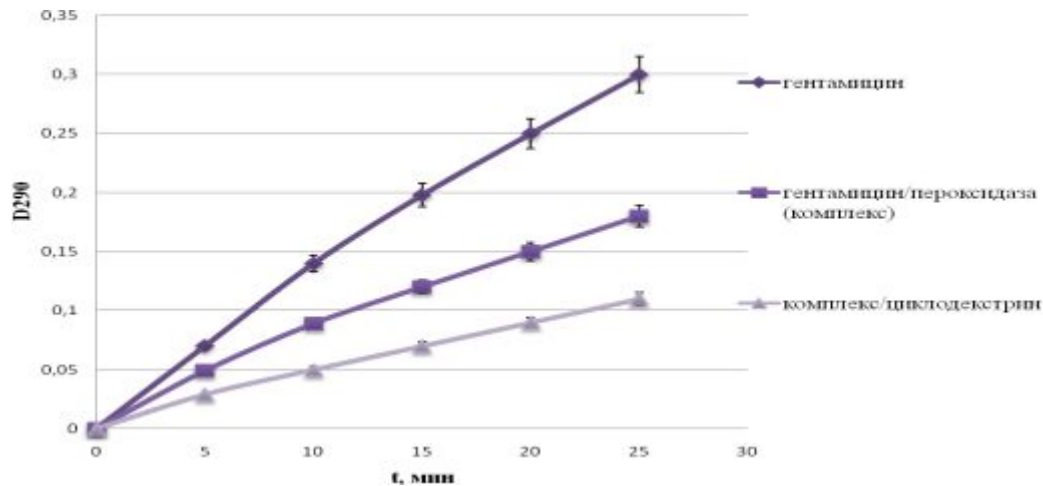


Рис. 1. Кинетика диффузии гентамицина в присутствии пероксидазы и циклодекстрина

Из Рисунка 1 видно, что кинетическая кривая фермент: антибиотик проходит ниже кинетической кривой чистого гентамицина, идет сильное связывание. Это происходит, возможно, вследствие взаимодействия гентамицина и пероксидазы с образованием ассоциатов, которые не проходят через мембрану. Кинетическая кривая комплекс: циклодекстрин проходит ниже кинетической кривой чистого гентамицина и ниже кинетической кривой фермент: антибиотик, что подтверждает наличие связывания фермента с антибиотиком и циклодекстрином.

Добавление циклодекстринов значительно влияет на активность пероксидазы в комплексе с гентамицином. При добавлении комплекса к альфа-циклодекстрину активность пероксидазы снижается в 3 раза, к бета-циклодекстрину в 8 раз, а к гамма-циклодекстрину увеличивается на 50%. На основании этого можно сделать предположение о том, что комплекс с циклодекстрином медленно ассоциирует. Было подобрано время, в течение которого устанавливается равновесие в системе циклодекстрин/комплекс, оно составляет 72 часа. Растворы выдерживались 3 суток. Экспериментальные данные представлены на Рисунке 2.

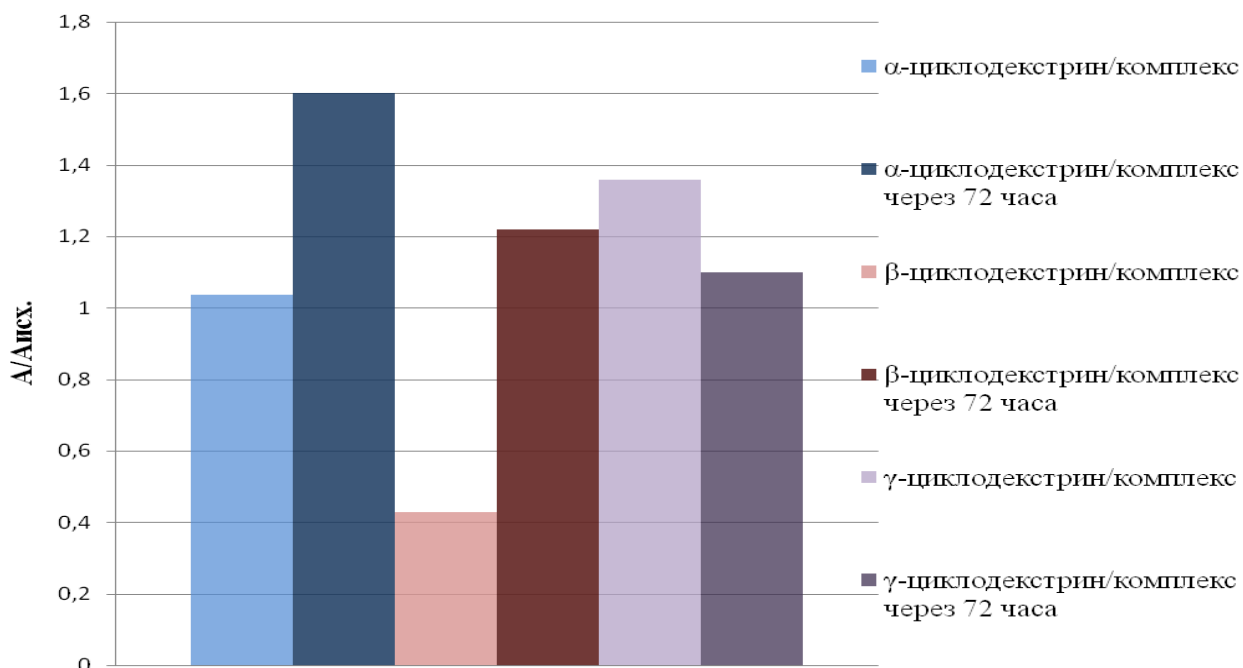


Рис. 2. Влияние циклодекстринов на комплекс пероксидаза/гентамицин при достижении равновесия через 72 часа

Как видно из Рисунка 2, добавление циклодекстрина по-разному влияет на активность пероксидазы в комплексе, но через 72 часа активность иммобилизованной пероксидазы устанавливается на одном уровне, выше исходной на 10-60%, для всех трёх типов циклодекстринов. Циклодекстрин при добавлении к комплексу является стерическим препятствием, он несколько уменьшает активность, но придаёт стабильность, так как молекула зафиксирована и способна к пролонгированному высвобождению. Что говорит о целесообразности использования такого нанообъекта. Аналогичные испытания проводились со всеми указанными выше ферментами.

После проведения всех испытаний и стандартизации названных лекарственных форм намечается их выпуск на таких предприятиях, как ООО «Самсон – Мед» и ОАО «Московская фармацевтическая фабрика».

Список использованной литературы:

1. Радченко, И.Г. Исследование полимерных комплексов, включающих ферменты и растворимые полимеры / И.Г. Радченко, М.Н. Пономаренко, Н.В. Глазова, А.А. Йозеп // ЖПХ. - 1997. – Т.70, №6.

2. Газарян, И. Г. Особенности структуры и механизма действия пероксидаз растений / И. Г. Газарян, Д. М. Хушпульян, В. И. Тишков.- М., 2006.- С.303-330.

3. Навашин, С. М. Антибиотики группы аминогликозидов / С. М. Навашин, И. П. Фомина, Ю. О. Сазыкин. – М.: Медицина, 1977. – 273 с.

4. Регирт М. Инкапсулирование посредством циклодекстринов // Sofw Journal (Russian version). – №4. - 2003.

ВПРОВАДЖЕННЯ НАНОТЕХНОЛОГІЙ У СТВОРЕННІ ФІТОПРЕПАРАТІВ

Грицик А.Р., Тучак Н.І., Грицик Л.М.

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Кафедра фармації

76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

тел. (0342) 58 – 52 – 11, e-mail: nataliatuchak20@gmail.com

Поняття нанотехнології тісно входить у сучасне життя. Зважаючи на бурхливий розвиток нанотехнологій та широкі можливості їх застосування у багатьох галузях, ведеться активний пошук методів синтезу наноматеріалів та впровадження їх використання. Сучасні технології дозволяють оперувати речовинами не тільки мікрометрових, а й нанометрових розмірів, що дозволяє впливати на молекулярний рівень організації живої тканини та здійснювати контроль за будовою органів, використовуючи атом як складову частину [2, 3].

Одним із практичних результатів нанотехнологій є наномедицина та нанофітологія. Наномедицина досліджує можливість застосування нанотехнологічних розробок у медичній практиці для профілактики, діагностики і лікування різних захворювань.

Нанофітологія вивчає наноструктури рослин, вплив їх на організм людини чи тварини та застосування продуктів нанотехнологій рослинного походження.

Аналіз розмірів біологічних об'єктів та фізіологічно активних речовин рослин свідчить, що фізіологічно активні рослин нанорозмірні [6].

Доведено, що наноматеріали мають унікальні хімічні, фізичні та біологічні властивості. Нанотехнології знаходять широке застосування в створенні пероральних лікарських форм і систем доставки лікарських засобів. Їх використання необхідно для лікарських засобів з низькою розчинністю в шлунку, схильних до деградації в шлунково-кишковому тракті, не здатних до проник-

нення через його епітелій. Застосування нанотехнологій дозволяє долати ці бар'єри. Крім того, всі нанотехнології є основою для спрямованої доставки і вивільнення лікарських засобів в шлунково-кишковому тракті [4].

Нанотехнології засновані на використанні систем носіїв для лікарських засобів: мікро / наночастинок, модифікованих ліпосом, мікроемульсій, міцелію, циклодекстринів [5].

Новим класом носіїв для пероральних лікарських форм є полімерні наночастинок розміром 15-150 нм - наносфери, нанокапсули, наноемульсії, які захищають лікарську речовину від небажаного розчинення в рідких середовищах. Таким чином, лікарська речовина, поміщена в нанокапсулу, краще засвоюється [2, 3, 7].

Перспективи використання пероральних лікарських форм пов'язані з високою стабільністю наночасток в шлунково-кишковому тракті та здатністю захищати інкапсульовані лікарські речовини від чинників агресії в шлунково-кишковому тракті, що особливо важливо для лікарських засобів білкової природи і гормонів. Завдяки використанню сучасних полімерних матеріалів можна модулювати фізико-хімічні властивості наночастинок (гідрофільність, заряд), біологічну поведінку (внутрішньоклітинне проникнення, біоадгезія, цілеспрямована доставка) і характер вивільнення лікарських речовин (сповільнене, тригерне). Поверхня наночастинок може бути модифікована завдяки розміщенню лігандів та інших поверхнево-активних речовин. Нанорозмір і велика площа поверхні наночастинок сприяють поліпшенню трансмукозальної абсорбції лікарських речовин [2, 3].

Наночастинок (альбумін, ліпосоми, поліетиленгліколевмісні структури, фулерени, дендримери, хітозан, нанотрубки та ін.) виступають у якості переносника фізіологічно активних речовин, ксенобіотиків та лікарських засобів [5, 7].

Україна має достатні природні ресурси для розробки рослинних лікарських препаратів які поєднують стабільну ефективність, безпечність та якість з оригінальними фармакологічними властивостями. На відміну від синтетич-

них препаратів лікарські засоби рослинного походження мають цілий ряд переваг, серед яких: низька токсичність, поступове досягнення фармакологічного ефекту, комплексна дія, можливість застосування протягом тривалого часу без істотних побічних ефектів. У цьому плані практичний інтерес виявляють види роду Приворотень та Кремена, що широко відомі у народній медицині як протизапальні, антисептичні, кровозупинні, ранозагоювальні, відхаркувальні, діуретичні, в'язучі засоби. Як офіційна лікарська рослина в країнах Європи, що входить до складу оригінальних лікарських засобів, приворотень є перспективною рослинною сировиною для створення вітчизняних фітопрепаратів. В медичній практиці використовуються листки кремени гібридної, які входять до складу збору за прописом Здренко М.Н., що застосовується для лікування папіломатозу сечового міхура та анацидних гастритів. Фармакологічна активність та специфічні особливості видів родів Приворотень та Кремена зумовлені багатогранністю якісного складу та вмісту біологічно активних речовин, одними із яких є сполуки фенольного характеру [1].

Перспективним є розробка нанопрепаратів з біологічно активними речовинами трави приворотня та листків і кореневищ з коренями кремени з метою розширення асортименту лікарських засобів різних фармакологічних груп.

Висновки.

Подальший розвиток нанотехнологій обіцяє людству отримати нові матеріали і впровадити їх у народне господарство та медичну практику і фармакологію.

Нанотехнології є одним з найбільш перспективних напрямків у фармакології та фармацевції. Вони дозволять конструювати молекули з заданими властивостями. Застосування нанотехнології дозволить значно знизити токсичний ефект лікарських засобів і звести до мінімуму їх побічні ефекти.

Перспективним є створення нанопрепаратів з біологічно активними речовинами трави приворотня та листків і кореневищ з коренями кремени.

Список використаної літератури

1. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / За ред. акад. АН УРСР А.М. Гродзинського. – К.: Українська енциклопедія ім. М.П. Бажана, 1990. – С. 124 – 125, 218 – 219.
2. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Часть 1 // Лечебное дело. – 2009 - № 2. – С. 21 – 31.
3. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Часть 2 // Лечебное дело. – 2009 - № 2. – С. 18 – 26.
4. Овсянникова Л. Нанотехнологии – медицина будущего / Л. Овсянникова, А. Соловьев, И. Григоренко // Вісник фармакології та фармації. – 2007. - № 12. – С. 2 – 4.
5. Чекман І.С. Карбонові нанотрубки: методи отримання та перспективи застосування в медицині / І.С. Чекман // Український медичний часопис. – 2008. – № 3. – С. 86 – 91.
6. Чекман І.С. Нанонаука, наномедицина, нанофітологія: теоретичні основи та практичне застосування / І.С. Чекман // Фітотерапія. Часопис. – 2009. - № 1. – С. 4 – 10.
7. Чекман І.С. Фармакологічні і фармацевтичні аспекти нанонауки / І.С. Чекман // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15–17 верес. 2010 р.). У 2 т. / М-во охорони здоров'я України, Нац. фармац. ун-т ; ред. кол. : В.П. Черних (голова) та ін. ; уклад. : Н.А. Третьякова та ін. – Х. : НФаУ, 2010. — Т. 1. — 600 с.

ЗАСТОСУВАННЯ НАНОЗАЛІЗА В МЕДИЦИНІ

Дорошенко А.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

01601, м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13,

телефон (044) 234-40-62, телефакс (044) 234-40-62

Методи виробництва продуктів із заданою атомарною структурою шляхом маніпулювання речовиною на атомарному і молекулярному рівнях надають можливість створювати наноматеріали з унікальними властивостями. Різносторонньо вивчаються наноматеріали на основі металів, зокрема заліза, що обумовлено кількісно і якісно відмінними фізико-хімічними і біологічними властивостями, притаманними речовині з розмірністю від 1 до 100 нм.

Нанозалізо є збиральним поняттям, яке включає такі матеріали: наночастинки нуль-валентного заліза, наночастинки оксиду та/чи гідроксиду заліза, а також композитні залізовмісні наноматеріали. Найбільш поширеними методами отримання нанозаліза є хімічні методи синтезу. Висока хімічна реакційна здатність нанозаліза відкриває значні перспективи для очищення навколишнього середовища (грунтів і води) від поллютантів органічного (хлоровані органічні розчинники, хлорорганічні пестициди, поліхлоровані біфеніли, органічні фарбники та ін.) і неорганічного походження (метали, зокрема Cd, Ni, Zn, Cr, Ag, Hg, Pb, неорганічні аніони, такі як перхлорати, нітрати). В безкисневих умовах також проявляється антибактеріальна активність нанозаліза по відношенню до деяких грам-позитивних і грам-негативних бактерій. Магнітні властивості нанозаліза застосовуються для створення високоефективних контрастних агентів для магнітно-резонансної візуалізації пухлин, вогнищ запалення з високою макрофагальною активністю, судинного русла та ін., а також у розробці магнітних міток в дослідженнях з цитології, тканинної інженерії, лабораторних дослідженнях. Крім того, магнітні властивості нанозаліза відкривають перспективи в

онкології, включаючи термотерапію з використанням магнітних рідин, створення високоефективних протипухлинних засобів, які перевищують активність деяких існуючих засобів, зокрема цисплатину, а також розробку багатофункціональних залізовмісних наноматеріалів для одночасного лікування і візуалізації. Нанозалізо є перспективним засобом для лікування залізодефіцитних станів, так як після введення в організм підлягає метаболічним перетворенням. Показана вища ефективність лікування залізодефіцитної анемії у хворих на хронічну ниркову недостатність ферумоксигідроксиду – препарату на основі нанозаліза, порівняно з пероральними препаратами заліза.

Залізовмісні наноматеріали завдяки їх властивостям, а також порівняно невисокій токсичності, широко застосовуються в багатьох напрямках медицини.

**МЕХАНОХИМИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ПРОИЗВОДНЫХ
ЦЕЛЛЮЛОЗЫ - ПЕРСПЕКТИВНАЯ МЕТОДИКА
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

Жилякова Е.Т., Новикова М.Ю., Халикова М.А.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

308015, г. Белгород, ул. Победы 85

тел/факс +7 (4722) 301427 EZhilyakova@bsu.edu.ru

Недостаток отечественных активных фармакологических субстанций и вспомогательных веществ значительно снижает уровень и возможности разработок инновационных составов и технологий российских лекарственных форм. На сегодняшний день одним из приоритетных направлений развития России является развитие фармацевтической промышленности, о чем свидетельствует утверждение приказом Минпромторга России от 23.10.2009 г. №965 стратегической программы «Фарма 2020» [1].

Создание эффективных лекарственных средств, сочетающих в себе все необходимые требования, в том числе и пролонгирующий эффект, является процессом длительным и полифункциональным. Перспективными, с точки зрения терапевтического действия представляются лекарственные формы комбинированного состава, в которых важнейшую роль играют именно комбинации вспомогательных веществ пролонгаторов-загустителей, в качестве которых чаще всего используются производные целлюлозы.[2] В этой связи разработка перспективных составов и технологий лекарственных форм, в том числе, должна быть направлена на поиск новых технологических решений с целью повышения эффективности известных пролонгаторов-загустителей. Одним из решений этой проблемы является применение современных технологических методик дополнительной обработки известных лекарственных и вспомогательных субстанций [3].

Рабочая гипотеза данного исследований предполагает, что в процессе супрамикроструктурирования происходят изменения структуры полимеров (уменьшение размеров частиц, изменение формы частиц, изменение соотношения измельченных фракций к неизмельченным) в результате чего должны проявиться новые свойства полимеров или улучшиться уже известные. Для решения вопроса разработки составов и технологий пролонгированных лекарственных форм в первую очередь фармацевтическую промышленность интересуют такие свойства растворов полимеров как вязкость, рН, плотность. В качестве объекта исследования использовалось производное целлюлозы, применяемые в фармацевтической т гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ).

Методы исследования

Плотность растворов определяли согласно статье ОФС 42-0037-07 «Плотность» ГФХII издания; *вязкость* растворов - на стеклянном капиллярном вискозиметре ВПЖ-2 диаметром 1,31 мм, согласно статье ОФС 42-0038-07 «Вязкость» ГФ XII издания; рН растворов - потенциометрически по методике ГФ XII издания согласно статье ОФС 42-0048-07 «Ионометрия»; *степень окраски жидкостей* (цветность) - по методу 1 визуально путем сравнения с соответствующими эталонами согласно статье ОФС 42-0050-07 «Степень окраски жидкостей» ГФ XII издания; *прозрачность* растворов - визуально путем сравнения с растворителем (водой) согласно статье ОФС 42-0051-07 «Прозрачность и степень мутности жидкостей» ГФ XII издания.

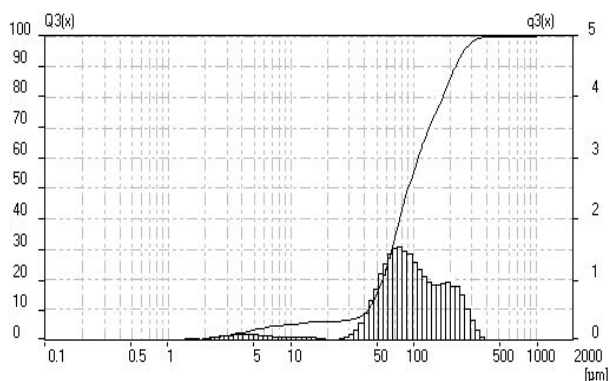
Размер частиц определяли с помощью лазерного анализатора размеров частиц «Analysette 22 NanoTec». По сравнению с „классическими“ методами измерения – рассевом, седиментацией либо анализом по изображению, – лазерная дифракция обладает рядом важных преимуществ, таких как краткое время анализа, хорошая воспроизводимость и точность, простая калибровка, большой диапазон измерений и высокая универсальность. Диапазон измерений «Analysette 22 NanoTec» составляет от 0,01 до 2000 мкм. (исследования проводились на базе ЦКП научным оборудованием «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» НИУ БелГУ.

Изучение размера и формы частиц ГЭЦ, распределение супрамикроструктурированного порошка по размерам

Первым этапом в проведении эксперимента было измельчение пролонгаторов-загустителей в режимах 5, 15, 30 минут. После измельчения просеянного через набор фармакопейных сит, полимера в вибрационной шаровой мельнице или вибрационной дисковой мельнице RETSCH определяли размер частиц и их распределение. Анализ проводился диспергированием в жидкости с ультразвуком. Методика исследования - по ФР 1.27.2009.06762 «Методика выполнения измерений размера частиц в суспензиях, эмульсиях и аэрозолях в нанометровом и коллоидном диапазонах с использованием эффекта динамического рассеяния света»

1. Пробоподготовка: не требовалось проводить дополнительную пробоподготовку.
2. Диапазон измерения: максимальный диапазон измерения в пределах 0,1 [мкм] – 1021,87 [мкм], поскольку изначально неизвестен размер частиц порошка.
3. Автоматическое юстирование лазерного луча.
4. Чистка системы в автоматическом режиме (количество циклов выбиралось в зависимости от состояния системы и пробы для многократных исследований).
5. Параметры измерения (выбирались оператором в зависимости от свойств исследуемой пробы): - продолжительность измерения: 50 (сканов) – среднее значение;- мешалка: 70%; - абсорбция луча: 13%.
6. Измерение фона – для того, чтобы снизить влияние измерительной жидкости перед каждым измерением проводили фоновое измерение.
7. Измерение распределения частиц по размеру: исследуемый образец объемом около 5 мл заливали в модуль для диспергирования в жидкости (объемом 500 мл). Исследование данного типа порошка проводили с использованием ультразвукового генератора. В результате измерения получали кривые

распределения частиц по размеру: дифференциальные, кумулятивные и др.



Результаты измерения размера частиц представлены на рисунке 1.

Рисунок 1 - Распределение по размерам микрочастиц порошка ГЭЦ, измельченного в течение 5 минут

Интегральная кривая и гистограмма: интегральная кривая в координатах $Q3(x)=f(\mu\text{м})$ (левая шкала) - каждая точка на кривой, показывает сколько % образца имеет размер частиц меньше либо равно данному. Гистограмма в координатах $q3(x)=f(\mu\text{м})$ (правая шкала) - количество образца с данным размером частиц. Как видно из рисунка 1 средний размер частиц составляет 111,76 мкм, арифметическое значение – 111,761 мкм, специфическая площадь поверхности – 1560,48 $\text{см}^2/\text{см}^3$. Информация дифракционных картин использовалась не только для определения размера частиц, но и для анализа их формы.

На рисунке 2 представлена форма микрочастиц порошка ГЭЦ измельченного в течение 5 минут. Установлено, что коэффициент элонгации (удлинения) частиц размером 91,889 мкм составляет 1,931.

Распределение частиц по размерам образца микрочастиц порошка ГЭЦ, измельченного в течение 15 и 30 минут проводилось также путем диспергирования в жидкости с ультразвуком.

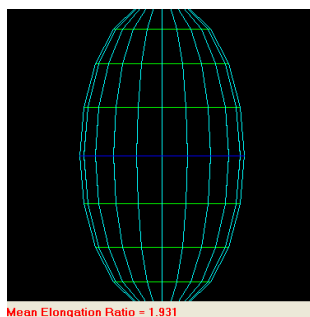


Рисунок 2 - Параметры формы микрочастиц порошка ГЭЦ, измельченного в течение 5 минут

На рисунке 3 представлена интегральная кривая, показывающая распределение частиц по размерам порошка ГЭЦ, измельченного в течение 15 минут.

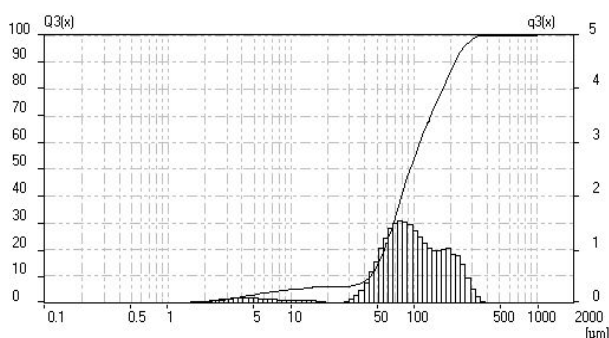


Рисунок 3 - Распределение по размерам микрочастиц порошка ГЭЦ, измельченного в течение 15 минут

Из рисунка 3 видно, что средний размер частиц составляет 112,43 мкм, арифметическое значение – 112,431 мкм, специфическая площадь поверхности – 1497,14 см²/см³.

На рисунке 4 представлена форма микрочастиц порошка ГЭЦ, измельченного в течение 15 минут.

На рисунке 4 видно, что частица порошка ГЭЦ несколько видоизменяется по форме, визуально изменение можно определить как удлинение формы.

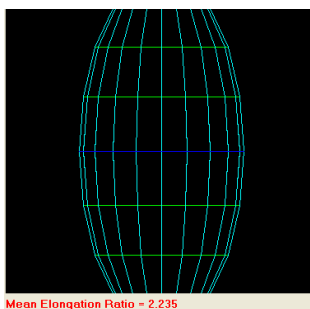


Рисунок 4 - Параметры формы микрочастиц порошка ГЭЦ, измельченного в течение 15 минут

На рисунке 5 представлены результаты распределения частиц порошка ГЭЦ по размерам, измельченного в течение 30 минут.

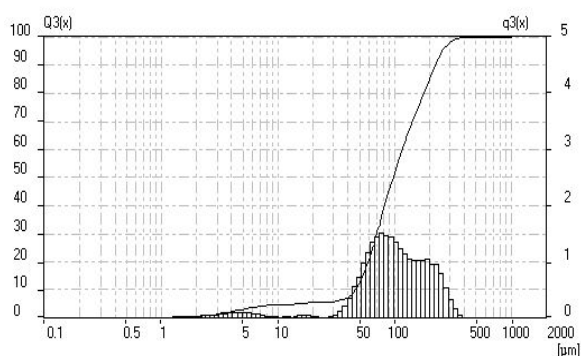


Рисунок 5 - Распределение по размерам микрочастиц порошка ГЭЦ, измельченного в течение 30 минут

Установлено, что средний размер частиц составляет 116,52 мкм, арифметическое значение – 116,521 мкм, специфическая площадь поверхности – 1637,46 см²/см³.

На рисунке 6 представлена форма микрочастиц порошка ГЭЦ измельченного в течение 30 минут. Установлено, что коэффициент элонгации (удлинения) частиц размером 96,673 мкм составляет 2,003.

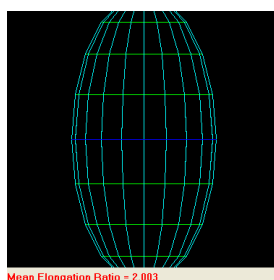


Рисунок 6 - Параметры формы микрочастиц порошка ГЭЦ, измельченного в течение 30 минут

Как видно из приведенных выше гистограмм, размеры частиц порошка ГЭЦ практически не меняются. Сводные данные приведены в таблице 2. Они показывают, что, размеры частиц порошка при измельчении в течение 5 минут имеют наибольшую фракцию D90 с размером от 222,2 мкм для режима измельчения 5 минут, 218,152 мкм для измельчения в режиме 15 минут и 225,238 мкм для измельчения в режиме 30 минут. Среднюю фракцию D50 имеют частицы, полученные в результате измельчения в течение 5 минут и их размер составляет 90,859 мкм, для режима 15 минут – 93,342 и для режима 30 минут – 96,603 мкм. Наименьший размер имеют 10% частиц фракция D10 размеры частиц следующие: в результате измельчения в течение 5 - 42,353 мкм, для режима 15 минут – 43,946 мкм и для режима 30 минут – 45,714 мкм.

Кроме того, из данных таблицы 2 видно, что размер частиц практически не зависит от времени измельчения. Однако, из данных таблицы 2, также видно, что значительно меняется соотношение среднего диаметра к отношению к объему, отношению к площади, отношению к длине. Эти показатели говорят об изменении формы частиц, происходит их удлинение.

На рисунках 7-9 представлены микрофотографии порошка ГЭЦ, измельченного в различных режимах. Изображения частиц представляют собой объемные, удлиненные образования со средним размером около 20 мкм, что наглядно подтверждает отсутствие изменения параметров порошка полимера ГЭЦ в процессе измельчения.

Таблица 2 - Обобщенные результаты распределения частиц по размерам исследованных материалов

	ГЭЦ		
	измельченная 5 минут	измельченная 15 минут	измельченная 30 минут
D10 (10% of particles), мкм	42,353	43,946	45,714
D50 (50% of particles), мкм	90,859	93,342	96,602
D90 (90% of particles), мкм	222,2	218,152	225,238
d[4,3] Объемный средний диаметр, мкм	111,76	112,43	116,52
d[3,2] Средний диаметр по площади поверхности, мкм	38,45	40,08	36,64
d[3,0] Средний диаметр по отношению к объему, мкм	7,29	7,26	1,68
d[2,0] Средний диаметр по отношению к площади, мкм	3,17	3,09	0,36
d[1,0] Средний диаметр по отношению к длине, мкм	2,16	2,03	0,14

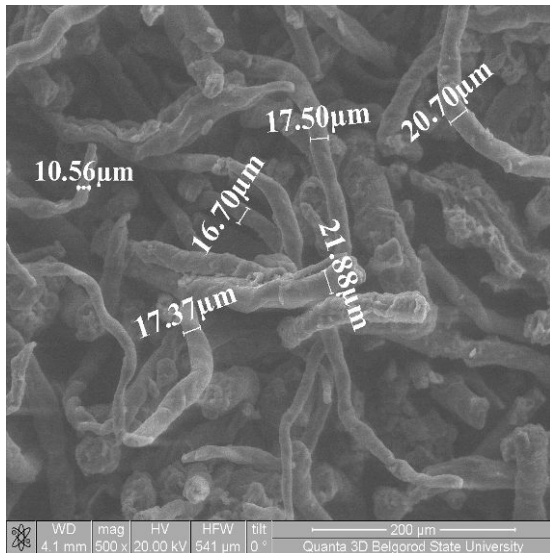


Рисунок 7 - Микроструктура порошка ГЭЦ, измельчение 5 минут

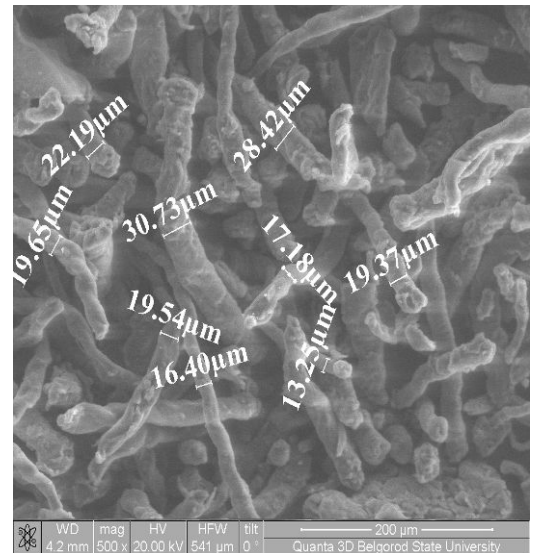


Рисунок 8 - Микроструктура порошка ГЭЦ, измельчение 15 минут

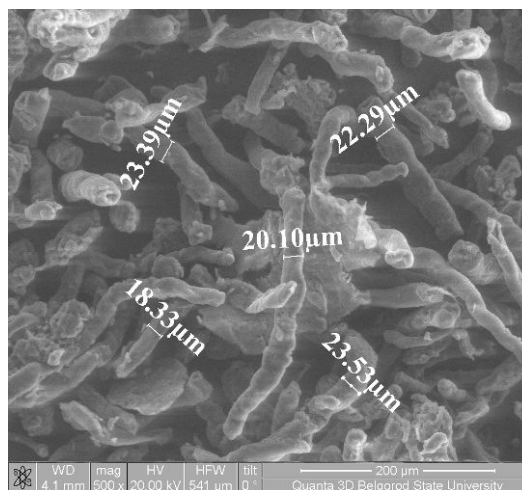


Рисунок 9 - Микроструктура порошка ГЭЦ, измельчение 30 минут

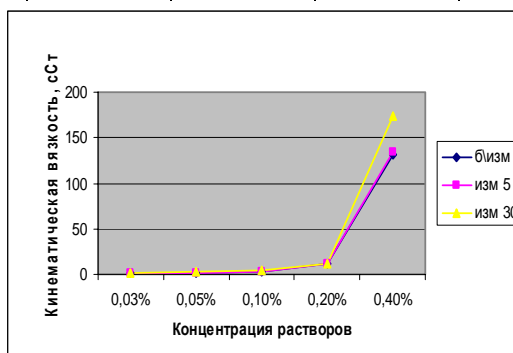
В таблице 3 представлены результаты изучения кинематической вязкости растворов ГЭЦ.

Из данных таблицы 3 видно, что вязкость растворов, приготовленных на основе обработанных полимеров возрастает с 5,23% в образцах без измельчения до 31,66% при измельчении полимера в течение 30 минут. Изменение вязкости растворов полимера пролонгатора-загустителя ГЭЦ наглядно представлено на рисунке 10 в координатах кинематическая вязкость – концентрация. На графике

представлена линейная зависимость возрастания вязкости от степени измельчения. Причем, резкое увеличение вязкости происходит при измельчении ГЭЦ в течение 30 минут.

Таблица 3 – Результаты изучения кинематической вязкости растворов ГЭЦ

Концентрация анализируемого раствора, %	0,025	0,05	0,1	0,2	0,4
Без измельчения	1,53	2,15	2,65	11,44	131,99
Измельчение 5 минут	1,59	1,99	3,435	12,09	134,35
Измельчение 15 минут	1,59	2,03	3,515	12,52	146,68
Измельчение 30 минут	1,61	2,42	3,99	12,07	173,79



Изменение вязкости, %	5,23	12,56	50,5%	5,5	31,66
-----------------------	------	-------	-------	-----	-------

Рисунок 10 - Зависимость кинематической вязкости растворов ГЭЦ от концентрации и режима измельчения пролонгатора

Результаты определения значений рН приготовленных растворов представлены в таблице 4. Как видно из данных таблицы 4, рН растворов ГЭЦ находится в пределах 6,07-6,9 и не зависит от режима измельчения. Этот факт является важным подтверждением того, что обработанные полимеры, так же как и полимеры без супрамикроструктурирования можно вводить в качестве

пролонгаторов в жидкие лекарственные формы для офтальмологии и парентерального введения.

По внешнему виду растворы являются бесцветными прозрачными жидкостями и по этим показателям соответствуют требованиям Государственной фармакопеи РФ XII издания. Данные определения этих характеристик представлены в таблице 5.

Таблица 4 - Зависимость pH растворов ГЭЦ от и режима измельчения

№ п/п	Режимы измельчения, мин	Концентрация исследуемого раствора, %	Значение pH
1	Без измельчения	0,025	6,29
		0,05	6,19
		0,1	6,19
		0,2	6,24
		0,4	6,9
2	5	0,025	6,17
		0,05	6,41
		0,1	6,39
		0,2	6,51
		0,4	6,40
3	15	0,025	6,07
		0,05	6,43
		0,1	6,20
		0,2	6,24
		0,4	6,54
4	30	0,025	6,27
		0,05	6,41
		0,1	6,26
		0,2	6,27
		0,4	6,54

Таблица 5 - Цветность и прозрачность растворов ГЭЦ

№ п/п	Наименование раствора пролонгатора и его концентрация	Цветность растворов ОФС 42-0050-07	Прозрачность растворов ОФС 42-0051-07
1	ГЭЦ 0,025%	бесцветный	прозрачный
2	ГЭЦ 0,05%	бесцветный	прозрачный
3	ГЭЦ 0,1% %	бесцветный	прозрачный
4	ГЭЦ 0,2%	бесцветный	прозрачный
5	ГЭЦ 0,4%	бесцветный	прозрачный

Таким образом, при супрамикроструктурировании порошка ГЭЦ изменяется форма его частиц, коэффициент элонгации составляет 2. При этом размеры частиц фракций не уменьшаются. В результате механохимической обработки порошка ГЭЦ увеличивается вязкость растворов концентраций 0,025–0,4% после 15 минутного измельчения на 32%. На основании проведенных исследований можно предположить, что увеличение вязкости супрамикроструктурированных растворов ГЭЦ во всех изученных концентрациях, происходит за счет элонгации его частиц. Полученные характеристики супрамикроструктурированного пролонгатора - загустителя использованы при разработке новых составов глазных капель различной направленности действия.

Работа выполнена в рамках государственного контракта П865 от 25 мая 2010 года "Разработка технологии производства супрамикроструктурированных полимеров, используемых для создания пролонгированных лекарственных средств"

Литература

1. Приказ Минпромторга РФ от 23.10.2009 № 965 «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года».

2. Воскобойникова И.В., Авакян С.Б., Сокольская Т.А. и др. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса // Химико-фармацевтический журнал – 2005.-№ 1.-С.22-28.

3. Ломовский О.И. Прикладная механохимия: фармацевтика и медицинская промышленность // Обработка дисперсных материалов и сред. Межд. периодический сб. научн. трудов, Вып.11, Одесса, 2001, с.81-100.

ПОЛУЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНОГО ОБРАЗЦА СУБМИКРО- И/ИЛИ НАНОСТРУКТУРИРОВАННОЙ СУБСТАНЦИИ ЛОРАТАДИНА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО СТРУКТУРЫ

**Жилякова Е.Т., Новиков О.О., Новикова М.Ю., Сабельникова Н.Н.,
Ванхин О.А.**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

308015, г. Белгород, ул. Победы 85

тел/факс +7 (4722) 301427 EZhilyakova@bsu.edu.ru

Недостаток оригинальных отечественных лекарственных средств, соответствующих современному мировому уровню, является реальной экономической и национальной проблемой России. На российскую фармацевтическую отрасль оказывают влияние негативные факторы, среди которых технологическое отставание от зарубежных производителей с соответствующими различиями в части номенклатуры производимой продукции. Сегмент, по которому отставание приобретает широкий масштаб, представлен наиболее современными лекарствами, производство которых является чрезвычайно емким в отношении использования технологий. На сегодняшний день российская фармацевтическая промышленность производит достаточно ограниченный спектр лекарств, многие из которых можно считать устаревшим. Государство на протяжении последних лет демонстрирует высокую степень интереса к перспективным рынкам. Без сомнения, рынок фармацевтики также относится к их числу. Зависимость от импортных субстанций негативно влияет на лекарственную безопасность страны [1].

Развитие современных технологий, использующих процессы диспергирования, сделало весьма актуальной проблему оптимизации технологических свойств материалов, подвергнутых интенсивным механическим воздействиям. Работы в этом направлении стимулируются необходимостью получения акти-

вированных веществ с заданными свойствами в значительной мере оптимизированными, в сравнении с таковыми в исходном состоянии.

Предварительные исследования, в том числе с использованием механохимических приемов, показали, что существующая степень решения проблемы комплексного изучения физико-химических свойств, безопасности фармакологической активности субмикро- и наноструктурированных фармацевтических субстанций требует дальнейшей разработки новых методических подходов и алгоритмов для повышения качества получаемых результатов. Результаты экспериментальных исследований позволяют планировать высокую эффективность и преимущества разрабатываемых в рамках проекта методик по сравнению с используемыми в настоящее время аналогами, что свидетельствует об адекватности избранного направления решаемым задачам.

Тема механохимии и механоактивации достаточно широко рассматривается в исследованиях как отечественных, так и зарубежных авторов [2]. В наиболее обобщающих трудах вопрос освещается в традиционном стиле и подходе характерном для литературы академической направленности [3-5]. Исследователи не ставят перед собой задачи практического воплощения полученных знаний.

Развитие современных технологий, использующих процессы диспергирования, сделало весьма актуальной проблему оптимизации технологических свойств материалов, подвергнутых интенсивным механическим воздействиям. Работы в этом направлении стимулируются необходимостью получения активированных веществ с заданными свойствами (насыпная плотность, растворимость, вязкость и др.) в значительной мере оптимизированными, в сравнении с таковыми в исходном состоянии.

Воздействие интенсивных механических полей на вещество является источником различных превращений, связанных как с образованием и деформацией валентных связей, так и с изменением межмолекулярных взаимодействий, что может сопровождаться изменением кристаллической структуры, конформационными превращениями, полиморфными переходами.

Несмотря на то, что первые исследования механохимических воздействий связаны с превращениями органических соединений, до настоящего времени нет однозначных ответов на ряд вопросов о влиянии внешних механических полей на их структуру, свойства, химическую и биологическую активность [6].

Целью данного фрагмента комплексных целевых исследований измененных физико-химических и фармакологических свойств ряда фармацевтических субстанций явилось получение лабораторного образца субмикро- и/или наноструктурированной субстанции лоратадина и экспериментальное подтверждение изменения его структуры.

Исследовались субстанции производства ООО "ЭнСиФарм" (поставщик - ООО "Мидия "INOIRA") двух серий – образец №1 и №2 соответственно. Время измельчения субстанций лоратадина представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Увеличение электронного микроскопа при изучении исследуемых лекарственных субстанций

№ п/п	Наименование вещества	Время измельчения, мин						
		0	5	10	15	30	45	60
1	Лоратадин №1	5000X	-	-	-	-	-	5000X
2	Лоратадин №2	10000X	-	-	-	-	-	10000X

Ниже, на рисунках 1-8 представлены электронные микрофотографии изучаемых образцов.

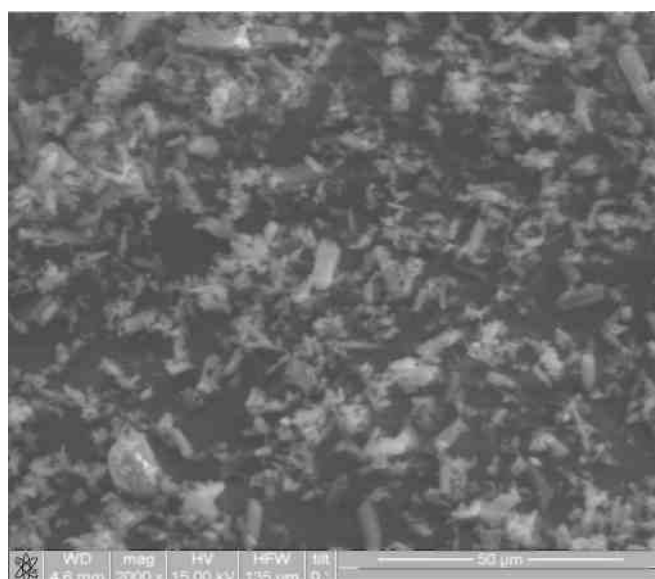


Рисунок 1 - Микрофотография исходного образца №1 субстанции лоратадина

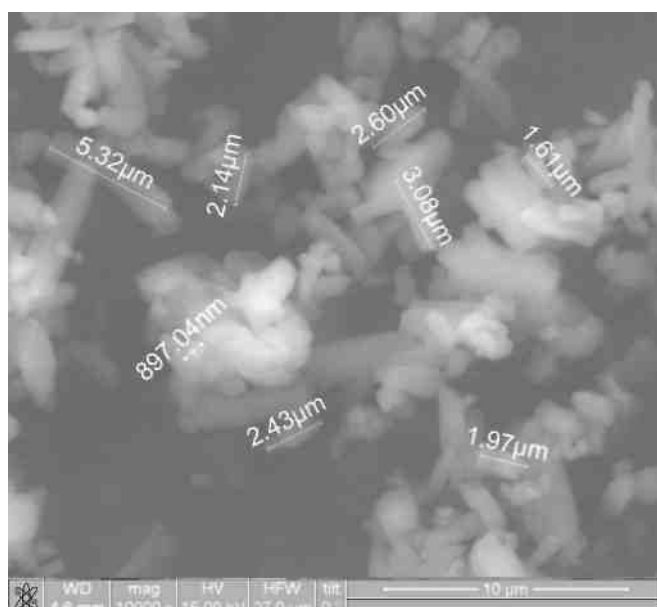


Рисунок 2 - Микрофотография исходного образца №1 субстанции лоратадина (крупный план)

Как видно из рисунков 1 и 2 частицы лоратадина представляют собой отдельные элементы удлинённой формы (соотношение длины к ширине более чем 3:1) с неровной поверхностью.

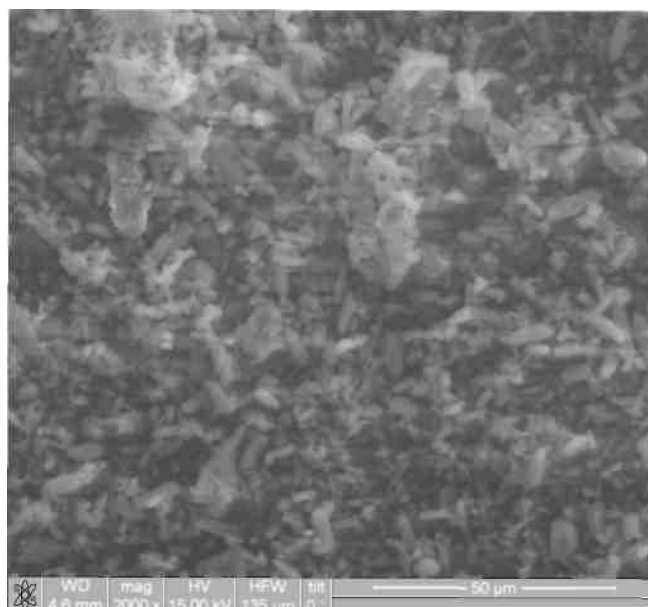


Рисунок 3 - Микрофотография образца №1 субстанции лоратадина после 60 минут измельчения

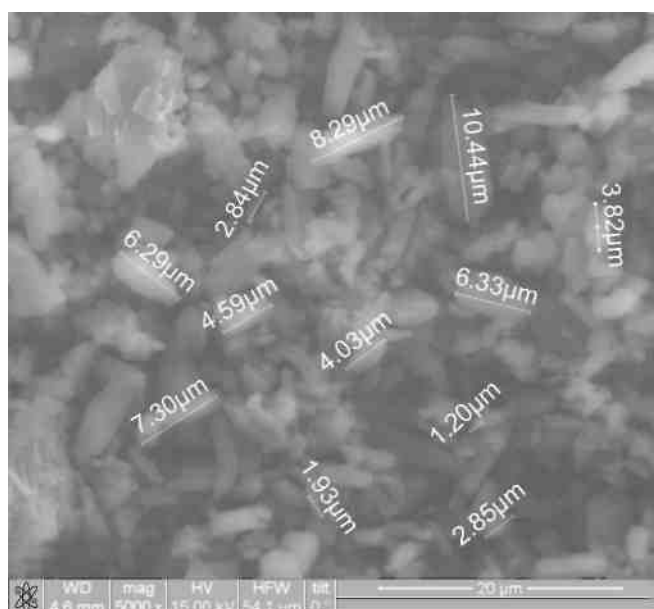


Рисунок 4 - Микрофотография образца №1 субстанции лоратадина после 60 минут измельчения (крупный план)

Как видно из рисунков 3 и 4 частицы лоратадина в большинстве своем по-прежнему представляют элементы удлинённой формы, однако возникают отдельные элементы пластинчатой формы (соотношение длины к ширине не более, чем 3:1) и равноосной формы (соотношение длины к ширине приблизительно равны) с неровной поверхностью.

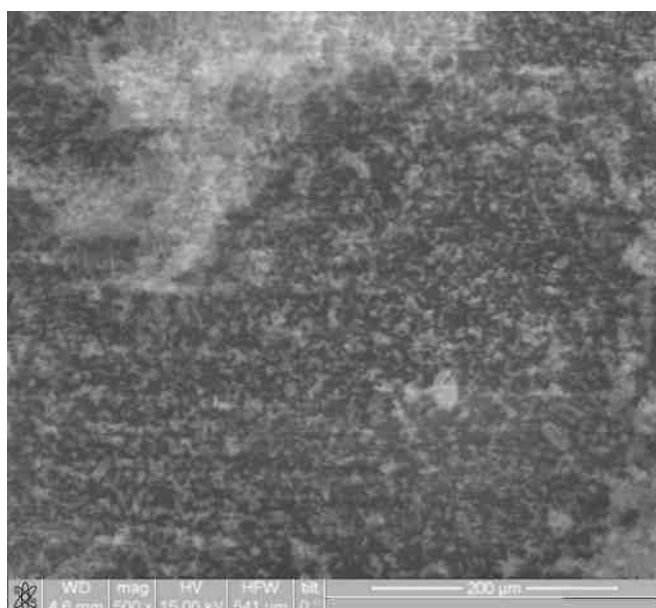


Рисунок 5 - Микрофотография исходного образца №2 субстанции лоратадина

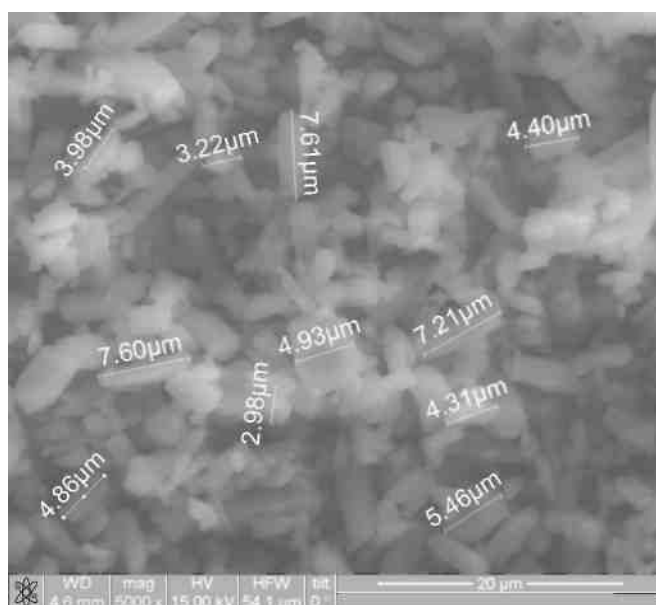


Рисунок 6 – Микрофотография исходного образца №2 субстанции лоратадина (крупный план)

На рисунке 5 и 6 представлены микрофотографии частиц лоратадина исходного образца №2. Как видно из рисунка, частицы имеют продолговатую форму с неровной поверхностью.

На рисунках 7 и 8, представлены микрофотографии частиц лоратадина, измельченного в течение 60 минут.

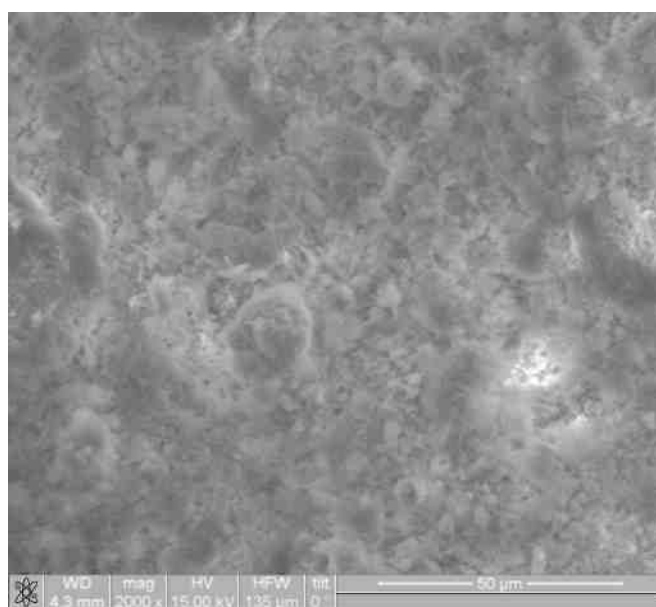


Рисунок 7 - Микрофотография образца №2 субстанции лоратадина после 60 минут измельчения

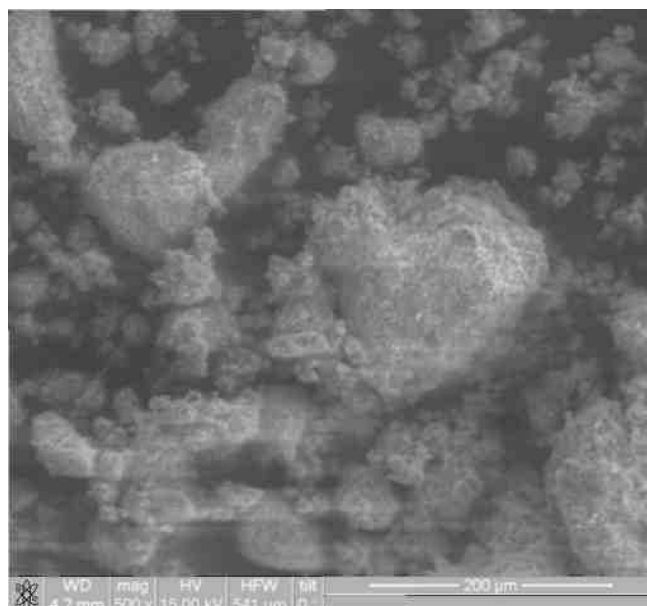


Рисунок 8 – Микрофотография образца №2 субстанции лоратадина после 60 минут измельчения (крупный план)

Как видно из рисунков, частицы измельченного образца №2 практически не меняются.

На рисунках 9-12 представлены гистограммы распределения микрочастиц порошка лоратадина неизмельченного и измельченного 60 минут.

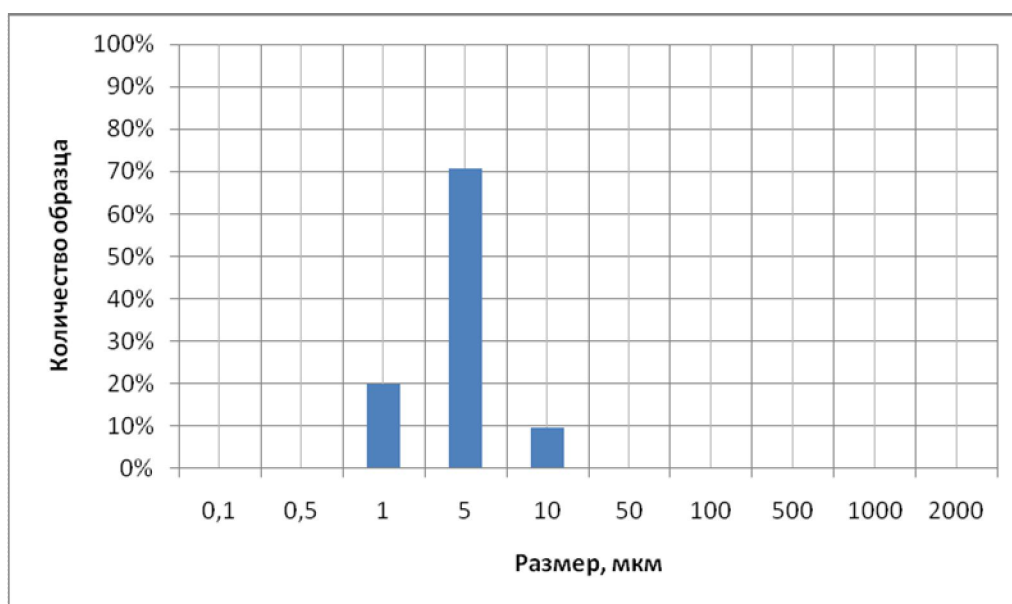


Рисунок 9 - Распределение по размерам микрочастиц порошка неизмельченного лоратадина образца №1

Здесь и ниже – по оси ординат гистограммы показано, сколько % образца имеет размер частиц меньше либо равно исходному.

Как видно из рисунка 9, основная фракция частиц лоратадина имеет размер 2,44 мкм и составляет около 70% от всей массы порошка. Фракция размером 0,8—1,2 мкм составляет около 20% и более крупная фракция 8,5-12,5 мкм составляет около 10%.

На рисунке 10 представлена гистограмма распределения частиц лоратадина по размерам образца №2.

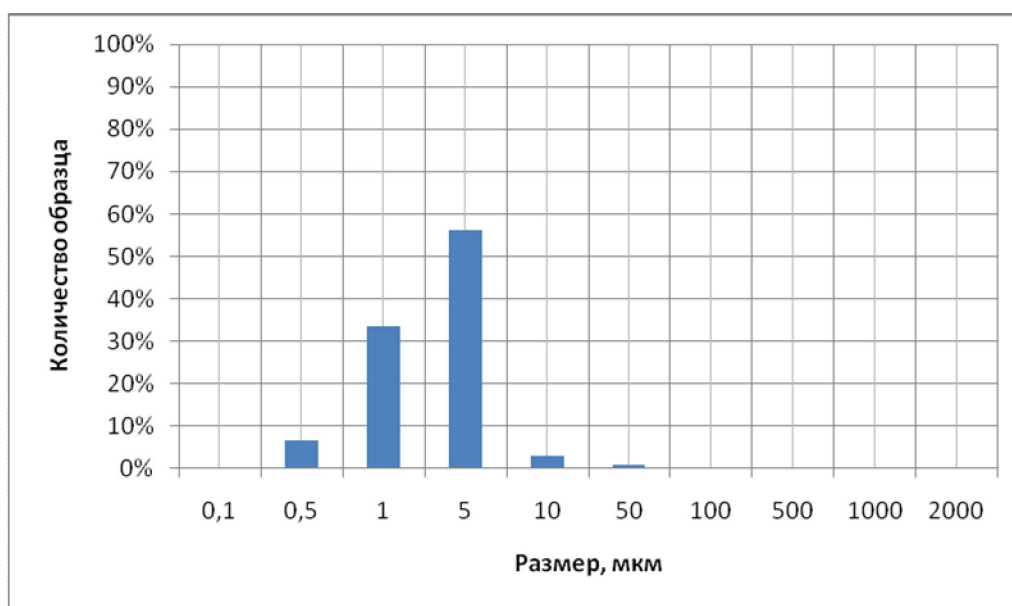


Рисунок 10 - Распределение по размерам микрочастиц порошка лоратадина образца №2 неизмельченного

Как видно из гистограммы, основной фракцией, как и для образца №1, являются частицы со средним размером 1,61 мкм, однако количество их несколько меньше — около 55%. Однако более мелкой фракции — с размером 0,8-1,2 мкм — больше, около 33%, и как видно из рисунка 10 присутствует фракция с размером частиц от 0,3 до 0,8 мкм, которая составляет около 6%. Так же для этого образца субстанции характерно присутствие и более крупных частиц от 10 до 60 мкм, составляющие около 12% от общей массы порошка.

На рисунке 11 представлена гистограмма распределения по размерам микрочастиц порошка лоратадина образца №1, измельченного в течение 60 ми-

нут, как видно, для этого образца характерно сохранения среднего размера частиц — 2,29 мкм, несколько увеличивается количество частиц с размером 0,8-1,5 мкм и уменьшается количество частиц с размером 8,0-12,0 мкм.

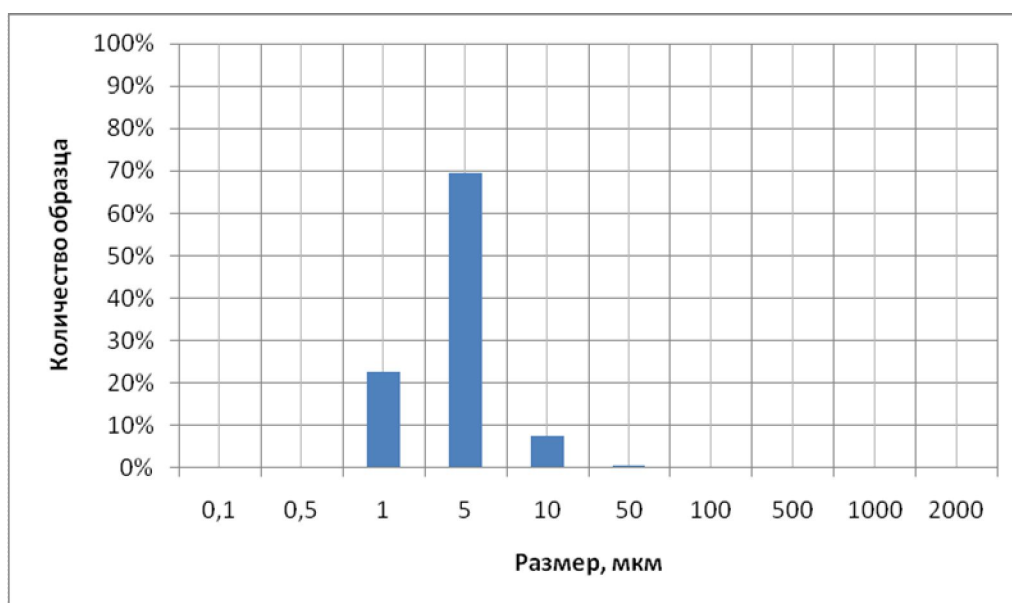


Рисунок 11 - Распределение по размерам микрочастиц порошка лоратадина образца №1, измельченного в течение 60 минут

Несколько другая картина наблюдается при изучении распределения частиц по размерам порошка лоратадина образца №2. Установлено, что средний размер частиц составляет 1,10 мкм.

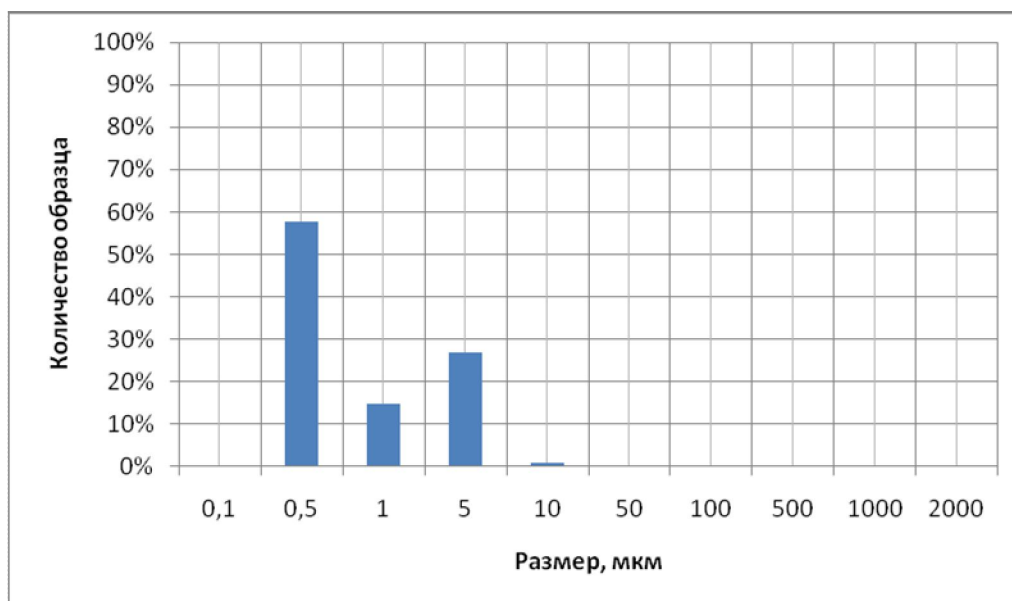


Рисунок 12 - Распределение по размерам микрочастиц порошка лоратадина образца №2, измельченного в течение 60 минут

Как видно из гистограммы рисунка 12, значительно выросло количество микрочастиц порошка лоратадина с размером 0,3-0,8 мкм, что составляет около 68%. Количество частиц с размером от 0,8 до 1,2 мкм снизилось до 15%, также до 28% уменьшилось количество частиц размером от 3,0 до 8,0 мкм. Для наглядности эти данные сведены нами в таблицу 2. Из таблицы 2 следует, что при субмикроструктурировании порошка лоратадина происходит заметное уменьшение размеров частиц для образца №2 — на более чем 50%.

Таблица 2 - Динамика изменения размеров частиц лоратадина

Образец	Размеры частиц, мкм/% содержания фракции			
	0,3-0,8	0,8-1,2	3,0-8,0	и более
Лоратадин №1, неизмельченный	-	20	70	10
Лоратадин №2, неизмельченный	6	33	55	6
Лоратадин №1, измельченный 60 минут	-	22	70	8
Лоратадин №2, измельченный 60 минут	58	15	28	1

Таким образом, доказано изменение структуры исходных субстанций лоратадина. Изучено распределение микрочастиц изучаемых субстанций. Далее планируется исследование физико-химических и фармакологических свойств изучаемых субмикро- и/или наноструктурированных субстанций.

Работа выполнена в рамках государственного контракта П425 от 12 мая 2010 года

Список использованной литературы

- 1 <http://www.rg.ru/2009/12/08/lekarstva.html>
- 2 <http://www.ibeton.ru/a22.php>

3 Аввакумов, Е.Г. Механические методы активации химических процессов / Е.Г. Аввакумов // Новосибирск.- Наука, Сиб. Отд.- 1986.- 303 с.

4 Ходаков, Г.С. Физика измельчения / Г.С. Ходаков // М.: Наука.- 1972.- 240 с.

5 Ребиндер, П.А. Физико-химическая механика дисперсных структур / П. А. Ребиндер // — М.: Пищевая промышленность.— 1966.— 371 с.

6 Микушина И.В., Троицкая И.Б., Душкин А.В., Ольхов Ю.А., Базарнова Н.Г. Превращения структуры древесины при механохимической обработке // Химия в интересах устойчивого развития. - 2003. - Т. 11, №2. - С. 365–373.

**ИНТЕГРАЦИЯ СТУДЕНЧЕСКИХ ПРОЕКТОВ
ПО ДИСЦИПЛИНЕ «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ»
В ПРОЦЕСС ОБУЧЕНИЯ ПРОВИЗОРОВ**

Жилякова Е.Т., Автина Н.В.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия
308000, г. Белгород, ул. Победы, 85
тел./факс (04722) 30-13-78, e-mail: avtina@bsu.edu.ru

Повышение качества подготовки специалистов в области фармации, путем приобретения профессиональных компетенций, является основной задачей фармацевтического образования в России. Введение нового Государственного образовательного стандарта по специальности 060301.65 Фармация позволит приблизить подготовку выпускников требованиям, максимально приближенным к реалиям профессиональной действительности.

Переход высшего профессионального образования в РФ на новые образовательные стандарты предусматривает достаточно жесткие требования к разработке содержательной части учебных программ, в т.ч. и по специализированной дисциплине «Фармацевтическая технология», а также их внедрению в процесс обучения.

Рабочая программа по фармацевтической технологии предусматривает выполнение студентами индивидуальной работы. К активной форме обучения следует отнести выполнение студенческих проектов.

Исходя из вышесказанного, важно осуществлять взаимодействие на уровне кластера: «Преподаватели выпускающей кафедры и студенты специальности фармация». Здесь можно выделить два уровня взаимодействия: заведующий кафедрой – преподаватели; преподаватели – студенты, выполняющие один из трех видов проектов. К разновидностям проектов относятся – студенческие, преподавательские проекты и внутриуниверситетские гранты для студентов.

Студенческий проект предполагает выполнение определенных экспериментальных исследований на основе компетенций освоенных обучающимися ранее, в процессе изучения общепрофессиональных и специализированных дисциплин специальности фармация.

Формирование проекта, как правило, поручается студентам старшего курса, которые впоследствии распределяют более частные технологические задания студентам младших курсов в рамках дисциплин, изучаемых ими. При этом возникает возможность постепенного оценивания полученного промежуточного результата для более качественного достижения конечной цели.

Например: при изучении темы «Получение сложных порошков, таблеток в условиях фармацевтических производств» (4 курс 9 семестр) для студентов 3-го курса может быть сформирован проект «Исследование физико-химических свойств лекарственных веществ с позиций изготовления сложных порошков определённого класса»

Занятия организуются в виде выполнения соответствующего ситуационного задания, реализуемого за несколько занятий по мере овладения профессиональными навыками. Например, овладение технологическими операциями: выбор условий измельчения конкретных порошков с наименьшими потерями на стадиях измельчения и просеивания, определение смачиваемости порошков, совместимости, доступности.

В результате выполненного ситуационного задания студенты 3-го курса на основе приобретенных знаний способны решать задачи по оптимальному изготовлению сложных порошков, грануляционной и таблеточной массы в условиях фармацевтического производства. Кроме того, полученные компетенции являются первичной «платформой» для дальнейшего получения знаний и практических навыков по разделу «фармацевтическая технология промышленного производства».

Выполнение преподавательских проектов реализуется по заданию внешней координирующей структуры – заведующего кафедрой, преподавателя.

Деятельность профессиональной группы преподавателей предусматривает выполнение следующих действий:

- Формулировка требований к уровню знаний и практических умений у студентов в рамках освоения изучаемой дисциплины (внедряемой инновации). К примеру, при изучении фармацевтической технологии - изучение не только выпускаемых и признанных составов (как бы они не были сложны), но и освоение инновационных механизмов технологических операций. К ним можно отнести изучение лекарственных и действующих веществ на наноуровне с возможным изменением свойств лекарственных веществ (Центр нанотехнологий НИУ БелГУ), разработка составов с использованием самостоятельно сформированной базы данных по конкретной лекарственной форме, которая постоянно обновляется и пополняется, компьютерное моделирование.

- Разработка механизмов для достижения цели, включая курсовое, дипломное проектирование, индивидуальные задания, работу с информационными Интернет ресурсами, проведение консультаций преподавателями не только выпускающей конкретной кафедры, но и смежных кафедр, научно-технических лабораторий, центров. Причем курсовое проектирование и индивидуальные задания, с нашей точки зрения, целесообразно разделить на три уровня по степени сложности:

1. Теоретическое изучение темы, анализ возможности использования компьютерных технологий и выдача рекомендаций по разработке конкретной технологической операции;

2. Умение использовать навыки, полученные в процессе обучения для разработки состава и технологии «модельного образца» - прообраза будущего лекарственного препарата, с привлечением инноваций, выполняемых под руководством опытных специалистов-преподавателей кафедры.

3. Выработка критериев для оценки уровня знаний, и способы его реализации (например, посредством тестирования) в том числе и с привлечением

экспертов, владеющих соответствующими компетенциями. В зависимости от сложности проделанной работы и полученных результатов, оценивается и выполнение этих проектов.

Следующей разновидностью студенческих проектов являются внутри-университетские граны для студентов, которые выполняются под руководством преподавателей соответствующей кафедры и обязательно включают экспериментальные разделы, в том числе и по темам, изучаемым на смежных кафедрах факультета.

Указанный вид проектов формируется как самостоятельная задача по структуре научного отчета. Предварительно, на стадии заявки, проходит экспертизу на двух уровнях в виде заочной экспертизы по формальным признакам и презентационном представлении проекта перед экспертной комиссией, созданной из ведущих научных сотрудников и преподавателей университета.

По итогам экспертизы, в случае поддержки проекта, его выполнение финансируются из средств университета. После чего, студентами под руководством преподавателя, осуществляется непосредственная реализация поставленной цели проекта. Выполненные исследования подлежат обязательной экспертизе на двух стадиях: заочная экспертиза промежуточных отчетов и публичная защита проделанной работы в виде отчета. По итогам экспертизы лучшие научные работы публикуются в университетском журнале «Вестник СНО НИУ БелГУ».

Вышеизложенный алгоритм работы со студенческими проектами позволяет решить главную задачу фармацевтического образования – подготовка конкурентоспособных специалистов, владеющих профессиональными компетенциями.

АНТИМІКРОБНА ДІЯ НАНОЧАСТИНОК ВІСМУТУ

²Карнаухова А.Ю., ¹Резніченко Л.С., ¹Дибкова С.М., ¹Грузіна Т.Г.,
¹Ульберг З.Р., ²Чекман І.С.

¹Інститут біоколоїдної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України, м. Київ, Україна
03142, м. Київ, бульв. Вернадського, 42, тел. (044)424-19-19,
факс: (044)424-80-78, e-mail: tgruzina@mail.ru

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
03057, м. Київ, просп. Перемоги, 34, тел. (044) 454-49-43
e-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk

Стрімке зростання кількості та розповсюдженості патогенних та умовно-патогенних штамів, резистентних до широкого спектру антибіотиків, свідчить про необхідність розробки та застосування альтернативних антибіотикам засобів протимікробної терапії. На цьому шляху значними перспективами характеризуються наночастинки металів, в тому числі - наночастинки вісмуту.

З метою визначення антимікробної дії методом хімічної конденсації були синтезовані наночастинки вісмуту (BiNP), вихідна концентрація яких становила 2417,5 мкг/мл за металом. Методами трансмісійної електронної мікроскопії та рентгенофазового аналізу встановлена кубічна форма та середній розмір $20 \pm 1,0$ нм синтезованих наночастинок.

З використанням молекулярно-генетичного (генотоксичність – наявність первинних пошкоджень ДНК) та біохімічних (АТР-азна і лактатдегідрогеназна активність) тестів *in vitro* з використанням культури клітин лінії CHO-K1 проведена оцінка біобезпечності наночастинок вісмуту. Встановлено, що за біохімічними маркерами, не виявлений негативний вплив BiNP ані на АТР-азну активність, ані на лактатдегідрогеназну активність тестових клітин, однак виявлена генотоксична дія цих наночастинок відносно клітин лінії CHO-K1.

Методом серійних розведень, згідно МУК 4.2.1890-04, визначена антимікробна активність препарату BiNP. У якості патогенних тест-культур були використані штами мікроорганізмів: *Salmonella typhimurium* 144, *Staphylococcus*

aureus 209P, *Shigella sonnei*, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853 (F-51), *Candida albicans*, *Proteus vulgaris* НХ 19 №222, *Proteus mirabilis* ГИСК 160208, SS/F-403 з колекції Державного науково-контрольного інституту біотехнології і штамів мікроорганізмів (м. Київ).

Встановлена виражена антимікробна дія наночастинок вісмуту відносно патогенних тест-культур *Shigella sonnei*, *Proteus vulgaris* НХ 19 №222, *Staphylococcus aureus* 209P та *Salmonella typhimurium* 144. Пригнічення ростової активності цих штамів під впливом ВіНР складало 70-100%.

Присутність у середовищі інкубації наночастинок вісмуту не пригнічувала ріст тест-штаму *Candida albicans* у всьому вивченому концентраційному діапазоні. Інгібування ростової активності тест-штамів *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853 (F-51) та *Proteus mirabilis* ГИСК 160208, SS/F-403 не перевищувало 50% за максимально дослідженої концентрації наночастинок (1208,8 мкг/мл за металом).

Таким чином, отримані результати свідчать про виражену антимікробну дію синтезованих наночастинок вісмуту, що зумовлює значні перспективи їх використання як антимікробного агенту у конструюванні нових лікарських препаратів, альтернативних традиційним антибіотикам. Разом з цим наявність первинних ДНК-пошкоджень при тестуванні генотоксичності нановісмуту *in vitro*, свідчить про необхідність детального дослідження можливості існування потенційних ризиків використання таких наночастинок з залученням широкого спектру тестів на біобезпечність наноматеріалів.

**СОВРЕМЕННЫЕ РАЗРАБОТКИ УКРАИНСКИХ УЧЕНЫХ
ПО СОЗДАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
НА ОСНОВЕ НАНОТЕХНОЛОГИЙ**

Ковалев В.В., Ярних Т.Г., Ковалев В.Н.

Кафедра технологии лекарств

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53

Тел. (057) 67-91-84, e-mail: tl@ukrfa.kharkov.ua

Стратегической задачей современной фармакологии и фармации является интеграция знаний и лучших достижений в области нанотехнологий с целью поиска, анализа, разработки перспективных молекул для лечения наследственных, мультифакториальных и инфекционных заболеваний человека с учетом эпидемиологических данных о них, а также для разработки новых форм доставки молекул к месту их действия в организме человека [2, 5].

Нанотехнологии – это новый подход к пониманию и освоению свойств вещества в нано масштабе: один нанометр (одна биллионная часть метра) является длиной небольшой молекулы. На этом уровне вещество проявляет особые и зачастую поразительные свойства, и границы между установленными научными и техническими дисциплинами постепенно исчезают. Следовательно, нанотехнологии имеют междисциплинарный характер [5].

Нанотехнологии предлагают возможные решения многих текущих проблем с помощью меньших по размеру, но более легких, устойчивых и высокоэффективных материалов, компонентов и систем, что одновременно может открыть целый ряд новых возможностей в производстве и сбыте.

Наиболее активно развивающимися направлениями nanoиндустрии являются нанобиология и наномедицина. Развитие нанотехнологий с использованием белковых, липидных молекул, нуклеиновых кислот и их синтетических аналогов дает возможность создавать новые высокочувствительные и дешевые системы для ранней диагностики и лечения, обеспечивающие пролонгирован-

ное поступление лекарственных веществ, целевую доставку в определенные органы и клетки-мишени, улучшение фармакологических свойств препарата, снижение эффективной дозы и системной токсичности. В США в 2005 г. на разных стадиях создания находилось 20 препаратов, включающих наноматериалы, для лечения онкологических, инфекционных, сосудистых заболеваний и диагностики. Однако наночастицы и наноматериалы обладают комплексом физических, химических свойств и биологическим действием (в т.ч. токсическим), которые часто радикально отличаются от свойств этого же вещества в форме сплошных фаз или макроскопических дисперсий [1, 7, 8].

Примером успешной разработки новых препаратов и лекарственных форм на основе наночастиц являются липосомы. Уже внедрены в медицинскую практику такие липосомальные препараты, как липин, лиолив, липидокс, липофлавон, амбисон, липоферон [8, 9].

В исследованиях *in vivo* и *in vitro* на различных патологических моделях установлено профилактическое и лечебное действия фосфатидилхолиновых липосом на состояние тканевого обмена веществ, функцию сосудов, сердечную деятельность и гемодинамику [2, 3, 4, 8].

На Украине также проводят исследования в областях наномедицины, нанофармакологии та нанофармации. В Национальной академии наук Украины в рамках специальной программы «Наноструктурные системы, наноматериалы, нанотехнологии» продолжают исследования в сферах физики металлов и сплавов, химии поверхностей, технологии порошков, микроэлектроники, коллоидных нанорастворов, сорбентов, лекарственных препаратов, в основу которых положено исследования в области нанотехнологии. Под руководством министерства образования и науки Украины развернута межведомственная программа «Нанофизика и наноэлектроника». Применение наноматериалов в клинической практике изучают также в Академии медицинских наук Украины [1, 6].

Результаты проведенных на Украине исследований внедряются в практику. Институт химии поверхностей им. А.А. Чуйка НАН Украины совместно с

отечественными научно-медицинскими учреждениями впервые в мире разработал, исследовал и внедрил в медицинскую практику новый препарат сорбционно-дезинтоксикационного действия на основе нанокремнезема «Силикс» [3, 5]. На кафедре фармакологии и клинической фармакологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца разработана новая лекарственная форма – суспензия на основе нанодисперсного кремнезема. Препарат минимизирует токсичность и негативное влияние на функции печени различных токсических веществ. По выраженности фармакологической активности суспензия нанокремнезема действует значительно эффективнее препаратов обычного кремнезема. [5]. В институте экспериментальной патологии. Онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого совместно с Международным центром электроннолучевых технологий Института электросварки им. Е.О. Патона разрабатывают современные противоопухолевые препараты на основе современных разработок в области нанотехнологий [6]. В Институте эпидемиологии и инфекционных заболеваний им. Л.В. Громашевского АМН Украины совместно с лабораторией электронно-лучевой технологии неорганических материалов для медицины, Института электросварки им. Е.О. Патона и Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца установлено, что частицы наносеребра и меди проявляют более выраженное антимикробное действие по отношению к *Staphylococcus aureus*, чем обычные формы этих препаратов. В Институте общей та неорганической химии им. В. Вернадского НАН Украины разработали технологию синтеза «мелкодисперсных систем из сажи», которые со временем назвали нанотрубками, а также методику растворения металлов в полимерной среде, использующуюся в магнитной записи информации [1, 6].

Первым отечественным препаратом с липосомами является Липин – совместная разработка Института фармакологии и токсикологии АМН Украины и Харьковского фармацевтического предприятия «Биолек». Основным компонентом препарата являются нанокапсулы фосфатидилхолина, природного компонента биомембранн. Препарат проявляет антигипоксическое действие, угнетает процессы перекисного окисления липидов, повышает неспецифический

иммунитет [4]. Исследования в областях нанонауки, нанотехнологий и наномедицины проводятся и в других научных заведениях Украины [7].

Список литературы

1. Волков С.В., Ковальчук С.П., Генко В.М., Решетняк О.В. Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали. – Київ, Наукова думка. – 2008. 422 с.
2. Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Лахтин М.В. и соавт. Нанотехнологии и перспективы их использования в медицине и биотехнологии // Вестн. РАМН. – 2008. – №4. – С. 50-55.
3. Москаленко В.Ф., Розенфельд Л.Г., Чекман І.С., Мовчан Б.О. Нанонаука: стан, перспективи досліджень // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2008. - №4. – С. 19-25.
4. Хромов О.С., Соловйов А.І. Експериментальне обґрунтування застосування фосфатидилхолінових ліпосом у медицині // Фармакологія і лікарська токсикологія. – 2008. – №4(5). – С. 88-98.
5. Чекман І.С., Ніцак О.В. Нанофармакологія: стан та перспективи наукових досліджень // Вісник фармакології та фармацевції. – 2007. – №11. – С. 7-10.
6. Шпак А.П. Звіт про діяльність НАН України у 2008 році. – Київ: 2009 – 298 с.
7. Cho K., Wang X., Nie S. et al. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer // Clin. Cancer Res. – 2008. – V. 14 5. – P. 1309-1316.
8. Jong S., Chikh G., Sekirov S. et al. Encapsulation in liposomal nanoparticles enhance the immunostimulatory, adjuvant and anti-tumor activity of subcutaneously administered CpG ODN // Cancer Immunol. Immunother. – 2007. – Vol. 56, № 8. – P. 1251-1264.
9. Monteiro-Riviere N.A., Nemanich R.J., Inman A.O. et al. Multi-walled carbon nanotube interactions with human epidermal keratinocytes // Toxicol. Lett. – 2005. Vol. 155, №3. – P. 377-384.

НАНОСТРУКТУРНІ СИСТЕМИ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ КРЕМНЕЗЕМІВ

Козакевич Р.Б., Больбух Ю.М., Тьортих В.А.

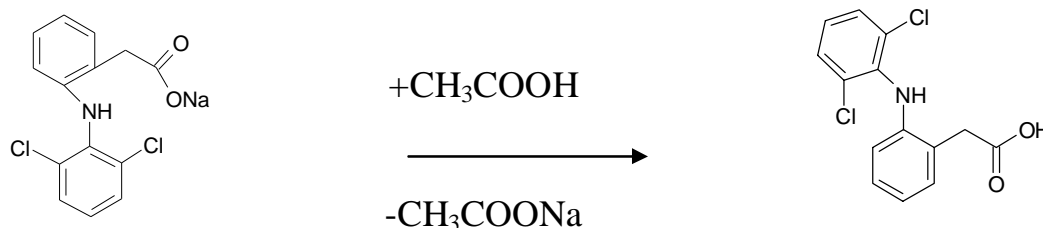
Інститут хімії поверхні ім. О.О.Чуйка НАН України

03164 Київ, вул. Генерала Наумова 17,

e-mail: kozakevych@gmail.com

Перспективи використання кремнеземів у виробництві фармацевтичних препаратів обумовлені відсутністю їх вираженої токсичної дії на органи і тканини біологічних об'єктів, а також можливістю за рахунок модифікації поверхні та зміни пористої структури кремнезему керувати силою адсорбційної взаємодії біологічно активних речовин з поверхнею при збереженні їхньої функціональної активності [1-3]. В роботі представлено результати досліджень кінетики розчинення диклофенаку натрію (ДН) та його кислотної форми (ДК) у воду та фосфатний буферний розчин з рН=6.86. Основну увагу приділено дослідженню впливу пористої структури та хімії поверхні кремнеземних носіїв на кінетику вивільнення активної речовини із синтезованих композитів. Швидкість вивільнення активної речовини досліджували за стандартною методикою Фармакопеї України в приладі для розчинення твердих дозованих форм [4].

В роботі використано субстанцію диклофенаку натрію виробництва фірми Vaishali Pharmaceuticals, Індія з 99,5% вмістом 2-[(2,6-дихлорфеніл)амінофеніл]ацетату натрію



Диклофенак натрію

Кислотна форма диклофенаку

Кислотну форму диклофенаку, що використовували у роботі, одержували розчиненням диклофенаку натрію в льодяній оцтовій кислоті з подальшим оса-

дженням продукту дистильованою водою. Одержаний осад відфільтровували та сушили при температурі 80°C.

Як носії використано високодисперсний кремнезем – аеросил А-300 (ГОСТ 14922-77, Калуш) з питомою поверхнею 300 м²/г та мезопористі кремнеземи, одержані з концентрованих водних суспензій пірогенного кремнезему. Мезопористі кремнеземні матриці досліджували методом низькотемпературної адсорбції-десорбції азоту на приладі ASAP-2000 (Micromeritics, США). За адсорбційними даними розраховували питому поверхню, об'єм пор і розподіл пор за розміром.

Таблиця. Структурні характеристики досліджених кремнеземних носіїв за результатами ад(де)сорбції азоту

Кремнезем	Питома поверхня зразків, м ² /г	Об'єм пор, см ³ /г	Діаметр пор, нм	Розмір частинок, мм
Силохром	143	0,95	17,0	0,25
Сферичний кремнезем-1 (СК-1)	207	1,34	14,6	0,25
Сферичний кремнезем-2 (СК-2)	252	1,52	12,1	0,50

Крім кремнеземів з гідрофільною поверхнею досліджувалися також хімічно модифіковані аеросили, зокрема АМ-1-300 (ТУ 6-18-185-79, Калуш) з гідрофобною поверхнею частинок і концентрацією прищеплених метилсилільних груп 0,6 ммоль/г та модифікований аеросил з прищепленими аміногрупами (0,67 ммоль/г).

Імобілізацію диклофенаку натрію проводили шляхом імпрегнації із спиртового розчину на вихідних та хімічно модифікованих кремнеземах. Одержану суспензію залишали на 24 год. при кімнатній температурі, а потім видаляли розчинник при 70 °С. Вміст імпрегнованого диклофенаку натрію складав 23 %мас. Одержані кремнеземні гранули з іммобілізованим диклофенаком на-

трію гомогенізували, відсіювали середню фракцію ($d=0,5$ мм). Введення диклофенаку у мезопористий кремнезем проводили наступним чином: у розчин активної речовини в оцтовій кислоті (33 мг/мл) об'ємом 1,5 мл додавали висушений кремнезем масою 1 г. Після повного поглинання розчину кремнеземом одержаний зразок промивали водою та висушували при 80°C протягом 2 год.

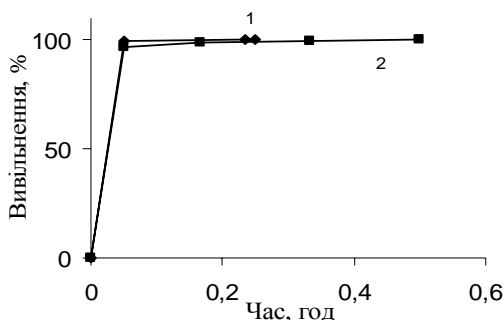


Рис. 1. Кінетичні криві розчинення диклофенаку натрію у воді (1) та фосфатному буфері з $\text{pH} = 6,86$ (2).

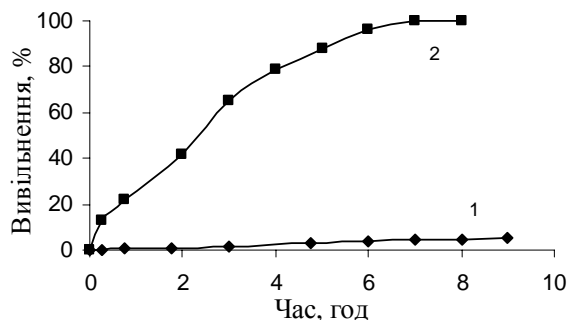


Рис. 2. Кінетичні криві розчинення кислотної форми диклофенаку у воді (1) та фосфатному буфері з $\text{pH} = 6,86$ (2).

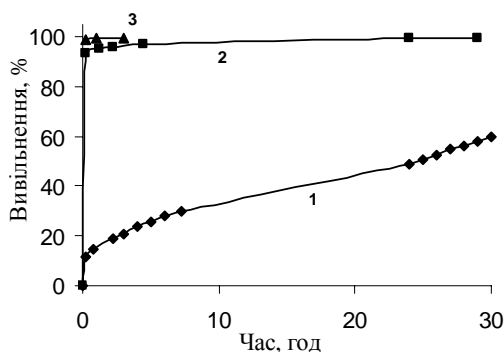


Рис. 3. Кінетичні криві десорбції диклофенаку натрію із композитів на основі метильованого аеросилу (1) амінованого аеросилу (2) та вихідного аеросилу (3).

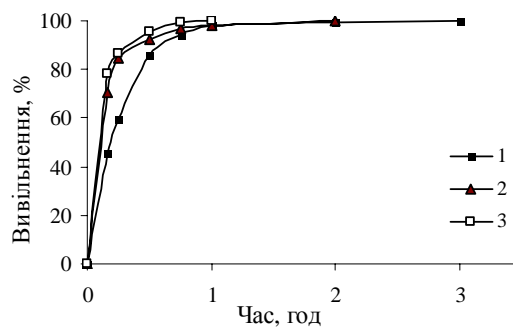


Рис. 4. Кінетичні криві десорбції кислотної форми диклофенаку із композитів на основі мезопористих кремнеземів СК-2 (1), СК-1 (2) та силохромом (3).

При аналізі кінетичних кривих вивільнення ДН із кремнеземних матриць різного складу (рис. 3) були виявлено наступні закономірності. Для аеросилу А-300 із іммобілізованим ДН характерне спонтанне, практично моментальне вивільнення лікарського препарату: більше 95% його вимивається з композиту уже на протязі перших 15 хв.. Введення в поверхневий шар вихідних кремнеземів аміногруп призводить до уповільнення виділення диклофенаку натрію. Суттєве

продовження виділення ДН було досягнуто при використанні як носія гідрофобного аеросилу АМ-1-300. Це може обумовлюватися гідрофобною взаємодією молекул ДН із поверхнею органофільного кремнезему, механічною стійкістю кремнеземних агрегатів та погіршенням змочуваності середовищем вимивання.

Вплив пористої структури носіїв на швидкість вивільнення активної речовини оцінювали відповідно до результатів дослідження розчинення кристалічної форми диклофенаку (рис. 2,4). Встановлено, що вивільнення 78% маси диклофенаку зі зразку силохром/диклофенак досягається вже на 10 хв. експерименту. Швидкість вивільнення диклофенаку із кремнезему СК-1 дещо менша і за 10 хв. у розчин вивільняється близько 70% імпрегнованої речовини. Для кремнезему СК-2 кількість розчиненого препарату за той самий час складає вже 45 %. Зменшення швидкості вивільнення відповідає зменшенню розміру пор кремнеземних матриць. Тобто, продовження дії диклофенаку можна досягти, варіюючи структурні характеристики носія.

Література:

1. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. Чуйко А.А. - Киев: Наук. думка, 2003. – 416 с.
2. Чуйко А.А. Научные принципы создания лекарственных препаратов на основе дисперсного кремнезёма / А.А. Чуйко, А.А. Пентюк // Научные основы разработки лекарственных препаратов. Харьков: Основа, 1999.-С. 35-51.
3. Zeng W., Qian X.F., Zhang Y.B., Yin J., Zhu Z.K. Organic modified mesoporous MCM-41 through solvothermal process as drug delivery system // Mater. Res. Bull. - 2005. – V. 40. – P. 766 – 772.
4. Козакевич Р.Б., Янишпольський В.В., Тьортих В.А. Адсорбція диклофенаку натрію пористим кремнеземом // Наукові записки, НаУКМа, сер. хім. науки і технології. - 2007. – Т. 66. - С. 50-55.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД ИЗМЕРЕНИЯ РАЗМЕРОВ НАНОЧАСТИЦ

Кокодий Н.Г., Тиманюк В.А.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53

тел.: (057) 771-81-59. e-mail: kokodiy.n.g@gmail.com

Необходимость измерения размеров малых частиц существует давно. Нужно бывает знать размеры биологических клеток, аэрозолей, частиц в эмульсиях и суспензиях. В последние годы возникла задача измерения размеров наночастиц. Для этого используются различные методы – микроскопия [1], седиментация [2, 3], оптические методы [4-6]. Наиболее широко распространены последние

Существуют две большие группы оптических методов. В первой измеряются параметры света, рассеянного частицами – индикатриса рассеяния и характер поляризации. Во второй измеряется спектр ослабления - зависимость ослабления света, прошедшего через массив частиц, от длины волны.

В данной работе описано применение последнего для измерения размеров наночастиц. Кювета с частицами магнетита в жидкой среде помещается в спектрофотометр СРЕКОЛ 11, и снимается зависимость коэффициента пропускания от длины волны света λ_0 в воздухе в диапазоне от 0,380 до 0,840 мкм.

Согласно закону Бугера-Ламберта интенсивность I прошедшего через кювету света определяется следующей формулой:

$$I = I_0 e^{-\alpha l}, \quad (1)$$

где I_0 – интенсивность падающего на кювету света,

l – толщина слоя суспензии,

α – коэффициент ослабления.

Из формулы (1) следует, что

$$\alpha = -\frac{\ln T}{l}, \quad (2)$$

где $T = I/I_0$ – коэффициент пропускания.

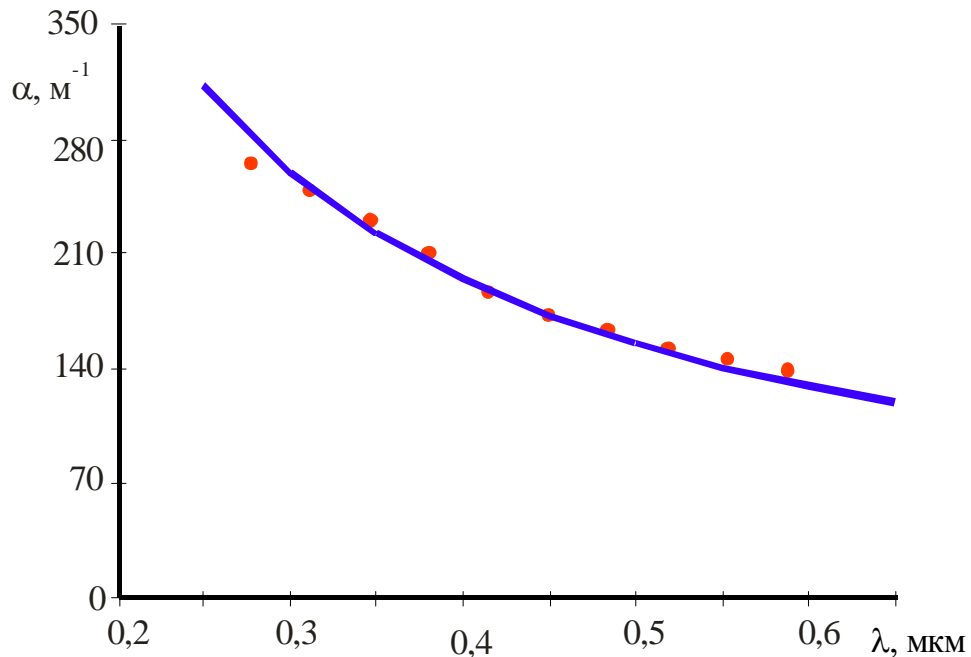


Рис. 1. Спектр ослабления света наночастицами

На рис. 1 точками показаны типичные результаты эксперимента. С увеличением длины волны ослабление уменьшается. Если частицы цветные, на кривой могут быть пики поглощения. По оси абсцисс отложена длина волны излучения в среде $\lambda = \lambda_0/n_0$, где n_0 – показатель преломления этой среды.

Математически зависимость коэффициента поглощения от длины волны может быть выражена следующей формулой:

$$\alpha = NQ(r, n, k, \lambda) \pi r^2, \quad (3)$$

где N – концентрация частиц, r – их радиус, n и k – компоненты комплексного показателя преломления частиц $m = n - ik$ относительно окружающей их среды, λ – длина волны света в этой среде, Q – фактор эффективности

ослабления света отдельной частицей (он показывает насколько эффективное поперечное сечение частицы отличается от геометрического поперечного сечения).

Формула (3) справедлива для случая, когда размеры всех частиц одинаковы. Она может быть использована и для определения среднего радиуса частиц.

Более строгая формула выглядит так:

$$\alpha = \int_0^{\infty} N Q(r, n, k, \lambda) \pi r^2 f(r) dr, \quad (4)$$

где $f(r)$ – функция распределения частиц по размерам.

Идея метода измерения размеров частиц по спектру ослабления света состоит в подборе таких значений параметров N, r, n, k и такого вида функции $f(r)$, чтобы теоретическая зависимость $\alpha(\lambda)$ совпала с экспериментальной. Вид функции $Q(r, n, k, \lambda)$ должен быть известен.

Чаще всего для этого используется результат решения задачи о дифракции плоской электромагнитной волны на сфере. Такой подход оправдывается тем, что во многих случаях частицы имеют сферическую форму, а параметры света, рассеянного массивом несферических частиц, ориентированных случайным образом, не сильно отличаются от случая рассеяния сферическими частицами.

Выражение для фактора эффективности ослабления излучения сферой имеет следующий вид:

$$Q = \frac{2}{\rho^2} \sum_{l=1}^{\infty} (2l+1) \operatorname{Re}(a_l + b_l), \quad (5)$$

$$a_l = \frac{m \psi_l(m\rho) \psi_l'(\rho) - \psi_l'(m\rho) \psi_l(\rho)}{m \psi_l(m\rho) \zeta_l'(\rho) - \psi_l'(m\rho) \zeta_l(\rho)}, \quad (6)$$

$$b_l = \frac{m \psi_l'(m\rho) \psi_l(\rho) - \psi_l(m\rho) \psi_l'(\rho)}{m \psi_l'(m\rho) \zeta_l(\rho) - \psi_l(m\rho) \zeta_l'(\rho)}, \quad (7)$$

где $\rho = \frac{2\pi r}{\lambda}$, λ – длина волны света в среде, окружающей частицы, $\psi_l(z)$

и $\zeta_l(z)$ – функции Бесселя-Риккати, знак \prime означает производную функции по всему аргументу.

На рис. 2 показана теоретическая зависимость $Q(r)$, найденная с помощью формул (4) – (7) для $n = 2$, $k = 0,04$, $\lambda = 0,5$ мкм. По оси абсцисс отложен радиус частицы в микрометрах.

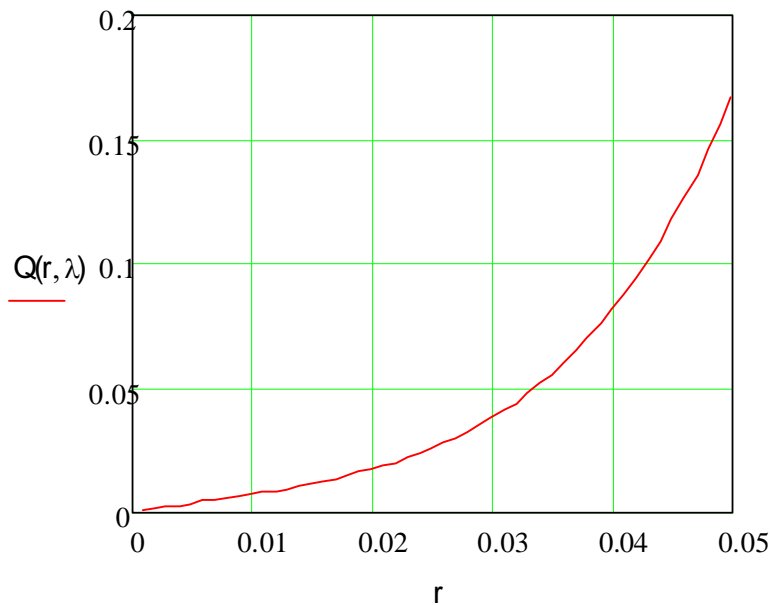


Рис. 2. Зависимость фактора эффективности ослабления наночастицы от ее радиуса

Подбор параметров N, r, n, k в функциях (3) или (4) может быть сделан с помощью метода наименьших квадратов. Но при использовании этого метода возникают некоторые сложности:

1. Формулы (5) – (7) для вычисления фактора эффективности ослабления сложные и поэтому требуют большого времени счета.
2. При решении задачи необходимо найти минимум функции четырех переменных N, r, n, k . Такая функция имеет много локальных минимумов. Поэтому очень легко получить неверный результат.

Чтобы преодолеть эти трудности, используются приближенные выражения для вычисления фактора эффективности ослабления. Существует много таких выражений, пригодных для различных частных случаев – полностью отражающих частиц, частиц без поглощения, «мягких» частиц, больших частиц, малых частиц и т.д. Для измерения параметров частиц субмикронных и микронных размеров с небольшим показателем преломления хорошо подходят приближения Г. Ван-де-Хюлста и Д. Дейрменджана [7-9].

Эти формулы считаются быстро. Кроме того формулы Ван-де-Хюлста позволяют вычислять размеры и показатель преломления по отдельности. Это значительно повышает точность расчетов.

Но для твердых наночастиц с большим показателем преломления (углерод, магнетит) эти формулы не годятся.

В этом случае можно использовать разложение формулы (5) в ряд по степеням ρ [10, 11]:

$$Q = -\text{Im} \left[4\rho \frac{m^2 - 1}{m^2 + 2} + \frac{4}{15} \rho^3 \left(\frac{m^2 - 1}{m^2 + 2} \right)^2 \frac{m^4 + 27m^2 + 38}{2m^2 + 3} \right] + \text{Re} \left[\frac{8}{3} \rho^4 \left(\frac{m^2 - 1}{m^2 + 2} \right)^2 \right]$$

При $s < 0,6$, $n = 1,2 \dots 2$, $k < 0,75$ погрешность этой формулы не превышает 2%.

Формулу можно переписать так:

$$Q = A\rho + B\rho^3 + C\rho^4, \quad (8)$$

где
$$A = -4I m \left(\frac{m^2 - 1}{m^2 + 2} \right), \quad B = -\frac{4}{15} I m \left[\left(\frac{m^2 - 1}{m^2 + 2} \right)^2 \frac{m^4 + 27m^2 + 38}{2m^2 + 3} \right], \quad (9)$$

$$C = \frac{8}{3} R e \left[\left(\frac{m^2 - 1}{m^2 + 2} \right)^2 \right], \quad m = n - ik.$$

Тогда выражение для коэффициента поглощения примет следующий вид:

$$\alpha = N \pi r^2 Q = NA \frac{2\pi^2 r^3}{\lambda} \left(1 + \frac{B}{A} \frac{4\pi^2 r^2}{\lambda^2} + \frac{C}{A} \frac{8\pi^3 r^3}{\lambda^3} \right). \quad (10)$$

Можно уменьшить число неизвестных в этом уравнении, используя значения ослабления α_1 и α_2 при длинах волн λ_1 и λ_2 . Разделив получившиеся уравнения одно на другое, получим выражение, в котором параметр N отсутствует:

$$\frac{1 + \frac{4\pi^2 B}{A\lambda_1^2} r^2 + \frac{8\pi^3 C}{A\lambda_1^3} r^3}{1 + \frac{4\pi^2 B}{A\lambda_2^2} r^2 + \frac{8\pi^3 C}{A\lambda_2^3} r^3} = \frac{\alpha_1 \lambda_1}{\alpha_2 \lambda_2}. \quad (11)$$

Решив это уравнение относительно r , можно найти средний радиус частиц в суспензии.

В эксперименте были использованы такие значения:

$$\lambda_1 = 0,450 \text{ мкм}, \quad \bar{\alpha}_1 = 182 \text{ м}^{-1}, \quad \lambda_2 = 0,493 \text{ мкм}, \quad \bar{\alpha}_2 = 152 \text{ м}^{-1}.$$

Для показателя преломления магнетита были использованы литературные данные в этом диапазоне длин волн:

$$n = 2, \quad k = 0,05.$$

В формулы (9) подставлялись значения $\frac{n}{n_{cp}} = 1,43$ и $\frac{k}{n_{cp}} = 0,036$, где $n_{cp} = 1,4$ –

показатель преломления среды, в которой находились частицы магнетита.

Решение уравнения (11) дает такое значение среднего радиуса частиц:

$$r = 33 \text{ нм}.$$

Литература

1. Аппельт Г. Введение в методы микроскопических исследований. – М.: Мир, 1959.
2. Цюрупа Н.Н. Практикум по коллоидной химии. – 1966.
3. Ходаков Г.С., Юдкин Ю.П. Седиментационный анализ высокодисперсных систем. – М.: Химия, 1981. – 192 с.

4. Оптико-электронные методы изучения аэрозолей / С.П. Беляев, Н.К. Никифорова, В.В. Смирнов, Г.И. Щелчков. – М.: Энергоиздат, 1981. – 232 с.
5. Коузов П.А. Основы анализа дисперсного состава промышленных пылей и измельченных материалов. – Л.: Химия, 1974. – 280 с.
6. Архипов В.А. Лазерные методы диагностики гетерогенных потоков. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1987. – 140 с.
7. Ван де Хюлст Г. Рассеяние света малыми частицами. – М.: ИЛ, 1961. – 536 с.
8. Kerker M. The scattering of light and other electromagnetic radiation. – N.Y., London, Academic Press, 1969. – 666 p.
9. Дейрменджан Д. Рассеяние электромагнитного излучения сферическими полидисперсными частицами. – М.: Мир, 1971. – 165 с.
10. Penndorf R.B. Scattering and extinction coefficients for the small absorbing and nonabsorbing aerosols // Journal of the Optical Society of America. – 1962. – Vol. 52, No.8. - p. 896-902.
11. Smart C., Vand V. Approximate formula for the total scattering of electromagnetic radiation by spheres // Journal of the Optical Society of America. – 1964. – Vol. 54, No.10. - p. 1232-1234.

**БИОСОВМЕСТИМЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ ГИДРОГЕЛИ С
ИНКОРПОРИРОВАННЫМИ НАНОЧАСТИЦАМИ
ГИДРОКСИАПАТИТА, МАГНЕТИТА, СЕРЕБРА
И УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК**

Коротич Е.И., Самченко Ю.М., Болдескул И.Е.

Институт биокolloидной химии им. Ф.Д. Овчаренко НАН Украины,
03680, Украина, г. Киев, б-р Вернадского 42,

korotych.elena@gmail.com

В настоящее время для разработки и создания материалов биомедицинского назначения широко применяются достижения в области нанотехнологий. Методы получения, результаты исследований и возможные сферы применения нанокomпозитных материалов на основе полимерных гидрогелей вызывают огромный интерес, как с научной, так и с практической точки зрения.

Полимерные гидрогели – это трехмерные высокомолекулярные сетки, состоящие из сшитых полимерных цепей и воды. Благодаря высокой биосовместимости многих гидрогелей их широко используют в медицине для создания разнообразных биоматериалов, таких как имплантаты для эндопротезирования, мягкие контактные линзы, субстраты для культивирования микроорганизмов и клеток, раневые покрытия, системы адресной доставки и пролонгированного высвобождения. В последнее время все больше внимания уделяется разработке новых нанокomпозитов на основе гидрогелей, обладающих уникальным сочетанием свойств, которые определяются как полимерной матрицей (высокое водосодержание, биосовместимость, эластичность и др.), так и наполнителем неорганической природы (прочность, электропроводность, магниточувствительность и т.д.). Использование гидрогелевых нанореакторных матриц позволяет сочетать контролируемый синтез наночастиц заданного размера с их стабилизацией при соблюдении их равномерного распределения в гидрогелевых нанокomпозитах.

Полимерные нанореакторные матрицы были получены в результате радикальной полимеризации водных растворов мономеров акрилового ряда (акрило-

вая кислота, акриламид, акрилонитрил, N-изопропилакриламид). В качестве сшивающего агента был использован бифункциональный мономер N,N'-метиленбисакриламид. Для инициации радикальной полимеризации использовалась окислительно-восстановительная система аммоний персульфат – N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин или калий персульфат – натрий метабисульфит. Для получения нанокомпозитов в поровом пространстве полимерных матриц был осуществлен синтез наночастиц гидроксиапатита (ГАП) ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), магнетита (Fe_3O_4) и серебра (Ag). Кроме того в работе также рассмотрены образцы, содержащие многослойные углеродные нанотрубки.

Идентификация наночастиц осуществлялась методами колебательной спектроскопии, ЯМР и ЭПР спектроскопии, электронной микроскопии [1, 2], а также рентгеноструктурного и термогравиметрического анализов.

Как известно ГАП является основным неорганическим компонентом костной ткани. При проведении реакции:



в поровом пространстве гидрогелей были сформированы наночастицы стехиометрического ГАП (рис.1b). Разработанный метод синтеза позволяет вводить в состав гидрогеля до 50 % ГАП. При этом нанокомпозит на его основе может быть получен в виде монолитных пластин разнообразной геометрии или высокодисперсного порошка. Данный нанокомпозит, благодаря сочетанию свойств, привносимых полимерной и неорганической составляющей, может с успехом применяться для протезирования костной ткани. Клинические испытания на животных подтвердили нетоксичность материала и выраженные остеокондуктивные свойства.

В ИК-спектрах гидрогелевых матриц наибольшие изменения в процессе полимеризации проявляются в диапазоне частот валентных колебаний амидной связи с характеристическими максимумами в интервале $\nu(\text{NH}) = 2770\text{-}2930 \text{ см}^{-1}$, а также $\nu(\text{C}=\text{O})/\nu(\text{C}-\text{O}^-) = 1600\text{-}1700 \text{ см}^{-1}$. Синтез ГАП и других фосфатов кальция сопровождается появлением новых максимумов отвечающих частотам $\nu(\text{P}-\text{O}^-)$ с максимумами в диапазоне $1060\text{-}990 \text{ см}^{-1}$. Анализ спектров ЯМР ^{31}P в участке хи-

мических сдвигов $\delta(^{31}\text{P})=1.51-2.66$ м.д. показал, что степень гидратации гидрогелевой матрицы кардинальным образом влияет на структуру формирующихся фосфатов кальция.

Антимикробные свойства металлического серебра, а также его солей известны уже на протяжении столетий. Хотя соли серебра и его комплексы – эффективные антимикробные средства, но их использование зачастую приводит к нежелательным последствиям, например, к адсорбции ионов на клетках эпидермиса и потовых желез. С этой точки зрения наночастицы серебра представляются более эффективными [3]. Инкорпорирование их в состав гидрогелей придает полимерным матрицам антимикробные свойства к широкому спектру микроорганизмов (более чем к 650) и может быть широко использовано в медицине.

Наноконпозиты с инкорпорированным серебром (рис.1а) были получены двумя методами: введением дисперсии коллоидного серебра во время полимеризации матрицы либо синтезом наночастиц серебра в поровом пространстве гидрогелей.

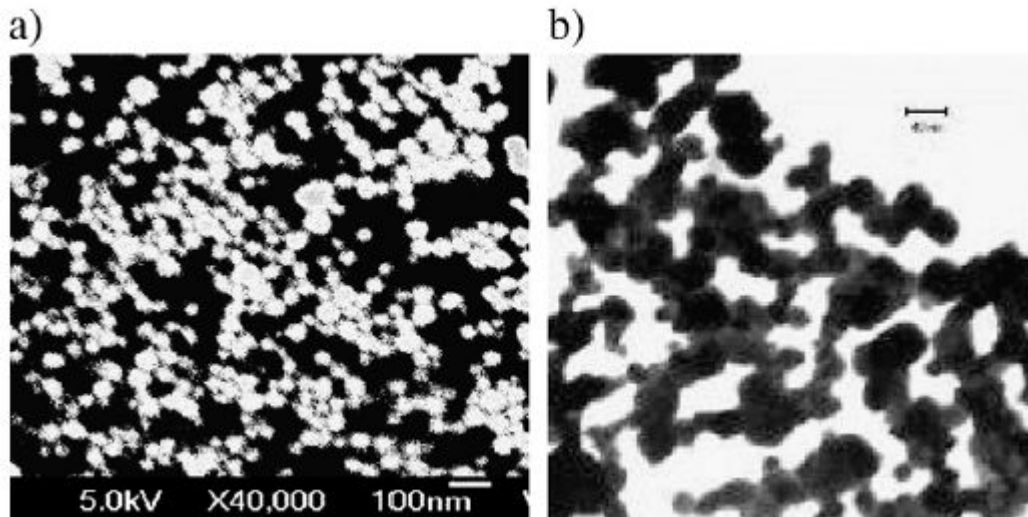


Рис.1. Электронные фотографии наноконпозитных гидрогелей с инкорпорированным серебром (а) и ГАП (b)

Лабораторные и клинические испытания гидрогелевых наноконпозитов с иммобилизованным серебром продемонстрировали их высокую бактерицидную активность и улучшенные эксплуатационные характеристики. На их основе, в частности, были разработаны и внедрены в медицинскую практику антипародон-

тозные стоматологические пленки, противоартритные аппликации и система для лекарственного ионофореза.

Гидрогели с инкорпорированным магнетитом (феррогели) широко используются в качестве систем целевой доставки и контролируемого высвобождения лекарственных препаратов, а также при гипертермии раковых опухолей. Благодаря инкорпорированному магнетиту нанокompозит приобретает магниточувствительные свойства. При наложении постоянного магнитного поля феррогель может быть доставлен к органу-мишени, а при действии переменного магнитного поля нагрет до заданной температуры. Нагревание феррогеля может быть использовано либо для гипертермии раковой опухоли, либо для выделения лекарственных препаратов с термочувствительной полимерной матрицы (например, на основании N-изопропилакриламида). Также, для более прогрессивного лечения рака на основе термочувствительных феррогелей может быть создана система для одновременной гипертермии и химиотерапии.

Синтез магнетита в поровом пространстве гидрогелевых нанореакторных матриц осуществлялся путем реакции осаждения:



Данный метод синтеза и введения магнетита в состав гидрогелевой матрицы дает возможность получить полимерные нанокompозиты с равномерным и однородным распределением, а также высокой степенью дисперсности наполнителя без использования стабилизаторов.

Углеродные нанотрубки в отличие от других наполнителей вводились во время синтеза полимерной матрицы в виде стабилизированной водной дисперсии. Стабилизация осуществлялась за счет натрий додецилсульфоната или натрий додецилбензенсульфоната. Было показано, что натрий додецилбензенсульфонат является лучшим стабилизатором водной дисперсии нанотрубок, чем додецилсульфонат (рис.2). Также были рассмотрены спектральные проявления инкорпорированных углеродных нанотрубок, которые свидетельствуют о наличии межмолекулярных взаимодействиях между НТ и активными центрами матрицы [4].



Рис.2. Дисперсия углеродных нанотрубок стабилизированная натрий додецилсульфонатом (ДСН) (вверху) и натрий додецилбензенсульфонатом (ДБСН) (внизу) в зависимости от массового соотношения (через 30 дней)

БИБЛИОГРАФИЯ

1. И.Е.Болдескул, Ю.М.Самченко, Л.Б.Суходуб, З.Р.Ульберг, Л.Ф.Суходуб, Л.И. Береза: Применение колебательной спектроскопии для экспресс-анализа композитных материалов на основе акриловых гидрогелей и гидроксиапатита. *Методы и объекты химического анализа*, 2009, 4 (№1), стр.92-96.
2. И.Е.Болдескул, Ю.М.Самченко, С.Н.Данильченко, В.В.Трачевский, Л.Б.Суходуб, А.Ю.Волянский, И.Ю.Кучма, З.Р.Ульберг, Л.Ф.Суходуб: ЯМР-диагностика нанокомпозитов на основе гидрогелевых матриц, содержащих инкорпорированный гидроксиапатит. *Annals of Mechnikov Institute*, 2010, 4, p.73-78.
3. P.Dallas, V.K.Sharma, R.Zboril: Silver polymeric nanocomposites as advanced antimicrobial agents: Classification, synthetic paths, applications, and perspectives. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2011, 166, p.119-135.
4. Y.Samchenko, Z.Ulberg, O.Korotych: Multipurpose smart hydrogel systems. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2011, 168, p.247-262.

ТВЕРДО-И ЖИДКОФАЗНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ СУБСТАНЦИИ С НАНОРАЗМЕРНОЙ СТРУКТУРОЙ, ОСАЖДАЕМЫЕ ИЗ ПАРОВОЙ ФАЗЫ В ВАКУУМЕ (ЭЛЕКТРОННО-ЛУЧЕВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ)

Мовчан Б.А.

Институт электросварки им.Е.О.Патона НАН Украины

03150, г.Киев, ул.Боженко, 17

тел./факс (044) 287-31-66, e-mail: movchan@paton-icebt.kiev.ua

Физические процессы испарения и конденсации различных веществ в вакууме в середине прошлого столетия образовали базовую технологию производства нового класса так называемых «тонкопленочных» материалов, (толщиной меньше микрона) и обеспечили быстрое превращение электроники в микроэлектронику, кардинально изменив все приборостроение.

«Толстопленочные материалы» (толщиной до 1-2 мм) с новой структурой и свойствами, по отношению к традиционным массивным материалам, начали исследовать в начале 60-х годов прошлого столетия в Институте электросварки им.Е.О.Патона, используя в качестве источника тепла при испарении веществ в вакууме интенсивный поток электронов – электронный луч.

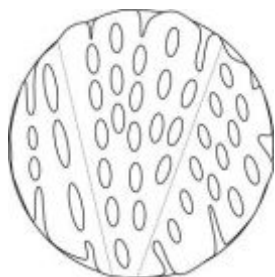
Визитная карточка современных «толстопленочных» материалов – это защитные покрытия, в первую очередь, в машиностроении на деталях газовых турбин работающих в экстремальных условиях высоких температур (авиационных, судовых, электро- и газоперекачивающих станций).

Накопленный к настоящему времени опыт создания электроннолучевого оборудования и получения неорганических материалов с микро- и наноразмерной структурой позволяет увеличить количество технологических вариантов испарения и конденсации веществ в вакууме и осуществить производство новых материалов и покрытий, в частности, для медицины [1].

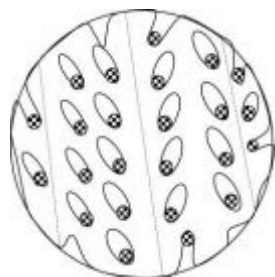
Наночастицы веществ, определяющие свойства конечного продукта, к концу технологического процесса их получения находятся в твердой или жид-

кой матрице в виде полуфабриката (субстанции) для последующей обработки, или в виде конечного продукта.

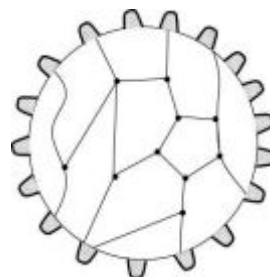
На рисунке в виде схем показаны микро- и наноструктуры четырех вариантов медицинских субстанций и модифицированных медицинских препаратов, получаемых электронно-лучевой технологией.



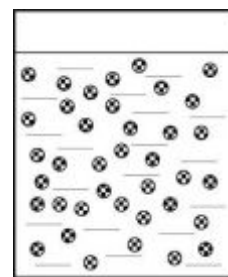
Структура 1



Структура 2



Структура 3



Структура 4

Структура 1 представляет микроразмерную гранулу оксидов (Al_2O_3 , ZrO_2 , MgO , Se_2O_2 и др.) 1 - 50 мкм с внутренней системой сообщающихся (открытых) нанопор размером 4 - 6 нм. Гранулы получают простой механической обработкой (измельчением) толстых (0,5 – 2 мм) конденсатов оксидов осажденных на металлическую подложку при температуре 30 - 50°C и затем отделенных от подложки. Удельная поверхность пор составляет 100 - 250 м²/г.

Структура 2 представляет гранулу микропористой неорганической или органической матрицы с сообщающимися микропорами внутри которых локализованы наночастицы оксидов металлов (Ag, Cu, Fe, Ti и др.) или их сплавов. Гранулы также производят измельчением толстых конденсатов, получаемых одновременным испарением из двух независимых источников материала матрицы (хлоридов, оксидов и др.) и металлов (сплавов) – в вакууме при температуре подложки 30 - 50°C. В процессе конденсации смешанного парового потока в матрице образуются сообщающиеся микропоры с наночастицами металлов (сплавов) внутри пор. При контакте с воздухом (разгерметизация вакуумной камеры) происходит окисление металлических наночастиц. Регулируемые размеры частиц – 5 - 80 нм. Особый интерес представляют водорастворимые матрицы (например NaCl), гранулы которых можно трансформировать в соответствующие коллоидные системы.

Структура 3 представляет наночастицы металлов (сплавов) и их соединений (оксидов, нитридов, сульфидов и др.) осажденных на поверхности исходных микроразмерных порошков неорганических и органических веществ, включая медицинские препараты.

Главное требование к исходным порошкам: стабильность структуры в вакууме при нагреве до 40 - 60°C.

Осаждение наночастиц (дискретных покрытий) осуществляют направленным паровым потоком на поверхности механически перемешиваемых исходных порошков. Размеры и количество (плотность) наночастиц на поверхности регулируют интенсивностью парового потока и длительностью экспозиции в широких пределах: от 1 - 2 нм до 100 - 200 нм и плотностью заполнения поверхности до сплошной нанопленки.

Подобные "островковые структуры" Ag, Cu, Fe получены на неорганических порошках (оксидах) и биополимерах, включая антибиотики.

Структура 4 представляет комплексы формирующиеся в исходной жидкой матрице при взаимодействии направленного парового потока металлических атомов (Ag, Cu, Fe и др.) с поверхностью механически перемешиваемой (псевдокипящей) жидкости стабильной в вакууме. Например, глицерина или олеиновой кислоты. Комплексы имеют микронные размеры и в зависимости от их величины и количества изменяются оптические свойства исходной жидкости.

Разработанные в Институте электросварки им.Е.О.Патона электронно-лучевые установки могут быть легко адаптированы для опытного и промышленного производства обсуждаемых медицинских субстанций и некоторых модификаций действующих медпрепаратов.

Приглашаем к сотрудничеству.

[1]. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине – первые шаги. Вісник Фармакології та Фармації. №12/2007.

**ПОИСК НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ
КАК ПОЛУПРОДУКТОВ
ДЛЯ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

Моспанова Е.В., Исак А.Д., Науменко Е.О., Исак В.А.

Институт химических технологий (Рубежное) ВНУ им В.Даля

63009. г.Рубежное Луганской области, ул. Ленина, 31

elena_mospanova@list.ru, Isak_ad@ukr.net

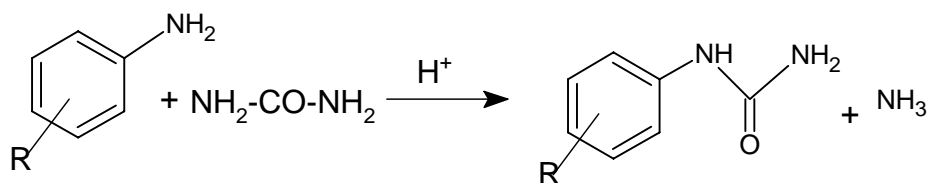
Сахарный диабет (СД) 2 типа составляет 85-90% всех случаев диабета. Поскольку при СД 2 типа гипергликемия нарастает постепенно, заболевание может не диагностироваться годами, что увеличивает число и тяжесть поздних осложнений диабета. Ранняя инвалидизация и высокая смертность среди больных СД 2 типа обусловлены, в первую очередь, развитием сосудистых осложнений диабета. У пациентов, страдающих СД 2 типа, в 2—4 раза выше риск смерти от ИБС и в 2 раза больше вероятность инсульта, чем в общей популяции [1, 2].

Согласно прогнозу, распространенность СД в мире в период с 2000 до 2030 г. увеличится для всех возрастных групп с 2,8 до 4,4% [3]. Это означает, что количество больных СД к 2030 г. составит около 366 млн. Еще более тревожит то, что прогноз не принимает во внимание рост распространенности ожирения — ведущего фактора риска СД 2 типа и поэтому может недооценивать масштабы так называемой «эпидемии диабета». С учетом этих неутешительных фактов поиск новых сахароснижающих, и в то же время не токсичных, препаратов является сегодня весьма актуальной проблемой. Многие сахароснижающие препараты представляют собой производные сульфонилмочевины.

Карбамид (или мочевины) впервые получен Вёллером в 1828 г. нагреванием изоциановокислого аммония в водной среде. Это событие вызвало переворот в дальнейшем развитии органической химии. Замещенные мочевины используются в сельском хозяйстве как гербициды, в промышленности — в производстве мочевиноформальдегидных смол, в фармацевтической промышленности — для получения гипогликемических препаратов. В основном, это производные сульфо-

нилмочевины по праву считающиеся наиболее эффективными и доступными сахароснижающими средствами.

Нами показано [4], что многие производные мочевины, которые могут быть использованы в синтезе сахароснижающих препаратов, с успехом можно синтезировать нагреванием солей первичных или вторичных аминов с 2-3-х кратным избытком мочевины. В продолжение полученных данных, используя производные анилина, синтезирован ряд новых производных мочевины, многие из которых нами получены впервые и в литературе не описаны:



где R= H, 4-Cl-, 4-Br-, 4-CH₃-, 3-CH₃-, 2-CH₃-, 4-CH₃O-,
4-C₂H₅O-, 4-NO₂-, 3-NO₂.

С таким же успехом образуются моно- и диалкилмочевины.

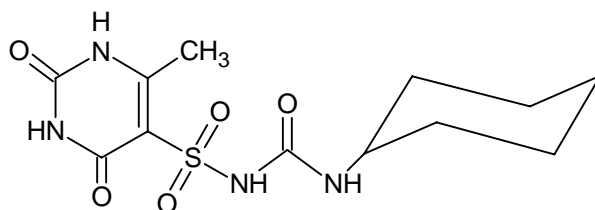
Легче всего происходит взаимодействие с мочевиной анилинов, содержащих заместитель в *para*-положении, в то время как *ortho*-замещенные реагируют значительно труднее. Скорее всего, это связано с пространственными затруднениями (*ortho*-эффект) [5]. Изучен механизм взаимодействия аминов с мочевиной. При этом установлено, что выделение аммиака происходит за счет NH₂-группы мочевины и водорода аминогруппы амина.

Строение полученных соединений подтверждено элементным анализом, данными ПМР-спектроскопии ¹H. Конец реакции, индивидуальность и чистоту полученных препаратов определяли с помощью ТСХ на пластинках «Silufol-254».

В настоящее время для лечения сахарного диабета используют несколько различных групп препаратов, которые влияют на нормализацию углеводного обмена. Препараты сульфонилмочевины, усиливающие секрецию инсулина: гликлазид (диабетон), гликвидон (глюренорм), глибенкламид (манинил), глипизид (глибенезретард), глимепирид (амарил). Все эти препараты в своем соста-

ве содержат, как правило, фрагмент бензола, проявляющего определенную токсичность для живых организмов.

Нами получен целый ряд производных сульфонилмочевин на основе 6-метилурацил-5-сульфохиорида и замещенных мочевины, например, циклогексилмочевины:



N-(Циклогексилкарбамоил)-6-метил-2,4-диоксо-
1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-сульфонамид

Взаимодействие метилурацилсульфохиорида легко проходит при нагревании его с замещенными мочевины в среде пиридина, ДМФА, уксусной кислоты в присутствии ацетата натрия. Большинство синтезированных сульфонилмочевин оказались не токсичными, что дает возможность использовать их в качестве гипогликемических препаратов. Изучен механизм образования сульфонилмочевин.

Литература

1. *Bell D.S.* // *Diabetes Care.* —1994.—V. 17. —P. 213—219.
2. *Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K. et al.* // *Diabetologia.* —2001. —V. 44, Suppl. 2. —S14—S21.
3. *Wild S., Roglic G., Green A. et al.* // *Diabetes Care.* —2004. —V. 27. —P. 1047—1053.
4. *Исак О.Д., Науменко О.О., Гуренко А.О.* в збір. Розвиток наукових досліджень 2008”. Матеріали четвертої міжнародної науково-практичної конференції 24-26 листопада 2008р. Полтава: Інтер-Графіка, 2008.-т.7.- с 67-69.
5. *Ингольд К.* Теоретические основы органической химии. М.: Мир, 1973.— с.447-459.

ПЕРСПЕКТИВИ ІНТЕГРАЦІЇ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ НАНОТЕХНОЛОГІЇ В КЛІНІЧНУ МЕДИЦИНУ ТА ФАРМАЦІЮ

Нурметова І.К., Кривов'яз О.В., Голод А.С., Кривов'яз С.О.

Вінницький національний фармацевтичний університет, м. Вінниця, Україна

21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56

тел. (0432) 35-82-59, e-mail: nurmetova@meta.ua

На сьогоднішній день нанотехнології є однією з галузей науки, яка найбільш інтенсивно розвивається в медицині та фармації. Стратегічною задачею сучасної фармакології та фармації є інтеграція знань та найкращих досягнень в галузі нанотехнології з метою пошуку, аналізу, розробки перспективних молекул для лікування спадкових, мультифакторних та інфекційних захворювань людини з врахуванням епідеміологічних даних про них в Україні та світі, а також для розробки нових форм доставки молекул до місця їх дії в організмі людини.

Для ефективного впровадження цієї задачі у світі проводяться дослідження з метою розв'язання наступних завдань та досягнення цілей з формування кола найбільш перспективних нанотехнологій у фармакології та фармації, що забезпечують максимальну ефективність застосування сучасних досягнень та шляхи підвищення ефективності застосування наноматеріалів та нанотехнологій для розробки інноваційних ліків; розробки нових промислових технологій отримання наноматеріалів для фармакології та фармації; створення дослідницької інфраструктури, що включає організацію науково-дослідного та клінічного міждисциплінарного комплексу, оснащеного унікальним технологічним та діагностичним обладнанням; розвитку фізичних і апаратурно-методичних основ адекватної діагностики наноматеріалів на базі електронної, скануючої електронної, атомно-силової мікроскопії; розвитку інфраструктури, що забезпечує інноваційну діяльність в даній сфері; залучення та підготовки висококваліфікованих наукових, фармацевтичних, медичних та інженерних кадрів для оновленого технологічного комплексу. Міждисциплінарний підхід при розробці інновацій-

них лікарських засобів враховує участь лікарів різних спеціальностей, спеціалістів в галузі хімічного синтезу та фармацевтичної хімії, молекулярної біології, фармацевтів та фармакологів.

Дослідження включають весь об'єм медичної діагностики на нанорівні, в поєднанні з пошуком та розробкою перспективних молекул в якості нових ліків, лікарських форм, невірусних векторів для генної терапії, яким притаманні якісно нові властивості, оцінку безпечності застосування наноматеріалів та нанотехнологій як основу створення нових засобів лікування хвороб людини. Значна увага також приділяється етичним питанням, проблемам безпечного застосування продукції нанофармакології та нанофармації. Перевагами діагностики та лікування захворювань на нанорівні є можливість в надкороткі терміни виявляти ключові молекули клітини, що беруть участь в механізмі розвитку захворювання, аналізувати їх структуру, виявляти активні центри для створення нових ліків, проводити пошук біосумісних структур для розробки наноформ доставки ліків, швидко впроваджувати отримані результати в галузі нанофармакології та нанофармації в практику охорони здоров'я.

Перспективність досліджень в галузі нанотехнологій полягає в розробці молекулярних наносистем для точної діагностики спадкових, інфекційних, мультифакторних захворювань людини (онкологічних, цукрового діабету, серцево-судинних захворювань), профілактики та лікування захворювань на рівні уражених клітин. Розробка багатоцільових лікарських засобів на основі нанотехнологій передбачає створення нових класів препаратів, які впливають на активність ферментів та інгібіторів цитохрому P450, а також відновлюють послідовність ДНК при виявленні генних мутацій.

Таким чином, розвиток нанотехнологій сприяє появі унікальних систем молекулярної діагностики та засобів молекулярної фармакології, пов'язаних з новим рівнем наших знань про функціонування сигнальних внутрішньоклітинних шляхів в нормі та при патології, що в майбутньому має за мету сприяння успішному вирішенню проблем профілактичної медицини та фармації.

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Омельченко П.С., Гладух Є.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53

тел./факс (057) 67-91-51, e-mail: glad_e@i.ua

Ехінацея пурпурна – одна з найцінніших лікарських рослин, яка має досить довгу історію застосування. Цікавим є той факт, що і зараз людство використовує її для лікування майже тих самих хвороб, які лікували ще 400 років тому індіанці, хоча з'являються і нові дані щодо її застосування. Все це свідчить про сталість лікувальної дії ехінацеї пурпурової та досить надійний механізм її впливу на хворий організм.

Метою нашого дослідження було одержання густого екстракту з кореневищ і коренів ехінацеї пурпурової, стандартизація його і виготовлення таблетованих форм на основі цього екстракту. Рослинні фітозасоби діють в основному на клітинному рівні, коригуючи функції ферментних систем, а також різні біологічні реакції, які протікають в організмі людини. Вони фізіологічні, структуровані до людського організму, чинять системний вплив на організм, мають низьку токсичність або повну її відсутність і мінімальну побічну дію, тому і мають ряд переваг в застосуванні перед синтетичними препаратами і можуть виготовлятися з застосуванням нанотехнологій.

При одержанні густого екстракту з підземних органів ехінацеї нами були досліджені фактори, які впливають на процес екстрагування рослинної сировини. Необхідно обов'язково враховувати при виборі умов екстрагування – анатомічну (або гістологічну) будову, ступінь і характер подрібненості рослинного матеріалу, різницю концентрацій, температурний режим, тривалість процесу екстракції, природу і в'язкість екстрагенту, поверхнево-активні речовини і гідродинаміку шару рослинного матеріалу. Ступінь подрібненості сировини визначає поверхню контакту двох фаз. Оптимальним виявився розмір часток від 1 до 3 мм. При цьому у вихідному матеріалі зберігається клітинна структура і переважають дифузійні процеси.

**ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МАГНІТОЧУТЛИВОГО
НАНОКОМПЛЕКСУ ТА ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ОПРОМІНЕННЯ
НА КЛІТИНИ ЛІНІЇ КАРЦИНОМИ ЛЕГЕНІ ЛЬЮЇС LL**

**В.Е.Орел¹, Н.О. Безденежних², А.Д.Шевченко³, М.О. Ніколов¹,
А.В. Романов¹, О.І. Скачкова¹, Орел І.В¹., І.Б.Щепотін¹**

¹Національний інститут раку МОЗ України, вул.Ломоносова 33/43, 03022,
Київ, Україна, v-orel@voliacable.com

²Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України, вул. Васильківська, 45, 03022, Київ, Україна,
beznalia@mail.ru

³Інститут металофізики ім. Г.В. Курдюмова НАН України, бульвар Академіка
Вернадського, 36, 03680, Київ, Україна,
admit@imp.kiev.ua

Резюме. Експериментальне дослідження можливості збільшення ефективності протипухлинної дії магніточутливого наноконплексу (МК) на основі наночастинок оксиду заліза і доксорубіцину (ДР) при електромагнітному опроміненні (ЕО) клітин аденокарциноми. Використовували клітини мишей лінії карциноми легень Льюїс LL. У роботі досліджували вплив МК на основі наночастинок Fe₃O₄ з КСІ та доксорубіцину (ДР) при ЕО з частотою – 40 МГц. Підрахунок живих та загиблих клітин здійснювали за допомогою камери Горяєва. Для аналізу індукції апоптозу та розподілу пухлинних клітин за фазами клітинного циклу проводили проточну цитофлуориметрію. Також за допомогою імуноцитохімічного методу досліджували експресію топоізомерази II. Парамагнітний (ПМ) ДР, який входив складовою частиною до МК, мав більший цитотоксичний ефект, ніж ОФ ДР, а додаткове ЕО ініціювало подальше підвищення загибелі клітин LL. Комбінована дія ЕО і МК найбільш істотно підвищували кількість апоптичних клітин LL. Комбінована дія ЕО з одним з препаратів ОФ ДР, ПМ або МК ініціювали якісно однакову різницю в розподілі клітин LL за фазами клітинного циклу.

Ключові слова: клітини аденокарциноми, магніточутливий наноконкомплекс, парамагнітний доксорубіцин, електромагнітне опромінення.

Експериментальні та клінічні дослідження, проведені за останнє десятиріччя, свідчать про перспективу використання в якості протипухлинних препаратів магніточутливих наноконкомплексів (МК) на основі наночасток оксиду заліза магнетіта (Fe_3O_4), маггеміта ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) та протипухлинного антибіотика антрациклінового ряду доксорубіцину (ДР). Основна теоретична привабливість цього підходу полягає в можливості дистанційно керованої цілеспрямованої доставки МК й наступного підсилення його протипухлинної активності електромагнітним опроміненням (ЕО) [4, 6].

Разом з цим пілотні клінічні дослідження, проведені в ряді країн світу з використанням наночастинок, свідчать про несуттєвий прогрес в результатах комплексного лікування онкологічних хворих. Основні проблеми, які гальмують широке впровадження в клінічну практику комплексного лікування онкологічних хворих з використанням МК при радіочастотній гіпертермії, ініційованої ЕО, можуть бути зведені до нижче наведеного переліку. Незначна поверхнева селективність мікро- та наночастинок поміж злоякісними та нормальними клітинами; радіочастотна гіпертермія МК в злоякісних пухлинах при температурах вище 41°C може супроводжуватись формуванням термотолерантності та терморезистентності на клітинному рівні внаслідок ініціювання синтезу білків теплового шоку; ймовірне виникнення побічних ефектів з боку серцево-судинної системи пацієнтів внаслідок обмеженої переносимості ними сеансу радіочастотної гіпертермії при температурах вище 41°C ; сповільнена біодеструкція наночастинок в організмі і побічні ефекти накопичення їх в печінці, селезінці, м'язах та інших органах [7].

В основі вирішення нами вищезазначених проблем лежали дві відомі фундаментальні наукові концепції. Перша – гіпоксія є однією з найбільш характерних ознак злоякісних пухлин та обумовлена значними структурними та функціональними аномаліями гетерогенної внутрішньопухлинної мікроциркуляції [3]. Друга – нелінійні динамічні процеси, ініційовані комбінованою дією меха-

нохімічного впливу та електромагнітного поля, можуть супроводжуватись спіновими ефектами в хімічних реакціях [11]. Це може сприяти ланцюговому утворенню вільних радикалів, за участі активних форм кисню та азоту, в процесі хіміотерапії ДР та збільшувати вірогідність пошкодження препаратом ДНК.

Протягом останніх років дослідниками [8] було показано, що при обробці пухлинних клітин хімічними факторами, які призводять до дволанцюгових розривів ДНК, відбувається підвищення рівня експресії топоізомерази II в пухлинних клітинах, і що це явище корелює зі збільшенням кількості пошкоджень ДНК. В той же час дослідження інших вчених засвідчили [12], що наявність в пухлинних клітинах топоізомерази II, підвищує чутливість цих клітин до дії антрациклінів.

Виходячи з вищезазначеного метою даної роботи було експериментальне дослідження можливості збільшення ефективності протипухлинної дії МК на основі наночастинок оксиду заліза і доксорубіцину при електромагнітному опроміненні клітин лінії LL.

Матеріали та методи.

Культивування клітин. В дослідженнях використовували клітини мишей: лінії LL, отримані з карциноми легені Льюїс. Всі клітинні лінії отримані у клітинному банку ліній з тканин людини та тварин Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є.Кавецького НАН України. Клітини культивували у повному поживному середовищі RPMI-1640 та DMEM з 10% сироватки теляти, 40 мкг/мл гентаміцину у зволоженій атмосфері з 5% CO₂ при 37°C з використанням стерильного посуду (Сенте-Лаб, Україна). Зміну середовища проводили кожні 2 - 3 доби. Після того, як клітини утворювали на субстраті щільний моношар (3 - 4 доба росту) їх пересівали, при цьому дисоціювали клітини за допомогою фосфатно-сольового буфера з 1мМ ЕДТА (розчин Версену).

Магніточутливий наноконплекс. В роботі досліджували препарати, отримані з використанням механомагнетохімічної технології [2]. В якості са-

мостійних частин або складових препаратів були використані наночастки оксиду заліза Fe_3O_4 з KCl , діаметром 20 – 40 нм, отримані з застосуванням технології електронно – променевого випаровування та конденсації у вакуумі неорганічних матеріалів [1] та ДР виробництва Пфайзер Італія С.р.л., Італія. Співвідношення у МК: ДР/ Fe_3O_4 з KCl =1/2.

Магнітні характеристики препарату досліджували методом магнітометрії на вібраційному магнітометрі "Vibrating Magnetometer 7404 VSM" (фірма "Lake Shore Cryotronics, Inc.", США) у магнітних полях з напруженістю до 13 кЕ. Чутливість магнітометра складала 10^{-7} емо, що дозволяло виконувати виміри магнітного моменту на зразках вагою до одиниць міліграм. Маса досліджуваних зразків визначалася за допомогою електронних мікроваг AB135-S/FACT з автокомпенсацією (фірма "METTLER TOLEDO", Швейцарія). Чутливість ваг складала 10^{-5} г.

Магнітні дослідження зразків препаратів наведено в табл.1.

Таблиця 1. Магнітні характеристики зразків препаратів

№	Об'єкт дослідження	Магнітний момент насичення m_s , емо/г	Напруженість магнітного поля для m_s H_{ms} , Е	Коерцитивна сила H_c , Е
1	ОФ ДР	діамагнетик - 0,200	–	–
2	ПМ ДР	парамагнетик + 0,06836	–	–
3	МК	ферромагнетик 11,781	12000	45,659

Слід відзначити, що відібрані для дослідження препарати мали суттєво різні магнітні характеристики. ОФ ДР – діамагнетик, механомагнетохімічно активований парамагнітний (ПМ) ДР – парамагнетик та МК – ферромагнетик.

Електромагнітне опромінення. Для локального просторово-неоднорідного ЕО використовували прототип апарату „Магнітерм” (Радмір, Україна). Параметри ЕО: частота – 40 МГц, вихідна потужність – 60 Вт. Аплікатор апарата – рамочний, з розмірами 242,5 см та профілем у формі дуги кола з радіусом кривизни 2,3 см [5]. Результати враховували через 48 годин після опромінення за підрахунком клітин в камері Горяєва.

Цитотоксичність. Для визначення чутливості клітин до досліджуваних препаратів суспензію клітин висаджували на 96-лункові планшети в концентрації 5×10^3 - 1×10^4 клітин/лунку в 100 мкл повного поживного середовища, через 24 години вносили препарати, інкубували клітини за стандартних умов 48 годин, після чого фарбували клітини за допомогою МТТ, для цього в кожен лунку вносили по 10 мкл МТТ (3-[4,5-Dimethylthiazole-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide; Thiazolyl blue) (SIGMA, США) з концентрацією 5 мг/мл та інкубували при 37°C у зволоженій атмосфері 3 години; згодом планшет центрифугували (1500 об/хв протягом 5 хв.), видаляли супернатант і додавали до кожної лунки по 50 мкл диметилсульфоксиду для розчинення кристалів формазану. Через 30 хвилин інкубації при кімнатній температурі визначали оптичну густину (ОГ) вмісту лунок при довжині хвилі 540 нм за допомогою мультилункового спектрофотометра (Labsystems Multiskan PLUS) при довжині хвилі – 540 нм [9]. За допомогою даного методу були встановлені різні індекси цитотоксичності для досліджуваних препаратів та отримані дані були використані для подальших досліджень, зокрема для визначення ефекту комбінованої дії ЕО та досліджуваних хіміопрепаратів. При цьому клітини культивували в чашках діаметром 40 мм (2×10^5 клітин /на чашку) за стандартних умов протягом 24 годин, після чого додавали досліджувані препарати та, через деякий час, опромінювали їх протягом 30 хв.

Підрахунок живих та загиблих клітин здійснювали за допомогою камери Горяєва, фарбували клітини трипановим синім та визначали кількість клітин за формулою: $A/80 \times 2 = X \times 10^6$ клітин в мл середовища, де А – кількість клітин,

що була нарахована у камері Горяєва (в 5-ти квадратах), x2 – розведення з трипановим синім (1:1).

Для оптимального методичного підходу, виходячи з раніше отриманих результатів в роботі [10] про більший цитотоксичний ефект механохімічно активованого ДР ніж ОФ ДР була визначена різниця протипухлинного впливу між механохімічно активованим ДР та ПМ ДР, який входив до складу МК. Останній препарат підлягав не лише механохімічному впливу, а і одночасному ЕО. Досліди на клітинних лініях аденокарцином LL- клітин миші та нормальних фібробластах миші показали, що більш цитотоксичний та антипроліферативний ефекти мав ПМ ДР. Самостійно наночастинки Fe₃O₄ з КСІ практично не впливали, як на пухлинні клітини, так і на нормальні.

Цитофлуориметрія. Проводили проточну цитофлуориметрію для аналізу впливу ДР та ЕО на індукцію апоптозу та розподіл пухлинних клітин за фазами клітинного циклу. Проточну цитофлуориметрію виконували на приладі FACScan („Бектон Дікінсон”, США), що обладнаний аргонним лазером з довжиною хвилі 488 нм. Аналіз проводили за допомогою програми CellQuest. Для вимірювання флуоресценції йодиду пропідію застосовували фільтр з максимумом пропускання при 600 нм та смугою пропускання 35 нм. За допомогою проточної цитофлуориметрії оцінювали відсоток клітин, які припадають на гіподиплоїдну зону гістограми вмісту ДНК.

Статистика. Статистичний аналіз вірогідності отриманих даних проводили за допомогою *t*-критерію Стьюдента, використовуючи комп'ютерну програму Statistica 6.0 з попередньою перевіркою гіпотези про нормальний закон розподілу випадкової величини за критерієм Колмогорова-Смірнова.

Результати та їх обговорення

Цитотоксичність. Для оцінки ефективності безпосереднього протипухлинного впливу МК та ЕО було проведене порівняльне дослідження з моно-ефектами ПМ й ОФ ДР та при комбінованому впливі останнього з ЕО. В таблиці 2 наведені результати дослідження ефектів самостійного впливу хіміо-

препаратів ОФ та ПМ ДР та комбінованого впливу хіміопрепаратів з ЕО на клітинну лінію LL.

Таблиця 2. Ефект протипухлинного впливу електромагнітного опромінення та магніточутливого комплексу на клітинну лінію LL

№ групи	Експеримент	Відсоток живих клітин, %
1	Контроль	100
2	ОФ ДР (0,25 мкг/мл)	21 ±2,0
3	ОФ ДР (0,25 мкг/мл)+ЕО	20 ±0,8
4	ПМ ДР (0,25 мкг/мл)	20 ±3,1
5	МК (0,25 мкг/мл)+ ЕО	15 ±1,1
6	ОФ ДР(0,05 мкг/мл)	27 ±2,1
7	ОФ ДР (0,05 мкг/мл)+ЕО	26 ±0,1
8	ПМ ДР(0,05 мкг/мл)	23 ±1,7
9	МК (0,05 мкг/мл)+ ЕО	22 ±0,9
10	ОФ ДР(0,025мкг/мл)	33 ±2,8
11	ОФ ДР (0,025 мкг/мл)+ЕО	25 ±1,1
12	ПМ ДР(0,025 мкг/мл)	32 ±0,9
13	МК (0,025 мкг/мл)+ ЕО	27 ±0,5
14	ОФ ДР(0,01 мкг/мл)	54 ±2,9
15	ОФ ДР (0,01 мкг/мл)+ЕО	48 ±0,7
16	ПМ ДР(0,01 мкг/мл)	46 ±3,1
17	МК (0,01 мкг/мл)+ ЕО	48 ±2,0
18	ОФ ДР (0,005 мкг/мл)	75,4±1,6
19	ОФ ДР (0,005 мкг/мл) +ЕО	60,5±2,1
20	ПМ ДР (0,005 мкг/мл)	64,3±2,4
21	МК(0,005 мкг/мл)+ ЕО	52,4±2,7

Аналізуючи наведені дані, можна відмітити, що ПМ ДР діє активніше в середньому на 13,6% на пухлинні клітини ніж ОФ ДР. ЕО підвищує чутливість

пухлинних клітин до дії протипухлинних агентів, зокрема МК в середньому на 27,2 % в порівнянні з дією ОФ ДР.

Для більш детального дослідження чутливості пухлинних клітин під дією препаратів та ЕО ми дослідили їх вплив на клітини на основі наявності апоптичних клітин та ефектів розподілу за фазами клітинного циклу за допомогою проточної цитофлуориметрії.

Цитофлуориметрія. Аналіз рівня індукції апоптозу клітин LL, проведений методом проточної цитофлуориметрії, наведено на рис.1.

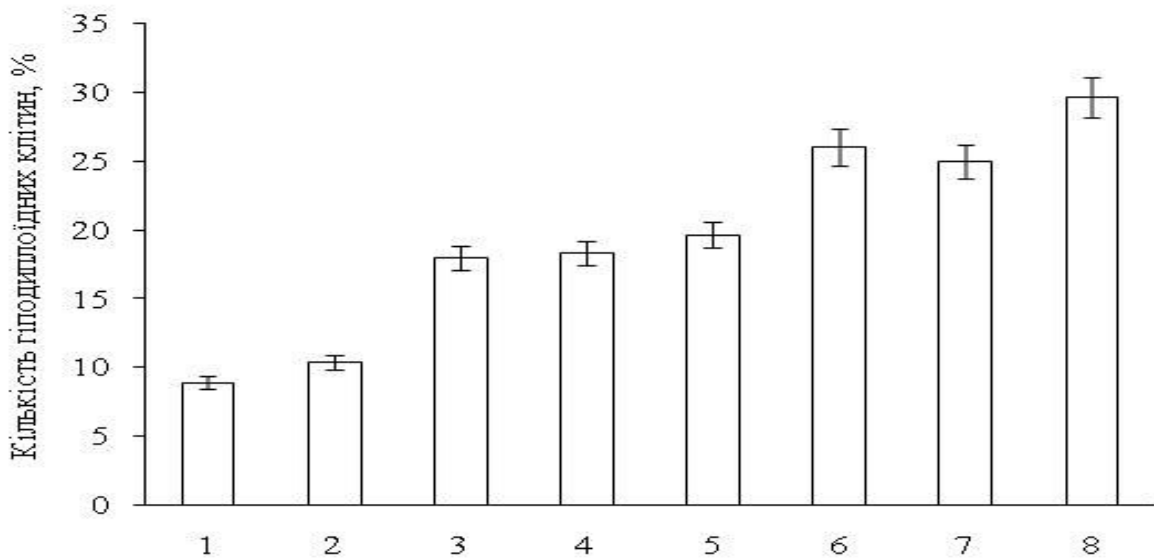


Рис.1. Вплив ЕО і МК на індукцію апоптозу в пухлинних клітинах А–LL: 1 – контроль(без впливу) ; 2 - ЕО, 3 - ОФ ДР, 4 - ОФ ДР + ЕО; 5 - ПМ ДР; 6 - ПМ ДР + ЕО, 7 - МК ; 8 - МК + ЕО.

Для клітин LL самостійне ЕО без препаратів істотного впливу не чинило. Спостерігалась лише тенденція збільшення на 2 % відповідно апоптичних двох ліній клітин. Додавання препаратів до клітин LL ініціювало кількість гіподиплоїдних клітин від 17,9% для ОФ ДР до 24,9% для ПМ ДР. Комбінована дія ЕО і препаратів ще більш підвищувала кількість апоптичних клітин. Найбільш істотно при спільній дії ЕО з МК до 29,63%, у той час ,як у контролі кількість апоптичних клітин не перевищувала 8,88%. Тобто різні фактори впливу ініціювали суттєву різницю у рівні індукції апоптозу клітин LL.

Результати відсоткового розподілу клітин LL за фазами клітинного циклу (G0/G1, S і G2 / M) наведені на рис.2.

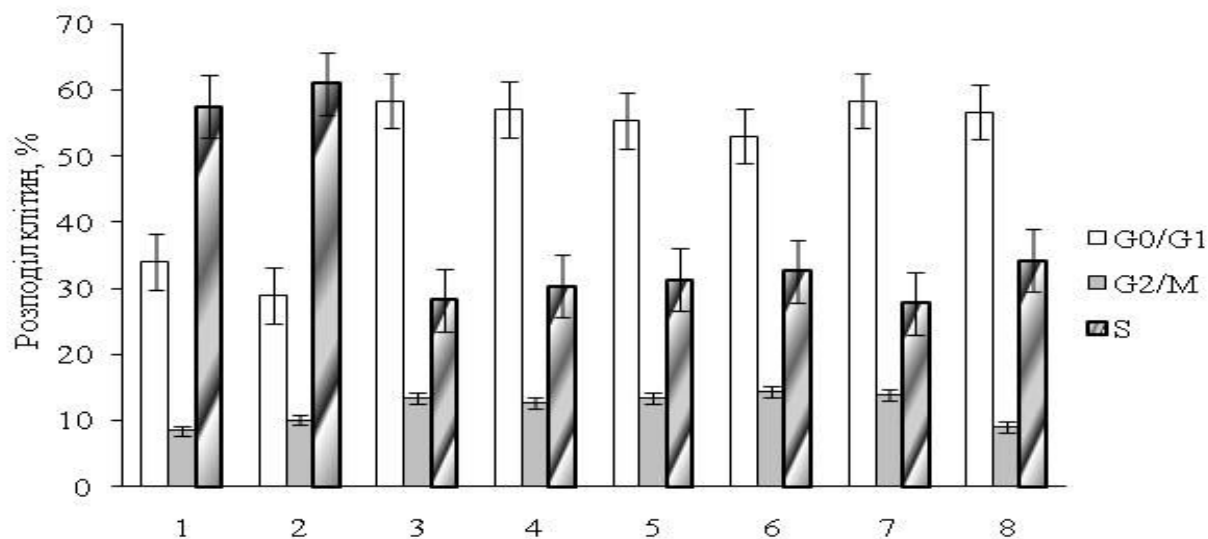


Рис. 2. Вплив ЕО і МК на розподіл за фазами клітинного циклу клітин: А- LL: 1 – контроль(без впливу) ; 2 - ЕО, 3 - ОФ ДР, 4 - ОФ ДР + ЕО; 5 - ПМ ДР; 6 - ПМ ДР + ЕО, 7 - МК ; 8 - МК + ЕО

Аналіз наведених експериментів свідчить, що самостійне ЕО не вносило суттєвих змін у розподіл клітин LL за фазами клітинного циклу в порівнянні з контролем. Самостійний вплив препаратів та їх комбінована дія з ЕО суттєво змінювали відсотковий розподіл клітин в порівнянні з контролем. Клітини LL у фазі G0/G1 збільшувалися в середньому на 37 %, у фазі G2/M збільшувалися в середньому на 48 %, а у фазі S зменшувалися в середньому на 46,7 % в порівнянні з контролем. Тобто ініціювалось інгібування синтезу ДНК.

Отже між дією різних факторів не зафіксовано суттєвої якісної різниці в розподілі клітин LL за фазами клітинного циклу. Це цілком логічно, бо основною діючою речовиною у всіх препаратах був ДР.

Висновки.

1. ПМ ДР, який входив складовою частиною до МК мав більший цитотоксичний ефект ніж ОФ ДР, а додаткове ЕО ініціювало подальше підвищення загибелі клітин LL.

2. Комбінована дія ЕО і препаратів підвищували кількість апоптичних клітин LL та ініціювали суттєву різницю в рівні індукції апоптозу клітин LL.

3. Комбінована дія ЕО з одним з препаратів ОФ ДР, ПМ або МК ініціювали якісно однакову різницю у розподілі клітин LL за фазами клітинного циклу.

Література.

1 Мовчан Б.А. Электронно - лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине – первые шаги // Вісн. фармакол. і фармації. 2007. № 12. С. 5–13.

2 Орел В.Е., Шевченко А.Д. Мельник Ю.Г. та інш. Фізико-хімічні характеристики магніточутливого наноконструксу, отриманого з використанням механомагнетохімічної технології сухого синтезу // Металлофізика и новейшие технологии. 2010. Т. 32 № 9. С. 1157-1167

3 Осинский С.П., Ваупель П. Микрофизиология опухолей. Киев: Наук. думка, 2009. 254 с.

4 Чехун В.Ф. Нанотехнології в онкології: від теорії до молекулярної візуалізації та керованої терапії // Онкологія. 2008. Т. 10. № 4. С.414-419

5 Apparatus for Short-Wave Inductothermy “Magnetotherm” / N. Nikolov, V. rel, N. Dzyatkovskaya [et al.]. Proceedings of NBC 2008. P. 294–298, Katushev, A.; Dekhtyar, Yu. & Spigulis, J. (Eds), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg

6 Arruebo M., Fernandez-Pacheco R. , Ibarra M.R. Magnetic nanoparticles for drug delivery // J. Nanotoday. 2007. V. 2. №3. P.22-32;

7 Hergt R., Dutz S. Magnetic particle hyperthermia- biophysical limitations of a visionary tumour therapy // Journal of Magnetism and MagneticMaterials. 2007. V. 311. P.187–192.

8 Mandraju R.K., Kannapiran P., Kondapi A.K. Distinct roles of Topoisomerase II isoforms: DNA damage accelerating alpha, double strand break repair promoting beta // Arch. Biochem. Biophys. 2008. V.1 P. 27-34.

9 Niks M., Otto M. Towards an optimized MTT assay // J. Immunol. Meth. 1990. V. 130. № 1. P. 149-151.

10 Orel VE, Kudryavets YI, Bezdenezhnih NA., Danko MI, Khronovskaya NN, Romanov AV, Dzyatkovskaya NN and Burlaka AP. Mechanochemically activated doxorubicin nanoparticles in combination with 40MHz frequency irradiation on A-549 lung carcinoma cells // Drug Delivery. 2005. V.12. P. 171–178.

11 Orel V.E., Romanov A.V The Effect of Spatially Inhomogeneous Electromagnetic Field and Local Inductive Hyperthermia on Nonlinear Dynamics of the Growth for Transplanted Animal Tumors // Nonlinear Dynamics, Book edited by Todd Evans . 2010. INTECH, Croatia. P. 285-308

ВИКЛАДАННЯ НАНОТЕХНОЛОГІЇ В СИСТЕМІ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ПІДГОТОВКИ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ ТА МЕДИЦИНИ

**Пімінов О.Ф., Шульга Л.І., Якущенко В.А., Ролік С.М.,
Губченко Т.Д., Домар Н.А., Квігчата Г.І.**

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
61001, м. Харків, пл. Повстання 17,
тел./факс (057) 732-27-98, e-mail: asu-ipksf@ukrfa.kharkov.ua

Питання підготовки спеціалістів фармації та медицини охоплюють періоди первинної спеціалізації та післядипломної підготовки. Після проходження інтернатури впродовж усієї діяльності триває набуття знань стосовно новітніх здобутків у фармацевтичній та медичній галузі.

Розвиток сучасної фармацевтичної технології здійснюється як шляхом вдосконалення існуючих лікарських засобів, так і створенням принципово нових лікарських препаратів з заданими фармакологічними властивостями [4,6,7,9,14]. Провідну роль серед сучасних наукових напрямків медико-фармацевтичної науки займають нанотехнології, які дають можливість працювати з мізерно малими об'єктами, розміри яких вимірюються в нанометрах (10^{-9}). Ця галузь науки увібрала в себе найновіші досягнення фізики, хімії, біології, математики та інженерії [5,8].

Протягом останніх років наномедицина і нанофармація набувають великого соціального значення і є найважливішим стратегічним напрямком розвитку високотехнологічних виробництв лікарських препаратів, діагностики та лікування багатьох поширених захворювань, несуть величезний майбутній потенціал [1,2,12]. Важливими галузями застосування нанотехнології в медицині і фармації є:

- транспорт біологічно активних речовин (розробка ліків з магнітними композиціями, дендримерними ДНК-наночастками);
- розробка біологічно адаптованих імплантатів, розроблених шляхом

біоінженірінгу;

➤ лікування захворювань із застосуванням наночасток, нанороботів, штучних імунних клітин;

➤ діагностика різних патологій методами *in vivo* та *in vitro* [3,10,11,13].

Виходячи з вищенаведеного, зрозуміло наскільки важливим є викладання питань сучасної нанотехнології у навчальному процесі підготовки спеціалістів фармацевтичної та медичної галузі.

В системі підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, ці питання висвітлюють співробітники кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою ІПКСФ НФаУ під керівництвом професора Пімінова О.Ф. Зокрема сучасний стан, досягнення і практичне застосування нанотехнології в медицині і фармації докладно представлені в лекційному матеріалі:

➤ «Нанотехнології в медицині і фармації» (частина 1) – в лекції викладено історію виникнення ідеї «нано», представлено загальні поняття цієї науки та її соціальне значення, докладно наведено використання можливостей нанотехнології в сучасній медицині та подальші перспективи їх використання (245 мультимедійних слайдів);

➤ «Нанотехнології в медицині і фармації» (частина 2) – розглянуті теоретичні аспекти використання нанотехнології в фармації, висвітлено усі аспекти практичного застосування досягнень цього наукового напрямку в практичній технології ліків (247 мультимедійних слайдів));

➤ «Лікарські засоби з заданими фармакологічними властивостями. Ліпосомальні препарати. Нанокапсули. Наноонкологія» (289 мультимедійних слайдів) де представлені питання створення нових лікарських препаратів направленої дії з заданими фармакокінетичними властивостями, яким притаманні пролонгуючі властивості, контрольоване вивільнення та цільовий транспорт фармакологічно активних субстанцій в ліпосомальних лікарських формах і нанокапсулах. Окремо представлено сучасні підходи діагностики,

лікування і профілактики онкозахворювань з використанням новітніх нанотехнологій.

Теоретичний матеріал ретельно розглядається на семінарських заняттях під час проведення інтернатури «Загальна фармація» і «Клінічна фармакологія», а також циклів передатестаційного та тематичного удосконалення на практичних та семінарських заняттях. В тематичний план практичних і семінарських занять входить блок питань, який розкриває проблеми застосування нанотехнологій у фармації та медицині, дає уявлення про новітні лікарські препарати, носіями активних фармакологічних інгредієнтів в яких є фулерени, дендримери, вуглеводні нанотрубки, тощо. Під час розглядання цих питань також приділяється увага безпеці використання нанотехнології.

Для кращого засвоєння матеріалу і можливості самостійної оцінки знань в галузі нанотехнології співробітниками кафедри розроблено «Збірку навчальних модулів і тестів з фармацевтичної технології та клінічної фармації», яка в блоці «Фармацевтична технологія» має змістовний модуль «Лікарські препарати нового покоління. Нанотехнології у фармації», за допомогою якої слухачі мають можливість під час практичних занять та семінарів докладно засвоїти і оцінити одержані знання шляхом відповіді на тестові завдання.

Таким чином, можемо констатувати, що кафедра технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою ІПКСФ НФаУ приділяє належну увагу викладанню такої важливої галузі знань, як наномедицина і нанофармація. Крім того, враховуючи особливість системи післядипломної освіти, ми вважаємо, що в навчальних програмах необхідно збільшити кількість годин на вивчення цього перспективного напрямку, який постійно збагачується останніми досягненнями нанонауки і практики.

Література

1. Головенко М. Адресна доставка наносистемами лікарських засобів до головного мозку / М. Головенко, В. Ларіонов // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – № 4. – С. 8-16.
2. Дудниченко А.С. Липосомальные лекарственные препараты в экс-

перименте и клинике / А.С. Дудниченко, Ю.М. Краснопольский, В.И. Швец. – Х.: Каравела, 2001. – 143 с.

3. Инкапсулирование доксорубина в липосомы, содержащие фосфатидилэтаноламин / С.В. Бабицкая, М.В. Жукова, М.А. Кисиль и др. // Химико-фарм. журнал. - 2006. - №3. - С.36-38.

4. Михайленко В.М. / Нанотехнології – перспективи застосування та ризик для здоров'я людини // В.М. Михайленко, П.М. Михайленко, Л.О. Элейко // Онкологія. – 2008. - №10(4). – С. 420-426.

5. Наноматериалы. Регуляторные вопросы / В.И.Масычева, Е.Д. Даниленко, А.О, Белкина и др. // Ремедиум. – 2008. - №9. – С.12-16.

6. Овсянникова Л. Нанотехнологии – медицина будущего / Л. Овсянникова, А. Соловьев, И. Григоренко // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – №12. – С. 2-4.

7. Пальцев М.А. Нанотехнологии в медицине и фармации / М.А. Пальцев // Ремедиум. – 2008. – № 9. – С. 6-12.

8. Пул Ч., Нанотехнологии / Ч. Пул., Ф. Оуэнс. - М.: «Техносфера», 2006. – 120 с.

9. Чехман І. Нанофармакологія: стан та перспективи наукових досліджень / І. Чехман., О. Ніцан // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – №11. – С.7-10.

10. Шабалкина Е.Ю. Нанодисперсные магнитные материалы в медицине и фармации / Е.Ю. Шабалкина // Фармация. – 2008. – №5. – С.57-60.

11. Швец В.И. Липосомы в фармации. Продукты нанобиотехнологии / В.И. Швец, Ю.М. Краснопольский // Провизор. – 2008. – № 3. – С. 18-24.

12. Шимановский Л.Н. Нанотехнологии в современной фармакологии / Л.Н. Шимановский // Междунар. мед. журн. - 2009. - №1. – С. 131-135.

13. Maruyama K. In vivo targeting by liposomes/ K. Maruyama // Biol Pharm. Bull. – 2000. - №23. – P.-791.

14. Sahoo S.K. The present and future of nanotechnology in human health care / S.K. Sahoo, S Parveen, J.J. Panda // Nanomedicine. – 2007. - №3(1). – С.20-31.

НАНОКОМПОЗИТЫ НА ОСНОВЕ МАГНЕТИТА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

А.Л. Петрановская, М.П. Турелик, Е.В. Пилипчук,

П.П. Горбик*, Н.Ю. Лукьянова*, В.Ф. Чехун*

Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины

ул. Генерала Наумова 17, Киев 03164, Украина

* Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, ул. Васильковская 45, Киев 03022, Украина

В последние годы приоритет приобрели работы в области создания «наноклиник» – многоуровневых магниточувствительных нанокомпозитов, обладающих комплексом функций, характерных для нанороботов, включающим распознавание специфических микробиологических объектов в биологических средах, целевую доставку лекарственных препаратов в органы- или клетки-мишени, диагностику и терапию заболеваний на клеточном или геномном уровнях, адсорбцию продуктов распада клеток после воздействия терапевтического препарата или гипертермии, их удаление из организма при помощи магнитного поля и т.п. [1-5]. В рамках рассматриваемого альтернативного направления нами выполнен комплекс экспериментальных и теоретических исследований с целью разработки научных основ создания медико-биологических полифункциональных нанокомпозитов – первого поколения нанороботов. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования указанных наносистем для решения ряда актуальных медицинских и биологических задач, а также возможности их практического применения в ближайшем времени.

СОЗДАНИЕ МОДЕЛЕЙ МАГНИТОУПРАВЛЯЕМЫХ НАНОРОБОТОВ ДЛЯ ОНКОМЕДИЦИНЫ

В результате выполненных исследований отработаны все основные технологические этапы создания полифункциональных нанокомпозитов и

нанороботов. Так, разработаны перспективные для практического применения нанотехнологии синтеза и изучены физико-химические свойства магниточувствительных нанокомпозитов с биосовместими покрытиями; магнитных жидкостей для медико-биологических применений; биофункционализированных магнитных нанокомпозитов и жидкостей, представляющих собой опытные образцы новейших лекарственных препаратов на основе действующих моделей нанокомпозитов и нанороботов (табл. 1).

Таблица 1. Перечень синтезированных и исследованных экспериментальных образцов.

Магниточувствительные нанокомпозиты	Магнитные жидкости	Биофункционализированные магниточувствительные нанокомпозиты	Биофункционализированные магнитные жидкости
Fe_3O_4 /ПАА Fe_3O_4 /Г-АПС Fe_3O_4 /ДМСК Fe_3O_4 /ГА Fe_3O_4 /ГА-Ag Fe_3O_4 /Gd ₂ O ₃ Fe_3O_4 /2Gd ₂ O ₃	Fe_3O_4 /ол. Na Fe_3O_4 /ДМСК Fe_3O_4 /Gd ₂ O ₃ /ол. Na	Fe_3O_4 /ПАА/Ig Fe_3O_4 /Г-АПС/CD-95 Fe_3O_4 /Г-АПС/Ig Fe_3O_4 /Г-АПС/CD-95 Fe_3O_4 /ДМСК/КБ Fe_3O_4 /ГА/Ig Fe_3O_4 /ГА/CD-95 Fe_3O_4 /ГА-Ag/ Ig Fe_3O_4 / -АПС/ДТПК-Gd	Fe_3O_4 /ол. Na/ПЭГ Fe_3O_4 /ол. Na/ЦП Fe_3O_4 /ДМСК/ Ig Fe_3O_4 /ДМСК/SMCC/Ig Fe_3O_4 /Gd ₂ O ₃ /ол. Na Fe_3O_4 /Gd ₂ O ₃ /ол. Na/ПЭГ

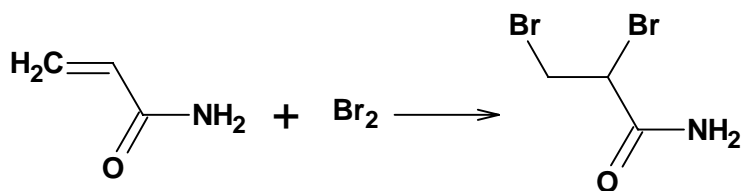
Условные сокращения: ПАА – полиакриламид, Г-АПС – г-аминопропилсилоксан, ДМСК – мезо-2,3-димеркаптосукциновая кислота, ДТПК – диэтилентриаминпентауксусная кислота SMCC – сульфосукцинимидил-4-(N-малеимидометил)-циклогексан-1-карбоксилат, ГА – гидроксиапатит, КБ – карборан, ол. Na – олеат натрия, ЦП – цисплатин, ПЭГ – полиэтиленгликоль.

Синтез магнетита осуществляли жидкофазным способом, основанным на соосаждении солей двух- и трехвалентного железа водным раствором аммиака. Получены частицы Fe_3O_4 диаметром 8-12 нм [2].

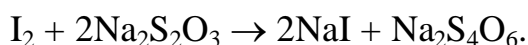
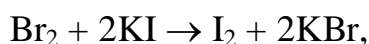
Наночастицы, предназначенные для транспорта лекарственных средств, должны иметь гидрофильную поверхность и размеры меньше 60 нм. Одним из возможных подходов к увеличению времени циркуляции наночастиц в крово-

токе является модифицирование их гидрофильными полимерами (напр., полиэтиленгликоль), что предотвращает агрегацию, минимизирует или вовсе устраняет адсорбцию белка, а так же делает частицу «невидимой» для клеток иммунной системы.

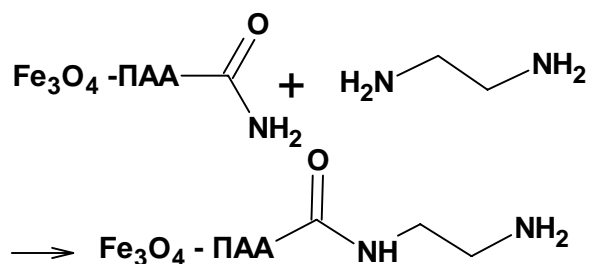
Перспективным способом формирования покрытия на поверхности наноматериалов является полимеризация в плазме [6]. Такой процесс капсулирования частицы объединяет в себе все функциональные стадии образования полимера и проходит, по сути, одностадийно. Полиакриламидный слой на поверхности частиц магнетита получали полимеризацией акриламида с N,N'-метиленабис-акриламидом в плазме тлеющего ВЧ-разряда [3]. Анализ кинетических кривых титрования двойных углерод-углеродных связей свидетельствует о полной полимеризации слоя акриламида в течение 2 минут. Определение степени конверсии мономера методом Кауфмана проведено по реакции:



Избыток брома при взаимодействии с KI выделяет йод, который оттитровывали тиосульфатом натрия.

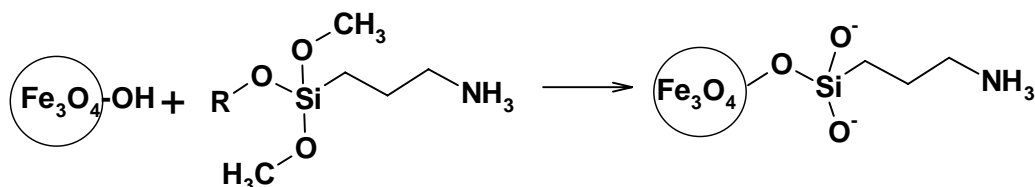


Поверхность полиакриламидного слоя, активировали этилендиамином для образования реакционноспособных -NH₂ групп на поверхности:



Полученные образцы исследовались методом ИК-Фурье-спектроскопии, подтверждено формирование полиакриламидного покрытия на поверхности наноразмерного магнетита.

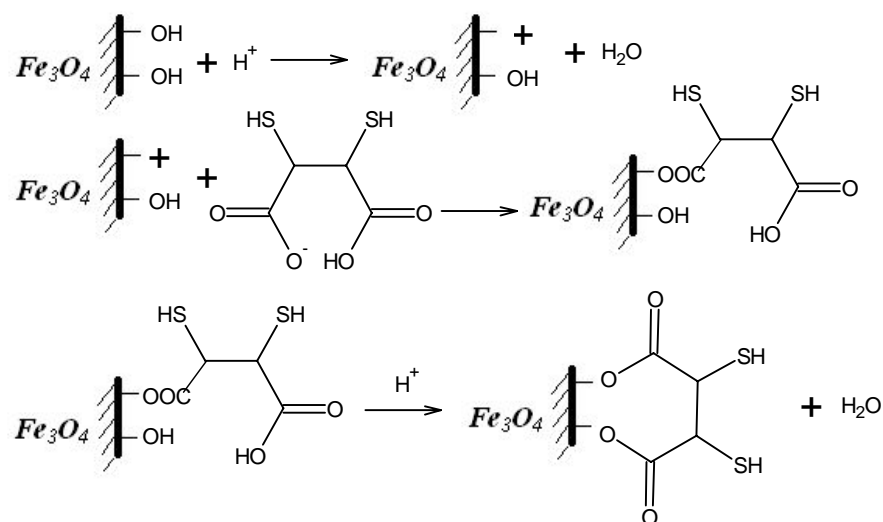
Модифицирование поверхности наночастиц магнетита г-аминопропилсилоксаном проводили жидкофазным способом – полимеризацией г-аминопропилтриэтоксисилана в толуоле. В результате реакции поверхность магнетита приобретала основные свойства за счет прививки г-аминопропильных групп [4].



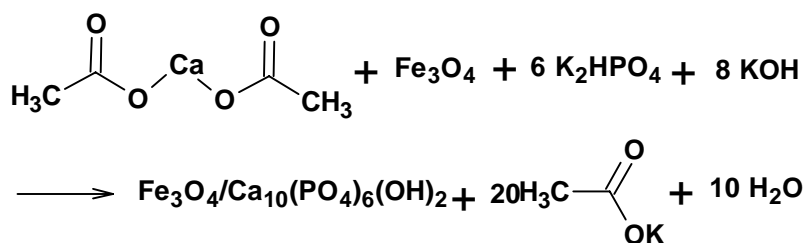
Полученные модифицированные образцы исследовались методами дериватографии, рентгеноструктурного анализа и ИК-Фурье-спектроскопии. Содержание аминопропильных групп рассчитывали по потере массы в интервале 450–1010 К с учетом присутствия в пробе физически адсорбированной воды. Концентрация аминопропильных групп составляет 24 мкмоль/м².

Перспективными модифицирующими агентами агниточувствительных наночастиц являются соединения с тиольными функциональными группами, поскольку образование межмолекулярных дисульфидных мостиков значительно повышает прочность покрытия. Использование мезо-2,3-димеркаптосукциновой кислоты для формирования капсулы магнитоувствительных частиц решает проблему стабильности коллоидной системы в водной среде, биосовместимости материала, и позволяет иммобилизацию необходимых соединений через тиольные и карбоксильные функциональные группы поверхности [7].

ДМСК формирует стабильное покрытие за счёт образования межмолекулярных дисульфидных связей между цепями. Полученный водный золь наночастиц, покрытых ДМСК, является устойчивым в широких пределах рН (3-11) в фосфатных буферных системах. Свободные карбоксильные группы придают наночастицам гидрофильные свойства. Свободные карбоксильные и тиольные группы могут использоваться для ковалентной посадки биологических лигандов.



Модифицирование наноразмерного магнетита гидроксиапатитовым покрытием проводили из раствора ацетата кальция:



Синтезированные образцы исследованы методами ИК-Фурье спектроскопии, рентгеноструктурного анализа и рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии, изучены их состав и структура. Установлено, что фаза гидроксиапатита характеризуется соотношением Ca/P=1,7. Толщина слоя гидроксиапатита на поверхности наночастиц магнетита, оцененная по соотношению площади Fe2p-/Fe3p- линий и приросту массы нанокомпозита, составляла ~ 4 нм.

Поскольку ацетат калия, являющийся сопутствующим продуктом реакции, безвреден для организма, гидроксиапатит, полученный данным способом, является перспективным материалом для применения в медицине и биологии.

Следующим этапом создания магниточувствительных полифункциональных нанокомпозитов и нанороботов, является иммобилизация цитотоксического препарата на модифицированной поверхности носителей [4]. Одним из наиболее эффективных цитостатиков, применяющихся в

современной онкологии, является цисплатин, в состав которого входит платина. Механизм противоопухолевого действия препаратов на основе платины связан с бифункциональным алкилированием цепей ДНК, вызывающим угнетение биосинтеза нуклеиновых кислот и апоптоз клеток. Экспериментально показано, что цитотоксическая активность растворов цисплатина сохраняется на протяжении одного месяца.

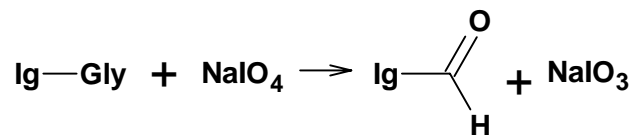
Иммобилизацию цисплатина на модифицированной поверхности магнетита осуществляли адсорбцией из раствора. Количество адсорбируемого цисплатина (по Pt^{2+}) на поверхности $Fe_3O_4/ПAA$ составило 128 мг/г, $Fe_3O_4/г-APC$ – 98,3 мг/г, $Fe_3O_4/ГА$ = 60,1 мг/г. Основная часть цитостатика адсорбировалась в течение первых 2–3 часов. Измерения проводили на однолучевом двухканальном атомно-абсорбционном спектрофотометре С-115 М1 с пламенным атомизатором, дейтериевым корректором фона и цифровой регистрацией. Использовалась лампа с полым катодом на платину, аналитическая линия - 265,9, топливно-окислительная система: ацетилен – воздух.

Исследованы процессы неспецифической (физической) адсорбции и ковалентного присоединения моноклонального антитела CD 95 на поверхности нанокompозитов: $Fe_3O_4/ПAA$, $Fe_3O_4/г-APC$, $Fe_3O_4/ГА$ [8, 9]. В качестве сенсорных молекул использовалось моноклональное мышинное антитело CD 95 против Fas-антигена человека изотипа IgG1, карпа, клоны DX2 производства DakoCytomation (Дания).

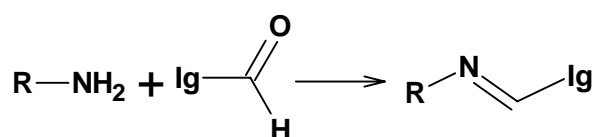
Идея разработанной методики ковалентного связывания антитела с нанокompозитом состояла во взаимодействии альдегидных групп, образующихся на молекулах гликопротеина в результате периодатного окисления боковых карбогидратных цепочек, с аминогруппами модификатора поверхности носителя [10, 11]. При этом образуются основания Шиффа (имины). Ковалентное присоединение антител к поверхности носителей по этой методике имеет преимущество по сравнению с другими, заключающееся в

ориентированном закреплении молекул антитела фрагментом Fc к поверхности, тогда как Fab фрагмент остается свободными ориентирован наружу.

Окисление антитела для формирования альдегидной функциональной группы проводили NaIO₄ в ацетатном буфере по реакции:



Ковалентная иммобилизация антитела на поверхность нанокompозита осуществлялась с образованием основания Шиффа:



Количество адсорбированного вещества (табл.2) на поверхности нанокompозитов определяли измерением концентрации антител в контактных растворах до и после адсорбции на комбинированном ридере для микропланшета Synergy HT, Model SIAFRTD, SerialNumber 202993 (BioTek) по методу Бредфорда.

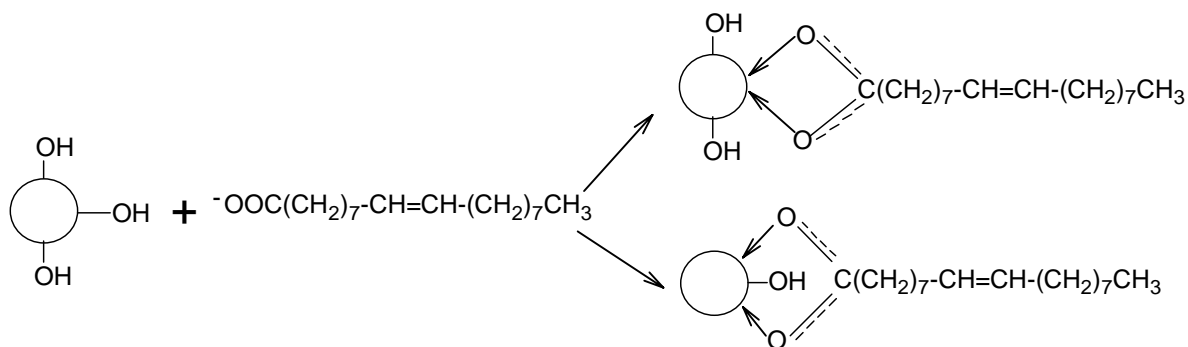
Таблица 2. Количественные характеристики иммобилизации моноклональных антител CD 95

Нанокompозит	C ₀ , мкг/мл	A(CD 95), мкг/г; тип адсорбции
Fe ₃ O ₄ /ГА+ CD 95	20,00	590 физическая
Fe ₃ O ₄ / γ-АПС+ CD 95	20,00	1,2 физическая
Fe ₃ O ₄ /ПАА + CD 95	20,00	2,3 физическая
Fe ₃ O ₄ / γ-АПС+ CD 95 _{окисл.}	3,88	137,7 ковалентная
Fe ₃ O ₄ /ПАА+ CD 95 _{окисл.}	3,88	163,2 ковалентная

Отметим, что при распознавании специфического микробиологического объекта в биологической среде, например, клетки, магниточувствительный носитель сенсора находится в непосредственной близости от нее. При этом имеется реальная возможность точного определения ее пространственного местонахождения наблюдением магниторезонансными методами за перемещением композита во времени. Применяя методы компьютерной томографии, можно визуализировать этот процесс и получить объемные

изображения. Последнее особенно важно для ранней диагностики заболеваний и установления точных размеров опухоли.

С целью предотвращения агрегации наноразмерного Fe_3O_4 , поверхность частиц стабилизировали олеатом натрия ($\text{C}_8\text{H}_{17}\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}-\text{O}^-\text{Na}^+$). Магнитная жидкость на основе магнетита получена по схеме [12]



Молекулы олеата натрия связываются с атомами железа через гидроксильную группу. Расстояние между молекулами олеата натрия в среднем составляет $0,36 \text{ нм}^2$ [15]. Полученная магнитная жидкость представляет собой коллоидную систему, в которой частицы магнетита в полярной дисперсионной среде стабилизированы двойным слоем молекул олеата натрия. Синтез магнитной жидкости взаимодействием олеата натрия с нанодисперсным магнетитом проведен при температуре $80 \text{ }^\circ\text{C}$ в динамическом режиме в течение 1 ч. Полученную магнитную жидкость ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ол. Na}$) на основе магнетита ($C_{\text{Fe}_3\text{O}_4} = 0,003 \text{ г/мл}$) дополнительно модифицировали ПЭГ-2000 из расчета 10% на массу. Модифицированную магнитную жидкость ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ол. Na}/\text{ПЭГ}$) синтезировали в динамическом режиме в течение 3 ч. Дополнительно для части образцов проведена процедура диализа против 3 л дистиллированной воды.

Адсорбция цисплатина на поверхность наночастиц коллоидного раствора магнетита проведена для систем: $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ол. Na}$ и $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ол. Na}/\text{ПЭГ}$. Для этого готовили растворы цисплатина ($V = 0,5 \text{ мл}$) с концентрацией 1 мг/мл . Адсорбция осуществлялась в динамическом режиме на поверхность частиц магнитной жидкости ($V = 5 \text{ мл}$, $C_{\text{Fe}_3\text{O}_4} = 3 \text{ мг/мл}$) в течение 4 ч при комнатной температуре.

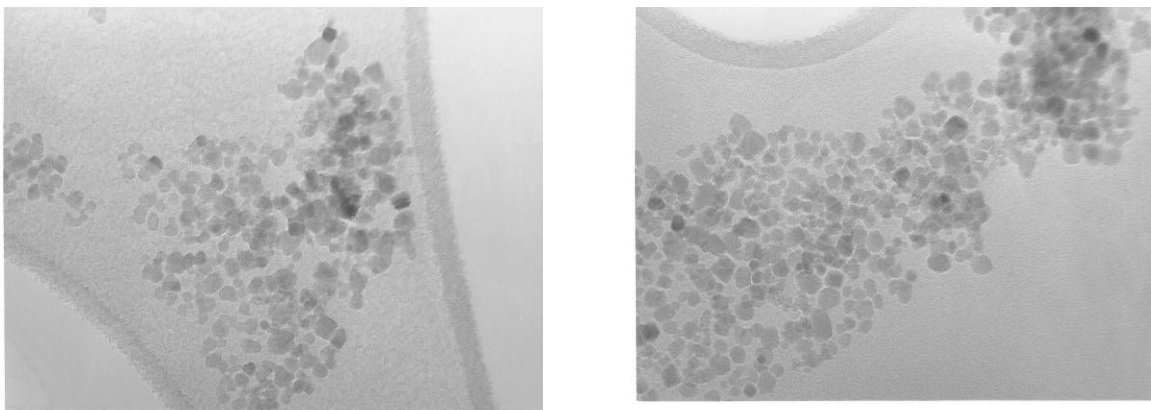


Рис. 1. ПЭМ изображения наночастиц Fe_3O_4 , стабилизированных олеатом натрия, синтезированных при температуре ~ 293 .

НАНОКОМПОЗИТЫ ДЛЯ НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Магнитоуправляемые наноконпозиты, содержащие нейтронозахватный агент, являются новыми перспективными формами лекарственных средств в современной онкологии и нейтронозахватной терапии. В результате поглощения нейтрона атомами ^{10}B и ^{157}Gd , имеющих наибольшее значение захвата нейтрона среди всех стабильных изотопов, происходит ядерная реакция с большим выделением энергии в опухолевой клетке, что приводит к ее уничтожению. Наличие в наночастицах ионов гадолиния и железа, позволяет использовать их для комбинированной диагностики в магниторезонансной томографии (МРТ).

Синтез B-содержащих наноконпозитов. Актуальным направлением создания наноконпозитов для нейтронозахватной терапии является иммобилизация борсодержащих соединений (карборанов) на поверхности магниточувствительных наноконпозитов, модифицированных биосовместимым покрытием с необходимыми функциональными группами (рис.2).

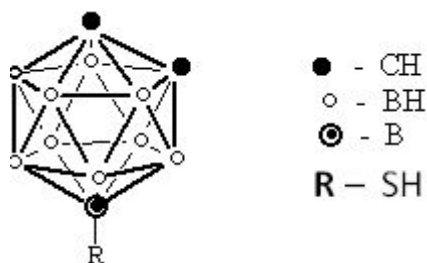
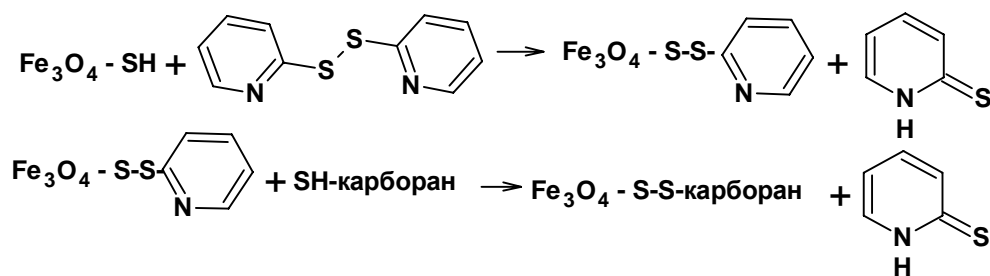


Рис. 2. Химическая структура *орто*-тиокарборана.

Иммобилизация на поверхность ДМСК молекул *орто*-тиокарборана осуществлялась по реакции тиол-дисульфидного обмена с дипиридилдисульфидом по схеме:



Оптимальные значения pH для проведения реакции находились в пределах 6-9. Методами рентгеноструктурного анализа и рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии показано наличие бора и -S-S- связей на поверхности нанокомпозита.

Синтез Gd-содержащих нанокомпозитов.

Согласно литературным данным [13], наличие в наночастицах ионов гадолиния и железа, позволяет использовать их для комбинированной диагностики в МРТ (табл.3).

Таблица 3. Сравнительные характеристики нанокомпозита $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Г-АПС-ДТПК-Gd}$ и его предшественников

	T1	T2	Нейтронно-захватный агент	Магнито-управляемость	Эффективность для гипертермии
Fe_3O_4	-	+	-	+	+
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Г-АПС}$	\pm	+	-	+	+
ДТПК-Gd	+	-	+	-	-
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Г-АПС}/\text{ДТПК-Gd}$	+	+	+	+	+

где T1 – это время, за которое спины 63% протонов возвращаются к равновесному состоянию, T2 – время за которое спины 63% протонов сдвигаются по фазе (расфазированы) под действием соседних протонов.

Гадолиний уменьшает T1 и T2 протонов и, таким образом, усиливает сигнал на T1-взвешенных изображениях. В связи с этим, он называется T1 контрастирующим средством. Магнетит является T2 контрастирующим средством.

Нами синтезированы и исследованы Gd-содержащие наноконпозиты $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Gd}_2\text{O}_3$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/2\text{Gd}_2\text{O}_3$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\gamma\text{-АПС}/\text{ДТПК-Gd}$ со структурой ядро/оболочка. В несвязанном состоянии катион гадолиния весьма токсичен, поэтому он используется в виде комплекса с ДТПК. Нами разработана методика синтеза и иммобилизации комплекса ДТПК-Gd на поверхности наноконпозита $\text{Fe}_3\text{O}_4/\gamma\text{-АПС}$. Синтезированные образцы исследованы комплексом физико-химических методов.

Полученный наноконпозит $\text{Fe}_3\text{O}_4/\gamma\text{-АПС}/\text{ДТПК-Gd}$ сочетает в себе свойства нейтронозахватного агента (содержит атомы Gd), а так же T1 и T2 контрастирующего агента для МРТ (содержит атомы гадолиния и наночастицы магнетита, соответственно) и позволяет проводить нейтронозахватную терапию опухолей с одновременной МРТ-диагностикой.

Допирование поверхности магнетита ионами гадолиния осуществляли с помощью соли нитрата гадолиния. К раствору смеси солей двух- и трехвалентного железа (1М : 2М) добавляли 1М раствор $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3$, тщательно перемешивали, нагревали до 80 – 90 °С и медленно осаждали раствором аммиака. Осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой до pH = 7, высушивали при комнатной температуре. Синтезированы образцы с удвоенным содержанием соли гадолиния. Синтезированные конпозиты стабилизировали олеатом натрия и модифицировали, получали коллоидные растворы наноконпозитов $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Gd}_2\text{O}_3$ и $\text{Fe}_3\text{O}_4/ 2 \text{Gd}_2\text{O}_3$.

Показано, что при полном или частичном замещении Fe^{3+} на Gd^{3+} в кристаллической решетке магнетита образуется аморфная структура, которая при отжиге $T \sim 900\text{--}1000^\circ\text{C}$ кристаллизуется в фазу GdFeO_3 со слабыми магнитными свойствами.

ВЫВОДЫ

Проведено детальное изучение способов модифицирования поверхности наноразмерного магнетита, а так же иммобилизации сенсорных молекул (моноклональных антител CD-95) на поверхность нанокompозитов. Осуществлена биофункционализация синтезированных нанокompозитов биоактивными соединениями различной природы (бор-, гадолинийсодержащими компонентами, цитостатиком), способными осуществлять необходимое терапевтическое воздействие на повреждённые ткани организма. Направлениями дальнейших исследований могут быть: создание новых форм лекарственных препаратов, проведение доклинических испытаний, разработка новейших магнитоуправляемых нанокompозитов для нейтронозахватной терапии.

Работа выполнена в рамках программы «Создание радиационно-облучающей установки и новейших магниточувствительных нанокompозитов для нейтронозахватной терапии и медицинской диагностики» (№ К-9-82).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roco M.C., Williams R.S., Alivisatos P. Nanotechnology research directions // Vision for Nanotechnology R&D in the Next Decade. – 2002. – V. 156. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, – 171 p.
2. Synthesis and characterization of multifunctional nanoclinics for biological applications / L. Levy, Y. Sahoo, K.-S. Kim, J. Earl Bergey // Chem. Mater. – 2002. – V. 14. – P. 3715–3721.
3. Физико – химия наноматериалов и супрамолекулярных структур. / Под ред. А.П. Шпака П.П. Горбика. – К. Наукова думка. Т.1. – 2007. – С. 45-87. 428 с.
4. Nanomaterials and Supramolecular Structures. Physics Chemistry, and Applications/ A.P. Shpak, P.P. Gorbyk (eds.) – Springer Netherlands –2009. – P. 63-78. 425 p.
5. Магнитоуправляемый транспорт лекарственных препаратов: современное состояние разработки и перспективы. / П.П. Горбик, И.В. Дубровин, А.Л. Петрановская, М.П. Турелик, Л.П. Сторожук, В.Н. Мищенко, Н.В. Абрамов,

- С.П. Туранская, С.Н. Махно, Е.В. Пилипчук, В.Ф. Чехун, Н.Ю. Лукьянова, А.П. Шпак, А.М. Кордубан // Міжвід. зб. наук. пр. «Поверхність» Ін-т хімії поверхні НАН України;- К.: Наукова думка, 2010 – Вип. (2) 17. С. 286–297.
6. Ясуда Х. Полимеризация в плазме. – М.: Мир, 1988. –376 с.
 7. Синтез та фізико–хімічні властивості нанокompозитів на основі магнетиту, модифікованого мезо-2, 3-димеркаптосукциновою кислотою / Д.Г.Усов, А.Л.Петрановська, М.П.Турелик, О.М.Кордубан, П.П.Горбик // Межвед. Сб. Научн.Тр./Ин-т химии поверхности НАН Украины: – К. Наук. Думка, 2009.- В.15. –С.320 – 327.
 8. Біофункціоналізація поверхні магнітокерованих нанокompозитів імуноглобуліном людини / Д.Г. Усов, А.Л. Петрановська, П.П. Горбик, М.П. Івахненко// Межвед. Сб. Научн.Тр./Ин-т химии поверхности НАН Украины: -К. Наук. Думка, 2008.- вип.14.
 9. Особливості процесів іммобілізації імуноглобуліну на поверхні магніточутливого нанокompозиту магнетит/гідроксоапатит. / А.Л. Петрановська, В.М. Міщенко, М.П. Турелик, Г.М. Гуня, П.П. Горбик // Хімія, фізика та технологія поверхні. 2010. Т. 1. № 2. С. 182–186.
 10. Hermanson G.T. Bioconjugate Technigues // Academic Press, 2008 – 1202 p.
 11. Синтез та дослідження біологічної активності магнітокерованого поліфункціонального нанокompозиту / А.Л. Петрановська, М.П. Турелик, П.П. Горбик, Н.Ю. Лук'янова, В.Ф. Чехун // Хімія, фізика та технологія поверхні. 2010. Т. 1. № 4.
 12. Monodispersed MFe_2O_4 (M=Fe, Co, Mn) Nanoparticles / S. Sun, H. Zeng, D. B. Robinson et al // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – V. 126. – P. 273–279.
 13. Hong S., Rhee I. Relaxivity of Hydrogen Protons of Water Molecules in the Aqueous Solutions of Dextran and Chitosan Coated Ferrite Nanoparticles // Int. J. Magn. Resonance Imaging. 2007. Vol. 01, №. 01, P. 015-020.

НОВЫЕ НАНОКОМПОЗИТЫ ДЛЯ НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Е.В. Пилипчук, А.Л. Петрановская, П.П. Горбик

Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины, ул. Генерала Наумова 17, 03164 Киев-164, Украина chemind@ukr.net

Введение

Магнитоуправляемые нанокomпозиты, содержащие нейтронозахватный агент, являются новыми перспективными формами лекарственных средств в современной онкологии в частности, нейтронозахватной терапии. В результате поглощения нейтрона атомами бора или гадолиния происходит ядерная реакция с выделением энергии в опухолевой клетке, достаточной для ее уничтожения. Поэтому задача селективной доставки и удерживания в опухоли бор- и гадолинийсодержащих препаратов с помощью магнитного поля представляет существенный научный интерес [1-3].

Синтез нанокomпозитов Fe_3O_4/Gd_2O_3 и $Fe_3O_4/2Gd_2O_3$

Магнетит получали по методике [4] при молярном соотношении $Fe^{2+}:Fe^{3+} = 1:2$. Исходя из такого соотношения, трехвалентную соль железа заменяли, полностью или частично, на соль гадолиния. К приготовленным растворам солей медленно, частями, при перемешивании добавляли водный раствор 10% NH_4OH , образовывался осадок черного цвета. Осадок промывали дистиллированной водой до нейтральной среды, сушили на воздухе при комнатной температуре

Синтезированы и исследованы Gd-содержащие нанокomпозиты магнетит/оксид гадолиния со структурой ядро/оболочка. Показано, что при полном или частичном замещении Fe^{3+} на Gd^{3+} в кристаллической решетке магнетита образуется аморфное вещество, которое при отжиге $T \sim 900-1000^\circ C$ кристаллизуется в фазу $GdFeO_3$ со слабыми магнитными свойствами.

Средний размер частиц нанокompозита составлял 11,9 нм. Толщина оболочки Gd_2O_3 на частице Fe_3O_4 составляет ~1,9 нм, а на частице с удвоенным содержанием Gd – ~5,0 нм.

Синтез нанокompозита Fe_3O_4/γ -АПС/ДТПК-Gd

Наличие в наночастицах ионов гадолиния и железа, позволяет использовать их для комбинированной диагностики в магниторезонансной томографии (МРТ). В МРТ, $T1$ – это время, за которое спины 63% протонов возвращаются к равновесному состоянию, $T2$ – время за которое спины 63% протонов сдвигаются по фазе (расфазировываются) под действием соседних протонов. Гадолиний уменьшает $T1$ и $T2$ протонов и, таким образом, усиливает сигнал на $T1$ -взвешенных изображениях. В связи с этим, он называется $T1$ контрастирующим средством. Магнетит (Fe_3O_4) является $T2$ контрастирующим средством [5].

Разработана методика синтеза и иммобилизации комплекса ДТПК-Gd на поверхность магнетита, модифицированного гамма-аминопропилсилоксаном (Fe_3O_4/γ -АПС).

Модифицирование магнетита гамма-аминопропилсилоксаном было осуществлено по методике [6]. Известно, что ангидриды кислот взаимодействуют с аминами, с образованием амидов кислот. В связи с этим был осуществлен синтез бис-ангидрида ДТПК и, проведено его ковалентное закрепление на поверхности магнетита, содержащего аминогруппу. Комплексообразование ионами гадолиния производилось из водного раствора.

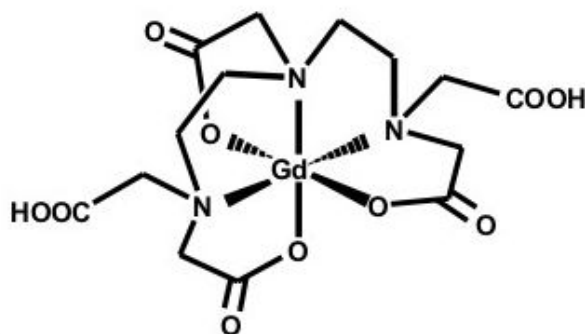


Рисунок 1. Структура комплекса ДТПК-Gd

Данный нанокompозит является весьма перспективным, поскольку сочетает в себе свойства нейтронозахватного агента (содержит атомы Gd), и контрастирующего агента для магниторезонансной томографии, поскольку содержит атомы гадолиния и наночастицы магнетита. Это принципиально позволяет проводить нейтронозахватную терапию опухолей с одновременной МРТ-диагностикой.

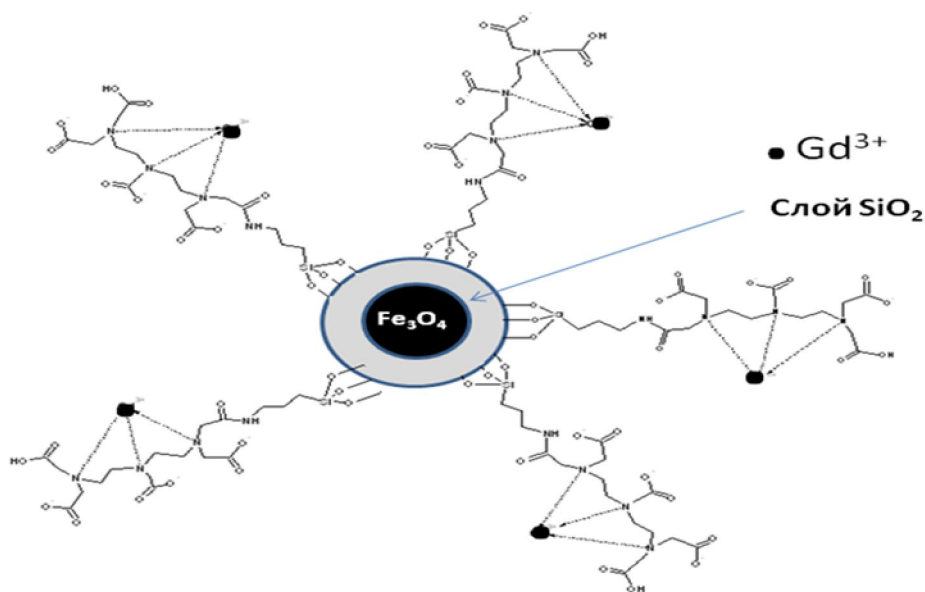


Рисунок 1. Схема нанокompозита $\text{Fe}_3\text{O}_4/\gamma\text{-АПС/ДТПК-Gd}$

Приведенные данные свидетельствуют о перспективности исследований в области создания новейших магнитоуправляемых нанокompозитов для решения актуальных задач медицины и биологии.

Работа выполнена в рамках программы «Создание радиационно-облучающей установки и новейших магниточувствительных нанокompозитов для нейтронозахватной терапии и медицинской диагностики» (№ К-9-82).

Литература

1. *Stalpers L., Kuipers S., Vroegindewij C. et al.* Towards gadolinium neutron capture therapy // *Neutron Capture Therapy for Cancer: Proc. 9th Intern. Symp.* (2–6 Oct. 2000, Osaka, Japan) – P. 227.
2. Горбик П.П., Дубровин И.В., Петрановская А.Л. и др. Магнитоуправляемый транспорт лекарственных препаратов:

современное состояние разработки и перспективы // Поверхность. – 2010. – Вып. 2(17). – С. 286–297.

3. Туранская С.П., Турелик М.П., Петрановская А.Л. и др. Нанокompозиты в нейтронозахватной терапии // Поверхность. – 2010. – Вып. 2(17). – С. 356–375.
4. Горбик П.П., Мищенко В.Н., Троценков Ю.Н., Усов Д.Г. Магнитные свойства наночастиц Fe_3O_4 полученных методом химической конденсации и твердофазным синтезом // Поверхность. – 2010. – Вып. 1(16). – С. 165–176.
5. Hong S., Rhee I. Relaxivity of Hydrogen Protons of Water Molecules in the Aqueous Solutions of Dextran and Chitosan Coated Ferrite Nanoparticles // Int. J. Magn. Resonance Imaging. 2007. Vol. 01, №. 01, P. 015-020.
6. А.Л. Петрановська, О.М. Федоренко, Л.П. Сторожук, П.П. Горбик, О.О. Чуйко, Л.С. Дзюбенко, О.І. Оранська. Модифікування наночастинок магнетиту -амінопропілтриетоксисиланом рідинно-фазовим методом // Доповіді НАН України. – 2006. - №1. – С. 157-162

ПЕРСПЕКТИВИ ПІДВИЩЕННЯ КОНКУРЕНТОЗДАТНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ ШЛЯХОМ ВПРОВАДЖЕННЯ НАНОТЕХНОЛОГІЙ

Пономаренко М.С., Ткачук І.О.

Київський медичний університет Української асоціації народної медицини

м. Київ, вул.Л.Толстого,9

тел./факс (044) 234-99-92

Підвищувати конкурентоздатність вітчизняної промисловості можливо за рахунок інноваційних лікарських засобів, які б розроблялись та вироблялись з урахуванням міжнародних стандартів, таких як GLP (Good Laboratory Practice, Належна лабораторна практика), GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика) та, відповідно, GMP (Good Manufacturing Practice).

Перехід на інноваційну модель розвитку фармацевтичної галузі включає в себе, в тому числі, стимулювання нано-біотехнологій для вирішення питань ефективної доставки в організм людини відомих лікарських субстанцій та створення інноваційних готових лікарських форм – наноліків для клітин-мішеней та клітинних наноструктур, в тому числі генотерапію, нові протипухлинні, кардіотропні та психотропні засоби, нові антибіотики, імуномодулятори, алерготропіни та наноантитіла для лікування імунодефіцитів, алергії, пухлин та аутоімунних захворювань.

Тому важливим, на даний час, може бути розширення і якісне вдосконалення державних програм в галузі лікарського забезпечення та, відповідно, освоєння нових технологій виробництва лікарських форм нового покоління (наноліків), в тому числі перехід на довгострокові контракти на постачання лікарських засобів, а також шляхом співфінансування сучасних біотехнологічних виробництв.

При дотриманні таких умов можливо розраховувати на появу конкурентоздатної продукції української фармацевтичної промисловості як на внутрішньому так і на зовнішньому (міжнародному) ринках.

НАНОЧАСТИНКИ СРІБЛА У ФАРМАКОЛОГІЇ: СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ

Прискока А.О.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

03057, м. Київ, пр. Перемоги, 34

тел. (044)4544924,

e-mail: priskoka@ukr.net

Наночастинки срібла (НЧС) активно впроваджуються в медицину на сьогоднішній день. Це пов'язано з низкою виражених фармакологічних ефектів (протимікробний, протизапальний, імуномодулюючий), притаманних їм. Тим не менш дослідження властивостей цих наноматеріалів має обов'язково включати й інформацію щодо їх токсичності та безпечності. Одним із ключових аспектів в даному питанні є токсичний вплив НЧС на клітини живих організмів. Останнім часом в світовій літературі опублікована ціла низка робіт, присвячених даній тематиці.

На сьогоднішній день дослідженнями *in vitro* встановлено, що НЧС можуть бути цитотоксичним по відношенню до диференційованих та недиференційованих еукаріотичних клітин. Тим не менш, відзначають, що цитотоксична дія НЧС проявляється у концентраціях значно вищих, ніж ті, при яких спостерігають фармакологічний ефект. Цитотоксичну дію НЧС пов'язують із здатністю наночастинок проникати всередину клітини та спричиняти утворення активних форм кисню, які в свою чергу спричиняють генерацію оксидативного стресу, руйнування ДНК.

Таким чином, НЧС можуть виявляти цитотоксичну дію по відношенню до клітин організму і вивчення токсикологічних аспектів впливу НЧС на організм людини є дуже важливим у контексті їх подальшого впровадження у медицину.

НАНОТЕХНОЛОГИИ В УПАКОВКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: МИРОВОЙ ОПЫТ И ОТЕЧЕСТВЕННАЯ РЕАЛЬНОСТЬ

Проскочило А.В., Демьяненко Д.В., Бреусова С.В., Демьяненко В.Г.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53

тел./факс (057) 706-30-71, e-mail: tovarovedenienfau@gmail.com

Нанотехнология - наука о мельчайших материалах - априори может оказать большое влияние на сферу упаковывания фармацевтической продукции. За последнее десятилетие произошли серьезные изменения в разработке упаковки для продукции народного потребления, в которой особое место занимают лекарственные препараты, изготовленные в промышленных условиях. Появление новых систем доставки лекарственных веществ и разработка новых биологически-активных соединений привели к необходимости улучшения защиты продукции от неблагоприятных факторов внешней среды, а также к усовершенствованию процесса доставки лекарств.

Целью данной публикации является обзор современных достижений в области нанотехнологичных разработок и прогнозирование сферы их применения для упаковывания лекарств в Украине.

Проведен поиск патентов и публикаций в научных журналах, касающихся достижений в области нанотехнологий. Проанализировав объем доступных литературных источников, нами были выделены основные ключевые направления возможного применения последних достижений науки и техники в сфере упаковывания фармацевтической продукции.

Рассматривая сферу упаковывания с точки зрения товароведения можно выделить следующие тенденции в применении упаковочных материалов:

- использование в сохранении качества продукта в процессе транспортирования и хранения;
- защита продукции от фальсификации.

Современные лекарственные препараты, как особый вид продукции, требуют условий транспортирования и хранения, которые записаны в соответствующей нормативной документации. Однако, обеспечить соблюдение этих условий зачастую не представляется возможным, и потребитель узнает о неблагоприятных последствиях испорченного продукта после его употребления. Очевидно, что лекарственные препараты должны быть надежно сохранены от неблагоприятных условий внешней среды, но свойства используемых упаковочных материалов зачастую не позволяют реализовать сохранность при колебаниях температурно-влажностного режима при транспортировании и хранении.

Для решения такой задачи потенциально можно использовать наномодифицированные материалы, разработкой которых занимаются крупнейшие производители полимерных материалов. Сюда можно отнести материалы, используемые для изготовления первичной и вторичной тары, такие как нанокомпозитные полимеры, наноцеллюлозу, картон, с нанесенным нанопокрытием из наночастиц металлов (серебро, титан и др.). Такие материалы описаны в литературных источниках, и обладают, например, высокой антимикробной активностью, повышенной устойчивостью к проникновению газов, что в свою очередь дополнительно защищает продукцию от повреждений и потерь. Использование специальных «умных» упаковочных материалов, которые могут изменять свои физико-химические показатели (цвет, например) укажет на условия транспортирования и хранения продукции, если цвет упаковки изменился. Это даст возможность производителю гарантировать качество продукции, а потребителю даст уверенность в ее безопасности и эффективности. Такие свойства материалов уже используются в производстве специальных термоиндикаторов – термофоров.

Остро-стоящим вопросом есть проблема отходов упаковочных материалов. Однако нанотехнология находит и в этом вопросе ответ в виде биodeградируемых материалов.

Другим, более широким применением нанотехнологии в упаковке есть защита продукции от фальсификации. Ключевыми направлениями есть использование специальных наночернил для печатной продукции (пачки), которые при воздействии определенных возмущений (например электромагнитного поля определенной напряженности) смогут проявлять закодированные изображения или текст. Также принципиально новым есть применение нано-штрих-кода, в котором вместо обычных штрихов и пробелов используют наночастицы золота и серебра в определенных последовательностях. Такие штрих-коды подделывать довольно сложно.

Также начиная с 2000 года разработчики способов защиты от подделок описывают системы радиочастотной идентификации (RFID-метки), работающие на источниках питания, изготовленных с применением нанотехнологий. Принципиально новую технологию для борьбы с подделками разработало ЗАО «РИМКО-XXI» в феврале 2001 г. Суть данной технологии заключается в следующем: на упаковку наносится невидимая глазу метка, содержащая уникальную по составу смесь, включающую макро- и наноматериалы, названные авторами технологии магнитно-резонансными металл-транспондерами (МРМТ). Последние обладают свойствами ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и имеют по крайней мере две резонансные частоты. Также удалось создать компактный прибор-детектор, который по сути является небольшим радиоспектрометром, устойчиво работающим при температуре окружающей среды от -15 до 70°C.

Таким образом, развитие нанотехнологии в мире является естественным этапом в развитии современного человечества, однако в Украине к сожалению пока отсутствуют целевые программы по внедрению нанотехнологий в упаковочную отрасль. Решение этих вопросов возможно лишь при наличии достойного финансирования и существования соответствующих нормативных документов по нанотехнологии.

ЭЛЛИПСОМЕТРИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ БЕЛКОВ И ИХ КОМПЛЕКСОВ С ПОМОЩЬЮ ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ

Пышная И.А.¹, Дмитриенко Е.Д.¹, Спицына Ю.Е.¹, Рыхлицкий С.В.²,
Жолобов Ю.А.³, Кручинин В.Н.², Спесивцев Е.В.², Пышный Д.В.¹

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 8, pyshnaya@niboch.nsc.ru,

²Институт физики полупроводников им. А. В. Ржанова СО РАН,
630090, Россия, г. Новосибирск, просп. Лаврентьева, 13,

³ ГОУ Новосибирский Государственный Университет,
630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2, centre@fen.nsu.ru.

Оптическая эллипсометрия, как метод выявления и детекции различных биомолекул и их комплексов, присоединенных на поверхность, является многообещающим инструментом в биологии и медицине XXI века, позволяющим за короткое время определять и выявлять различные биологические маркеры, например, белки и нуклеиновые кислоты. Эллипсометрическая информация может быть представлена в виде значений эффективных толщин покрытий биомолекул, что позволяет рассчитать количественные характеристики процессов адсорбции и реакций биомолекул на поверхности пластины. Методом высокоразрешающей сканирующей эллипсометрии проведен анализ поверхности пластин кремния для исследования реакций предварительно иммобилизованных белковых молекул. Показана детекция сорбции белковых молекул и выявление белок-белковых взаимодействий на поверхности пластин, покрытых охарактеризованными золотыми наночастицами. Показано, что предварительная сорбция наночастиц золота приводит к увеличению иммобилизационной способности кремниевой поверхности к молекулам белков. На основе экспериментальных данных сделан вывод о том, что эллипсометрия представляет собой высокочувствительный, неразрушающий, недорогой, label-free метод детекции поверхности носителя, удобный для количественного анализа реакций биомолекул.

НАНОЧАСТИНКИ МЕТАЛІВ: СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ У БІОТЕХНОЛОГІЇ І МЕДИЦИНІ

Резніченко Л.С., Грузіна Т.Г., Дибкова С.М., Ульберг З.Р.

Інститут біоколоїдної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України, м. Київ, Україна
03142, м. Київ, бульв. Вернадського, 42, тел. (044)424-19-19,
факс: (044)424-80-78, e-mail: tgruzina@mail.ru

Наночастинки металів являють собою принципово новий клас матеріалів, що володіють значним потенціалом біологічної активності. Це відкриває нові можливості у ефективному їх застосуванні в галузі біотехнології та медицини.

Наночастинки металів (Au, Ag, Fe, Cu, Bi) дискретних розмірів синтезовані методом хімічної конденсації. Розмір, форма та хімічний склад наночастинок охарактеризовані методами трансмісійної електронної мікроскопії, лазерно-кореляційної спектрометрії та рентгенофазового аналізу.

У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* з використанням широкого спектру молекулярно-генетичних, біохімічних та фізіологічних тестів на моделях біологічних систем різного рівня організації (симбіотичні, умовно-патогенні та патогенні мікроорганізми, культури клітин вищих тварин і людини) охарактеризована біобезпечність та біосумісність синтезованих наночастинок металів, що є необхідною умовою їх цільового використання у біотехнології, та медицині.

Отримані результати щодо перспективності використання наночастинок металів певного розміру та концентрації в якості стимуляторів ростових процесів штамів бактерій-пробіонтів, активності їх енергоперетворюючих ферментів та стимуляторів біологічної дії. Це відкриває можливості їх застосування у біотехнології створення нових вискоєфективних комплексних пробіотичних препаратів.

Виявлена здатність наночастинок золота і срібла проявляти біохімічну активність у бактеріальних клітинах виробничих штамів бактерій в умовах стресу ліофілізації, найбільш виражена для наночастинок розміром 30 нм, що визначає перспективність їх використання у промисловому біотехнологічному

виробництві як протекторів та стимуляторів штамів – продуцентів стратегічних імунобіологічних препаратів.

Показано, що наночастинки металів (особливо золота) значно підвищують продуктивність штамів-продуцентів вакцин, в тому числі вакцин проти сибірки, грипу тощо. Це дозволяє значно підвищити економічну ефективність виробництва імунобіологічних препаратів цього класу.

Встановлено, що синтезовані наночастинки золота володіють високим рівнем контрастності та підвищеною спорідненістю до пухлинних клітин, що робить їх перспективними в діагностиці ранніх стадій злоякісних перероджень.

Виявлений різноспрямований вплив наночастинок металів на ключові ферменти нормальних та пухлинних клітин, що свідчить про можливість застосування наночастинок у цільовій діагностиці і онкотерапії на молекулярному рівні.

З використанням наночастинок золота як контрастних агентів та наноконструкцій адресної доставки лікарських препаратів розробляються діагностикуми серцево-судинних захворювань новонароджених і дорослих з вродженими вадами серця та групи ризику серцевої недостатності.

В стадії інтенсивних досліджень знаходяться питання щодо застосування наночастинок срібла, заліза та вісмуту як альтернативних бактерицидних та антивірусних агентів. Проводяться роботи щодо визначення ефективності використання наночастинок заліза та їх комплексу з аскорбіновою кислотою як антианемічних препаратів.

ЗАСТОСУВАННЯ НАНОТЕХНОЛОГІЙ В ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГІЇ

Рябова О.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53,

тел. (057) 700-36-34, e-mail: farmacoter@ukrfa.kharkov.ua

В останні роки великий інтерес дослідників приділяється розробці систем доставки лікарських засобів, зокрема із застосуванням нанотехнологій. Існує значна кількість носіїв, серед яких найбільш дослідженими є ліпосоми. Ліпосоми – закриті колоїдні структури, що складаються з ліпідного бішару, який оточує водну серцевину. Превагами ліпосом, як носіїв ліків, є природність (отримані з природних фосфоліпідів), біоспорідненість, здатність до біодеградації. Ліпосоми придатні для включення в них багатьох фармакологічних речовин, зокрема гормонів, вітамінів, антибіотиків, імуномодуляторів і цитостатиків. Включені в ліпосоми лікарські речовини стійкіші в організмі, при цьому надаючи меншу загальнотоксичну дію на організм.

Застосування перших ліпосом в дерматокосметологічній практиці започатковано у 80-х роках ХХ століття. Ліпосомумісні м'які лікарські форми в порівнянні з традиційними мазями, кремами і гелями володіють більшою проникаючою здатністю по відношенню до шкіри і її додатків, а тому є ефективнішими. На сьогодні ліпосомальна косметика достатньо широко представлена як на зарубіжному, так і на вітчизняному ринку: космецевтичні лінії для омолодження, регенерації, зволоження, ліфтинга та вибілювання шкіри, а також дерматологічні лінії для лікування вітиліго, псоріазу, гемосидерозу, алопеції, акне. Проте у вітчизняній фармації і дерматології практично немає фармакопейних мазей, кремів, паст та інших зовнішніх ліпосомумісних лікарських форм, що можливо обумовлено відносно невеликою стабільністю ліпосом при зберіганні.

Таким чином, перспективним є розробка зовнішніх лікарських форм із застосуванням нанотехнологій, що дозволить здійснювати направлене транспортування ліків, підвищити їх терапевтичну ефективність та зменшити токсичну дію.

ЗАСТОСУВАННЯ НАНОТЕХНОЛОГІЙ В ПУЛЬМОНОЛОГІЇ

Савохіна М.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53,

тел. (057) 700-36-34, e-mail: marinadoc10@gmail.com

Незважаючи на певні успіхи, досягнуті в діагностиці та лікуванні захворювань органів дихання, поширення і смертність від цієї патології спонукають науковців і клініцистів до пошуків нових методів і схем терапії. Подальший прогрес у цій галузі пов'язують із загальнобіологічними досягненнями молекулярної хімії та нанотехнологією.

Наночастинки (НЧ) у пульмонології застосовують з метою їх постачання до фіброзних цист, лікування раку і туберкульозу, а також аерозольної терапії інфекційних захворювань. При потраплянні через дихальну систему їх розподіл значно залежить від розмірів (частинки розміром 5-100 нм мають найбільшу біодоступність, а отже найвищий токсичний ризик), виду, концентрації та хімічної природи НЧ. Але інгаляційний шлях може бути причиною проникнення НЧ до інших органів та систем – у серце (може підвищитися ризик серцево-судинних захворювань), печінку, у центральну нервову систему.

У лікуванні захворювань органів дихання дедалі частіше звертають увагу на вуглецеві НЧ – фулерени (з розміром молекули до 0,71 нм), у яких визначені антиоксидантна і мукодепресивна, протизапальна активність, здатність поліпшувати мікроциркуляцію. Структурною особливістю фулеренів є те, що молекула має внутрішню порожнину діаметром 0,5 нм. Це відкриває широкі можливості створення на їх основі нових ефективних лікарських препаратів з цільовою доставкою лікарських засобів і фізіологічно активних речовин до патологічного процесу. Таким чином, вивчення впливу наночастинок на органи дихання є перспективним напрямком. Завдяки прогресу нанотехнології можуть бути розроблені нові підходи і медикаменти для діагностики та лікування найбільш соціально небезпечних захворювань дихальної системи.

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НАНОКОМПОЗИТУ ВИСОКОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМ-КЛАСТЕРІВ СРІБЛА

Савченко Д.С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна,
01601, бульвар Т.Шевченка,13,
тел./факс. (044) 234-40-62, e-mail: savchenko_ds@ukr.net

Одним з перспективних напрямків створення ліків на сьогодні є застосування наноматеріалів для цільової доставки лікарських засобів усередину організму до патологічного процесу. Процес створення лікарських засобів на основі нанотехнологій потребує розробки удосконалення підходів доклінічного вивчення нових препаратів з урахуванням сучасних досягнень в галузі науки та техніки. Дотримання вимог, щодо організаційних принципів розробки, дослідження, запровадження та виробництва фармакологічних засобів гарантують високу ефективність та якість нових ліків.

При визначенні токсикологічних характеристик речовин, визначення гострої токсичності, як правило, є першим етапом, метою якого є одержання інформації щодо небезпечності досліджуваної речовини для здоров'я в умовах короткотривалої дії. Ці дані можуть братися за основу для визначення класу токсичності і є першим кроком до встановлення режимів дозування при проведенні досліджень під гострої, хронічної, специфічної токсичності та інших випробувань, а також надавати первинну інформацію про токсичну дію речовин або фармакологічного препарату.

Значний науково-практичний інтерес мають дослідження препаратів з нанометалами, зокрема наносрібла. Наночастинки срібла активні проти мікроорганізмів, стійких до антибіотиків. Зважаючи на постійну потребу у впровадженні нових протимікробних препаратів для лікування кишкових інфекцій, доцільною є розробка комбінованих засобів, які б мали кращі показники ефективності та безпечності, а також об'єднували протимікробні та сорбційні властивості. Спільними зусиллями співробітників кафедри фармакології та клініч-

ної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця та Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України розроблений та синтезований нанокompозит "високодисперсний кремнезем-кластери срібла", що розглядається як перспективний препарат комплексної антибактеріальної і сорбційно-детоксикаційної дії.

Гостра токсичність нанокompозиту була вивчена на мишах лінії BALB/c, масою 18 - 22 г. На першому етапі дослідження тваринам вводили нанокompозит із розрахунку 15000 мг/кг маси тіла. Миші (1 самка і 1 самець), яким ввели препарат, вижили. Другий етап дослідження провели на 3 самках і 3 самцях. Впродовж 4 тижнів спостереження після введення препарату всі досліджувані тварини вижили.

На підставі результатів проведених досліджень можна стверджувати, що нанокompозит "високодисперсний кремнезем-кластери срібла" відноситься до відносно нешкідливих речовин і рекомендується до подальшого дослідження в якості комплексного препарату з антибактеріальною і сорбційно-детоксикаційною дією.

НАНОМІДЬ: БІОЦИДНІ ВЛАСТИВОСТІ

Сімонов П.В.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 28

тел. 0939174771, e-mail: simonovpavlo@ukr.net

Мета й завдання дослідження. Узагальнити дані щодо біоцидних властивостей наночастинок міді.

Матеріали та методи. Аналіз літературних даних та результатів досліджень стосовно антибактеріальних та противірусних властивостей наноміді, можливості створення лікарських засобів на основі наночастинок міді та можливих аспектів їх застосування.

Результати. На сьогодні вчені світу зацікавлені у можливості створення нових високоефективних лікарських засобів на основі нанометалів, що проявляють виражену біологічну активність. Перспективним кандидатом на розробку медикаментів нового покоління є наномідь, адже даний біометал має виражену бактеріостатичну та бактерицидну дію, механізмом якої є перш за все порушення структури ДНК. Мідь вибірково зв'язується з гуанозиновими залишками у молекулі та активує процеси вільнорадикального окиснення, що призводить до розриву одного чи обох ланцюгів молекули ДНК та модифікації основ з утворенням 8-гідрокси-2'-диоксигуанозину та інших продуктів.

Мідь проявляє біоцидні властивості не тільки відносно бактерій, таких як метицилін-стійкі штами *Staphylococcus aureus*, але й відносно бактеріофагів, вірусу простого герпесу, ВІЛ, вірусів бронхіту та грипу. Завдяки даним властивостям наномідь розглядається як перспективний антибактеріальний та противірусний агент.

Разом з тим вчені світу зацікавлені у вивченні токсикологічних аспектів впливу наноматеріалів та наноміді зокрема на здоров'я людини та стан навколишнього середовища. Проведення досліджень у цьому напрямку та використання результатів для найбільш ефективного запобігання негативному впливу

наночастинок на організм людини та біосферу загалом є надзвичайно важливим та актуальним питанням.

Вплив наноміді на здоров'я людини достеменно не відомий, незважаючи на зростання темпів впровадження наноматеріалів міді у медицину. На сьогодні активно ведуться дослідження у цьому напрямку. Відомо, що токсикологічні властивості нанометалів залежать від розміру частинок, їх заряду, форми, маси, площі вільної поверхні, розчинності, наявності покриттів, а також від фармакокінетичних параметрів.

Висновки. Аналіз даних світової літератури та наукових досліджень зарубіжних й вітчизняних авторів показав, що наномідь є потужним біоцидним агентом. Перспективним можна вважати створення нових антибактеріальних та противірусних засобів на основі наночастинок міді. Тим не менш токсикологічні властивості таких наноматеріалів потребують подальшого вивчення. Основними шляхами зменшення токсичності перспективних нанопрепаратів є проведення постійних поглиблених досліджень з токсикології наноматеріалів, оптимізація технології синтезу наночастинок та зміна їх фізико-хімічних властивостей.

ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ НАНОТЕХНОЛОГИИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Стороженко И.П., Тиманюк В.А.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53

тел. (057) 771-81-59, e-mail: storozhenko_igor@mail.ru

В последние десятилетие интерес к изучению объектов с размерами, лежащими в нанометровом диапазоне длин, существенно вырос, так как обнаружилось, что уменьшение размера структурных элементов ниже некоторой пороговой величины может приводить к заметному изменению свойств объектов. Изучение свойств таких материалов требует не только экспериментального учёта их состава, структуры и свойств, но создание адекватных вычислительных технологий. Вычислительные нанотехнологии – это совокупность средств обработки информации, математических моделей, методов и программ для решения задач нанотехнологий [1]. Математическое моделирование атомов и молекул на квантово-механическом уровне имеет большую историю. Формулировка волновых уравнений Шредингера и Дирака создала принципиальную основу теории, но решить эти уравнения аналитически и численно в общем случае не возможно. Поэтому вся история молекулярного моделирования состоит в создании многочисленных модельных аппроксимаций решений квантово-механических уравнений. В особенности, в вычислительном смысле удалось продвинуться, опираясь на теорию функционала плотности (DFT) [2], отмеченную впоследствии Нобелевской премией В.Кона и Л.Шэма. Во многом, вычислительные нанотехнологии опираются на хорошо апробированные программы молекулярного моделирования. Однако, моделирование электронной структуры нанообъектов сложнее, чем отдельных молекул. Это связано с рядом специфических свойств наносистем, которые определяют задачи.

1. Нанообъект, как правило, содержит огромное число атомов по сравнению с молекулой. Количество атомов может существенно превышать возмож-

ности обработки данных современных вычислительных машин и программ квантовой химии “из первых принципов”. Наномасштаб – это промежуточный масштаб между единичными молекулами, где можно построить модель на основе квантово-механической теории “из первых принципов” и объектами микрометровой и большей длины, где работает теория сплошной среды и также возможно проводить расчеты в разумное время.

2. Наличие большого числа границ (гомо- и гетерогенных) определяет необходимость расчета не только химической кинетики, но и нелинейного, глобального влияния границ.

3. Нестабильность наносистем, приводит к необходимости устойчивого расчета систем, близких к границе устойчивости.

4. Расчет фазовых переходов со многими границами.

5. Необходимость решения задач многомерной оптимизации потенциальной энергии в условиях, когда надо разрешать близкие минимумы.

6. Химические формулы неоднозначно определяют структуру молекулярного соединения. Математически это означает, что задача поиска молекулярной структуры, имеющей желаемые свойства, не обладает единственным решением.

7. В подавляющем большинстве случаев конечным результатом модели является усредненные характеристики большого числа нанообъектов. Вычислив вероятностное разнообразие возможных электронных структур нанообъектов с помощью квантово-механического аппарата необходимо переходить к классическому описанию, что вызывает определенные сложности

В биологии компьютерное моделирование начинает играть все более значительную роль. Молекулярное моделирование в биологии, как правило, ведется, на основе метода функционала плотности DFT [3]. Принципиальная мотивация заключается в использовании описания “из первых принципов” межатомных взаимодействий всякий раз, когда стандартный подход силового поля не дает достоверных результатов. Это справедливо для таких проблем, как связывание леган-протеиновых комплексов или понимания механизмов, управ-

ляющих ферментативными реакциями, которые включают перераспределения связей. Отдельной проблемой является молекулярное моделирование действия лекарственных препаратов.

Молекулярное моделирование действия лекарств в большинстве случаев включает анализ серий активных и неактивных молекул при поиске характера их взаимодействия. Так как химическая идентичность и структура рецепторов часто неизвестны, единственным способом к пониманию механизма действия лекарства является поведение самих молекул лекарства. На первом шаге процедуры решения, молекулы должны быть предписаны. Это является одной из наиболее трудных и предметных операций. Перед тем, как предписать молекулы, нужно выбрать критерий выстраивания молекул в ряд. Предлагается, несколько рабочих гипотез по способу их действия. Правила выстраивания переделываются в процессе изучения до тех пор, пока соответствие между правилами выстраивания и гипотезой действия лекарства не будет достигнуто. Дополнительной трудностью является гибкость и эластичность молекул. При комнатной температуре в молекулах может возникать большое число конформатов при очень близких энергиях. Углы кручения вокруг единственных связей могут принимать большое количество значений. Более того, взаимодействие с другими молекулами может влиять на конформацию. По этой причине модель молекулярной динамики с твердыми связями дает начальную, первичную информацию на ранней стадии анализа.

Существует несколько подходов подгонки молекул. Подгонка обычно включает в себя наложение выбранных атомов одной молекулы на соответствующие атомы другой молекулы. Совокупность атомов поверхности макромолекулы представляет собой некоторую структуру, которая налагается для взаимодействия с группой атомов в макромолекулярном рецепторе. Простейший подход заключается в том, что необходимо “подогнать” две молекулы *A* и *B*. Каждая молекула представляет собой объект с твердо связанными атомами. Обычно одна молекула рассматривается как референтная (опорная, держится неподвижно), а вторая молекула реориентируется таким образом, чтобы сумма

квадратов расстояний между атомными парами стала минимальной. Существуют другой вариант этого метода. Он называется систематическим энергетическим поиском. В этом методе выполняется поиск фиксированных торсионных углов только для тех конформаций для которых значения потенциальной энергии находятся внутри выбранного порога. Даже для нескольких вращающихся связей конформационный поиск вычислительно очень сложен и число операций экспоненциально растет с числом связей и выбираемым шагом сетки. Например, для 5 торсионных углов, число генерируемых конформаций 72^5 . Для каждой конформации анализируются все парные расстояния между несвязанными атомами по вычисляемой сумме радиусов Ван дер Вальса двух атомов. Конформация принимается, если нет расстояний меньше чем это значение. Затем используются методы молекулярной динамики со связями и представлением потенциала в виде гармонических членов около положений равновесия.

Таким образом, математическое моделирование действия лекарственных препаратов на молекулярном уровне представляет собой сложную, многоуровневую пространственно-временную задачу.

Список литературы

1. Handbook of Theoretical and Computational Nanotechnology, Edited by Michael Rieth and Wolfram Schommers, Karlsruhe, Germany, 10-Volume Set. 2006, 8000 p.
2. W.Kohn, L.J.Sham. Self-consistent equation including exchange and correlation effects // Phys.Rev. 140A 1113(1965)
3. W.Andreoni, A.Curioni, T.Mordasini. DFT-based molecular dynamics as a new tool for computational biology: First applications and perspective. // IBM J.RES. DEV. 45, No. 3/4 (2001)

ВИВЧЕННЯ ПОЛЯРИЗАЦІЙНОЇ ФЛУОРЕСЦЕНЦІЇ СУБЛІМОВАНИХ ПОРОШКІВ РОСЛИН

Соколова Л.В., Тихонова С.О.*

Тернопільський державний медичний університет, м. Тернопіль, Україна

41001, м. Тернопіль, вул. Руська, 36

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53,

тел./факс (0352) 523927, e-mail: sokol_luda@rambler.ru

тел./факс (057) 706-30-71, e-mail: atl@ukrfa.kharkov.ua

Метою нашої роботи було вивчення поляризаційної флуоресценції сублімованих порошків рослин, зокрема – кавуна, артишока та аронії.

В силу оптичної активності молекул з рідкокристалічними властивостями, яким притаманне повторне заломлення світлових променів, флуоресценція їх у поляризованому світлі достатньо повно відображає фізичні властивості ліофілізованих порошків рослин на квантово-електронному рівні. Рідкі кристали - це речовини, які переходять, при певних умовах, в рідкокристалічний стан, який є проміжним між кристалічним станом і рідиною. Рідкокристалічний стан часто називають також мезоморфним (мезофазою). Рідкокристалічні речовини являють собою довгі молекули з полярною групою на кінці, наприклад -CN, -NO₂, -NH₂ и частіше всього включають фрагменти з одним чи кількома бензольними кільцями. Візуалізація процесу міграції електронів або енергії їх збудження у полі зору мікроскопа у вигляді різного за інтенсивністю та спектральним складом світіння забезпечує високий рівень точності та інформативності досліджень.

Вивчення поляризаційної флуоресценції порошків кавуна звичайного проводили під керівництвом доцента, к.мед.н. Дем'яненко В.В. на поляризаційному мікроскопі (ЛЮОМAM 8-3M). Ліофілізовані порошки рослин із різними структуроутворювачами наносили на скельце у вигляді моношару і спрямовували потік поляризованого світла і, обертаючи поляризатор на окулярі

мікроскопа у перпендикулярній до оптичної осі площині, досягали оптимального рівня флуоресценції. Зміною площини поляризації та інтенсивності потоку світла встановлювався необхідний рівень поляризаційної флуоресценції мікрочастинок порошку біоорганічного об'єкту. Спектральний склад світіння реєстрували за допомогою фотометричної насадки ФМЕЛ-1.

В результаті експеримента в усіх ліофілізованих порошках виявлена наявність рідких кристалів, яка не залежить від природи структуроутворювачів. Рідкокристалічний стан рослинних об'єктів, отриманих методом сублімаційного сушіння, прогнозовано має призвести до покращення біодоступності біологічно активних речовин, що містяться в даних рослинах.

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НАНОПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕРЕКТИЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Тихонов О. І., Ромась К. П., Бербек В. Л.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

61128, м. Харків, вул. Блюхера, 4,

кафедра аптечної технології ліків ім. Д.П. Сала,

тел./факс (057) 67-91-84, e-mail: atl@ukrfa.kharkov.ua

Останнім часом соціологи констатують, що еректильна дисфункція (ЕД) – це дуже велика медико-соціальна проблема сьогодення. За даними ВООЗ вказана патологія є однією з причин кожного п'ятого розлучення у всьому світі. На сьогодні одним з самих популярних препаратів для лікування ЕД є «Віагра».

Співробітниками Медичного коледжу у Нью-Йорку в рамках наукової конференції Американської урологічної асоціації запропоновано новий лікарський засіб для лікування ЕД під умовною назвою «Нано-Віагра», при розробці якого вперше були використані наночастки для більш швидкої, точної та адресної доставки хімічних елементів.

Даний препарат представлено у формі гелевих капсул, що містять оксид азоту, який посилює кровонаповнення кавернозних тіл статевого члену, внаслідок чого виникає ерекція.

Однією з головних відмінностей даного препарату є те, що він призначений для зовнішнього застосування та володіє резорбтивною дією. Відомо, що внутрішнє застосування лікарських препаратів з аналогічною фармакологічною дією може призвести до виникнення різноманітних побічних ефектів (головний біль, підвищення артеріального тиску тощо). Таким чином використання нанотехнологій у розробці препарату «Нано-Віагра» сприяє скороченню часу очікування терапевтичного ефекту.

На даний момент американські вчені займаються розробкою нанопрепаратів, які будуть з успіхом використовуватися при лікуванні передчасної еякуляції у чоловіків.

НАНОТЕХНОЛОГИИ В ПРАКТИЧЕСКОЙ ФАРМАЦИИ

Тихонова С.А., Тихонов А.И., Гайдукова Е.А.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

61128, г. Харьков, ул. Блюхера, 4,

кафедра аптечной технологии лекарств им. Д.П. Сало,

тел./факс (0572) 65-72-00, e-mail: e_gaydukova@mail.ru

Наука вступила в нанотехнологии с 70-х годов прошлого века. И хотя нанотехнологии сейчас находятся в начальной стадии развития, поскольку основные открытия, предсказываемые в этой области, пока не сделаны. Тем не менее, проводимые исследования уже дают практические результаты. По оценкам Foresight Nanotech Institute, различные нанотехнологии способны наиболее существенно повлиять на такие отрасли, как:

- химическая промышленность и производство самых разнообразных материалов (катализаторов, материалов для мембран и фильтров, лакокрасочных покрытий, абразивов, смазочных и строительных материалов);
- медицина и фармакология (лекарства и средства их адресной доставки внутри организма, диагностика, протезирование);
- автомобилестроение (конструкционные материалы, лакокрасочные покрытия, датчики, дисплеи, катализаторы, фильтры, аккумуляторы и др., компоненты автомобиля – всего порядка нанотехнологических приложений);
- аэрокосмическая и оборонная промышленность (конструкционные материалы, лакокрасочные покрытия, топлива, электронные и электромеханические системы, системы вооружения, средства разведки, «умная» униформа, средства жизнеобеспечения);
- информационная технология и телекоммуникации (фотолитография, электроника и оптоэлектроника, квантовые вычисления, беспроводные технологии, оптический перенос);
- энергетика (топливные элементы, солнечные батареи, аккумуляторы, источники света, высокоэкономичные приборы и устройства).

Но, следует отметить, что одной из главных задач, которые человечество решает на протяжении почти всей своей истории, – улучшение качества жизни. Решающая роль здесь принадлежит медицине и фармации.

Поэтому, стратегической задачей современной фармакологии и фармации является интеграция знаний и лучших достижений в области нанотехнологий с целью поиска, анализа, разработки перспективных молекул для лечения наследственных, мультифакториальных и инфекционных заболеваний человека с учетом эпидемиологических данных о них, а также для разработки новых форм доставки молекул к месту их действия в организме человека [3].

На сегодняшний день многие производители лекарственных препаратов столкнулись с проблемой – создание новых химических субстанций, т. к. это является очень трудоемким и длительным процессом. Всем известны данные о количестве лекарственных препаратов, находящихся на мировом фармрынке – около 400 тыс., а вот количество субстанций на несколько порядков меньше. Поэтому большинство промышленно-научных интересов развиваются в двух направлениях:

1. Создание новых химических субстанций.

2. Создание препаратов, обладающих новыми свойствами на основе давно и хорошо известных лекарственных веществ:

- 2.1. разработка систем доставки биологически активных веществ;

- 2.2. получение лекарственных веществ в наноразмерах.

Рассмотрим более подробно второе направление.

2.1. Разработка систем доставки биологически активных веществ.

Наносистемы или наночастицы, используемые для доставки терапевтических молекул – представляют собой один из видов терапевтических систем. С их помощью удастся реализовать целенаправленный транспорт лекарственных веществ в орган-мишень или ткань-мишень. На рисунке 1 приведены наноструктуры, используемые как системы доставки лекарственных веществ.

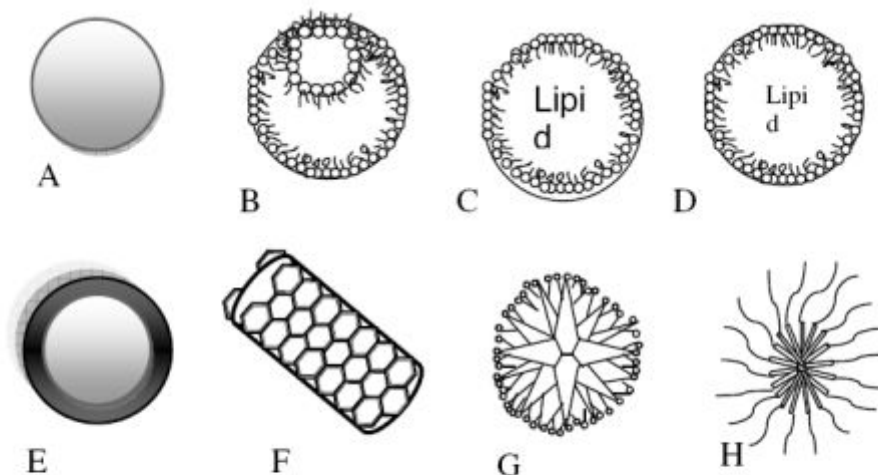


Рис. 1. Наноструктуры, используемые, как системы доставки лекарств.

A. Полимерные наночастицы.

B. Липосомы.

C. Твердые липидные наночастицы.

D. Наноэмульсии.

E. Нанокapsулы.

F. Углеродные наноматериалы (нанотрубки).

G. Дендримеры.

I. Полимерные мицеллы.

Наноносители могут быть двух видов:

— наночастицы, представляющие монолитные, обычно сферические образования, содержащие лекарственное вещество по всей массе наночастицы или только на ее поверхности. Выделение лекарственного вещества из наночастицы происходит постепенно с контролируемой скоростью. К наночастицам относятся также нанокристаллы, состоящие только из лекарственного вещества, подвергнутого измельчению до соответствующих размеров, что позволяет им растворяться со скоростью, превышающей скорость растворения частиц более крупных размеров;

- нанокapsулы представляют собой полые сферические контейнеры (с толщиной стенки 10-30 нм), содержащие жидкую среду, в которой растворено лекарственное вещество. Высвобождение лекарства из нанокapsулы происходит за счет диффузии лекарственного вещества через стенку или разрыва капсулы. Скорость высвобождения регулируется дизайном нанокapsулы и способом их получения [1].

Нанокристаллы по сравнению с другими наносистемами имеют следующие преимущества:

- высокая (~100 %) степень содержания лекарственного вещества;
- простая и предсказуемая подача лекарственного вещества (скорость высвобождения растворимого лекарственного вещества зависит от скорости растворения нанокристаллов);
- распределение лекарственного вещества в организме происходит как обычно;
- простой и эффективный способ производства [3].

В отличие от макрокапсул (например, желатиновых) и микрокапсул (размером 500-10 мкм) наноносители предназначены не столько для перорального введения, сколько для инъекционного введения как внутривенного (транспорт к органам-мишеням либо длительная циркуляция в кровяном русле), так и внутримышечно (депо лекарственных веществ или постепенное поступление наноносителей либо выделяемых ими лекарственных веществ в кровотоки). Например, подкожное введение инсулина в виде нанокapsул или наночастиц приводит к длительному гипогликемическому эффекту, который наблюдается в течении суток. Также используется пероральное, ингаляционное и интраокулярное введение наноносителей. Возможна также интра- и трансдермальная подача лекарственных веществ с помощью наноносителей. Широко применяются наноносители в косметике.

Известно, что традиционные лекарственные формы, применяемые в офтальмологии (глазные капли, глазные мази) «грешат» быстрым исчезновением из глазного яблока. В результате имеет место низкая биодоступ-

ность (1-3 %). Это приводит к необходимости частого применения лекарств, что мало способствует повышению эффективности. Использование технологии контролируемого высвобождения лекарственных веществ в новых лекарственных формах, подающих лекарственное вещество на глазное яблоко с заданной скоростью, позволяет увеличить биодоступность, уменьшить частоту введения препаратов (например, глазные полимерные биодеструктурирующие пленки и глазные терапевтические системы типа «Окусерт»).

Среди глазных лекарственных веществ, используемых в наноносителях, наиболее распространены пилокарпин, бетаметазон, производные кортизона и бетаксалол. Для офтальмологических целей могут применяться не только наноносители, но и микрочастицы и микрокапсулы размером до 30 мкм из сшитого желатина, производных целлюлозы, декстрана и т.д., а также липидные микросферы [1, 2, 3].

Необходимо отметить, что системы доставки активных веществ сегодня связаны с рисками, то есть побочными эффектами. Большинство наносистем доставки лекарств содержат значительное количество структурообразователя, который далеко не всегда характеризуется фармакологической индифферентностью и хорошей биосовместимостью. До сих пор не решены проблемы безопасности, связанные с наличием таких вспомогательных веществ, как полимеры, которые, как известно, захватываются клетками ретикулоэндотелиальной системы, или поверхностно-активные вещества, способные негативно влиять на биологические мембраны. В результате из-за сложности и длительности процессов метаболизма наноносители накапливаются в органах — печени и селезенке; в местах введения образуются капсулы и гранулемы; под влиянием наноносителей может происходить гемолиз клеток, нежелательное структурирование окружающей среды. Поэтому наиболее безопасны фосфолипидные частицы, липосомы и наносомы, поскольку фосфолипиды не только биосовместимы, но и необходимы для нормального функционирования клеток организма [3, 5, 9]. Очевидно, поэтому именно эти средства доставки лекарств получили сегодня не только научное, но и практическое значение.

Поэтому, многие фармацевтические компании, которые занимаются разработкой нанолечарств связали свои дальнейшие разработки в этом направлении только с биологически расщепляемым наноносителем. В таблице 1 приведен обзор препаратов на основе нанотехнологий, которые уже выпускаются фармацевтической промышленностью.

Таблица 1

**Обзор препаратов на основе нанотехнологий,
выпускаемых промышленностью**

(Источник: Tropical Journal of Pharmaceutical Research, June 2009; 8 (3): 275-287)

Тип наноструктур	Название препарата	Действующее вещество	Компания-производитель
1	2	3	4
Полимерные наночастицы	Pegasys	Pegylated interferon alfa-2a	Nektar Therapeutics, CA, USA
	PEG-INTRON	Peginterferon alfa-2b	Nektar therapeutics, CA, USA
	Adagen	Adenosine deaminase	Enzon Pharmaceuticals Inc., Bridgewater, NJ, USA
	Onscaspar	L-asparaginase	Enzon Pharmaceuticals Inc., NJ, USA
	Copaxone	Glatiramer Acetate	TevaPharmaceuticals, Tikva, Isreal
	Macugen	Pegaptanib Sodium	Nektar Therapeutics, San Carlos, CA, USA; OSI Pharmaceuticals, Melville, NY, USA
	Neulasta	Pegfilgrastim	Nektar Therapeutics, CA, USA; Amgen Inc, Thousand Oaks, CA, USA
	Somavert	Pegvisomant	Nektar therapeutics, CA, USA
Липосомы	Abelcet	Amphotericin B	Enzon Pharmaceuticals Inc., Bridgewater, NJ, USA
	Depocyt	Cytarabine	Enzon Pharmaceuticals Inc., NJ, USA
	AmBisome	Amphotericin B	Gilead Sciences Inc., Foster City, CA, USA
	Daunoxome	Daunorubicin	Gilead Sciences Inc., CA, USA

1	2	3	4
Липосомы	Myocet	Doxorubicin	Zeneus/Cephalon, Inc., Frazer, PA, USA
	Epaxal	Inactivated Hepatitis A virus	Berna Biotech, Bern, Switzerland
	Inflexal V	Inactivated influenza surface antigen	Berna Biotech, Bern, Switzerland
	DepoDur	Morphine	EKR Therapeutics, Bedminster, NJ, USA
	Visudyne	Verteporfin	QLT Inc., Vancouver, British Columbia, Canada; Novartis, Basel, Switzerland
	Doxil	Doxorubicin	Ortho Biotech, Bridgewater, NJ, USA
	Caelyx	Doxorubicin	Schering-Plough, Kenilworth, NJ, USA
	Estrasorb	Estradiol	Novavax, Rockville, MD, USA
	Survanta	Beractant (bovine lung homogenate)	Abbott Laboratories, IL, USA
	Alveofact	Bovactant(bovine lung lavage)	Boehringer Ingelheim GmbH, Ingelheim, Germany
	Curosurf	Poractant alfa (porcine lung homogenate)	Chiesi Farmaceutici SpA, Parma, Italy
Полимерные мицеллы	Genexol-PM	Paclitaxel	Samyang Pharmaceutical, Daejeon City, Korea
Protein (albumin) nanoparticles	Abraxane	Paclitaxel	Abraxis BioScience, Los Angeles, CA, USA; Astra Zeneca, London, UK
Lipid colloidal dispersion	Amphotec	Amphotericin B	InterMune, Brisbane, CA, USA

Однако, около 90 % выпускаемых лекарственных препаратов представляют собой кристаллические вещества, большинство которых плохо растворяются в воде и других растворителях. Следствием плохой растворимости лекарств являются их малая биоактивность и степень усвоения (всасывания) организмом, что существенно снижает их терапевтическое действие.

Радикальным решением проблемы является измельчение лекарственных веществ до наноразмеров и приготовление таких лекарств в виде наносуспензий и наноэмульсий [4].

2.2. Получение лекарственных веществ в наноразмерах.

При измельчении относительно грубых частиц лекарственного вещества до микрометрового размера (со средним диаметром в диапазоне приблизительно 2-5 мкм) приводит к увеличению поверхностной площади в 10 раз. А при уменьшении размера частицы лекарственного вещества до 500 нм площадь увеличивается в 100 раз, что приводит к увеличению растворимости.

Дисперсность является важнейшей характеристикой лекарственных наносуспензий, особенно в случае их применения для внутривенной инъекции: с уменьшением размеров частиц не только увеличивается эффективность их усвоения организмом, но также снижается опасность возникновения тромбов в результате закупорки частицами кровеносных сосудов. Однако при этом следует заметить, что утверждения типа «чем меньше частицы лекарства, тем лучше продукт» в общем случае являются неправомерными. Существует ряд специфических требований, предъявляемых к свойствам лекарственных наносуспензий, размеры частиц которых должны быть специально подобраны с учетом достигаемой терапевтической цели. Так, в случае, когда требуется очень быстрое всасывание, предпочтительным является размер около 100-200 нм. Если желательно более длительное растворение, средний диаметр частиц должен лежать в более высокой нанометровой области, например, 800-1000 нм.

Наносуспензии, наноэмульсии и наноаэрозоли представляют собой нанодисперсные системы, различающиеся агрегатным состоянием образующих их дисперсных фаз и дисперсионных сред.

Механическое измельчение больших частиц лекарственного вещества до наноразмеров проводят с помощью размалывания (шаровые мельницы струйные мельницы) и гомогенизации (гомогенизаторы высокого давления) («Top Down Technologies») [4, 7, 8, 9].

Недостатки технологии:

- Длительность процесса.
- Необходимость использования интенсивной энергии.
- Необходимость введения примесей.
- Затруднения с контролем размера частиц.
- Электростатические эффекты и др.

«Top Down Technologies» включает следующие методы:

- 1.1. Размалывание (Nanocrystals);
- 1.2. Гомогенизация под высоким давлением в водной среде (Dissocubes);
- 1.3. Гомогенизация под высоким давлением в неводной среде (Nanopure);
- 1.4. Осаждение (Precipitation);
- 1.5. Комбинация осаждения и гомогенизации под высоким давлением (Nanoedeg);
- 1.6. Эмульсификация (Emulsification);
- 1.7. Другие.

В таблице 2 приведен обзор некоторых методов получения препаратов, которые используются в «Top Down Technologies».

Таблица 2

Обзор методов получения препаратов с помощью «Top Down Technologies»

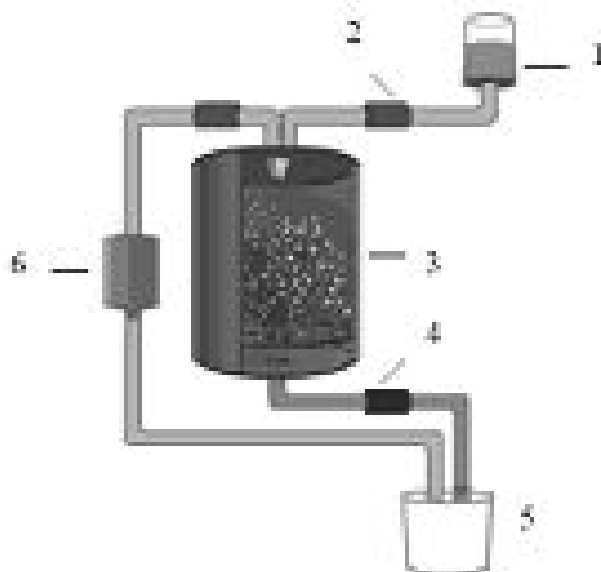
(Источник: *International Journal of Nanomedicine* 2008;3(3) 295–309)

Технология	Преимущества	Недостатки	Лекарственные средства
1	2	3	4
Размалывание	<ul style="list-style-type: none">✓ Возможность получения очень разведенных также как чрезвычайно сконцентрированных наносуспензий с содержанием ЛВ от 1 мг/мл до на 400 мг/мл.✓ Наноразмерные частицы распределены в конечном про-	<ul style="list-style-type: none">✓ Процесс является очень трудоемким по времени.✓ Некоторые фракции частиц находятся в микрометровом диапазоне.✓ Нелегко увеличивать размер измельчения и вес.	Rapamune Emend Tricor Megace ES Triglide

	дукте.		
1	2	3	4
Осаждение	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Простота процесса. ✓ Дешевое оборудование. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Лекарственное средство должно растворяться хотя бы в одном растворителе. ✓ Необходимость использования растворителя. ✓ Рост кристаллов лекарственного средства должен быть лимитирован введением вспомогательного вещества. 	Карбамазепин Циклоспорин Griseofulvin Ретиноева кислота
Гомогенизация	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Возможность использования для большинства препаратов. ✓ Возможность получения очень разведенных так же как чрезвычайно сконцентрированных наносуспензий. ✓ Простое оборудование. ✓ Возможность производства в асептических условиях. ✓ Низкий риск загрязнения конечного продукта. ✓ Высокая степень гомогенизации. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Необходимость предварительной микронизации ЛВ. ✓ Металлические стенки гомогенизатора могут быть источником дополнительных ионов. 	Альбендазол Амфотерицин В Aphidicolin Atovaquone Azithromycin Budesonide Bupravaquone Clofazamine Fenofibrate Глюкокортикоидные пр-ты Ибупрофен Itraconazole Mitotane Nifedipine Omeprazole Paclitaxel Spironolactone
Эмульсия / Микроэмульсия	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Высокая степень солюбилизации лекарственного средства. ✓ Длительный срок годности. ✓ Простота приготовления. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Использование растворителей. Использование большого количества поверхностно-активных веществ и стабилизаторов. 	Breviscapine Griseofulvin Ибупрофен Mitotane

1	2	3	4
Размалывание в жидкой среде	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Возможность получения больших количеств препарата. Высокая гибкость в обработке. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Длительность процесса размалывания от нескольких часов до нескольких дней. ✓ Продолжительное размалывание может вызвать формирование аморфного порошка, который является агрегационно неустойчивым. 	Cilostazol Danazol Напроксен
Размалывание в твердой среде	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Легкость процесса. ✓ Не нужен органический растворитель. ✓ Короткое время размола. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Полученная масса неоднородна 	Clarithromycin Glibenclamide Glisentide Griseofulvin Индометацин Напроксен Nifedipine Фенитоин

Одной из наиболее перспективных технологий получения лекарственных наносуспензий является технология сверхкритических жидкостей. На рис. 2 показана установка для получения наночастиц по технологии суперкритических жидкостей.



- 1 – лекарственный раствор,
- 2 – помпа,
- 3 – кристаллизационная камера,
- 4 – регулятор давления,
- 5 – сверхкритический жидкий CO_2 ,
- 6 – CO_2

Рис. 2. Установка для получения наночастиц по технологии сверхкритических жидкостей

Жидкий диоксид углерода подается под давлением с определенной скоростью в кристаллизационную камеру при постоянной температуре. Раствор лекарственных веществ перемешивается и диспергируется вместе с диоксидом углерода. Образовавшиеся в результате кристаллизации раствора наночастицы осаждаются в сосуде [5].

Для получения лекарственных наносуспензий также перспективно использовать технологии, основанные на ультразвуковом диспергировании кристаллических микроразмерных частиц до наноразмерных. Ультразвуковое диспергирование частиц происходит по двум основным механизмам: в результате кавитационного разрушения – под действием ударных микроволн и микропотоков, возникающих при захлопывании кавитационных пузырьков, и в результате гидроабразивного разрушения – при соударениях частиц, движимых микропотоками и акустическими течениями [8].

Наноэмульсии могут быть получены двумя различными путями:

- конденсационным – формированием капелек требуемого размера из центров каплеобразования;
- диспергационным – дроблением сравнительно крупных капелек до наноразмерных [6].

Среди конденсационных методов, позволяющих получать наноэмульсии с размерами капелек менее 1 мкм, наиболее эффективен метод конденсации из паров, когда пар одной жидкости (дисперсная фаза) инжектируется в объем другой жидкости (дисперсионная среда). Особенно перспективным является вариант этого метода, основанный на использовании наноаэрозолей. При этом в пересыщенный пар вводят наночастицы размерами около 10 нм, которые играют роль центров каплеобразования. В результате образуется нанодисперсный туман, при пропускании которого через дисперсионную среду получают наноэмульсию.

Среди диспергационных методов заслуживает внимания электрический метод диспергирования, в котором капли жидкости дробятся до размеров 1 мкм и менее в электрическом поле высокого напряжения [3, 6].

Липидные наноэмульсии представляют собой разновидность жировых эмульсий для подачи лекарственных веществ.

Применение липидных наноэмульсий позволяет:

- пролонгировать действие лекарственного вещества;
- увеличить эффективность лекарственного вещества;
- снизить побочные эффекты;
- уменьшить реакции в месте введения (боль, воспаление);
- применять небольшие дозы и внутривенное введение;
- перевести в раствор нерастворимые липофильные лекарственные вещества.

Липидные наноэмульсии используют для нитроглицерина, таксола, диазепама, амфотерицина В и других лекарственных веществ [1].

Таким образом, применение нанотехнологий в практической фармации позволит не только создавать новые высокоэффективные препараты, а и усовершенствовать уже давно применяемые в медицине лекарственные средства. На ближайшее десятилетие прогнозы развития фармацевтической нанотехнологии очень оптимистичны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Васильев А.Е. Наноносители лекарственных веществ / Новая аптека. – 2009. – С. 2-6.

2. Миргазизов М.З., Колобов Ю.Р., Миргазизов Р.М., Иванов М.Б., Голосов Е.В., Хафизов Р.Г., Миргазизов А.М. Перспективы создания новых имплантационных материалов и дентальных имплантатов на основе нанотехнологий // Российский вестник дентальной имплантологии. - 2010. - Т. 1.- №21. - С. 96-100.

3. Тихоновский М.А., Шепелев А.Г., Пантеенко Л.В. Наноматериалы: анализ тенденций развития на основе данных об информационных потоках / Вопросы атомной науки и техники. – 2003. – № 13. – С. 103-110.
4. Nelson A Ocheke, Patrick O Olorunfemi, Ndidi C Ngwuluka. Nanotechnology and Drug Delivery Part 2: Nanostructures for Drug Delivery / Tropical Journal of Pharmaceutical Research. – June 2009. – Vol. 8 (3). – P. 275-287.
5. Jens-Uwe A H Junghanns Rainer H Müller. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications / International Journal of Nanomedicine. – 2008. – Vol. 3 (3). – P. 295–309.
6. Nanosized Emulsions as a Drug Carrier for Ocular Drug Delivery: A Review / Preeti KSuresh et al. / JITPS. – 2011. – Vol. 2 (2). – P. 59-75.
7. How To Prepare and Stabilize Very Small Nanoemulsions // Thomas Delmas Anne-Claude Couffin, Isabelle Texier et al. / Langmuir. – 2011. – Vol. 27 (5). – P. 1683–1692.
8. Nanosuspension - a new approach of bioavailability enhancement // Kalpesh S Wagh, Satish K. Patil, Anup K. Akarte, Dheeraj T. Baviskar / International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. – May – June 2011. – Vol. 8, Issue 2, Article-011. – P. 61-65.
9. Prasanna Lakshmi, Giddam Ashwin Kumar. Nanosuspension technology: areview // Int J Pharm Pharm Sci. – 2010. – Vol. 2. – Suppl 4. – P. 35-40.

ГОМОТОКСИКОЛОГІЯ - НАНОТЕХНОЛОГІЇ В ГОМЕОПАТИЧНІЙ МЕДИЦИНІ

Тихонов О.І., Юр'єва Г.Б., Олійник С.В., Ковальова О.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

61128, м. Харків, вул. Блюхера, 4,

кафедра аптечної технології ліків ім. Д.П. Сала,

тел./факс (057) 67- 91 84, e-mail: atl@ukrfa.kharkov.ua

Нанотехнології в останні роки набули іміджу однієї з найпопулярніших тем. Від сучасної науки і практики очікують нових відкриттів, які дозволили б вирішити накопичені проблеми в якості життя й здоров'я людей. Під нанотехнологіями розуміють такі способи впливу на організм здорової або хворої людини, які проходять на рівні навіть не клітин, а атомів і молекул. Наукові дані і накопичений досвід дозволяють говорити про те, що подібні системи, що описують цілісний підхід до організму, але засновані на м'якому мікроевпливі на різних рівнях, вже існують. Йдеться про сучасний розвиток гомеопатії – гомотоксикологію.

Гомотоксикологія - вчення про механізми впливу гомотоксинів на організм, процеси їх утворення, накопичення, метаболізації та виведення, а також основних біофізичних, біохімічних і імунологічних властивостях

Ганеман, проводячи свої дослідження, не думав про нанорозмір геному і нанорозмір запропонованих ним ліків. Велич Ганемана в тому, що аналізуючи зовнішні клінічні прояви у хворих і зовнішні прояви при випробуванні ліків на добровольцях, він зумів, порівнявши їх, побачити спільне – однотипну реакцію певних структур у хворого і випробуваного у вигляді однакових зовнішніх змін. Такими загальними структурами на сьогоднішній день є наноструктури геному людини і наноструктури ліків. Певний препарат діє на чітко локалізовані ділянки геному і викликає завжди однотипну специфічну реакцію у вигляді повного лікування або зменшення проявів, але тільки при правильно підібраному препараті. Тому, запропонований Ганеманом принцип «*similia similibus curentur*» має чітке наукове пояснення з точки зору наномедицини і нанотехнологій.

**ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ
НАНОБИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ
БАКТЕРИОФАГОВ**

**Ткач М.Н., Стрельников Л.С., Стрилец О.П., Ерещенко О.А.,
Калюжная О. С., Чикиткина В.В.**

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53
тел./факс (057)706-47-87, e-mail: biotech_ukrfa@mail.ru

Антибактериальные препараты занимают в настоящее время одну из важных частей лекарственного арсенала медицинских учреждений. От 25 до 35% всех госпитализированных пациентов получают антибиотики по разным показаниям. Затраты стационаров на приобретение антибиотиков составляют, по некоторым оценкам, до 50% их бюджета. Отрасль, производящая антибиотики, - одна из лидирующих в мировой фармацевтической индустрии. Несмотря на прогрессивное развитие медицинской науки, создание новых антибиотиков занимает около 10 лет, а общие затраты на создание только одного нового антибактериального препарата обходятся ведущим фармацевтическим компаниям почти в 2 млрд. долларов [7].

К сожалению, возможность эффективного применения антибиотиков в медицинской практике ограничивается резистентностью микроорганизмов к большинству современных антибактериальных средств, связанной в первую очередь с широким и бесконтрольным их использованием [2,6].

Согласно результатам исследований, проведенных различными микробиологическими и медицинскими центрами, и прогнозам ВОЗ, уже через 10-20 лет практически все существующие микроорганизмы приобретут резистентность к антибиотикам. К этому приведет неограниченное применение антибиотиков не только в медицине, но и в ветеринарии [8].

Кроме того, антибиотики, как и любые другие лекарственные препараты обладают побочными эффектами: аллергическими реакциями, возможностью

возникновения дисбактериоза и др. Также антибиотики могут не оказывать должного терапевтического эффекта вследствие отсутствия бактерицидного действия по отношению к штамму микроорганизма, который является возбудителем заболевания [4].

Таким образом, актуальным является вопрос о поиске альтернативы антибиотикам, в качестве которой могут выступать бактериофаги. Бактериофаги – специфические вирусы бактерий, которые претерпели эволюцию, связанную с адаптацией и специализацией [1]. Основным механизмом действия бактериофагов связан с лизисом бактериальной клетки, который происходит вследствие жизненного цикла бактериофага. Препараты бактериофагов имеют ряд преимуществ перед антибиотиками. Они широко применяются при терапии ряда заболеваний, таких как: дизентерия, брюшной тиф, паратифоидная лихорадка, холера, пиогенные инфекции, инфекции мочевых путей [3].

На сегодняшний день бактериофаги как лекарственное средство являются все более перспективными в сравнении с антибиотиками, а иногда и единственно возможным эффективным лекарственным препаратом. Рост резистентности патогенной микрофлоры к антибиотикам требует постоянной научно-исследовательской работы по созданию новых антибактериальных препаратов, для чего необходимо длительное время – от нескольких лет до десятилетий, и огромные капиталовложения. Применение бактериофагов возможно в профилактических целях, что не характерно для антибиотиков. Способность проникать в различные ткани организма человека у антибиотиков может быть различной – от крайне высокой до очень низкой. Бактериофаги без исключения обладают высокими пенетрационными свойствами. Характерной отличительной особенностью бактериофагов является и то, что при их применении концентрация бактериофагов в инфекционном очаге растет, а затем снижается после ликвидации инфекции, после чего бактериофаги полностью элиминируются из организма. Концентрацию антибиотиков необходимо постоянно поддерживать путем повторного ввода. Антибиотики оказывают влияние на ферментативные системы организма, что не характерно для бактериофагов [4]. Бакте-

риофаги не вызывают побочных эффектов и осложнений, например, дисбиоза, что делает их применение возможным у всех категорий пациентов: детей любого возраста, беременных и кормящих женщин, лиц, имеющих аллергию к анти-микробным препаратам. Бактериофаги очень редко могут вызывать аллергическую реакцию, и та может быть вызвана только массивным разрушением микроорганизмов [5].

Учитывая выше сказанное, можно сделать вывод о том, что создание препаратов бактериофагов и разработка лекарственных форм на их основе является одним из перспективных направлений современной фармации, в том числе и нанобиотехнологии. Нанобиотехнология - это раздел нанотехнологии, который занимается исследованием и изучением влияния объектов нанодиапазона на биологические объекты и их использование для развития наномедицины, созданиям нанолекарств, диагностических систем на основе наночастиц, разработки медицинских нанороботов и медицинских наноматериалов. Размер бактериофагов колеблется от 10 до 100 нм (в одном измерении), поэтому практически все известные вирусы бактерий можно считать объектами нанобиотехнологии [1].

Несмотря на перспективность применения бактериофагов в лечении заболеваний бактериальной инфекционной этиологии, существует ряд проблем, связанных с их применением. Одной из них является проблема отсутствия лекарственных форм с бактериофагами. Практически все лечебные бактериофаги представлены всего 2 лекарственными формами – раствором и таблетками.

Кафедрой биотехнологии Национального фармацевтического университета ведутся активные научно-исследовательские работы по созданию новых лекарственных форм с бактериофагами. Разработаны и защищены патентами Украины новые высокоэффективные лекарственные препараты: гель с бактериофагом стафилококковым, пенный препарат с комплексом бактериофагов, ведется работа по созданию мягкой лекарственной формы с комплексом бактериофагов.

Таким образом, создание новых препаратов на основе бактериофагов является одним из наиболее актуальных вопросов современной нанобиотехнологии и нанофармации и решение данного вопроса позволит исключить проблему антибиотикорезистентности.

1. Адамс М. Бактериофаги / М. Адамс – М.: Из-во Иностран.лит., 1961. – 397 с.
2. Бактериофаги для лечения и профилактики гнойно-септических инфекций / З. И. Аливадзе, Т. Г. Чанишвили, В. А. Булавков, Л. К. Дзидзшивили и др. // Госпитальная эпидемиология : сб. науч. труд. – Л., 1989. – С. 92–94
3. Эффективность применения пиробактериофага у беременных с пиелонефритом / Н. Г. Бессмертная, Г. В. Чижова, Н. Ю. Владимирова, Е. П. Когут // Современные методы диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии : сб. науч. тр.– Саратов, 1999. – С. 35–36.
4. Каменева М. Антибиотик или бактериофаг / М. Каменева // Фармацевтический вестник. – 2009. – №33. – С.184.
5. Лазарева Е. Б. Бактериофаги для лечения и профилактики инфекционных заболеваний / Е. Б. Лазарева // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т. 48, № 1. – С.36–40.
6. Inal J.M. Phage therapy: a reappraisal of bacteriophages as antibiotics / J.M. Inal // Archivum immunologiae et therapiae experimentalis. –2003. – Vol. 51, № 4. – P. 237–244.
7. Jansen W.T. Bacterial resistance: a sensitive issue complexity of the challenge and containment strategy in Europe / W.T. Jansen, J.T. van der Bruggen, J. Verhoef, A.C. Fluit // Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy. – 2006. –Vol. 9, № 3. – P. 123–133.
8. Sakandelidze V.M. The combined use of specific phages and antibiotics in different infectious allergoses / V.M. Sakandelidze // Vrachebnoe delo. – 1991. –№ 3. – № 60–63.

ЧУДЕСНАЯ СИЛА НАНОСЕРЕБРА

Ткаченко А.М., Волкова Е. А.

ЧП Производственно-торговая фирма «Альянс» г. Харьков, Украина

e-mail: katja87_08@mail.ru

Слова «нанотехнологии» и «наночастицы» сейчас у всех на устах. Но что это даёт нам, обычным людям, которые заботятся о своём здоровье в условиях сложной экологической ситуации, которая сложилась в нашей стране? Как сделать так, чтобы лекарства сами не стали ядом? Именно эти вопросы и решают с помощью нанотехнологий в передовых научно-исследовательских учреждениях и научно-производственных комплексах.

Исчерпывающего определения понятия “нанотехнология” пока не существует. По аналогии с микротехнологиями можно сказать, что нанотехнологии оперируют величинами порядка нанометра, т.е. одной миллиардной доли метра. Это ничтожная величина, в сотни раз меньшая длины волны видимого света и сопоставимая с размерами атомов. Поэтому переход от “микро” к “нано” – не количественный, а качественный, означающий скачок от манипуляции с веществом к манипуляции отдельными атомами. И наш город не стоит в стороне научно-технического прогресса. На базе лаборатории вакуумной металлургии национального научного центра «Харьковский физико-технический институт» было основано предприятие НПО «Рубин», которое уже является владельцем 22 национальных патентов на серебряные нанотехнологии и нанослои.

Бурное развитие технологий XXI века, позволяющих оперировать веществом на уровне атомов, позволили Украинским ученым получить ту форму и те параметры серебра, к которым так долго стремились передовые производители - это сверхбыстрое заживление ран, ожогов, нарывов; профилактика грибковых и угревых заболеваний; стимулирование иммунной системы и процессов регенерации клеток; тонизирующий и восстанавливающий

ливающий эффект; антиаллергенное действие; глубокий проникающий эффект.

В процессе производства наночастиц используется только банковское серебро (99,99%) и вода высшей степени очистки, что гарантирует чистоту и безопасность препарата. Наночастицы серебра находятся в нановодной оболочке - наночастица серебра словно «облеплен» молекулами воды. Такая стабилизация водой обеспечивает максимальную биосовместимость наночастицы с живыми организмами. Серебро - активный элемент. И только наночастицы серебра за счет своих физико-химических свойств в коллоидном растворе нейтральны по отношению к другим соединениям, т.е. не взаимодействуют с ними. Они могут эффективно вводиться в косметические и гигиенические средства (мази, кремы, гели, шампуни, бальзамы, маски и др.) Это буквально искусственно созданные контейнеры, которые, например, позволяют доставлять лечебное вещество точно в область воспаления. Таким образом, на порядок повышается эффективность действия препарата, минимизируются побочные эффекты терапевтических веществ. Нанокластеры серебра в нановодной оболочке воспринимаются клетками человеческого организма как природный биосовместимый компонент. Серебро эффективно борется с клетками болезнетворных микроорганизмов (способно уничтожить 650 видов различных бактерий!) и в то же время не причиняет вреда клеткам человека, кроме того, является неотъемлемой составляющей тканью организма человека: большое количество находится в головном мозге, ядрах нервных клеток, железах эндокринной системы, радужной оболочке глаз и является составляющей костей. Оно не создает токсичных соединений в организме, не вызывает патогенных изменений, не приводит к привыканию.

Серия лечебных косметических средств «NANOLINE» - разработка лаборатории ЧП ПТФ «Альянс», НПО «Рубин» - единственная на украинском рынке косметическая продукция, основанная на использовании целебной силы серебра. Они обеспечивают комплексный оздоравливающий эффект, одновременно защищая каждую клеточку «ионами серебра». Поэтому бальзамы с

нанокластерами серебра на порядок более эффективны по сравнению с обычными кремами.

Коллекция бальзамов «NANOLINE» дает нам возможность использовать преимущества исконных традиций народной медицины, современных возможностей высокотехнологического производства и опыт ведущих специалистов фармации.

Крем-бальзам для массажа «Исполин» - эффективное средство при миозите, люмбаго, мышечной боли, радикулите, спортивных травмах, ушибах, растяжениях, последствиях переломов без нарушения целостности кожи.

Крем-бальзам регенерирующий «Универсал» рекомендуется как «скорая помощь» при нарушении целостности кожи - при ранах, порезах, ожогах, укусах, трещинах, ссадинах, раздражениях, обветриваниях, пролежнях и т.п.

Крем-бальзам против болей в суставах «Шунгитовый» использует уникальное действие шунгитового камня, серебра и сопутствующих компонентов, обеспечивая выраженный противовоспалительный эффект при артритах, артрозах, ревматизме, подагре, остеохондрозе, радикулите, спортивных травмах, включая восстановительный период после переломов.

Серия бальзамов «Порох» показана при сложных и трудноизлечимых заболеваниях кожи. 78 «**Порох-ЛЭГ**» рекомендуется как вспомогательное средство при лишае, грибковых заболеваниях.

«**Порох-ПДП**» рекомендуется как эффективное средство при лечении нейродермитов, демодекоза, псориаза.

Крем-бальзам для ног регенерирующий «Серебряные башмачки» от мозолей и трещин пяток восстанавливает структуру кожи в местах патологического утолщения рогового слоя, стимулирует процесс регенерации тканей, имеет кератолитический (отшелушивающий) эффект, обезвреживает патогенную микрофлору, смягчает и увлажняет кожу.

Крем-гель для ног «Серебряные башмачки» антиварикозный улучшает микроциркуляцию крови, оказывает выраженное противоотеч-

ное действие, повышает эластичность и прочность стенок кровеносных сосудов, предупреждая их хрупкость, препятствует тромбообразованию, снимает боль.

Крем-гель по уходу за слизистой оболочкой носа «Болтушка» рекомендуется при сезонных синуситах, ринитах, хронических тонзиллитах, гайморитах.

«Болтушка» для полости рта используется при воспалении слизистой рта и десен, парадонтите, пародонтозе, стоматитах, кровоточивости и болезненности десен, предотвращает и устраняет неприятный запах из ротовой полости, способствует длительному эффекту свежести дыхания.

Крем-лифтинг для тела в области груди регенерирующий «Красивая грудь» способствует улучшению формы груди с выраженным увеличением объема, обладает увлажняющим, а также лифтинг-эффектом, улучшает микроциркуляцию крови, размягчает уплотнения при мастопатии, повышает упругость кожи. **«Репеллент от комаров» с нанокластерами серебра.** уникальное действие нанокластеров серебра и сопутствующих компонентов обеспечивает выраженный противовоспалительный эффект; гель снимает боль, уменьшает зуд; оказывает выраженное противоотечное действие; способствует увлажнению кожи. Стойкий эффект отпугивания насекомых.

Препараты зарекомендовали себя как максимально эффективные. Специально подобранная система «основно-действующие вещества» обеспечивает максимальный терапевтический эффект, благодаря этому лечебные компоненты быстро впитываются в кожу и достигают поврежденных тканей. Разработчики позаботились, чтобы препараты были максимально универсальны для всей семьи.

ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СПРАВИ ТА НАНОФАРМАЦІЯ

Толочко В. М., Зарічкова М. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

61001, м. Харків, пл. Повстання, 17,

тел./факс (057) 732-75-58, e-mail: uef-ipksf@mail.ru

Нанотехнології все більше впливають на різні галузі науки і техніки, спираючись на фундаментальні дослідження в них і очікування яскравих перспектив подальшого розвитку і досягнень. В повній мірі вказане торкається різних сфер діяльності людини, серед яких пріоритетне місце посідають фармація і медицина. Вони поєднують фундаментальну і прикладну науку, а також обов'язковий аспект використання результатів у практичній діяльності [5, 6, 7].

Розвиток нанофармації передбачає використання затратних нанотехнологій при створенні й виробництві лікарських засобів (ЛЗ) і виробів медичного призначення, що впливатиме не тільки на якість продукції, але й на збільшення її вартості. Тому підвищуються вимоги до обґрунтування доцільності таких інновацій, вимоги до застосування фармацевтичної продукції з оглядом на якість і безпечність для людини, її просування на фармацевтичному ринку тощо. Тобто, організації фармацевтичної справи відводиться важлива роль на етапі розвитку нанофармації, а вплив нанотехнологій окреслює нові пріоритети.

Маємо спиратися на прийняті термінологічні поняття: «nanos» (грецька мова) – карлик, гномик; «techno» - майстерність; «logos» - наука, система знань, коли дотримується принцип від «макс.» до найможливішого «мін.». У сферах техніки розглядаються геометричні та просторові параметри в межах від 0,1 до 100 нм. (атом, молекула, частка вказаних розмірів тощо). Вони мають відношення і до певних напрямків нанофармації – нанохімії, нанофітохімії, нанотехнології ЛЗ, нанофармакології і т. д. В організації фармацевтичної справи до такого «мін.» об'єкту відноситься людина, фахівець, спеціаліст, які фізично і іде-

ологічно не можуть далі поділятися. Вказане співпадає з думкою науковців у галузі економіки, соціології, політології та ін. [1, 2, 4, 7].

Під впливом нанотехнологій важливо враховувати два основних підходи – використання нанотехнологічних рівнів вивчення і виробництва; реагування та використання їх результатів, бо змінюються форми організації такого виробництва, розподіл, режим і умови праці, обмін і використання продукції, що отримана із застосуванням нанотехнологій. На наш погляд, організацію фармацевтичної справи за таких умов необхідно розуміти як таку, що включає усі організаційно – економічні відносини, які виникають при розвитку фармації, медицини, нанофармації, наномедицини і наноіндустрії в цілому, незалежно від масштабів (від «мега» до «нано» систем). Тому ієрархічний порядок рівнів організації фармацевтичної справи може бути таким, як це прийнято в інших науках: «мега»-, «міжнар»-, «макро»-, «мезо»-, «мікро»-, «міні»-, «нано»- [2, 3, 7]. На кожному рівні можуть розглядатись ті, чи інші об'єкти і предмети вивчення. Так, на «мега» і «міжнар.» рівні до об'єктів відноситься сукупність явищ на фармацевтичному ринку (галузі) у світі, в окремих країнах за кордоном. Предметом вивчення може бути інтеграція, взаємозв'язки, досвід, історичні аспекти та ін. На «макро» рівні об'єктом досліджень розглядається вітчизняна фармацевтична галузь та її стан у державі, а предметом – взаємозв'язки з іншими галузями, організаційно – економічні перетворення у сфері фармацевтичної галузі, в тому числі під впливом нанотехнологій.

«Мезо» рівень передбачає вивчення складових фармацевтичної галузі в окремих регіонах (областях), а предметом – взаємозв'язки і між ними. Відповідно, на «мікро» рівні як об'єкти розглядаються окремі фармацевтичні підприємства (аптеки), їх об'єднання, а предметом – взаємовідносини на рівні підприємств (аптек) і між ними. «Міні» рівень – це вивчення структурних підрозділів фармацевтичних підприємств (аптек) і взаємовідносини на підприємствах (аптеках) і між ними. На кінець, на «нано» рівні у якості об'єктів вивчення слугує діяльність, професійна поведінка спеціалістів фармації на різних посадах на фармацевтичних підприємствах (аптеках); пацієнти, відвідувачі, причетні інші

спеціалісти і т.д. Предметом їх дослідження є явища, організаційно – економічні, правові вимоги, форми і методи управління ними та ін., що впливають на поведінку і діяльність вказаних агентів.

Весь історичний досвід свідчить про поєднання різних рівнів в організації фармацевтичної справи для розв'язання наукових і практичних проблем фармації. Такий підхід доцільний за доби впливу й використання нанотехнологій, бо забезпечує найкращий результат.

Висновки. Для організації фармацевтичної справи не існує проблем з використанням об'єктів дослідження «нано» рівня, бо вони завжди були присутніми. Разом з тим, із сучасним розвитком нанотехнологій і впливом на фармацію у якості «нанофармації» необхідно у фармацевтичній справі звернути більшу увагу на вивчення особливостей використання спеціальних нанометричних методів дослідження; наслідків впливу нанотехнологій на різні напрямки організаційно – управлінських дій у фармації; методологічних підходів до поєднання у дослідженнях традиційних і нанометодів на різних рівнях управління фармацією в цілому і її складовими; взаємозв'язків організаційно–економічних дій на нанорівні з соціально–медичною спрямованістю фармацевтичної галузі.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Иншаков О.В. Экономическая генетика и нанoeкономика. – Волг.: Изд-во ВолГУ, 2007.*
2. *Клейнер Г. Нанoeкономика // Вопросы экономики. – 2004. – № – 12.*
3. *Корсак К.В. Множинність перешкод для прогнозування і побудови наноекономіки - системи життєзабезпечення громадян суспільства майбутнього // Науковий вісник ЧДІЕУ. – 2009. - № 1 (2).*
4. *Новое направление подготовки – «нанотехнология» / Ж. Алферов, Ю. Таиров, М. Астахов и др. // Высшее образование в России. – 2004. - № 6.*
5. *Пальцев М.А. Нанотехнологии в медицине и фармации // Ремедиум – 2008. - № 9.*

6. Розпорядження КМУ від 02.04. 2009 р. № 331 «Про схвалення Концепції Державної науково – технічної програми «Нанотехнології та наноматеріали» на 2010 – 2014 роки».
7. Черних В.П. Нанотехнології: Майбутнє починається сьогодні // Сьогодення та майбутнє фармації: Тези доповідей Всеукраїнського конгресу (16-19 квітня 2008 р., м. Харків). – Х., 2008.

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ З ВИКОРИСТАННЯМ НАНОТЕХНОЛОГІЙ

Толочко К.В., Ярних Т.Г.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4, каф. технології ліків

тел. (057) 67-91-84, e-mail: tl@ukrfa.kharkov.ua

Сучасний ритм життя людини великого міста передбачає малорухомий образ життя, дієту з великим вмістом шкідливих речовин, порушення режиму харчування та постійний стрес. Такі умови сприяють «омолодженню» більшості хвороб та утрудненню лікування їх традиційними методами. Тому актуальним є створення нових лікарських препаратів, розроблених з використанням нанотехнологій.

Наразі, дослідження в області наномедицини та нанофармації проводяться у багатьох країнах світу, а отримані розробки активно використовуються при розробці нових методів профілактики, діагностування та лікування багатьох груп захворювань, в т.ч. таких, що тривалий час вважалися невиліковними (рак, СНІД, цукровий діабет тощо).

Продукти наномедицини можна умовно розподілити на наноматеріали (безпосередньо лікарські субстанції) та наноконтейнери (ліпосоми, нанотрубки тощо).

Наноматеріали можна отримати шляхом подрібнення вже існуючих лікарських речовин до нанорозмірів та шляхом синтезу нових лікарських речовин із заданими специфічними властивостями. Прикладом першого методу є отримання наночастинок металів (міді, заліза, срібла, золота, вісмуту, титану та ін.). Дослідження показали, що властивості вказаних металів у вигляді наночастинок металів розміром від 5 до 60 нм значно відрізняються від властивостей цих металів у вигляді більших за розміром частинок [1, 2, 3, 6, 7].

В Україні проводяться дослідження як зі створення наноматеріалів, так і зі створення мікро- та нанокапсул, нанотехнологічних сенсорів та аналізаторів,

наноінструментів, наноманіпуляторів та ін. [3, 5]. Отримані результати активно впроваджуються для застосування у практичній діяльності.

Основними перевагами лікарських препаратів, створених на основі нанотехнологій, є:

- 12 висока селективність дії препаратів;
- 13 швидкий терапевтичний ефект;
- 14 дуже низька токсичність;
- 15 відсутність вікових обмежень;
- 16 можливість точного розрахунку дози препарату, що обумовлює індивідуальний підхід;
- 17 висока достовірність даних, отриманих при діагностуванні з використанням нанотехнологій.

На основі останніх досягнень наномедицини були розроблені такі революційні напрямки, як:

- лабораторія на чипі – дозволяє проводити комплексне лабораторне дослідження, розроблюється компаніями Affymetrix (“GeneChip”), Agilent (“LabChip”); в таких чипах ДНК аналізується методом полімеразної ланцюгової реакції;
- адресна доставка лікарських речовин до уражених клітин (особливо важливо при лікуванні раку та СНІДу);
- нові бактерицидні та противірусні засоби – до них відносять препарати на основі наночастинок для ефективного загоювання ран, знезаражуючі вугільні фільтри з наночастинками, бактерицидні фарби для профілактики захворювань, що передаються повітряно-крапельним шляхом, одяг та білизна, що самодезінфікуються, знезаражуючі аерозолі тощо;
- діагностика захворювань за допомогою квантових точок – дозволяють проводити високоточну діагностику, а також вивчати фармакокінетику та фармакодинаміку лікарських речовин в організмі людини, виступаючи маркерами;

– нейроелектронні інтерфейси та ін. [4].

Таким чином, наномедицина та нанофармація є перспективними напрямками розвитку медицини та фармації, що в майбутньому дозволять перемогти переважну більшість існуючих хвороб та покращити якість життя пацієнтів.

Література:

1. Гусев А.И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. – М.: Физматлит. – 416 с.
2. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине – первые шаги // Вісн. фармакол. і фармації. – 2007. – № 12. – с. 5 – 13.
3. Нанотехнології, наномедицина. Нові терапевтичні горизонти застосування нановісмуту в комплексному лікуванні пізніх форм сифілітичної інфекції / В.І. Степаненко, І.С. Чекман, В.Г. Коляденко та ін. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 1 (36). – с. 109-118.
4. Нанотехнология для всех [Электронный ресурс] / М. Рыбалкина – Издательство: nanonewsnet.ru, 2005. – 444 с.
5. Нанофармация: начало пути // Ремедиум. – 2008. – № 9: http://www.remEDIUM-journal.ru/arhiv/section.php?SECTION_ID=2531
6. Caruthers S.D., Wickline S., Lanza G. Nanotechnological applications in medicine // Curr. Opin. Diotechnol. = 2—7. – Vol. 18, N 1. – p. 26-30.
7. Chan T.L., Tiago M., Kaxiras E., Chelikowsky J. Size limits on doping phosphorus into silicon nanocrystals // Nano Lett.— 2008.— Vol. 8, N 2.— P. 596—600.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В ИММУНОДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

¹Федорова О.В., ¹Заярнюк Н.Л., ¹Петрина Р.Е., ²Станишевский Я.М.,
²Грицкова И.А., ¹Новиков В.П.

¹Национальный университет «Львовская политехника»,
79013, г. Львов, ул. Ст. Бандеры, 12,
тел/факс (032) 2582209, e-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua

²Московская государственная академия тонкой химической
технологии им. М.В. Ломоносова

Актуальной задачей здравоохранения является развитие теории и методов экспресс диагностики заболеваний различной этиологии. В терапии инфекционных и вирусных болезней особенно велика роль лабораторной избирательной диагностики, так как при многих из них наблюдаются сходные эпизоотологические данные, клинические симптомы, морфологические изменения; нередки случаи атипичных и латентных форм течения болезней, наличие смешанных инфекций.

Медицинская практика достаточно широко использует иммунодиагностические методы: реакцию непрямой гемагглютинации, иммуноферментный анализ, радиальную иммунодиффузию, реакцию нейтрализации на культуре клеток. Однако методы обладают рядом недостатков – отсутствие необходимой чувствительности и специфичности, воспроизводимости от партии к партии, быстроты и простоты постановки реакции, стабильности при конструировании и хранении препаратов, долговременной пригодности и т.д. Значительные преимущества появились с началом применения наночастиц – «полимерных микросфер», которые используются в качестве носителей библигандов при создании диагностических тест-систем для реакции латексной агглютинации (РЛА). Относительная дешевизна анализа, высокая чувствительность, специфичность и воспроизводимость методов РЛА, простота и возможность постановки теста практически в любых условиях позволяет проводить более качественную диагностику заболеваний.

Для конструирования высокочувствительных тест-систем нами были синтезированы полистирольные микросферы с функциональными группами различной природы на поверхности (амино-, карбокси-, эпокси-, альдегидные, гидроксильные), способными взаимодействовать с функциональными группами определяемого биолиганда. Методом безэмульгаторной полимеризации были получены сополимерные микросферы стирола и стиролсульфоната натрия; методом затравочной полимеризации на затравочных полистирольных микросферах были получены сополимерные микросферы стирола, стиролсульфоната и метакриловой кислоты, или глицидилметакрилата, или акролеина. В каждом конкретном методе получения полимерных микросфер были экспериментально подобраны условия их синтеза: соотношение мономерной и водной фаз, количество инициатора, время полимеризации, температура и др. Проведен теоретический анализ и экспериментальная оценка физико-химических характеристик полимерных носителей, определяющих необходимые и оптимальные условия создания на их основе диагностических биотест-систем. Методом фотон-корреляционной спектроскопии были определены диаметр полимерных микросфер, распределение по размерам и величина их поверхностного заряда. Установлено, что важным фактором пригодности синтезированных нами функциональных полимерных микросфер с диаметром 0,85-1,55 мкм и узким распределением частиц по размерам (коэффициент дисперсности 0,7 – 1%), является агрегативная устойчивость их в растворе электролита, которая достигается за счет введения в межфазный адсорбционный слой гидрофильных поверхностно-активных веществ (поливинилпирролидона, альбумина) в заданных концентрациях (~ 0,1 мг/мл в расчете на раствор 0,1% полимерной суспензии) [1].

При конструировании биотест-систем на вирусные и инфекционные заболевания как биолиганды использовали специфические иммуноглобулины G (IgG), которые было предложено иммобилизовать на поверхность функциональных полимерных микросфер через спейсер – протеин A (штамм *Staphylococcus aureus*). Выбор спейсера обусловлен его возможностью к аффинному связыванию с Fc – фрагментом молекулы. В этом случае Fab – фрагмент IgG

обеспечивает более эффективную доступность связывания с антигенными детерминантами потенциального возбудителя заболевания.

Установлены оптимальная концентрация протеина А (0,05 мг/мл) на поверхности полимерных микросфер и минимальные разведения сывороток, при которых происходит спонтанная агрегация частиц конъюгатов «полимерная микросфера – протеин А» [2].

Ориентация молекулы IgG гидрофильным Fab – фрагментом в водную фазу приводит к лиофилизации поверхности частиц, что является условием проявления структурно-механического фактора по Ребиндеру. При создании такого типа диагностических биотест-систем не требуется предварительного выделения и очистки специфических молекул IgG, содержащихся в γ -глобулиновой фракции. Устойчивость конъюгата «полимерная микросфера-протеин А» позволяет использовать его более 6 месяцев.

С использованием высокотитражных сывороток и универсального конъюгата «ПМ – протеин А» были разработаны следующие биотест-системы разной специфичности: иерсиниозная к *Y. enterocolitica*; сальмонеллезная к *S. pullorum*; лептоспирозная к *L. conicula*; к вирусу инфекционного бронхита кур штамма H120 [3].

Робота виконана за підтримки проекту ДФФД Ф40/14-2011.

Список использованной литературы

1. Синтез полімерних суспензій для біоаналітичних досліджень / Федорова О.В., Петріна Р.О., Новіков В.П., Станішевський Я.М., Грицкова І.О., Прокопов М.І. // Вісник НУ «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування. -- 2006. –№ 553.-С. 315-317. 2. Вплив способу іммобілізації імуноглобуліну G на стійкість полімерної суспензії / Федорова О.В., Петріна Р.О., Станішевський Я.М., Новіков В.П., Грицкова І.О., Прокопов М.І. // Доповіді Національної академії наук України. – 2006. –№12.-с.146-149. 3. Полімерні носії для створення діагностичних тест-систем / Федорова О.В., Петріна Р.О., Заярнюк Н.Л., Новіков В.П., Станішевський Я.М., Грицкова І.О., Прокопов М.І. // Вопросы химии и химической технологии. – 2007. –№6.- с.123-126.

НАНОНАУКА, НАНОМЕДИЦИНА, НАНОФАРМАКОЛОГІЯ, НАНОФАРМАЦІЯ: СТАН НАУКОВО-ПРАКТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ, ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ У МЕДИЧНУ ПРАКТИКУ

Чекман І.С.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
03057, м. Київ, Проспект Перемоги, 34
(044)454-49-43, e-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk

Кінець ХХ століття охарактеризувався початком інтенсивних досліджень з **нанонауки**, яка вивчає властивості частинок розміром від 0,1 до 100 нм [2, 3, 6]. На рис. 1. відмічені основні напрями розвитку нанонауки.

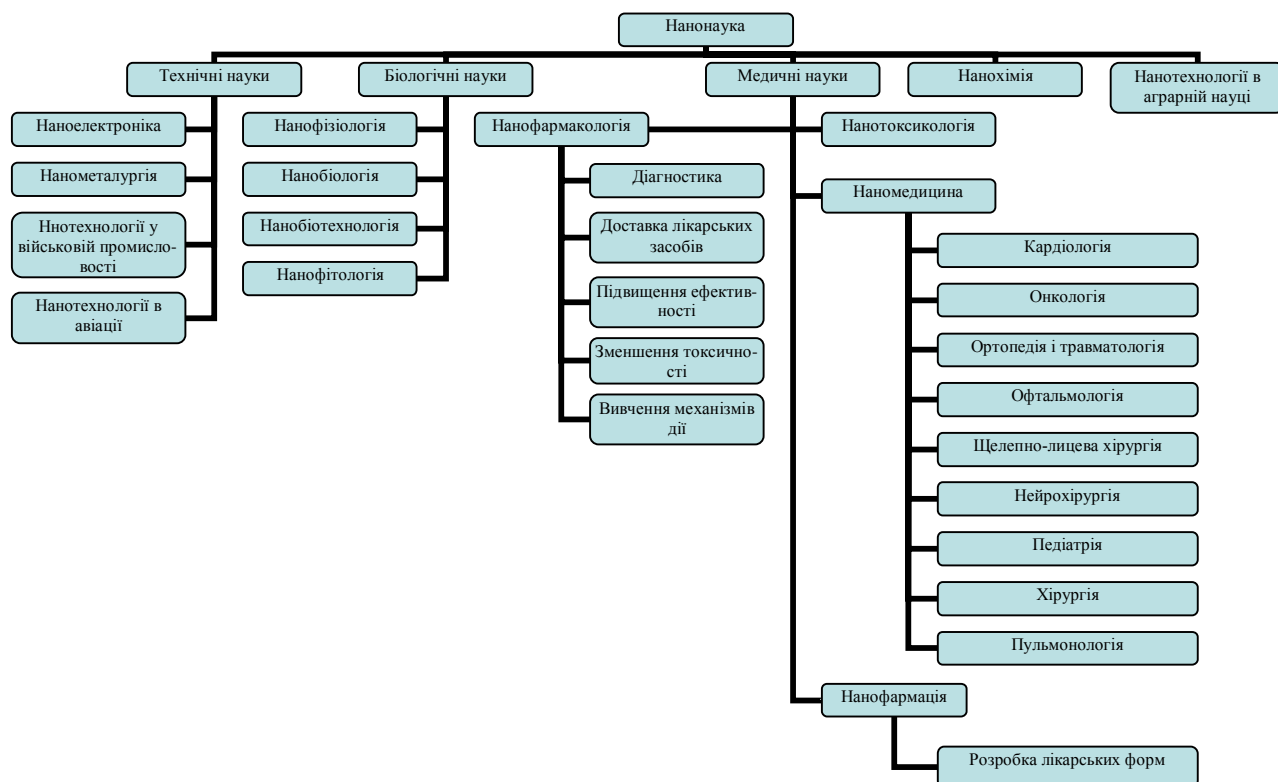


Рис. 1. Напрямки розвитку нанонауки.

Наноматеріали закладені у підвалинах наносвіту (на рівні молекул, атомів, амінокислот, медіаторів, нуклеотидів, інших фізіологічно активних речовин).

вин), торкаючись практично всіх галузей наукових досліджень з нанонауки і нанотехнологій, пронизують усе довкола людини, включаючи структури живого і неживого навколишнього світу. Вченими світу проводяться інтенсивні дослідження з вивчення фізичних, хімічних, фізико-хімічних, фармакологічних, фармацевтичних, біохімічних, біофізичних механізмів взаємодії наночастинок з біологічними об'єктами. Завдяки цим дослідженням деякі наноматеріали вже застосовують у практичній діяльності людини. Наприклад, надтверді сплави металів у техніці, ліпосоми у медицині, фулерени і дендримери для діагностики захворювань і цільової доставки лікарських засобів [2, 4, 5, 7, 9].

До напрямів досліджень з нанонауки медичних наук відноситься наномедицина.

Наномедицина (Nanomedicine) досліджує застосування розробок нанотехнологій у медичній практиці для профілактики, діагностики і лікування різних захворювань з контролем біологічної активності, фармакологічної і токсичної дії отриманих продуктів чи медикаментів.

Нанофармакологія (Nanopharmacology) вивчає фізичні, фізико-хімічні, біологічні, біохімічні, фармакодинамічні, фармакокінетичні властивості розроблених на основі нанотехнологій нанопрепаратів, показання і протипоказання до їх застосування, можливі побічні ефекти.

Нанофармація (Nanopharmacy) досліджує технології розробки лікарських форм нанопрепаратів для ефективного застосування у медичній практиці. Згідно даним літератури та власним дослідженням основні вимоги до нанопрепаратів полягають в наступному [1, 8, 9, 12, 16]:

1. Нанопрепарат має виявляти значно більш виражену лікувальну дію порівняно з подібним препаратом, що застосовується у медичній практиці.
2. Такий лікарський засіб повинен спричинювати менше побічних ефектів ніж аналогічний засіб.
3. Нанопрепарат має бути стабільним і зберігати хімічну структуру на протязі певного часу згідно вимог Фармакопеї.

4. Нанопрепарати не повинні негативно впливати на клініко-фармакологічні властивості уже застосовуваних у медичній практиці медикаментів.
5. Фармакоєкономічні показники нанопрепаратів мають бути позитивними за ефективністю, безпечністю, ціною.
6. Лікарська форма нанопрепаратів має бути зручною для застосування.
7. Технологія виробництва нанопрепарату доступна, екологічно чиста, економічно вигідна.

Фармацевтичні основи розробки лікарських засобів (нанопрепаратів) полягають у тому, що наночастинки органічних і неорганічних сполук можуть бути:

1. Субстанцією для створення принципово нових медикаментів як продуктів нанотехнологій. До таких субстанцій можна віднести фулерени, дендримери, ліпосоми, нанометали (срібло, мідь, залізо, цинк, кремній, вісмут та ін.).
2. Новим напрямом розробки нанопрепаратів є утворення комплексу між відомими медикаментами і наночастинками (ліпосоми, нанотрубки, дендримери, фулерени, квантові мітки) з метою підвищення їх ефективності та зменшення токсичності. Це сприятиме глибшому проникненню таких комплексних медикаментів до патологічного процесу, зумовлюючи ефективну фармакотерапію захворювання. Наночастинка може бути носієм протипухлинного препарату. При введенні в організм такий комплексний медикамент розпізнає пухлину, взаємодіє з нею за допомогою антитіл, а потім спричиняє загибель злоякісних клітин. Наприклад, на наночастинку заліза наносять протипухлинний препарат і за допомогою зовнішнього магніту концентрують у ділянці патологічного злоякісного процесу.
3. Наночастинки (фулерени, дендримери, ліпосоми, квантові мітки та ін.) мають бути переносниками лікарських засобів. Наприклад, фулерени взаємодіють із ДНК, розпізнають дефектні гени і сприяють заміні таких мутантних структур.

4. Застосування наночастинок з метою зменшення токсичності та побічної дії лікарських засобів. Наприклад, препарат ліподокс містить ліпосоми, в які введений протипухлинний препарат доксорубіцин. Така комбінація значно зменшує токсичність доксорубіцину.
5. Одна з важливих властивостей наночастинок – бути переносником фізіологічно активних речовин, ксенобіотиків та лікарських засобів. Найчастіше застосовують такі наночастинок: альбумін, ліпосоми, поліетиленгліколь-місні структури, фулерени, дендримери, хітозан, нанотрубки та інші.

Фармакологи і провізори ще недостатньо провели експериментальних досліджень з фармакодинаміки та фармакокінетики наночастинок в організмі людини і тварин, а також їхнього впливу на навколишнє середовище.

Сьогодні вже застосовують такі розроблені вченими наночастинок:

1. Ліпосоми – це частинки нанорозмірів, вкриті одним чи кількома бішарами ліпідів, подібних до ліпідів біологічних мембран. Така форма робить ліпосоми безпечними та надійними транспортними системами для доставки препаратів до патологічного вогнища [15].

2. Емульсії являють собою частинки олії у водній фазі, які стабілізуються сурфактантами для підтримання розміру та форми. Як і ліпосоми, емульсії використовуються для підвищення ефективності та безпечності транспортування лікарських засобів [20].

3. Наночастинок полісахариду хітозану також використовують як системи для доставки медикаментів до уражених органів [10]. Розробляються водорозчинні полімерні наночастинок в комплексі з білком чи молекулою препарату. Така структура зменшує імуногенність нанопрепаратів, збільшує їхній період півжиття, підвищує проникність ліків через гістогематичні бар'єри та в середину клітини [17].

4. Наночастинок металів. Найперспективнішими для медицини препаратами є наночастинок оксиду заліза, міді, цинку, срібла, золота, титану розміром 5–60 нм [4]. За ініціативи академіка Б.Є. Потона та академіка В.Ф. Москаленка створена лабораторія „Електронно-променева нанотехнологія неорганічних ма-

теріалів для медицини” між інститутом електрозварювання ім. Є.О. Патона і Національним медичним університетом ім. О.О. Богомольця. Науковці лабораторії спільно Інститутами НАМН та вищими навчальними закладами України розроблена технологія отримання наночастинок срібла, міді, заліза, їх композитів з органічними речовинами, а також нановуглецю. Встановлено, що наночастинки срібла, міді, та їх композити, проявляють більш виражену протимікробну дію ніж ці метали звичайних розмірів (Інститут епідеміології та інфекційних хвороб директор – проф. В.Ф. Марієвський). Розроблена технологія отримання лікарських форм: мазь, гель, емульсія наночастинок срібла, міді, їх композитів (Львівський національний медичний університет, ректор проф. Б.С. Зіменьковський, доц. Білоус С.Б.), а також технологія отримання супозиторій наночастинок срібла (Харківський медичний університет, ректор – член-кор. НАМН, проф. В.М. Лісовий, проф. Звягінцева Т.В., доц. Сирова Г.О.). У цих лікарських формах наночастинки срібла, міді, їх композити проявляють більш виражену протимікробну дію, ніж ці метали звичайних розмірів.

5. Наночастинки у золотій оболонці (Gold shell nanoparticles) складаються з діелектричного ядра, покритого оболонкою та тонким шаром металу. завдяки своїм оптичним та хімічним властивостям такі наночастинки можуть використовуватися у біомедичній візуалізації та у терапевтичних цілях [14].

6. Вуглецеві наночастинки (карбонові нанотрубки, фулерени та ін.) частіше застосовують серед усіх наночастинок, завдяки своїм властивостям та міцності. Фулерени являють собою структури, які містять 60 атомів вуглецю. Такі частинки несуть на своїй поверхні багато точок, які можна функціоналізувати, наприклад, приєднати молекулу лікарського засобу [11].

Наночастинки починають застосовувати для наукових розробок не тільки у фармакології і фармації, а також у біофізиці, молекулярній біології, протеоміці, генетиці. Магнітні наночастинки, на які нанесені антитіла або фрагменти ДНК, мають властивість посилювати сигнал з багатьох біомолекул живих структур. Це обумовлює можливість діагностувати хворобу на ранніх стадіях і досягати більшого терапевтичного ефекту. В онкології для виявлення специфі-

чних пухлинних маркерів застосовується імуноаналіз з використанням стабільних нанооболонок або нанозарядів золота, що змінюють свій колір під час взаємодії ліганду з квантовими частинками, поєднаними з антитілами [4,].

Клініко-фармакологічна ефективність лікарських засобів, розроблених класичними методами, часто обмежується значними недоліками: це низька ефективність, відсутність селективності, резистентність до медикаменту на рівні органа-мішені, низька розчинність чи біодоступність препарату, швидке виведення його з організму, а також розвитком побічних ефектів, що значно обмежують застосування деяких з них, наприклад цитостатиків.

Цільова доставка медикаментів має усувати всі вище названі недоліки, що підвищує ефективність лікарських засобів. Наночастинки завдяки малим розмірам легко проникають крізь природні бар'єри та навіть мембрани окремих клітин. Крім того, наночастинки можуть інкапсулювати, або зв'язувати молекули, що підвищує розчинність, стабільність й абсорбцію препаратів. Наночастинки багатьох речовин: ДНК, білків, сполук з невеликою молекулярною масою, і в цьому плані найкраще зарекомендували себе ліпосоми та полімерні наночастинки, оскільки такі структури підлягають біодеградації та не здатні до кумуляції. В експериментах на тваринах встановлена можливість цільової доставки таких протиракових препаратів, як паклітаксель, 5-флюорурацил, доксорубіцин [19]. Однак для практичної реалізації цієї ідеї необхідні подальші дослідження, спрямовані на ретельний контроль за надходженням наносистеми до визначеного органа-мішені та вивільненням лікарського засобу із системи.

Малий розмір, хімічний склад, структура, велика площа поверхні та форма – це ті властивості, що надають наночастинкам переваг перед іншими матеріалами, водночас передбачають і їхній можливий токсичний вплив на біологічні системи. Для прогнозу таких ризиків насамперед необхідно вивчити молекулярні механізми впливу наночастинок на організм, механізми можливого розвитку токсичних ефектів, а також шляхи їх усунення чи послаблення [21].

В експериментах на тваринах встановлена можливість розвитку під впливом наночастинок різноманітних запальних процесів у легенях [13]. Наночас-

тинки менше 100 нм при інгаляції щурами можуть проникати через гематоенцефалічний бар'єр у клітини центральної нервової системи [18]. Важливим аспектом вивчення можливого токсичного впливу наночастинок є оцінка потенційних віддалених ефектів. Це насамперед вплив на геном, імунітет, внутрішньоутробний та постнатальний розвиток нащадків. Крім того, слід мати на увазі, що лікарські засоби на основі наночастинок вживають хворі люди. Це необхідно враховувати при дослідженні можливих токсичних проявів. Для наночастинок, як агентів з абсолютно новими властивостями, потрібні й особливі підходи та методики вивчення їх токсичності, оскільки сучасні методи і моделі використовувані для оцінки безпечності об'єктів з мікро- та більшими розмірами, можуть виявитися неадекватними стосовно наночастинок [22].

Актуальним напрямком інтенсифікації медичного аспекту нанофармакології і нанофармації є розробка нових методів вивчення впливу на живу структуру наночастинок із визначенням кількісних і якісних показників, а також створення адекватних лікарських форм для медичного застосування.

З урахуванням бурхливого розвитку нанотехнологій актуальною постає проблема уніфікації державних (законодавчих) підходів до нанофармакології та нанотоксикології у різних країнах. У США, наприклад, створено спеціальні субкомітети при міністерстві охорони здоров'я, федеральні агентції та інші урядові організації, які вивчають дію наночастинок на довкілля та здоров'я людини. Ці організації розробили відповідні документи щодо контролю за впливом наночастинок. Згідно з такими документами при введенні наноматеріалів на ринок необхідно охарактеризувати їх за такими пунктами: фізико-хімічні властивості, трансформація в навколишньому середовищі та взаємодія з його іншими компонентами, екологічні ефекти потрапляння їх у екосистеми, вплив на здоров'я людини, аналіз "життєвого циклу" наночастинок. У Європі при Раді ЄС створено Європейську комісію з питань нанотоксикології, розроблені програми та проекти з різних напрямів: наприклад, нанобезпека, нанодерм, нанопатологія, нанотокс та багато інших. Європейський Союз виступив ініціатором

об'єднання дослідницьких зусиль у сфері вивчення нанотехнологій загалом і нанотоксикології зокрема.

Перед ученими різних спеціальностей стоять завдання всебічного вивчення фізіологічних, біохімічних, фармакологічних, фармацевтичних властивостей наночастинок та інших продуктів нанотехнологій, визначення їх позитивної дії на організм і можливого негативного впливу як на людину чи тварину, так і на зовнішнє середовище. У багатьох країнах світу починають застосовувати розробки з нанотехнологій у різних галузях народного господарства, зокрема в медицині для синтезу нових лікарських засобів та раціональної фармакотерапії різних захворювань. З'явилися перші препарати на основі наночастинок для застосування в онкології, радіології, кардіології, неврології, офтальмології, ортопедії і травматології, дерматології та інших напрямках клінічної медицини [8, 16].

Проаналізувавши дані літератури та результати проведених досліджень, доцільно визначити перспективні напрями наукових розробок з нанонауки, нанотехнологій, наномедицини, нанофармакології і нанофармації:

1. Створити на основі сучасних нанотехнологій нові медикаменти та їх лікарські форми для зовнішнього, внутрішнього, парентерального та інгаляційного застосування.
2. Науково обґрунтувати механізми лікувальної дії нанопрепаратів.
3. Особливу увагу зосередити на розробці композитів органічного і неорганічного походження.
4. Дослідити токсикологію наноматеріалів, нанопрепаратів, вивчити не тільки медичні аспекти праці з такими матеріалами, а й їхній вплив на організм людини та навколишнє середовище.
5. З'ясувати всі аспекти взаємодії наноструктур з організмом та довкіллям.
6. На основі розроблених нанотехнологій впровадити у клінічну практику не тільки нові ефективні медикаменти, а й оригінальні методи ранньої діагностики різних захворювань, підвищить результативність терапії пацієнтів із

зляжкісними пухлинами, гострими і хронічними запальними процесами, хворобами генетичного походження.

Українські вчені вийшли на світовий рівень у технології отримання наночастинок не тільки металів і їхніх композитів з органічними та неорганічними сполуками, а й інших наноматеріалів для використання у різних галузях народного господарства.

Важко спрогнозувати, в якому руслі найактивніше розвиватимуться дослідження з нанонауки та як змінять їх результати життєдіяльність людини. У суспільстві, на жаль, уже склалися певні негативні стереотипи щодо цих прогресивних наукових напрямів. Це, безперечно, позначається на медико-соціальних аспектах нанонауки, подеколи стаючи на заваді науковому прогресу. Слід зауважити, що нанотехнології і нанопродукти жодним чином не спровокують ріст безробіття, зміну клімату, не погіршують якість життя. Вже сьогодні є унікальні наноприлади і нанопрепарати для лікування захворювань, які важко піддавалися впливу традиційних медичних засобів, є нанореактиви для діагностики різних хвороб. За невеликий період розвитку нанонауки, нанотехнологій, нанофармакології та нанофармації – це достойні результати.

Література

1. Борисевич В.Б., Каплуненко В.Г., Косінов М.В., Борисович Б.В. і співав. Наноматеріали в біології. Основи нановетеринарії. – К.: ВД «Авіцена», 2010. – 416 с.
2. Волков С.В., Ковальчук С.П., Генко В.М., Решетняк О.В. Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали. – К.: Наукова думка, 2008. – 422 с.
3. Елисеєв А.А., Лукашин А.В. Функциональные наноматериалы. Под ред. Ю.Д. Третьякова. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2010. – 456 с.
4. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме // Актуальные проблемы современного материаловедения. – К.: Изд. Академперіодика, 2008. – Т. 1. – С. 227–247.

5. Москаленко В.Ф., Чекман І.С., Черних В.П., Зупанець І.А. Нанонаука, нанофармакологія, нанофармація: перспективи досліджень, впровадження у медичну практику // *Клінічна фармація*. – 2010. – Т. 14, №1. – С. 1–5.
6. Патон Б.Є., Москаленко В. Ф., Чекман І. С., Мовчан Б. О. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти // *Вісн. НАН України*. – 2009. – №6. – С. 18–26.
7. Уильямс Л., Адамс У. Нанотехнологии без тайн. – Пер. з англ. – М.: Эксмо, 2010. – 368 с.
8. Чекман І.С. Нанофармакологія. – К.: Задруга, 2011. – 422 с.
9. Чуйко А.А., Погорельый В.К., Пентюк А.А. и соавт. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния. – К.: Наукова думка, 2003. – 415 с.
10. Agnihotri S.A., Mallikarjuna N.N., Aminabhavi T.M. Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery // *J. Control. Release*. – 2004. – Vol. 100, №1. – P. 5–28.
11. Bosi S., Da Ros T., Spalluto G., Prato M. Fullerene derivatives: an attractive tool for biological applications // *Eur. J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 38, №11-12. – P. 913–923.
12. Cao G., Liu D. Template-based synthesis of nanorod, nanowire and nanotube // *Adv. Colloid Interface Sci.* – 2008. – Vol. 136, №1-2. – P. 45–64.
13. Dailey L.A., Jekel N., Fink L., Gessler T. et al. Investigation of the proinflammatory potential of biodegradable nanoparticle drug delivery systems in the lung // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 215, №1. – P. 100–108.
14. Hirsch L.R., Gobin A.M., Lowery A.R., Tam F. et al. Metal nanoshells. // *Ann. Biomed. Eng.* – 2006. – Vol. 34, №1. – P. 15–22.
15. Hofheinz R.D., Gnad-Vogt S.U., Beyer U., Hochhaus A. Liposomal encapsulated anti-cancer drugs // *Anticancer Drugs*. – 2005. – Vol. 16, №7. – P. 691–707.
16. Jain K.K. The handbook of nanomedicine // Humana Press, Basel, Switzerland. – 2008. – 403 p.

17. Lee L.J. Polymer nano-engineering for biomedical applications // Annual Biomedical Eng. – 2006. – Vol. 34. – P. 75–88.
18. Oberdorster G., Sharp Z., Atudorei V., Elder A. et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain // Inhal. Toxicol. – 2004. – Vol. 16, №6-7. – P. 437–445.
19. Sapa P., Tyagi P., Allen T.M. Ligand-targeted liposomes for cancer treatment // Curr. Drug Deliv. – 2005. – Vol. 2, №4. – P. 369–381.
20. Sarker D.K. Engineering of nanoemulsions for drug delivery // Curr. Drug Deliv. – 2005. – Vol. 2, №4. – P. 297–310.
21. Sawyer K. Mundandhara S., Ghio A.J., Madden M.C. The effects of ambient particle matter on human alveolar macrophage oxidative and inflammatory responses // J. Toxicol. Environ. Health A. – 2010. – Vol. 73, 1. – P. 41–57.

ПІДГОТОВКА НАУКОВО-ПЕДАГОГІЧНИХ КАДРІВ У СФЕРІ НАНОТЕХНОЛОГІЙ, НАНОМЕДИЦИНИ, НАНОФАРМАКОЛОГІЇ, НАНОФАРМАЦІЇ

Чекман І.С., Горчакова Н.О., Загородний М.І.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
03057, м. Київ, Проспект Перемоги, 34, (044)454-49-43,
e-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk

Бурхливий розвиток нанонауки, наномедицини, нанофармакології, нанофармації вимагає від науково-педагогічних колективів університетів сприяти глибшому та ширшому оволодінню основами цих нових напрямків досліджень студентів різних спеціальностей, в тому числі медиків і провізорів. Одним із реальних і перспективних шляхів є організація кафедр з нанонауки у вищих навчальних закладах України.

Важливим питанням подальшої інтенсифікації наукових досліджень з нанонауки є науково-педагогічне та інженерне забезпечення кадрами у різних галузях нанотехнологій, нанофармакології та нанофармації. Необхідно готувати фахівців, які вестимуть дослідження у сфері нанонауки, поширюватимуть інформацію про отримані результати як у вітчизняних наукових колах, так і репрезентуватимуть їх у міжнародній спільноті. Вирішити ці завдання можна лише на основі міждисциплінарного співробітництва і державної підтримки – фінансової, організаційної і технічної (забезпечення наукових колективів коштами і необхідним обладнанням). Слід залучати до розробок з нанонауки молодих науковців, організувати їх стажування за кордоном у відомих наукових центрах з нанотехнологій. У США вже створені навчальні центри з підготовки спеціалістів у галузі нанотехнологій, така ж робота триває і в інших країнах. Україні варто запозичити їх досвід, творчо осмислити здобутки зарубіжних колег, з корекцією на наші соціально-економічні умови.

США, країни Європи, Китай і Японія мають національні програми для розширення сфери виробництва нанотехнологій та підготовки науково-педагогічних

кадрів. Суттєвий компонент цих програм – не тільки оцінка ефективності, але також безпечності та надійності наноматеріалів для здоров'я людини і стану навколишнього природного середовища. Однозначної відповіді не це питання сьогодні поки ще немає. Більшість експертів підтримують думку, що нанотехнології загалом є цілком безпечними. Проте лунають голоси й опонентів, які підкріплюють свою позицію різними аргументами. Мікроскопічні розміри наночастинок сприяють створенню міцнішої, еластичнішої та добре проникаючої продукції, що дозволяє застосовувати їх у малих дозах. Разом з цим, наночастинок здатні легше проникати всередину організму і вражати органи людини (передусім легені, кровоносну та нервову системи). Фактично такі наночастинок можуть надзвичайно легко увійти до тіла через шкіру, легені або кишковий тракт і важко гарантувати, що вони не спричинять небажаних біологічних реакцій, змінюючи фізико-хімічні, біохімічні властивості живих структур на нанорівні.

Співробітники Національної нанотехнологічної ініціативи США вважають, що для підвищення ефективності нанонауки необхідно активніше впроваджувати відповідні програми у вищих навчальних закладах, зокрема:

1. Залучати студентів коледжів, університетів до проведення досліджень з нанотехнологій, наномедицини, нанофармакології, нанофармації.
2. Розробити програми спеціальних (елективних) курсів у цьому напрямку.
3. Сприяти обміну інформації з нанонауки і нанотехнологій між різними університетами.

У Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (Київ) на багатьох кафедрах студенти проводять наукові дослідження з наномедицини, нанофармакології, нанотоксикології. Останні 7 років на університетських студентських наукових конференціях молоді дослідники *виступають з доповідями з проблем нанонауки, нанотехнологій, нанофармакології*. У травні 2010 р. та у травні 2011 року відбувалися спеціальні конференції з *нанобіотехнологій, на яких заслухано доповіді як студентів Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, так й інших медичних і фармацевтичних університетів України, а також зарубіжних країн. Ухвалено рішення щодо проведення щорічних конфе-*

ренцій з проблем нанобіотехнологій, а також організацію при Раді молодих учених та Раді студентів наукової секції з нанобіотехнологій.

У вищих навчальних медичних і фармацевтичному університетах України доцільно організувати кафедри або елективний курс з нанонауки, наномедицини, нанофармакології, нанофармації. Викладати на таких кафедрах можуть бути викладачі медичних і фармацевтичних університетів, а також вчені Національної академії наук України, Національної академії медичних наук України, технічних університетів.

Пропонується план лекцій, практичних занять, а також самостійної роботи з цього напрямку. Для початку доцільно виділити лекцій (32 години, 1,5 кредити) за такими темами:

- Лекція 1. Історичні етапи розвитку нанонауки.
- Лекція 2. Нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія, нанофармація.
- Лекція 3. Нанофармакологія: фармакологічні і фармацевтичні основи нанопрепаратів.
- Лекція 4. Наночастинки: класифікація.
- Лекція 5. Властивості дендримерів, квантових міток, нановолокон.
- Лекція 6. Нанокільця, нанопояси, наноскорини: можливості застосування в медицині.
- Лекція 7. Нанотрубки, історія відкриття, властивості.
- Лекція 8. Фулерени, історичні етапи відкриття, властивості.
- Лекція 9. Нанометали. Загальна характеристика. Властивості нанозаліза.
- Лекція 10. Нанозолото й наномідь: властивості, застосування у медичній практиці.
- Лекція 11. Властивості наносрібла й наноміді, застосування у медичній практиці.
- Лекція 12. Властивості нановісмута, наномагнію, нанокремнію, застосування у медичній практиці.

- *Лекція 13. Drug delivery: нанофармакологічний та нанофармацевтичний аспекти.*
- *Лекція 14. Нанобіосенсори: медико-біологічні основи, застосування у медичній практиці.*
- *Лекція 15. Клінічні основи наномедицини. Застосування наноматеріалів у кардіології, онкології.*
- *Лекція 16. Застосування наноматеріалів в ортопедії і травматології, офтальмології, щелепно-лицевій хірургії, педіатрії.*

Слід виділити 8 годин практичних занять з таких тем:

1. *Технології отримання наночастинок органічного і неорганічного походження.*
2. *Нанобіотехнології: застосування в експериментальній та клінічній практиці.*
3. *Препарати нанокремнію. Застосування у медичній практиці.*
4. *Наносрібло. Застосування у медичній практиці.*

Для самостійної роботи виділяється 5 годин за такими темами:

5. *Внесок вітчизняних і зарубіжних вчених у розвиток нанотехнологій (2 години);*
6. *Механізм дії наночастинок на організм та довкілля (3 години).*

При обговоренні на конференції плану лекцій, практичних занять та тем для самостійної роботи будуть внесені доповнення, зміни, які автори сприймуть з вдячністю.

Таким чином, впровадження в педагогічний процес нанотехнологій взагалі, нанофармакології на лікувальних, педіатричному, медико-профілактичному, медико-психологічному, стоматологічному факультетах та нанофармації на фармацевтичному факультеті (очному і заочному) буде сприяти досягненню головної мети всіх вищих навчальних закладів, а саме – формуванню сучасного висококваліфікованого фахівця в галузях теоретичної, клінічної медицини та фармації. Набуваючи знання з нанотехнології, наномедицини, нанофармації, майбутні спеціалісти вчаться взагалі опануванню системного пошуку новітніх фактів у

науці, знаходять чіткі формулювання питань та відповідей у вітчизняній, зарубіжній науковій літературі, в Інтернеті.

Оволодіваючи азами нанонауки, нанотехнологій, наномедицини студенти паралельно засвоюють основи доказової медицини, в основі якої лежить пошук, порівняння, узагальнення отриманих фактів. Коли в процесі навчання об'єднуються фундаментальні знання з результатами кращих наукових досліджень і практичними навичками, це сприяє досягненню успіхів протягом навчання в клінічній практиці, тому що допомагає застосуванню технологій з доведеною ефективністю. Для забезпечення можливості студентам більш повноцінно та плідно оволодіти основами нанотехнології, нанофармакології, нанофармації випущена монографія «Нанофармакологія», яка може бути основою для розробки більш досконалої програми, плану лекцій і практичних занять. Доцільно підготувати підручники, посібники з нанофармакології і нанофармації, до створення яких залучити як досвідчених фахівців, так і талановитих, перспективних молодих викладачів. Тобто, нанонаука, в тому числі нанофармакологія, нанофармація завдяки реформуванню процесу викладання і засвоєння спеціальних знань сприятиме інтеграція педагогічного процесу Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та Національного фармацевтичного університету. Це сприятиме зайняти провідне місце у світовому освітньому просторі, тому що нові методи організації навчання наближають наші університети до кращих вищих учбових закладів Європи, Америки, Азії, Африки.

Однак з іншого боку впровадження нанотехнологій, нанофармакології, нанофармації ставить перед педагогічним колективом кафедри фармакології, клінічної фармакології, клінічної фармації, фармацевтичної хімії, технології ліків нові завдання щодо організації структурно-логічної схеми підготовки спеціалістів, складання навчального плану, моніторингу набутих знань. Це потребує подальшої роботи щодо визначення механізмів проведення проблемно-орієнтованого навчання за допомогою нових підходів і посилення при цьому мотивації студентів до засвоєння аспектів інноваційної технології педагогічного процесу.

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ З НАНОЧАСТИНКАМИ ЗАЛІЗА

Чекман І.С., Полова Ж.М.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця,

м.Київ, Україна

01601, м.Київ, вул. Пушкінська, 22,

тел.моб.(067) 9058715, e-mail: zpolova@yandex.ru, aptl@bigmir.net

У розвитку сучасних нанотехнологій значне місце займають дослідження наночастинок металів. Це обумовлено, передусім, широким спектром їх практичного застосування, де використовуються специфічні властивості як самих наночастинок, так і модифікованих ними матеріалів. На сьогодні, найбільшого розвитку досягли дослідження наноматеріалів металів у промисловості. Великі перспективи відкриваються і для застосування таких частинок в медицині. Можливості застосування наночастинок для діагностики і лікування різних захворювань, активно вивчаються в новому напрямку експериментальної медицини, що отримав назву «Наномедицина». Але належить відзначити не менш важливий напрямок нанонауки – дослідження щодо розробки фармацевтичних препаратів.

Підвищена зацікавленість дослідників до нанооб'єктів викликана виявленням у них надзвичайних фізичних та хімічних властивостей. Однією з основних причин зміни фізико-хімічних властивостей малих частинок у міру зменшення їх розмірів є збільшення в них відносної частки «поверхневих» атомів, які перебувають в інших умовах, ніж атоми об'ємної фази, що з енергетичної точки зору призводить до зростання частки поверхневої енергії в її хімічному потенціалі.

У плані біологічної активності наночастинки металів представляють значний інтерес для фармакології в якості перспективних і високоактивних лікувально-профілактичних засобів. Так, відомо, що наночастинки срібла використовуються для розробки фармацевтичних препаратів, що володіють бакте-

рицидними властивостями, а наночастинки золота - для підвищення ефективності і зменшення побічних ефектів в радіотермальній терапії пухлин. проводяться дослідження з даними видами металів.

Нашу увагу привертають наночастинки заліза, одержані українськими вченими; адже можливості дослідження властивостей наночастинок металів, розробки варіантів їх практичного застосування, а також з'ясування механізмів їх біологічної дії в значній мірі залежать від способу одержання, який у багатьох випадках визначає їх структуру, розміри, фізичні і хімічні властивості і, головне, стабільність – термін життя в нанорозмірному стані.

Основною метою нашої роботи є фармацевтична розробка ефективних препаратів у вигляді твердої та рідкої лікарських форм з активними компонентами, одержаними методом нанотехнологій для лікування і профілактики залізодефіцитної анемії (ЗДА).

За даними ВООЗ дефіцит заліза в тому або іншому ступені наявний у 20% населення планети, а ЗДА складає близько 80% всіх анемій. Лікарські засоби, що містять залізо, займають головні позиції в терапії ЗДА, проте їх застосування не завжди надає очікуваний результат внаслідок недостатнього засвоєння заліза та численних побічних ефектів, тому нові фармацевтичні препарати на основі нанодисперсного заліза мають значний інтерес для фармацевтичної науки, що і постало предметом наших досліджень.

На сьогодні кафедру аптечної та промислової технології ліків НМУ ім. О.О.Богомольця проводиться вивчення фізико-хімічних характеристик наночастинок заліза; дослідження з вибору допоміжних речовин та оптимальної технології одержання капсул та суспензії для орального застосування.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИСЕПТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА,
СОДЕРЖАЩЕГО НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА
В МАТРИЦЕ БИОПОЛИМЕРОВ МОРСКИХ ВОДОРΟΣЛЕЙ,
В СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ**

¹Шпичак О.С., ¹Тихонов А.И., ²Рябушко В.И., ³Юркова И.Н.

¹Национальный Фармацевтический университет

61002, г. Харьков, ул. Блюхера, 4. Тел. +38(0572) 67-91-82, +38(0572) 67-91-84

E-mail: shpichak_oleg@ukr.net, atl@ukrfa.kharkov.ua

²Институт биологии южных морей им. А.О. Ковалевского НАН Украины

99011, г. Севастополь, пр. Нахимова, 2. Тел. +38(0692) 55-08-33

E-mail: rabushko2006@yandex.ru

³Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского

95007, г. Симферополь, пр. Вернадского, 4. Тел. +38(0652) 60-84-65

E-mail: nanosilver@rambler.ru

В настоящее время современное развитие спортивной медицины характеризуется не только своевременным посттравматическим оказанием первой медицинской помощи в период тренировок и спортивных соревнований, но и направлено на комплексную реабилитацию и полное восстановление организма спортсмена после больших нагрузок и травм [2,4,5]. Полученные травмы лишают их возможности продуктивно тренироваться и, соответственно, добиваться необходимого спортивного результата, который является главной задачей каждого спортсмена. Достижение стабильного результата при сохранении здоровья спортсмена является чрезвычайно сложной задачей, и без применения особых методик тренировок и достижений науки в области реабилитации организма спортсмена сегодня не обойтись.

В спорте высших достижений предусмотрен комплекс организационных мероприятий, направленных на лечение и реабилитацию спортсменов с использованием медикаментозных лекарственных средств, однако в современных ус-

ловиях спортивная медицина не в полной мере обеспечена необходимым арсеналом медицинских препаратов для профилактики и лечения микротравм поверхностного и глубокого действия. Кроме того, большинство препаратов выпускаются зарубежными производителями, что, в свою очередь, значительно ограничивает их возможность и область применения.

В связи с вышеизложенным, создание и внедрение в промышленное производство отечественных высокоэффективных лекарственных средств для лечения микротравм различной этиологии является актуальной задачей для спортивной травматологии и медицины в целом.

В современных видах спорта повреждения кожи часто встречаются в виде царапин, ссадин и ран. Представляет интерес разработка лекарственных форм быстрого кровоостанавливающего, противовоспалительного и антимикробного действия для лечения указанной патологии. Поэтому нами ведутся исследования по разработке состава и технологии лекарственных апипрепаратов для лечения микротравм в спортивной медицине. В ходе эксперимента была использована новая водорастворимая бактерицидная композиция, содержащая наносеребро в матрице морских биополимеров – альгинатов [7].

В современной науке нанотехнологии представляют собой научно-техническое направление, позволяющее оперировать материей на уровне всего лишь десятков или сотен молекул, используя при этом намного больше потенциальных свойств материалов, и дающее возможность внедрять полученные результаты в различные отрасли жизнедеятельности человека [6].

Из литературных источников известно, что в наноразмерном диапазоне практически любой материал обладает уникальными свойствами, особенно такой металл, как серебро. Ионы серебра оказывают выраженное антисептическое действие. Значительно выше активность проявляет раствор наночастиц серебра. Показано, что растворы наносеребра являются наиболее эффективным средством при непосредственном контакте с воспаленными поверхностями, вызванными бактериальным заражением [1,3,8,9,10].

Механизм действия наносеребра на микробную клетку состоит в том, что наночастицы и генерируемые ими ионы серебра, сорбируясь на клеточной оболочке и проникая внутрь клетки, ингибируют ферменты дыхательной цепи в микробных клетках, вследствие чего клетка погибает [11-14].

В разработанном способе синтеза нанобиокмозитов серебра на основе уникальной матрицы морского полисахарида, акромлекулы альгината не только стабилизируют наночастицы серебра, но и непосредственно участвуют в их формировании, контролируют размер и форму [7]. Они синергетически усиливают активность наносеребра, обеспечивая его высокую стабильность, биосовместимость, мембранотропность, иммуномодулирующие свойства и пролонгированное действие.

Главным действующим агентом разработанной субстанции являются наночастицы серебра, которые обладают широким спектром антибактериальной, противовирусной и противогрибковой активностью; оказывают противовоспалительное, иммуномодулирующее действие; стимулируют восстановительные процессы в коже. Доклиническими фармакологическими исследованиями было установлено, что субстанция «Аргодерм» является мощным антисептиком, обладает фунгицидными свойствами, к ней не вырабатывается устойчивость микрофлоры, обладает противозудным, болеутоляющим эффектом, положительно влияет на репаративные свойства тканей [3].

Все вышесказанное определяет предпосылки использования нанокмозитов высокостабильных наночастиц серебра в матрице морских биополимеров в медицине, фармации, ветеринарии, пищевой и парфюмерной промышленности. Технология получения водорастворимых нанокмозитов серебра в матрице биологически активных полимеров морского происхождения будут положена в основу создания новых безопасных и эффективных лекарственных препаратов пролонгированного действия, в том числе и для применения в спортивной медицине, в частности, в велосипедном и других видах спорта при оказании первой медицинской помощи в ходе тренировок и соревнований.

Разработанный метод позволяет модифицировать различные медицинские сорбенты наночастицами серебра, придавая им дополнительные бактерицидные свойства. Полученную субстанцию также можно использовать в качестве компонента, оказывающего противоожоговые, ранозаживляющие, бактерицидные и фунгицидные свойства в различных лекарственных препаратах.

Таким образом, разработанная технология получения бактерицидной композиции ультрадисперсных частиц серебра в матрице биополимеров морских водорослей положена в основу создания отечественных лекарственных препаратов для профилактики и лечения микротравм и позволяет сделать вывод о том, что нанотехнологии являются необходимым элементом современной спортивной медицины.

Литература

1. Волков С.В., Ковальчук С.П., Гаенко В.М., Решетняк О.В. Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали. – Київ, Наукова думка. – 2008. – 422 с.
2. Гладков В.Н. Некоторые особенности заболеваний, травм, перенапряжений и их профилактика в спорте высших достижений. / М.: Советский спорт, 2007. – 152 с.
3. Глухенький Б.Т., Степаненко В.И., Коновалова Т.С. и др. Опыт клинического применения нового препарата «Аргодерм» (гель), содержащего наночастицы серебра, в комплексном лечении при некоторых кожных заболеваниях и уретритах // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2011. – №2(41). – С. 98-101.
4. Епифанов В.А. Медицинская реабилитация. / Под ред. В.А. Епифанова. – М.: МЕДпресс-Информ. 2005. – 328 с.
5. Макарова Г.А. Спортивная медицина. / М.: Советский спорт, 2003. – 480 с.
6. Москаленко В.Ф., Розенфельд Л.Г., Мовчан Б.О., Чекман І.С. Нанонаука: стан, перспективи досліджень // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – 2008. – № 4. – С. 19-25.

7. Патент України №10539 МКИ7 А61К33/38, А61К31/715 «Спосіб отримання водорозчинної бактерицидної композиції, що містить наночастки срібла» / І.М. Юркова, В.Р. Естрела-Льопис, В.І. Рябушко, Л.І. Рябушко – Приоритет від 13.05.05. – Надрук. 15.11.05, Бюл. № 11, 2005 р.
8. Чекман І.С., Сердюк А.М., Кундієв Ю.І. Трахтенберг І.М., Каплінський С.П., Бабій В.Ф. Нанотоксикологія: напрямки досліджень (огляд) // Довкілля та здоров'я. – 2009. - № 1 (48). – С. 3-7.
9. Chaw K.S. et al. Role of silver ions in destabilization in intermolecular adhesion forces measured by atomic force microscopy in *S. Epidermidis* biofilms // *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. – 2005. – Vol. 49, .12. – P. 4853–4859.
10. Kim J.S., Kuk E., Yu K.N., et al. Antimicrobial effects of silver nanoparticles // *Nanomedicine*. – 2007. – Vol. 3, № 1. – P. 95–101.
11. Lansdown A.B. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use // *Current problems in dermatology*. – Vol. 33. – P.17–34.
12. Sabeel P. Valappil et al. Effect of silver content on the structure and antibacterial activity of silver-doped phosphate-based glasses // *Antimicrobial agents and therapy*. – 2007. – Vol. 51, .12. – P. 4453–4451.
13. Shahverdi A.R., Fakhimi A., Shahverdi H.R., Minaian S. Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* // *Nanomedicine*. – 2007. – Vol. 3, .2. – P.168–172.
14. Shahverdi A.R., Minaeian S., Shahverdi H.R., Jamalifar H., Nohi A. Rapid synthesis of silver nanoparticles using culture supernatants of Enterobacteria: A novel biological approach // *Process Biochemistry*. – 2007. – Vol. 42, .5. – P. 919–923.

АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА НАНОКОМПОЗИТНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ И ХИТОЗАНА

Шульга Н.Н.¹, Суходуб Л.Б.¹, Яновская А.А.², Непорада В.П.¹,
Казмирчук В.В.¹, Поволокина И.В.¹

¹ГУ „Институт микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова” АМН
Украины, г.Харьков, ул.Пушкинская,14,Украина, тел. (057)731-31-51,
e-mail: l.protivomicrob@mail.ru

²Институт прикладной физики НАН Украины, г.Сумы, ул.Петропавловская, 58,
Украина, тел.(054)22-27-94

В последнее время наблюдается усиливающаяся тенденция к проявлению резистентности ряда патогенных микроорганизмов к действию широкого ряда антибиотиков. Отсюда повышенное внимание исследователей к лекарственным средствам и материалам на основе природных компонентов, которые обеспечивают необходимую биосовместимость с нативными тканями и клетками человека. Известно, что расширением сферы действия защитных покрытий на изучаемых в данной работе имплантатах для ортопедии и стоматологии, является функционализация их поверхности биологически активными молекулами, в том числе хитозаном- производным хитина, находящегося в естественном состоянии в панцирях морских крабов, креветок, раков. Из-за способности образовывать большое количество водородных связей, хитозан может связывать бактериальные токсины и токсины, образующиеся в процессе пищеварения.

Целью исследования стало изучение антибактериальных свойств разработанных нанокompозитных кальций-фосфатных покрытий. Исследование антибактериальных свойств данных композитов проводили на образцах с различным содержанием хитозана методом двухкратных серийных разведений. В эксперименте использовали музейные тест-штаммы микроорганизмов *S.aureus* ATCC 25923; *E.coli* ATCC 25922; *P.aeruginosa* ATCC 27853; *C.albicans* ATCC 885/653; микробная нагрузка составила 10^7 КОЕ/мл.

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о наличии противомикробной активности изучаемых композитов, что обуславливает перспективность их дальнейшего изучения.

**ТРИТЕРПЕНОВЫЕ ГЛИКОЗИДЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ
НАНОРАЗМЕРНЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ ДЛЯ
КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ФАРМАКОНОВ**

Яковишин Л.А.¹, Гришковец В.И.², Белаш Д.Ю.¹, Яровой И.Р.¹, Корж Е.Н.¹

¹Севастопольский национальный технический университет,
г. Севастополь, Украина

99053, г. Севастополь, ул. Университетская, 33

тел. (0692) 435-106, e-mail: chemsevntu@rambler.ru

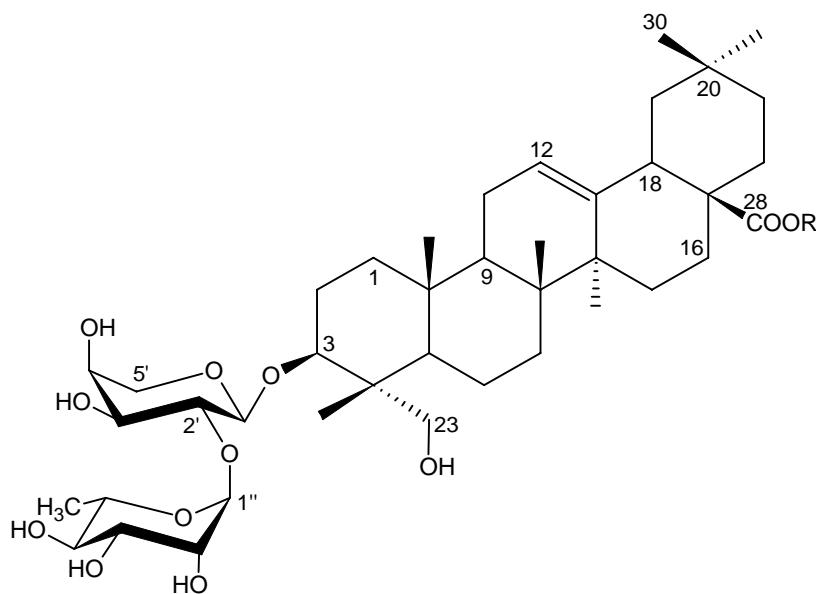
²Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского,
г. Симферополь, Украина

99007, г. Симферополь, пр-т Вернадского, 4

Молекулярные комплексы растительных сапонинов с биологически активными веществами являются перспективными низкодозными лекарственными препаратами [1]. Данное нанотехнологическое направление широко изучается для глицирризиновой кислоты (3-*O*- β -*D*-глюкуронопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- β -*D*-глюкуронопиранозида глицирретиновой кислоты), главного сапонины солодки голой *Glycyrrhiza glabra* L. [1–3]. Молекулярное нанокапсулирование с участием гликозидов позволяет не только защитить лекарственное вещество (фармакон) от преждевременного распада и обеспечить его транспорт к биомишени, снизить терапевтическую дозу и побочные эффекты, но и дает возможность расширить спектр биологической активности за счет самого гликозида-комплексанта.

Недавно в качестве перспективных комплексообразователей биологически активных молекул нами предложены преобладающие тритерпеновые гликозиды плющей α -хедерин (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозид хедерагенина, гликозид **1**) и хедерасапонин С (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозил-28-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-глюкопиранозид хедерагенина, гликозид **2**) [4]. Оба гликозида входят в состав препаратов на основе листьев *H.*

helix L., которые используются для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания, сопровождающихся кашлем [5].

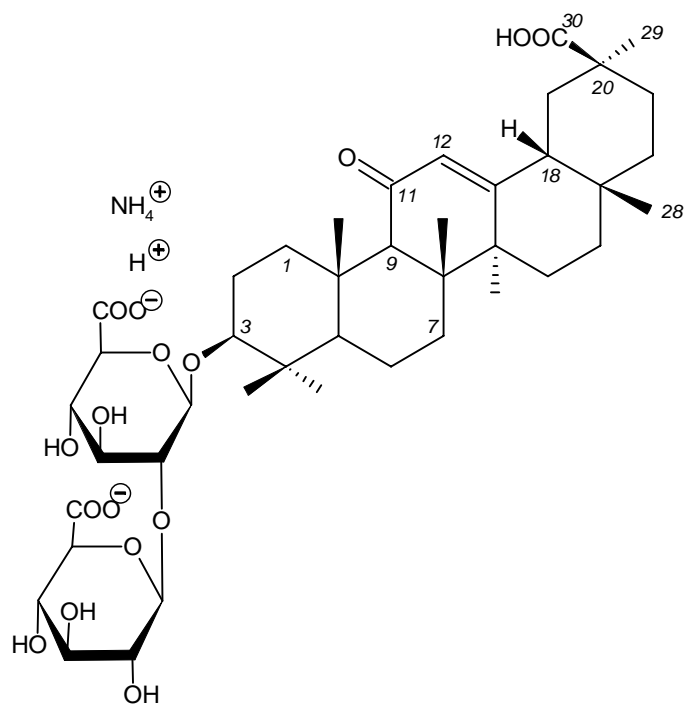


Гликозид **1**: R=H

гликозид **2**: R=←βGlc_p-(6←1)-βGlc_p-(4←1)-αRha_p

Получены молекулярные комплексы гликозидов **1** и **2** с аминокислотами, кофеином, левомецетином, парацетамолом, стрептоцидом, цитратом силденафила, азотистыми основаниями нуклеиновых кислот, β-циклодекстрином и другими веществами [4, 6–8]. Для исследования молекулярных комплексов использовали методы масс-, ИК- и УФ-спектроскопии.

Моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты (глицирам, **GC**) является противовоспалительным и антиаллергическим средством. Она усиливает действие противоопухолевых средств. Глицирризиновая кислота и **GC** обладают солюбилизующими свойствами для ряда лекарственных веществ [9]. Нами исследовано межмолекулярное взаимодействие **GC** с цитратом силденафила, β-циклодекстрином, холестерином и некоторыми другими веществами [10, 11].



Глицирам (GC)

Ранее установлено, что межмолекулярные взаимодействия происходят и между самими тритерпеновыми гликозидами, в результате чего изменяются их физико-химические свойства. При этом основное внимание было уделено рассмотрению их солюбилизационных свойств [9]. Для расширения сведений о молекулярных комплексах гликозидов друг с другом нами получены комплексы **1** со **2**, **1** с **GC**, **2** с **GC** и рассмотрены их токсические свойства. Комплексообразование исследовано методами ИК- и УФ-спектроскопии.

Литература

1. Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. На пути к низкодозным лекарствам // Вестник РАН. – 2007. – Т. 77, № 10. – С. 867–874.
2. Стоник В.А., Толстиков Г.А. Природные соединения и создание отечественных лекарственных препаратов // Вестник РАН. – 2008. – Т. 78, № 8. – С. 675–687.

3. Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П., Кондратенко Р.М., Толстикова Т.Г. Солодка: Биоразнообразие, химия, применение в медицине. – Новосибирск: Гео, 2007. – 311 с.
4. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Schroeder G., Borisenko N.I. Molecular complexation of ivy saponins with some drugs and biologically active substances // Functionalized molecules – synthesis, properties and application: Ed. V.I. Rybachenko. – Donetsk: Schidnyj vydavnyuczuj dim, 2010. – Chapter 4. – P. 85–103.
5. Зузук Б.М., Куцик Р.В., Зузук Л.И. Плющ вьющийся *Hedera helix* L. // Провизор. – 2003. – № 12. – С. 13–14.
6. Яковишин Л.А., Лекарь А.В., Ветрова Е.В., Борисенко Н.И., Гришковец В.И. Молекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов с *L*-гистидином и их биологическая активность // Biopolym. Cell. – 2011. – Т. 27, № 4. – С. 300–305.
7. Yakovishin L.A. Molecular complexation of the triterpene glycoside hederasaponin C and caffeine in aqueous solution // Chem. Nat. Comp. – 2010. – Vol. 46, No 5. – P. 746–749.
8. Lekar' A.V., Vetrova E.V., Borisenko N.I., Yakovishin L.A., Grishkovets V.I. Mass spectrometry of triterpene glycosides molecular complexation with purine bases of nucleic acids // Rus. J. Bioorgan. Chem. – 2011. – Vol. 37, No. 5. – P. 609–613.
9. Hostettmann K., Marston A. Saponins. – Cambridge: Cambridge University Press, 1995. – 548 p.
10. Яковишин Л.А., Белаш Д.Ю., Яровой И.Р., Гришковец В.И. Молекулярный комплекс моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (глицирама) с цитратом силденафила // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2011. – Т. 9, вип. 3 (35). – С. 60–63.
11. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Belash D.Yu., Yarovoy I.R., Korzh E.N., Kopytov Yu.P. Supramolecular complex of monoammonium glycyrrhizate (glycyrram) with β -cyclodextrin // Abstr. of sci. conf. «Biologically active substances: fundamental and applied problems». – Novy Svet (Ukraine). – 2011. – P. 226.

ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ НАНОТЕХНОЛОГІЙ У РОЗРОБЦІ СУЧАСНИХ ПРОТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ

Ярних Т.Г., Гаркавцева О.А., Мельник Г.М.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4, кафедра технології ліків

тел./факс (0572) 67-91-84, e-mail: tl@ukrfa.kharkov.ua

У ХХІ сторіччі інфекційні та вірусні захворювання залишаються досить актуальною проблемою у всіх країнах світу. За даними ВООЗ майже 50 % випадків смерті дітей віком до 5 років у світі спричинені різними інфекційними захворюваннями, такими як патології органів дихання, гострі кишкові інфекції, кір, малярія, СНІД тощо [1].

В Україні щороку на інфекційні та вірусні хвороби хворіють більше мільйона осіб, без урахування хворих на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції. Хоча й захворюваність населення на вказані хвороби за останні роки знизилася у 1,5 рази, проте ще залишається на досить високому рівні у порівнянні з провідними країнами Європи.

Так, у різних регіонах нашої країни відзначаються значні спалахи таких інфекцій, як дифтерія, холера, черевний тиф, шигельоз, сальмонельоз, вірусний гепатит А та кір [2].

Загрозливою є ситуація щодо ВІЛ-інфекції. За останні 10 років рівень хворих на СНІД значно виріс, число ВІЛ-інфікованих збільшилось більше ніж у 6 разів. За прогнозом експертів ВООЗ і ООН, в Україні у 2012 році кількість ВІЛ-інфікованих може становити понад 1,5 мільйона осіб [2,4]. Відповідно смертність внаслідок епідемії СНІДу може досягти 12-13 тис. осіб на рік.

Вражають своєю поширеністю й вірусні гепатити. Так, за даними офіційної статистики, в Україні серед дітей, хворих на вірусні гепатити, у 96,3 % діагностовано вірусний гепатит А, у 2,7 % – В і близько 1 % – С. Серед дорослого населення вірусний гепатит А зафіксовано у 43,7 %, В – у 44,3 %, С – у 10,1 %.

Загальна інфікованість вірусами гепатитів у хворих онкогематологічного профілю в Україні сьогодні сягає 75 % [1,2].

Щорічно в Україні від інфекційних захворювань гине майже 20 тис. осіб. У 2011 році, за даними офіційної статистики, з цієї причини в Україні померло близько 13 тис. людей працездатного віку, з урахуванням смертності від туберкульозу та СНІДу. Питома вага померлих від туберкульозу склала 68,9 %, ВІЛ-інфекції – 21 %.

Від інфекційних захворювань в Україні кожного року гине 400 – 600 дітей. Структура причин смерті дітей внаслідок вказаної патології відрізняється від такої у дорослих. У 2011 році від менінгококової інфекції померли 19,2 % дітей, грипу та ГРВІ – 15,5 %, СНІДу – 11,8 %, туберкульозу – 0,9 % [4].

Таким чином, враховуючи високу поширеність інфекційних і вірусних захворювань серед дитячого та дорослого населення України, необхідним є пошук нових сучасних лікарських препаратів для їх профілактики та лікування.

На сьогоднішній день одним із перспективних напрямків у створенні нових лікарських препаратів протівірусної дії є нанотехнології. Термінологічно «нанотехнології» визначаються як дослідження та технологічні розробки на атомному, молекулярному та макромолекулярному рівні, результатом яких є контрольоване створення та використання структур і систем з розмірами часток від 1 до 100 нм (10^{-9} м). При цьому наночастки набувають нових властивостей та функцій, що відрізняють їх від вихідних матеріалів [3,5].

Існуючі на сьогодні та використовувані на практиці розробки нанофармації та наномедицини включають: нанодіагностичні системи візуалізації та моніторингу, системи доставки ліків, а також нанопрепарати. Програми нанодіагностики спрямовані на діагностування ранніх стадій онкозахворювань, інфекційних та вірусних хвороб [6].

У фармакології наноматеріали можливо використовувати у декількох напрямках: цільова доставка ліків до певних органів та клітин-мішеней; пролонгування дії лікарських речовин; покращення фармакологічних властивостей відомих препаратів та створення нових (зниження ефективної дози та системної

токсичності); застосування наночасток безпосередньо в якості ліків; створення синтетичних саморозмножуючихся геномів.

Особливе значення на сьогодні має розвиток систем доставки ліків на основі наноносіїв, особливо для лікарських препаратів, спрямованих на лікування онкозахворювань, цукрового діабету, хвороби Альцгеймера та Паркінсона, захворювань серцево-судинної системи, а також для протимікробних і противірусних засобів.

Так, використання наночасток при створенні противірусних препаратів дозволяє підвищити їх ефективність, знизити токсичність, контролювати розподілення в організмі, покращити проникнення до клітин, потенціювати всмоктування через слизові оболонки, захистити від деградації тощо [5,7].

Таким чином, використання нанотехнологій при розробці лікарських засобів противірусної дії є досить перспективним напрямком сучасної фармації, зважаючи на великі можливості з оптимізації властивостей ліків завдяки використанню наночасток.

Список використаної літератури

1. Арчаков А.И. // Наука - здоровью человека: Материалы совместного общего собрания РАН, РАМН. - М.: Наука, 2005. - С. 69-75.
2. Исаков В.А., Исаков Д.В. Современные средства и перспективы терапии вирусных инфекций / В.А. Исаков, Д.В. Исаков // TERRA MEDICA NOVA. - 2001. - № 2 (22). - С. 6-9.
3. Козырев С.В., Якуцени П.П. // Российские нанотехнологии. - 2008. - Т. 3, № 3-4.
4. Терапия вирусных инфекций / Е.С. Белозеров, Ю.И. Буланьков. - Элиста: ЗАО НПП «Джангар», 2007. - 104 с.
5. Allen T. M., Cullis P. R. Drug // Science. - 2004. - Vol. 303. - P. 1818-1822.
6. De Jong W.H., Borm P.J. // International J. Nanomed. - 2008. - Vol. 3, № 2. - P. 133-149.
7. Rabinow B.E. // Nat. Rev. Drug. Discov. - 2004. - № 3. - P. 785-796.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В ПРОЦЕССЕ ЭКСТРАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Ярных Т.Г., Хохленкова Н.В., Буряк М.В.

Кафедра технологии лекарств

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

61168, г. Харьков, ул. Блюхера, 4, каф. технологии лекарств

тел. (057) 67-91-84, tl@ukrfa.kharkov.ua

Стратегической задачей современной фармакологии и фармации является интеграция знаний и лучших достижений в области нанотехнологий с целью поиска, анализа, разработки перспективных молекул для лечения наследственных, мультифакториальных и инфекционных заболеваний человека, а также для разработки новых форм доставки молекул к месту их действия в организме человека.

Поэтому основной задачей, которая ставится перед учеными, на сегодняшний день, является переход от микротехнологий к нанотехнологиям в частности внедрение разработок нанотехнологий в фармацевтическую науку [1, 6].

В настоящее время, как в украинской, так и в мировой медицинской практике все чаще применяются препараты, на основе лекарственного растительного сырья. Несомненным преимуществом этой группы препаратов является сродство действующих веществ к организму человека, а также мягкое фармакологическое действие.

В последнее время внимание исследователей привлекает возможность использования наночастиц и наноструктур для решения задач фармацевтической технологии, в том числе для выделения биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья.

Обзор рынка фитопрепаратов показал, что основу многих препаратов составляют экстракты из лекарственного растительного сырья[4]. Поэтому, разработка получения экстрактов из лекарственного растительного сырья является

актуальной проблемой современной фармации. Динамика и выход биологически активных веществ в процессе экстрагирования растительного сырья зависят от метода экстракции, технологических свойств экстрагируемого сырья, оборудования и др.

Образование в экстракционных системах дисперсных структур влияет на коэффициенты распределения и разделения веществ, скорость экстракции и скорость разделения фаз, дает возможность разрабатывать новые экстракционные технологии с участием наночастиц и наноструктур [5].

Основываясь на вышеизложенном особого внимания заслуживает создание нано- и ультрадисперсных технологий переработки природного сырья с целью получения суспензий (высококонцентрированных, разбавленных) и зольей, состоящих из водных коллоидов и водорастворимых биологически активных веществ. Данная технология позволит максимально разрушить клеточную оболочку и приводит к образованию водных коллоидов с субмикронными размерами и водорастворимых биологически активных веществ с наноразмерами. Таким методом была проведена экстракция липидов из природного сырья путем образования гидрозольей с наночастицами активных компонентов, что позволило улучшить и оптимизировать процесс экстракции [3].

Еще одним перспективным направлением в области создания нанолечекарств является использование метода экстракции лекарственных веществ из растений в среде субкритической воды. В частности проводятся работы по экстракции гимнемовых сапонинов для создания препарата с оптимизированными противодиабетическими свойствами [2].

Для экстракции растительного сырья проводятся экспериментальные исследования о возможности использования прямых и обратных мицеллярных систем; прямых, обратных и бинепрерывных микроэмульсий; жидких мембран с нанодисперсией; жидких кристаллов и пленок Ленгмюра-Блоджетт [1, 2, 3, 5].

На сегодняшний день известно, что многие из используемых экстрагентов являются поверхностно-активными веществами и способны самопроиз-

вольно или в присутствии других веществ ассоциировать с образованием жидких наноструктурированных сред [1].

Подводя итоги, можно отметить, что на сегодняшний день получение экстракционных препаратов из лекарственного растительного сырья с использованием нанотехнологий является современной и актуальной задачей в области фармацевтической технологии. Существенные преимущества фитоэкстрактов делают необходимым углубление научных исследований в области их разработки и стандартизации с целью увеличения ассортимента на рынке фармацевтических фитопрепаратов.

Список использованной литературы

- 1 Козырев С.В., Якуцени П.П. // Российские нанотехнологии. - 2008. - Т. 3, № 3-4.
- 2 Тихомирова К.С., Борисенко Р.Н., Ветрова Е.В., и др. // Сверхкритические флюиды: теория и практика. - 2008. - Т.3, №3. - С. 1-4.
- 3 Тюнина М.А., Рыжова Г.Л., Дычко К.А. Нано- и субмолекулярные технологии экстракции липидов из сапропелей // Материалы IV Международной конференция «ЭОС–2010» ГОУВПО «Воронежская государственная технологическая академия». г. Воронеж. - 2010. - С.70.
- 4 Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г. // Фармацевтический часопис. – 2008. - №1(5). – С. 12-15.
- 5 Munroe, J. Brian., A coalition to drive personalized medicine forward // Personalized Medicine. - 2004. - Vol. 1. - № 1. - P. 9–13.
- 6 Shvedova, A., Kisin, E., Murray, A., Gandelsman, V., Maynard, A., Baron, P., Castranova, V., Exposure to carbon nanotube material: Assessment of the biological effects of nanotube materials using human keratinocyte cells // J. Toxicol. Environ. Health. - 2003. – V.66. - № 20. – P. 1909-1926.

SYNTHESIS OF POLYMER-COATED MAGHEMITE NANOPARTICLES FOR ENZYMES IMMOBILIZATION

Skorokhoda T.V., Ogurok V.M., Zaichenko O.S., Novikov V.P.

Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine

79013, Lviv, Stepan Bandera St., 12

e-mail: tv.skorokhoda@gmail.com

To treat some forms of cancer (melanoma, hepatocarcinomas) perspective is the use of specific enzymes that break down arginine – half-commutable amino acid, which require a large number of cells that actively proliferate [1, 2]. To control such treatment, permanent control of arginine content in the blood is necessary using highly selective and rapid methods. The most promising for this purpose can be enzymatic and bio-sensing approaches. Since the main contribution to the cost of enzyme sets is the price of enzymes, such analysis is an expensive option, and there is a need to reduce the price. Among the possible solutions to this problem is to covalently bind enzymes with micro-or nanoparticles that can be removed from the sphere of reaction by centrifugation or sedimentation in a strong magnetic field (in the case of ferromagnetic particles).

The purpose of our research was the synthesis of modified maghemite nanoparticles able to bind arginase due to the presence of functional groups on the particles surface. For this, maghemite particles were covered with peroxide-containing oligomer, then accrete the required shell by polymerization initiated from the surface of particles and enzyme immobilization was carried out.

Successful proceeding of arginase binding to maghemite nanoparticles was confirmed at the Department of Analytical Biotechnology, Institute of Cell Biology, NAS of Ukraine.

1. *Immunohistochemical study of arginase in cancer of the stomach* / C.-W. Wu, H.-L. Kao, W.-Y. Lui [et al.] // *Virchows Archiv.* – 1996. – Vol. 428. – № 6. – P. 325–331.

2. *Cavdar Z. Arginase in patients with breast cancer* / Z. Cavdar, B. Onvural, G. Guner // *Clinica Chimica Acta.* – 2003. – Vol. 338, Iss. 1-2. – P. 171–172.

