

И.И. Никберг, д.м.н., профессор, г. Сидней, Австралия

Новые биотехнологии и перспективы их применения в медицине

XX век вошел в историю человечества как эпоха научно-технической революции

Атомная энергия, первые шаги в освоении космоса, Интернет и компьютеризация технологических процессов, синтез новых химических веществ и применение их в сельском хозяйстве и промышленном производстве, широкое использование телевидения и электробытовых приборов, авиационного и других видов транспортного сообщения, дистанционного управления и связи — таков далеко не полный перечень того нового и важного, что привнесла наука в жизнь современного общества.

Научно-технический прогресс в медицине — это открытие и практическое использование инсулина и других сахароснижающих средств, антибиотиков, трансплантация тканей и органов, противоопухолевая, антиаллергенная терапия, радиоизотопная, ультразвуковая, рентгенологическая и другие виды диагностики и лечения, вакцинация против гриппа и других инфекционных заболеваний, которые стали привычными атрибутами медицинской помощи населению, способствовали своевременной диагностике и эффективному лечению многих заболеваний. Несмотря на очевидные успехи здравоохранения, ряд тяжелых патологий плохо поддается лечению. В их числе — сахарный диабет, впервые описанный античными врачами несколько тысяч лет назад, но до сих пор продолжающийся оставаться неизлечимым заболеванием. Научный прогресс дает основания для оптимизма и позволяет прогнозировать существенные достижения в медицине, в том числе в диабетологии. Наиболее реальными путями решения проблем ведения пациентов с сахарным диабетом считаются применение нанотехнологий, использование стволовых клеток и достижений биогенной инженерии.

Нанотехнологии

Термин «нанотехнология» был предложен японским ученым Норио Танигути в 1974 г., однако отправной точкой развития этого направления принято считать доклад известного американского ученого Ричарда Фейнмана «Там, внизу, много места» («There's Plenty of Room at the Bottom»), сделанный в 1959 г. в Калифорнийском технологическом институте. Идея доклада заключалась в теоретическом обосновании возможности механического перемещения атомов и молекул с помощью устройств сопоставимых размеров.

Лингвистической основой термина «нанотехнология» является приставка нано- (от греческого nanos — карлик, гном), введенная в 1960 г. и используемая в Международной системе единиц (СИ) в качестве множителя, равного 10^{-9} (одна миллиардная часть метра, миллионная часть миллиметра, нанометр). О размерах микроучастка такой длины можно судить по тому, что на нем размещаются примерно 10-12 атомов. Соответственно, под наноматериалами

понимают материалы молекулярных (околомолекулярных) размеров. Нанотехнологии позволяют создавать различные объекты путем манипуляций с отдельными атомами и молекулами. Следует отметить, что, не зная научных основ этих процессов, нанотехнологии использовали еще в древнем мире (смесь сажи с водой для изготовления чернил, жидкость с кислородным соединением железа для изготовления красок, некоторые косметические и моющие средства и др.). Современные исследования выявили, что применявшиеся в Древней Греции краски для волос и боевая раскраска аборигенов Австралии, обладавшие стойким и длительным окрашивающим эффектом, содержали наночастицы.

Исследования в сфере практического применения нанотехнологий ведутся во многих странах мира. Начиная с 1992 г. каждые два года проводятся международные конференции по нанотехнологиям; в мире функционируют более 2 тыс. нанотехнологических центров.

Лидерами по количеству инвестиций в бурно развивающуюся индустрию нанотехнологий являются США и Япония (объем капиталовложений приближается к 10 млрд долларов в год). В 2007 г. в РФ создана государственная компания «Российская корпорация нанотехнологий» («Роснанотех»), в чьем ведении находится широкий круг научных, производственных и учебных вопросов. Помимо «Роснанотех», в 2010 г. в России создана также Национальная нанотехнологическая сеть (ННС). Она предназначена для эффективного обмена информацией между организациями, занимающимися разработкой нанотехнологий, и объединяет более 50 научных центров и институтов соответствующего профиля. Одним из 9 главных направлений деятельности этой сети является обмен информацией в области нанобиотехнологий. Предполагается, что объем нанотехнологического сектора рынка России, составлявший в 2009 г. около 20 млрд рублей, к 2015 г. возрастет в 2,5 раза и достигнет 55 млрд рублей.

Научные исследования показали, что физические и даже химические свойства различных веществ различаются в зависимости от размеров используемых частиц. Оказалось, что в нанометровом диапазоне эти частицы приобретают ранее не присущие им весьма важные новые каталитические, адсорбционные, оптические, энергетические, механические и другие свойства. Путем взаимодействия искусственных наночастиц с природными биологическими объектами (белками, нуклеиновыми кислотами) появилась возможность создания новых активных биосоединений.

Хотя разработка и широкое внедрение нанотехнологий — дело будущего, уже в настоящее время их применение позволило создать сверхпрочные материалы, оригинальные и эффективные лекарства, сконструировать предшественники нанокomпьютера,

наноробота и другие микроустройства и материалы.

С нанотехнологиями связывают надежды на существенное увеличение возможностей человека. Устройство нанометрических размеров (8-10 тыс. микрон) способно хранить в памяти информацию, эквивалентную фонду библиотеки Конгресса США — одной из крупнейших в мире. Предполагается, что имплантация подобного устройства в мозг человека позволит во много раз увеличить объем информации в человеческой памяти.

Одной из наиболее важных и перспективных сфер применения нанотехнологий является наномедицина — новое междисциплинарное направление медицины, решающее научные и практические задачи путем тесного взаимодействия нанотехнологий с рядом других наук, прежде всего физикой, биологией, химией, генетикой и др.

Нужны ли вообще медицине нанотехнологии? Ответ на этот вопрос однозначен — очень нужны! И в первую очередь потому, что они позволят осуществлять диагностические и лечебные мероприятия на клеточном и макромолекулярном уровнях, а не путем воздействия на весь организм, как это происходит сейчас в большинстве случаев. Не секрет ведь, что, за редкими исключениями, традиционные лечебные мероприятия образно можно сравнить со «стрельбой по воробьям из пушки». И это при том, что основные, в том числе патологические, биохимические и другие, процессы в организме происходят даже не на локальном органном или тканевом уровне, а на уровне отдельных клеток, молекул и атомов. Размеры некоторых медицинских объектов таковы: ширина ДНК — 2,5 нм, вируса — 100 нм, бактерии — 1000 нм, молекулы лекарства (аспирина) — 1 нм. Следовательно, не затрагивая здоровых клеток, наиболее эффективно воздействовать на больные клетки (участки) смогут локально ориентированные микроустройства соответствующих наноразмеров.

О перспективах наномедицины и ее актуальности свидетельствует, например, тот факт, что, по мнению экспертов из Национального института здоровья (США) и представителей ряда других авторитетных медицинских организаций, это направление является одним из пяти приоритетных в научных исследованиях XXI века.

Выделяют несколько областей применения нанотехнологий в медицине. В их числе — целевая доставка лекарственных веществ, дистанционная диагностика и лечение, имплантация. К настоящему времени сформировался обширный перечень патологий, в лечении которых в той или иной форме успешно применяются нанотехнологии. В него входят онкологические, кардиологические, эндокринологические, гастроэнтерологические, бронхолегочные и другие заболевания.

Все активнее внедряются нанотехнологии в фармацевтической промышленности: в настоящее время их



И.И. Никберг

используют более 30% производителей лекарственных препаратов. В сфере наномедицины работают более 200 фармацевтических и других компаний, объемы продаж которых в 2009 г. превысили 8 млрд долларов. Подсчитано, что с применением нанотехнологий к 2010 г. было создано около 150 лекарственных средств и способов их инкорпорирования в организм.

В научной литературе приводятся данные об эффективных методах диагностики и лечения различных заболеваний, разработанных с применением нанотехнологий. К ним относятся адресная доставка лекарственных препаратов, не затрагивающая здоровые органы и ткани; создание микрочипов для экспресс-анализов; создание новых бактерицидных средств, материалов для спецпокрытий, очистки воды и воздуха, дезинфекции одежды и др. Самые большие ожидания в сфере наномедицины связаны с созданием многофункциональных медицинских нанороботов, обладающих химической инертностью и способных перемещаться внутри капилляров.

Ожидается, что через 30-40 лет будут решены такие проблемы, как точечное воздействие на различные уровни биологических систем человека и контроль за ними, восстановление поврежденных (больных) органов и тканей, расширение возможностей использования стволовых клеток и многие другие. Свидетельством научного и прикладного значения нанотехнологий в медицине является возрастание количества публикаций (за последние 10 лет — почти в 5 раз) по этой проблеме в научных изданиях, научно-популярной литературе, а также числа патентных заявок на изобретения и открытия в этой сфере. Лидером в данном направлении являются США; ежегодно на их долю приходится 32% публикаций и 53% заявок. Высоки эти показатели в Германии (8 и 10% соответственно) и Японии (9 и 6% соответственно).

В России исследования по использованию нанотехнологий в медицине проводятся в десятках научных институтов и организаций. По данным Института биомедицинской химии РАМН, за период с 1998 по 2005 год российские ученые опубликовали более 200 работ, в которых доказана возможность использования нанотехнологий для лечения рака, СПИДа, гриппа, туберкулеза и других заболеваний, а также для создания эффективных вакцин.

Большие и частично уже реализуемые ожидания связаны с использованием наноразмерных систем (нанороботов) для целенаправленной (адресной) доставки лекарственных препаратов к тканям и органам. Базовый медицинский наноробот, предназначенный для проникновения в кровеносное русло, будет сконструирован из наночастиц

размером от 1 до 100 нм таким образом, что размеры всего устройства не превысят 3000 нм (минимального размера капилляров). Нанороботы, предназначенные для размещения в других тканях и органах, будут иметь большие размеры. Прообразом такого наноробота является искусственный эритроцит (респироцит), созданный Р. Фрайтасом, — сферический наноробот, изготовленный из 18 миллиардов атомов, в основном углерода, размером 1 микрон (напомним, что минимальный размер диаметра капилляра составляет 3 микрона). Внутри респироцита содержатся молекулы кислорода и углекислого газа под высоким (1000 атмосфер) давлением. Выход газов из респироцитов в кровь осуществляется по команде бортового компьютера. Дублируя функции эритроцитов, респироциты обладают намного большей эффективностью, так как за счет высокого давления могут содержать в сотни раз больше кислорода, чем естественные клетки.

Инъекция 5 мл 50% раствора респироцитов сможет обеспечить кислородом более 5 л крови. Введение в кровь респироцитов позволит обходиться без внешнего кислорода от 15 мин до 4 ч! Предполагается, что стандартная для большинства задач терапевтическая доза инъекции составит 1-5 см³ растворенных в жидкости нанороботов с общим их количеством от 1-10¹² единиц.

Нанотехнологии позволяют модифицировать лекарственные препараты с целью устранения их аллергенных и аутоиммунных свойств, защиты от разрушения пищеварительными ферментами. Наличие таких эффектов сможет обеспечить использование нанокomпонентов углерода и металла для покрытия поверхности наноробота. Они придают безупречную гладкость, близкую к алмазу прочность и химическую инертность, что, в свою очередь, предотвращает аутоантигенную реакцию.

Для нормального функционирования нанороботов в большинстве случаев потребуется, чтобы их конструкция включала простые (менее 1000 операций в секунду) бортовые нанокomпьютеры. В качестве источника энергии будут использовать энергию, выделяемую в процессе внутритканевого обмена веществ либо поступающую извне. Для энергообеспечения функционирования инкорпорированных нанороботов предполагается использовать внутреннюю (за счет метаболизма кислорода и глюкозы) или внешнюю (акустическую) энергию. Предстоит разработать комплекс устройств для связи с нанороботами и управления ими. Вероятно, с этой целью будут использованы декодированные акустические (ультразвуковые) сигналы в диапазоне частот 1-10 МГц и более сложные системы связи другого типа.

Применение нанотехнологий в онкологии позволит повысить целевую эффективность воздействия лекарств на пораженные ткани и в то же время уменьшить побочное действие терапии. Нанотехнологии позволят отказаться от традиционной химиотерапии и облучения при онкологических заболеваниях, обладающих многочисленными отрицательными побочными эффектами. Так, в одной из университетских клиник г. Берлина в порядке клинического эксперимента изучается возможность использования микроскопических частиц железа, способных нагреваться под воздействием магнитного поля. Ожидается, что введение

лекарств с такими частицами в опухоль позволит целенаправленно нагревать опухолевые клетки и разрушать их.

В США созданы наногильзы — носители противораковых антител, имеющие диаметр в 20 раз меньший, чем эритроциты. После введения в кровеносное русло под влиянием инфракрасного излучения происходит их преобразование в тепловую энергию, локально разрушающую раковые клетки, не затрагивая соседние здоровые. Тестирование этой технологии на подопытных мышках с раковыми опухолями подтвердило эффективность метода (в течение 10 дней произошло разрушение опухолей, при последующем наблюдении новые опухолевые очаги не появлялись). Если полость наносферы заполнить радиоактивными веществами, а поверхность сделать такой, чтобы она могла прикрепляться к раковой клетке, то тем самым последняя будет облучаться, при этом здоровые клетки не будут подвергаться воздействию радиации. Одно из направлений применения нанотехнологий в медицине — создание коллоидно-дисперсных соединений размером от 5 нм до 10 мкм, используемых в лечении опухолевых образований.

Имеются сообщения об успешном применении наноразмерных разветвленных полимеров для лечения травм и офтальмологических заболеваний, в частности для восстановления функций разорванного глазного тракта.

Предполагается, что применение нанотехнологий окажется весьма эффективным в нейрохирургии, например для восстановления поврежденной структуры ДНК и др. Опираясь на достигнутые научные результаты, можно предположить, что тысячи нанороботов, входящих в систему искусственного иммунитета, смогут защитить организм от вирусной инфекции уже на ранних ее этапах; нанороботы будут осуществлять механическую и биохимическую очистку сосудов от атеросклеротических бляшек, заменять дефектные гены (ген старения) и т. п.

Нанотехнологии доставки лекарств связаны с получением в середине прошлого века жировых соединений (липосом), способных доставлять лекарственное вещество непосредственно в нужный орган. Такие липосомы имеют микромолекулярные размеры от 20 нм до 10 мкм. Исходными материалами для липосом могут быть различные органические соединения (полисахариды, полиакрилаты и др.). Один из возможных вариантов доставки лекарственных средств — использование миниатюрных капсул с нанопорами; предполагается, что таким путем можно будет решить проблему физиологически регулируемого выделения инсулина.

В США проведены исследования, показывающие возможность излечения экспериментального инфаркта у мышей и кроликов путем введения препарата на основе веществ, способных к самоорганизации в длинные и тонкие нановолокна, которые и заполняют участок некроза в сердечной мышце.

Наночастицы будут способствовать безопасности и надежности генной терапии. Их можно будет использовать для транспортировки генов (белков) в нужное место, не «привлекая внимания» клеток иммунной системы, предотвращая тем самым ее отторгающую защитную реакцию.

Наноматериалы молекулярных или околмолекулярных размеров могут

быть использованы для замены различных тканей. Во избежание отторжения поверхность материала структурирована так, что она «обманывает» природную ткань, поэтому последняя не воспринимает ее как чужеродную. Известно, что в организме человека существует более 50 типов биоминералов наноразмерного формата. Прошел клиническую апробацию материал, созданный украинскими учеными для применения в качестве имплантата с целью замещения костной ткани.

С перспективой использования нанотехнологий в медицине тесно связано и создание различных наноманипуляторов (устройств, предназначенных для манипуляций с наночастицами, молекулами и отдельными атомами) и наноинструментов. Их примерами могут быть сканирующие зондовые микроскопы, нанопинцеты, нанотрубки и др.

Одной из актуальных задач перспективного применения нанороботов в медицине является проблема их удаления из организма по окончании срока действия. Предполагается, что эта задача будет решаться следующими путями, такими как самоудаление через естественные выводящие пути (с экскрементами, мочой, потом, выдыхаемым воздухом), деактивация иммунной системой, удаление медицинским персоналом с помощью систем внешнего управления и др. Для выведения нанороботов (например, респироцитов) из кровеносного русла можно будет задействовать специальные центрифуги с последующим пропусканием плазмы через микрозернистый (ячейка — 1 мкм) фильтр и возвратом отфильтрованной плазмы в кровоток реципиента.

Очевидно, что специализированные нанороботы смогут быть использованы для выполнения разнообразных анализов. Применение нанотехнологий открывает широкие возможности для создания микролабораторий (лаборатория на чипе — laboratory on a chip), которые позволят качественно и количественно определять наличие и содержание различных веществ (в т. ч. глюкозы, антител и др.)

Внедрение нанобиотехнологий открывает заманчивые перспективы в сфере лечения и профилактики сахарного диабета. В числе приоритетных задач — совершенствование методик подсадки β-клеток поджелудочной железы, а в более отдаленной перспективе (и, видимо, в сочетании с методами биогенной инженерии и использованием стволовых клеток) — стимуляция создания новых, нормально функционирующих β-клеток. Вторая важная проблема — поиск и внедрение неинъекционных способов введения экзогенного инсулина, гарантированно обеспечивающих поступление в организм и усвоение им требуемых доз.

Один из вариантов, пока гипотетический, поскольку нужные нанороботы еще не созданы, подсадки функционирующих β-клеток поджелудочной железы предусматривает использование с этой целью нанокапсул, содержащих указанные клетки. Предполагается, что устройство имплантированных в тело человека нанокапсул таково, что выработка и выброс инсулина в кровь будут осуществляться автоматически в зависимости от уровня глюкозы. Вероятно, такая методика позволит решить и проблему обеспечения стабильного поступления и точности дозировки инсулина. Разумеется, в решении этой задачи не обойтись без

создания специальных нанороботов с бортовыми компьютерными устройствами.

В литературе имеются сообщения о создании нанороботов (с химическими датчиками и передающим устройством) для круглосуточного контроля уровня глюкозы в крови. Его основными компонентами являются источник питания, химический датчик и передатчик. Такие устройства позволяют отказаться от обременительного (нередко многократного, 5-6 раз в день) прокола кожи и анализа крови, что значительно снижает качество жизни больных. Предполагается, что вывод информации, предупреждающей о гипо- и гипергликемических состояниях, можно будет осуществлять на мобильный телефон. Другим вариантом непрерывного контроля уровня глюкозы в крови с помощью нанотехнологий является использование для татуировки специальных красок (чернил) из пористых наночастиц размером 100-120 нм, меняющих цвет в зависимости от концентрации глюкозы в межклеточной жидкости, содержащей такое же количество глюкозы, как и кровь. Однако экспериментальными исследованиями пока не решена серьезная проблема, препятствующая использованию этого метода, — длительность времени реакции до проявления видимого и четкого изменения окраски.

Привлекают внимание исследования австралийских, израильских и американских ученых, направленные на создание пластырей, капсул, миниатюрных шариков и других устройств с нетоксичными кремниевыми наноиголами, которые позволят лекарству проникать через кожу либо стенки кишечника, не травмируя их.

Недавнее исследование, выполненное П. Сантамария в США, выявило возможность излечения сахарного диабета у мышей при использовании нанопрепарата. В процессе этого исследования выявлены различные типы Т-лейкоцитов. Оказалось, что, помимо агрессивных «сильных» Т-лейкоцитов, причастных к аутоиммунной реакции уничтожения β-клеток поджелудочной железы, в организме есть и «слабые» Т-лейкоциты, не разрушающие эти клетки. Была создана нановакцина, стимулирующая «слабые» Т-лейкоциты в их противодействии разрушающему влиянию «сильных» Т-лейкоцитов и восстанавливающая пораженные β-клетки.

Нанотехнологии завоевывают свои позиции не только в лечебной, но и в профилактической медицине. Так, например, в Институте гигиены труда НАМН Украины совместно с лабораториями других академических учреждений создан нанодисперсный кремнезем, обладающий адсорбционно-детоксикационным действием, снижающий токсичность нитрита натрия и других опасных веществ окружающей среды. Предполагают, что эффективным средством борьбы с устойчивыми к антибиотикам микроорганизмами станут самособирающиеся нанотрубки.

На основе использования полезных свойств ряда наночастиц создаются новые бактерицидные средства. Так, например, применение серебряных наночастиц значительно повышает очистку воды с помощью известного с давних времен серебрения.

Продолжение следует.

