

УДК 661.551.546.621

## НАНОАЛЮМІНІЙ: ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА ТОКСИКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ



Гайдук Кароліна,  
carolina.gaiduk@mail.ru

Гайдук К.С., Дяченко В.Ю., Чекман І.С.

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

**Ключові слова:** наночастинки алюмінію, синтез, фармакологічні властивості, фізико-хімічні властивості, токсичність.

**Актуальність теми.** Учені світу, в тому числі України, проводять інтенсивні дослідження з вивчення фізичних, хімічних, фізико-хімічних, біологічних, біохімічних, фармакологічних, токсикологічних механізмів дії нанорозмірних матеріалів органічного та неорганічного походження. Це сприяє прискоренню розробки нових нанопрепаратів для профілактики, діагностики і лікування різних захворювань, а також створенню сучасних економічно вигідних та екологічно безпечних нанотехнологій одержання таких наноструктур [1, 8].

Історія впровадження нанотехнологій охоплює період кінця 80-х років ХХ століття і пов'язана з науковими роботами фахівців, в тому числі американського вченого-фізика, лауреата Нобелівської премії Річарда Феймана та виходом книги Е. Дреклера «Машини творення: прихід ери нанотехнологій». Питання фізичних, фізико-хімічних, біологічних властивостей нанометалів, фармакологічної активності й токсичності наночастинок металів, зокрема, наноалюмінію, недостатньо вивчене, тому потребує активних досліджень [2, 4, 7, 9].

Особливої уваги також заслуговують дослідження з вивчення токсичності наноматеріалів органічної і неорганічної природи. Токсичність наноматеріалів залежить від їх способу отримання, розмірів, структури, фізичної природи, а також біологічних структур, на які вони впливають. Перед вченими світу різних напрямів діяльності стоїть важливе наукове і соціальне завдання – провести ґрунтовні дослідження з вивчення можливого токсичного впливу наноструктур на живі клітини і докільця, а також

запропонувати як ефективні методи безпечної роботи з такими матеріалами, так і антидоти з метою запобігання чи зменшення їх негативної дії [5, 6, 10]

Наночастинки металів (срібло, мідь, залізо) можуть бути субстанціями для створення оригінальних лікарських препаратів, високочутливих діагностичних засобів, медикаментів для лікування та профілактики багатьох інфекційних та неінфекційних захворювань [9, 14] Науковий і практичний інтерес мають наночастинки алюмінію. Роль алюмінію в біосфері та людській цивілізації надзвичайна. Масштаби використання та видобутку цього елемента може поступитися лише залізу (Fe). Алюміній використовують в електроніці, для приготування їжі, упаковки харчових продуктів, в галузях будівництва, а також в збагаченні води, адже Al знаходиться у питній воді.

**Отримання наночастинок алюмінію.** Основні методи та характеристика отримання наночастинок подані в таблиці 1 [7].

Одним з методів є отримання наночастинок алюмінію селективним окисленням плівок Fe-Al. Метод заснований на можливості нової техніки, де при температурі 900°C протягом 200 хв в атмосферній суміші водяної пари та азоту, окислюється алюміній і не окислюється залізо. Дослідження оптимальних умов для синтезу наночастинок зі сплаву Fe-Al методом окиснення показали, що  $Al_2O_3$  формується виключно при всіх температурах. В той час як  $Fe_3O_4$  є домінуючим при більш низьких температурах, бо підвищення температури заважає його утворенню. Тому, температура вище 800° С вважається ідеальною для селек-

Таблиця 1

| Методи отримання наночастинок        |               |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Назва методу                         |               | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                            |
| Природні методи синтезу наночастинок |               | Екологічна безпечність, отримання фізіологічно активних речовин, аналогів біологічних матеріалів, наносполук                                                                                                                                              |
| Синтетичні методи синтезу:           | «Згори вниз»  | Механічне подрібнення речовин, ультразвукове подрібнення речовин, видалення компонентів гетерогенної системи.                                                                                                                                             |
|                                      | «Знизу вгору» | Газофазовий синтез: електропротоменева технологія, випаровування в електричній дузі, лазерне випаровування, плазменне збудження макроструктури, магнетронне розпилення, синтез в нанореакторах; хімічний синтез: золь-гель метод, гідротермальний синтез. |

тивного окислення алюмінію. Селективне окислення алюмінію також підтверджено методом рентгенівської фотоелектронної спектроскопії після окиснення сплаву [25].

**Електролітичний синтез водних нанокластерів алюмінію.** Поведінка цього металу у воді відіграє значну роль, та, незважаючи на це, вивчення водних нанокластерів алюмінію залишається мало дослідженим через велику різноманітність форм, в яких вони можуть перебувати. Це олігомерні, полімерні гідроксиди, колоїдні розчини, гелі та преципітати. Синтез таких сполук обтяжується тим, що вони потребують строго контрольованого рівня рН, а також утворенням контр-іонів [18].

Сучасні дослідження презентують новий метод одержання плоских водних кластерів алюмінію, застосовуючи електролітичний синтез з хімічним аналізом, вивченням складу та будови речовин, заснований на ефекті Рамана. Отримані кластери є попередниками для високо масштабного добування тонких плівок та наночастинок Al. Цей метод забезпечує загальний підхід до створення молекулярних структур інших видів металів у водному середовищі [38].

**Модифікація наночастинок алюмінію, оцінка їх токсичності.** Вважають, що іони алюмінію можуть конкурувати з магнієм, кальцієм і залізом. При цьому вони не тільки впливають на перебіг внутрішньоклітинних процесів, а й виявляють токсичну дію на клітинну оболонку. Важкі випадки інтоксикації алюмінієм у минулому описували в основному у хворих на хронічну ниркову недостатність. Прояви інтоксикації алюмінієм у діалітичних хворих – це ниркова остеодинтрофія, гіпохромна мікроцитарна анемія і діалізна енцефалопатія. Алюміній виявляє пряму дію на кістки, спричиняючи дефіцит фосфатів, інгібуючи активність паратгормону. Іншим проявом інтоксикації може бути мікроцитарна анемія, яку вважають наслідком зв'язування алюмінію з трансферіном і порушення транспорту і метаболізму заліза. В результаті накопичення алюмінію в тканині головного мозку розвивається енцефалопатія, що характеризується вираженими психічними порушеннями [3].

Модифікація форми наночастинок до трубок, стрічок та тонких волокон має все більше поширення через їх унікальні властивості, яких частинки набувають завдяки зміні форми. Проте ці зміни можуть мати значний вплив на токсичність наночастинок. За даними останніх досліджень виявлено токсичність, пов'язану зі зміною форми в карбонових трубках. Також виявлено, що частинки  $TiO_2$ , які вважались інертними довгий час, при зміні форми до нанострічок, різко набувають токсичних властивостей, зокрема викликають запальну

реакцію в альвеолах легень. Нановіскери алюмінію це поодинокі металеві структури, які також називають наностержні або нанопроволоки, нанодротинки, діаметр яких вимірюється в нанометрах, а в довжина може досягати мікрону. Нановіскери мають спектр своєрідних оптичних, хімічних та електричних властивостей. Вони використовуються через виражені гідрофобні властивості, таким чином знаходять своє застосування в косметології як засоби проти зморшок, а також в захисному одязі, що недоступний для води і плям. Також до кола матеріалів з наноалюмінію відносяться різного роду каталізатори, носії каталізаторів, інгібітори росту зерна, суспензії, що є тепло провідниками, а також полімерні наноккомпозити. На сьогоднішній день важливим постає питання токсичності на легеневу тканину даних модифікованих наночастинок алюмінію. Під час дослідів миші знаходились в камері, де вдихали модифіковані наночастинки алюмінію 4 год/день 5 днів на тиждень за проміжок часу від 2 до 4 тижнів. Потім легені 5 досліджуваних мишей промивали ізотонічним розчином, отриману рідину центрифугували і досліджували загальний обсяг білих кров'яних тілець, які зберігали при температурі  $-80^{\circ}C$  для подальшого дослідження. Мазок клітин досліджували на кількість білка, лактатдегідрогенази, макрофагів, лімфоцитів, інтерлейкіну та фактору некрозу пухлин і т.д. За гістопатологічною оцінкою не було виявлено ознак запальних інфільтратів, лімфоїдних агломератів та фіброзу. Дане дослідження показало, що наночастинки оксиду алюмінію не виявили токсичного впливу на клітини макрофагів, як це було в досліді з наночастинками титану та карбону, модифікованих в нановіскери [29]. При субхронічному вдиханні аерозолу з наночастинками алюмінію в мишачих легенях збільшилась кількість макрофагів, проте не спостерігалось запального процесу, реакцій імунної системи або зміни легеневої функції. Одночасно маса ниткоподібних наночастинок в легенях становила лише 4% від передбачуваної дози, таким чином, є припущення, що ниткоподібні наночастинки легше фагоцитуються макрофагами [11].

Значні перспективи застосування наноалюмінію у трансплантології, зокрема конструюванні наноструктурованих поверхонь, які покращують взаємодію клітин з субстратом. Нанодротинки  $Al_2O_3$ , нанесені на поверхню медичних імплантатів, сприяють адгезії остеобластів та підвищують їх біосумісність з тканинами людини [37].

Нанорозмірні мембрани з анодованого алюмінію оксиду можуть бути заселені живими клітинами з обох боків. При цьому прямий контакт між клітинами не

відбувається, однак клітини обмінюються молекулами, розмір яких встановлюється розміром пор у мембрані. Застосування таких мембран у медицині для вирощування шарів клітин дуже зручне, оскільки мембрани є світлопроникними і можуть бути досліджені із застосуванням оптичного мікроскопу. Нанорозмірні мембрани з анодного алюмінію оксиду з успіхом застосовують для вирощування клітин шкіри. Алюмінієва підкладка не заважає обміну речовин між повітрям і тканиною, однак захищає рану від проникнення мікроорганізмів [33].

**Наноалюміній та фотодинамічна терапія.** Фотодинамічна терапія (ФДТ) є ефективним методом лікування злоякісних пухлин. Цей метод заснований на поєднанні двох окремо нешкідливих компонентів – світла і фотосенсибілізатора (ФС), всередині біологічної мішені. По суті тканина спочатку піддається впливу ФС і потім опромінюється світлом з довжиною хвилі, яка сильно поглинається ФС, але погано засвоюється біологічною структурою. Як тільки ФС поглинає світло, досягаючи збудженого стану, він може випромінювати флуоресценцію або фосфоресценцію, яка може вступати в реакцію з різними навколишніми молекулами. Окисний вибух, породжений цими фотореакціями може викликати пригнічування і / або смерть клітини-мішені (в даному випадку злоякісної пухлини) в результаті апоптозу або некрозу. Однак, незважаючи на обнадійливі результати, отримані досі з протипухлинною ФДТ, ідеального ФС не вдалось виявити. Перше покоління ФС – ті самі, що використовують в клінічній протипухлинній практиці. Тим не менш, вони мають суттєві недоліки, такі як поглинання світла при відносно коротких довжин хвиль, низькі коефіцієнти екстинкції та індукції пролонгованої фотосенсибілізації шкіри (1-2 місяців). Покращені ФС другого покоління були розроблені протягом останніх кількох десятиліть. Серед них привернули велику увагу похідні фталоціаніну, переважно тому, що вони мають деякі оптимальні характеристики для протиракової терапії, такі як поглинання світла в 660-770 нм, високий квантовий вихід для генерації синглетного кисню і швидкого, тривалого накопичення всередині ракової клітини. Однак більшість похідних фталоціаніду мають високу гідрофобність, що обмежує їх клінічну ефективність з різних причин, таких як втрата фотодинамічної активності або фармакокінетичні недоліки, які можуть виникнути в результаті агрегації молекул при поганому розподілі у тканинах, що ускладнює внутрішньовенне введення. Гідрофобні похідні фталоціаніду агрегують у водних середовищах, що різко знижує фотодинамічну активність ФС, тому перспективним є об'єднання гідрофобної ФС з водно-дисперсійними наночастинками. Запропоновано використати наночастинки алюмінію-фталоціанідхлориду, які переносяться поліметил-вініл-етер-малеїновим ангідридом (PVM/MA), що показало поліпшення фотосенсибілізуючих властивостей у водному середовищі і фотодинамічну активність проти онкоклітин в пробірці. При застосуванні вільних частинок алюміній фталоціаніду в етанолі досягається утворення більш як 50% синглетного кисню, в той час як в ФДТ відсоток дорівнює лише 5%, що підтверджує мотиви застосування наночастинок АІРс в комплексі з PVM/MA. Після розчинення комплексу генерується приблизно на 10%

більше видів окисника в порівнянні з початковим складом [31].

У зв'язку з тим, що агрегація алюміній-фталоціаніду погіршує активність фотодинамічної системи, необхідні методи уникнення цієї агрегації, тому при дослідженнях було використано поверхнево-активну речовину ТВН 20, щоб запобігти агрегації. Отже, комплекс наночастинок алюміній-фталоціаніду в комплексі з наночастинками-переносниками полі-метилвінілмалеїновим ангідридом проявляють високу ефективність у водному середовищі і можуть бути застосовані в протираковій фотодинамічній терапії [30].

#### **Підвищення флуоресценції речовин наноалюмінієм.**

Амінокислота триптофан є однією з тих, що відповідають за флуоресценцію білків. Це наводить на думку, що можливо виявити потрібний білок, зважаючи на його флуоресценцію. Однак головною проблемою залишається виявлення конкретного білка з-поміж інших. У зв'язку з цим методи незалежні від маркування продовжують активно досліджуватись. Існує кілька підходів для безмаркерованого позначення. Це такі методи як поверхневий плазменний резонанс, використання нанопроволок, оптичні мікрорезонатори, електрохімічні підходи та фотонні кристали. Сьогодні найбільшого застосування набуває поверхневий плазменний резонанс, де результуючою є зміна у вимірах показника заломлення світла на поверхні поділу [35].

Останні кілька років досліджують властивість металів підвищувати флуоресценцію флуорофорів. При дослідженні впливу наночастинок срібла на цей феномен виявлено значне підвищення яскравості та фотостабільності флуоресценції. Тому пошуки набули ще більшого інтересу з метою розробки простого методу використання металевих наноструктур в методах незалежних від міток, які дозволяють пропустити стадії промивки. Хоча механізм підвищення флуоресценції досі недостатньо вивчений, використання металевих наноструктур для посилення сигналу від білків має значний потенціал в біологічних дослідженнях. Цікавим питанням є залежність від відстані між флуорофором і металічною структурою, яка може коливатися від 5 до 100 нм залежно від геометричної форми металу. Різноманітність форм і розмірів наночастинок, а також орієнтація відносно флуорофора може істотно впливати на кінцевий результат. Дослідження показали, що сферична наночастинка алюмінію підвищує випромінювання флуорофора в широкому діапазоні хвиль від 100 до 450 нм. Максимальний ефект спостерігався тоді, коли флуорофор знаходився перпендикулярно до поверхні алюмінію. У випадку ж, коли флуорофор був паралельно поверхні наночастинок, спостерігалось падіння яскравості випромінювання в більшості випадків. Отже, орієнтація до поверхні металевої наноструктури відіграє визначну роль в підвищенні флуоресценційного випромінювання флуорофора. Також існує залежність від відстані між металічною частинкою та флуорофором. Чим більшим виявлялась відстань між ними, тим менші показники випромінювання були зафіксовані. В експерименті використано кілька білків фіксованих на поверхні наноалюмінію (а саме імуноглобуліни кролика та кози) і результат показав наступне: алюмінієві наноструктури є перспективною основою для високочутливого

методу виявлення білків в присутності інших білків, що містять триптофан в УФ спектрі довжини хвилі, завдяки посиленню флуоресценції нанометалом [12].

Об'єднані з органічними флюорофорами квантові мітки широко використовують у біомедичних дослідженнях. Квантові мітки відкривають перспективи і в неврології (відстеження зміни у центральній нервовій системі при захворюваннях, ефективність лікування неврологічних хворих). Порушення функції протеїнів є ознакою багатьох захворювань, що вражають нервову систему (наприклад, хвороби Хантінгтона та Альцгеймера) і дослідження механізмів транспорту білків за допомогою квантових міток дуже важливо у фармакотерапії цих патологій. Є припущення, що квантові мітки з огляду на їх розміри здатні проходити крізь гематоенцефалічний бар'єр, що однак потребує подальших наукових розробок [21].

Наноматеріал розміром від 1 до 100 нм має унікальну властивість взаємодіяти з біологічними молекулами. Квантові мітки використовують у методах, за якими досліджують віруси, ліпосоми, роблять внутрішньоклітинні ін'єкції для трансплантації, а також у генній інженерії. Вони також можуть покращувати діагностику та лікування злоякісних пухлин, закладаючи основи нового напрямку наноонкології. Напівпровідникові флюоресцентні нанокристали – квантові мітки – можуть кон'югуватися з антитілами, що дає змогу синхронно маркувати і точно визначати кількість цих протеїнових мішеней у тканинах молочної залози, уражених онкопроцесом. Наночастинки, об'єднані зі специфічними раковими лігандами, можуть використовуватись для виявлення пухлин та їх метастазів [19, 39].

Квантові мітки можуть бути корисними для прижиттєвого зафарбування тканин організму, наприклад, при виявленні пухлин. Зображення глибоких шарів тканин дає додаткову інформацію про патологічний стан хвороби, що робить лікування більш ефективним і дієвим. Квантові мітки можна використати як зонди для оптичних зображень, особливо перспективними в цьому напрямку є мітки, що мають власне випромінювання [13].

**Властивість наноалюмінію проявляти протипухлинну активність.** Активно вивчається вплив наноалюмінію на процес презентації антигена і підвищення ефективності автофагосом пухлинних клітин [23]. Проведеними дослідженнями встановлено, що комплекс овальбуміну (OVA) з наноалюмінієм виявляє протипухлинну дію за умов розміру цього металу в 60 нм [24] зменшуючи розвиток метастазів [28].

Ще одним напрямком використання наночастинок алюмінію є цільова доставка лікарських засобів. Досліджено емнісні характеристики наносфер  $\gamma$ -AlO(OH), що утворюються змішуванням двох рідинних фаз (води і жиру) з формуванням міцел. Основним у формуванні наносфер є ядро, на якому, в подальшому, наростає оболонка преципітату наноелементів, переважно алюмінію. Надалі ядерна основа вилучається, утворюються порожнисті сфери діаметром 30 нм і завтовшки стінками 5–6 нм. У разі наповнення таких сфер діючою речовиною (лікарськими засобами) подальше їх звільнення відбувається із зміною осмотичного тиску. Дослідження методом фотолюмінесценції показали, що такі сфери – стійкий

засіб транспорту діючої речовини, що витримує центрифугування. Вивільнення діючої речовини відбувається у разі дії на міцелу органічних кислот [15, 26].

На основі сполук наноалюмінію створено каркасні таблетки з пролонгованою дією, що забезпечують точне, тривале і контрольоване дозування хімічних реагентів і каталізаторів для доставки в організм. Такі стійкі таблетки з великою площею поверхні можна наповнити різноманітними органічними та неорганічними каталізаторами. Неорганічний нанопористий адсорбент Neusilin US2 (Fuji Chemical Industries Co. Ltd.) – це сполука оксидів алюмінію та магнію ( $Al_2O_3 \cdot MgO_4 \cdot 2SiO_2 \cdot H_2O$ ); порошок нетоксичний і складається з високопористих сферичних елементів із середнім розміром 110 нм і площею поверхні 370–420 м<sup>2</sup>. Цей матеріал можна спресовувати у формі таблеток. Такі каркасні таблетки, заповнені лікарськими засобами, повільно звільняються від активних речовин у розчинниках [34].

**Вплив наночастинок алюмінію на ріст, розвиток та експресію мікроРНК тютюну звичайного.** На сьогоднішній день активно проводять дослідження взаємодії наночастинок, природного походження та штучно створених людиною, з навколишнім органічним та неорганічним світом. Важливим питанням є вивчення їхнього впливу на рослини, адже рослини, на відміну від тварин, не можуть уникнути стресового фактора, натомість реагують зміною генетичного апарату. МікроРНК – це нещодавно відкритий клас пост-транскрипційної генної регуляції, що функціонує для зміни генної експресії, деградації мРНК та інгібування трансляції мРНК в протеїни. МікроРНК вважається опосередкованою стресовими ситуаціями, такими як посуха та зміна солоності ґрунтів. Тому метою досліджень є питання про те, чи відіграють наночастинки алюмінію роль стресового фактора для рослин [41]. Нещодавні дослідження показали, що мікроРНК опосередковує експресію більш як 30% генів, що кодують білки. І цей відсоток не є остаточним, так як досі залишається невідомою кількість видів таких мікроРНК. По результатам дослідження, помітно, що зі збільшенням концентрації наночастинок алюмінію оксиду довжина кореня, середня біомаса та кількість листків тютюну значно знизилась. Отже, наночастинки алюмінію згубно впливають на ріст та розвиток тютюну [16].

**Властивість наночастинок алюмінію індукувати активацію мітоген-активної протеїнкінази в мозку щурів.** Наночастинки алюмінію одні з найбільш широко застосовуваних матеріалів в косметології та медицині. Проте цей метал має властивість перетворюватись в наночастинки шляхом кристалізації та накопичення кристалів в точці плавлення при нагріванні. З цієї причини є можливим аерогенний механізм потрапляння в організм людини цих часток на робочому місці. І хоча алюміній не проявляє токсичних властивостей при потрапленні через шкіру, відомо, що при інтаразальному хронічному впливі, він виявляє нейротоксичні ефекти внаслідок активації мітоген-активної протеїнкінази та може викликати неврологічні розлади, такі як хвороба Альцгеймера [17].

При вдиханні наночастинок, завдяки своїм розмірам, такі структури можуть легко проникати в альвеолярну область, а також через гематоенцефалічний бар'єр та гемато-

тестикулярний бар'єр. Крім того, наночастинки здатні переміщатися в мозок від носової порожнини по нюховому нерву. Для досліджу було взято 4 групи тварин: 1 – контрольна група, 2 – група шурів, які піддавались інтраназальному впливу диспергованих частинок алюмінію в розрахунку 1 мг/кг, 3 група – 20 мг/кг і 4 група – 40 мг/кг. Дослідження показали, що наночастинки легко піддаються агрегації у високих концентраціях, тому розмір цих агломерацій становив в середньому 200–400 нм, в залежності від концентрації. Випадок утворення менінгіоми спостерігали у групи шурів з середньою дозою наноалюмінію 20 мг/кг [40].

Під час дослідження вчені звернули увагу на зміну активності та концентрації мітоген-активної протеїнкінази (MAPK) та таких її підвидів як позаклітинна регуляторна кіназа (ERK) і аміно-термінальна кіназа (с-Jun amino-terminal kinase (JNK)). Активація MAPK має важливе значення в регуляції клітинної проліферації та апоптозу. (Її привласнюють відповідальність за виникнення ракових клітин внаслідок впливу нетеплового випромінювання мобільного телефону). Попередні дослідження виявили, що алюміній може індукувати окиснювальний стрес, як нейротоксичність та остеомаліція з хронічною недостатністю нирок та мікроцитарну анемію без дефіциту заліза в клітинах тварин. Ці впливи також можуть бути пов'язані з хворобами Альцгеймера та Паркінсона, адже MAPK може активуватися багатьма механізмами, в тому числі і окиснювальний стрес та апоптоз. В ході дослідження виявлено прямий вплив на активацію MAPK та ERK після інтраназального введення алюмінію, а також затримку активації JNK в головному мозку [27].

Особливої уваги у фармакокінетичних дослідженнях нанотоксичності мають поєднання метаболізм наночастинок у живому організмі. У літературі дані з перетворення наночастинок *in vivo* представлені набагато меншою кількістю робіт, ніж інші фармакокінетичні характеристики. Не відомо, наскільки безпечними чи навпаки небезпечними є для людини продукти їх біодеградації. На культурах клітин ендотелію мікросудин мозку людини показано, що наноалюміній у дозі 29 мг/кг знижує рівень виживання клітин, змінює потенціал мембран мітохондрій, пришвидшує окислативні процеси, зменшує експресію білку у клітинах. Існує припущення, що токсичний вплив наносполук алюмінію на клітини людини зумовлений порушенням функцій мітохондрій [20, 22].

Переважає більшість робіт спрямована на вивчення гострої токсичності наночастинок, у той час як віддалені наслідки масивного надходження наноматеріалів до організму або ж хронічного їх потрапляння в організм протягом тривалого часу практично не вивчалися, хоча й викликають надзвичайну цікавість. Усі вище вказані аспекти нанотоксикології мають бути вивчені як *in vitro*, так і *in vivo*. Якщо експерименти на культурах клітин проводяться відносно інтенсивно, то дослідження на цілісних організмах – рідкість серед робіт з цієї сфери. Аналіз даних літератури показав, що наноматеріали володіють не тільки більш вираженою фармакологічною активністю, але в деяких випадках й більш вираженою токсичністю у порівнянні із звичайними мікрочастками, здатні проникати в незміненому вигляді через клітинні бар'єри, а та-

кож, через гематоенцефалічний бар'єр, в центральну нервову систему, циркулювати і накопичуватися в органах і тканинах, викликаючи більш виражені патоморфологічні зміни внутрішніх органів, можуть мати тривалий період напіввиведення. Токсичність наночастинок залежить від їх форми і розмірів. Так, дрібні частинки веретеноподібної форми викликають більш руйнівні ефекти в організмі, ніж подібні їм частки сферичної форми. Також при впливі на організм чітко простежується зв'язок «доза-ефект». За останні п'ять років кількість публікацій з нанотоксикології стабільно збільшується, однак даних про негативну дію наночастинок на організми та екосистему в цілому недостатньо. Важливим аспектом є залежність токсикодинаміки наночастинок від стадії індивідуального розвитку. Перш за все викликає інтерес дія наночастинок на ембріон та плід. Недослідженою також є взаємодія наноматеріалів та хворого організму, адже досліді проводили *in vivo* на здорових статевозрілих тваринах [1, 8, 32].

**Має місце зміна властивостей вуглецевих нанотрубок під впливом наночастинок алюмінію.** Багатошарові вуглецеві нанотрубки знаходять застосування у різних галузях промисловості від машинобудування, електроніки до медицини. Для біомедичних застосувань вони мають велику цінність передусім через можливість виступати в якості переносника ліків та каркасу для регенерації тканин.

Важливим залишається питання про те, як же впливають покриття на токсичність карбонових трубок і які зміни викликають в живому організмі. При дослідженні *in vitro* результат показав, що багатошарові вуглецеві нанотрубки покриті оксидом наноалюмінію були менш ніж 20% цитотоксичними, в той час як карбонові трубки без покриття зумовили більше 50% випадків цитотоксичного ефекту [36].

**Висновки.** Підсумовуючи все вищесказане, можна зробити висновки про те, наскільки велике значення сьогодні має вивчення фармакологічних, токсикологічних, фізико-хімічних та біологічних властивостей наночастинок алюмінію, адже цей новий напрямок в медицині і промисловості відкриває нові перспективи досліджень та можливості застосування наноматеріалів. Важливим також розуміння того, що відкриваючи лікувальні властивості того чи іншого матеріалу, необхідно звернути увагу на токсикологічні характеристики, що яскраво доводить приклад наноалюмінію.

Рецензент: д.мед. н., професор Ніженковська І.В.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Волков С.В., Ковальчук С.П., Генко В.М., Решетняк О.В. Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали. – К.: Наукова думка, 2008. – С. 422.
2. Мовчан Б.А. Електронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме / Б. А. Мовчан // Актуальные проблемы современного материаловедения. – Т. 1. – К.: Академперіодика, 2008. – С. 227–247.
3. Моисеев С. В. Алюминий-содержащие препараты: риск превышает пользу // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 27–30.
4. Пул Ч. Нанотехнологии / Ч. Пул, Ф. Оуэнс. // Москва: Техносфера, 2006 – С.336.
5. Трахтенберг І.М. Свинцева безпека в Україні: сучасні реалії, проблеми та шляхи вирішення / І.М. Трахтенберг, С.П. Луговський, Н.М. Дмитруха [та ін.] // Науковий журнал МОЗ України. – 2013. – №3(4). – С. 50–60.
6. Чекман І.С. Нанофармакологія / І.С. Чекман. – К.: Задруга, 2011. – С. 424.
7. Чекман І.С. Наноматеріали і наночастинки: класифікація / І.С. Чекман, Н. О. Горчакова, О. Ю. Овейчук // *Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця*. – 2009. – №2. – С. 188–201.
8. Чекман І.С. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація. / І.С. Чекман., З.Р. Ульберг, В.О. Маланчук [та ін.] // К.: Поліграф плюс, 2012. – С. 328.

9. Чекман І.С. Основи наномедицини. / І.С. Чекман, В.О. Маланчук, А.В. Рибачук // К.: Логос, 2011. – С. 250.
10. Шпак А.П. Наноматериали и нанокмозиты в медицине, биологии, экологии / А.П. Шпак, В.Ф. Чехун. // К.: Наук. думка, 2011. – С.444.
11. Adamcakova-Dodd A. Murine pulmonary responses after sub-chronic exposure to aluminum oxide-based nanowhiskers / Adamcakova-Dodd A., Stebounova L.V., O'Shaughnessy P.T. [et al.] // Part Fibre Toxicol. – 2012. – Vol. 9. – P. 22.
12. Akbay N. Distance-Dependent Metal-Enhanced Intrinsic Fluorescence of Proteins Using Polyelectrolyte Layer-by-Layer Assembly and Aluminum Nanoparticles / N. Akbay, R. Joseph, J.R. Lakowicz, K. Ray // J. Phys. Chem. C. Nanomater. Interfaces. – 2012. – Vol. 116, №19. – P. 10766–10773.
13. Aswathy R.G. Near-infrared quantum dots for deep tissue imaging / R. G. Aswathy, Y. Yoshida, T. Maekawa [et al.] // Anal. Bioanal. Chem. – 2010. – Vol. 397, № 4. – P. 417–435
14. Banerjee M. Heightened reactive oxygen species generation in the antimicrobial activity of a three component iodinated chitosan-silver nanoparticle composite / M. Banerjee, S. Mallick, A. Paul [et al.] // Langmuir. – 2010. – Vol. 26, №8. – P. 5901 – 5908.
15. Buchold D. H. Nanoscale gamma-AlO(OH) hollow spheres: synthesis and container-type functionality / D. H. Buchold, C. Feldmann // Nano Lett. – 2007. – Vol. 7, № 11. – P. 3489–3492.
16. Burklew C.E. Effects of Aluminum Oxide Nanoparticles on the Growth, Development, and microRNA Expression of Tobacco (*Nicotiana tabacum*) / C.E. Burklew, J. Ashlock, W.B. Winfrey, B. Zhang // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, №5. – 347 p.
17. Campbell A.I. The potential role of aluminium in Alzheimer's disease. // Nephrol Dial Transplant. 2002. – Vol.17, № 2. – P. 17-20.
18. Casey W.H. Large aqueous aluminum hydroxide molecules. // Chem Rev. 2006. – Vol.106, №1. – P. 1-16.
19. Che Y. Enhancing one-dimensional charge transport through intermolecular p-electron delocalization: conductivity improvement for organic nanobelts / Y. Che, A. Datar, X. Yang [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – Vol. 129, №20. – P. 6354–6355.
20. Chen L. Manufactured aluminum oxide nanoparticles decrease expression of tight junction proteins in brain vasculature / L. Chen, R. A. Yokel, B. Hennig [et al.] // J. Neuroimmune Pharmacol. – 2008. – Vol. 3, № 4. – P. 286–295.
21. Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenge // Nat. Rev. Cancer. – 2005. – Vol. 5, №3. – P. 161–171.
22. Hamman J. H. Chitosan based polyelectrolyte complexes as potential carrier materials in drug delivery systems / J. H. Hamman // Mar. Drugs. – 2010. – Vol. 8, № 4. – P. 1305–1322.
23. Heath W.R. Cross-presentation, dendritic cells, tolerance and immunity / W.R. Heath, F.R. Carbone. // Annu Rev Immunol. 200. – Vol.1, №19. – P.47-64.
24. Heijst van J.W. Recruitment of antigen-specific CD8+ T cells in response to infection is markedly efficient. / J.W. van Heijst, C. Gerlach, E.Swart [et al.] // Science. 2009. – Vol. 325, № 5945. – P. 1265.
25. Jang P. Fabrication of Fe-Al nanoparticles by selective oxidation of Fe-Al thin films / Jang P., Shin S., Jung C.S. [et al.] // Nanoscale Res. Lett. – 2013. – Vol. 8, №1. – P. 152.
26. Jha H. Formation of magnetic aluminium oxyhydroxide nanorods and use for hyperthermal effects / H. Jha, F. Schmidt-Stein, N. K. Shrestha [et al.] // Nanotechnology. – 2011. – Vol. 22, № 11. – P. – 115601.
27. Kwon J.T. Aluminum Nanoparticles Induce ERK and p38MAPK Activation in Rat Brain / J.T. Kwon, G.B. Seo, Jo [et al.] // Toxicol Res. – 2013. – Vol. 29, №3. – P. 181–185.
28. Li H. Alpha-alumina nanoparticles induce efficient autophagy dependent cross-presentation and potent antitumour response / H. Li, Y. Li, J. Jiao [et al.] // Nat Nanotechnol. – 2011. – Vol. 6, №10. – P. 645–650.
29. Lione A. Aluminum toxicology and the aluminum-containing medications / A. Lione // Pharmacol Ther. – 1985. – Vol. 29, № 2. – P. 255–285.
30. Moore C.M. Photodynamic therapy for prostate cancer – a review of current status and future promise. / C.M. Moore, D. Pendse, M. Emberton. // Nat Clin Pract Urol. 2009. – Vol.6, №1. – P.18–30
31. Muehlmann L.A. Aluminum-phthalocyanine chloride associated to poly(methyl vinyl ether-co-maleic anhydride) nanoparticles as a new third-generation photosensitizer for anticancer photodynamic therapy / L.A. Muehlmann, B.C. Ma, J.P.F. Longo [et al.] // Int J Nanomedicine. – 2014. – Vol. 9. – P. 1199–1213.
32. Nayak A. K. Nanotechnology in drug delivery applications: A review / A. K. Nayak, A. K. Dhara // Archives of Applied Science Research. – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 284–293.
33. Poinern G.E.J. Progress in Nano-Engineered Anodic Aluminum Oxide Membrane Development / G. E. J. Poinern, N. Ali, D. Fawcett // Materials. – 2011. – Vol. 4, №3. – P. 487–526.
34. Ruhland T. Nanoporous magnesium aluminometasilicate tablets for precise, controlled, and continuous dosing of chemical reagents and catalysts: applications in parallel solution-phase synthesis / T. Ruhland, S. D. Nielsen, P. Holm [et al.] // J. Comb. Chem. – 2007. – Vol. 9, № 2. – P. 301–305.
35. Szmecinski H. Metal-enhanced fluorescence of tryptophan residues in proteins: Application toward label-free bioassays / H. Szmecinski, K. Ray, J. R. Lakowicz // Anal Biochem. – 2009. – Vol. 385, №2. – P. 358–364.
36. Taylor A.J. Atomic Layer Deposition Coating of Carbon Nanotubes with Aluminum Oxide Alters Pro-Fibrogenic Cytokine Expression by Human Mononuclear Phagocytes In Vitro and Reduces Lung Fibrosis in Mice In Vivo / A.J. Taylor, C.D. McClure, K.A. Shipkowski [et al.] // PLoS One – 2014. – Vol. 9, №9. – 106870 p.
37. Veith M. Adhesion of fibroblasts on micro- and nanostructured surfaces prepared by chemical vapor deposition and pulsed laser treatment / M. Veith, O. C. Aktas, W. Metzger [et al.] // Biofabrication. – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 035001.,
38. Wang W. Electrolytic synthesis of aqueous aluminum nanoclusters and in situ characterization by femtosecond Raman spectroscopy and computations / W. Wang, W. Liu, I.Y. Chang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2013. – Vol. 110, №46. – P. 18397–18401.
39. Yezhelyev M.V. Emerging use of nanoparticles in diagnosis and treatment of breast cancer / M. V. Yezhelyev, X. Gao, Y. Xing [et al.] // Oncology. – 2006. – Vol.7, №8. – P. 657–666.
40. Yokel R.A. The toxicology of aluminum in the brain: a review. // Neurotoxicology 2000. – Vol. 21, №5. – P. 813-28.
41. Zhang B. Plant microRNA: a small regulatory molecule with big impact./ B. Zhang, X. Pan, G.P. Cobb, T.A. Anderson. // Dev Biol. 2006. – Vol. 289, № 3. – P. 16.

## НАНОАЛЮМИНИЙ: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Гайдук К.С., Дяченко В.Ю., Чекман І.С.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** В обзорной статье обобщены результаты научных работ фармакологических и токсикологических свойств наночастиц алюминия. Физические, химические, физико-химические, токсикологические, фармакологические и биологические свойства наночастиц активно изучают. Вопрос токсичности наночастиц алюминия недостаточно изучен, поэтому требует активных исследований, так как целью многих ученых является изучение высококачественных, экономически целесообразных во внедрении, безопасных фармацевтических нанопрепаратов с применением наночастиц алюминия со специфическими свойствами, что объясняется их поверхностной активностью, зарядом атомов, структурой молекулы.

**Ключевые слова:** наночастицы алюминия, синтез, фармакологические свойства, физико-химические свойства.

## PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF NANOPARTICLES OF ALUMINUM

K. Gaiduk, V. Dyachenko, I. Chekman

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

**Summary.** The review consists scientific works' results about the pharmacological and toxicological aluminum nanoparticles' properties. The nanoparticles' physical, chemical, physico-chemical, toxicological, pharmacological and biological properties are studied intensively. The question of the toxicity of nanoparticles of aluminum is poorly understood, and therefore requires active research. The goal of many scientists is to study high-quality, cost-effective, safe pharmaceutical nanopreparations using aluminum nanoparticles with specific properties, such as surface activity, the charge of atoms, the structure of the molecule.

**Key words:** nanoparticles of aluminum, synthesis, pharmacological and toxicological properties, physico-chemical properties.