

БІОХІМІЧНИЙ МІНІМУМ

УДК 57.088.004.12:541.182.024

НАНОЧАСТИНКИ: ВЛАСТИВОСТІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ

І. С. ЧЕКМАН

*Лабораторія електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини
Інституту електрозварювання ім. Є. О. Патона
та Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна;
e-mail: Chekman_ivan@yahoo.co.uk*

Сформовано новий напрям науково-технічних та медичних досліджень, що об'єднує нанонауку, нанотехнологію, наномедицину, нанофармакологію. Основним продуктом нанотехнологій є наночастинки – органічні та неорганічні структури, що мають розмір менше ста нанометрів. Нано означає одна мільярдна (10^{-9}) метра (з грецької *nanos* – карлик, гномик; частинка – окрема одиниця, яка відокремлюється від цілого). Нанорозмірами є величини від 1 до 100 нанометрів, мікророзміри – від 100 до 1000 нанометрів, а більше 1000 нанометрів – макророзміри. Перша публікація з характеристики наночастинок надрукована в 1978 році. За даними Інтернету на 1.08.2008 р. у світовій науковій літературі налічується 18512 статей (8663 з них надруковано за останні 2,5 років), в яких визначено властивості наночастинок, одержаних різними нанотехнологічними методами. В дійсності кількість робіт з вивчення наночастинок значно більша, тому що не всі публікації цитуються в Інтернеті. В огляді авторами узагальнено дані наукової літератури та власні дослідження щодо розмірів наночастинок біологічних молекул та їхніх властивостей.

Ключові слова: наночастинки, нанотехнології, наномедицина, біологічні молекули, розміри.

Нанонаука – нова галузь науки, що вивчає фізичні, фізико-хімічні, хімічні, біологічні, фармакологічні, токсикологічні властивості наночастинок розміром до 100 нм, синтез їх за допомогою сучасних нанотехнологій та застосування в різних галузях народного господарства, медицині, фармації, космосі, військовій промисловості, літакобудуванні та інших [1–8].

Спеціалісти державної програми США «Національна нанотехнологічна ініціатива», яка створена в 2000 році, до **нанотехнологій** відносять «дослідження і технологічні розробки на атомному, молекулярному або макромолекулярному рівнях за шкалою розмірів приблизно від 1 до 100 нм, що проводяться для одержання фундаментальних знань про природу явищ та властивостей різних матеріалів за nanoшкалою, а також для створення і використання структур, приборів і систем, що набувають нові якості завдяки своїм маленьким розмірам. Нанотехнологічні дослідження та розробки включають контрольовані маніпуляції з нанорозмірними структурами, інтеграцію їх у більш великі компоненти, системи і архітектури» [9].

Відомий український вчений з нанотехнологій, академік НАН України Б. О. Мовчан дає таке визначення: «Нанотехнологія – сукупність наукових знань, способів і засобів спрямованого регульованого складання (синтезу) із окремих атомів і молекул різних речовин, матеріалів та виробів з лінійним розміром елементів структури до 100 нм» [10].

Уперше термін «нанотехнології» застосував японський фізик Норіо Танігучі у 1974 р. в доповіді «Про концептуальні основи нанотехнологій» на міжнародній конференції «International Conference on Precision Engineering», запропонувавши називати структури розмірами від 1 до 100 нанометрів наночастинками, а методи їх одержання нанотехнологіями [11]. На 1.08.2008 року за даними Інтернету у світовій літературі відомо 14512 публікацій з нанотехнологій, перша з яких надрукована в 1991 році.

Наномедицина вивчає можливість застосування нанотехнологічних розробок (нано-приладів, нанопрепаратів) у медичній практиці для профілактики, діагностики та лікування різних захворювань з контролем біологічної активності, фармакологічної та токсикологічної дії одержаних продуктів чи медикаментів.

За даними Інтернету кількість публікацій з наномедицини складає біля 1000 робіт (перша вийшла з друку в 1999 році).

На кафедрі фармакології (з курсом клінічної фармакології) Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця проводяться дослідження з **нанофармакології**. Ці роботи виконуються спільно з Міжнародним центром електронно-променевих технологій Інституту електрозварювання ім. Є. О. Патона (директор – академік Б. Є. Патон) та Інститутом хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України (директор – член-кор. НАН України, професор М. Т. Картель), з останнім також розробляються нові лікарські препарати на основі оксидів металів і нанодисперсного кремнезему. Встановлено, що суспензія високодисперсного кремнезему зменшує токсичність таких сполук як натрій фторид і натрій нітрит, а також протитуберкульозних препаратів: ізоніазиду, піразинаміду, етамбутолу, що різняться за хімічною структурою і механізмом негативного впливу на організм [12, 13].

У міжнародному центрі електронно-променевих технологій Інституту електрозварювання ім. Є. О. Патона (за наукового керівництва академіка НАН України Б. О. Мовчана) тривалий час проводяться дослідження з розроблення сучасних нанотехнологій одержання сплавів металів, результати яких упроваджено в авіаційну промисловість, космічну галузь, а в останні роки й медицину. В січні 2008 року створена спільна лабораторія між Інститутом електрозварювання ім. Є. О. Патона та Національним медичним університетом ім. О. О. Богомольця з розроблення нових нанопрепаратів [10, 14].

Багато біологічних об'єктів мають розміри наночастинок. Як видно з таблиці, більшість органел клітин, біологічних речовин, лікарських засобів, фізіологічно активних речовин організму людини і рослин мають нанорозміри, що зумовлює їхню високу біохімічну та фармакологічну активність, властивість включатись у регулювання обміну речовин в організмі людини.

Елементи крові (лейкоцити та еритроцити), ядро клітини, мітохондрії, бактерії, бактеріофаг, ракові клітини належать до мікросвіту або мають мезоскопічні (від грецького мезо – середній) розміри. Віруси знаходяться на межі мікро- та нанорозмірів. Розміри ліпосом – 50 нм, гранул глікогену печінки – 30 нм, рибосом – 15–20 нм, антитіл – 10 нм, альбуміну яйця – 9 нм, гемоглобіну – 7 нм, товщина мембрани клітин – 6–10 нм. Аль-

Розміри біологічних об'єктів та фізіологічно активних речовин

Об'єкт	Розміри (нм)
Лейкоцити (нейтрофіли)	10 000–15 000
Еритроцити	8000–10 000
Ядра клітин	4000–40 000
Мітохондрія	1500–2000
Ракові клітини	400–500
Бактерії	330–1000
Бактеріофаги	120–150
Віруси	100–200
Ліпосоми	50
Гранули глікогену в печінці	30
Рибосоми	15–20
Антитіла	10
Альбумін (білок яйця)	9
Гемоглобін	7
Мембрана клітин (товщина)	6–10
Атропін	5
Фібриноген	5
Дигоксин	2,6
Молекула ДНК (діаметр)	2,5
Інсулін	2,2
Ергокальциферол	1,6
Кверцетин	1,2
Фолієва кислота	1,1
Хлорофіл рослин	1,1
C ₆₀ фулерен	1,0
Ретинол	1,0
АТФ	0,95
Стеаринова кислота	
C ₁₇ H ₃₅ CO ₂ H	0,87
Фруктоза	0,8
Ацетилхолін	0,8
Триптофан	0,9
Гліцин	0,42
Молекула води	0,3
Молекула кисню	0,12
Молекула азоту	0,11
Атом водню	0,1

бумін людини має розміри від 4 нм до 30 нм і знаходиться знизу нанорозмірного діапазону. Амінокислоти, з яких синтезуються протеїни, мають розмір < 1 нм. Це зумовлює можливість амінокислот легко проникати через біологічні мембрани, приймати участь у регуляції роботи органів і систем організму, в обміні речовин, сприяючи синтезу протеїнів. Амінокислоти (гліцин, цистеїн, аспарагінова кислота) проявляють антитоксичну дію.

В організмі у процесі синтезу протеїну амінокислоти за допомогою пептидних зв'язків утворюють поліпептидні ланцюжки, які містять від сотні до тисячі амінокислот. Згідно з сучасними уявленнями про наноматеріали ці ланцюжки можна порівняти з нанодротом. Тому альбумін доцільно вважати біологічною наночастинкою, яка має у своєму складі упаковані наночастинки – амінокислоти різного розміру: від 0,42 нм (гліцин) до 0,98 нм (триптофан).

Молекула ДНК, основу якої складають поєднані подвійною спіраллю нуклеотиди, в діаметрі дорівнює 2,5 нм. Тому її вважають також наноланцюжком. За включення у хромосому, розмір якої 9 мкм, ДНК кілька разів скручується. Цікавим є розмір інших біомолекул організму, а також фізіологічно активних речовин рослин: протеїн крові фібриноген має розмір 5 нм; тромбоцит крові – 3 нм; інсулін – 2,2 нм; молекула атропіну має розмір 5 нм; кверцетину – 1,2 нм; фолієвої кислоти – 1,1 нм; хлорофілу рослин – 1,1 нм; фруктози – 0,8 нм. Таким чином, ці речовини мають такий розмір, за якого наночастинки виявляють найбільш виражену активність.

Експериментально показано наявність у частинок з нанозмірами інших фізичних, фізико-хімічних, біологічних та фармакологічних властивостей як порівняти з макрооб'єктами. Завдяки нанорозмірам наночастинки можуть проникати безпосередньо через шкіру, органи дихання та травлення, отвори клітинних мембран або за допомогою клітинних транспортвальних механізмів і розподілятися по всьому організму [15–20]. Вивчення унікальних характеристик наночастинок дозволить розробити нові технології в техніці, медицині, фізіології, лікознавстві, нутрицитології, сільському господарстві, військовій галузі та інших напрямках діяльності людини.

Учені світу стверджують, що впровадження нанотехнологій в різні галузі народного господарства, в тому числі обчислювальну й мікрохвильову техніку, сонячні батареї і фотоекрани, радіозв'язок, радіологію і радіонавіга-

цію, молекулярну біологію, медицину, фармакологію, фармацію, у військову промисловість (розробку захисних жилетів, спеціальних систем управління зброєю та ін.), контроль навколишнього середовища, створення наноприладів, буде своєрідною нанореволуцією ХХІ століття і наслідки її будуть більш значимими, ніж ядерна енергетика, освоєння космосу, комп'ютеризація діяльності людини у другій половині ХХ століття [3, 6, 21, 22].

Першим кроком в науково-теоретичному обґрунтуванні доцільності досліджень з нанотехнологій і вивчення властивостей наночастинок вважається лекція-доповідь, яку прочитав у грудні 1959 року на щорічному засіданні Американського фізичного товариства американський вчений-фізик, лауреат Нобелівської премії Річард Фейнман на тему: “Внизу багато місця: запрошуємо увійти в нову галузь фізики” (There is plenty of room at the bottom: an invitation to enter a new field of physics).

Другим кроком є впровадження в наукові та прикладні дослідження з нанотехнологій і тим самим у вивчення властивостей наночастинок у 1981 році швейцарськими вченими з Цюрихської дослідницької лабораторії IBM Гердом Біннінгом і Геїнричем Рогером принципово нового сканувального тунельного мікроскопа (Нобелівська премія за 1986 рік), який дозволяє розглядати структури з атомного розпізнання до 0,1 нм та безпосередньо досліджувати розміри наночастинок.

Третім кроком з практичного впровадження нанотехнологій в різні галузі народного господарства вважається книга американського вченого з Массачусетського технологічного інституту К. Е. Дреклера: «Машини творення: прихід ери нанотехнологій», яка надрукована в 1986 році. Основні положення цієї книги з доповненнями викладено в оглядовій статті К. Е. Дреклера «Молекулярні машини: фізичні принципи і стратегії їх впровадження». Ці дві праці сприяли впровадженню нанотехнологій у промисловість, біологію, медицину та інші, а також вивченню наночастинок [23].

З кінця 80 років ХХ століття починається *четвертий* період розвитку нанонауки, нанотехнологій, наномедицини, нанофармакології, сприяючи активній розробці та впровадженню в різні галузі народного господарства наночастинок з вивченням їх властивостей.

Сьогодні відомі такі наноматеріали і наночастинки: фулерени, ліпосоми, дендримери, наносфери, нанострижені, наноплівки, нанотрубки, нанокомпозити, нанокристали, нанодротинки, нанопорошки, нанороботи,

нанокапсули, нанобіосенсори, нанопристрої, нанобіоматеріали, наноструктурні рідини (колоїди, міцели, гелі, полімери), нанопрепарати, засоби захисту від куль (спеціальні жилети) та інші [24–33].

Які ж загальні властивості наночастинок, що зумовлюють активне їх дослідження та впровадження у практичну діяльність людини?

1. Властивості наноматеріалів суттєво змінюються внаслідок зменшення їхніх розмірів від 1 до 100 нм. Так, золото як метал зазвичай інертне, але набуває високої реакційної здатності у вигляді наночастинок і наноплівочок, що робить цей благородний метал каталізатором для багатьох біохімічних реакцій. За маленького розміру наночастинок більшість атомів знаходиться на поверхні і, таким чином, поведінка цих поверхневих атомів змінює їхні хімічні, фізичні, фізико-хімічні, біологічні, фармакологічні властивості. В таких структурах електрони атомів ущільнені в меншому ніж зазвичай просторі, що також змінює їхні властивості [4]. Наночастинки легше проникають в організм людини і більш біологічно активні внаслідок їхньої великої поверхні на одиницю маси [34].

2. Поверхневий натяг і поверхнева енергія наночастинок суттєво впливають на їхні різнобічні властивості в залежності від розміру частинок, зокрема на термодинамічні властивості наноструктур, а також умови фазових їх перетворень. Зі зменшенням розміру в наночастинках створюються фази, яких немає у вихідній речовині, збільшується їхня поверхнева енергія [35, 36].

3. Перехід від макророзмірів до наночастинок супроводжується зміною міжатомної відстані та періоду кристалічної решітки, що зумовлює виникнення нових незвичних властивостей наноструктур [27].

4. Основною причиною зміни термодинамічної характеристики нанокристалів у порівнянні з речовинами звичних розмірів є зміни виду та границь фонового спектра, тобто зміни функції розподілу частот атомних коливань, яке в науковій літературі називають «функція розподілу частот» [2, 37]. Однією з найбільш досліджених властивостей наночастинок є їхня теплоємність, яка при $T < 1$ К (Кельвін), Ag ($D = 10$ нм) і Au ($D = 4, 6, 18$ нм) у 3–10 разів перевищує даний показник цих металів за звичайного розміру [38].

5. Особливість магнітних властивостей наночастинок зумовлено дискретністю їхніх електронних та фонових станів, однією з яких є осциляційна залежність сприйнятливості на-

ночастинок парамагнітних металів від напруги магнітного поля [39].

6. Розсіювання і поглинання світла наночастинок у порівнянні з матеріалом макроскопічного розміру відрізняються. Найкращим об'єктом для дослідження властивостей наночастинок є золото [40, 41]. Гранульовані плівки з наночастинками золота ($d = 4$ нм) мають виражений максимум поглинання в області $\lambda = 560$ – 600 нм. Подібні спектри поглинання мають наночастинки Ag, Cu, Mg, Li, Na, K [42].

Перед вченими різних спеціальностей постало завдання більш ґрунтовно вивчити як позитивні властивості наночастинок – продуктів нанотехнологій, так і можливу негативну дію їх на організм людини і на зовнішнє середовище з метою попередження таких впливів.

Дослідники багатьох країн світу починають застосовувати наночастинки та розробки з нанотехнологій в різних галузях народного господарства, в тому числі медицині, з метою синтезу нових лікарських засобів та застосування їх для раціональної фармакотерапії різних захворювань. У таких галузях медицини, як онкологія, генетика, радіологія, кардіологія, неврологія, офтальмологія, ортопедія, травматологія, дерматологія та токсикологія, розробляються методи створення нових медикаментів та вакцин на основі нанотехнологій [31, 33, 43–49].

Наночастинки починають застосовувати для наукових розробок у галузі біохімії, молекулярної біології, протеоміки, генетики, зокрема для створення біомаркерів. Магнітні наночастинки, на які нанесено антитіла та фрагменти ДНК, мають властивість посилювати сигнал із численних маленьких біомолекул. Це дозволить діагностувати хворобу на ранніх стадіях і добиватися більш ефективного лікування різних захворювань [50–53]. Наночастинки можуть утворювати комплекси з продуктами обміну речовин організму, лікарськими засобами, покращуючи розчинність останніх, стабілізуючи їх, внаслідок чого медикаменти краще засвоюються організмом. Одна із важливих властивостей наночастинок – слугувати переносником фізіологічно активних речовин, ксенобіотиків та лікарських засобів.

Найчастіше застосовують наночастинки таких речовин, як альбумін, ліпосоми, поліетиленглікольвмісні структури, фулерени, дендримери, хітозан, нанотрубки та інші [54–61].

Карбонові нанотрубки (КНТ), які винайдено в 1991 році [62], мають зовнішній діаметр 2–100 нм, а внутрішній – 2–10 нм. Внутрішня

та зовнішня поверхні їх забезпечують простір для розміщення певної кількості речовин, наприклад лікарських засобів, а їхні відкриті кінці можуть бути воротами для входу та виходу різних медикаментів. Сучасні методи синтезу, очистки та подальше оброблення призводять до отримання різних типів КНТ з різними фізичними, хімічними, біологічними та іншими характеристиками [63, 64]. Фармакокінетичні властивості і токсичність КНТ також залежать від цих факторів. Лабораторними дослідженнями виявлено, що виробництво одностінних КНТ призводить до виникнення різних типів аерозолів [62].

Більшість наночастинок не розчиняється у воді [65], є ліпофільними [66]. Відомо, що ліпофільні речовини можуть накопичуватися в організмі, таку саму поведінку можна очікувати і від КНТ. Велика площа поверхні КНТ може адсорбувати різні молекули забруднювачів і переносити їх в організм та в навколишнє середовище. Встановлено, що різні карбонові наноматеріали є сорбентами забруднювачів органічного походження: металів, фторидів, радіонуклідів [20].

Першим вітчизняним препаратом наночастинок з ліпосомами є ліпін — сумісна розробка Інституту фармакології і токсикології АМН України (директор д.м.н., професор Т. А. Бухтіярова) та Харківського фармацевтичного підприємства «Біолік». Основним компонентом препарату є нанокапсули фосфатидилхоліну, який є природним компонентом біомембран. Препарат проявляє антигіпоксичну дію, пригнічує процеси пероксидного окислення ліпідів, підвищує неспецифічний імунітет, а при комбінованому застосуванні сприяє кращому проникненню активних компонентів медикаментів в уражену патологічним процесом клітину.

Наночастинок мають також здатність переносити різні не тільки медикаменти, але ДНК, протеїни, пептиди та сполуки з низькою молекулярною масою. Ліпосоми використовують як системи для кращої доставки препаратів і зменшення їхніх побічних ефектів [57, 67].

Мінеральною компонентою кісток і зубів є нанокристали гідроксилапатиту, занурені в органічну матрицю. Інформація про фізичні властивості біомінералів є основою для створення нових синтетичних матеріалів, а також для з'ясування механізмів функціонування біологічних тканин [43]. Синтектость — розроблений українськими вченими професорами Л. Г. Розенфельдом і В. А. Дубком синтетичний матеріал на основі нанокремнезему — дозволено для лікування переломів кісток [68].

Важливою особливістю наночастинок має бути їхня безпечність для людини і навколишнього середовища. Однозначної відповіді на це питання на сьогодні поки ще немає. Наночастинки легко проникають через мембрани і можуть накопичуватися в паренхіматозних органах (печінка, серце, нирки). Внаслідок проникнення через шкіру, легені або кишковий тракт, вони впливають на їхні функції, можуть виявляти як лікувальну дію, так і побічні реакції [69–75].

Повсякденний ріст темпів застосування наночастинок вимагає від вчених більше уваги приділяти вивченню можливих негативних впливів наночастинок на організм людини і тварин, а також на можливість безпеки у процесі їх виробництва і для навколишнього середовища. Вивчення поведінки наночастинок *in vitro* показало, що вони здатні пошкоджувати структуру клітинної мембрани, клітинні органели та ДНК через властивість стимулювати утворення реактивних різновидів кисню [76]. Адсорбовані на поверхні токсини можуть проникати у внутрішнє середовище клітини або впливати на мембранні циторецептори, ініціюючи імунну реакцію [75]. Наночастинки відрізняються від багатьох інших шкідливих об'єктів ще й тим, що мають властивість проходити крізь біологічні бар'єри в межах організму, які непроникні для більших частинок [19]. Дослідження потребує питання щодо розподілу в органах і тканинах організму наночастинок, бо за малого їх розміру візуально визначити такі частинки неможливо. Їхній хімічний склад може бути наближеним до розповсюджених в організмі речовин, наприклад вуглецю, що може завадити використанню традиційних методів хімічного виявлення. Також існує суттєвий брак інформації відносно поведінки наночастинок у ґрунті, повітрі та воді.

Питання щодо токсичності наночастинок є надзвичайно актуальним. У Російській Федерації постановою головного санітарного лікаря країни в 2007 році затверджена «Концепція токсикологічних досліджень, методології оцінки ризику, методів ідентифікації і кількісного визначення наноматеріалів», в якій акцентується увага на нових, визначених в останній час властивостях наночастинок, що потребує проводити вивчення лікувальних і токсичних властивостей таких матеріалів на нових методичних принципах. Такий підхід зумовлено особливостями фармакокінетики і фармакодинаміки наночастинок.

Біохімікам, молекулярним біологам, фармакологам необхідно вивчати механізми дії

зазначених речовин з урахуванням їхніх нанорозмірів. Незважаючи на інтенсивні дослідження молекулярних механізмів лікувальної дії наночастинок та їхніх побічних ефектів на організм людини, вплив їх на навколишнє середовище вивчено недостатньо. Цей розділ нанонауки розвивається. Значення його важливе не тільки в теоретичному, але й у практичному аспекті.

НАНОЧАСТИЦЫ: СВОЙСТВА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

И. С. Чекман

Лаборатория электронно-лучевой нанотехнологии неорганических материалов для медицины Института электросварки им. Е. О. Патона и Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца, Киев, Украина; e-mail: Chekman_ivan@yahoo.co.uk

За последние 20 лет сформировано новое направление научно-технических и медицинских исследований, которое включает нанонауку, нанотехнологию, наномедицину, нанофармакологию. Основным продуктом нанотехнологии являются наночастицы – органические и неорганические структуры размером меньше 100 нм (нано – с греческого *nanos* – карлик, гномик; частица – отдельная единица, которая отделяется от целого). Приставка «нано» означает одна миллиардная (10^{-9}) метра. Наноразмерами являются величины от 1 до 100 нанометров, микроразмеры – от 100 до 1000 нанометров, макроразмеры – больше 1000 нанометров. Первая публикация по характеристике наночастичек опубликована в 1978 году. По данным Интернета на 1.08.2008 года в мировой научной литературе насчитывается 18512 статей, 8663 из которых напечатаны за последние 2,5 года, где описываются свойства наночастиц, полученных разными нанотехнологическими методами. В действительности количество таких публикаций значительно больше, потому что не все они цитируются в Интернете.

Представленная статья обобщает данные научной литературы и собственные исследования размеров наночастиц биологических молекул и их свойств.

Ключевые слова: наночастицы, нанотехнологии, наномедицина, биологические молекулы, размеры.

NANOPARTICLES: PROPERTIES AND APPLICATION PROSPECTS

I. S. Chekman

Laboratory of Electron-Ray Nanotechnology of Inorganic Materials for Medicine, Paton Institute of Electric Welding, Bogomolets' National Medical Institute, Kyiv, Ukraine; e-mail: Chekman_ivan@yahoo.co.uk

Summary

A new trend of scientific-technical and medical researches has been formed which unites nanoscience, nanotechnology, nanomedicine, nanopharmacology. Nanoparticles are the main product of nanotechnologies. Nanoparticles are organic and inorganic structures, their size being less than one hundred nanometers (nano from Greece *nanos* – a dwarf; particle is a separate unit which is separated from the whole). Prefix nano means 10^{-9} m. Nano-sizes are values from 1 to 100 nanometers, micro-sizes – from 100 to 1000 nanometers, and above 1000 nanometers – are macrosizes. By the data of Internet for 1.08.20.2008 there are 18512 papers in the world scientific literature (8663 of them were published during the last 2.5 years), where properties of nanoparticles which are obtained by different nanotechnological methods are described.

Actually, quantity of works concerning nanoparticles is much more because not all publications are cited in Internet. The first publication concerning a characteristic of nanoparticles was published in 1978. The survey generalized the data of scientific literature and author's investigations which concern sizes of nanoparticles of biologic molecules and their properties.

Key words: nanoparticles, nanotechnology, nanomedicine, biologic molecules, sizes.

1. *Генералов М. Б.* Криохимическая нанотехнология: Учеб. пособие для вузов. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2006. – 325 с.
2. *Гусев А. И.* Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. 2-е изд. испр. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. – 416 с.
3. *Кобаяси Н.* Введение в нанотехнологию. – Пер. с японск. – М. БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – 134 с.
4. *Пул Ч.-мл., Оуенс Ф.* Нанотехнологии. 2-е, дополненное издание. Техносфера, Москва: 2006. – С. 119–120.

5. Рамбли Н. Г. Нанотехнологии и молекулярные компьютеры. — М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. — 256 с.
6. Cui D., Gao H. // *Biotechnol. Prog.* — 2003. — **19**. — P. 683–692.
7. Laval J. M., Mazeran P. E., Thomas D. // *Analyst.* — 2000. — **125**, N 1. — P. 29–33.
8. Thomas K., Aguar P., Kawasaki H. et al. // *Ibid.* — P. 23–32.
9. Gordon A. T., Lutz G. E., Boninger M. L. et al. // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* — 2007. — **86**, N 3. — P. 225–241.
10. Мовчан Б. А. // Вісник фармакології і фармації. — 2007. — № 12. — С. 5–13.
11. Taniguchi N. On the basic Concept of “Nanotechnology”. — Presented at Proc. ICPE. — 1974.
12. Ніцак О. В., Казак Л. І., Чекман І. С. // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2008. — № 1–3. — С. 66–69.
13. Чекман І. С., Ніцак О. В. // Вісник фармакології та фармації. — 2007. — № 11. — С. 7–10.
14. Москаленко В. Ф., Розенфельд Л. Г., Мовчан Б. О., Чекман І. С. // I національний конгрес «Человек и лекарство — Украина». — Київ, 2008. — С. 167–168.
15. Baggs R. B., Ferin J., Oberdorster G. // *Vet. Pathol.* — 1997. — **34**. — P. 592–597.
16. Bermudez E., Mangum J. B., Wong B. A. et al. // *Toxicol. Sci.* — 2006. — **77**. — P. 347–357.
17. Duffin R., Mills N. L., Donadson K. // *Yonsei Medical Journal.* — 2007. — **48**, N 4. — P. 561–572.
18. Medina C., Santos-Martinez M. J., Radomski A. et al. // *Br. J. Pharmacol.* — 2007. — **150**. — P. 552–558.
19. Ryman-Rasmussen J. P., Riviere J. E., Monteiro-Riviere N. A. // *Toxicol. Sci.* — 2006. — **91**. — P. 159–165.
20. Yang W., Peters J. I., Williams R. O. // *Int. J. Pharm.* — 2008. — **356**, N 1–2. — P. 239–247.
21. Головин Ю. И. Введение в нанотехнику. — М.: Машиностроение, 2007. — 496 с.
22. Сергеев Г. Б. Нанохимия. 2-е издание, исправленное и дополненное. Издательство Московского университета, 2007. — 211 с.
23. Drexler K. E. // *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* — 1994. — **23**. — P. 377–405.
24. Горбик П. П., Чехун В. Ф., Шпак А. П. // Тези конференції «Нанорозмірні системи. Будова, властивості, технології». — Київ, 2007. — С. 422.
25. Нищенко М. М. // Тези конференції «Нанорозмірні системи. Будова, властивості, технології». — Київ, 2007. — С. 17.
26. Новикова Г. В., Мошков И. Е., Лось Д. А. // *Мол. биол.* — 2007. — **41**, № 3. — С. 478–490.
27. Петров Ю. И. Кластеры и малые частицы. — М.: Наука, 1982. — 360 с.
28. Трефилов В. И. Фуллерены — основа материалов будущего. Киев: Изд-во АДЕФ — Украина, 2001. — 148 с.
29. Чекман І. С., Корнейкова Я. М., Загородний М. І. та ін. // Мистецтво лікування. — 2008. — **50**, № 4. — С. 72–74.
30. Cao G., Liu D. // *Advances in Colloid and Interface Science.* — 2008. — **136**. — P. 45–64.
31. Christian P., Von der Kammer F., Baalousha M., Hofmann Th. // *Ecotoxicology.* — 2008. — **17**. — P. 326–343.
32. Monteiro-Riviere N. A., Nemanich R. J., Inman A. O. et al. // *Toxicol. Lett.* — 2005. — **155**, N 3. — P. 377–384.
33. Wickline S. A., Lanza G. M. // *Circulation.* — 2003. — **107**. — P. 1092–1095.
34. Oberdorster G., Oberdorster E., Oberdorster J. // *Environ Health Perspect.* — 2005. — **13**. — P. 823–839.
35. Морохов И. Д., Трусов Л. И., Лаповок В. Н. Физические явления в ультрадисперсных средах. — М. Энергоатомиздат, 1984. — 224 с.
36. Непуйко С. А. Физические свойства малых металлических частиц. — К.: Наук. думка, 1985. — 248 с.
37. Rieder K. H., Drexler W. // *Phys Rev. Lett.* — 1975. — **34**, N 3. — P. 148–151.
38. Goll G., Lohneyen H. // *Nanostruct. Mater.* — 1995. — **6**, N 5–8. — P. 559–562.
39. Halperin W. // *Rev modern Phys.* — 1986. — **58**, N 3. — P. 533–606.
40. Lim I-Im. S., Pan Yi., Mott D. et al. // *Langmuir.* — 2007. — **23**. — P. 10715–10724.
41. Smith D. K., Korgel B. A. // *Langmuir.* — 2008. — **24**. — P. 644–640.
42. Grunqvist C., Hunderi O. // *Phys. Rev. B.* — 1977. — **16**, N 8. — P. 3513–3534.
43. Дубок В. А., Шинкарук А. В. // Тези конференції «Нанорозмірні системи. Будова, властивості, технології». — Київ, 2007. — С. 24.
44. Лахтин В. М., Афанасьев С. С., Лахтин М. В. и др. // *Вестн. РАМН.* — 2008. — № 4. — С. 50–55.
45. Ткаченко М. Л., Жиякина Л. Е., Мошенский Ю. В. // Тези конференції «Нанорозмірні системи. Будова-властивості-технології». — Київ, 2007. — С. 440.
46. Caruthers S. D., Wickline S. A., Lanza G. M. // *Current Opinion in Biotechnology.* — 2007. — **18**. — P. 26–30.

47. Elder J. B., Liu C. Y., Apuzzo M. L. J. et al. // *Neurosurgery*. – 2008. – **62**, N 2 – P. 269–285.
48. Jain K. K. // *Clin. Chem.* – 2007. – **53**, N 11. – P. 2002–2009.
49. Jain K. K. // *Med. Princ. Pract.* – 2008. – **17**, N 2. – P. 89–101.
50. Розенфельд Л. Г., Чекман І. С., Тертишна А. І. та ін. // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2008. – № 1–3. – С. 3–7.
51. Cho K., Wang X., Nie S. et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – **14**(5). – P. 1309–1316.
52. Jain K. K. // *Med. Princ. Pract.* – 2005. – **10**, N 21. – P. 1435–1442.
53. Laurent S., Forge D., Port M. et al. // *Chem. Rev.* – 2008. – **108**. – P. 2064–2110.
54. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология. – Одесса: Астропринт, 2004. – 720 с.
55. Головенко М., Ларіонов В. // *Вісник фармакології та фармацевції*. – 2008. – № 4. – С. 8–16.
56. Agnihotri S. A., Mallikarjuna N. N., Aminabhavi T. M. // *J. Control Release*. – 2004. – **100**. – P. 5–28.
57. Jong S., Chikh G., Sekirov S. et al. // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2007. – **56**, N 8. – P. 1251–1264.
58. Kratz F., Abu Ajaj K., Warnecke A. // *Expert Opin Investig drugs*. – 2007. – **16**, N 7. – P. 1037–158.
59. Kratz F. // *Journal of Controlled Release*. – 2008 May 17. [Epub ahead of print].
60. Peek L. J., Middaugh C. R., Berkland C. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2008. – **60**, N 8. – P. 915–928.
61. Rawat M., Singh D., Saraf S. et al. // *Biol. Pharm. Bull.* – 2006. – **29**, N 9. – P. 1790–1798.
62. Iijima S. // *Nature*. – 1991. – **354**. – P. 56–58.
63. Hassellöv M., Readman J. W., Ranville J. F. et al. // *Ecotoxicology*. – 2008. – **17**. – P. 344–361.
64. Lacerda L., Bionco A., Prato M. et al. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2006. – **58**. – P. 1460–1470.
65. Lam C. W., James J. T., McCluskey R. et al. // *Toxicol. Sci.* – 2004. – **77**, N 1. – P. 126–134.
66. Wu Y., Hudson J., Lu Q. et al. // *J. Phys. Chem. B*. – 2006. – **10**, N 6. – P. 2475–2478.
67. Шеремета Л. М. // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2008. – № 1–3. – С. 44–47.
68. Розенфельд Л., Дубок В., Брик А. и др. // *Вісник фармакології та фармацевції*. – 2008. – № 5. – С. 2–9.
69. Baun A., Hartmann N. I. B., Grieger K. D., Kusk K. O. // *Ecotoxicology*. – 2008. – **17**. – P. 387–395.
70. Dreher K. L. // *Toxicol. Sci.* – 2004. – **77**. – P. 3–5.
71. Fischer H. C., Chan W. C. W. // *Current Opinion in Biotechnology*. – 2007. – **18**. – P. 565–571.
72. Igarashi E. // *Toxicol. Ahhl. Pharmacol.* – 2008. – **229**, N 1. – P. 121–134.
73. Pisanic T. R., Blackwell J. D., Shubaeyv V. I. et al. // *Biomateraks*. – 2007. – **28**, N 16. – P. 2572–2581.
74. Thomas T., Thomas K., Sadrieh N. et al. // *Toxicological Sciences*. – 2006. – **91**, N 1. – P. 14–19.
75. Vallhov H., Qin J., Johansson S. M. et al. // *Nano Lett.* – 2006. – **6**. – P. 1682–1686.
76. Xia T., Kovochich M., Brant J. et al. // *Nano Lett.* – 2006. – **6**. – P. 1794–1807.
77. Москалюк О. В., Казак Л. І., Чекман І. С. // *Вісник Національного медичного університету*, 2006. – № 1. – С. 131–134.
78. Чуйко А. А., Погорельий В. К., Пентюк А. А. и др. *Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния*. – К.: Наук. думка. – 2003. – 415 с.
79. Шайтан К. В., Турлей Е. В., Голик Д. Н. и др. // *Рос. хим. журн.* – 2006. – **1**, № 2. – С. 53–65.
80. Maynard A. D., Baron P. A., Foley M. et al. // *J. Toxicol. Environ Health A*. – 2004. – **67**, N 1. – P. 87–108.

Отримано 07.10.2008