

ОБЗОРЫ

УДК 612.017.2;858;621.317

©Коллектив авторов

НАНОБИОТЕХНОЛОГИЯ И НАНОМЕДИЦИНА

Н.В. Медведева¹, О.М. Ипатова¹, Ю.Д. Иванов¹, А.И. Дрожжин², А.И. Арчаков¹

¹Государственное учреждение Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10; тел.: (495)7083807; факс: (495)2450857; эл. почта: nmedved@pol.ru

²Некоммерческая организация Фонд Центр экономических исследований и распространения экономической информации “Открытая экономика”

Нанобиотехнологии – это новое направление в науке и технологиях, которое играет ключевую роль в создании наноустройств для анализа живых систем на молекулярном уровне. Наномедицина – это область медицины, занимающаяся внедрением нанотехнологий в клинику, целью которой является сохранение и улучшение жизни человека, используя знания о человеческом организме на молекулярном уровне. Сегодня в области наномедицины расширяется применение наночастиц и наноматериалов для диагностических и терапевтических целей. Использование нанотехнологических подходов и новых наноматериалов открывает перспективы в создании лекарств и систем для их направленного транспорта. Внедрение в геномику и протеомику оптико-биосенсорных, атомно-силовых, нанопроводных и нанопоровых подходов позволит существенно повысить чувствительность и точность диагностики, сократить время ее проведения, что, несомненно, повысит эффективность лечения.

В обзоре приведены результаты применения нанобиотехнологий в области диагностики заболеваний и создания новых лекарств.

Ключевые слова: нанотехнологии, нанобиотехнологии, бионанотехнологии, наномедицина, нанодиагностикумы, нанолечения, (нано)-транспортные системы.

ВВЕДЕНИЕ. Нанотехнологии – это новое направление в науке и технологиях, бурно развивающееся в последнее десятилетие, важнейшее направление технологического развития ведущих стран в XXI веке. По аналогии с существующими ныне микротехнологиями нанотехнологии можно рассматривать как технологии, оперирующие с объектами нанометрового размера (нано - от греческого слова “гно́м”, карлик). Объектами нанотехнологий являются, прежде всего, новые наноматериалы: нанотрубки, фуллерены, нанокомпозиты, пористые материалы, ультрадисперсные порошки, фотонные кристаллы, надмолекулярные ансамбли и конструкции, тонкие пленки и поверхностные слои, мицеллярные системы и микроэмульсии, жидкие кристаллы, липосомы, биомембраны и др. Применение нанотехнологий и наноматериалов открывает новые возможности перед электроникой, химической промышленностью, энергетикой, биологией и

медициной и т.д. Аналитики полагают, что мировой рынок наноустройств и моделирования на молекулярном уровне будет возрастать в среднем со скоростью 28% в год, увеличиваясь с 40 млн долларов в 2002 г. до 1,37 млрд долларов в 2007 г., при этом ежегодный прирост доходов от биомедицинских нанотехнологий составит 35% [1]. Нанотехнологии уже сегодня оказывают существенное влияние на все стороны нашей жизни. Их коммерческое применение касается практически всех отраслей промышленности, медицины, сельского хозяйства и т.п.

Переход от "микро" к "нано" - это не количественный, а качественный переход от манипуляции веществом к контролируемой манипуляции отдельными атомами и молекулами. Благодаря своим размерам наночастицы приобретают новые физико-химические свойства и функции, существенно отличающиеся от тех, которыми обладают составляющие их молекулы и атомы веществ в частицах большего размера [2].

Нанобиотехнология или биомолекулярная нанотехнология представляет собой биологическое применение или использование нанотехнологий. Нанобиотехнологии, по существу, являются связующим звеном между живой и неживой природой. Изучение структур и функций природных наноконструкций, существующих в живой клетке - необходимый этап для создания нанобиоустройств. Задача нанобиотехнологий - понять принципы функционирования биологических единиц для создания с помощью специальных материалов и интерфейсов малые компоненты живого. Нанобиотехнологии способствуют тесной кооперации наук о живом с физикой, химией и инженерией.

Медицинские приложения нанобиотехнологий привели к появлению новой отрасли - наномедицины [3]. По определению Freitas [3]: "Наномедицина – это слежение, исправление, конструирование и контроль над биологическими системами человека на молекулярном уровне с использованием разработанных наноустройств и наноструктур". В области медицины возможности нанотехнологий нацелены на управление с помощью наноматериалов и наночастиц физическими, химическими и биологическими процессами, протекающих в живых организмах на молекулярном уровне. В настоящее время на основе нанотехнологий разрабатываются наноустройства, способные выполнять операции от диагностики и мониторинга до уничтожения патогенных микроорганизмов, восстановления поврежденных органов, снабжения организма необходимыми веществами и т.д.

Можно выделить следующие направления развития нанобиотехнологий, связанных с наномедициной: наноаналитическая геномика и протеомика в создании нанодиагностик; наночастицы в качестве контейнеров для доставки лекарств и наночастицы как лекарства; синтетический геном на основе ДНК как самовоспроизводящейся системы; нанотехнологии в регенеративной медицине (регенерация тканей); нанороботы для медицины, имитирующие функции различных клеток и др.

Цель данного обзора - суммировать результаты применения нанобиотехнологий, показать достижения отечественных исследователей в этой области и обсудить перспективы развития наномедицины.

1. Наногеномика и нанопротеомика в создании нанодиагностик. Нанобиосенсоры в диагностике.

Известно, что быстрая и высокочувствительная диагностика является важнейшим этапом в терапии любых заболеваний. Внедрение нанотехнологий в геномику и протеомику, например, оптико-биосенсорных, атомно-силовых, нанопроводных и нанопоровых подходов позволит существенно повысить чувствительность и точность диагностики, сократить время ее проведения [4]. Концентрационный барьер для обнаружения и идентификации белковых молекул в биологическом материале, существующий в настоящее время в протеомике, составляет 10^{-12} М [5], а методы радиоиммунного (РИА) и иммуноферментного (ИФА) анализа имеют чувствительность порядка 10^{-12} - 10^{-15} М [5, 6]. Дальнейшее

успешное развитие протеомики определяется разработкой и внедрением методов, обладающих возможностями выявления и идентификации белков и их комплексов в широком диапазоне концентрации (от 10^{-3} М до 10^{-20} М), при этом такая чувствительность должна достигаться в многокомпонентном биологическом материале, содержащем сотни тысяч различных типов белков [4]. Показано, что использование нанотехнологий в электрофоретическом и хроматографическом методах разделения позволяет снизить объем требуемого материала на несколько порядков и существенно сократить время анализа. Так, с помощью наноэлектрофореза разделение сложной смеси из более чем 20 белков с молекулярной массой от 10 до 100 кДа осуществляется за 15 сек [7] против нескольких часов при проведении обычного 2D-электрофореза. Использование нанохроматографических колонок в сочетании с масс-спектрометрией (LC/MS) позволяет проводить идентификацию пептидов по масс-спектрам белков в нанокolicествах [8].

Одним из способов выделения и концентрирования белков из сложных смесей является их селективный захват и концентрирование на поверхности нанобиочипов за счет биоспецифических межмолекулярных взаимодействий, так называемый биоспецифический фишинг [9, 10]. Такой подход позволяет выделять белки с низким содержанием из биологической жидкости и одновременно концентрировать их с последующей идентификацией на масс-спектрометре. При этом чувствительность масс-спектрометрического анализа может достигать аттомольного уровня (10^{-18} М) [8].

В настоящее время из всех видов биосенсоров на основе биоспецифического фишинга наиболее широкое применение в биологии и медицине нашли оптические биосенсоры на базе нанотехнологических устройств [4, 10-15]. К ним относятся биосенсоры, использующие эффекты поверхностного плазмонного резонанса [16] и резонансного зеркала [17], которые позволяют в течение нескольких секунд регистрировать образование комплексов макромолекул с высокой концентрационной чувствительностью (до 10^{-12} М). В протеомике их используют для изучения комплексообразования макромолекул в реальном времени, измерения кинетических констант образования и распада комплексов, термодинамических параметров комплексообразования белковых партнеров без использования специальных меток. Примеры такого использования оптических биосенсоров для определения кинетических констант формирования и распада комплексов, времени жизни комплексов в различных белковых системах приведены в наших работах [18, 19] и работах других исследователей [20, 21]. При этом зависимость константы диссоциации от температуры позволила нам рассчитать основные термодинамические параметры реакции комплексообразования.

Наиболее широко используемые коммерческие оптические биосенсоры - 4-канальные SPR-биосенсоры BIAcore ("BIAcore", Швеция). В последние годы ведутся работы по созданию многоканальных биосенсоров (например, SPR-биосенсор FLEXChip, BIAcore), позволяющих регистрировать реакцию комплексообразования сразу в 400 каналах.

Еще одной перспективной областью применения биосенсоров является клиническая диагностика. Так, нами разработаны методы регистрации с помощью биосенсоров без использования меток маркеров социально-значимых заболеваний, в частности, гепатита В и С [12, 22]. Например, в оптическом биосенсоре с иммобилизованными на подложке антителами (anti-HBsAg) в сыворотке крови пациентов выявляется HBsAg - маркер гепатита В (рис. 1), при этом чувствительность измерений составляет $\sim 10^{-9}$ М. Полученные данные совпадали с данными ИФА. Преимуществами метода являются быстрота анализа (5-8 мин) и возможность многократного использования (до 100-150 раз) биочипа, что существенно снижает стоимость исследования.

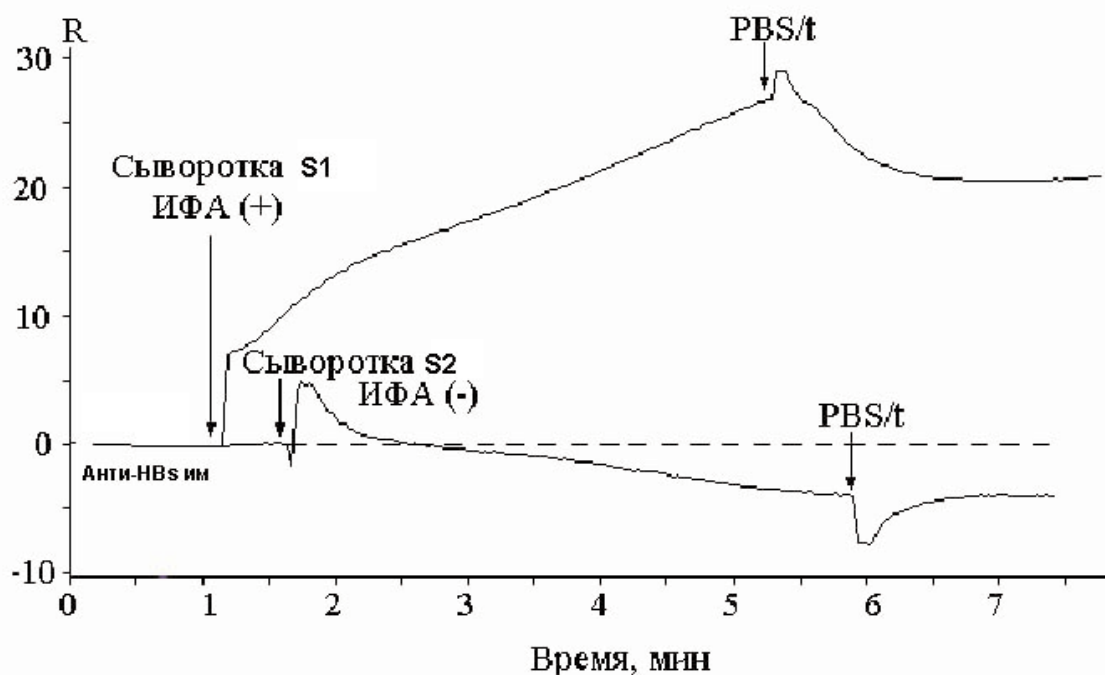


Рисунок 1.

Обнаружение HBsAg с помощью карбоксилатного биочипа к оптическому биосенсору IAsys. Антитела к HBsAg были иммобилизованы на поверхности биочипа. Поданным ИФА, HBsAg был обнаружен только в сыворотке S1 (ИФА+). Инкубационная смесь содержала 54 мкл PBS/t буфер, pH 7,4. Стрелками показано добавление 6 мкл сывороток (S1 и S2) и PBS/t буфера. Ответ R (в арксек.) регистрировали при $t=25^{\circ}\text{C}$.

Существенно расширить возможности оптических биосенсоров удалось при сочетании их с масс-спектрометрией (BIA/MS), что позволяет не только идентифицировать “выловленные” белковые комплексы, но и участки взаимодействия белков [23-25]. При таком подходе оптический биосенсор работает не только как детектор, но и как селективный концентрирующий элемент, а “выловленные” белки и их комплексы, формирующиеся прямо на подложке биосенсора, подвергаются последующему масс-спектрометрическому анализу [9, 26-28].

В последнее время появляются различные нанотехнологические подходы для исследования белок-белковых взаимодействий без использования меток. Один из них основан на прямом превращении взаимодействия белков в информационный сигнал и его реализации на компакт-дисках к персональному компьютеру [29]. В этом случае биочипом является стандартный компакт-диск с нанесенными на него белковыми полями. С помощью ридера компакт-дисков персонального компьютера считываются “ошибки” - информация, возникающая в результате нанесения белков на поверхность CD. В дальнейшем нанесение на такой биочип образца, содержащего биомолекулы-партнеры к иммобилизованным белкам, приводит к формированию молекулярных комплексов, которые вновь изменяют оптические свойства поверхности диска; появляются новые “ошибки”. Сравнение распределения ошибок на поверхности компакт-диска, вызванных образованием комплексов, с исходным позволяет рассчитывать количество образовавшихся комплексов и рассчитывать константы взаимодействия партнеров. Подобный подход продемонстрирован для комплексообразования стрептавидина и биотина ($K_d < 10^{-10}$ M) и для конконавалина A и α -маннозида ($K_d = 10^{-4}$ M) [29].

Для исследования белок-белковых взаимодействий находят применение также акустические биосенсоры, принцип действия которых основан на эффекте изменения акустических свойств нанорезонаторов при увеличении массы продукта на поверхности этих резонаторов или изменения их структур [30, 31].

2. Молекулярные детекторы в диагностике.

Особым направлением в обнаружении и идентификации белков является создание вместо концентрационных детекторов, имеющих предел чувствительности до 10^{-15} М, молекулярных детекторов, считающих отдельные молекулы и их комплексы. К ним относятся атомно-силовые [32] и другие сканирующие микроскопы [33], криомасс-детекторы [34], нанопроводные и нанопоровые детекторы [35] и т.д. Анализ свойств единичных молекул дает новую информацию по сравнению с информацией, получаемой от их большого усредненного числа [36]. Единичные молекулы являются локальными репортерами микроокружения, что важно при исследовании гетерогенных систем, в которых индивидуальные молекулы (белки, олигонуклеотиды и т.п.) находятся в разных конформационных состояниях, связанных со сборкой, ферментативной активностью и т.д. [37]. Например, с помощью волноводной техники удалось наблюдать ДНК-полимеразную активность единичной молекулы [38]. Для аналогичных целей используют методы сканирующей оптической микроскопии (ближне-полевое [39], дальне-полевое [40] сканирование). Так, использование широкопольной микроскопии с полным внутренним отражением позволило наблюдать реакцию каталитического расщепления АТФ одиночной молекулой миозина [41], прохождение одиночной молекулы через единичный трансмембранный канал [42].

За последние годы существенно увеличилось число работ по анализу единичных молекул, выполненных с помощью атомно-силовой (АСМ) и сканирующей туннельной (СТМ) микроскопий [43, 44]. В этих методах острие зонда сканирует в области длины затухания ближнего поля поверхность образца, а в качестве подложки используются атомарно-гладкие поверхности. В СТМ [45] измеряется электрический ток туннельного перехода, образованного проводящим (как правило, металлическим) острием зонда и проводящей поверхностью образца. Однако метод СТМ нельзя использовать для обнаружения и исследования непроводящих объектов. В отличие от СТМ АСМ применим для исследования как проводящих, так и непроводящих объектов, в частности, к белкам и их комплексам. В сканирующем АСМ регистрируется сила взаимодействия между острием зонда кантилвера, укрепленного на пьезоэлектрическом кристалле, и поверхностью атомарно-гладкой подложки из высоко ориентированного пиролитического графита или слюды с иммобилизованным образцом [32]. Наиболее распространенная схема - измерение с помощью оптической системы, включающей фотодиод, вертикального и латерального смещения кантилвера, возникающих при огибании объекта на поверхности подложки. Наблюдаемые изменения соответствуют топографии макромолекулы.

АСМ-технологии позволяют визуализировать белки в условиях, близких к нативным (например, изображение мембранного белка Р4502В4, встроенного в фосфолипидный бислой) [46]. Вертикальное разрешение при анализе белков составляет 0,1 нм, а латеральное – 0,5 нм [47, 48]. В настоящее время к наиболее распространенным коммерческим атомно-силовым микроскопам можно отнести системы фирмы “SOLVER” (“NT-MDT”, Россия) и “Nanoscope” (“Digital Instruments”, США).

С помощью АСМ удалось визуализировать широкий спектр водорастворимых белков (иммуноглобулины, ферритин, фосфорилаза, фосфорилпротеинкиназа) и их комплексов [49, 50]. Нами была продемонстрирована возможность использования АСМ для выявления не только бинарных, но и тройных комплексов мембранных белков [51, 52]. Кроме того, с помощью АСМ можно регистрировать иммунокомплексы антиген/антитело (рис. 2),

что позволяет использовать его для диагностики инфекционных заболеваний, рака, сердечно-сосудистых заболеваний и т.п. [4]. Для этих целей Nettikadan и соавт. [53] создали наносистему VigiChip, которая представляет собой кремниевую пластину с нанесенными на нее антителами. Один квадратный микрон площади такого чипа содержит несколько тысяч антител.

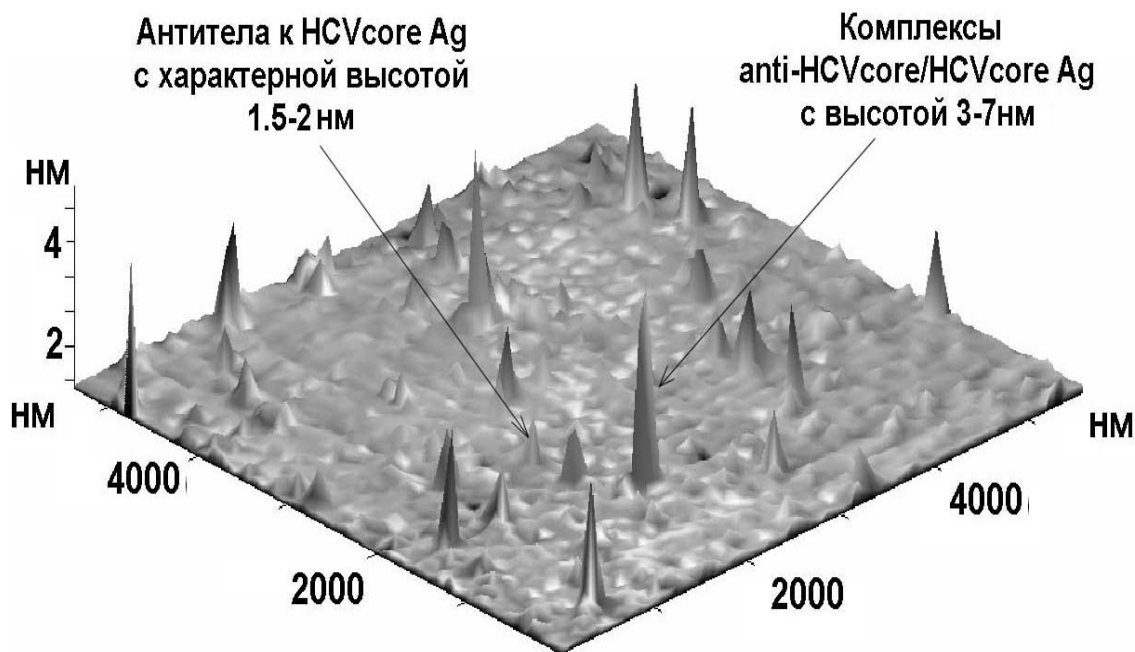


Рисунок 2.

Изображения anti-HCVcore и anti-HCVcore/HCVcore Ag комплексов, полученных с помощью атомно-силового микроскопа (АСМ). Anti-HCVcore были иммобилизованы на поверхности АСМ-биочипа. HCVcore Ag были “выловлены” с помощью такого anti-HCVcore биочипа. В качестве АСМ использовался SOLVER P47H (НТ-МДТ, Россия). Полуконтактный режим измерения. Раствор HCVcore Ag в PBS/t буфере pH 7,4 (2 мкл, 1 мкМ), был нанесён на АСМ биочип с иммобилизованными anti-HCVcore, инкубацию проводили в течение 2 мин, после чего биочип был промыт в дистиллированной воде; $t=25^{\circ}\text{C}$. Площадь сканирования составляла 5×5 мкм.

Одним из направлений развития нанобиотехнологии в медицине является создание наносенсоров, способных работать в живом организме. Например, создан микросенсор для определения содержания глюкозы и инсулина в крови человека [54, 55]. Миниатюрное устройство (8×5 мм) представляет собой чип, вживляемый в тело пациента, который регистрирует уровень глюкозы в крови, преобразуя биохимическую реакцию в электрический сигнал [56]. Устройство прошло клинические испытания Принципиально новый тип имплантируемого под кожу человека сенсора для фотометрического контроля уровня глюкозы в крови сконструирован на основе углеродных нанотрубок [57]. Индикатором уровня глюкозы в нем является интенсивность флуоресценции специфического покрытия нанотрубок. Устройство, созданное группой Desai и соавт. [58, 59], способно не только контролировать, но и оптимизировать уровни глюкозы и инсулина в крови.

3. Нанополупроводниковые детекторы, счетчики молекул, сиквенса-анализаторы ДНК.

В последнее время созданы криомасс-детекторы, в которых чувствительным элементом, являются сверхпроводящие пленки, разделенные нанометровым оксидным слоем охлажденным до 0,1 К° [60]. Устройство позволяет регистрировать и идентифицировать единичные белковые молекулы и их комплексы в области молекулярных масс от 2000 до 200000 Да без проведения трипсинолиза. Криодетектор представляет собой калориметр с очень низкой теплоемкостью. Принцип метода основан на преобразовании кинетической энергии единичной молекулы (комплекса) в тепловую на криодетекторе [34, 61].

Для медицинской диагностики созданы биологические наносенсоры, которые представляют собой полупроводниковые нанотранзисторы на основе нанопроводов толщиной в несколько атомов, расположенных между электродами на тончайшей платформе [35]. На поверхность нанопроводов наносят белки-антитела, способные специфически связывать белки-антигены и вирусные частицы. Межмолекулярные взаимодействия регистрируются по изменению электрической проводимости. С помощью такого “нанотранзистора” можно регистрировать единичную вирусную частицу [35]. Для одновременной регистрации вирусов нескольких видов нанопровод покрывают соответствующими антителами, при этом характер ответа при связывании разных вирусов индивидуален.

Одно из важнейших направлений нанодиагностики – онкология, точнее, ранняя диагностика рака. С этим связаны работы по созданию наносенсоров на основе новых наноматериалов, в частности, дендримеров (от греч. dendron – дерево) [62]. Дендримеры получают путем контролируемой молекулярной самосборки мономеров, подбор которых определяет свойства полимера (оптические, магнитные или химические) и высокое сродство к интересующим молекулам [63–65]. Так, разработан метод выявления раковых клеток, основанный на внедрении в лимфоциты сферических наносенсоров на основе дендримеров со специальным флуоресцентным покрытием. Интенсивность свечения отражает изменения, вызываемые иммунным ответом лимфоидных клеток [66].

Для увеличения чувствительности иммунотестов также используют конъюгаты антител в виде покрытых золотом нанокapsул. Эти наноструктуры позволяют регистрировать субнанограммовые количества иммуноглобулинов в 1 мл сыворотки или цельной крови за 10–30 минут [67].

Помимо антител и специфических белков зондами в наночипах могут служить олигонуклеотиды, фрагменты геномной ДНК и РНК. В настоящее время доля производимых биочипов на основе одноцепочечных молекул ДНК составляет 94%. В результате прогресса в этой области ожидается, что к 2010 году ДНК-чипы станут неременным атрибутом медицинской диагностики благодаря тому, что их преимуществами, кроме цены, скорости и качества анализа, является возможность проводить большое количество биологических тестов со значительной экономией исследуемого материала, реактивов и трудозатрат [68, 69]. Принцип работы ДНК-чипа основан на взаимодействии комплементарных олигонуклеотидов исследуемого биологического образца и зонда на чипе. Использование ДНК-чипов с интересующими врача зондами позволит диагностировать в организме пациента наличие соответствующей заданной последовательности ДНК вирусов, бактерий, опухолевых клеток.

Ещё одно направление в диагностике, получившее развитие в последние годы, основано на применении так называемых квантовых точек – quantum dots (Qds) [70]. Квантовые точки – это полупроводниковые нанокристаллы (2–100 нм) с уникальными оптическими и электрическими свойствами [71]. Qds для биомедицинских исследований представляет собой нанокристалл с ядром, окруженным оболочкой из биосовместимого покрытия с определенными функциональными группами, определяющими специфическую биоактивность Qds [72]. Например, Qds с флуоресцентным покрытием представляет собой флуорофор для биомедицинской визуализации [73, 74].

В целом, в биологических исследованиях квантовые точки применяют для: а) специфического прокрашивания клеток и тканей (стрептавидиновые конъюгаты, конъюгаты с антителами); б) Western Blot-анализов; в) визуализации *in vivo* [75-77]. Например, квантовые точки, связанные с антителами “узнают” ДНК-последовательность с характерной раковой мутацией [78]; описаны применения квантовых точек для исследования распределения лекарственных субстанций на моделях позвоночных [79]. С целью снижения токсичности полупроводниковых квантовых точек получены углеродные наночастицы (карбоновые точки), поверхность которых обладает фотолюминисцентными свойствами [80].

4. Наночастицы как лекарства и контейнеры для доставки лекарств.

4.1. Наночастицы как лекарства.

В последние годы наночастицы и наноматериалы все больше используются непосредственно для диагностики и лечения. Например, фирма “Nanoprobes” (США) производит наночастицы золота для диагностики рака [81]: конъюгаты наночастиц золота с антителами против EGFR (рецептор эпидермального фактора роста, не экспрессирующийся здоровыми клетками) связываются с опухолевыми клетками и легко определяются при микроскопии биопсийного материала [82]. Фирма “pSivida” (Австралия) создала наночастицы и нанокапсулы на основе кремния для брахитерапии неоперабельного рака печени. Разрушение опухолевых клеток происходит за счет радиоактивного ^{32}P , содержащегося в нанокапсулах. Выпуск коммерческого продукта намечен на 2007г. (<http://www.psivida.com/default.asp>). Фирма “Starpharma” (Австралия) получила разрешение для клинического применения геля на основе дендримеров (VivaGel, SPL7013) для профилактики СПИДа [83].

Лекарства в виде наночастиц обладают целым рядом преимуществ, основными из которых являются: повышенная растворимость и высокая скорость растворения, повышенная биодоступность, быстрый терапевтический эффект, снижение рисков развития побочного действия [84]. В качестве примера можно привести инъекционную форму разработанного нами лекарственного препарата “Фосфоглив” [85]. Наносистема, представляющая собой частицы диаметром не более 50 нм, содержит соевый фосфатидилхолин и глицерризиновую кислоту. При клиническом применении “Фосфоглива” отмечено ингибирующее действие препарата на репликативную активность вирусов гепатита В и С, а также положительное влияние на иммунный интерфероновый статус. Ремиссия в проведенных клинических исследованиях при лечении гепатита С составила 70% [85-87]. “Фосфоглив” обладает очень низкой токсичностью, не вызывает аллергических реакций, устойчив при хранении.

В настоящее время новые наноматериалы активно используются как для повышения эффективности имеющихся лекарственных средств, так и для создания новых лекарств. Существенное внимание в этом направлении уделяется фуллеренам. Фуллерены - новый тип молекулярной формы углерода [88] (рис. 3). Его атомы расположены в вершинах правильных шести- и пятиугольников, покрывающих поверхность сферы или сфероида. Применение фуллеренов в биологических и медицинских исследованиях основано на их уникальных физико-химических свойствах. Лидирующее место в исследованиях фуллерена и его производных принадлежит компании “C Sixty” (США). Эксперименты на животных показали, что фуллерены и их производные способны восстанавливать повреждения, возникшие в результате окислительных процессов в клетке [89-91]. Некоторые из этих соединений находятся в стадии клинических испытаний, имеют хорошую биосовместимость и низкую токсичность [92]. На клетках гепатомы человека Нер 3В была показана способность карбоксифуллерена C(60) ингибировать TGF-beta-индуцированный апоптоз за счет взаимодействия с радикалами кислорода, образующимися в мембране [93]. Присутствие карбоксифуллерена C(60) предупреждает ультрафиолетиндуцированный апоптоз кератиноцитов человека [94] и предохраняет мононуклеарные клетки

периферической крови от апоптоза при окислительном стрессе [95]. С3-фуллеротрис-метанодикарбоксилловая кислота препятствует апоптозу эпителиальных клеток, изменяя их адгезивную способность [96]. Уникальным свойством фуллерена и его производных является способность преодолевать гематоэнцефалический барьер [97], в связи с чем они могут быть использованы при лечении острых и хронических нейродегенеративных заболеваний, например, болезни Паркинсона. Так, в экспериментах на крысах была показана способность аддукта фуллерена C(60) с поливинилпирролидоном предотвращать гибель нейронов и препятствовать нарушению долговременной памяти [98].

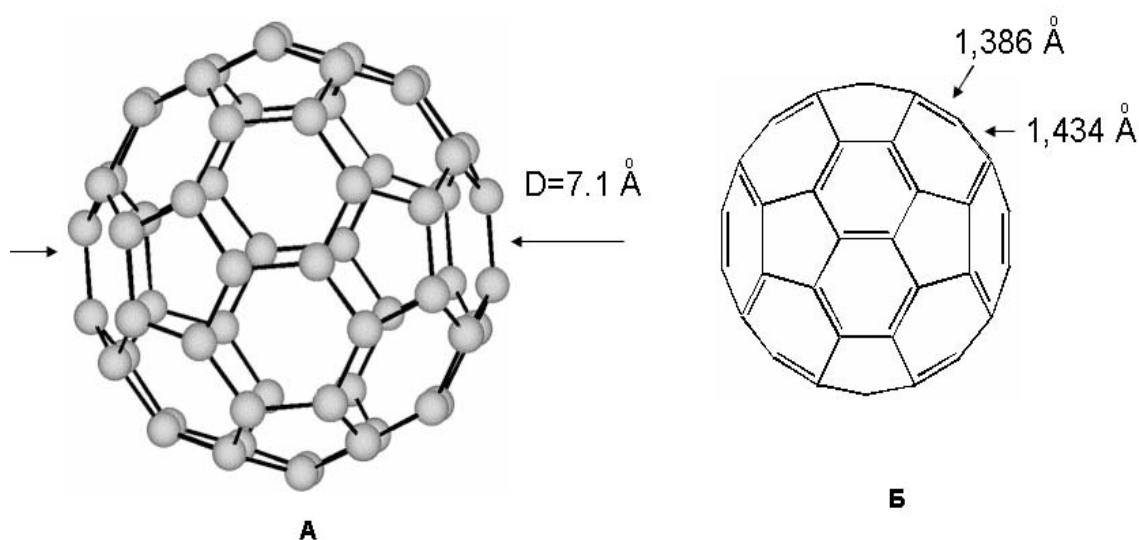


Рисунок 3.

Новая аллотропная форма углерода - фуллерен C(60): **А** - модель молекулы фуллерена C(60); **Б** - структурная формула фуллерена C(60) с указанием длин связей (для бензола длина двойных и одинарных связей одинакова - 1,397 Å).

Большое внимание исследователи уделяют созданию таких модификаций фуллеренов, которые обладали бы выраженными противовирусными свойствами. Для проникновения в клетку вирусы используют рецепторы на поверхности плазматической мембраны [99]. Их конформационные изменения или механическая блокировка, вызванные взаимодействием с мембраной молекулы C(60) с идеальной сферической структурой и размером (0,7 нм), затруднит проникновение вируса в клетку. Так, фуллерен C(60) с поливинилпирролидоном эффективно подавлял репликацию вирусов гриппа в экспериментах на куриных эмбрионах и клетках почки собаки [100, 101]. При этом доза фуллерена была существенно ниже соответствующего показателя для ремантадина, традиционно используемого в борьбе с вирусом гриппа. В отличие от ремантадина, наиболее эффективного в ранний период заражения, ПВП-модифицированный C(60)-фуллерен действовал в течение всего цикла размножения вируса. Антивирусная активность производных фуллерена C(60) показана для цитомегаловируса [102], вируса везикулярного стоматита [103], вируса гепатита С [104].

Большая часть работ по антивирусной активности фуллеренов и его производных связана с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [105-107]. С помощью компьютерного моделирования и на основе данных

рентгеноструктурного анализа показано, что фуллерен C(60) комплементарен активному центру протеазы ВИЧ, удерживается в нем с помощью вандерваальсовых связей, инактивируя фермент, в результате чего репликативный цикл вируса прерывается [108].

В экспериментах *in vitro* Tokuyama и соавт. [109] показали способность фуллерена существенно снижать скорость роста опухолевых клеток линии HeLa 33. Производное фуллеренов C(60)(OH)₂₄ тормозило рост клеток человеческих лимфоцитов и клеток эпидермальной саркомы Нер-2 на стадии образования митотического веретена [110].

В ряде работ на примере *E. coli* показаны антибактериальные свойства C60-bis(N,N-диметилпирролидин йодида) и C60-bis(N,N-метилпирролидин йодида) [111-113]. Карбоксифуллерен оказался эффективным против стрептококковых инфекций и его можно рассматривать как антимикробный агент. На мышах *in vivo* карбоксифуллерен увеличивал бактерицидную активность нейтрофилов [114]. Положительно заряженные производные фуллерена способны ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* [115]. На мышах показано, что карбоксифуллерен предупреждает смерть животных от менингита, индуцированного введением *E. coli* [116]. Предполагают, что антибактериальное действие карбоксифуллерена связано с его встраиванием в мембраны бактериальных клеток [117].

Известно, что синглетный кислород, образующийся в результате фотохимических реакций, инактивирует некоторые вирусы. Так, при облучении среды, содержащей фотосенсибилизатор на основе C(60) и вирус Semliki Forest (SFV, *Togaviridae*) или везикулярный вирус стоматита (VSV, *Rhabdoviridae*), происходит полная потеря вирулентности [118, 119]. Tabata и соавт. показали [120], что при внутривенном введении мышам с фибросаркомой ПЭГ-модифицированный C(60) преимущественно аккумулировался в опухоли, индуцируя ее некроз. Дополнительное фотооблучение вызывало полный некроз опухоли [121]. Эти эксперименты свидетельствуют об эффективном использовании фуллеренов в фотодинамической терапии опухолей.

В ряде работ показана противоопухолевая активность фуллерена C(60). Например, фуллерен-содержащие липосомы оказались эффективными при терапии рака шейки матки [122]. Andrievsky и соавт. [123] опубликовали положительные результаты первого клинического испытания фуллерен-содержащего препарата для лечения аденокарциномы прямой кишки. Ингибирование роста опухолевых клеток рака молочной железы человека получено при использовании фуллерола C(60)(OH)₂₄ [124].

Таким образом, фуллерены и их производные обладают рядом биологически активных свойств и их применение в фармакологии имеет большое будущее.

4.2. Наночастицы как транспортные системы.

Разработка новых лекарств (помимо создания новых лекарственных форм) идет по пути конструирования систем, способных доставлять его непосредственно к органам и клеткам-мишеням. В последние десятилетия исследователи уделяют большое внимание не только поиску новых молекул, обладающих фармацевтическими свойствами, но и повышению эффективности уже созданных лекарств путём конструирования систем для их направленного транспорта [125, 126]. Лекарства, снабженные системой доставки, имеют ряд преимуществ по сравнению со свободными препаратами: а) повышается растворимость гидрофобных лекарств; б) улучшается их проникновение в клетки; в) улучшается фармакокинетика, у многих лекарств появляется способность пересекать мембранные и гематоэнцефалический барьеры [127]. Разработка систем направленного транспорта лекарств охватывает практически все области медицины (эндокринология, пульмонология, кардиология, онкология и т.д.). Например, в США ежегодные продажи лекарств, снабжённых системами доставки, превышают 10 млрд. долларов, что составляет более 20% всего объема продаж [128].

Использование наносистем для транспорта лекарственных препаратов позволяет не только увеличить биодоступность последних, но и обеспечить пролонгированное поступление препарата в определённые органы и клетки-мишени.

В настоящее время в мире существует 10-15 сертифицированных наносистем, используемых в качестве переносчиков лекарств, а на фармацевтическом рынке – несколько десятков препаратов, в основном, противоопухолевых, снабженных фосфолипидной системой транспорта (липосомы): дауномицин и доксорубин [129], винкристин [130, 131], аннамицин [132] и третиноин [133]. Большинство аналогичных препаратов находятся на последних стадиях клинических испытаний.

За последние 20 лет наиболее существенные успехи достигнуты в разработке фосфолипидных транспортных систем, фосфолипидных наночастиц (мицелл/липосом), которые до сих пор имеют ряд преимуществ перед другими, например, полимерными [134-136]. Они нетоксичны, биодegradируемы, не вызывают аллергических реакций, благодаря своему строению и составу, имеют высокое сродство к мембранам клеток, что позволяет доставлять лекарство внутрь клетки. Фосфолипидные наночастицы входят в группу, так называемых, коллоидных инертных транспортных систем [137, 138].

Следует отметить, что наночастицы на основе полимеров обладают значительно большей стабильностью в биологических жидкостях и при хранении, но, в отличие от липосом, могут вызвать побочные эффекты при введении в организм. Этот факт сдерживает продвижение полимерных наночастиц в качестве транспортных форм, но инициирует поиск новых биодegradируемых полимеров. Так, в последние годы активно разрабатываются биодegradируемые наносферы, на основе полилактатов (ПЛА), полилактидекогликолида (D,L-ПЛГА) и других биосовместимых полимеров (например, сложных полиэфиров α -цианоакриловой кислоты) [139 - 141]. В ряде работ показано, что применение таких наносфер эффективно для целого ряда липофильных препаратов, таких, как лидокаин [142, 143], циклоспорин А [144], тамоксифен [141] и др.

При разработке наносистем для транспорта лекарств исследователи используют как хорошо известные материалы (фосфолипиды, полимеры, хитозаны и др.), изменяя (усовершенствуя) их с помощью различных технологий (гомогенизация при высоком давлении, газовая бомба, диспергаторы и др.), так и новые наноматериалы и композиции (фуллерены, дендримеры, нанопоры и т.д.). Например, высокую эффективность при транспорте доксорубина показала фосфолипидная наносистема “Нанофосфолип” (наночастицы, диаметром 30-50 нм), разработанная в ГУ НИИ БМХ РАМН и представляющая собой стабильный при хранении лиофильно высушенный порошок [145]. В работах West и соавт. описаны системы доставки лекарств на основе нанокапсул, покрытых диэлектрическими материалами (кремний, золото) [146, 147], высвобождение препарата из которых происходит после расплавления нанокапсул под воздействием облучения [148]. Показана возможность использования для лечения диабета нанокапсул чувствительных к ИК облучению. Дозированное высвобождение инсулина происходит при нагревании поверхности кожи в месте введения наносфер [148]. Заслуживают определенного внимания работы по созданию так называемых магнитных носителей [149, 150]. Например, показано, что 70-нанометровые кварцевые капсулы с ферромагнитными частицами внутри, имеющие векторы к клеткам опухоли, концентрируются в них и активируются при воздействии импульсного магнитного поля при достижении опухолевых тканей [151]. Активация магнитных частиц может происходить и другим путем, например, электрическими полями, рентгеновскими лучами, или светом [152]. Примерами использования новых наноматериалов могут служить работы группы Baker и соавт. [62] и Tomalia и соавт. [153]. Ими синтезированы многокомпонентные композиции, названные тектодендримерами, которые имеют ядро дендримера с дендримерными модулями разного типа. Например,

наноконпозиция дендримера с фолиевой кислотой (вектор), флуоресцином (оптическая метка) и метотрексатом (лекарственный препарат). Эффективность метотрексата в данной композиции возросла в 100 раз [154].

В качестве транспортной системы для лекарственных препаратов в последнее время большое внимание уделяется фуллеренам [<http://www.csixty.com/development.html>]. Показано, что производные фуллерена C60 могут быть эффективно использованы как системы пассивного транспорта или адресной доставки [155].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: от нанобиотехнологий к наномедицине. Изначально концепция наномедицины возникла из фантастических идей создать и внедрить в тело человека крошечные нанороботы и родственные им механизмы, которые выполняли бы “ремонт” клеток на молекулярном уровне [156]. Например, механический наноробот помещается в кровяное русло, направляется в сердце, “осматривает” его, находит поврежденный клапан и с помощью микроскальпеля оперирует. Другая возможность – микроробот помещается в организм пациента, находит и уничтожает больные клетки.

Если усилия нанобиотехнологий направлены на то, чтобы создавать новые методы диагностики, новые транспортные системы и новые лекарства, то в наномедицине на первое место выходят медицинские нанороботы, наноматериалы для тканевой биоинженерии, а также в будущем не исключено, что и саморазмножающиеся геномы [3]. В перспективе через 10-20 лет с развитием и совершенствованием нанотехнологий первые нанороботы смогут стать оснащением медицинского кабинета, давая врачам наиболее эффективные средства, борьбы с любой болезнью. Примерами таких нанороботов могут быть аналоги клеток крови (эритроциты, фагоциты, респиоциты и т.п.), значительно превосходящие их по эффективности выполняемых функций [3]. С другой стороны, появятся новые возможности замены генотерапии на генохирургию. Наноробот, контролируемый врачом, выделит мутантный ген из отдельной больной клетки и вставит на ее место нормальный в ту же самую клетку. Возможность проникновения в клетку “лазерным скальпелем” без нарушения ее структуры продемонстрирована в работе [157]. Однако прежде, чем медицинские нанороботы станут реальностью, предстоит преодолеть много технических препятствий. Таким образом, внедрение нанотехнологий в биологию и медицину способно существенно расширить их возможности уже в самом ближайшем будущем.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 06-04-08057 ОФИ и 05-04-48690, а также Программы РАМН “Протеомика в медицине и биотехнологии”.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Press Release. Nanoscale Devices & Biomedical Applications Industries Forecasts, Data & Intelligence* (2003). http://www.the-infoshop.com/press/bc11421_en.shtml
2. *Yamamoto Y., Miura T., Teranishi T., Miyake M., Hori H., Suzuki M., Kawamura N., Miyagawa H., Nakamura T., Kobayashi K.* (2004) *Phys. Rev. Lett.*, **93**, 116801.
3. *Freitas R.A. Jr, JD.* (2005) *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, **1**, 2-9
4. *Ivanov Y.D., Govorun V.M., Bykov V.A., Arcnakov A.I.* (2006) *Proteomics*, **6**, 1399-1414.
5. *Anderson N.L. and Anderson N.G.* (2002) *Molecular & Cellular Proteomics*, **1**, 845-867.
6. *Sabatino L., Chopra I.J., Tanavoli S., Iacconi P., Iervasi G.* (2001) *Thyroid*, **11**, 733-739.
7. *Baba Y.* (2003) *Molecular & Cellular Proteomics*, **2**, 814.

8. *Guetens G., Van Cauwenberghe K., De Boeck G., Maes R., Tjaden U.R., van der Greef J., Highley M., van Oosterom A.T., de Bruijn E.A.* (2000) *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* **739**, 139-150.
9. *Sonksen G.P., Nordhoff E., Jansson O., Malmqvist M., Roepstorff P.* (1998) *Anal.Chem.*, **70**, 2731-2736.
10. *Иванов Ю.Д., Панова Н.Г., Гнеденко О.В., Бунеева О.А., Медведев А.Е., Арчаков А.И.* (2002) *Вопр. мед. химии*, **48**, 73-83.
11. *Archakov A.I., Ivanov Y.D.* (2002) Optical biosensor and scanning probe microscopy studies of cytochrome P450 interactions with redox partners and phospholipid layers. *Methods Enzymol.*, **357**, 94-103.
12. *Иванов Ю.Д., Гнеденко О.В., Николаева Л.И., Конев В.А., Ковалев О.Б., Учайкин В.Ф., Говорун В.М., Покровский В.И., Арчаков А.И.* (2003) *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунол.*, №2, 58-62.
13. *Wittekindt C., Fleckenstein B., Wiesmuller K., Eing B.R., Kuhn J.E.* (2000) *J. Virol. Methods.*, **87**, 133-144.
14. *Gomara M.J., Ercilla G., Alsina M.A., Haro I.* (2000) *J. Immunol. Methods.*, **246**, 13-24.
15. *George A.J.T., Danga R., Gooden C.S.R., Epenetos A.A., Spooner R.A.* (1995) *Tumor Targeting*, **1**, 245-250.
16. *Sigmundsson K., Masson G., Rice R., Beauchemin N., Obrink B.* (2002) *Biochemistry*, **41**, 8263-8276.
17. *Cush R., Cronin J.M., Stewart W.J., Maule C.H., Molloy J., Goddard N.J.* (1993) *Biosensor and Bioelectronics.*, **8**, 347-353.
18. *Ivanov Y.D., Usanov S.A., Archakov A.I.* (1999) *Biochem. Mol. Biol. Int.*, **47**, 327-336.
19. *Archakov A.I., Ivanov Y.D.* (1999) In: *Biophysics of Electron Transfer and Molecular Bioelectronics* (Plenum Publication Corporation. USA) The optical biosensor study of the protein-protein interactions within cytochrome P450s. pp. 173-194.
20. *Malmqvist M., Karlsson R.* (1997) *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **1**, 378-383.
21. *Jonsson U., Malmqvist M.* (1992) In: *Advances in Biosensors* (Turner, A. ed.) JAI Press, London, pp. 291-336.
22. *Иванов Ю.Д., Гнеденко О.В., Конев В.А., Ковалев О.Б., Николаева Л.И., Семенова Н.В., Учайкин В.Ф., Арчаков А.И.* (2001) *Вопр. мед. химии*, **47**, 419-425.
23. *Myszka D.G., Rich R.L.* (2000) *Pharm. Sci. Technol. Today.*, **3**, 310-317.
24. *Natsume T., Nakayama H., Jansson O.* (2000) *Anal.Chem.*, **72**, 4193-4198.
25. *Nedelkov D., Rasooly A., Nelson R.W.* (2000) *Int. J. Food Microbiol.*, **60**, 1-13.
26. *Krone J.R., Nelson R.W., Dogruel D., Williams P., Granzow R.* (1997) *Anal. Biochem.*, **244**, 124-132.
27. *Natsume T., Nakayama H., Isobe T.* (2001) *Trends Biotechnol.*, **19**(10 Suppl.), S28-S33.
28. *Дмитриев Д.А., Массино Ю.С., Сегал О.Л., Смирнова М.Б., Павлова Е.В., Коляскина Г.И., Гуревич К.Г., Гнеденко О.В., Иванов Ю.Д., Арчаков А.И., Осипов А.П., Дмитриев А.Д., Егоров А.М.* (2002) *Биохимия*, **67**, 1356-1365.
29. *La Clair, J.J., Burkart M.D.* (2003) *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 3244-3249.
30. *Shen J., Shu N., Ren S., Zhou X., Zhou X.* (2000) *J. Tongji Med. Univ.*, **20**, 20-22.
31. *Gizeli E., Bender F., Rasmusson A., Saha K., Josse F., Cernosek R.* (2003) *Biosens. Bioelectron.*, **18**, 1399-1406.
32. *Binning G., Quate C.F., Gerber Ch.* (1986) *Phys. Rev. Lett.*, **56**, 930-933.
33. *Garcia-Parajo M.F., Veerman J.A., Segers-Nolten G.M.J., de Grooth B.G., Greve J., van Hulst N. F.* (1999) *Cytometry*, **36**, 239-246.
34. *Twerenbold D., Gerber D., Gritti D., Gonin Y., Netuschil A., Rossel F., Schenker D., Vuilleumier J.-L.* (2001) *Proteomics*, **1**, 66-69.
35. *Patolsky F., Zheng G., Hayden O., Lakadamyali M., Zhuang X., Lieber C.M.* (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 14017-14022.

36. Weiss S. (1999) *Science*, **283**, 1676-1683.
37. Moerner W.E.I. (2002) *Phys. Chem. B.*, **106**, 910-927.
38. Abdelhady H.G., Allen S., Davies M.C., Roberts C.J., Tendler S.J.B., Williams P.M. (2003) *Nucleic Acids Research*, **31**, 4001- 4005.
39. Trautmant J.K., Macklin J.J., Brus L.E., Betzing E. (1994) *Nature*, **369**, 40-42.
40. Macklin J.J., Trautmant J.K., Harris T.D., Brus L.E. (1996) *Science*, **272**, 255-258.
41. Funatsu T., Harada Y., Tokunaga M., Saito K., Yanagida T. (1995) *Nature*, **374**(6522), 555-559
42. Sakmann B., Neher E. (1995) *Single Channel Recording*, 2nd ed., Plenum Press, New York.
43. Butt H.-J., Gukenberger R., Rabe J.P. (1992) *Ultramicroscopy*, **46**, 375-393.
44. Hansma H.G., Hoh J.H. (1994) *Ann. Rev. Biomol. Struct.*, **23**, 115-139.
45. Binning G., Rohrer H. (1987) *Rev. Mod. Phys.*, **59**, 615-625.
46. Bayburt T., Sligar S.G. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 6725-6730.
47. Müller D.J., Engel A. (1999) *J. Mol. Biol.*, **285**, 1347-1351.
48. Müller D.J., Saas H.J., Müller S., Büldt G., Engel A.J. (1999) *J. Mol. Biol.*, **285**, 1903-1909.
49. Yang J., Mou J., Shao Z. (1994) *Biochim. Biophys. Acta*, **1199**, 105-114.
50. Edstrom R.D., Meinke M. H., Yang X., Yang X., Elings V., Evans D.F. (1990) *Biophys. J.* **58**, 1437-1448.
51. Kuznetsov V.Y., Ivanov Y.D., Bykov V.A., Saunin S.A., Fedorov I.A., Lemeshko S.V., Hoa H.B., Archakov A.I. (2002) *Proteomics*, **2**, 1699-1705.
52. Kuznetsov V.Y., Ivanov Y.D., Archakov A.I. (2004) *Proteomics*, **4**, 2390-2396.
53. Nettikadan S.R., Johnson J.C., Vengasandra S.G., Muys J., Henderson E. (2004) *Nanotechnology*, **15**, 383-389.
54. Atanasov P., Yang S., Salehi C., Ghindilis A.L., Wilkins E., Schade D. (1997) *Biosens.Bioelectron.*, **12**, 669-680.
55. Wilkins E., Atanasov P., Muggenburg B.A. (1995) *Biosens. Bioelectron.*, **10**, 485-494.
56. Garg S.K., Schwartz S., Edelman S.V. (2004) *Diabetes Care*, **27**, 734-738.
57. Barone P.W., Baik S., Heller D.A., Strano M.S. (2005) *Nat. Mater.*, **4**, 86-92.
58. Desai T.A., Hansford D.J., Ferrari M. (2000) *Biomol. Eng.*, **17**, 23-36.
59. Desai T.A., West T., Cohen M., Boiarski T., Rampersaud A. (2004) *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**, 1661-1673.
60. Twerenbold D. (1996) *Rep. Prog. Phys.*, **59**, 349-426.
61. Chaurand P., Hayn G., Matter U., Caprioli M. (2004) Exploring the poential of Cryodetectors for the Detection of MALDI produced ions: Application to Profiling and Imaging Mass-Spectrometry. ASMS conference.
62. Shi X., Patri A.K., Lesniak W., Islam M.T., Zhang C., Baker J.R., Jr. Balogh L.P. (2005) *Electrophoresis*, **26**, 2960-2967.
63. Roberts J.C., Adams Y.E., Tomalia D., Mercer-Smith J.A., Lavallee D.K. (1990) *Bioconjug. Chem.* **1**, 305-308.
64. Kukowska-Latallo J.F., Bielinska A.U., Johnson J., Spindler R., Tomalia D.A., Baker J.R. Jr. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 4897-4902.
65. Sharma A., Desai A., Ali R., Tomalia D. (2005) *J.Chromatogr. A*, **1081**, 238-244.
66. Vannucci L., Fiserova A., Sadalapure K., Lindhorst T.K., Kuldova V., Rossmann P., Horvath O., Kren V., Krist P., Bezouska K., Luptovcova M., Mosca F., Pospisil M. (2003) *Int. J. Oncol.* **23**, 285-296.
67. Hirsh L.R., Halas N.J., West J.L. (2005) *Methods Mol. Biol.*, **303**, 101-111.
68. Farkas D.H. (2001) *Clin Chem.* **47**, 1871-1872.
69. DNA-chip technologies. <http://www.devicelink.com/ivdt/archive/99/01/008.html>
70. Hardman R. (2006) *Enviromental Health Perspectives*, **114**, 165-172.
71. Azzazy H.M., Mansour M.M., Kazmierczak S.C. (2006) *Clin. Chem.* 10.1373/clinchem.2006.066654
72. Luccardini C., Tribet C., Vial F., Marchi-Artzner V., Dahan M. (2006) *Langmuir*, **22**, 2304-2310.

73. Santra S., Xu J., Tan W. (2004) *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **4**, 590-599.
74. Weng J., Ren J. (2006) *Curr. Med. Chem.*, **13**, 897-909.
75. Marshall T.W., Cai L., Bear J.E. (2006) *Nat. Chem. Biol.*, **2**, 119-122.
76. Zhang T., Stilwell J.L., Gerion D., Ding L., Elboudwarej O., Cooke P.A., Gray J.W., Alivisatos A.P., Chen F.F. (2006) *Nano Lett.*, **6**, 800-808.
77. Waggoner A. (2006) *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **10**, 62-66.
78. Zhang C.Y., Yeh H.C., Kuroki M.T., Wang T.H. (2005) *Nat. Mater.*, **4**, 797-798.
79. Rieger S., Kulkarni R.P., Darcy D., Fraser S.E., Koster R.W. (2005) *Developmental Dynamics*, **234**, 670-681.
80. Ya-Ping Sun, Bing Zhou, Yi Lin, Wei Wang, K.A. Shiral Fernando, Pankaj Pathak, Mohammed Jaouad Meziani, Barbara A. Harruff, Xin Wang, Haifang Wang, Pengju G. Luo, Hua Yang Muhammet Erkan Kose, Bailin Chen, L. Monica Veca, Su-Yuan Xie. (2006) *J. Am. Chem. Soc.*, **ASAP Article** 10.1021/ja062677d S0002-7863(06)02677-1
81. Nanoprobes, USA; Universal Biologicals (Cambridge) Ltd. European Specialists in Immunochemicals and Biological Reagents for Life Science Research
82. Jain P.K., Lee K.S., EL-Sayed I.H., EL-Sayed M.A. (2006) *J. Phys. Chem. B Condens Matter Mater Surf. Interfaces Biophys.*, **110**, 7238-7248.
83. McCarty T.D., Karellas P., Henderson S.A., Giannis M., O'Keefe D.F., Heery G., Paull J.R., Matthews B.R., Holan G. (2005) *Mol. Pharm.*, **2**, 312-318.
84. Groneberg D.A., Giersig M., Welte T., Pison U. (2006) *Curr Drug Targets*, **7**, 643-648.
85. Ипатова О.М. (2005) Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике, Из-во ГУ НИИ биомедицинской химии РАМН, Москва.
86. Арчаков А.И., Сельцовский А.П., Лисов В.И., Цыганов Д.И., Княжев В.А., Ипатова О.М., Торховская Т.И. (2002) *Вопр. мед. химии*, **48**, 139-153.
87. Арчаков А.И., Бачманова Г.И., Гусева М.К., Ипатова О.М., Княжев В.А., Лисов В.И., Скворцов И.А., Учайкин В.Ф., Тихонова Е.Г., Якубовский К.В., Цыганов Д.И. (1998) Композиция, обладающая свойствами репарировать биологические мембраны. Патент на изобретение № 2133122.
88. Kroto H.W., Heath J.R., O'Brien S.C., Curl R.F., Smalley R.E. (1985) *Nature*, **318**, 162-163.
89. Lin A.M., Fang S.F., Lin S.Z., Chou C.K., Luh T.Y., Ho L.T. (2002) *Neurosci. Res.*, **43**, 317-321.
90. Lai H.S., Chen W.J., Chiang L.Y. (2000) *World J. Surg.*, **24**, 450-454.
91. Wang I.C., Tai L.A., Lee D.D., Kanakamma P.P., Shen C.K., Luh T.Y., Cheng C.H., Hwang K.C. (1999) *J. Med. Chem.*, **42**, 4614-4620.
92. Ueng T.H., Kang J.J., Wang H.W., Cheng Y.W., Chiang L.Y. (1997) *Toxicol. Lett.*, **93**, 29-37.
93. Huang Y.L., Shen C.K., Luh T.Y., Yang H.C., Hwang K.C., Chou C.K. (1998) *Eur. J. Biochem.*, **254**, 38-43.
94. Fumelli C., Marconi A., Salvioli S., Straface E., Malorni W., Offidani A.M., Pellicciari R., Schettini G., Giannetti A., Monti D., Franceschi C., Pincelli C. (2000) *J. Invest. Dermatol.*, **115**, 835-841.
95. Monti D., Moretti L., Salvioli S., Straface E., Malorni W., Pellicciari R., Schettini G., Bisaglia M., Pincelli C., Fumelli C., Bonafe M., Franceschi C. (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **277**, 711-717.
96. Straface E., Natalini B., Monti D., Franceschi C., Schettini G., Bisaglia M., Fumelli C., Pincelli C., Pellicciari R., Malorni W. (1999) *FEBS Lett.*, **454**, 335-340.
97. Oberdorster E. (2004) *Environ. Health Perspect.*, **112**, 1058-1062.
98. Подольский И.Я., Контратьева Е.В., Щеглов И.В., Думнус М.А., Пиотровский Л.Б. (2002) *Физика твердого тела*, **44**, 552-553.
99. Benjamin J., Ganser-Pomillos B.K., Tivol W.F., Sundquist W.I., Jensen G.J. (2005) *J. Mol. Biol.*, **346**, 577-588.

100. Киселев О.И., Козелецкая К.Н., Меленевская Е.И., Виноградова Л.В., Кевер Е.Е., Кленин С.И., Згонник В.Н., Думнис М.А., Пиотровский Л.В. (1998) Докл. РАН, **361**, 547-549.
101. Пиотровский Л.В., Козелецкая К.Н., Медведева Н.А., Думнис М.А., Познякова Л.Н., Киселев О.И. (2001) Вопросы вирусологии, **46**, 38-42.
102. Медзидова М.Г., Абдуллаева М.В., Федорова Н.Е., Романова В.С., Кулих А.А. (2004) Антибиот. и химиотер., **49**, 13-20.
103. Hirayama J., Abe H., Kato N., Shinbo T., Ohnishi-Yamada Y., Kurosawa S., Ikebuchi K., Sekiguchi S. (1999) Biol. Pharm. Bull., **22**, 1106-1109.
104. Mashino T., Shimotohno K., Ikegami N., Nishikawa D., Okuda K., Takahashi K., Nakamura S., Mochizuki M. (2005) Bioorg. Med. Chem. Lett., **15**, 1107-1109.
105. Marchesan S., Da Ros T., Spalluto G., Balzarini J., Prato M. (2005) Bioorg. Med. Chem. Lett., **15**, 3615-3618.
106. Миллер Г.Г., Романова В.С., Покидышева Л.Н., Тумова И.В., Калиберда Е.Н., Руми Л.Д., Андреева О.И., Рыбалкин Н.П. (2004) Антибиот. химиотер., **49**, 3-8.
107. Bosi S., Da Ros T., Spalluto G., Balzarini J., Prato M. (2003) Bioorg. Med. Chem. Lett., **13**, 4437-4440.
108. Zhu Z., Schuster D.I., Tuckerman M.E. (2003) Biochemistry, **42**, 1326-1333.
109. Tokuyama H., Yamago S., Nakamura E. (1993) J. Am. Chem. Soc., **115**, 7918-7919.
110. Simic-Krstic J. (1997) Arch. Oncol., **5**, 143-145.
111. Mashino T., Okuda K., Hirota T., Hirobe M., Nagano T., Mochizuki M. (1999) Bioorg. Med. Chem. Lett., **9**, 2959-2962.
112. Mashino T., Nishikawa D., Takahashi K., Usui N., Yamori T., Seki M., Endo T., Mochizuki M. (2003) Bioorg. Med. Chem. Lett., **13**, 4395-4397.
113. Mashino T., Usui N., Okuda K., Hirota T., Mochizuki M. (2003) Bioorg. Med. Chem., **11**, 1433-1438.
114. Tsao N., Luh T.Y., Chou C.K., Wu J.J., Lin Y.S., Lei H.Y. (2001) Antimicrob. Agents Chemother., **45**, 1788-1793.
115. Bosi S., Da Ros T., Castellano S., Banfi E., Prato M. (2000) Bioorg. Med. Chem. Lett., **10**, 1043-1045.
116. Tsao N., Kanakamma P.P., Luh T.Y., Chou C.K., Lei H.Y. (1999) Antimicrob. Agents Chemother., **43**, 2273-2277.
117. Tsao N., Luh T.Y., Chou C.K., Chang T.Y., Wu J.J., Liu C.C., Lei H.Y. (2002) J. Antimicrob. Chemother. **49**, 641-649.
118. Kasermann F., Kempf C. (1997) Antiviral Res., **34**, 65-70.
119. Kasermann F., Kempf C. (1998) Rev. Med. Virol., **8**, 143-151.
120. Tabata Y., Murakami Y., Ikada Y. (1997) J. Cancer Res., **88**, 1108-1116.
121. Chi Y., Patil S., Canteenwala T., Chiang L.Y. (2000) in: *Biochemical and Pharmaceutical Aspects of Fullerene Materials, 197th Meeting of The Electrochemical Society*, Toronto, Canada, 14-19 May, Paper No. 0497, Session N9.
122. Huang W.D., Qian K.X. (1995) Sheng Li Ke Xue Jin Zhan., **26**, 367-369.
123. Andrievsky G., Zhmuro A., Zabobonina L., Suchina E. (2000) in: *Biochemical and Pharmaceutical Aspects of Fullerene Materials, 197th Meeting of The Electrochemical Society*, Toronto, Canada, 14-19 May, poster presentation No. 0377, Session N9.
124. Puhaca B. (1999) Med. Pregl., **52**, 521-526.
125. Mainardes R.M., Silva L.P. (2004) Curr. Drug. Targets. **5**, 449-455.
126. McNeil S.E. (2005) J. Leukoc. Biol., **78**, 585-594.
127. Mort M. (2000) Modern Drug Discovery, **3**, 30-32, 34.
128. Полуянов С. (2005) Медицинская газета, №15 (от 2 марта).
129. Hofheinz R.D., Gnad-Vogt S.U., Beyer U., Hochhaus A. (2005) Anticancer Drugs, **16**, 691-707.
130. Thomas D.A., Sarris A.H., Cortes J., Faderl S., O'Brien S., Giles F.J., Garcia-Manero G., Rodriguez M.A., Cabanillas F., Kantarjian H. (2006) Cancer, **106**, 120-127

131. Honemann D., Prince H.M., Seymour J.F., Wolf M.M., Westerman D., Januszewicz E.H. (2005) *Leuk. Lymphoma*, **46**, 945-947.
132. Zou Y.Y., Ling Y. H., Reddy S., Priebe W., Perez-Soler R. (1995) *Int. J. Cancer*, **61**, 666-671.
133. Sinico C., Manconi M., Peppi M., Lai F., Valenti D., Fadda A.M. (2005) *J. Control Release*, **103**, 123-136.
134. Gregoriadis G. (1995) *Trends Biotechnol.*, **13**, 527-537.
135. Каплун А.П., Ле Банг Шон, Краснополяский Ю.М., Швеу В.И. (1999) *Вопр. мед. химии*, **45**, 3-12.
136. Goyal P., Goyal K., Vijaya Kumar S.G., Sihgh A., Katara O.P., Mishra D.N. (2005) *Acta Pharm.*, **55**, 1-25.
137. Torchilin V.P. (2005) *Curr. Drug Deliv.*, **2**, 19-27.
138. Борисова Н.В., Крюков В.И., Каплун А.П., Швету В.И. (1998) *Биоорганич. химия*, **24**, 848-855.
139. Avgoustakis K. (2004) *Curr. Drug Deliv.*, **1**, 321-333.
140. Hinds K.D., Campbell K.M., Holland K.M., Lawis D.H., Piche C.A., Schmidt P.G. (2005) *J. Control Release.*, **104**, 447-460.
141. De Kozak Y., Andrieux K., Villarroya H., Klein C., Thillaye-Goldenberg B., Naud M.C., Garcia E., Couvreur P. (2004) *Eur. J. Immunol.*, **34**, 3702-3712.
142. Gref R., Minamitake Y., Langer R.S. (1996) Biodegradable injectable nanoparticles. United States Patent N 5543158.
143. Eichenfield L.F., Funk A., Fallon-Friedlander S., Cunningham B.B. (2002) *Pediatrics*, **109**, 1093-1099.
144. Langer R.S., Cannizzaro S.M., Mueller B.G., Shakesheff K. (2004) Modification of surfaces using biological recognition events. United States Patent 6800296.
145. Ipatova O.M., Zyкова M.G., Medvedeva N.V., Archakov A.I. (2006) In: 3rd International conference "Genomics, Proteomics, Bioinformatics and nanotechnologies for Medicine", July 12-16, Novosibirsk, Russia, 13.
146. West J.L., Halas N.J. (2000) *Curr. Opin. Biotechnol.*, **11**, 215-217.
147. West J.L., Halas N.J. (2003) *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, **5**, 285-292.
148. Hirsch L.R., Gobin A.M., Lowery A.R., Tam F., Dreze R.A., Halas N.J., West J.L. (2006) *Ann. Biomed. Eng.*, **34**, 15-22.
149. Gupta A.K., Berry C., Gupta M., Curtis A. (2003) *IEEE Trans Nanobioscience*, **2**, 255-261.
150. Berry C.C., Charles S., Wells S., Dalby M.J., Curtis A.S. (2004) *Int. J. Pharm.*, **269**, 211-225.
151. Prasad P.N., Bergey E.J., Liebow C., Levy L. (2003) Magnetic nanoparticles for selective therapy. United States Patent 6514481.
152. Roy I., Ohulchanskyy T.Y., Pudavar H.E., Bergey E.J., Oseroff A.R., Morgan J., Dougherty T.J., Prasad P.N. (2003) *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 7860-7865.
153. Tomalia D.A., Brothers H.M. 2nd, Piehler L.T., Durst H.D., Swanson D.R. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 5081-5087.
154. Islam M.T., Majoros I.J., Baker J.R., Jr. (2005) *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, **822**, 21-26.
155. Wilson L.J. (1999) *Electrochemical Society Interface*, **8**, 24-28.
156. Feynman R.P. "There's Plenty of Room at the Bottom." Talk at the annual meeting of the American Physical Society. Dec. 1959.
www.zyvex.com/nanotech/feynman.html
157. Shen N., Datta D., Schaffer C.B., LeDuc P., Ingber D.E., Mazur E. (2005) *Mech. Chem. Biosyst.*, **2**, 17-25.

Поступила: 20. 09. 2006.

NANOBIOTECHNOLOGY AND NANOMEDICINE

N.V. Medvedeva¹, O.M. Ipatova¹, Yu.D. Ivanov¹, A.I. Drozhzhin², A.I. Archakov¹

¹Scientific and Research Institute of Biomedical Chemistry, RAMS, 119121, Moscow, Russia, Pogodinskaya ul., 10; tel.: (495)7083807; fax: (495)2450857; e-mail: nmedved@pol.ru

²Non-commercial Organization The Foundation Economical Researches and Distribution of Economic Information "Center Free Economy"

Nanobiotechnology is a new direction in the technological science, which plays a key role in creation of nanodevices for analysis of living systems on a molecular level. Nanomedicine is the application of nanotechnologies in medicine for maintenance and improvement of human life using the knowledge on human organism at a molecular level. Application of nanoparticles and nanomaterials for the diagnostic and therapeutic purposes is now significantly extended in nanomedicine. Use of nanotechnological approaches and nanomaterials opens new prospects for creation of drugs and systems for their directed transport. Implementation of optico-biosensoric, atomic-force, nanowire and nanoporous approaches into genomics and proteomics will significantly enhance the sensitivity and accuracy of diagnostics and will shorten the time of diagnostic procedures that will undoubtedly improve the efficiency of medical treatment.

The review highlights data on application of nanobiotechnologies in the field of diagnostics and creation of new drugs.

Key words: nanotechnologies, nanobiotechnologies, bionanotechnologies, nanomedicine, nanodiagnosticums, nanodrugs, (nano)-transportation systems.