

УДК 621.382.8; 007:57

П.В. Хало, В.Г. Галалу

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В АКТИВАЦИИ
РЕЗЕРВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА**

Дается краткий обзор возможности применения нанотехнологий для расширения возможностей организма. Высказывается идея целесообразности объединения различных нанороботов в функциональные наносистемы аналогично функциональным систем организма.

Наноробот; нанотехнологии; функциональные системы; наносистемы.

P.V. Halo, V.G. Galalu

**POTENTIAL FOR USING NANOTECHNOLOGIES IN ACTIVATION
OF RESERVE CAPACITY OF THE HUMAN**

The article gives a brief overview of possible using nanotechnology to enhance the capacity of the organism. It is suggested grouping together various nanarobots in functional nanosystems similarly functional systems.

Nanorobots; nanotechnology; functional systems; nanosystems.

На XXIX летних Олимпийских играх в Пекине результаты китайских спортсменов вызвали откровенное недоумение у специалистов. Например, китайская пловчиха Лю Цыгэ завоевала золотую медаль в плавании баттерфляем на 200 м с мировым рекордом 2,0418 мин. При этом ранее китайка проявила себя как довольно посредственная спортсменка, ни разу не став победителем каких-либо международных соревнований. Польский тренер Павел Сломински назвал результаты китайки нереальными и не поддающимися объяснению. Подобная невероятная трансформация произошла и с китайской тяжелоатлеткой Лю Чуньхун, выигравшей золотую медаль, прибавив к мировому рекорду сразу 10 кг. «В спорте бывают неожиданности, но результат китайки – это уже из области фантастики» – сказал российский тренер Владимир Сафонов. На Пекинских Олимпийских играх наблюдались десятки подобных загадочных случаев превращения достаточно посредственных спортсменов, в мировых рекордсменов. Всего Китай на этой Олимпиаде завоевал 51 золотую медаль, против 36 золотых медалей США, и 23 медалей России. При этом ни один китайский спортсмен не был уличен в применении допинга. Причина, по всей видимости, кроется в применении новых методов повышения резервных возможностей организма человека. Ряд специалистов предположили, что китайцы используют новые нанотехнологии, применение которых никак не попадает под кодекс Всемирного антидопингового агентства и не может быть зарегистрировано с помощью обычных тестов. Вместе с тем, китайская сторона новые методы подготовки спортсменов хранит в строжайшей секретности [1].

Современный спорт высоких достижений, как и ряд других экстремальных видов деятельности человека (космонавтика, проведение боевых, антитеррористических, спасательных операций и пр.), характеризуется глубочайшими метаболическими изменениями всех органов и систем организма человека. Поэтому, как никогда остро, стоит вопрос о разработке новых научно-исследовательских направлений по повышению резервных возможностей человека. Таким направлением могут стать методы мобилизации организма на уровне молекулярных и генных нанотехнологий. В этой области применения нанотехнологий можно выделить следующие задачи: оперативной оценки, долговременной и холтеровской диагно-

стики состояния организма, коррекции функциональных состояний и расширения спектра возможностей организма в целом.

Для решения этих задач, наиболее перспективных, является применение нанороботов. Предполагается, что плотность нанороботов в крови может составлять около 10^{12} в среднем объеме циркулирующей крови взрослого человека 5 л. При этом общая масса нанороботов составит менее 200 мг. Основными функциональными элементами наноробота являются: нанодвижитель, нонодатчик, нанокорректор, передатчик и/или блок принятия решения, источник питания. Для передвижения нанороботов внутри организма могут быть использованы те же принципы, что и для микророботов. В 2002г. Ishiyama et al. разработали микроразмерные вращающиеся винтовые структуры, движение которых в кровотоке обеспечивалось магнитным полем. С 2003 по 2005 гг. были разработаны микророботы, содержащие ферромагнитные частицы для обеспечения направленного движения в организме человека использовались магнитные поля различной интенсивности (Mathieu et al., 2003, Nelson, Rajamani, 2005). Ориентация движения нанороботов может происходить по электрохимическому или температурному градиенту. Не исключается и возможность их позиционной навигации с использованием наноконピューтера. Для перехода на наномасштаб необходима разработка наноаналогов современных подшипников и шестерней. Движение наноробота может также осуществляться пассивно с потоком крови. Оболочки разрабатываемых для этих целей нанороботов должны состоять из наноконпозитных углерода и металлов, что делает поверхность химически инертной, а по прочности приближает ее к алмазу. На поверхности наноробота формируется искусственный гликокаликс, предотвращающий адгезию фибриногена и маскирующий устройство от распознавания иммунной системой. Определение текущего местонахождения наноробота может быть обеспечено за счет радиочастотного идентифицирующего устройства. Для создания подобных нанороботов может быть применена методика позиционной сборки. Подобная сборка хорошо теоретически изучена на математической модели механосинтеза алмаза – процесса контролируемого добавления атомов углерода к участку роста кристаллической решетки алмаза в вакуумной среде (Drexler, 1992; Merkle, Freitas, 2003) [2].

Для качественного и количественного анализа биохимических веществ и определения типов клеток в биологической ткани необходимо применение нанобиодатчиков. Нанобиодатчики обладают исключительно высокой чувствительностью по сравнению с другими типами датчиков (Jain, 2003). Выделяют следующие основные виды нанодатчиков: нанопроволочные, основанные на переключении ионных каналов, электронные, электрохимические, наноконсоли, на основе нанотрубок, кремнеземные наночастицы, инкапсулированные в биологически локализованный материал и на основе вирусных частиц [3].

Нанопроволоки. Поскольку поверхность нанопроволоки легко поддается химической модификации, в настоящее время освоены методы нанесения на нее распознающих элементов для различных молекул. Присоединение молекулы мишени к поверхности нанопроволоки вызывает немедленное изменение ее электропроводности, которое может учитываться количественными методами. Малый размер, высокая чувствительность и возможность детекции в режиме реального времени делают нанопроволоки перспективным материалом для холтеровской диагностики.

Технологии переключения ионных каналов. Датчик представляет собой синтетическую самосборную мембрану, функционирующую по принципу биологического прерывателя. Электрический импульс от датчика генерируется при контакте с искомой биологической молекулой (Cornell, 2002).

Использование вирусных частиц. Так, в частности, вирус герпеса и аденовирус использовались для запуска самосборки магнитных нанозерен, обеспечивающих детекцию других вирусов в биологических средах (Perez et al., 2003). Нанозерна состояли из магнитного ядра, представленного оксидом железа, и декстрановой оболочки. Далее к поверхности нанозерен присоединялись антитела против вируса герпеса. Облучение диагностической системы магнитным полем обеспечивало чрезвычайно чувствительную детекцию вирусных частиц, например, 5 вирусных частиц в объеме сыворотки 10 мл. Описанная диагностическая система имеет гораздо более высокую чувствительность, чем традиционный иммуноферментный анализ. С другой стороны, она характеризуется большей скоростью выполнения, меньшей стоимостью и встречаемостью артефактов, чем полимеразная цепная реакция.

Датчики, инкапсулированные в биологически локализованный материал. Это сферические нанодатчики диаметром от 20 до 200 нм состоящие из сенсорных молекул, погруженных в химически инертный матрикс (Sumner et al., 2002), датчики обеспечивают внутри- и межклеточную детекцию различных ионов и молекул в режиме реального времени, причем формирующийся при этом сигнал не подвергается интерференции со стороны белковых молекул. Подобные датчики также демонстрируют хорошую устойчивость к выщелачиванию и фотовыцветанию. В плазме крови человека они обеспечивают высокочувствительную детекцию кислорода, на которую не влияют эффекты светорассеяния и аутофлуоресценции (Сао et al., 2004) [2].

Нанокронштейны дают возможность быстрого распознавания немеченых специфических последовательностей ДНК для идентификации генных полиморфизмов, онкогенов и мутаций. Нанокронштейны могут быть полезны для разработки новых типов нанодатчиков для детекции вирусов, бактерий и других патогенных микроорганизмов (Gupta et al., 2006).

В качестве *нанокорректоров* могут применяться обычные лекарственные препараты. По ряду оценок, до 95 % лекарственных препаратов, демонстрируют серьезные недостатки фармакокинетических параметров и/или обладают выраженными побочными эффектами (Grayden, 2003). В связи с этим, актуальную задачу представляет разработка методов таргетной доставки лекарственных препаратов к поврежденным тканям. Способы направленной доставки лекарств обеспечивают достижение действующей концентрации препарата в поврежденной ткани без выраженного системного эффекта. Нанотехнологии способствуют решению этой задачи, что, в свою очередь, позволяет снизить дозировки препаратов, увеличить их терапевтический эффект и повысить безопасность их применения. Под «нанолеченьями» понимают наноразмерный 1–100 нм переносчик, содержащий инкапсулированное, диспергированное, адсорбированное или конъюгированное лекарственное вещество. Коо et al. (2005) приводят следующие преимущества использования наночастиц в качестве переносчиков лекарственных препаратов: при использовании наноразмерных переносчиков объем распределения препарата обычно снижается; происходит снижение токсичности препарата за счет его избирательного накопления в ткани-мишени и меньшего поступления в остальные ткани; многие нанопереносчики увеличивают растворимость гидрофобных веществ в водной среде и, таким образом, делают возможным их парентеральное введение; системы доставки, способствуют повышению стабильности препаратов на основе пептидов, олигонуклеотидов и небольших гидрофобных молекул; нанопереносчики представляют собой биосовместимые материалы [2].

По механизму обеспечения адресной доставки препаратов выделяют две основные стратегии – пассивный и активный переносы. Пассивный перенос проис-

ходит за счет преимущественного выхода наночастиц вследствие локального повышения проницаемости микрососудов при развитии патологических процессов в ткани. Для дополнительного повышения проницаемости микрососудов в ткани-мишени могут применяться такие физические факторы, как ультразвук (Nelson et al., 2002) и гипертермия (Meuer et al., 2001). Для обеспечения эффективного пассивного переноса требуется продолжительная циркуляция наночастиц в кровотоке. В то же время немодифицированные наночастицы достаточно быстро подвергаются опсонизации и захвату клетками ретикуло-эндотелиальной системы. «Маскирование» наночастиц наиболее часто достигается за счет их покрытия слоем полиэтиленгликоля, который обладает химической инертностью и низкой иммуногенностью. Показано, что время полужизни в кровотоке покрытых полиэтиленгликолем липосом составляет от 15 до 24 часов у грызунов и до 45 часов у человека (Woodle, 1993), в то время как непокрытые липосомы имеют время полужизни, не превышающее 2 часов (Allen, Everest, 1983). Пассивный перенос препаратов в ЦНС может иметь место только при ее заболеваниях, сопровождающихся повышением проницаемости гемато-энцефалического барьера. Для активной доставки лекарственных препаратов к тканям-мишеням необходимо маркирование поверхности наночастиц антителами или иными распознающими элементами, которые обеспечивают высокоизбирательное связывание наночастиц с антигенами, экспрессирующимися на поверхности поврежденных клеток. Среди различных наночастиц, в качестве переносчиков лекарственных препаратов, в настоящее время наиболее активно изучаются липосомы, фосфолипидные и полимерные мицеллы, наноземлюли, полимерные биodeградируемые наночастицы и дендримеры [2].

Усиление костного скелета и других тканей может значительно повысить допустимые физические нагрузки. Например, за счет замены поверхностных слоев эмали зубов ковалентно связанными с ней сапфиром и алмазом, можно повысить ее прочность в 20-100 раз. В последние годы появились новые методы регенерации костной ткани, основанные на применении наноматериалов. Подобные костные матрицы, содержащие коллаген и гиалуроновую кислоту, уже прошли клинические испытания на пациентах. Клетки костной ткани также могут эффективно расти и пролиферировать на матрице и нанотрубках, поскольку последние не разрушаются и являются биологически инертными [4]. Тонкая структура электросшитой поли-L-лактидной матрицы представляет собой идеальную основу для формирования тканей, в частности, хряща. Имплантированные в такую матрицу клетки растут вдоль нановолокон, которые демонстрируют хорошую биосовместимость и, в то же время, являются биodeградируемыми (Boudriotetal., 2004).

Определенные наноматериалы также обнаруживают выраженные антибактерицидные свойства. Например, нанотрубки, синтезированные из углеводов и аммония, демонстрируют мощный антимикробный эффект (Lee et al., 2004). Colon et al. (2006) установили, что наноструктурированная частицами ZnO и TiO₂ поверхность способствует лучшей адгезии и функциональной активности остеобластов и, препятствуют адгезии патогенных бактерий, таких как *Staphylococcus epidermidis* [2].

Вместе с тем, из доступных научных источников известно лишь несколько завершенных проектов нанороботов, которые можно применить для реализации поставленных задач. Один посвящен созданию респироцита – искусственного эритроцита, состоящего из 18 миллионов четко структурированных атомов (Freitas, 1998). Респироцит представляет собой сферическое устройство из алмазоподобного материала, имеющего 1 мкм в диаметре и выдерживающего давление в 1000 атмосфер. Способность этого наноробота к переносу кислорода в 256 раз превышает аналогичную способность эритроцита. Его применение может значи-

тельно повысить метаболизм практически всего организма. Другой проект – искусственный фагоцит (Freitas, 2005), этот наноробот циркулируя в кровотоке, может осуществлять фагоцитоз патогенных вирусов, бактерий и грибов. Считается, что введение в кровоток искусственных фагоцитов может приводить к полному уничтожению патогенных микроорганизмов в течение нескольких часов [2].

Kanger et al. (2008) была предложена методика изучения механических свойств ядерного хроматина *in vivo* с помощью магнитных наночастиц, управляемых «магнитным пинцетом». Количественные характеристики вязкости и эластичности хроматина, полученные в этих экспериментах, хорошо согласуются с результатами других исследований и позволяют рассчитывать силу, необходимую, например, для репозиции фрагментов хроматина в ядре. Авторы работы предполагают, что методика «магнитного пинцета» в будущем может использоваться для таргетной регуляции экспрессии генов путем перемещения определенных локусов из зон конденсированного хроматина в зоны его разрыхления и наоборот. Кроме того, использование этой методики может обеспечить возможность эпигеномной регуляции экспрессии некоторых генов за счет присоединения к поверхности магнитных наночастиц ферментов, осуществляющих метилирование и деметилирование азотистых оснований.

Нанороботы, оснащенные фемтосекундным лазером, могут осуществлять коррекцию тканей на уровне внутриклеточных структур. Такой эффект достигается за счет испарения нанообъемов без повреждения соседних участков ткани. Подобный опыт уже описан для препарирования микротрубочек в клетках дрожжей (Sacconi et al., 2005) и нанохирургии отдельных хромосом в живой яйцеклетке путем избирательного удаления определенных участков генома (Konig et al., 1999). Существенным моментом является то, что эти процедуры выполнялись в процессе жизнедеятельности клетки. Таким образом, на базе этих технологий можно создавать системы функциональных наносистем организма, которые подобно обычным функциональным системам могут возникать, исчезать, перестраиваться в зависимости от требуемой задачи. На генетическом уровне с помощью нанотехнологий можно существенно повысить психоэмоциональную устойчивость человека. В настоящее время уже определено влияние полиморфизмов ключевых генов, контролирующих работу медиаторных систем ЦНС: дофаминергической, серотонинергической и ренин-ангиотензиновой – участвующей в реакции организма на стресс. Установлены маркеры адаптации человека к условиям высоких психоэмоциональных нагрузок: генетические варианты серотонинового транспортера, фермента катехол-О-метилтрансферазы и ангиотензинпревращающего фермента [2].

Хорошая биосовместимость нанотрубок и их электропроводность делают возможным использование этого класса наноматериалов в качестве матриц для индукции роста нейрональных сетей. Функционализированные нанотрубки создают хорошую основу для прикрепления конусов роста удлиняющихся аксонов (Hu et al., 2004). Структура поверхности нанотрубок оказывает влияние на интенсивность роста аксонов и степень их ветвления. Показано, что скорость роста аксонов и длина их отростков были максимальными при использовании в качестве подложки положительно заряженной поверхности покрытых полиэтиленмином нанотрубок (Hu et al., 2005). При этом использование в качестве матрицы других вариантов нанотрубок не давало такого хорошего результата. Интенсивный рост отростков нейронов наблюдался также на поверхности нанотрубок, покрытых 4-гидроксиноненолом (Mattson et al., 2000). На основании этих данных была предложена схема использования пространственно упорядоченных положительно заряженных нанотрубок в качестве трехмерной матрицы для стимуляции роста нейрональных сетей (Lovat et al., 2005). Рядом исследователей изучалась возможность

передачи электрических импульсов от формирующейся нейрональной сети с помощью проводящих нанотрубок Lovat et al. (2005). Было установлено, что между растущими нейронами и нанотрубками имеется электрическое сопряжение, поскольку подача электрических импульсов на нанотрубки вызывала увеличение постсинаптических токов растущих на трубках нейронов гиппокампа [2].

Для элиминации нанороботов из организма предполагается применение следующего метода: в поверхностный слой наноробота загружается гиалуронидаза, которая расщепляет гликокаликс поверхности робота. После истечения срока службы нанороботов или при принятии решения о прекращении его деятельности, инициирует высвобождение гиалуронидазы по внешнему радиосигналу (Gough et al., 2000). В результате утраты поверхностного защитного слоя гликопротеинов, нанороботы распознаются и элиминируются иммунной системой организма.

Вместе с тем, активное внедрение наноматериалов в клиническую медицину требует глубокого знания потенциальных рисков и побочных эффектов, сопряженных с использованием этих материалов. Производственные циклы, направленные на создание новых наноматериалов, также могут сопровождаться накоплением отходов, оказывающих токсическое, канцерогенное и мутагенное действие на организм человека. В связи с этим, большое внимание уделяется нанотоксикологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Колесниченко О.П. Врач становится инженером благодаря нанотехнологиям, uzgraph.ru.
2. Нанотехнологии в биологии и медицине. Коллективная монография / Под ред. чл.-корр. РАН, проф. Е.В. Шляхто. 2009 г.
3. Jain K.K. Current status of molecular biosensors. – Med Device Technol, 2003.
4. Zanello L.P., Zhao B., Hu H., Haddon R.C. Bone cell proliferation on carbon nanotubes. Nano Lett. 2006.

Хало Павел Владимирович

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Таганрогский государственный педагогический институт» в г. Таганроге.

E-mail: nabard@yandex.ru.

347936, г. Таганрог, ул. Инициативная, 48.

Тел.: 88634601812.

Галалу Валентин Гаврилович

Технологический институт федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южный федеральный университет» в г. Таганроге.

E-mail: asni@fep.tti.sfedu.ru.

347928, г. Таганрог, пер. Некрасовский, 44.

Тел.: 88634371638.

Halo Pavel Vladimirovich

Taganrog Institute of Pedagogy – Federal State-Owned Educational Establishment of Higher Vocational Education.

E-mail: nabard@yandex.ru.

48, Inicativnaya street, Taganrog, 347936, Russia.

Phone: +78634601812.

Galalu Valentin Gavrilovich

Taganrog Institute of Technology – Federal State-Owned Educational Establishment of Higher Vocational Education “Southern Federal University”.

E-mail: asni@fep.tti.sfedu.ru

44, Nekrasovsky, Taganrog, 347928, Russia.

Phone: +78634371638.