

УДК 577.15 + 546.28 + 615.032

ЗАСТОСУВАННЯ НАНОЧАСТИНОК У БІОМЕДИЦИНІ

П. Г. ТЕЛЕГЄЄВА^{1,2}, Д. С. ЄФРЕМЕНКО^{1,2}, Г. Д. ТЕЛЕГЄЄВ¹, С. С. МАЛЮТА¹

¹Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка

E-mail: g.d.telegeev@imbg.org.ua

Отримано 16.07.2012

В огляді висвітлено досягнення в галузі нанотехнологій, зокрема застосування їх у біомедицині. Наведено характеристики нових систем доставлення ліків, що включають ліпідні, протеїнові та полімерні наночастинки, які забезпечують стабільне транспортування лікарських препаратів, їх цільовий розподіл в організмі та запобігають швидкій деградації. Розглянуто переваги застосування векторів нанометрового масштабу. Через свій невеликий розмір, структуру і велику площу поверхні нанорозмірні матеріали набувають необхідних фізико-хімічних властивостей, які дають змогу наночастинкам, навантаженим специфічними агентами, долати обмеження, що існують для форм більших розмірів. Це значно полегшує внутрішньоклітинне транспортування певних агентів до специфічних внутрішньоклітинних мішеней. Контрольоване доставлення в місце дії та скорочення часу впливу на нецільові тканини підвищує ефективність лікарських препаратів, а також знижує токсичність та інші побічні ефекти, що загалом поліпшує самопочуття пацієнта. Використання різних шляхів введення наночастинок уможливило доставлення низькомолекулярних препаратів, протеїнів, пептидів або нуклеїнових кислот до певних тканин. Розглянуто різні шляхи доставлення нанопрепаратів у клітину, а також можливості модифікації їхньої поверхні цільовими лігандами. Наведено типи систем доставлення ліків: мікрогубки, віруси, імунокон'югати, везикулярні системи (ліпосоми, трансферосоми, етосоми, ніосоми, віросоми, кохлеати, кубосоми), мікроемульсії та наноемульсії, металеві наночастинки і квантові точки, дендримери, природні та синтетичні полімерні наночастинки тощо. Описано їхні властивості, а також можливості практичного застосування.

Велике різноманіття нановекторів, можливість модифікації та навантаження ліками (розглянуто методи включення та адсорбції), контролювання їх вивільнення в клітині відкривають перспективи широкого застосування наночастинок для візуалізації біологічних процесів, діагностики і терапії низки захворювань.

Ключові слова: наночастинки, наномедицина, поглинання макромолекул, модифікація нанополімерів, цільова терапія.

Доставлення лікарських препаратів у певні клітини і тканини — одне з важливих питань фармакотерапії. Використання ліків у звичайних формах зазвичай пов'язано з великими труднощами як у досягненні місця дії ліків, так і в підтриманні відповідних доз препарату протягом певного періоду часу. Нові вектори для ліків включають ліпідні, протеїнові та полімерні наночастинки, що мають забезпечити нове стабільне доставлення з поліпшеним розподілом в організмі, захистом їх від жорстких умов навколишнього середовища і запобіганням швидкому вимиванню [1]. В останні десятиліття спостерігається значний інтерес до таргетної терапії з використанням векторів, у яких носіями слугують частинки невели-

кого розміру, що здатні переносити великі й малі молекули [2].

Пошук нових підходів до цільової терапії і способів дії — це одна з передових галузей, які охоплюють міждисциплінарний науковий підхід, що має на меті поліпшення біодоступності до конкретного місця дії ліків. Контрольоване доставлення до мішені та скорочення часу впливу на нецільові тканини підвищує ефективність лікування, а також знижує токсичність та інші побічні ефекти, поліпшуючи таким чином самопочуття пацієнта [3].

Однією з основних передумов для використання біологічно активних речовин у фармацевтичних цілях є біосумісність, тому розроблення оптимальної форми, яка

відповідатиме певним фізико-хімічним властивостям препарату, є одним із важливих завдань дизайну нових лікарських форм. Таргетна терапія дає змогу поліпшити фармакокінетичні профілі численних препаратів за допомогою впливу на сайтспецифічні органи у більш високих дозах за допомогою лігандів, забезпечуючи водночас контрольоване вивільнення і розкладання на нетоксичні продукти [4].

Наномедицина використовує матеріали нанометрового розміру для розроблення нових підходів і методів лікування. Через свій невеликий розмір, структуру і велику площу поверхні нанорозмірні матеріали набувають відмінних фізико-хімічних властивостей, які дають змогу системам з наночастинками долати існуючі обмеження звичайних форм, полегшуючи внутрішньоклітинний транспорт до специфічних клітинних мішеней. Саме тому нанотехнології застосовують для доставлення ліків/генів, візуалізації та діагностики [1].

Наноструктурні матеріали мають розміри від 1 до 100 нм, унікальні властивості та функції саме через «ефект розміру» [5, 6]. Оскільки більшість біологічно активних макромолекул і речовин, таких як віруси, мембрани і протеїнові комплекси, є природними наноструктурами [2], припускають, що нанорозмірні структури матимуть здатність до посиленої взаємодії з мембранами клітини і протеїнами [7]. На сьогодні велику увагу приділяють фулеренам C_{60} як можливим ефективним регуляторам оксидантної рівноваги у біологічних системах. Фулерени C_{60} належать до нової алотропної форми вуглецю. Це гідрофобні молекули майже сферичної форми діаметром 1 нм з унікальними фізико-хімічними властивостями: мають значний відновлювальний потенціал; здатні до утворення синглетного кисню (за дії ультрафіолетового та видимого випромінювання) і супероксид-аніонів (за наявності в середовищі донорів електронів). Від рівня утворюваних у клітині активних форм кисню (АФК) залежать такі важливі процеси, як спрямування на шлях росту/диференціації, формування адаптаційної відповіді на дію зовнішніх чинників, запуск програми загибелі для вибіркового видалення ушкоджених клітин. З'ясовано, що істотне підвищення внутрішньоклітинної концентрації АФК спричинює розвиток окисного стресу та ушкодження компонентів клітини, що призводить до їх загибелі [8, 9].

Існують певні обмеження в розмірі для частинок під час проходження крізь бар'єр

слизової оболонки кишечника за перорального застосування препарату. Часто макрочастинки не проходять крізь цей бар'єр через великі розміри, що унеможливорює їх поглинання клітинами. Наночастинки, у свою чергу, мають перевагу над мікрочастинками через свої нанорозміри. Окрім того, вони більше підходять для внутрішньовенного введення [10] порівняно з мікрочастинками.

Унікальні властивості наночастинок зумовлені подібністю їхніх розмірів і таких біомолекул, як протеїни та нуклеїнові кислоти. До того ж вони можуть бути виготовлені з широкого спектра металів і напівпровідникових матеріалів, яким притаманні такі корисні характеристики, як здатність до флуоресценції і намагнічення [11]. Поєднання наночастинок з такими біомолекулами, як протеїни і ДНК, може бути досягнуто завдяки двом різним підходам: прямого ковалентного зв'язку та нековалентних взаємодій між частинкою і біомолекулою [12, 13]. Найбільш уживаним підходом є створення кон'югатів біомолекула–наночастинка ковалентним зшиванням [14]. Це досягається або хемосорбцією біомолекул на поверхні частинок, або за допомогою гетеробіфункціональних лінкерів. Хемосорбція протеїнів на поверхні наночастинок (які зазвичай містять ядро з Au, ZnS, CdS та CdSe/ZnS) часто здійснюється через залишки цистеїну, що присутні на поверхні протеїну (наприклад, олігопептиди, сироватковий альбумін) [15], або хімічно з використанням 2-імінотіолану (реагент Траута) [16]. Біфункціональні лінкери слугують універсальним засобом біокон'югації. Біомолекули часто ковалентно зв'язуються з лігандами на поверхні наночастинок за допомогою традиційних стратегій, таких як карбодіімідопосередковане амідкування та етерифікація [17]. Зв'язок ДНК–наночастинка може бути здійснено через електростатичні взаємодії, шляхом інтеркаляції та зв'язування комплементарної одноланцюгової нитки ДНК [18]. Комплекси наночастинка–протеїн можуть регулювати безліч біологічних процесів, таких як протеїн-протеїнові взаємодії, протеїново-нуклеїнові взаємодії, а також регулювати рівень ензиматичної активності. Специфічні взаємодії між біомакромолекулами, зокрема комплементарність стрептавідин/біотину [19], можуть бути використані для зшивання протеїнів з наночастинками. Zheng і Huang створили біотин- і глутатіон-функціоналізовані золоті наночастинки, функціонально активні завдяки триетилєн-гліколевим тіольним залишкам [20].

Наночастинки можуть застосовуватися для безпечного і надійного доставлення гідрофільних та гідрофобних препаратів, протеїнів, вакцин та інших біологічних макромолекул в організм. Їх можна спеціально розробити для цільового доставлення ліків до мозку, стінок артерій, легень, пухлинних клітин, печінки і селезінки. Вони також можуть бути розраховані на довгострокове циркулювання в організмі. Крім того, наночастинки, мічені спеціальними агентами, можна використовувати для МРТ-діагностики раку та при терапії за допомогою гіпертермії [21].

Перелік деяких сфер застосування наноматеріалів у біології та медицині: люмінесцентні біологічні мітки [22–24]; доставлення ліків та генів [25, 26]; біодетекція патогенів [27]; виявлення протеїнів [28]; зондування структури ДНК [29]; тканинна інженерія [30, 31]; знищення пухлин шляхом нагріву (гіпертермії) [32]; виділення та очищення біологічних молекул і клітин [33]; МРТ-контрастне підсилення [34]; фагокінетичні дослідження [35].

Загальна характеристика механізмів дії наночастинок

Було досліджено низку методів цільового доставлення ліків до конкретного сайту за допомогою пасивного або активного транспорту.

Модифікація поверхні векторів для перенесення препаратів біологічно активними молекулами полягає в адсорбуванні, покритті та кон'югуванні з ними. Ці молекули взаємодіють із клітинними рецепторами, забезпечуючи вибірккову спорідненість до певного осередку або типу тканини і підвищуючи поглинання терапевтичних засобів (рис. 1).

Модифікація поверхні наночастинок, наприклад поєднанням альбуміну і хітозану, може бути використана для запобігання ензиматичному розщепленню в шлунково-кишковому тракті та в крові. Наночастинки можуть нести на собі моноклональні антитіла (або їхні фрагменти) і такі ліганди, як вуглеводи (зокрема лектини), що є специфічними для клітинної поверхні [36]. Окрім того, перспективними є малі молекули або пептиди, агоністи/субстрати або антагоністи/інгібітори рецепторів, які надмірно експресовані на поверхні клітин конкретних тканин (наприклад, фолієва кислота, трансферин, галактозамін), що уможливить ефективне доставлення наночастинок до цілі. Однак важливим залишається питання про неспецифічне поглинання наночастинок здоровими тканинами.

Для запобігання поглинанню векторів клітинами імунної системи і поліпшення доставлення можна також змінювати ліпофільність/гідрофільність профілю. Так, наночастинки виводяться з плазми протягом декількох хвилин унаслідок опсонізації і подальшого фагоцитозу клітинами ретикулоендотеліальної системи. Опсонізацію можна зменшити, застосовуючи деякі поверхневі ліганди, наприклад поліетиленгліколь, що є гідрофільним полімером, який сприяє стійкості до зв'язування протеїнів плазми і перешкоджає агрегації, спричиненій солями та протеїнами сироватки крові. Таким чином можна запобігти опсонізації та впізнаванню фагоцитами і тим самим уникнути імунних реакцій (рис. 2).

Поліетиленгліколь може також зменшити доступ ензимів до скафолду дендримерів, а отже, запобігти їх деградації. Час циркуляції в умовах *in vivo* для наночастинок, укритих поліетиленгліколем, збільшується від декількох хвилин до годин. З другого боку, ефективність поліетиленгліколю залежить



Рис. 1. Різні шляхи доставлення наночастинок.

Зліва — наночастинки, модифіковані: A — захисним полімером із цільовим лігандом/зондом; B — антитілом; C — ензимом; D — утворення комплексу разом з ДНК; E — захисним полімером; F — лігандом. Справа — наночастинки, які вивільняють свій вміст після поглинання клітиною, а також такі, що були доставлені специфічним рецептором і вивільняють свій вміст поблизу клітини [1]

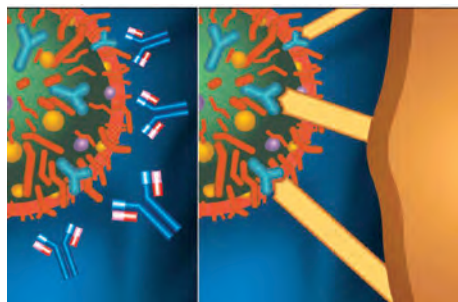


Рис. 2. Гіпотетичний механізм, що показує, яким чином укриті поліетиленгліколем наночастинки уникають упізнання з боку імунної системи.

Зліва — покриття поліетиленгліколем запобігає взаємодії і зв'язуванню антитіл з протеїнами на поверхні наночастинок; справа — те саме покриття з поліетиленгліколю не заважає впізнанню з боку клітинних рецепторів [38]

від поверхневої густини, довжини ланцюга [37] і здатності уникати поглинання печінкою.

Коли вектор потрапляє безпосередньо до клітини, ліки можуть бути вивільнені двома шляхами: звільненням від вектора з подальшим поглинанням клітиною або поглинанням усього вектора клітиною з повільним вивільненням ліків внутрішньоклітинно [36]. Поглинання наночастинок відбувається за різними механізмами, однак найбільше значення має ендоцитоз [39]. Транспортування макромолекул у клітини здійснюється переважно за допомогою різних видів ендоцитозу в складі замкнутих мембранних утворень, і подальша доля ендоцитованої молекули значною мірою залежить від системи везикулярного транспорту клітини та наявності відповідних сигнальних послідовностей на структурі, що здійснює доставлення, або ж на тих молекулах клітини, з якими вона взаємодіє. Звідси випливає, що впізнання клітини-мішені та транспортування терапевтичного препарату всередину клітини в загальному випадку недостатньо для потрапляння в ті компартменти клітини, де може ефективно здійснюватися його дія, тобто необхідні якісь додаткові компоненти, що несуть сигнали внутрішньоклітинного транспорту [40]. В одних випадках за сигналів, що впливають на везикулярний транспорт між ендосомами і такими органелами, як ендоплазматичний ретикулум (ЕР), або ж у разі транспортування з ендосом в гіалоплазму може бути цілком достатньо одного такого компонента, тоді як в інших випадках, наприклад під час транспортування в ядро клітини або ж у мітохондрії, одного додаткового компонента недостатньо (рис. 3).

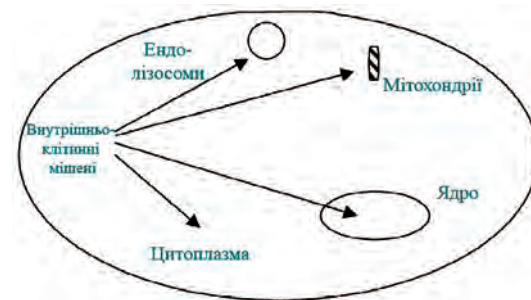


Рис. 3. Різні шляхи внутрішньоклітинного доставлення [41]

Таким чином, система транспортування в цільові компартменти клітин-мішеней має містити декілька компонентів з різними транспортними сигналами. Макромолекули можуть надходити в клітину різними шляхами [36]: рецепторопосередкованим ендоцитозом, через укриті клатрином везикули; транспортуванням через кавеолі [36]; утворенням везикул, до складу яких не входить ні клатрин, ні кавеолін (наприклад, транспортування, пов'язане з ліпідними рафтами — доменами); різні типи фагоцитозу [37] (рис. 4).

У багатьох типах клітин неклатриновий шлях може забезпечувати поглинання майже половини рідини мембранної поверхнею. Певні ділянки плазматичної мембрани, збагачені холестерином і глікосфінголіпідами (кавеолі й ліпідні рафти), також беруть участь у специфічному транспортуванні макромолекул всередину клітини. Замикання складок плазматичної мембрани веде до утворення великих замкнутих ендоцитозних компартментів різного розміру — макропіносом.

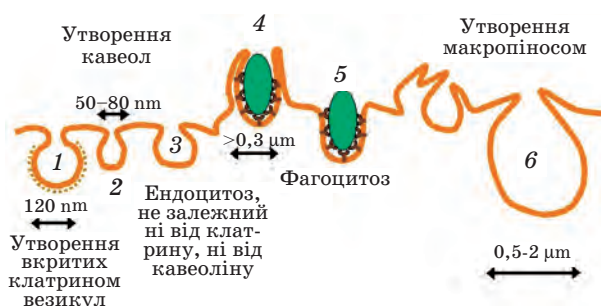


Рис. 4. Шляхи поглинання макромолекул клітинами ссавців і максимальні розміри поглинальних структур:

1 — рецепторопосередкований ендоцитоз через укриті клатрином везикули; 2 — транспортування через кавеолі; 3 — транспортування через утворені везикули, до складу яких не входить ані клатрин, ані кавеолін; 4–5 — різні типи фагоцитозу; 6 — замикавання складок мембран, що сприяє утворенню замкнутих везикул розміром до 2 мкм [40]

Специфічну роль цей процес відіграє, наприклад, в антигенпрезентуючих дендритних клітинах. Макропіноцитоз регулюється через полімеризацію актину і за своїми властивостями близький до фагоцитозу, який найбільш поширений у макрофагів, однак здатність до такого типу поглинання певною мірою зберігають майже всі типи клітин [40].

Однією з основних проблем, пов'язаних з новими типами векторів для доставлення ліків, є їхня здатність до вибухоподібного вивільнення. Хоча вибухоподібне вивільнення має корисний ефект при підшкірному та системному доставленні, воно може призвести до значної і непередбачуваної токсичності, особливо для сильнодіючих препаратів і засобів лікування хронічних захворювань.

Навантаження ліками

В ідеалі, ефективна система наночастинок повинна мати високу здатність до навантаження ліками, тим самим зменшуючи кількість речовини, що має бути доставлена. Навантаження препаратами може бути досягнуто двома способами:

- включення препарату під час синтезу наночастинок (метод включення);
- поглинання препарату після синтезу наночастинок шляхом інкубації носія з концентрованим розчином препарату (техніка адсорбції/поглинання) [42].

Навантаження препаратами й ефективність захоплення багато в чому залежатиме від розчинності твердих ліків у матриці матеріалу або полімеру (тверде розчинення чи диспергування), що, у свою чергу, залежить від складу полімеру, молекулярної маси, взаємодії препарату з полімером та наявності ендofункціональних груп (ефірних або карбоксильних) [43–45]. Підсилення ефективності захоплення препарату може досягатися шляхом впливу рН водної фази, додаванням до складу частинок речовин-модифікаторів, жирних кислот тощо [43]. Наприклад, поліаспарагінова кислота як допоміжна речовина може підвищити ефективність захоплення водорозчинного препарату диміназону ацетурату [44]. На ефективність захоплення і вивільнення гідрофобних препаратів (таких, як дексаметазон та флутамід) у полімери може впливати їх розчинність [45].

Вивільнення ліків. Розчинність, дифузія та біодеградація матричних матеріалів регулюють процес вивільнення. Якщо дифузія ліків відбувається швидше, ніж ерозія мат-

риці, то механізм вивільнення значною мірою контролюється процесом дифузії. Швидке початкове вивільнення або «вибух» передусім зумовлено слабким зв'язуванням або адсорбуванням препарату на великій поверхні наночастинок.

Якщо препарат завантажувється методом включення, то система має відносно невеликий ефект вибуху і більш повільне вивільнення препарату. Крім того, швидкість вивільнення може також залежати від іонних взаємодій між ліками і допоміжними складовими.

Типи систем доставлення ліків

Мікрогубки належать до біологічно інертних пористих частинок, які виготовляють із синтетичних полімерів, здатних зберігати обсяг активної речовини, і масою, співмірною з їхньою власною [46]. Вони можуть захистити препарат від навколишнього середовища і забезпечити контрольоване вивільнення.

Наночастинки. Завдяки своєму невеликому розміру, структурі та великій площі поверхні нанорозмірні матеріали набувають відмінних фізико-хімічних властивостей [47]. Це дає змогу системам з наночастинками долати існуючі обмеження звичайних форм, полегшуючи внутрішньоклітинний транспорт до специфічних клітинних мішеней [1].

Імунокон'югати є рекомбінантними антитілами, ковалентно зв'язаними з ліками [48]. Ідея цієї технології полягає в доставленні препаратів до місця дії за допомогою специфічних моноклональних антитіл, що дозволяє уникати токсичного ефекту на нецільові органи. Перші дослідження показали деякі обмеження в їх використанні, такі як короткий період напіврозпаду, імуногенність або навіть відсутність ефективної взаємодії [49, 50]. У результаті було розроблено нову стратегію для використання антитіл, що були прикріплені до наночастинок і ліпосом (так звані імунонаночастинки та імуноліпосоми, відповідно) [51–53]. Такі системи можуть бути транспортовані у важкодоступні тканини-мішені, мають здатність долати гематоенцефалічний бар'єр завдяки трансфериновим, інсуліновим або глутатіоновим рецепторам.

Віруси є потенційними транспортерами ліків та засобом генної терапії через їхню природню здатність до проникнення в конкретні клітини і транспортування генетичної інформації до ядра [54–56]. До найужив-

ваніших вірусів належать лентивіруси, ретровіруси та аденовіруси [56, 57]. Проте використання вірусів викликає побоювання у зв'язку з ризиком помилок інсерції та активації протоонкогенів мутагенної дії, реплікації вірусу і сильної імунної відповіді. Такі системи найчастіше застосовують у цитотоксичній генній терапії [58].

Везикулярні системи: ліпосоми, трансферосоми, етосоми, ніосоми, віросоми, кохлеати, кубосоми. Ці вектори мають фосфоліпідну природу. Складаються з двошарової мембрани, яка може бути розділена на маленькі одношарові (від 20 до 100 нм), великі одношарові (від 100 до 500 нм) і багатшарові (понад 500 нм) везикули [59].

Ліпосомам, які найчастіше складаються з фосфатидилхоліну, притаманні висока біосумісність, простота підготовки, підвищена сумісність з ліками, регульована фармакокінетика та поліпшена пероральна абсорбція. Як правило, виникають певні труднощі за перорального застосування через погану стійкість везикул у фізіологічних умовах, які є в шлунково-кишковому тракті [60, 61]. Ліпосоми можуть також слугувати препаратом, який уводять підшкірно.

Етосоми і трансферосоми є ліпосомами з підвищеною гнучкістю, що зумовлена додаванням етилового спирту і поверхнево-активних речовин, відповідно [59, 62, 63].

Ніосоми — це неіоногенні поверхнево-активні везикули, що складаються з алкільованих ефірів поліоксидетилену або діефірів сахарози (рис. 5). Такі системи розроблені спеціально для шкірного застосування (етанол підсилює проникність). Інший тип ліпосом класифікують як віросоми, що містять на своїй поверхні вірусні протеїни. Цю стратегію було запропоновано для вакцинації [64] (через слизову оболонку — носовий, вагінальний та інші шляхи, внутрішньошкірно і внутрішньом'язово).

Кохлеати — стабільні частинки, що їх отримують із ліпосом. Ці структури утворю-

ються з негативно заряджених фосфоліпідів, таких як фосфатидилсерин, і являють собою біліпідний шар, без внутрішнього простору. В останні декілька років було встановлено здатність кохлеатів функціонувати як системи доставлення ліків, вакцин, протеїнів, пептидів і ДНК [65].

Кубосоми є аналогічними до кохлеатів завдяки своїй багатшаровій структурі безперервного ліпідного бішару. Їх розглядають як нові системи доставлення ліпідів. Вони мають кубічну форму, діаметром від 86 до 106 нм, є біосумісними і мають біoadгезивні властивості. Ліки, що їх захоплюють кубосоми, перебувають в аморфному чи молекулярному стані. Ці фізико-хімічні характеристики впливають на термін функціонування, ефективність та безпеку наночастинок, що робить їх ідеальними для внутрішнього застосування [66, 67].

Тверді ліпідні наночастинки. Тверді ліпідні наночастинки (ТЛН) складаються з ліпідів, які залишаються твердими як за кімнатної температури, так і за температури тіла. До них належать гліцеролу бегенат, гліцеролу пальмітостеарат, лецитин, тригліцериди і тристеарингліцерид [60, 61]. На відміну від ліпосом, ТЛН залишаються стабільними протягом тривалого часу, захищаючи лабільні сполуки від хімічної деградації. З огляду на це їх можна використовувати для масового виробництва. Однак існують деякі проблеми, пов'язані з ефективністю їх навантаження через формування твердого ліпідного матриксу і можливою зміною фізичного стану ліпідів [59, 68, 69].

Мікроемульсії і наноемульсії — це ізотропні суміші, що складаються з олії або води, стабілізованої поверхнево-активними речовинами, часто в поєднанні з допоміжними поверхнево-активними речовинами [59, 60, 63]. Дія мікроемульсій може виявлятися у посиленні руйнування ліпідної структури або підвищенні стабільності препарату.

Циклодекстрини — це циклічні олігосахариди, що складаються принаймні з шести D-(+)-глюкопіраноз, що об'єднані α -1,4-зв'язком. У природі відомо три типи циклодекстринів: α - (6 субодиниць), β - (7 субодиниць) і γ -циклодекстринів (8 субодиниць). β -Циклодекстрин ідеально підходить для доставлення лікарських засобів завдяки розміру порожнини, ефективності навантаження ліками, доступності та порівняно низькій вартості. Циклодекстрини можуть запобігати деградації препарату, поліпшувати його стабільність і розчинність, що підвищує біодоступність [60, 70].

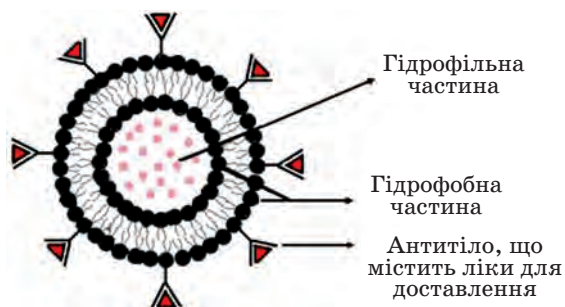


Рис. 5. Структура ніосом

Металеві наночастинки і квантові точки. Неорганічні наночастинки, що з'явилися нещодавно, застосовують як системи доставлення ліків і генів, засоби візуалізації та діагностичні біосенсиори [51, 71, 72]. Доставлення ліків за допомогою магніту (як і в разі використання заліза) у тканини-мішені відбувається під дією зовнішнього магнітного поля [60, 73, 74]. Однак магнітні частинки самі по собі не підходять для транспортування ліків через обмеження в контрольованому вивільненні. Змішані частинки з магнітного ядра та полімерної оболонки можуть дати сумарний позитивний ефект двох компонентів [74].

Квантові точки являють собою колоїдні ядра, оточені однією (чи більше) поверхнею, що знижує ступінь вилуговування металів з ядра. Було показано можливість використання наночастинок титану діоксиду і цинку оксиду як засобу захисту від сонця [75]. Зменшення розміру частинок до нанометрового масштабу знижує прозорість, що підвищує захист від ультрафіолетового випромінювання [75, 76].

Наночастинки із золота виступають дієвим інструментом у галузі наномедицини. Зокрема, їх застосовують як біосенсиори, для діагностичної візуалізації, бінарної терапії раку. Вони здатні до вибіркового транспортування ліків до ядра клітин злоякісних пухлин, особливо при зв'язуванні з аргінін-гліцинаспарагіноювою кислотою, пептидом та поліетиленгліколем [77]. Безпосередньо в пухлинних клітинах вони можуть спричиняти гіпертермію з неінвазивною радіочастотою.

Полімери. Дендримери. Дендримери є синтетичними високомолекулярними полімерними наночастинами, деревоподібно розгалуженої форми, зібрані в дендритоподібні структури, що можуть бути створені з метою транспортування в конкретні компартменти клітини [78]. Крім того, вони мають більшу функціональність поверхні, що уможлиблює їх широке застосування, зокрема для доставлення ліків [79] і генів [80], як біологічний клей [81], у роботах, пов'язаних з візуалізацією агентів (наприклад, МРТ) [82].

Ці частинки можна використовувати для перорального, внутрішньоочного, внутрішньовенного та черезшкірного доставлення. Дендримери можуть бути структурно модифіковані і в подальшому зв'язані з антитілами. Створення таких частинок може йти різними шляхами, такими як синтез самозбиранням, лего- і клік-хімії (або швидкої

хімії — методу, що дає змогу за допомогою простих і гарантованих реакцій отримувати сполуки з новими функціональними властивостями) [78, 79]. Окрім того, дендримери не є імуногенними і достатньо малі, аби проникнути крізь судини і потрапити до клітини-мішені пухлини. Їхні розміри можуть бути зменшені нижче порогу ниркової фільтрації [83].

Природні та синтетичні полімерні наночастинки. Інкапсуляція ліків/генів можлива шляхом однорідного чи неоднорідно диспергованого вбудовування в матрицю або сорбції на поверхні наночастинок. Термін «наночастинки» є збіркою назвою для наносфер і нанокапсул [84]. Наночастинки являють собою тверді носії, з натуральних або синтетичних полімерів, і мають різну здатність до біорозкладання. До наночастинок виявляють більшу увагу, ніж до ліпосом, через їхній терапевтичний потенціал і високу стабільність у біологічних рідинах, а також тривалий час зберігання [85]. Вони мають вищу ефективність інкапсуляції і здатність до захисту нестабільних ліків від деградації під впливом зовнішнього середовища порівняно з ліпосомами [59, 86].

Було описано деякі методи отримання наночастинок полімеризацією мономерів або з попередньо сформованих полімерів [84], однак сучасні методи спрямовані на використання безпечних розчинників з можливістю промислового застосування.

Властивості наночастинок можуть бути змінені за допомогою різних полімерів і кополімерів або протеїнів. Нові стратегії передбачають використання нових, здатних до біорозкладання синтетичних полімерів і модифікованих полімерів натурального походження, таких як хітозан і альбумін. Для хітозану було показано відносну безпечність, і його використовують як харчову добавку. Більш того, хітозан має широке застосування завдяки його біосумісності, адгезійним властивостям та підвищеній проникності [61, 87, 88]. Природним носієм гідрофобних молекул, зокрема жирних кислот, гормонів і жиророзчинних вітамінів, є альбумін. Його широко використовують як нетоксичну та неімуногенну речовину. Однак природні полімери важко очищувати і вони є нестабільними, тому часто замість них використовують синтетичні полімери. Синтетичні полімери з групи ефірів, такі як полімолочна кислота, поліціаноакрилати, поліакрилова кислота, поліангідриди, поліаміди, поліортоефіри, поліетиленгліколь, полівінілалкоголь та інші, наприклад полі-

ізобутилціаноакрилат, поліетиленоксид, полі-ε-капролактон, є зручними засобами для доставлення ліків через їхню здатність до біологічного розкладання. Вони можуть зв'язуватися один з одним, утворюючи структури з різними властивостями, такими як контрольоване вивільнення та висока біосумісність.

Нещодавно привернув увагу полі-β-аміно-ефір (РβАЕ), оскільки йому притаманне швидке вивільнення в кислому середовищі [42, 89, 90]. Цей полімер виявився менш токсичним, ніж інші катіонні полімери, зокрема поліетиленамін та полі-L-лізин [42]. РβАЕ нерозчинний за фізіологічних значень рН, але стає миттєво розчинним у водному середовищі за рН нижче 6,5. Ці

речовини ефективні для терапії в безпосередній близькості від пухлини [42, 90].

Отже, наночастинки є перспективним засобом доставлення ліків, здатним спрямовувати безліч препаратів і біомолекул до специфічних мішеней в організмі. Для оптимізації доставлення за участю наночастинок необхідне більш глибоке і всебічне дослідження механізмів їх дії. Утім, вже сьогодні показано значні переваги використання наночастинок як засобу доставлення ліків завдяки їх малому розміру, біосумісності з різними клітинами і тканинами в організмі, можливості модифікації поверхні цільовими лігандами і високому ступеню навантаження.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Martinho N., Damge C., Reis C. P.* Recent Advances in Drug Delivery Systems // *J. Biomater. Nanobiotechnol.* — 2011. — V. 2, N 5. — P. 510–526.
2. *Mohanraj V. J., Chen Y.* Nanoparticles — A review // *Tropical J. Pharm. Res.* — 2006. — V. 5, N 1. — P. 561–573.
3. *Lattin J. R., Belnap D. M., Pitt W. G.* Formation of Eliposomes as a Drug Delivery Vehicle // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* — 2011. — V. 89. — P. 93–100.
4. *Vlerken L. E., Duan Z., Little S. R. et al.* Biodistribution and Pharmacokinetic Analysis of Paclitaxel and Ceramide Administered in Multifunctional Polymer-Blend Nanoparticles in Drug Resistant Breast Cancer Model // *Mol. Pharm.* — 2008. — V. 5, N 4. — P. 516–526.
5. *Прилуцька С. В., Ременяк О. В., Бурлака А. П., Прилуцький Ю. І.* Перспективи використання вуглецевих нанотрубок у протираковій терапії // *Онкологія.* — 2010. — Т. 12, № 1. — С. 5–9.
6. *Прилуцька С. В., Кічмаренко Ю. М., Богуцька К. І., Прилуцький Ю. І.* Фулерени C₆₀ та його похідні як протипухлинні агенти: проблеми і перспективи // *Біотехнологія.* — 2012. — Т. 5, № 3. — С. 9–17.
7. *Prylutska S. V., Matyshevska O. P., Grynyuk I. I. et al.* Biological effects of C₆₀ fullerenes in vitro and in a model system // *Mol. Cryst. Liquid Cryst.* — 2007. — V. 468. — P. 265–274.
8. *Prylutska S. V., Burlaka A. P., Klymenko P. P. et al.* Using water-soluble C₆₀ fullerenes in anticancer therapy // *Cancer Nanotech.* — 2011. — V. 2, N 1. — P. 105–110.
9. *Prylutska S. V., Burlaka A. P., Prylutsky Yu. I. et al.* Comparative study of antitumor effect of pristine C₆₀ fullerenes and doxorubicin // *Біотехнологія.* — 2011. — Т. 4, № 6. — С. 82–87.
10. *Soppimath K. S., Aminabhavi T. M., Kulkarni A. R., Rudzinski W. E.* Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices // *J. Contr. Release.* — 2001. — V. 70, N 1–2. — P. 1–20.
11. *Ferrari M.* Cancer nanotechnology: opportunities and challenges // *Nat. Rev. Cancer.* — 2005. — V. 5. — P. 161–171.
12. *Buzaneva E., Karlash A., Yakovkin K. et al.* DNA nanotechnology of carbon nanotube cells: physico-chemical models of self-organization and properties // *Mater. Sci. Engin.: C.* — 2002. — V. 19, N 1–2. — P. 41–45.
13. *Katz E., Willner I.* Integrated nanoparticle-biomolecule hybrid systems: Synthesis, properties and applications // *Angewandte Chem. Intern. Edit.* — 2004. — V. 43. — P. 6042–6108.
14. *Caruso F.* Nanoengineering of Particle Surfaces // *Adv. Mater.* — 2001. — V. 13. — P. 11–22.
15. *Naka K., Itoh H., Tampo Y., Chujo Y.* Effect of gold nanoparticles as a support for the oligomerization of L-cysteine in an aqueous solution // *Langmuir.* — 2003. — V. 19, N 13. — P. 5546–5549.
16. *Ghosh S. S., Kao P. M., McCue A. W., Chappelle H. L.* Use of maleimide-thiol coupling chemistry for efficient syntheses of oligonucleotide-enzyme conjugate hybridization probes // *Biocon. Chem.* — 1990. — V. 1. — P. 71.
17. *Wang J.* Nanoparticle-based electrochemical DNA detection // *Anal. Chim. Acta.* — 2003. — V. 500. — P. 247–257.
18. *Wang G. L., Zhang J., Murray R. W.* DNA binding of an ethidium intercalator attached to a monolayer-protected gold cluster // *Anal. Chem.* — 2002. — V. 74. — P. 4320.
19. *Holmberg A., Blomstergren A., Nord O. et al.* The biotin-streptavidin interaction can be reversibly broken using water at elevated temperatures // *Electrophoresis.* — 2005. — V. 26. — P. 501.

20. Zheng M., Huang X. Y. Nanoparticles comprising a mixed monolayer for specific bindings with biomolecules // *J. Amer. Chem. Soc.* — 2004. — V. 126 — P. 12047–12054.
21. Park K., Lee S., Kang E. et al. New Generation of Multifunctional Nanoparticles for Cancer Imaging and Therapy // *Adv. Funct. Mater.* — 2009. — V. 19, N 10. — P. 1553–1566.
22. Bruchez M., Moronne M., Gin P. et al. Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels // *Science.* — 1998. — V. 281. — P. 2013–2016.
23. Chan W. C. W., Nie S. M. Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection // *Ibid.* — 1998. — V. 281. — P. 2016–2018.
24. Wang S., Mamedova N., Kotov N. A. et al. Antigen/antibody immunocomplex from CdTe nanoparticle bioconjugates // *Nano Letters.* — 2002. — V. 2. — P. 817–822.
25. Mah C., Zolotukhin I., Fraites T. J. et al. Microsphere-mediated delivery of recombinant AAV vectors in vitro and in vivo // *Mol. Ther.* — 2000. — V. 1. — P. S239.
26. Panatarotto D., Prtidos C. D., Hoebeke J. et al. Immunization with peptide-functionalized carbon nanotubes enhances virus-specific neutralizing antibody responses // *Chem. Biol.* — 2003. — V. 10. — P. 961–966.
27. Edelstein R. L., Tamanaha C. R., Sheehan P. E. et al. The BARC biosensor applied to the detection of biological warfare agents // *Biosens. Bioelectr.* — 2000. — V. 14. — P. 805–813.
28. Nam J. M., Thaxton C. C., Mirkin C. A. Nanoparticles-based bio-bar codes for the ultrasensitive detection of proteins // *Science.* — 2003. — V. 301. — P. 1884–1886.
29. Mahtab R., Rogers J. P., Murphy C. J. Protein-sized quantum dot luminescence can distinguish between «straight», «bent», and «kinked» oligonucleotides // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1995. — V. 117. — P. 9099–9100.
30. Ma J., Wong H., Kong L. B., Peng K. W. Biomimetic processing of nanocrystallite bioactive apatite coating on titanium // *Nanotechnology.* — 2003. — V. 14. — P. 619–623.
31. De la Isla A., Brostow W., Bujard B. et al. Nanohybrid scratch resistant coating for teeth and bone viscoelasticity manifested in tribology // *Mater. Res. Innov.* — 2003. — V. 7. — P. 110–114.
32. Burlaka A., Lukin S., Prylutska S. et al. Hyperthermic effect of multi-walled carbon nanotubes stimulated with near infrared irradiation for anticancer therapy: in vitro studies // *Exp. Oncol.* — 2010. — V. 32, N 1. — P. 48–50.
33. Molday R. S., MacKenzie D. Immunospecific ferromagnetic iron dextran reagents for the labeling and magnetic separation of cells // *J. Immun. Meth.* — 1982. — V. 52. — P. 353–367.
34. Weissleder R., Elizondo G., Wittenburg J. et al. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: characterization of a new class of contrast agents for MR imaging // *Radiology.* — 1990. — V. 175. — P. 489–493.
35. Parak W. J., Boudreau R., Gros M. L. et al. Cell motility and metastatic potential studies based on quantum dot imaging of phagokinetic tracks // *Adv. Mater.* — 2002. — V. 14 — P. 882–885.
36. Nichols B. Caveosomes and endocytosis of lipid rafts // *J. Cell Sci.* — 2003. — V. 116. — P. 4707–4714.
37. May R. C., Machesky L. M. Phagocytosis and the actin cytoskeleton // *Ibid.* — 2001. — V. 114. — P. 1061–1077.
38. McNeil S. E. Nanoparticle therapeutics: a personal perspective // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology.* — 2009. — V. 1. — P. 264–271.
39. Myers J. N., Tabas I., Jones N. L., Maxfield F. R. Beta-very low density lipoprotein is sequestered in surface-connected tubules in mouse peritoneal macrophages // *J. Cell Biol.* — 1993. — V. 123. — P. 1389–1402.
40. Соболев А. С., Розенкранц А. А. Внутриклеточный транспорт и его использование для направленной внутриклеточной доставки локально действующих лекарств. Проблемы регуляции в биологических системах // *Регулярная и хаотическая динамика.* — 2006. — 480 с.
41. Panyam J., Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2003. — V. 55 — P. 329–347.
42. Shenoy D., Little S., Langer R., Amiji M. Poly (ethylene oxide)-Modified Poly(beta-amino ester) Nanoparticles as a pH-Sensitive System for Tumor-Targeted Delivery of Hydrophobic Drugs. 1. In Vitro Evaluations // *Mol. Pharm.* — 2005. — V. 2, N 5. — P. 357–366.
43. Govender T., Stolnik S., Garnett M. C. et al. PLGA nanoparticles prepared by nanoprecipitation: drug loading and release studies of a water soluble drug // *J. Control. Release.* — 1999. — V. 57. — P. 171–185.
44. Govender T., Riley T., Ehtezazi T. et al. Defining the drug incorporation properties of PLA-PEG nanoparticles // *Int. J. Pharm.* — 2000. — V. 199. — P. 95–110.
45. Panyam J., Williams D., Dash A. et al. Solid-state solubility influences encapsulation and release of hydrophobic drugs from PLGA/PLA nanoparticles // *J. Pharm. Sci.* — 2004. — V. 93. — P. 1804–1814.
46. Taglietti M., Hawkins C. N., Rao J. Novel Topical Drug Delivery Systems and Their Potential Use in Acne Vulgaris // *Skin Ther. Let.* — 2008 — V. 13, N 5. — P. 6–8.
47. Semete B., Booyesen L., Lemmer Y. et al. In Vivo Evaluation of the Biodistribution and

- Safety of PLGA Nanoparticles as Drug Delivery Systems // *Nanomedicine*. — 2010. — V. 6, N 5. — P. 662–671.
48. Beck A., Haeuw J. F., Wurch T. et al. The Next Generation of Antibody-Drug Conjugates Comes of Age // *Discov. Med.* — 2010. — V. 10, N 53. — P. 329–339.
 49. Wu A. M., Senter P. D. Arming Antibodies: Prospects and Challenges for Immunocjugates // *Nat. Biotechnol.* — 2005. — V. 23, N 9. — P. 1137–1146.
 50. Nelson A. L. Antibody Fragments: Hope and Hype // *Monocl. Antibod.* — 2010. — V. 2, N 1. — P. 77–83.
 51. Mody V. V., Siwale R., Singh A., Mody H. R. Introduction to Metallic Nanoparticles // *J. Pharm. Bioall. Sci.* — 2010. — V. 2, N 4. — P. 282–289.
 52. Olivier J. C., Huertas R., Lee H. J. et al. Synthesis of Pegylated Immunonanoparticles // *Pharm. Res.* — 2002. — V. 19, N 8. — P. 1137–1143.
 53. Olivier J. C. Drug Transport to Brain with Targeted Nanoparticles // *Neurotherapeutics*. — 2005. — V. 2, N 1. — P. 108–119.
 54. Blau H. M., Springer M. L. Gene Therapy — A Novel Form of Drug Delivery // *New Engl. J. Med.* — 1995. — V. 333, N 18. — P. 1204–1207.
 55. Chen Y. Z., Yao X. L., Tabata Y. et al. Gene Carriers and Transfection Systems Used in the Recombination of Dendritic Cells for Effective Cancer Immunotherapy // *Clin. Dev. Immunol.* — 2010. — P. 565–643.
 56. Eliyahu H., Barenholz Y., Domb A. J. Polymers for DNA Delivery // *Molecules*. — 2005. — V. 10, N 1. — P. 34–64.
 57. Taratula O., Garbuzenko O. B., Kirkpatrick P. et al. Surface-Engineered Targeted PPI Dendrimer for Efficient Intracellular and Intratumoral siRNA Delivery // *J. Control. Release*. — 2009. — V. 140, N 3. — P. 284–293.
 58. Blau H. M., Springer M. L. Gene Therapy — A Novel Form of Drug Delivery // *New Engl. J. Med.* — 1995. — V. 333, N 18. — P. 1204–1207.
 59. Korting H. C., Schafer-Korting M. Carriers in the Topical Treatment of Skin Disease // *Handbook Experim. Pharm.* — 2010. — V. N197 — P. 435–468.
 60. Wang S., Tan M., Zhong Z. et al. Nanotechnologies for Curcumin: An Ancient Puzzler Meets Modern Solutions // *J. Nanomater.* — 2011. — V. 2011, N 2011. — P. 8.
 61. Fricker G., Kromp T., Wendel A. et al. Phospholipids and Lipid-Based Formulations in Oral Drug Delivery // *Pharm. Research*. — 2010. — V. 27, N 8. — P. 1469–1486.
 62. Esposito E., Menegatti E., Cortesi R. Ethosomes and Liposomes as Topical Vehicles for Azelaic Acid: A Preformulation Study // *J. Cosmetic Science*. — 2004. — V. 55, N 3. — P. 253–264.
 63. Karande P., Mitragotri S. Enhancement of Transdermal Drug Delivery via Synergistic Action of Chemicals // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2009. — V. 1788, N 11. — P. 2362–2373.
 64. Cusi M. G. Applications of Influenza Viroosomes as a Delivery System // *Hum. Vaccine*. — 2006. — V. 2, N 1. — P. 1–7.
 65. Sesana A. M., Monti-Rocha R., Vinhas S. A. et al. In Vitro Activity of Amphotericin B Conjugates against *Leishmania Chagasi* // *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. — 2011. — V. 106, N 2. — P. 251–253.
 66. Yang Z., Peng X., Tan Y. et al. Optimization of the Preparation Process for an Oral Phytantriol-Based Amphotericin B Cubosomes // *J. Nanomater.* — 2011, N 2011. — P. 10.
 67. Bei D., Zhang T., Murowchick J. B., Youan B. B. Formulation of Dacarbazine-Loaded Cubosomes. Part III. Physicochemical Characterization // *AAPS PharmSciTech*. — 2010. — V. 11, N 3. — P. 1243–1249.
 68. Arayne M. S., Sultana N., Qureshi F. Review: Nanoparticles in Delivery of Cardiovascular Drugs // *Pakistan J. Pharm. Sciences*. — 2007. — V. 20, N 4. — P. 340–348.
 69. Castro G. A., Orefice R. L., Vilela J. M. et al. Development of a New Solid Lipid Nanoparticle Formulation Containing Retinoic Acid for Topical Treatment of Acne // *J. Microencapsul.* — 2007. — V. 24, N 5. — P. 395–407.
 70. Manosroi J., Apriyani M. G., Foe K., Manosroi A. Enhancement of the Release of Azelaic Acid through the Synthetic Membranes by Inclusion Complex Formation with Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin // *Intern. J. Pharm.* — 2005 — V. 293, N 1–2. — P. 235–240.
 71. Sharrna P., Brown S., Walter G. et al. Nanoparticles for bioimaging // *Adv. Coll. Interface Sci.* — 2006. — V. 123. — P. 471–485.
 72. Arvizo R. R., Miranda O. R., Moyano D. F. et al. Modulating Pharmacokinetics, Tumor Uptake and Biodistribution by Engineered Nanoparticles // *PLoS One*. — 2011. — V. 6, N 9. — P. e24374.
 73. Brambilla D., Le Droumaguet B., Nicolas J. et al. Nanotechnologies for Alzheimer's Disease: Diagnosis, Therapy, and Safety Issues // *Nanomedicine*. — 2011. — V. 7, N 5. — P. 521–540.
 74. Arias J. L. Novel Strategies to Improve the Anticancer Action of 5-Fluorouracil by Using Drug Delivery Systems // *Molecules*. — 2008. — V. 13, N 10. — P. 2340–2369.
 75. Jain S. K., Jain N. K. Multiparticulate Carriers for Sun-Screening Agents // *Intern. J. Cosmetic Sci.* — 2010. — V. 32, N 2. — P. 89–98.
 76. Fauce T. Exploring the Safety of Nanoparticles in Australian Sunscreens // *Intern. J. Biomed. Nanosci. Nanotechnol.* — 2010. — V. 1, N 1. — P. 87–94.

77. *Chen P. C., Mwakwari S. C., Oyelere A. K.* Gold Nanoparticles: From Nanomedicine to Nanosensing // *Nanotechnol. Sci. Appl.* — 2008. — V. 1, N 2008. — P. 45–66.
78. *Kaminskas L. M., Boyd B. J., Porter C. J.* Dendrimer Pharmacokinetics: The Effect of Size, Structure and Surface Characteristics on ADME Properties // *Nanomedicine.* — 2011. — V. 6, N 6. — P. 1063–1084.
79. *Medina S. H., Tekumalla V., Chevliakov M. V. et al.* N-Acetylgalactosamine- Functionalized Dendrimers as Hepatic Cancer Cell Targeted Carriers // *Biomaterials.* — 2011. — V. 32, N 17. — P. 4118–4129.
80. *Lim Y. B., Kim T., Lee J. W. et al.* Self-Assembled Ternary Complex of Cationic Dendrimer, Cucurbituril, and DNA: Noncovalent Strategy in Developing a Gene Delivery Carrier // *Bioconjugate Chem.* — 2002. — V. 13, N 6. — P. 1181–1185.
81. *Velazquez A. J., Carnahan M. A., Kristinsson J. et al.* New Dendritic Adhesives for Sutureless Ophthalmic Surgical Procedures: In Vitro Studies of Corneal Laceration Repair // *Arch. Ophthalmol.* — 2004. — V. 122, N 6. — P. 867–870.
82. *Menjoge A. R., Kannan R. M., Tomalia D. A.* Dendrimer-Based Drug and Imaging Conjugates: Design Considerations for Nanomedical Applications // *Drug Discovery Today.* — 2010. — V. 15, N 5–6. — P. 171–185.
83. *Kukowska-Latallo J. F., Candido K. A., Cao Z. et al.* Nanoparticle Targeting of Anticancer Drug Improves Therapeutic Response in Animal Model of Human Epithelial Cancer // *Cancer Res.* — 2005. — V. 65, N 12. — P. 5317–5324.
84. *Pinto C., Reis C., Neufeld R. J. et al.* Nanoencapsulation. I. Methods for Preparation of Drug- Loaded Polymeric Nanoparticles // *Nanomed.: Nanotech., Biol., Med.* — 2006. — V. 2, N 1. — P. 8–21.
85. *Pinto Reis C., Neufeld R. J., Ribeiro A. N. J., Veiga F.* Nanoencapsulation II. Biomedical Applications and Current Status of Peptide and Protein Nanoparticulate Delivery Systems // *Ibid.* — 2006. — V. 2, N 2. — P. 53–65.
86. *Alvarez-Roman R., Naik A., Kalia Y. N. et al.* Enhancement of Topical Delivery from Biodegradable Nanoparticles // *Pharm. Res.* — 2004. — V. 21, N 10. — P. 1818–1825.
87. *Nafee N., Schneider M., Schaefer U. F., Lehr C. M.* Relevance of the Colloidal Stability of Chitosan/PLGA Nanoparticles on Their Cytotoxicity Profile // *Int. J. Pharm.* — 2009. — V. 381, N 2. — P. 130–139.
88. *Reis A. C.* Encapsulacao de Farmacos Peptidicos Pelo Metodo de Emulsificacao/Gelificacao Interna // *Ph.D. Thesis, Faculdade Farmacia Universidade de Coimbra*, 2007.
89. *Van Vlerken L. E., Duan Z., Little S. R. et al.* Biodistribution and Pharmacokinetic Analysis of Paclitaxel and Ceramide Administered in Multifunctional Polymer-Blend Nanoparticles in Drug Resistant Breast Cancer Model // *Mol. Pharm.* — 2008. — V. 5, N 4. — P. 516–526.
90. *Little S. R., Lynn D. M., Ge Q. et al.* Poly-Beta Amino Ester-Containing Microparticles Enhance the Activity of Nonviral Genetic Vaccines // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2004. — V. 101, N 26. — P. 9534–9539.

ПРИМЕНЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ В БИОМЕДИЦИНЕ

П. Г. Телегеева^{1,2}, Д. С. Ефременко^{1,2},
Г. Д. Телегеев¹, С. С. Малюта¹

¹Институт молекулярной биологии и генетики
НАН Украины, Киев

²Киевский национальный университет
имени Тараса Шевченко

E-mail: g.d.telegeev @ imbg.org.ua

В обзоре освещены достижения в области нанотехнологий, в частности их применение в биомедицине. Дана характеристика новых систем доставки лекарств, включающих липидные, протеиновые и полимерные наночастицы, которые обеспечивают стабильный транспорт лекарственных препаратов, их

APPLICATION OF NANOPARTICLES IN BIOMEDICINE

P. G. Telegeeva^{1,2}, D. S. Iefremenko^{1,2},
G. D. Telegeev¹, S. S. Maliuta¹

¹Institute of Molecular Biology and Genetics of
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

²Kyiv National Taras Shevchenko University

E-mail: g.d.telegeev @ imbg.org.ua

The advances in nanotechnology, particularly, application in biomedicine are described in the review. The characteristic of the new drug delivery systems is given including lipid, protein and polymer nanoparticles which provide stable delivery of drugs to the target of distribution in the body and prevent their rapid degradation.

целевое распределение в организме и предотвращают быструю деградацию. Рассматриваются преимущества применения векторов нанометрового масштаба. Из-за своего небольшого размера, структуры и большой площади поверхности наноразмерные материалы приобретают необходимые физико-химические свойства, которые позволяют наночастицам, нагруженным специфическими агентами, преодолевать ограничения, существующие для форм больших размеров. Это значительно облегчает внутриклеточный транспорт к специфическим клеточным мишеням. Контролируемая доставка к месту действия и сокращение времени воздействия на нецелевые ткани повышает эффективность лекарственных препаратов, а также снижает токсичность и другие побочные эффекты, что улучшает общее самочувствие пациента. Использование различных путей введения наночастиц позволяет доставлять низкомолекулярные препараты, протеины, пептиды или нуклеиновые кислоты в определенные ткани. Рассмотрены различные пути доставки нанолекарств в клетку, а также возможности модификации их поверхности целевыми лигандами. Представлены типы систем доставки лекарств: микrogубки, вирусы, иммуноконъюгаты, везикулярные системы (липосомы, трансферосомы, этосомы, ниосомы, виросомы, кохлеаты, кубосомы), микроэмульсии и наноэмульсии, металлические наночастицы и квантовые точки, дендромеры, природные и синтетические полимерные наночастицы и т. д. Описаны их свойства и возможности практического применения.

Большое разнообразие нановекторов, возможность их модификации, а также загрузки различными лекарствами (рассмотрены методы включения и адсорбции), контроля их высвобождения в клетке открывают перспективы широкого применения наночастиц для визуализации биологических процессов, диагностики и терапии ряда заболеваний.

Ключевые слова: наночастицы, наномедицина, поглощение макромолекул, модификация нанополимеров, целевая терапия.

The advantages of nanometer scale vectors were analyzed. Due to their small size, structure and large surface area, nanoscale materials acquire necessary physico-chemical properties. These properties allow the nanoparticles, containing specific agents, to overcome the limitations existing for the forms of large sizes. This significantly facilitates the intracellular transport to specific cellular targets. Controlled delivery to the place of action and reduction of exposure time on non-target tissues increases efficacy and reduces toxicity and other side effects, which improves the patient's overall health.

Use of different ways to deliver nanoparticles allows to deliver low-molecular drugs, proteins, peptides or nucleic acids to specific tissues. Various ways of nanodrugs delivery to a cell and the possibility of modifying their surface by target ligands are discussed in the review. Types of drug delivery systems: microsponges, viruses, immunoconjugates, liposomes, metal nanoparticles and quantum dots, dendrimers, natural and synthetic polymeric nanoparticles, etc are discussed.

A large variety of nanovectors, as well as their modification, and loading of various drugs (the methods of inclusion and adsorption are examined), control of their release into the cell, opens prospects for their wide application for visualization of biological processes, diagnosis and therapy of wide range of diseases.

Key words: nanoparticles, nanomedicine, absorption of macromolecules, modification of nanopolymers, targeted therapy.