

НАНОЦИНК: ВЛАСТИВОСТІ, ЗАСТОСУВАННЯ У МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Чекман І. С., Ламазян Г. Р.

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

Ключові слова: наночастинки, квантові мітки, нанодіагностика, фармакокінетика, наноцинк.

В останнє десятиріччя не тільки термін “нанотехнологія” став предметом дискусій вчених багатьох країн світу, а й саме поняття нанотехнології прирівнялося до поняття металічних наночастинок. Велику увагу американських, японських, китайських, російських, українських та інших зарубіжних вчених привертало саме наноматеріали металів [1, 3, 4, 5].

Звісно ж нанорозмірними матеріалами можна назвати не лише метали, розміри яких лежать у межах від 1 до 100 нм і які проявляють характерні фізико-хімічні властивості. У широкому розумінні цього слова до “нано” можна віднести й речовини білкової природи, наприклад імуноглобуліни; а також хлорофіл та багато інших, які мають розміри до 100 нм. Розвиток нанотехнології й відкриття різних квантових ефектів у наночастиках показали, що робота більшості приладів базуватиметься на унікальних властивостях наноматеріалів [2, 5, 6].

Наноцинку притаманні характерні, відмінні від звичайного цинку властивості, які дають можливість використовувати його в багатьох напрямках науки й техніки. Сполуки цього металу проявляють п'єзоелектричну активність й оптоелектронні властивості широкозонного напівпровідника ($E_g=3,37$ eV) [17].

Наявність у цинку оксиду значної ширини забороненої зони відіграє роль у формуванні форми й розмірів останнього й оптимізації взаємозалежних оптичних властивостей [7].

Окремих поняттям наноструктур взагалі й наноцинку зокрема є так звані квантові мітки – частинки розміром менше 10 нм. Квантова мітка має здатність до флуоресценції, причому область флуоресценції залежить від розміру останнього [2, 5, 6]. Квантові мітки наноцинку – це яскраві, фотостійкі флуорофори. Вони мають широкий спектр збудження, але вузьку Гаусівську емісію. Довжини хвиль, що ними випромінюються, регулюються розмірами частинок. Емісія квантових точок є рівномірною, їй не властиве поняття “миготіння”, тобто перебоїв флуоресценції [12].

Колоїдні нанокристалічні квантові точки CdSe/ZnS мають унікальні розмірозалежні оптичні властивості. Завдяки цьому вони стали альтернативою флуоресцентним органічним барвникам. Окрім здатності до емісії CdSe/ZnS наділені такими властивостями як фотостабільність, гідрофільність і, що є не менш важливим, біосумісність. Гідрофільність їм притаманна завдяки можливості застосування технології обміну лігандів – заміні гідрофобних

груп атомів певними гідрофільними. Здебільшого у якості гідрофільного компоненту використовують ліганди дитіокарбамату. Отже, наявність зазначених властивостей дає можливість застосовувати квантові мітки CdSe/ZnS у якості біовиявників [9].

Розмірозалежні оптичні й електричні властивості, як напівпровідника, притаманні й нанокристалом оксиду наноцинку [14].

Серцевино/оболонкові CdSe/ZnS нанокристали (НК), кон'юговані з поліклональними антитілами (АТ), знайшли застосування у якості імуномаркерів. Комплексні наносполуки цинку використовуються в імунофлуоресцентному визначенні й трьохмірному конфокальному аналізі р-глікопротеїна (р-ГП), який є одним з основних медіаторів MDR-фенотипу, що добре виражений у мембрані MSF7г клітин грудної аденокарциноми. Своє застосування вони знайшли й у визначенні антигенів у парафінізанурених, формальдегідфіксованих тканинах злоякісних пухлин. Імуномаркіровка р-ГП за допомогою нанокристалів, кон'югованих з АТ, у 4200-, 2600-, 420- разів стійкіша до фотовідбілювання в порівнянні з флуоресцеїн ізоціанат-АТ, Р-фікоеритрин-АТ, Алекса Флуор 488-АТ відповідно. Зазначена кон'югація є високоспецифічною. Дані, отримані стосовно р-ГП використовуються для трьохмірного зображення (3D-зображення) останнього в мембрані MSF7г клітин. Уся методика дослідження базується на здатності нанокристалів до флуоресценції. Причому емісія гомогенного напівпровідникового нанокристалу залежить як від його розміру, так і від природи. Залежно від цих показників емісійний спектр для НК може бути від синього до червоного кольору. Спектр флуоресценції не залежить від довжини хвиль випромінювача (опромінення НК неоднаковими довжинами хвиль без зміни розміру НК не произведе до зміни спектру флуоресценції). У порівнянні з органічними барвниками НК має подібну або трохи нижчу фотолюмінесценцію, але більшу яскравість і резистентність до фотовідбілювання. Період напівфотодеградація фотолюмінесценції наноструктури під УФ-опроміненням – 30 год, у той час як для флуоресцеїн ізоціанату-АТ, Р-фікоеритрин-АТ, Алекса Флуор 488-АТ він складає 0,43 хв, 0,7 хв, 4,3 хв відповідно. Така фотостійкість робить можливим використання наноструктури в довготривалих дослідженнях. За допомогою простої технології, що включає в себе двошарову солубілізацію, стабілізацію і кон'югацію з АТ, були створені дуже яскраві, з фотолюмінесценцією квантового виходу 65% маркери, які, крім того,

були позбавлені небажаної здатності до агрегації. Остання властивість отриманої наноструктури була доведена за допомогою УФ-випромінювання під стандартним біомедичним епіфлуоресцентним мікроскопом з олійно-імерсійним об'єктивом, в світлі якого НК виглядав як окремих об'єкт [18].

Визначення білків (кількісного їх вмісту в організмі, різновиду) є дуже важливим показником для клініцистів, у проведенні лабораторних досліджень, а також у біохімії та інших наукових напрямках. І якщо раніше для цього широко використовувалися хімічні методи виявлення (наприклад, біуретова проба, а також використання інших барвників), то сучасними є фізико-хімічні (спектрофотометрія, хемілюмінесценція). Завдяки винайденню наночастинок цинку (ZnS) і покриттю їх L-цистеїном був застосований метод синхронної флуоресценції. Суть методу заключається у синхронному зростанні інтенсивності флуоресценції ZnS наночастинок, покритих L-цистеїном, за наявності білкової молекули. Зазначений метод дає можливість виявляти повний білковий склад в сироватці крові людини; крім того він є дуже чутливим, простим, стабільним, має широкий лінійний діапазон в порівнянні з іншими фізико-хімічними методами. Наночастинки ZnS в поєднанні з білком – нетоксичні, стабільні, стійкі до фотовідбілювання (на відміну від органічних флуорофорів) і дають яскраву флуоресценцію. На відміну від органічних біовиявників, наночастинки цинку зберігають точність у виявленні протеїнів і простеженні їх біомолекулярної динаміки: зсідання білка, трансдукції і ферментативного каталізу. Простежити динамічні показники протеїнів можливе навіть за низької інтенсивності сигналу від джерела і наявності миготливої емісії від останнього. Щодо синхронної флуоресценції та її переваг можна зазначити наступне: синхронна флуоресценція за наявності протеїнів значно зростає на відміну від звичайної флуоресценції, ріст якої є незначним. Перша з піком 267 нм є більш симетричною і вузкою. Перевагою синхронної флуоресценції є зростання селективності спектральним упрощенням, а також зменшення часу вимірювання багатокомпонентної системи, усунення піка розсіювання Релея. Піки, які накладаються в звичайному спектрі флуоресценції, відокремлюються в синхронному спектрі флуоресценції шляхом підбору оптимальної довжини хвилі. Дослідження показали, що інтенсивність синхронної флуоресценції залишається незмінною близько 40 хвилин. Крім того інтенсивність синхронної флуоресценції залишається постійною при додаванні NaCl (в концентрації до 100 g/mL). Про що це свідчить? Незмінність флуоресценції після додавання NaCl говорить про природу взаємодії між наночастиною і білковою молекулою, а саме про наявність ковалентного зв'язку і практично відсутність електростатичного [23].

Напівпровідникові НК – це неорганічні люмофори, які мають високу квантову ефективність, вузький емісійний спектр і надзвичайну хімічну стабільність. Додавання певних атомів до НК – це ефективний шлях до регулювання емісійного спектру останніх [19]. Результатом взаємодії може бути зміна як фізико-хімічних, так і фармакологічних властивостей. Зміна останніх є позитивним моментом у розвитку фармакології, а саме покращення фармако-

кінетичних показників деяких лікарських препаратів. Комплексна сполука наночинку з інсуліном і високомолекулярними сполуками призвела до пролонгації дії інсуліну, порівняно з тривалістю дії досліджуваного звичайного інсуліну, а наноструктура з протигрибковим препаратом системної дії амфотерицином-В сприяла зниженню нефротоксичної дії останнього [20, 21].

Отже, здатність наночинку взаємодіяти з органічними і неорганічними сполуками дає можливість дещо змінювати і вдосконалювати властивості як наночинку, так і останніх. Зазначена взаємодія може бути як електростатичною, так і ковалентної природи, іноді два типи взаємодії можуть поєднуватися; при цьому одна з них дещо переважає іншу.

Ще одним прикладом того факту, що присутність наночинку змінює або наділяє новими властивостями комплексні хімічні сполуки є система спроектованого пептиду з еудрагіт S-100. Еудрагіт S-100 – це аніонний полімер на метакрилаті, а пептидом, у даному випадку, є сурфактант. Наночинк збільшує еластичність сполуки пептиду з полімером, але при цьому сприяє зниженню їх здатності до абсорбції [8].

НК, покритий пептидом, із модифікованою оболонкою має високий квантовий вихід, який в подальшому може збільшуватися під впливом УФ-випромінювання. Опромінення збільшує як внутрішнє свічення наночастинок, так і кількість яскравих наночастинок у зразку. У результаті отримуємо: маленькі, монодисперсні, біоактивні, дуже фотостабільні, з високим квантовим виходом НК. Водорозчинні, покриті пептидом, НК можуть бути використані в орієнтаційних пробах макромолекул, що послідовно рухаються [22].

Сполуки наночинку мають значну ширину забороненої зони, не дивлячись на різноманітність її морфологічної будови (нанострижні, наноскоринки, наносфери тверді й “порожнинні” та інші види). Сферичні наносполуки мають й інші характерні властивості. Зокрема низьке світлорозсіювання на поверхні і висока щільність, зумовлені сферичною монодисперсною морфологією. Сферичні наноструктури, такі як ZnS, ZnSe, ZnO/ZnS та ZnO/ZnSe, які були синтезовані з використанням ультразвуку, мали інтенсивнішу фотолумінесценцію порівняно зі сферичними наноструктурами, які були використані як вихідні сполуки синтезу. Це є доказом того, що емісія наноструктури залежить не лише від природи речовин, що утворюють комплексну сполуку з цинком, а й від технології синтезу [11].

Оптичні властивості наноструктури крім зв'язку від природи речовини в певній мірі також залежать від технології виготовлення. Власне технологія передбачає використання певних хімічних речовин, які справляють свій вплив на якість емісії наноструктури, посилюючи або пригнічуючи фотолумінесценцію. Наприклад додавання AlCl₃ до розчину електроліту (ZnCl₂) в процесі виготовлення світлоемісійного діоду призвело до збільшення інтенсивності емісії нанодіоду [13].

Концентрація певної хімічної сполуки в наноструктурі цинку окрім впливу на люмінесценцію, впливає й на інші електронні властивості, наприклад зміна концентрації Mg

у наносполудці сприяє зміні широти “забороненої зони”, а також змінює структуру кінцевого продукту (від гексагональної до кубічної зі сталою решітчастою структурою, що наближається до структури звичайної сполуки MgO). А структура у свою чергу змінює властивості емісії [16].

Магнітні властивості ZnO порошку в суміші з Co і Mn (як приклад) модифікуються при термічному отжигу в різноманітних атмосферах, що сприяє утворенню р- або n-дефектів, які призводять до модифікації електронної конфігурації напівпровідника. Поєднання ZnO наночастинок з певними органічними молекулами також сприяють зміні його електронної структури, посилюючи феромагнітні властивості при кімнатній температурі навіть за відсутності магнітних йонів, і до альтерації магнітних властивостей ZnO від діа- до феромагнітних [10]. Зазначене вище свідчить про те, що як магнітні, так і феромагнітні властивості напівпровідникової наноструктури залежать від її електронної конфігурації.

ZnO наночастинок були покриті різними органічними молекулами: триоктилфосфіном (ТОФ), додециламіном (ДДА), додекантіолом (ДДТ), які утворили зв'язок з поверхнею наночастинок через атоми O, N, і S відповідно. Взаємодія між наночинком і органічною молекулою сприяла трансформації заряду між атомом цинку і оточуючим метал атомом, що призвела до зростання координаційного числа чи до зміни електронегативності оточуючого Zn атома. Все це спричинило зростання інтенсивності фотонної емісії наночинку [10].

Наночинк в основному знаходить своє застосування в комплексі з різними хімічними елементами неорганічної природи (наприклад ZnS, ZnO та ін.). У такому вигляді сполуки цинку можуть поєднуватися хімічними зв'язками з іншими органічними сполуками або ж між собою з конкретною ціллю. Якщо говорити про неорганічні сполуки цинку такі, як, наприклад, ZnO і ZnS, то, як і інші сполуки наночинку, вони є стабільними, але велика енергія ширини їх забороненої зони (3.44, 3.72 eV відповідно) є завеликою для оптимальної фотовольтової ефективності. Для того, щоб зменшити енергію ширини забороненої зони, синтезують гетероструктуру наночинку – серцевина/оболонкову структуру, яка поєднує у собі ZnO і ZnS, оскільки ширина забороненої зони комплексної наноструктури набагато менша за таку ж окремих наносполук. Формування наногетероструктур зменшує оптичну ширину забороненої зони при одночасному збереженні необхідної оптичної абсорбції, що дає можливість використовувати його також і у фотовольтових приладах [17].

Заклучення. Наночастинок цинку володіють унікальними оптичними, хімічними, фармакологічними властивостями, що відкривають можливості його застосування в медицині у якості діагностичних маркерів і регуляторів певних фармакокінетичних параметрів. Ступінь вираженості деяких властивостей нанометалу залежать певною мірою й від хімічної взаємодії з органічними й неорганічними сполуками. Наночинк – це метал, який досліджується порівняно з нанозолотом, наносріблом та ін. металами зовсім недавно. Тому потрібно чекати ще нових і несподіваних відкриттів властивостей даного металу.

Рецензент: д.хім.н., професор Н.П.Максютіна

ЛІТЕРАТУРА:

1. Волков С.В., Ковальчук С.П., Генко В.М., Решетняк О.В. Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали. – Київ, Наукова думка. – 2008. – 422 с.
2. Гусев А.И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. 2.е изд. Истр. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. – 416 с.
3. Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Лахтин М.В. и соавт. Нанотехнологии и перспективы их использования в медицине и биотехнологии // Вестн. РАМН. – 2008. – №4. – С. 50-55.
4. Москаленко В.Ф., Лісовий В.М., Чекман І.С., Горчакова Н.О. і співав. Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації // Вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – 2009. – №2. – С. 17–31.
5. Патон Б., Москаленко В., Чекман І., Мовчан Б. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти // Вісн. НАН України. – 2009. – №6. – С. 18–26.
6. Чекман І.С. Нанонаука: перспективи наукових досліджень // Наука та інновації. – 2009. – Том. 5, №3. – С. 89–93.
7. Deng Z., Chen M., Gu G., Wu L. A Facile method to fabricate ZnO hollow spheres and their photocatalytic property // J. Phys. Chem. – 2008. – Vol. 112. – P. 16–22.
8. Dexter A. F., Malcolm A. S., Zeng B., Kennedy D. et al. Mixed system of Eedragit S-100 with a designed amphipathic peptide: control of interfacial elasticity by solution composition. // Langmuir. – 2008. – №24. – P. 3045–3052.
9. Dubois F., Mahler B., Dubertret B., Doris E. et al. A Versatile strategy for quantum dot ligand exchange // JACS. – 2007. – Vol. 129, №3. – P. 482–483.
10. Garcia M. A., Merino J. M., Pinel E. F., Quesada A. et al. Magnetic properties of ZnO nanoparticles // Nano letters. – 2007. – Vol. 7, №6. – P. 1489–1494.
11. Geng J., Liu B., Xu L., Hu F-Neng et al. Facile route to zn-based II-VI semiconductor spheres, hollow spheres, and core/shell nanocrystals and their optical properties // Langmuir. – 2007. – Vol. 23. – P. 10286–10293.
12. Larson D. R., Zipfel W. R., Williams R. M., Clark S. W. et al. Water-soluble quantum dots for multiphoton fluorescence imaging in vivo // Science. – 2008. – Vol. 300. – P. 1434-1436.
13. Nadarajah A., Word R. C., Meiss J., Kolnenkamp R. Flexible inorganic nanowire light-emitting diode // Nano letters. – 2008. – Vol. 8, №2. – P. 534–537.
14. Prasad V., D'Souza C., Yadav D., Shaikh A. J. et al. Spectroscopic characterization of zinc oxide nanorods synthesized by solid-state reaction // Spectrochimica Acta Part A. – 2006. – Vol. 65. – P. 173–178.
15. Schwenzer B., Gomm J. R., Morse D. E. Substrate-induced growth of nanostructured zinc oxide films at room temperature using concepts of biomimetic catalysis // Langmuir. – 2006. – Vol. 22. – P. 9829–9831.
16. Rosenberg R. A., Shenoy Gopal K. Getting to the core of the problem: origin of the luminescence from (Mg,Zn)O heterostructured nanowires // Nano letters. – 2007. – Vol. 7, №6. – P. 1521–1525.

17. Schrier J., Demchenko D. O., Wang L-W. Optical properties of ZnO/ZnS and ZnO/ZnTe heterostructures for photovoltaic applications // *Nano letters*. – 2007. – Vol. 7, №8. – P. 2377–2382.
18. Sukhanova A., Devy J., Venteo L., Kaplan H. et al. Biocompatible fluorescent nanocrystals for immunolabeling of membrane proteins and cells // *Analytical Biochemistry*. – 2004. – Vol. 324. – P. 60–67.
19. Thakar R., Chen Y., Snee P. T. Efficient emission from core/(doped) shell nanoparticles: applications for chemical sensing // *Nano letters*. – 2007. – Vol. 7, №11. – P. 3429–3432.
20. Tiyaboonchai W., Limpeanchob N. Formulation and characterization of amphotericin B–chitosan–dextran sulfate nanoparticles // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2007. – Vol. 329. – P. 142–149.
21. Tiyaboonchai W., Woiszwillo James, Sims Robert C., Middaugh C. Russell. Insulin containing polyethylenimine–dextran sulfate nanoparticles // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2003. – Vol. 255. –P. 139–151.
22. Tsay J. M., Doose S., Pinaud F., Weiss S. Enhancing the Photoluminescence of Peptide-Coated Nanocrystals with Shell Composition and UV Irradiation // *J. Phys. Chem.* – 2005. – Vol. 109, №5. – P. 1669–1674.
23. Zhu C. Q., Zhao D. H., Chen J. L., Li Y. X. et al. Application of L-cysteine-capped nano-ZnS as a fluorescence probe for the determination of proteins // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2004. – Vol. 378. – P. 811–815.

НАНОЦИНК: СВОЙСТВА, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Чекман И. С., Ламазян Г. Р.

Национальный медицинский университет
имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

Резюме: в обзорной статье обобщенно данные литературы по научным исследованиям физико-химических свойств наночастиц цинка, а также их использования в медицине. Учитывая характерные свойства наноцинка, открываются возможности его использования в диагностике злокачественных новообразований, иммунофлуоресцентном анализе, определении белкового состава крови, проследовании биомолекулярной динамики протеинов в виде био- и иммунных маркеров. Такая диагностика является достаточно точной и перспективной. Вместе с наличием многих преимуществ, уникальностью свойств наночастицам цинка свойственна высокая реактивность, что затрудняет его практическое использование. Дальнейшие исследования по изучению физико-химических свойств наноцинка будут способствовать более активному применению в медицинской практике.

Ключевые слова: наночастицы, квантовые точки, нанодиагностика, фармакокинетика, наноцинк.

NANOZYNK: PROPERTY, APPLICATION IN MEDICAL PRACTICE

Chekman I. S., Lamazian G. R.

National O. Bohomolets Medical University,
Kiev, Ukraine

Summary: in the round-up article literature data in scientific studies of physical and chemical properties of nanoparticles of nanozyнк and their applications are summarized. Accordance to characteristic properties of nanozyнк possibilities its application in diagnostics of malignant tumors, immunofluorescent analysis, determination of blood proteins and monitoring of biomolecular dynamics of proteins as bio-and immune markers open. Such diagnostics is enough exact and perspective. Although many advantages and unique properties nanozyнк has it's very reactive. It makes difficult its practical application. Further investigations in study of physical and chemical properties of nanozyнк will promote its more active application in medicine.

Keywords: nanoparticles, quantum dots, nanodiagnosics, pharmacokinetics, nanozyнк.