

РОЛЬ КАПІЛЯРІВ У ПРОТІКАННІ ПРИРОДНИХ НАНОПРОЦЕСІВ

Голінко В.М., Чекман І.С., Пузиренко А.М., Горчакова Н.О.

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

Ключові слова: природні нанотехнології, наномеханізми, капіляри, латеральні капілярні сили.

Близько 30 років тому розпочався бурхливий розвиток нанонауки, і на сьогодні це одна найперспективніших галузей сучасного людського знання. Одним з найважливіших відкриттів кінця ХХ ст. є вивчення природних наноструктур і розробка синтетичних матеріалів нанорозмірів. Завдяки швидкому розвитку нових технологій та методів дослідження природних об'єктів, науковці дійшли висновку, що фундаментальні метаболітні процеси в живих системах відбуваються на нанорівні. Принципи, закладені в природні нанооб'єкти, у майбутньому можуть бути використані для створення нових технологічних засобів [3,6,8,10,12,18,27].

Розробники державної програми США "Національна нанотехнологічна ініціатива" надають таке визначення нанотехнологій: "Нанотехнології – це дослідження і технологічні розробки на атомарному, молекулярному або макромолекулярному рівнях у шкалі розмірів приблизно від 1 до 100 нм, що проводяться для одержання фундаментальних знань про природу явищ та властивостей матеріалів у наношкالی, а також для створення і використання структур, приладів та систем, які набувають нових якостей завдяки своїм малим розмірам. Нанотехнологічні дослідження та розробки включають контрольовані маніпуляції з нанорозмірними структурами та їх інтеграцію в більші компоненти та системи" [22].

Здавна відомо, що біологічні матеріали мають оптимальну структуру, яка зумовлює максимальне виконання властивої їм функції з мінімальною затратою енергії. Доведено, що фізіологічно активні речовини організму (амінокислоти, медіатори, вітаміни, альбумін, АТФ, фруктоза, ДНК, РНК, фібриноген та інші) мають нанорозміри. До природних структур належать також іонні канали, біомембрана, колоїдні розчини організму (кров, міжклітинна рідина). Однак перебіг нанопроцесів у цих структурах ще не вивчений достатньою мірою, більше того – вчені активно шукають інші ще не відкриті наноструктури в організмі людини. Експериментальне підтвердження наявності природних нанооб'єктів й дослідження механізмів їхнього функціонування зумовить більш глибоке розуміння фізіологічних законів діяльності органів та перебігу обмінних процесів, які лежать в основі існування всього живого. Здатність відтворювати біологічні нанопроцеси може бути використана у тканинній інженерії, адресній доставці лікарських засобів, моделюванні та розробці сенсорних та імунологічних систем, засобів візуалізації та діагностики [2,3,4,5,13,14].

Система кровообігу забезпечує обмін і транспорт газів. Капіляри – найбільш важливий у функціональному плані

відділ кровоносної системи, оскільки саме в них здійснюється обмін між кров'ю та інтерстиційною рідиною. Структура мікроциркуляторного русла повинна забезпечувати можливість контакту значної поверхні капілярів з великим об'ємом крові протягом тривалого часу, а також забезпечувати мобільність й ефективність обмінних процесів [7]. Стінка капілярів організму має нанорозміри, що сприяє адекватному перебігу фізіологічних процесів за участю біологічно активних речовин нанорозміру.

Важливо вивчити роль капілярів та їх стінок як наноструктур у протіканні фізіологічних, фізико-хімічних та біологічних процесів. Стінка капілярів відіграє важливу роль в обмінних процесах, в тому числі, ймовірно, і в природних нанотехнологічних процесах, оскільки за своїми параметрами подібна до синтетичних наноматеріалів, таких як нанотрубки [1,5].

Капіляри – унікальні структури, що характеризуються певним рядом фізичних та хімічних феноменів. І на сьогодні в технічних науках це питання вивчається глибше, ніж в медицині. Інженери Мічиганського університету навчилися за допомогою капілярних явищ створювати з вуглецевих нанотрубок скручені шпильки, концентричні кільця й граційно вигнуті пелюстки. Цей спосіб називається "капілярним формуванням". В основі технології покладена взаємодія капілярних сил, існуванням яких обумовлений капілярний ефект. Метод починається з утворення зразків на кремнієвій пластині. Роль "чорнил" відіграє металевий каталізатор, що викликає вертикальний ріст нанотрубок у межах досліджуваної форми. Замість традиційних зразків узорів – сітки рівномірних кіл, дослідники використовують кола й напівкола, що пересікаються, у різних комбінаціях. Кремнієву пластину з великою кількістю нанотрубок розташовують над киплячим розчинником, таким як ацетон. Розчин конденсується на нанотрубках, а потім випаровується. При цьому під час конденсації рідини при дії капілярних сил відбувається формування складних тривимірних структур з нанотрубок. На разі ця методика є науковим проливом, оскільки відомо, як створювати прямі й вертикальні нанотрубки, однак не було з'ясовано, як надати їм складних форм. А збирання тривимірних структур різних форм є однією з основних цілей нанотехнологій. Технологія капілярного формування може привести до створення зондів, що взаємодіють з окремими клітинами й тканинами організму, інноваційних мікрорідинних приладів і нових матеріалів, текстура і властивості яких визначаються розробником [31].

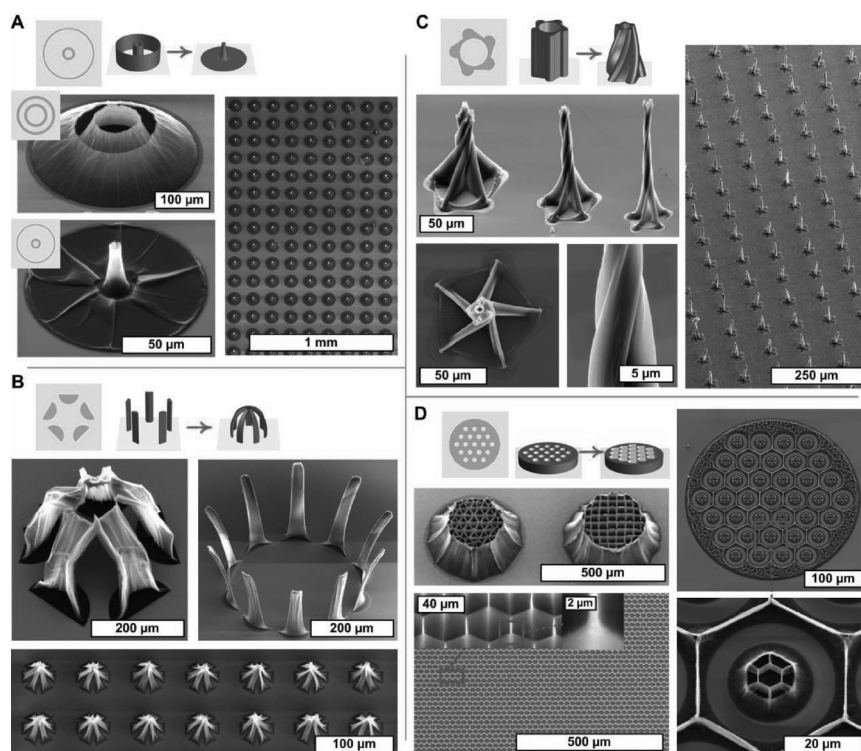


Рис. 1. Схематичне зображення об'ємних мікроархітектурних різнонаправлених структур, створених з вуглецевих нанотрубок шляхом капілярного формування. (А) Концентричні мікрокомірки, в основі яких – радіально орієнтована плівка (утворена з вуглецевих нанотрубок) навколо вертикального шпиль. (В) Радіально орієнтовані структури з вуглецевих нанотрубок у вигляді квітів. (С) Структури з вуглецевих нанотрубок у вигляді мікроспіралей із заданим напрямком обертання та кутом нахилу. (D) Тонкостінні пористі решітки, утворені із сукупності вуглецевих нанотрубок [31].

Сучасні дослідники цікавляться механізмами кровообігу в різних ланках кровоносного русла. На разі розроблено кілька фрактальних моделей кровообігу *in vitro* [21,24,29]. Потік крові моделюється за допомогою фізикоматематичного апарату: в основному для розрахунків застосовують закон Дарсі (закон фільтрації рідин та газів у пористому середовищі, що виражає лінійну залежність швидкості фільтрації від напірного градієнту), число Рейнольдса (безрозмірне співвідношення сил інерції та сил в'язкості, що визначає ламінарний або турбулентний режим плин рідини чи газу; є критерієм подібності плин у в'язкої рідині) і рівняння Пуазейля (формула для закону, що визначає витрату рідину при стабільному плинні в'язкої нестискуваної рідини у тонкій циліндричній трубці круглого перерізу). Вид моделі – розгалужена “деревоподібна” структура. Процеси обміну речовин на рівні мікроциркуляторного русла описуються за теорією інвазивної перколяції (або інвазивного протікання), що вивчається в моделі капілярів. Як відомо, кров рухається з ділянки високого тиску до ділянки більш низького. Теорія перколяції базується на визначенні й відображенні порогового тиску кожної ланки, коли кров з однієї ланки русла (“гілки дерева”) починає текти до іншої [24].

Дослідження *in vivo* більш інформативні, однак значно складніші в технічному плані, у зв'язку з цим рідше виконуються. Тому особливо цінним є дослідження ка-

надських вчених, які запропонували записати на відео плин крові в судинах гемомікроциркуляторного русла та газообмін в тканинах різної глибини за допомогою інтравітальних оптичних систем (переважно використовують техніку двофотонної мікроскопії, флуоресцентної мікроскопії резонансної передачі енергії, епіфлуоресцентної відеомікроскопії тощо). Експеримент проводиться з метою детальнішого вивчення геометрії мікроваскулярних мереж, гемодинаміки й оксигенації й створення у подальшому 3D комп'ютерних моделей названих процесів [12,17].

Результати експериментальних досліджень свідчать, що наночастинки мають інші фізичні, фізико-хімічні, біологічні, фармакологічні властивості, ніж матеріали макро- та мікро-розмірів. Тому особливий інтерес для вчених становить досі не з'ясоване питання взаємодії наночастинок ендотеліальної стінки капілярів з речовинами різних розмірів, а особливо механізм перебігу природних нанотехнологій.

Роберт Фрейтас, фахівець у галузях наномедицини та ксенології, описав моделі можливих у майбутньому механічних клітин крові – респіроцитів (аналог еритроцитів), мікрофагоцитів (аналог клітин макро- та мікрофагальної системи) та кло-

тоцитів (аналог тромбоцитів).

Модель штучної червоної кровоносної клітини крові “респіроцит” – сферичний наноробот, що складається з 18 млрд. атомів. Це переважно атоми карбону, що мають кристалічну решітку алмазу. Тобто створюється гідронемвоакмулятор, який може нагнітати всередину себе 9 млрд. молекул кисню і вуглекислого газу, а потім випускати їх за командою вбудованого комп'ютера через молекулярні ротори. Завдяки міцності алмазоїда тиск всередині респіроцита зможе в тисячі раз перевищувати робочий тиск еритроцита, а одна клітина зможе переносити в 236 разів більше кисню, ніж природна червона клітина [19].

Мікрофагоцит – це сферичний наноробот, що складається з 610 мільярдів атомів, плюс близько 150 мільярдів молекул газу чи води. Розміри – 3,4 мкм в діаметрі вздовж головної осі й 2 мкм вздовж осі, перпендикулярної до головної. Це дозволяє пристрою легко проникати в найдрібніші капіляри, діаметр яких ~ 4 мкм. Всередині наноробота розміщено два порожніх внутрішніх резервуари об'ємом 4 мкм³. Наноприлад споживає 100–200 пВт (піковат) потужності при роботі й може повністю “переварювати” мікробів, що знаходяться у внутрішньому резервуарі наноприладу зі швидкістю 2 мкм³ за 30-секундний цикл [20].

Клотоцит – це сферичний наноробот (діаметр ~ 2–4 мкм) на протеїновій основі з оксиглюкозним джерелом енергії. Всередині клотоцита міститься компактно згорнута волоконна маса. Відповідно до команди вбудованого комп'ютера, прилад виштовхує волокна безпосередньо біля місця кровотечі, наприклад пошкодженого капіляра. Еритроцити потрапляють у штучну сітку й кровотеча зупиняється. Клотоцити будуть здатні зупинити кровотечу в 100–1000 разів швидше порівняно з природними тромбоцитами, і це при концентрації всього ~ 0,01% від концентрації природних клітин. Тому прогнозується, що клотоцити будуть в ~ 10 000 разів ефективнішими від тромбоцитів [18].

Капілярна сила – сила, обумовлена капілярними явищами. До капілярних явищ відносять поверхневі явища на межі рідини з іншим середовищем, пов'язані з викривленням її поверхні. Викривлення поверхні рідини на межі з газовою фазою відбувається в результаті дії поверхневого натягу рідини, який прагне скоротити поверхню поділу і надати рідині обмежену форму з найменшим потенціалом сил поверхневого натягу. Сили поверхневого натягу створюють під поверхнею поділу додатковий (капілярний) тиск. У випадку досить великих мас рідини дія поверхневого натягу компенсується силою тяжіння, тому капілярні явища проявляються перш за все у випадку знаходження рідини у вузьких каналах (капілярах) і пористих середовищах [9].

У вузькому каналі межа поділу рідини з газом приймає викривлену форму (меніск), випуклу у випадку незмочування рідиною стінок капіляра та ввігнуту у випадку змочування. Випуклий меніск створює під своєю поверхнею надмірний тиск, увігнутий – від'ємний тиск (розрідження). Останнє явище змушує рідини затікати в капіляри зі змочуваними стінками, у тому числі проти сил тяжіння, що відіграє важливу роль у багатьох біологічних процесах [9].

Два твердих тіла, розташованих на поверхні рідини, під дією гравітації деформують рідинну поверхню. Внаслідок цього між ними виникає латеральна капілярна сила. При цьому чим більшу поверхневу деформацію створено частинками, тим більшою буде сила капілярної взаємодії. Латеральна капілярна сила може бути як притягуючою, так і відштовхуючою, що залежить від змочувальних властивостей та ваги цих тіл. Рідинний меніск між двома твердими ліофільними поверхнями спричиняє появу притягуючої капілярної сили. Меніск може бути сформований завдяки капілярній конденсації або акумуляції адсорбованої рідини. Під впливом зовнішніх умов та між гідрофільними поверхнями капілярні сили, як правило, домінують над іншими поверхневими силами. Вони відповідають за багато процесів, що відбуваються в природі та використовуються в техніці (наприклад, для вивчення й моделювання плинну гранулярних частинок та механізмів тертя між різними поверхнями) [15,25,30].

Російські та болгарські автори вивчали механізми утворення двовимірних упорядкованих структур білків під впливом пристінних капілярних сил. На основі результатів вивчення модельних систем (латекси з діаметром частинок 1,78 мкм) показано, що порядок виникає внаслідок неспецифічних латеральних капілярних сил притягування між білковими частинками внаслідок перекриття менісків навколо них. Виявлено два типи притягуючих капілярних

сил: флотаційні (рухаюча сила – гравітація) та іммерсійні (рухаюча сила – змочування) [11,25]. Техніка мономолекулярних шарів дозволяє моделювати окремі етапи самоорганізації білків й одержувати інформацію, важливу для ідентифікації біоструктур, що відповідають як нормі, так і патології. Використання *in situ* інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням для дослідження мономолекулярних шарів амілоїдних білків (пріони) дозволило виявити перехід між вторинними структурами по типу α -спіраль – β -структура. Вважається, що такий перехід є причиною утворення фібрил *in vivo*, що призводить до появи амілоїдних структур у вигляді позаклітинних відкладень на стінках кровоносних судин у різних тканинах і органах, що є причиною деяких фатальних нейродегенеративних та онкологічних захворювань людини і тварин [11].

Цікаві результати отримали Р. А. Kralchevsky і К. Nagayama щодо дослідження латеральних капілярних сил. Ці сили з'являються, коли контакт твердих частинок ендотелію з рідиною викликає активацію інших механізмів на поверхні поділу стінки капілярів та рідини. Капілярні взаємодії являють собою сумачію цих процесів. Автори встановили, що величина латеральних капілярних сил прямо пропорційно залежить від ваги й розміру твердих частинок у складі ендотелію. Однак парадокс: для частинок розміром менше 10 мкм діють інші закони. Активация частинок на поверхні поділу залежить від здатності частинок до змочування, внаслідок чого істотні капілярні сили швидко виникають при зануренні в рідину навіть дуже малих частинок, таких як білкові глобули. Більше того, згідно даних цих дослідників, такі сили найбільш активно проявляються у капілярах саме при контакті наночастинок ендотелію з іншими наночастинками розміром близько 1 нм [26].

Висновок

На сьогодні роль капілярів та їх стінок у протіканні фізіологічних, фізико-хімічних та біологічних процесів не є достатньо вивченою, особливо гостро стоїть досі нез'ясоване питання взаємодії наночастинок ендотеліальної стінки капілярів з речовинами різних розмірів та механізм перебігу природних нанотехнологій у капілярах. За результатами зарубіжних досліджень лише доведено, що латеральні капілярні сили найбільш активно проявляються у капілярах саме при контакті наночастинок ендотелію з іншими наночастинками розміром близько 1 нм.

Отже, експериментальне підтвердження наявності природних нанооб'єктів й подальше дослідження механізмів їхнього функціонування є необхідним, оскільки зумовить більш глибоке розуміння фізіологічних законів діяльності органів та перебігу обмінних процесів, які лежать в основі існування живих структур.

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волков С. В., Ковальчук С. П., Генко В. М., Решетняк О. В. *Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали*. – К.: Наук. думка, 2008. – 422 с.
2. Лахтин В. М., Афанасьев С. С., Лахтин М. В. и др. *Нанотехнологии и перспективы их использования в медицине и биотехнологии* // *Вестн. РАМН*. – 2008. – № 4. С. 50–55.

3. Москаленко В. Ф., Лісовий В. М., Чекман І. С. та ін. Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації // Вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця. – 2009. – № 2. – С. 17-31.
4. Москаленко В. Ф., Яворовський О. П., Цехмістер Я. В. та ін. Природні механізми дії наноматеріалів: фізико-хімічні, фізіологічні, біохімічні, фармакологічні, токсикологічні аспекти // Вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця. – 2011. – № 4. – С. 21-26.
5. Природні наноструктури та наномеханізми / І. С. Чекман, П. В. Сімонов. – К.: Задруга, 2012. – 104 с.
6. Пул Ч. – мл., Оуенс Ф. Нанотехнології. – М.: Техносфера. – 2007. – 336 с.
7. Физиология человека: в 3-х томах. Т.2. Пер. с англ. / Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. – М.: Мир, 1996. – 313 с.
8. Фейнман Р. Ф. Внизу полным полно места: приглашение в новый мир физики // Российский химический журнал. – 2002. – Т. XLVI, № 5. – С. 406-409.
9. Химическая энциклопедия / Редкол.: Кнунянц И.Л. и др. – М.: Советская энциклопедия, 1990. – Т. 2. – 671 с.
10. Чекман І. С. Фізіологічні процеси в організмі: наномеханізми // Лікарська справа. – 2010. – № 7-8. – С. 3-10.
11. Ямпольская Г. П., Левачев С. М., Харлов А. Е. и др. Мономолекулярные слои белков и перспективы конструирования наноматериалов на их основе // Вестник Московского университета. Сер. 2. Химия. – 2001. – Т. 42, № 5. – С. 355.
12. Beerling E., Ritsma L., Vriskoop N. et al. Intravital microscopy: new insights into metastasis of tumors // Journal of Cell Science. – Vol. 124. – 2011. – P. 299-310.
13. Berger M. Nano-society. Pushing the boundaries of technology. – Cambridge: RSC Nanoscience & Nanotechnology, 2009. – 317 p.
14. Boisseau P., Houdy P., Lahmany M., Nanoscience. Nanobiotechnology and nanobiology. – Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. – 1200 p.
15. Butt H., Kappl M. Normal capillary forces // Advances in Colloid and Interface Science. – 2009. – Vol. 146, N 1-2. – P. 48-60.
16. Danov K., Kralchevsky P. Capillary forces between particles at a liquid interface: general theoretical approach and interactions between capillary multipoles // Advances in Colloid and Interface Science. – 2010. – Vol. 154, N 1-2. – P. 91-103.
17. Fraser G. M., Milkovich S., Goldman D. et al. Mapping 3D functional capillary geometry in rat skeletal muscle in vivo // American Journal of Heart and Circulatory Physiology. – 2012. – Vol. 1, N 302 (3). – P. 654-664.
18. Freitas R. Clotocytes: artificial mechanical platelets // IMM Report N 18: Nanomedicine. – 2000.
19. Freitas R. Exploratory design in medical nanotechnology: a mechanical artificial red cell // Artificial Cells, Blood Substitutes, and Immobil. Biotech. 1998. – Vol. 26. – P. 411-430.
20. Freitas R. Microbivores: artificial mechanical phagocytes using digest and discharge protocol // Journal of Evolution and Technology. – 2005. – Vol 14. – P. 1-52.
21. Gabrys E., Rybaczuk M., Kedzia A. Blood flow simulation through fractal models of circulatory system // Chaos, Solitons and Fractals. – 2006. – Vol. 27. – P. 1-7.
22. Gordon A. T., Lutz G. E., Boninger M. L. et al. Introduction to nanotechnology: potential application in physical medicine and rehabilitation // American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation – 2007. – Vol. 86, N 3. – P. 225-241.
23. Jain K. K. Nanomedicine: application of nanobiotechnology in medical practice // Medical Principles and Practice. – 2008. – Vol. 17, N 2. – P. 89-101.
24. Jayalalitha G., Shantoshini Deviha V., Uthayakumar R. Fractal model for blood flow in cardiovascular system // Computers in Biology and Medicine. – 2008. – Vol. 38. – P. 684-693.
25. Kralchevsky P. A. Lateral forces acting between particles in liquid films or lipid membranes // Advances in Biophysics. – 1997. – Vol. 34. – P. 25-39.
26. Kralchevsky P. A., Nagayama K. Capillary interactions between particles bound to interfaces, liquid films and biomembranes // Advances in Colloid and Interface Science. – 2004. – Vol. 85. – P. 145-192.
27. Oberleithner H. Nanophysiology: fact or fiction // Pflugers Archiv. – 2008. – Vol. 1, N 456. – P. 1-2.
28. Paunov V. N., Kralchevsky P. A., Denkov N. D. et al. Lateral capillary forces between floating submillimeter particles // Journal of colloid and interface science. – 1992. – Vol. 157. – P. 100-112.
29. Raymond P., Merenda P., Perren F. et al. Validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree. // American Journal of Heart and Circulatory Physiology. – 2009. – Vol. 297 (1). – P. 202-228.
30. Shinto H., Komiyama D., Higashitani K. Lateral capillary forces between solid bodies on liquid surface: a lattice Boltzmann study // Langmuir. – 2006. – Vol. 22, N 5. – P. 2058-2064.
31. Volder M., Tawfik S. H., Park S. J. et al. Diverse 3D micro-architectures made by capillary forming of carbon nanotubes // Advanced Materials. – 2010. – Vol. 22, N 39. – P. 4384-4389.

РОЛЬ КАПИЛЛЯРОВ В ПРОТЕКАНИИ ПРИРОДНЫХ НАНОПРОЦЕССОВ

Голинко В.Н., Чекман И.С.,
Пузыренко А.Н., Горчакова Н.А.

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

Резюме. В обзорной статье обобщены данные о механизмах протекания природных нанотехнологий в капиллярах. Описано современное представление о капиллярных силах в целом и латеральных капиллярных силах в частности, об их роли в наиболее важных биологических процессах в норме и патологии. Приведена информация об изучении и исследовании капиллярных явлений в медицине и технике. Рассмотрен вопрос разработки моделей кровообращения и газообмена *in vitro* et *in vivo* с формированием 2D и 3D-визуализации, перспектива введения в кровеносные сосуды человека механических клеток и проблема взаимодействия эндотелиальной стенки капилляров с веществами разных размеров.

Ключевые слова: природные нанотехнологии, наномеханизмы, капилляры, латеральные капиллярные силы.

ROLE OF CAPILLARIES IN NATURAL NANOPROCESSES

Golinko V.M., Chekman I.S.,
Puzyrenko A.M., Gorchakova N.O.

National O.O. Bohomolets Medical University,
Kyiv, Ukraine

Summary. In review article data about natural nanotechnologies mechanisms in capillaries is generalized. Modern conception about capillary forces in general and lateral capillary forces in particular and their role in the most important normal and pathological biological processes is described. Information about capillary effects investigations in medicine and engineering is given. Issue concerning development of circulatory and gas exchange models *in vitro* et *in vivo* and their 2D and 3D-visualization, perspective of artificial cells insertion in human vessels and problem of interaction between endothelial wall and substances of different size are reviewed.

Key words: natural nanotechnologies, nanomechanisms, capillary, lateral capillary forces.