

# Эволюция наноматериалов, наночастиц, наноструктур и проблемы здоровья

**Здоровье является, пожалуй, самой большой ценностью для любого человека, и с возрастом он ощущает этот факт в значительно большей степени, чем в молодости. Увеличение продолжительности и улучшение качества жизни теперь, как, быть может, никогда прежде, стали приоритетом, тесно связанным с развитием здравоохранения и медицины.**

Сравнительно недавно исследователи пришли к выводу, что проблемы здоровья человека обусловлены также процессами, происходящими во всех живых и неживых системах на наноуровне их структуры. Такой наноуровень (интервал от 1 до 100 нм) существует в любом веществе и материале, хотя далеко не всегда он определяет функциональные параметры системы и ее поведение.

29 декабря 1959г. Нобелевский лауреат Р. Фейнман прочитал в Калифорнийском технологическом университете свою знаменитую рождественскую лекцию «Там, внизу, много места», в которой впервые выделил возможность создания наноматериалов, используя два принципиально разных подхода «снизу-вверх» и «сверху-вниз».

Интерес к наноматериалам сейчас исключительно велик, и это не случайно, если учесть, что широкое использование наноматериалов в перспективе способно обеспечить грандиозную по размерам экономию энергии, сырья и регенерацию комфортной для человека окружающей среды, не говоря уже о фантастических возможностях, связанных с развитием наномедицины и нанофармакологии.

Согласно представлениям Национального института здоровья (США) наномедицина означает применение макромолекул и наночастиц для диа-



**Третьяков Ю.Д.,** академик РАН, первый президент Нанотехнологического общества России, декан факультета наук о материалах МГУ имени М.В. Ломоносова, д.х.н.

гностики и лечения болезней, а также восстановления поврежденных тканей. На рис. 1 показана шкала размеров, характеризующих различные биологические объекты. Интерес к применению наночастиц и наноструктур в биологии и медицине обусловлен различными причинами. Во-первых, их малые размеры позволяют беспрепятственно перемещаться внутри живых организмов даже по самым тонким капиллярам и проникать в клетки

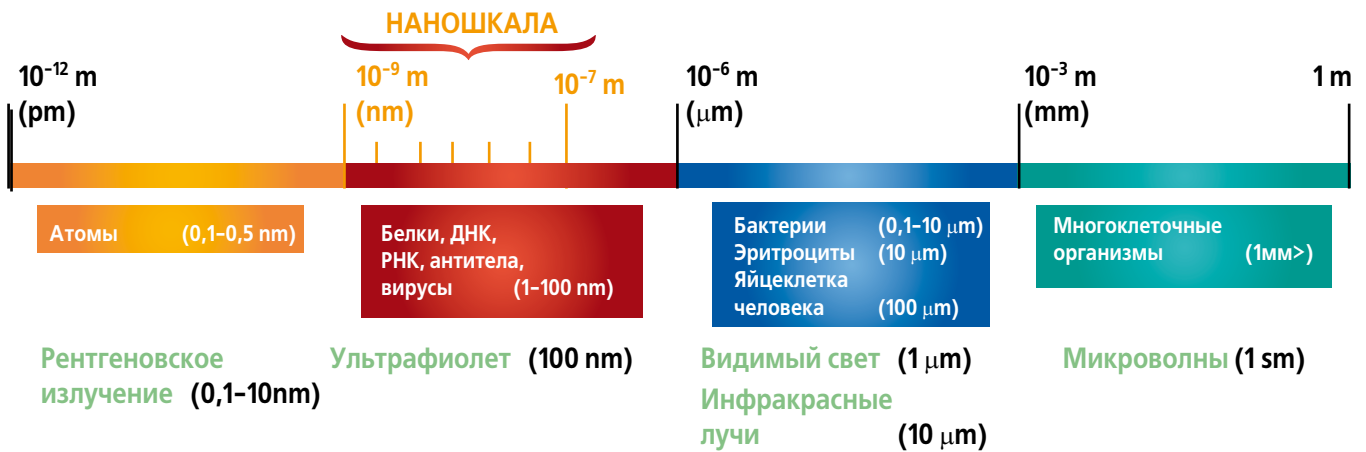
путем эндоцитоза, т.е. поглощения веществ клетками. Основные механизмы эндоцитоза показаны на рис. 2.

Во-вторых, развитая поверхность дает возможность иммобилизовать молекулы различных лекарственных веществ, создавая своеобразные наноконструкции «наночастица/биологически активная оболочка».

Это необходимо для того, чтобы иммунная система клеток или организма в целом могла распознать чужеродные тела и уничтожить их. Кроме того, такие композиции способны направленно концентрироваться в требуемом месте организма, повышая локальную дозу препарата в тысячи раз, или могут обладать селективностью воздействия на тот или иной тип клеток. Поэтому создание лекарственных средств нового поколения опирается на специфические системы доставки, обеспечивающие направленное поступление лекарственных веществ исключительно в определенные органы.

Современные бионанотехнологии сочетают в себе как биологические, так и нанотехнологические подходы к созданию новых систем, то есть объединяют биологию, химию, физику и материаловедение. Фактически бионанотехнологии означают попытку совместить биологические молекулы, системы живой клетки и созданные человеком наноструктуры - т.е. живое с неживым. Уникальность природных объектов всегда вдохновляла человека, ставя перед ним задачу научиться повторять совершенство биологических структур и механизма в искусственно создаваемых системах. Вот и сейчас популярность биологических подходов в нанотехнологиях вызвана стремлением осуществлять сборку сложных наноструктур из более простых блоков, доставку и разделение наночастиц и компонентов

Рис.1.



смесей – все то, что уже миллионы лет реализуется в природных системах.

Наноматериалы необычайно широко распространены в живой природе. Именно наноструктуры составляют основу биологических конструкций и защитных покровов. Вследствие уникальной организации они демонстрируют необычные механические свойства, намного превосходя искусственно созданные конструкционные материалы аналогичного химического состава (например, паутина, раковины моллюсков, жемчуг, костная ткань, древесина). Стремление научиться синтезировать аналогичные материалы в лабораторных условиях, воссоздав биохимический путь живой системы, привело к появлению нового применительно к нанотехнологии направления - биомиметики.

Отметим, что нанотехнологии позволяют решать самые разнообразные задачи, связанные со здоровьем человека, включая:

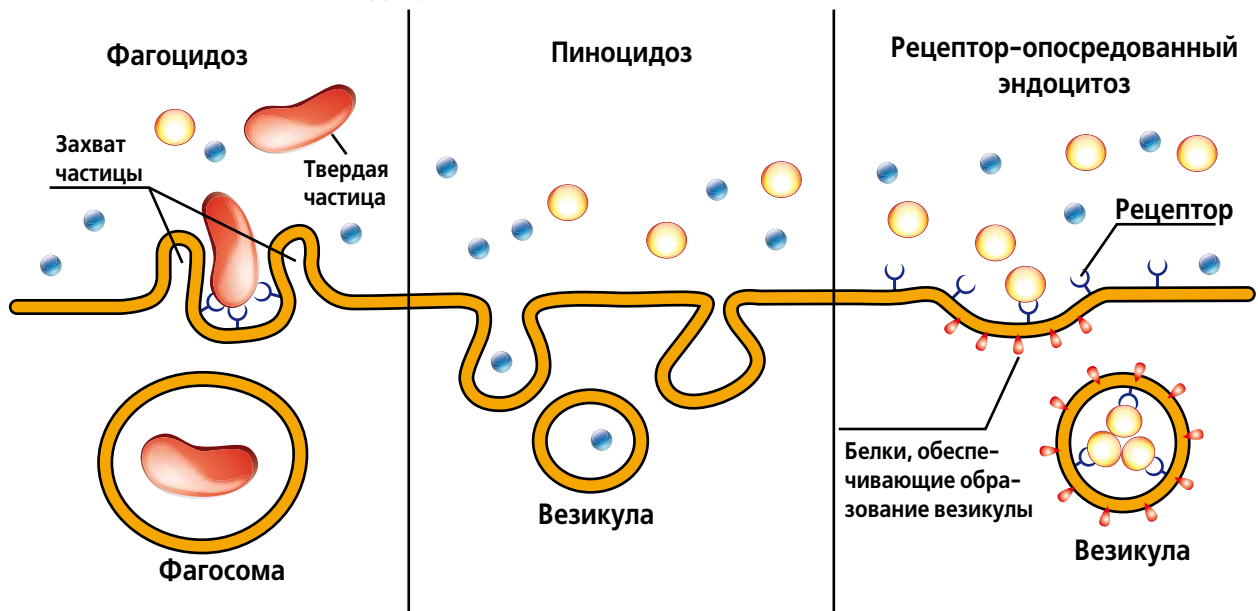
- хранение и извлечение генетической информации;
- диагностику болезней;
- определение восприимчивости организма к некоторым болезням, например, к болезни Альцгеймера;
- точечный подбор лекарств, обусловленный хромосомными различиями;
- подбор лекарственных препаратов, нацеленных на отдельные клетки, в том числе путем создания антител.

Исключительно важную роль в эволюции физико-химических и биологических систем играют процессы самосборки или самоорганизации, в результате которых составные части системы, будь то атомы, ионы, молекулы, коллоидные или макроскопические частицы, самопроизвольно (без вмешательства человека) организуются в упорядоченные (как правило, функциональные) структуры. Самосборка, в частности, находится в центре супрамолекулярной химии, где инструкции по сборке больших объектов

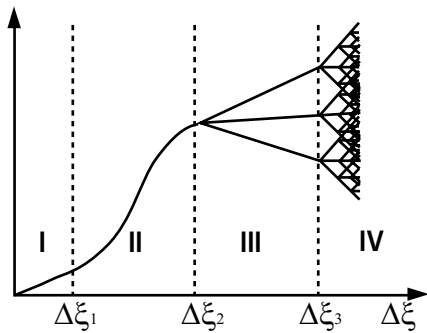
«закодированы» в структурных особенностях отдельных молекул.

Эволюцию физико-химических систем с образованием упорядоченных структур можно представить в виде диаграммы (рис.3), отражающей зависимость величины обобщенного потока (потока энергии, вещества, информации) от движущей силы процесса. В качестве последней может выступать градиент температуры, давления, химического потенциала, равно как и градиентные магнитные, электрические или оптические воздействия. Значение  $\xi = 0$  соответствует равновесному состоянию системы (см. рис. 3). Когда отклонение от равновесия невелико (область I), зависимость потока от движущей силы линейно, поведение системы строго дифференцировано и может описываться соотношением взаимности Онзагера. В области II зависимость потока от движущей силы становится нелинейной, а переход в

Рис.2. Основные механизмы эндоцитоза



**Рис.3. Зависимость величин обобщенного потока от движущей силы процесса**



область III происходит при некоторой критической величине  $\xi_2$ , связанной с возникновением бифуркации, то есть вместо одного стабильного пути развития системы появляется несколько возможных направлений эволюции, причем выбор одного из них осуществляется за счет случайных флуктуаций. Переход в область IV означает появление так называемого детерминистского хаоса, принципиально отличающегося от стохастического хаоса, характеризующего систему в состоянии равновесия. Диаграмма позволяет выделить принципиально разные виды самоорганизации – равновесную (консервативную) и динамическую (диссипативную). В первом случае самопроизвольность процесса в соответствии со вторым началом термодинамики определяется стремлением системы к минимуму энергии Гиббса ( $G < 0$ ).

Диссипативная самоорганизация возможна только в открытых системах, если производство энтропии внутри нее превосходит отрицательный поток энтропии (неэнтропию) во внешнюю среду (рис. 4).

Промежуточное положение занимают процессы так называемой темплатной самосборки, обеспечивающие удивительное морфологическое многообразие нанопродуктов.

Динамическая самоорганизация, реализуемая в сильно неравновесных условиях, предоставляет почти безграничные возможности для создания новых наноструктур. Однако надо учитывать, что эти структуры, как и живые организмы, будут существовать устойчиво до тех пор, пока они подпитываются постоянно веществом и энергией. Примером могут служить знаменитая реакция Белоусова–Жаботинского, автоколебательные процессы или ячейки Бенара.

Можно утверждать, что неравновесность – это будущее самосборки, особенно если мы научимся использовать ее так же искусно, как это делают живые системы. Промежуточным этапом на пути к этому служат процессы биоминерализации, впервые изученные П. Хартингом в 1873 г. Именно он обнаружил, что в формировании биоминералов исключительно важную роль играют органические компоненты, и это аналогично тому, что происходит в организме человека и животных при формировании костной ткани.

В динамической самосборке наночастицы обладают несомненным преимуществом, поскольку для них температурные флуктуации могут играть роль сил «отталкивания». Остается только сконструировать динамическую силу притяжения, что достигается, в частности, поверхностной модификацией наночастиц молекулами, свойства которых (например, заряд или дипольный момент) могут переключаться «по требованию» с помощью внешнего воздействия.

В биологии режим неравновесной доставки энергии тоже важен (фотосинтез), но он не преобладающий. Большую часть времени биологические системы сохраняют неравновесное состояние, используя сложные биохимические сети. Такое состояние может быть достигнуто путем объединения химических процессов с диффузионными. Реакционно-диффузионные системы по сути неравновесны и могут задавать химические градиенты, которые обеспечивают изменяющиеся во времени потоки веществ, необходимые для сохранения динамической самосборки.

Важно отметить, что в отличие от ограниченного числа «динамических взаимодействий» биохимические сети практически не ограничены по структуре, типу участвующих в процессе веществ и обратимых автокаталитических связей, иными словами, неравновесные реакционные сети способны обеспечить гибкий контроль над динамической самосборкой. Есть надежда, что, используя относительно простые реакционные цепи и явления самосборки, мы сможем постепенно развить эти системы и сконструировать неравновесные динамические самоорганизованные состояния, которые по сложности не уступят биологическим системам.

Но всегда ли в попытке создания новых материалов нам следует учиться у живых систем? Не стоит забывать, что человек и сам является продуктом биологической эволюции, причем по видимому, наивысшим, и это позволяет ему создавать материалы и системы, которые не имеют природных аналогов.

Возвращаясь к проблеме создания наноматериалов, наночастиц и наноструктур, предназначенных для медицины, целесообразно обратиться к рис. 5. Рассмотрим последовательно различные типы нанопродуктов, на-

**Рис.4. Различные виды самоорганизации в физико-химических системах**

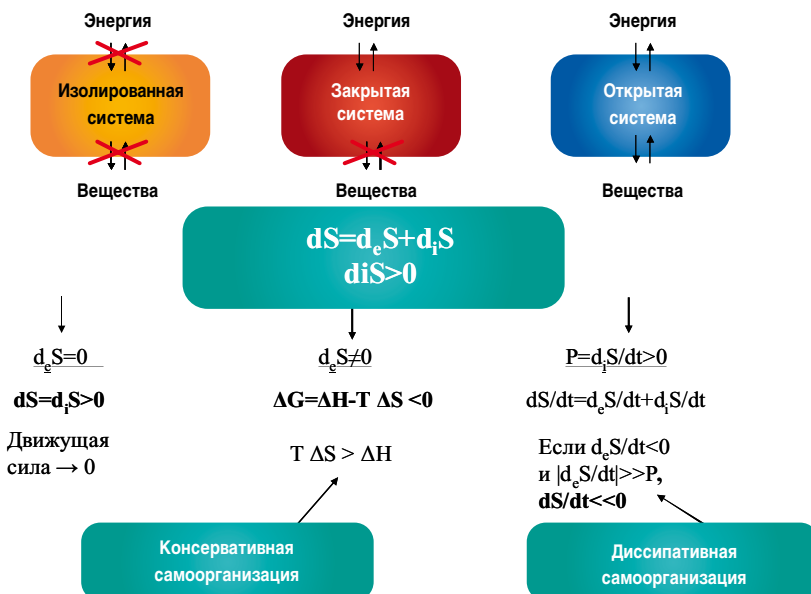


Рис.5.



чиная с тех, которые используются в так называемой фотодинамической терапии (ФДТ) рака. Известно, что по степени распространения он занимает второе место после сердечно-сосудистых заболеваний и уносит из жизни ежегодно несколько млн. человек. ФДТ (рис. 6) - это минимально инвазивная процедура, которая разрушает раковые клетки в присутствии кислорода, когда светом облучают фотосенсибилизаторы (ФС), генерируя высоко реакционный синглетный кислород. ФДТ имеет несомненные преимущества перед традиционной терапией рака (хирургия, химиотерапия), т.к. позволяет обрабатывать пациентов повторными дозами ФС и обеспечивает возможность селективного разрушения опухолевых клеток, устраняя побочные эффекты.

За последнее десятилетие клинические применения ФДТ существенно возросли, включив онкологические поражения кожи, легких, головы, мозга, простаты и других органов. ФС характеризуются низкой токсичностью, они позволяют селективно разрушать раковые клетки и могут использоваться самостоятельно или в комбинации с другими терапевтическими воздействиями такими как хирургия, химиотерапия, радио- или иммунотерапия.

Для генерирования синглетного кислорода в ФДТ необходимо три элемента: ФС, свет и кислород. ФС в основном состоянии (порфириин, хлорин или фталоцианин) подвергают воздействию света со специфической длиной волны, он поглощает фотон и переходит в возбужденное синглетное состояние. Энергия последнего мо-

жет диссипировать за счет термического распада или фосфоресценции. Разрушение раковых клеток происходит в результате взаимодействия синглетного кислорода с компонентами раковых клеток – липидами, нуклеиновыми кислотами и др..

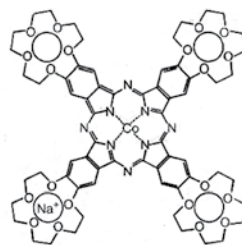
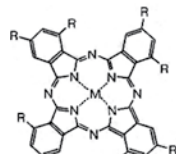
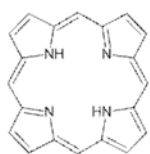
Синглетный кислород, генерируемый фотосенсибилизатором, активированном в больных клетках, мало действует на здоровые, поскольку имеет ограниченную диффузионную подвижность в последних. Выбор ФС определяется многими факторами, включая их гидрофобность, квантовый выход синглетного кислорода и токсичность.

Следующей разновидностью нанопродуктов, привлекающих внимание медиков, являются магнитные наночастицы, которыми можно управлять с помощью внешнего магнитного поля. Природа давно создала прообраз хиральных магнитных наноструктур, способных «чувствовать» магнитное поле Земли и служащих своеобразным компасом для магнитотактических бактерий. Эти бактерии способны синтезировать внутри себя ферритмагнитные нанокристаллы – магнетосомы, состоящие из магнетита  $Fe_3O_4$  или грейгита  $Fe_3S_4$  (с примесью меди). Бактериям удается контролировать размеры, морфологию и ориентацию магнетосом, и в этом смысле они подобны системе, способной к направленному транспорту лекарственных препаратов в пораженный болезнью орган. Магнетит в наноструктурированном состоянии совершенно безопасен для человека и животных, и единственной пока нерешенной проблемой является стабилизация магнитных наночастиц с помощью поверхностно-активных веществ для предотвращения образования тромбов.

Другое направление использования магнитных наночастиц связано с использованием т.н. феррожидкости, представляющей собой коллоид-

Рис.6. Фотодинамическая терапия ФДТ

Введение фотосенсибилизатора (ФС)  
(порфириин, хлорин, фталоцианин)



Селективное накопление на опухолевых клетках

Свет

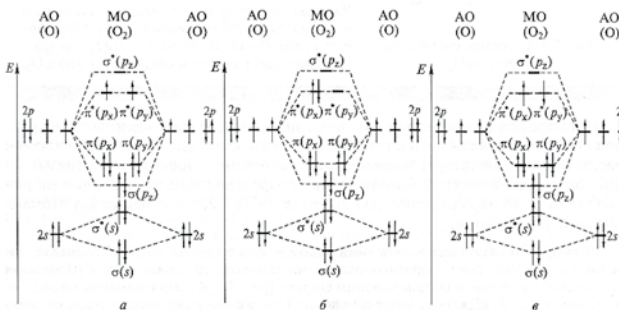
Возбужденные молекулы

+

триpletный  $O_2$

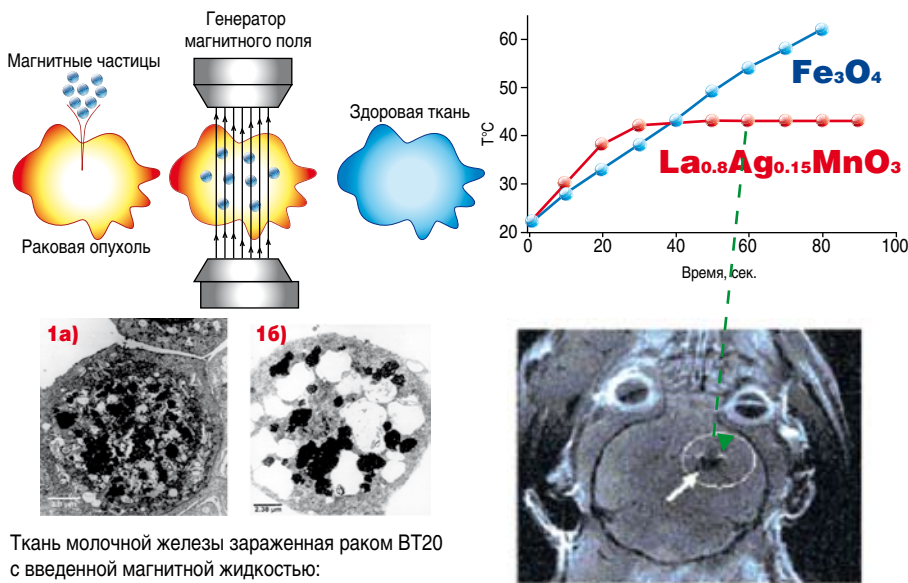
синглетный  $O_2$

(разрушает опухолевые клетки)



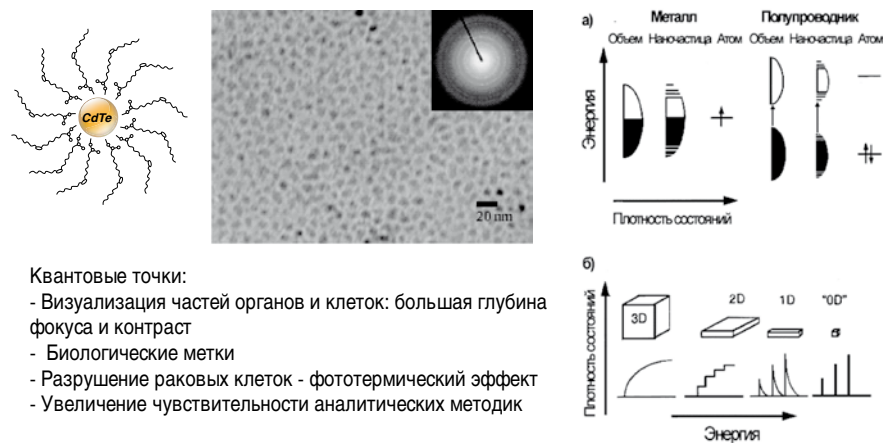


## Рис.7. Фотодинамическая терапия ФДТ Гипертермия



Ткань молочной железы зараженная раком ВТ20 с введенной магнитной жидкостью:  
**1а)** до проведения;  
**1б)** после гипертермии при 43°C в течение 60 мин. (выживаемость раковых клеток 10%)

## Рис.8.



Квантовые точки:  
 - Визуализация частей органов и клеток: большая глубина фокуса и контраст  
 - Биологические метки  
 - Разрушение раковых клеток - фототермический эффект  
 - Увеличение чувствительности аналитических методик

ный раствор феррочастиц. Эта жидкость вводится в организм человека и с помощью магнитного поля концентрируется в районе раковой опухоли (рис.7). Затем опухоль подвергается действию переменного магнитного поля, в результате чего она нагревается до температуры, превышающей предельную температуру жизнедеятельности раковых клеток. Стремление локализовать процесс нагрева привело к созданию наноструктур, испытывающих фазовый переход при температуре 42 – 43° С, (наночастицы манганита лантала, допированного серебром  $\text{La}_{0.8}\text{Ag}_{0.15}\text{MnO}_3$ ). Недавно исследователи показали, что магнитные наночастицы способны обнаруживать метастазы в лимфатических узлах даже в том случае, когда они не

могут быть определены любыми другими методами.

Полупроводниковые наночастицы, способные захватывать фотоны и локализовать экситоны в малом объеме, называют квантовыми точками (рис.8). Путем изменения размера и формы квантовой точки можно управлять ее энергетическими уровнями, что в свою очередь влияет на длину испускаемого света, т.е. на «цвет» излучения. Предельные размеры квантовых точек зависят от их химического состава, например для системы  $\text{InAs} - \text{AlGaAs}$  минимальный размер квантовых точек составляет 4 нм, а максимальный – не превышает 30 нм. Важное применение квантовых точек связано с их использованием в качестве флуоресцентных биологических маркеров

для обнаружения и последующей обработки раковых опухолей. Регулируя размер квантовых точек, а тем самым и длину волны их излучения, медики способны обеспечить проникновение последнего на вполне определенную глубину живой ткани. На рис. 9 представлена схема биофункционализированной квантовой точки, внутренний слой которой защищает ее от окисления и обеспечивает низкую цитотоксичность, а внешний – обеспечивает стабильность суспензии и ее биосовместимость. Имобилизованные лиганды управляют специфическим связыванием с биомолекулами.

Современная медицина практически немыслима без применения искусственных имплантатов - биоматериалов, заменяющих поврежденные ткани и органы (рис.10). Проблема создания материалов для тканевой инженерии становится особенно актуальной, учитывая стремительное старение населения мира, а большинство проблем со здоровьем проявляется у человека на рубеже 60-летнего возраста. Сегодня объемы требуемых биоматериалов оцениваются на уровне десятков тонн, среди которых заметную долю составляют имплантаты для восстановления дефектов костной ткани.

Следует отметить, что требования, предъявляемые к костным имплантатам, весьма сложны и противоречивы: материал должен обладать высокой прочностью (не менее 100 МПа на сжатие), малыми модулями Юнга (на уровне 1 - 20 ГПа), системой сквозных пор размером 150-200 мкм (для обеспечения прорастания костной ткани и быстрой резорбции), он должен быть биохимически и механически совместимым с тканями организма, а в идеале должен стимулировать процессы естественного восстановления кости - остеосинтеза - с быстрой биодеградацией материала и заменой его растущей костной тканью.

Есть все основания полагать, что химическое и морфологическое соответствие материала и костного минерала является одним из основных принципов, лежащих в основе конструирования новых материалов биомедицинского назначения. С этой точки зрения идеальным является материал, химический состав и гранулометрия которого подобны костному биоминералу – нестехиометрическому гидроксилплати-

ту  $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$  ( $0 < x < 1$ ) с кристаллами в форме пластин размером  $40 \times 20 \times 5$  нм и осью с нанокристалла, лежащей в плоскости частицы. К сожалению, точное воспроизведение морфологии костной ткани *in vitro* (и, следовательно, достижение столь же высоких механических свойств) в настоящее время не представляется возможным, а основное внимание исследователей в настоящее время сосредоточено на направленном синтезе искусственных биоматериалов с заданной биоактивностью.

В ортопедии традиционно используется высокотемпературная кальций-фосфорная керамика на основе гидроксилapatита  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  (ГАП) и трикальциевого фосфата  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  (размер кристаллитов более 5 мкм), химически подобная минеральной составляющей кости, но крайне медленно резорбируемая в организме.

Низкотемпературная «керамика» - цементы - обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционной керамикой. В цементных системах формируется легкорезорбируемый нанокристаллический апатит (размер частиц 10-50 нм), цементную массу легко адаптировать к костным дефектам сложной формы. Кальцийфосфатные цементы биоактивны и остеоиндуктивны (способствуют активному росту новой костной ткани в приконтактной области). Однако фосфаты кальция в форме цемента являются непрочными материалами, и их прочность на изгиб (1-5 МПа) заметно уступает прочности на сжатие (1-30 МПа). К тому же типичные размеры пор кальцийфосфатных цемента составляют ~ 1 мкм (пористость 30-60%), что не позволяет костной ткани эффективно прорасти внутрь материала.

Материалы нового поколения - аналоги костной ткани, представляют собой нанокompозиты типа «ГАП - полимер». Состав и механические свойства таких имплантатов в большей степени приближены к костной ткани. Одним из первых был представлен на рынке биоматериалов композит ГАП/полиэтилен. Этот материал по трещиностойкости (сопротивлению распространению трещины) не уступает кости (при содержании ГАП - 50%) и имеет близкие к ней значения модуля Юнга 1-8 ГПа. Недостатком такого композита является его малая биодеградируемость, а присутствие поли-

этилена ухудшает сращивание с костью.

В качестве биосовместимых полимеров наиболее часто используют природные и близкие к ним продукты - коллаген (и его частично денатурированную форму - желатин), хитозан, полилактиды и полигликолиды. Период упорядочения коллагеновых фибрилл определяет размер растущих в зазорах кристаллитов. Используя коллаген, можно создавать материалы с контролируемой резорбируемостью. Кроме того, коллаген может выступать в качестве носителя лекарственных средств пролонгированного действия.

Композиты ГАП/коллаген по химическому составу соответствуют реальной кости, хотя и не обладают соответствующей структурной организацией. Подобные материалы очень эффективны при лечении дефектов малого размера. Наиболее часто композиты получают простым смешиванием порошка гидроксилapatита с раствором коллагена. Прочность на сжатие таких композитов невелика и составляет менее 10 МПа, модуль Юнга 2 ГПа сопоставим с таковым для кортикальной кости, что практически удовлетворяет требованиям к резорбируемым имплантатам. Биомиметический подход к получению композитов ГАП/коллаген основан на осаждении нанокристаллов ГАП из растворов SBF (simulated body fluids) на волокна коллагена, повторяющих минеральный состав плазмы крови. Биомиметически полученные композиты ГАП/коллаген демонстрируют более высокие значения механической прочности, что связано с высокой степенью взаимной интеграции компонентов такого материала.

К сожалению, на данный момент точное воссоздание структуры костной ткани искусственным образом невозможно даже с использовани-

ем новейших методов биомиметики и бионанотехнологии. Однако научное и технологическое развитие данной отрасли дает основания надеяться на скорое создание биорезорбируемых нанокompозитов - заменителей костной ткани, полностью удовлетворяющих запросам современной медицины.

В последние годы был создан новый класс коллоидных наночастиц - частицы-янусы (Janus particles). Они получили название по имени двуликого бога Януса, которого обычно изображают с двумя лицами, обращенными в противоположные стороны. В связи с этим термин «янусы» был введен нобелевским лауреатом Де Женом для описания сферических частиц, поверхности полусфер которых различаются химической природой и/или полярностью. В общем случае, частицы-янусы - анизотропные коллоидные частицы, участки поверхности которых различаются с химической и/или физической точки зрения (рис. 11).

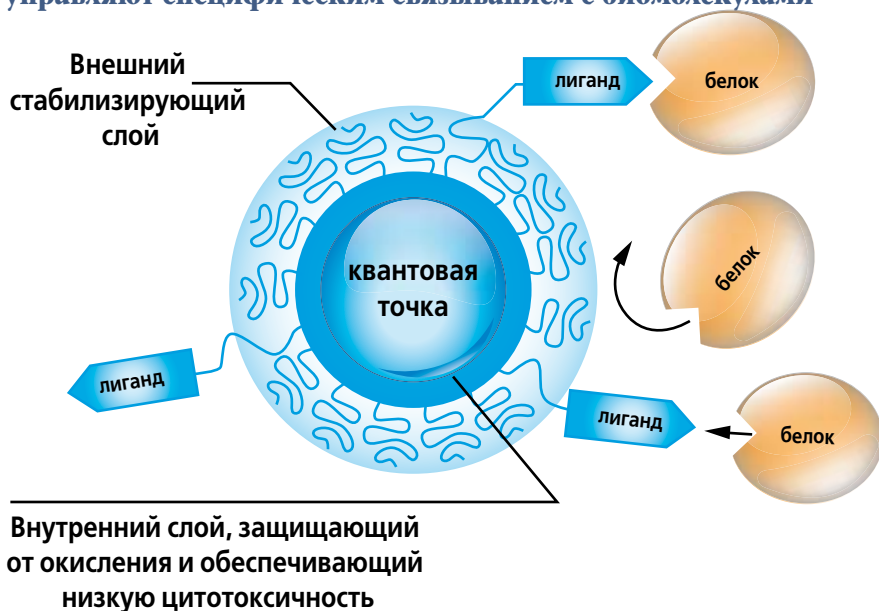
Интерес к этим частицам обусловлен, прежде всего, их способностью выступать в качестве элементарных строительных блоков и образовывать сложные иерархические суперструктуры. Амфифильные частицы-янусы, образованные гидрофильной и гидрофобной полусферами, могут быть полезны для стабилизации эмульсий как особые ПАВ.

Наиболее перспективной выглядит возможность применения частиц-янусов в биомедицине. В зависимости от компонентов, образующих такие частицы (органических, неорганических, магнитных, флуоресцентных), они могут быть использованы для различных целей: направленной доставки лекарств и генов, визуализации, диагностики, терапии.

Так, в случае, если янусы, полусферы которых покрыты разнообразными химическими группами, селективно

Проблема создания материалов для тканевой инженерии становится особенно актуальной, учитывая стремительное старение населения мира. Сегодня объемы требуемых биоматериалов оцениваются на уровне десятков тонн, среди которых заметную долю составляют имплантаты для восстановления дефектов костной ткани.

**Рис.9. Схема биофункционализированной квантовой точки — внутренний слой защищает частицу от окисления, внешний — обеспечивает стабильность суспензии и биосовместимость. Имобилизованные лиганды управляют специфическим связыванием с биомолекулами**



функционализировать с использованием определенных биологических молекул (белков, антител), становится возможным получение оригинальных бифункциональных частиц-носителей для доставки лекарств. Известны также примеры получения частиц-янусов на основе альгинатных гидрогелей, в которых одна полусфера состоит из магнитных частиц, а вторая может служить контейнером для переноски клеток или биохимических веществ. Например, янусы на основе магнитных частиц и полимера, маркированного флуоресцентным красителем, могут быть использованы не только для визуализации, но также и для борьбы с раковыми клетками методом магнетолитической терапии, основанной на магнитоуправляемом механическом разрушении клеточных мембран.

Идеология так называемой «серой слизи», выдвинутая Э.Дрекселером в 1986 г. и смертельно напугавшая общество, предполагала, что самокопирующиеся нанороботы способны в относительно короткий срок переработать всю биосферу Земли, включая человечество, в самих себя (т.е. в «серую слизь»). И хотя позже (в 2004 г.) Дрекселер опроверг собственный катастрофический сценарий, возникла другая, более вероятная гипотеза «зеленой слизи», связанной с деятельностью разрушительных вирусов и бактерий, которые быстро размножаясь,

уничтожат жизнь на земле, разорвав белковые структуры на отдельные молекулы. Следует отметить, что недобросовестная реклама и откровенное шарлатанство привели к появлению на рынке огромного числа нанопродуктов, которые в лучшем случае оказываются индифферентными по отношению к организму человека, а чаще всего способны нанести ему непоправимый вред.

В этой связи следует обратить внимание на проблемы здоровья, связанные с развитием нанопатологии и нанотоксикологии. По сути дела эти два современных направления развития медицины настолько тесно связаны друг с другом, что их трудно отделить друг от друга. Нанопатологией называют область медицины, изучающей патологическое (болезнетворное) действие веществ в нанодисперсном состоянии, а нанотоксикологией называют область медицины, изучающей токсичность (ядовитость) веществ, обусловленную их нанодисперсным состоянием или нанокличеством.

Нанопатологию связывают в первую очередь с возникновением болезней, вызванных неорганическими микро- и особенно наночастицами, которые тем или иным образом проникли в организм человека или животного. То, что безвредные в компактном состоянии вещества становятся исключительно опасными для здоро-

вья при диспергировании, известно очень давно (пример так называемой «цинковой» лихорадки, вызванной вдыханием аэрозолей оксида цинка), развитие нанопатологии начинается с проникновения наночастиц, как правило, размером менее 20 – 30 нм в клетки различных тканей организма, затем наночастицы накапливаются в ядре и цитоплазме клеток, что инициирует агрегацию белков и нарушает защитные системы клеток. Последнее приводит к накоплению в клетках нерастворимых агрегатов белков и к возникновению болезней Паркинсона, Альцгеймера и других, связанных в частности с развитием раковых клеток. Наиболее общим способом проникновения наночастиц в организм является ингаляция, так как человек пропускает через легкие ежедневно 20 м<sup>3</sup> воздуха вместе с содержащимися в нем наночастицами. Самый масштабный ущерб здоровью наносит вдыхание наночастиц углерода, образуемых при неполном сгорании топлива в моторных двигателях, на электростанциях и особенно в процессе курения. Защитные механизмы легких не способны справиться с углеродной пылью, которая легко проникает во внутрилегочное пространство, а нанометровые частицы углерода поступают из легких в кровоток. Физиологические механизмы, способные вывести наночастицы из системы кровообращения, пока неизвестны, но известно, что онкологические последствия проникновения наночастиц в организм могут проявиться даже по прошествии 40 лет.

Опасность наноматериалов для здоровья не ограничивается острым респираторным поражением легких. Хорошо известно канцерогенное действие асбестовых волокон (крокидолита  $\text{Na}_2(\text{Fe}^{2+}\text{Mg})^3\text{Fe}_2^{3+}[\text{Si}_8\text{O}_{22}](\text{OH}, \text{F})$ ), вызывающих злокачественные опухоли плевры и брюшины (силикотоз). То же самое можно сказать об ультрадисперсных частицах оксида бериллия, вдыхание которых вызывает медленно развивающееся заболевание легких со смертельным исходом - бериллоз. В то время как компактный BeO исключительно инертен и безвреден для здоровья, высокореакционные наночастицы этого оксида, попадая в клетки легких, дают растворимый фосфатный комплекс  $\text{Be}^{2+}$ , который ингибирует фосфатазу и вызывает гибель клеток.



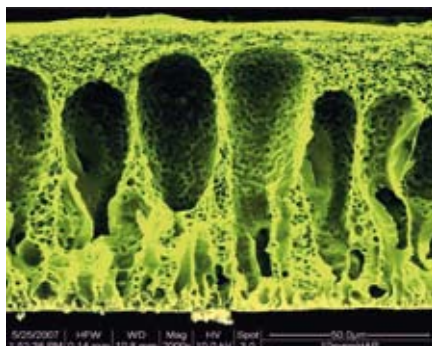
Во-вторых, даже если попавшие в организм наночастицы сами по себе безвредны, некоторые из них могут выступать в роли катализаторов образования токсичных веществ. Так ведут себя наночастицы  $TiO_2$ , катализирующие фотоокисление органических веществ.

И, наконец, специфическое воздействие вещества на организм может быть обусловлено непосредственно тем, что оно находится в наносостоянии. Например, химически инертный и безопасный полимер фторопласт, широко используемый для изготовления посуды, будучи распыленным в воздухе в виде наночастиц диаметром 26 нм в ничтожной концентрации (60 мкг/м<sup>3</sup>), способен убивать крыс, вызывая кровоизлияние в легких. Трудно поверить, что фторопластовая нанопыль на порядок токсичнее, чем боевые отравляющие вещества нервно-паралитического действия, но это является фактом.

Специфика наночастиц состоит в большой роли поверхности, химия которой (оборванные связи, адсорбированные молекулы) радикально отличается от химии объемного материала - для одного и того же вещества мелкие наночастицы токсичнее крупных. Кроме того, проникнув в клетку, наночастицы способны прилипать к различным органеллам и деформировать ДНК, вызывая структурные разрушения и мутации.

Нередко нанопатология является следствием природных катаклизмов, число которых существенно возросло за последние десятилетия и нередко имеет техногенное происхождение. К ним относятся песчаные бури и процессы горной эрозии, землетрясения и извержение вулканов. Последние являются источником базальтовых наночастиц, безвредное действие

Рис.10. Биокерамика



которых на организм человека и животных может быть растянуто на десятилетия. По этой причине массовые отмены авиарейсов в Европе, имевшие место в начале этого года после извержения исландского вулкана и оцененные по экономическим потерям суммой в 3 млрд евро, могут составлять лишь малую часть того, что общество потеряло в долгосрочной перспективе вследствие негативных воздействий на здоровье человека и животных. Но это еще далеко не все. Огромный ущерб как мирному населению, так и непосредственным участникам боевых действий нанесли наночастицы, которые возникают при взрыве артиллерийских снарядов, особенно содержащих обедненный уран. Когда такой снаряд поражает цель, в месте контакта выделяется большое количество тепла и развивается высокая температура, иногда превышающая 3000°C.

В таких условиях твердое вещество испаряется и рассеивается в достаточно большом объеме воздуха. После сравнительно короткого промежутка времени температура такой квазигазовой фазы понижается до значений, достаточных для конденсации, и заново образовавшиеся в воздухе частицы приобретают сферическую форму (бывает, что в случае достаточно боль-

шого размера, они являются полыми внутри). Большинство частиц настолько малы (вплоть до 10 нм), что могут находиться в воздухе во взвешенном состоянии на протяжении месяцев, пока ветер, дождь или сила притяжения сделают свое дело. Затем они оказываются на поверхности земли и достаточно любого порыва ветра, чтобы сдуть их и начать этот процесс заново. Частицы из Косово во время балканского конфликта были найдены в Греции и в Венгрии, но, вероятно, незамеченными они попали намного дальше.

В течение долгого времени микро- и наночастицы остаются в воздухе во взвешенном состоянии, и живые существа, находящиеся на загрязненной территории, вдыхают их вместе с воздухом. Из воздуха микро- и наночастицы могут оседать на фруктах, овощах и траве, попадать в озера и реки или в подземные воды, а затем вместе с пищей и питьем оказаться в организме как человека, так и животных. Иногда даже очень тщательное мытье не может полностью удалить такую пыль с овощей. Например, из-за разбитой поверхности цветную капусту, капусту брокколи или брюссельскую капусту абсолютно невозможно тщательно вымыть, и тем более никто не пытается вымыть пшеницу, ячмень или любой другой хлебный злак. Также невозможно избавиться от наночастиц в тканях животных, мясо которых употребляют в пищу. И у нас уже достаточно знаний о том, что происходит дальше.

Очень похожая ситуация наблюдается в Афганистане и Ираке (на сегодняшний день и во время войны в Заливе в 1990-1991 годах), где солдаты и гражданские лица заболели патологиями, подобными задокументированным в бывшей Югославии. Сообщалось, что у некоторых ветеранов войны в Заливе были обнаружены очень необычные признаки, включая усталость, одышку, головную боль, нарушение сна, забывчивость и невнимательность, т.е. все, что соответствует психологическому стрессу. Другая проблема, приводящая в замешательство медиков - это повышенное число случаев врожденных отклонений у детей этих ветеранов. Необъяснимые и внешне несвязанные друг с другом признаки можно объяснить только с позиции нанопатологии.

Чтобы оценить вред организму, наносимый неорганическими наночастицами, нужно учесть много фак-

Самый масштабный ущерб здоровью наносит вдыхание наночастиц углерода, образуемых при неполном сгорании топлива в моторных двигателях, на электростанциях и особенно в процессе курения. Защитные механизмы легких не способны справиться с углеродной пылью, которая легко проникает во внутрилегочное пространство, а нанометровые частицы углерода поступают из легких в кровотоки.



Нужно всегда помнить, что ни одна из неорганических микро- и наночастиц не разлагается микроорганизмами и не является биологически совместимой, и отсюда вытекают все последствия. Нередко наблюдают, что гигантские клетки фагоцитируют неорганические частицы, что является обычной иммунологической реакцией.

торов и в первую очередь то, что они являются чужеродным телами, к которым организм относится как к посторонним и которые нужно так или иначе вывести из организма, или в случае, если это невозможно сделать, в максимальной возможной степени изолировать с поверхности. Как уже подчеркивалось, нужно всегда помнить, что ни одна из неорганических микро- и наночастиц не разлагается микроорганизмами и не является биологически совместимой, и отсюда вытекают все последствия. Нередко наблюдают, что гигантские клетки фагоцитируют неорганические частицы, что является обычной иммунологической реакцией. Когда клетки умирают, их органические составляющие разлагаются и физиологически устраняются из организма, но неорганические частицы неизменно остаются в организме, за исключением тех из них, которые вместе с крупными клетками удаляются из организма через дыхательные пути посредством откашливания. Таким образом, фагоцитоз может привести к перемещению неорганических частиц из одного анатомического района в другой, и то, что в некоторых случаях вдыхаемые частицы не были найдены в легких и не вызвали патологии, еще ничего не говорит об их патогенной способности.

Очевидно, что химическая природа частиц имеет огромное значение как патогенный фактор: то, что хром более вреден, чем железо, или сурьма вреднее, чем титан, не требует особого объяснения, а, согласно наблюдениям на животных, керамические материалы намного меньше агрессивны, чем некерамические.

Невозможно предположить, чтобы частицы, находящиеся в тканях, могли бы каким-либо образом корродировать, как это происходит с некоторыми металлическими имплантатами, и таким образом изменять свою химическую токсичность. Некоторые на-

ночастицы могут образовывать связи с белками, и это, вероятно, является ключевой подсказкой для объяснения большей части биологических и патологических механизмов, которые мы все еще не знаем.

На токсичность частиц влияет их растворимость в воде. Частицы, образованные растворимыми солями, могут растворяться еще до того, как начнут оказывать неблагоприятное воздействие.

Размер частицы также имеет значение: большие частицы микрометрового размера часто изолированы от окружающей ткани гранулематозом и слабыми воспалительными процессами, в то время как частицы нанометрового размера могут либо агломерировать и вести себя подобно микрочастицам, либо проникать в ядра клеток. Таким образом, по крайней мере, теоретически, наночастицы способны взаимодействовать с ДНК как физически, так и химически, что объясняет некоторые формы рака и эмбриональные уродства.

Еще один фактор - это концентрация: частицы, особенно малого размера, имеют тенденцию собираться и коалесцировать, и как только определенный порог концентрации превышен (как его определить, мы все еще не знаем), создаются условия для развития патологического процесса. Это, возможно, несправедливо для частиц, которые уже вошли в ядро клетки, так как в этом случае патологический процесс может начаться при условии, что в нем участвует очень мало клеток или даже всего одна клетка.

Скорость потребления также существенно влияет на начало болезни, так как чем быстрее микрочастицы попадают в организм, тем выше их патогенная способность. Люди, которые были недалеко от нью-йоркских башень-близнецов во время их обрушения или участвовали там в спасательных операциях, за короткое время

вдыхали большое количество пыли, главным образом высокотемпературного происхождения, и, как и ожидалось, значительное число из них заболело. Печально, но весьма вероятно, что у многих людей, живущих в Нью-Йорке или участвовавших в операции по спасению пострадавших, обнаружатся признаки нанопатологий в течение следующих нескольких лет.

Форма микрочастиц также важна, поскольку, например, иглообразные частицы, как в асбесте, обладают особенно высокой проникающей способностью. Учитывая форму частиц, кажется разумным, что чем больше площадь поверхности частицы или кластера, тем выше их патогенная способность.

Состояние здоровья всего организма в целом или одного из его органов в частности также стоит принимать во внимание. Плохое здоровье делает орган или целый организм менее стойким к воздействию наночастиц, особенно если болезнь, от которой страдает пациент, является нанопатологией. Похоже, что воспаление или дилатация сосудов облегчают попадание частиц в ткани.

Среди других источников частиц малых размеров можно выделить промышленные процессы холодной обработки металлов, строительство дорог и зданий, медленное разрушение каменной кладки из-за старения. Тем не менее в общем количество выделяющихся при этом частиц мало по сравнению с высокотемпературными процессами.

В настоящее время наночастицы могут производиться и целенаправленно. Объектом нанотехнологических компаний является производство наночастиц или использование их не-обычных свойств. На сегодняшний день это производство незначительно, если сравнивать с огромной массой микро- и наночастиц, образующихся другими путями, но, учитывая потенциальную опасность этой технологии, нужно тщательно продумывать как саму технологию, так и то, как следует использовать конечный продукт. Неорганические наночастицы, использующиеся во многих областях медицины, нужно изучать более тщательно и открыто, так как после решения задачи, для которой их используют, поведение наночастиц в организме непредсказуемо. Как было сказано выше, исследователи пока

не смогли обнаружить какой-либо физиологический механизм, способный вывести наночастицы из организма после того, как они достигли кровотока, и считать, что они сами по себе исчезнут каким-то волшебным образом, несерьезно. Вера в безвредность наночастиц только потому, что это соответствует нашим желаниям, может оказаться очень неутешительной через несколько лет, когда их использование станет намного шире, чем сегодня, и когда пройдет достаточно времени, чтобы позволить патологиям, которые, возможно, образовались, стать заметными.

В этой связи моих соотечественников могут волновать прежде всего грандиозные пожары и задымления, которые прошедшим летом имели место на большей территории России и привели к катастрофическим последствиям. Неполное сгорание древесины привело к образованию огромного количества углеродных частиц различного размера, включая наночастицы. Печальные последствия пожаров почувствовали на себе многие. Достаточно сказать, что в Москве в эти летние дни смертность возросла вдвое (от 350 до 700 человек в сутки), и главной причиной были сердечно-сосудистые заболевания, включая тромбоз, аритмию, сужение артериальных сосудов и атеросклероз. С точки зрения химика, эта печальная статистика была следствием химических процессов, выражаемых уравнениями реакции  $C+H_2O = CO+H_2$  и  $C + CO_2 = 2CO$ . Но это лишь цветочки. Ягодки в форме онкологических заболеваний (в первую очередь рак легких и рак желудка), весьма вероятно, проявятся со временем вследствие проникновения наночастиц углерода через биомембраны внутрь клеток.

С другой стороны, есть широко распространенное стремление демонизировать нанотехнологии и препятствовать их использованию без какого-либо научного основания. То же самое происходит с генетически модифицированными продуктами.

Итак, если мы не хотим ошибиться, то не стоит второпях запускать большую машину, которую придется резко останавливать, как только мы поймем, что не можем ею благополучно управлять. А это может случиться внезапно, когда будет уже слишком поздно что-либо менять, и последствиями этого могут быть катастрофически

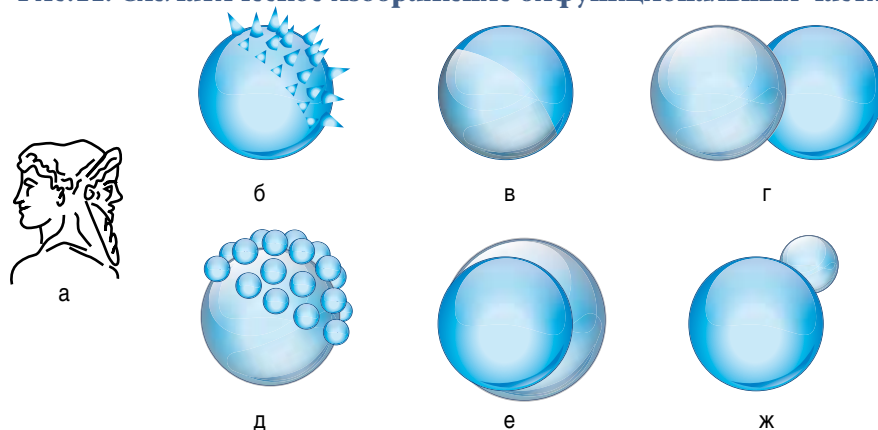
большие потери. Напротив, если мы намерены прекратить использование нанопродуктов только из страха, вызванного невежеством и незнанием, нужно срочно начать серьезное исследование нанобезопасности. Нанопатология, безусловно, является на сегодняшний день самой важной среди многих разделов нанобезопасности.

Энергопотребление в мире непрерывно растет, и в большинстве случаев это совпадает с резким увеличением загрязнения атмосферы микрокастицами. Прогресс движется, и перспектива, обещанная множеством новых технологий, захватывает дух. Среди них нанотехнологии, т.е. технологии, использующие фантастические свой-

ства наночастиц, обещают многое в будущем. Но, как и любой другой инструмент, наночастицы по существу ни хороши, ни плохи: все зависит от того, как их использовать.

В любом случае, помимо неоспоримых преимуществ и безграничных возможностей, которые теперь у нас под рукой, и было бы глупостью их не использовать, применение наночастиц требует осознания последствий их использования в ближайшем и долгосрочном будущем. Конечно, достижение этого осознания стоит денег и, по-видимому, замедлит скорость прогресса. Но эта та цена, которую нужно заплатить и которой, в конечном счете, стоит пожертвовать, с точки зрения

**Рис.11. Схематическое изображение бифункциональных частиц**



**Интерес к наноматериалам сейчас исключительно велик, и это не случайно, если учесть, что широкое использование наноматериалов в перспективе способно обеспечить грандиозную по размерам экономию энергии, сырья и регенерацию комфортной для человека окружающей среды, не говоря о развитии наномедицины и нанофармакологии.**

здоровья. Ведь здоровье – это бесценный дар, данный как нанотехнологам, так и бизнесменам, политикам, солдатам и всем людям планеты.

Об одной вещи нельзя забывать: неорганические наночастицы относительно легко создать, но чрезвычайно трудно от них избавиться.

Для человеческого сообщества в целом исключительно значимой по масштабам является проблема питьевой воды, которая самопроизвольно загрязняется различными примесями, включая наночастицы природного и искусственного происхождения, но требует огромных расходов на создание и использование мембран с размером пор от 3 до 10 нм. Как тут не вспомнить программу «Чистая вода», на реализацию которой в ближайшие 3 года выделено из бюджета 10 млрд руб. Эти расходы, по-видимому, соразмерны поставленной цели, если ее решение не будет связано с использованием печально знаменитых фильтров Петрика. Но будем надеяться на лучшее.