

Нанотехнології в пульмонології: перспективи розробки та впровадження нанопрепаратів

І.С. Чекман¹, Н.О. Горчакова¹, В.Л. Бублик³, Н.Ю. Яковлева²

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

²Національна академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

³Клініка «Борис»

Резюме. У статті викладені механізми надходження наночастинок у легені, можливості застосування наночастинок для діагностики, доставки препаратів у лікарській практиці; розкритий спектр і механізм їх дії в пульмонології. Виділені перспективи їх застосування завдяки антиоксидантним, протимікробним, противірусним, проти-запальним властивостям при захворюваннях органів дихання.

Ключові слова: нанотехнології, наночастинки, фулерени, механізм, пульмонологія.

Нанонаука, нанотехнології, наномедицина з кінця XX ст. інтенсивно досліджуються вченими світу (Волков С.В. та співавт., 2008; Мовчан Б.О., 2008; Патон Б.Є. та співавт., 2009; Москаленко В.Ф. та співавт., 2009).

Нанотехнології поступово впроваджують в різні галузі медицини: кардіологію, онкологію, офтальмологію, хірургію, фармакологію, фармацію тощо (Emerich D.F., Thanos C.G., 2003; Розенфельд Л.Г. та співавт., 2008; Чекман І.С., 2009).

Незважаючи на певні успіхи, досягнуті в діагностиці та лікуванні захворювань органів дихання, поширення і смертність від цієї патології спонукають науковців та клініцистів до пошуків нових методів і схем терапії. Подальший прогрес у цій галузі пов'язують із загальнобіологічними досягненнями молекулярної хімії та нанотехнології (Emerich D.F., Thanos C.G., 2003; Marier J.F. et al., 2005; Mühlfeld C. et al., 2008; Самсонова М.В., 2008; Ширинкин С.В. и соавт., 2009).

Відомо, що в легені надходить велика кількість різноманітних частинок із вдиханим повітрям, зокрема отруйних газів і мікроорганізмів, які можуть взаємодіяти з поверхневими структурами легенів та глибше проникати в організм. Зазвичай легені мають захисні механізми протидії токсичному впливу, такі як сурфактант, епітелій, альвеолярні макрофаги, дендритні клітини, мукоциліарний кліренс та секреторні імуноглобуліни (Mc Cormack F.X., Whitsett J.A., 2002).

За останнє десятиліття отримано чимало доказів взаємодії між частинками, що надходять із повітря до органів дихання. З одного боку, це вдалося зафіксувати новими приладами для транспорту лікарських препаратів, включаючи як медикаменти, так і вакцини та засоби для діагностики (Gwinn M.R., Vallyathan V., 2006). З іншого боку, це виявилось завдяки частинкам нанорозмірів (Kipen H.M., Laskin D.L., 2005; Maunard A.D. et al., 2006). Інтенсивність проникнення у легені залежить від розмірів,

концентрації та хімічної природи наночастинок у навколишньому середовищі (Oberdörster G. et al., 2005; de Kok T.M. et al., 2006).

Наночастинок, потрапляючи з повітрям у вигляді аерозолі, можуть транспортуватися в різні системи й органи людини, проте вони здатні більше осідати в носі, ротовій порожнині або легенях. Це залежить від дози частинок, їх тропності до тканин і тривалості впливу. При надходженні наночастинок у ніс, верхні дихальні шляхи саме експозиція може визначити їх вплив на органи дихання (Pauluhn J., Mohr U., 2000; Pauluhn J., 2005).

Точнішими вважаються експерименти *in vitro* для визначення дії наночастинок як на клітини легенів, так і на клітини ендотелію судин та макрофаги, клітини крові, що важливо для ідентифікації механізму транспорту наночастинок крізь тканинні мембрани та бар'єри (Bermudez L.E. et al., 2002; Rothen-Rutishauser B. et al., 2006; Blank F. et al., 2006; 2007).

Головний шлях проникнення наночастинок крізь мембрани — це дифузія. Однак наночастинок не зупиняються у трахеобронхіальній ділянці, а надходять до альвеол. Вважають, що наночастинок там затримуються тривалий час, надалі транспортуються у кров, взаємодіють із протеїнами або захоплюються макрофагами (Geiser M., 2002; Ergenbeck et al., 2005; Gerber P.J. et al., 2006).

Ліпіди сурфактанту та протеїни адсорбуються на поверхні наночастинок, тому функція легеневого сурфактанту модулюється (Kendall M., 2007; Salvador-Morales C. et al., 2007). Вважають, що ультрамалі (<0,1 мкм) наночастинок можуть взаємодіяти з нормальними ліпідами сурфактанту, втручатися в метаболізм макрофагів та інтенсифікувати ліпідну пероксидацію, знижуючи здатність організму знищувати бактерії. При цьому ліпіди сурфактанту та протеїни адсорбуються на поверхні наночастинок, розмір яких коливається між 2,5 та 10 мкм, та вуглецевих нанотрубок,

модулюючи функцію легеневого сурфактанту (Lundborg M. et al., 2007). Подібним шляхом золоті наночастинок секвеструють легеневої сурфактант і можуть змінювати його фізіологічну функцію (Bakshi M.S. et al., 2008).

Якщо лише 20% наночастинок радіоактивного іридію-192 проникають у легені щура, то приблизно 90% їх зв'язується з макрофагами альвеол (Kreyling W.G. et al., 2002). Але наночастинок не завжди підлягають фагоцитозу в такому обсязі, як частинки більших розмірів, значна їх кількість не видаляється. Можливо, це відбувається внаслідок комплексування із протеїнами на поверхні епітелію, захоплення епітеліальними клітинами або переміщення в альвеолярних клітинах. Після інгаляції щурам наночастинок двооксиду титану встановлено, що лише незначна його частка захоплювалася альвеолярними макрофагами (Lundborg et al., 2001; 2007). В експериментах на щурах встановлено, що значна частина двооксиду титану та радіоактивного іридію-192 протягом 12 тиж затримувалася в інтерстиції легень (Geiser M. et al., 2005; Mühlfeld C. et al., 2007; Semmler-Behnke M. et al., 2007).

Наночастинок двооксиду титану і золота захоплюються шляхом ендоцитозу, вони перебувають у везикулах мембран альвеолярних макрофагів та лізосомах (Stearns R. et al., 2001; Shukla R. et al., 2005; Kim J.S. et al., 2006; Singh S. et al., 2007), а на трансмембранне проходження наночастинок можуть впливати перекис водню, гістамін та вдихання озону (Meining J.J. et al., 2005). Показано, що за низької температури захоплення наночастинок кремнезему інгібується; це підтверджує наявність енергозалежного механізму їх транспорту (Kim J.S. et al., 2006). Макрофаги мають спеціальні рецептори, які беруть участь у процесах ендоцитозу (Arredouani M. et al., 2004; Raynal J. et al., 2004; Kanno S. et al., 2007). Деякі агенти, нанесені на поверхню наночастинок, наприклад метил-бета-

циклодекстрин, можуть гальмувати їх захоплення (Mühlfeld C. et al., 2008).

Наночастинки здатні проникати в мітохондрії макрофагів та епітеліальні клітини, червоні кров'яні тільця. Фулерени C_{60} також визначаються в ядрі та цитоплазмі макрофагів, похідних моноцитів (Porter A.E. et al., 2006; Rothen-Rutishauser B.M. et al., 2006). Крім того, наночастинки золота (1,4 нм) можуть зв'язуватися з ядерною ДНК клітин різних пухлин, тобто, крім ендодитозу, існують інші механізми транспорту наночастинок (Tsoli M. et al., 2005). Адгезивна взаємодія наночастинок із субстратними клітинами відбувається завдяки електростатичним силам, зв'язкам Ван дер Ваальса або стеричній взаємодії (Rimal D.S. et al., 2000).

У тканинах можуть діяти різні механізми надходження та переміщення наночастинок (Rothen-Rutishauser B. et al., 2007; Yacobi N.R. et al., 2007). Так, в ендотеліальних клітинах мозкових тканин щура головну роль у транспорті наночастинок відіграють протеїни (Kim H.R. et al., 2007). Пептиди з адгезивними властивостями, вміщені в наночастинки, можуть відкривати непроникліві раніше для мембрани пори (Livandaru I., Kovalenko A., 2006). В експериментах на щурах при інгаляційному надходженні встановлено механізм транспорту наночастинок двооксиду титану в кров і далі — в еритроцити. Наночастинки вуглецю надходять у циркуляторне русло та органи людини, розташовані поза легеньми (Geiser M. et al., 2005; Mühlfeld C. et al., 2007).

Крім кінетичних параметрів наночастинок визначали токсиметричні показники. Встановлено, що нано- та мікрочастинки металів не відрізняються за токсичністю від оксидів цих металів (Veranth J.M. et al., 2007). Можливий токсикологічний вплив наночастинок на мембрану, зокрема альвеол, зумовлений інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів та вільнорадикальних процесів, дисрегуляцією кальцієвого гомеостазу, активацією NO-синтази (Li N. et al., 2003) та мітохондріальною дисфункцією (Xia T. et al., 2004).

Застосування наночастинок у пульмонології — перспективний напрям. Це розробка рентгеноконтрастних агентів, генних носіїв лікарських засобів, таргетних медикаментів, що діють на органи-мішені (Murthy S.K. et al., 2007).

Квантові мітки наночастинок володіють значною флуоресценцією, тому їх можна застосовувати як для визначення стану лімфатичних вузлів так і ендотеліальних клітин кровонесних судин легень (Akerman M.E. et al., 2002). Наночастинки можуть надходити до клітин пухлин як до мішеней (Gao X. et al., 2004). Суперпарамагнітні наночастинки оксиду заліза підвищують контрастність печінки і лімфатичних вузлів (Momet S. et al., 2004; Petri-Fink A. et al., 2005). Розроблене спеціальне покриття для наночастинок, що дає змогу підводити до метастазів, які не досліджуються звичайними методами (Harisinghani M.G. et al., 2003; Huh Y.M. et al., 2005).

Поєднання наночастинок із полімером відкриває нові перспективи, оскільки умож-

ливає дослідження біорозподілу металів в організмі. Так, комплекс міді з полімером дає можливість з'ясувати, як відбувається розподіл цього металу в конкретних органах (Rossin R. et al., 2008), зокрема в легенях. Завдяки застосуванню наночастинок як переносників лікарських засобів та генів буде розв'язано низку проблем, а саме — запобігання виникненню побічних ефектів, зменшення нерозчинності в воді, подолання неможливості проникнення крізь гематогістологічні бар'єри. Наприклад, нерозчинний у воді паклітаксел можна вводити в наночастинки природного полімеру або альбуміну, зменшуючи або зовсім усуваючи прояви побічного ефекту і підвищуючи концентрацію препарату в пухлині (Ibrahim N.K. et al., 2002; Micha J.P. et al., 2006).

Експерименти на мишах показали, що кон'югація полімеру з препаратом, а саме хітозану й інтерферону з наночастинками транспортної ДНК, пригнічує запалення, спровоковане інгаляційним введенням алергену, завдяки підвищенню експресії інтерферону (John A.E. et al., 2003; Kumar M. et al., 2003).

Наночастинки у пульмонології застосовують з метою їх постачання до фіброзних цист, аерозольної терапії інфекційних захворювань, вакцинації, лікування раку і туберкульозу (Pison U. et al., 2006; Mutil P. et al., 2007; Tseng C.L. et al., 2007).

Ліпідні катіонні наночастинки, зв'язані з інтегрин-лігандом, використовували в досліджах на мишах. Доведено їх можливість доставляти гени в новоутворені судинні пухлини (головний компонент наноконструкції — Raf-ген), блокуючи ангіогенез у тканині пухлин і спричиняючи тривалу регресію метастазування (Hood J.D. et al., 2002).

Останнім часом у лікуванні захворювань органів дихання дедалі частіше звертають увагу на фулерени (Ширинкин О.В. і соавт., 2008; 2009), які належать до наночастинок, мають незвичайні хімічні, магнетичні властивості, а також надрівідність, володіють бактерицидною, противірусною активністю (Tsao N. et al., 2002).

Розгортаються дослідження у напрямку підвищення лікувальної ефективності наночастинок. Повідомляють про застосування нанотрубок у ділянці запального процесу. Як уже зазначалося, фагоцитуючі макрофаги не пізнають або погано пізнають наночастинки. Для підвищення активності наночастинок на них наносили фосфатидилсерин. Нанотрубки із покриттям фосфатидилсерином не активували процес перекисного окиснення ліпідів, що спостерігалось без покриття (Shvedova A.A. et al., 2005).

У пульмонології для оперативного втручання і дослідження уражених клітин легень перспективним вважається створення наноголок (Самсонова М.В., 2008). Наноматеріали можуть застосовуватися для росту тканин, щоб краще приживалися трансплантати на оперованих легенях. При лікуванні захворювань органів дихання, зокрема бронхіальної астми, необхідно враховувати властивості окремих типів

наночастинок. Перспективним вбачається застосування фулеренів, у яких визначені антиоксидантна і мукодепресивна, проти-запальна активність, здатність поліпшувати мікроциркуляцію (Ali S.S. et al., 2004; Ryan J.J. et al., 2007). В експериментах на щурах встановлено властивість фулеренів знижувати вираженість ішемічного пошкодження легень завдяки дії на систему оксиду азоту (Lai Y.L. et al., 2003).

Таким чином, результати експериментів засвідчують перспективність подальшого вивчення впливу наночастинок на органи дихання. Завдяки прогресу нанотехнології можуть бути розроблені нові підходи і медикаменти для діагностики та лікування найбільш соціально небезпечних захворювань дихальної системи.

Література

- Волков С.В., Ковальчук С.П., Генко В.М. Решетняк О.В.** (2008) Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали. Наукова думка, Київ, 422 с.
- Мовчан Б.А.** (2008) Електронно-лучева гібридна нанотехнологія осадження неорганічних матеріалів в вакуумі. В кн.: І.К. Неодія, В.З. Туркевич, В.М. Ажажа і др. (ред.). Актуальні проблеми сучасного матеріалознавства. Т. 1. Академперіодика, Київ, с. 227–247.
- Москаленко В.Ф., Лісовий В.М., Чекман І.С. та ін.** (2009) Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації. Вісн. Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, 2: 17–31.
- Патон Б.Є., Москаленко В.Ф., Чекман І.С., Мовчан Б.А.** (2009) Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти. Вісн. НАН України, 6: 18–26.
- Розенфельд Л.Г., Москаленко В.Ф., Чекман І.С., Мовчан Б.О.** (2008) Нанотехнології, наномедицина: перспективи наукових досліджень та впровадження їх результатів в медичну практику. Укр. мед. часопис, 5(67): 63–68 (<http://www.umj.kiev.ua/ukr/archive/67/1341.html>; http://www.umj.com.ua/archive/67/pdf/1341_ukr.pdf).
- Самсонова М.В.** (2008) Наномедицина: сучасні підходи к діагностики і ліченню захворювань, вопросы безопасности. Пульмонология, 5: 5–13.
- Чекман І.С.** (2008) Нанофармакологія: експериментально-клінічний аспект. Лік. справа. Врачеб. дело, 1097(3–4): 104–109.
- Ширинкин С.В., Чурносков М.И., Андриевский Г.В., Васильченко Л.В.** (2009) Перспектива использования фуллеренов в качестве антиоксидантов в патогенетической терапии бронхальной астмы. Клини. мед., 87(5): 56–58.
- Ширинкин О.В., Чурносков М.И., Карпентян Т.А.** (2008) Роль фуллеренов в терапии болевой органов дыхания. Клини. мед., 86(8): 17–21.
- Akerman M.E., Chan W.C., Laakkonen P. et al.** (2002) Nanocrystal targeting *in vivo*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99(20): 12617–12621.
- Ali S.S., Hardt J.I., Quick K.L. et al.** (2004) A biologically effective fullerene (C60) derivative with superoxide dismutase mimetic properties. Free Radic. Biol. Med., 37(8): 1191–1202.
- Arredouani M., Yang Z., Ning Y.Y. et al.** (2004) The scavenger receptor MARCO is required for lung defense against pneumococcal pneumonia and inhaled particles. J. Exp. Med., 200(2): 267–272.
- Bakshi M.S., Zhao L., Smith R. et al.** (2008) Metal nanoparticle pollutants interfere with pulmonary surfactant function *in vitro*. Biophys. J., 94(3): 855–868.
- Bermudez L.E., Sangari F.J., Kolonoski P. et al.** (2002) The efficiency of the translocation of *Mycobacterium tuberculosis* across a bilayer of epithelial and endothelial cells as a model of the alveolar wall is a consequence of transport within

- mononuclear phagocytes and invasion of alveolar epithelial cells. *Infect. Immun.*, 70(1): 140–146.
- Blank F., Rothen-Rutishauser B.M., Gehr P.** (2007) Dendritic cells and macrophages form a trans-epithelial network against foreign particulate antigens. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 36(6): 669–677.
- Blank F., Rothen-Rutishauser B.M., Schürch S., Gehr P.** (2006) An optimized *in vitro* model of the respiratory tract wall to study particle cell interactions. *J. Aerosol. Med.*, 19(3): 392–405.
- de Kok T.M., Driess H.A., Hogervorst J.G., Briedé J.J.** (2006) Toxicological assessment of ambient and traffic-related particulate matter: a review of current studies. *Mutat. Res.*, 613(2–3): 103–122.
- Emerich D.F., Thanos C.G.** (2003) Nanotechnology and medicine. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 3(4): 655–663.
- Espenbeck V.J., Malherbe D.C., Sommer S. et al.** (2005). Surfactant protein D increases phagocytosis and aggregation of pollen-starch granules. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 288(4): L692–L698.
- Gao X., Cui Y., Levenson R.M. et al.** (2004) *In vivo* cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nat. Biotechnol.*, 22(8): 969–976.
- Geiser M.** (2002) Morphological aspects of particle uptake by lung phagocytes. *Microsc. Res. Tech.*, 57(6): 512–522.
- Geiser M., Rothen-Rutishauser B., Kapp N. et al.** (2005) Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ. Health Perspect.*, 113(11): 1555–1560.
- Gerber P.J., Lehmann C., Gehr P., Schürch S.** (2006) Wetting and spreading of a surfactant film on solid particles; influence of sharp edges and surface irregularities. *Langmuir*, 22(12): 5277–5281.
- Gwinn M.R., Vallyathan V.** (2006) Nanoparticles: health effects — pros and cons. *Environ. Health Perspect.*, 114(12): 1818–1825.
- Harisinghani M.G., Barents J., Hahn P.F. et al.** (2003) Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 348(25): 2491–2499.
- Hood J.D., Bednarski M., Frausto R. et al.** (2002) Tumor regression by targeted gene delivery to the neovasculature. *Science*, 296(5577): 2404–2407.
- Huh Y.M., Jun Y.W., Song H.T. et al.** (2005) *In vivo* magnetic resonance detection of cancer by using multifunctional magnetic nanocrystals. *J. Am. Chem. Soc.*, 127(35): 12387–12391.
- Ibrahim N.K., Desai N., Legha S. et al.** (2002) Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel. *Clin. Cancer Res.*, 8(5): 1038–1044.
- John A.E., Lukacs N.W., Berlin A.A. et al.** (2003) Discovery of a potent nanoparticle P-selectin antagonist with anti-inflammatory effects in allergic airway diseases. *FASEB J.*, 17(15): 2296–2298.
- Kanno S., Furuyama A., Hirano S.** (2007) A murine scavenger receptor MARCO recognizes polystyrene nanoparticle. *Toxicol. Sci.*, 97(2): 398–406.
- Kendall M.** (2007) Fine airborne urban particles (PM_{2.5}) sequester long surfactant and amino acids from human lung lavage. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 293(4): L1053–L1058.
- Kim H.R., Andrieux K., Gil S. et al.** (2007) Translocation of poly(ethylene glycol-co-hexadecyl) cyanoacrylate nanoparticles into rat brain endothelial cells: role of apolipoproteins in receptor-mediated endocytosis. *Biomacromolecules*, 8(3): 793–799.
- Kim J.S., Yoon T.J., Yu K.N. et al.** (2006) Cellular uptake of magnetic nanoparticle is mediated through energy-dependent endocytosis in A549 cells. *J. Vet. Sci.*, 7(4): 321–326.
- Kipen H.M., Laskin D.L.** (2005) Smaller is not always better: nanotechnology yields nanotoxicology. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 289(5): L696–L697.
- Kreyling W.G., Semmler M., Erbe F. et al.** (2002) Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs in size dependent but very low. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 65(20): 1513–1530.
- Kumar M., Kong X., Behera A.K. et al.** (2003) Chitosan INF-gamma-pDNA nanoparticle (CIN) therapy for allergic asthma. *Genet. Vaccines. Ther.*, 1(1): 3.
- Lai Y.L., Murugan P., Hwang K.C.** (2003) Fullerene derivative attenuates ischemia-reperfusion induced lung injury. *Life Sci.*, 72(11): 1271–1278.
- Li N., Sloutas C., Cho A. et al.** (2003) Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ. Health Perspect.*, 111(4): 455–460.
- Livadaru I., Kovalenko A.** (2006) Fundamental mechanism of translocation across liquidlike membranes: toward control over nanoparticle behavior. *Nano Lett.*, 6(1): 78–83.
- Lundborg M., Bouhafs R., Gerde P. et al.** (2007) Aggregates of ultrafine particle modulate lipid peroxidation and bacterial killing by alveolar macrophages. *Environ. Res.*, 104(2): 250–257.
- Lundborg M., Dahlén S.E., Johard U. et al.** (2007) Aggregates of ultrafine particles impair phagocytosis of microorganisms by human alveolar macrophages. *Environ. Res.*, 100(2): 197–204.
- Lundborg M., Johard U., Lästbom L. et al.** (2001) Human alveolar macrophage phagocytic function is impaired by aggregates of ultrafine carbon particles. *Environ. Res.*, 86(3): 244–253.
- Marier J.F., Lavigne J., Ducharme M.P.** (2002) Pharmacokinetics and efficacies of liposomal and conventional formulation of tobramycin after intratracheal administration with pulmonary Burkholderia cepacia infection. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 46(12): 3776–3781.
- Maynard A.D., Aitken R.J., Butz T. et al.** (2006) Safe handling of nanotechnology. *Nature*, 444(7117): 267–269.
- McCormack F.X., Whitsett J.A.** (2002) The pulmonary collectins, SP-A and SP-D orchestrate innate immunity in the lung. *J. Clin. Invest.*, 109(6): 707–712.
- Meiring J.J., Borm P.J., Bagate K. et al.** (2005) The influence of hydrogen peroxide and histamine on lung permeability and translocation of iridium nanoparticles in the isolated perfused rat lung. *Part. Fibre Toxicol.*, 2: 3.
- Micha J.P., Goldstein B.H., Birk C.L. et al.** (2006) Abraxane in the treatment of ovarian cancer: the absence of hypersensitivity reactions. *Gynecol. Oncol.*, 100(2): 437–438.
- Momet S., Vasseur S., Grasset F., Duguet E.** (2004) Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy. *J. Mater. Chem.*, 14(14): 2161–2175.
- Mühlfeld C., Geiser M., Kapp P. et al.** (2007) Re-evaluation of pulmonary titanium dioxide nanoparticle distribution using the «relative deposition index»: evidence for clearance through microvasculature. *Part. Fibre Toxicol.*, 4: 7.
- Mühlfeld C., Rothen-Rutishauser B., Blank F. et al.** (2008) Interactions of nanoparticles with pulmonary structures and cellular responses. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 294(5): L817–L829.
- Murthy S.K.** (2007) Nanoparticles in modern medicine: state of the art and future challenges. *Int. J. Nanomed.*, 2: 129–141.
- Muttill P., Kaur J., Kumar K. et al.** (2007) Inhalable microparticles containing payload of antituberculosis drugs. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 32(2): 140–150.
- Oberdörster G., Oberdörster E., Oberdörster J.** (2005) Nanotoxicology: an emerging discipline involving from studies on ultrafine particle. *Environ. Health Perspect.*, 113(7): 823–839.
- Pauluhn J.** (2005) Overview of inhalation exposure techniques: strengths and weaknesses. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 57(Suppl. 1): 111–128.
- Pauluhn J., Mohr U.** (2000) Inhalation studies in laboratory animals — current concepts and alternatives. *Toxicol. Pathol.*, 28(5): 734–753.
- Petri-Fink A., Chastellain M., Juillerat-Jeanneret L. et al.** (2005) Development of functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles for interaction with human cancer cells. *Biomaterials*, 26(15): 2685–2694.
- Pison U., Welte T., Giersig M., Groneberg D.A.** (2006) Nanomedicine for respiratory disease. *Eur. J. Pharmacol.*, 533(1–3): 341–350.
- Porter A.E., Muller K., Skepper J. et al.** (2006) Uptake of C60 by human monocyte macrophages, its localization and implications for toxicity: studied by high resolution electron microscopy and electron tomography. *Acta Biomater.*, 2(4): 409–419.
- Raynal I., Prigent P., Peyramaure S. et al.** (2004) Macrophage endocytosis of superparamagnetic iron oxide nanoparticles mechanisms and comparison of ferumoxides and ferumoxtran-10. *Invest. Radiol.*, 39(1): 56–63.
- Rimai D.S., Quesnel D.J., Busnaina A.A.** (2000) The adhesion of dry particles in the nanometer to micrometer-size range. *Colloids Surf. A. Physicochem. Eng. Asp.*, 165(1–3): 3–10.
- Rossin R., Muro S., Welch M.J. et al.** (2008) *In vivo* imaging of ⁶⁴Cu-labeled polymer nanoparticle targeted to the lung endothelium. *J. Nucl. Med.*, 49(1): 103–111.
- Rothen-Rutishauser B.M., Mühlfeld C., Blank F. et al.** (2007) Translocation of particles and inflammatory responses after exposure to fine particles and nanoparticles in an epithelial airway model. *Part. Fibre Toxicol.*, 4: 9.
- Rothen-Rutishauser B.M., Schürch S., Haenni B. et al.** (2006) Interaction of fine particles and nanoparticles with red blood cells visualized with advanced microscopic techniques. *Environ. Sci. Technol.*, 40(14): 4353–4359.
- Ryan J.J., Bateman H.R., Stover A. et al.** (2007) Fullerene nanomaterials inhibit the allergic response. *J. Immunol.*, 179(11): 665–672.
- Salvador-Morales C., Townsend P., Flahaut E. et al.** (2007) Binding of pulmonary surfactant proteins to carbon nanotubes: potential for damage to lung immune defense mechanisms. *Carbon*, 45: 607–617.
- Semmler-Behnke M., Takenaka S., Fertsch S. et al.** (2007) Efficient elimination of inhaled nanoparticles from the alveolar region: evidence for interstitial uptake and subsequent reentrainment onto airways epithelium. *Environ. Health Perspect.*, 115(5): 728–733.
- Shukla R., Bansal V., Chandhary M. et al.** (2005) Biocompatibility of gold nanoparticles and their endocytotic fate inside the cellular compartment: a microscopic overview. *Langmuir*, 21(23): 10644–10654.
- Shvedova A.A., Kisin E.R., Mercer R. et al.** (2005) Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single walled carbon nanotubes in mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 289(5): L698–L708.
- Singh S., Shi T., Duffin K. et al.** (2007) Endocytosis, oxidative stress and IL-8 expression in human lung epithelial cells upon treatment with fine and ultrafine TiO₂: role of the specific surface area and of surface methylation of the particles. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 222(2): 141–151.
- Stearns R.C., Paulauskis J.D., Godleski J.J.** (2001) Endocytosis of ultrafine particles by A549 cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 24(2): 108–115.
- Tsao N., Luh T.Y., Chou C.K. et al.** (2002) *In vivo* action of carboxyfullerene. *J. Antimicrob. Chemother.*, 49(4): 641–649.
- Tseng C.L., Wang T.W., Dong G.C. et al.** (2007) Development of gelatin nanoparticles with biotinylated E6F conjugation for lung cancer targeting. *Biomaterials*, 28(27): 3996–4005.
- Tsoli M., Kuhn H., Brandau W. et al.** (2005) Cellular uptake and toxicity of Au₅₅ clusters. *Small*, 1(8–9): 841–844.
- Veranth J.M., Kaser E.G., Veranth M.M. et al.** (2009) Cytokine responses of human lung cells (BEAS-2B) treated with micron-sized and nanoparticles of metal oxides compared to soil dusts. *Part. Fibre Toxicol.*, 4: 2.
- Xia T., Korge P., Weiss J.N. et al.** (2006) Quinones and aromatic chemical compounds in particulate matter induce mitochondrial dysfunction: implications for ultrafine particle toxicity. *Environ. Health Perspect.*, 112(14): 1347–1358.

Yacobi N.R., Phularia H.C., Demalo L. et al. (2007) Nanoparticle effects on rat alveolar epithelial cell monolayer barrier properties. *Toxicol. in vitro*, 21(8): 1373–1381.

Нанотехнології в пульмонології: перспективи розробки і введєння нанопрепаратів

И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, В.Л. Бублик, Н.Ю. Яковлева

Резюме. В статтє изложено механизми поступлення наночастиц в легкие, возможности применения наночастиц для диагностики, доставки препаратов в лечебной практике, раскрыт спектр и механизм их действия в пульмонологии. Выделены перспективы их применения

благодаря антиоксидантным, противомикробным, противовирусным, противовоспалительным свойствам при заболеваниях органов дыхания.

Ключевые слова: нанотехнологии, наночастицы, фуллерены, механизм, пульмонология.

Nanotechnologies in the pulmonology: prospects of drugs development and implementation

I.S. Chekman, N.O. Gorchakova, V.L. Bublik, N.Yu. Yakovleva

Summary. In the article the mechanism of nanoparticles ingress into the lungs, the

possibility of nanoparticles use for diagnostics and drugs delivery in the medical practice are described; the spectra and mechanism of their action in pulmonology are expounded. The prospects of nanoparticles application for treatment of respiratory diseases due to their antioxidant, antimicrobial, antiviral, and anti-inflammatory properties are shown.

Key words: nanotechnology, nanoparticles, fullerenes, pulmonology.

Адреса для листування:

Чекман Іван Сергійович
03057, Київ, просп. Перемоги, 34
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра фармакології та клінічної фармакології
E-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk

Реферативна інформація

На базі дитячої лікарні «Охматдит» відкрито центр клінічної токсикології



21 жовтня 2010 р. Прем'єр-міністр України Микола Азаров і міністр охорони здоров'я України Зіновій Митник відкрили після реконструкції корпус Українського дитячого центру клінічної токсикології, інтенсивної та еферентної терапії (далі — Центр) на базі Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит».

Уряд готує загальну програму розвитку охорони здоров'я до 2020 р. Про це Микола Азаров повідомив під час відкриття корпусу.

Прем'єр-міністр підкреслив, що в Україні за останні десятиліття накопичилася колосальна кількість проблем, зокрема в галузі охорони здоров'я, які тривалий час не вирішувалися. За словами Глави Уряду, зазначена програма передбачатиме їх поетапне вирішення, починаючи від організації роботи швидкої медичної допомоги до створення спеціалізованих діагностично-лікувальних центрів і закінчуючи лікуванням людей похилого віку.

«Один із напрямків роботи Центру передбачає надання високоспеціалізованої допомоги дітям з використанням технологій штучних органів. Виконання цього завдання покладено на відділення для лікування хронічних інтоксикацій, де протягом декількох років будуть перебувати на постійному лікуванні діти

з різних регіонів України», — зазначив міністр охорони здоров'я, додавши, що Центр виконує також науково-дослідну функцію, завдяки чому лікарі з усієї України зможуть підвищити свою кваліфікацію з дитячої токсикології.

«У середньому щорічно у відділенні для лікування хронічних інтоксикацій буде надана допомога 500 дітям із різних регіонів України. За умов масової госпіталізації їх кількість може бути збільшена до 600 дітей», — підкреслює очільник Міністерства охорони здоров'я України.

Український дитячий центр клінічної токсикології, інтенсивної та еферентної терапії на базі Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» — перший в Україні Центр, який дає поштовх для створення системи надання токсикологічної допомоги. У Центрі надають лікувально-діагностичну допомогу при гострих отруєннях в повсякденні та у разі надзвичайних ситуацій.

Центр було створено як лікувально-діагностичну, методичну та освітянську базу з клінічної токсикології, яка в найближчий час повинна стати центральним закладом та координаційним осередком системи токсикологічної допомоги дитячому населенню країни.

Основою для заснування Центру були 3 медичні напрямки державного значення, а саме: надання високоспеціалізованої медичної допомоги при гострих отруєннях, замісна терапія втрачених функцій органів при гострих і хронічних інтоксикаціях, медична допомога населенню при виникненні надзвичайних ситуацій, а також координація діяльності токсикологічних служб в Україні.

Для вирішення поставлених завдань на 3 поверхах Центру буде розгорнуто такі відділення: гострих інтоксикацій, хронічних інтоксикацій, хіміко-токсикологічної діагностики, катастрофної токсикологічної допомоги.

Щорічно в Центрі отримують лікування в середньому до 110 хворих із нирковою недостатністю. З них 65–70 дітей — з хронічною нирковою недостатністю; 30–35 — із гострим ураженням нирок, гострою нирковою недостатністю.

Крім цього, Центр щорічно надаватиме спеціалізовану допомогу 350–400 дітям із гострими отруєннями, 5–10 дітям — із тяжким перебігом гострої гемолітичної анемії, токсикодермії (Стивенса — Джонсона, Лайелла). З них в середньому 10% пацієнтів (30–35 дітей) потребують довготривалої детоксикації.

На сьогодні в Центрі отримують лікування 26 дітей з усіх регіонів України з хронічною нирковою недостатністю V ступеня. З них 23 дитини — з використанням методу програмного гемодіалізу; 3 — програмного перитонеального діалізу.

Прес-служба «Українського медичного часопису»