

*А.Н. БЕЛОУСОВ*, докт. мед. наук, зав. лаб.,

Харьковская медицинская академия последипломного образования

## **НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА В МЕДИЦИНЕ**

У поточний час нанотехнологія, як новий напрям науки, дозволяє розвивати методи терапії ендogenous синдрому інтоксикації й створювати новий клас біологічно сумісних сорбентів. Продукт нанотехнології – колоїдні частинки магнетиту ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ). Кожна частинка магнетиту є підобластю елементарного магнетиту сферичної форми. Наявність адсорбційного шару у колоїдних часток забезпечує їх високу сорбційну активність. Повна площа сорбційної поверхні колоїдних частинок магнетиту складає 800 – 1200  $\text{m}^2/\text{г}$ . Кожна частинка магнетиту також індукує магнітне поле напруженістю 300 – 400 кА/м. Головна біологічна дія препаратів нанотехнології спрямована на регулювання метаболізму клітинок. Використання магнітокерованого сорбенту екстракорпоральної гемокорекції у цілому є скоріше методом ефективного й надійного способу активізувати природні процеси детоксикації організму, ніж методом штучної детоксикації. Відсутність протипоказань і непередбачуваних ефектів (гемічних, гемодинамічних, електролітичних, гормональних, імунологічних) створює реальні передумови до використання цього методу в інтенсивній терапії синдрому інтоксикації.

Nowadays nanotechnology as a new direction of science allows to develop therapeutic methods of the endogenous intoxication syndrome and to create a new class of biocompatible sorbents. The product of nanotechnology is colloid magnetite particles ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ). Each magnetite particle is a subdomain elementary magnetite of a sphere shape. The presences of adsorption layer of colloid particles provide a high sorptive activity. Total sorption area of colloid magnetite particles is on average 800 – 1200  $\text{m}^2/\text{g}$ . The each magnetite particles has also magnetic field on average 300 – 400 kA/m which it induction. The main biological action of nanotechnology preparations is direct to regulation of cell metabolism. Using magnet-controlled sorbent the method of extracorporeal hemocorrection on the whole is rather the method of effective and reliable way to activate natural processes of detoxication of organism, than the method of artificial detoxication. The absence of contra-indication and incidental effects (haematic, haemodynamic, hormone, electrolytic, immune) creates real predisposition for using this method in intensive therapy of intoxication syndrome.

История нанотехнологии началась не так давно, всего лишь в 1959 году, когда нобелевский лауреат Ричард Фрейман произнес буквально следующее: «Насколько я знаю, ни один физический или химический закон не мешает нам менять взаимное положение атомов» [1].

С момента выступления Ричарда Фреймана перед нобелевским комитетом прошло уже почти 45 лет, и с тех пор человечество уже давно перешло от теории к практике.

Однако до сих пор нанотехнология считается самой загадочной, и в то же время, самой многообещающей из всех технологий двадцатого столетия. Ис-

черпывающего определения понятия “нанотехнология” пока не существует. По аналогии с микротехнологиями можно сказать, что нанотехнологии оперируют величинами порядка нанометра, т.е. одной миллиардной доли метра. Это ничтожная величина, в сотни раз меньшая длины волны видимого света и сопоставимая с размерами атомов. Поэтому *переход от “микро” к “нано” – не количественный, а качественный, означающий скачок от манипуляции с веществом к манипуляции отдельными атомами.* Хотя разработок и открытий в этой области науки сделано относительно немного, большинство ученых уверяют, что революции осталось ждать недолго. Нанотехнология – настоящий прорыв в науке, да и в жизни вообще [1, 2]. Нанотехнология находится пока в самом начале своего развития, однако уже сейчас ясно, что крохотные наночастицы размером в одну миллионную часть булавочной головки предоставляют огромные возможности в различных областях медицины.

По определению ведущего ученого в данной области Р. Фреймана наномедицина это: «Слежение, исправление, конструирование и контроль над биологическими системами человека на молекулярном уровне, используя разработанные наноустройства и наноструктуры» [3].

В *Украине* первые препараты медицинской нанотехнологии синтезированы и запатентованы автором в 1998 году. Это такие препараты, как интракорпоральный биокорректор "ИКББ", магнитоуправляемый сорбент МУС-Б и «Микромаг-Б» [4 – 6].

Основу препаратов составляют коллоидные частицы магнетита ( $Fe_3O_4$ ) размером от 6 до 12 нм. Наличие адсорбционного слоя обеспечивает наночастицам магнетита высокую сорбционную активность. Суммарная площадь их сорбционной поверхности составляет от 800 до 1200 м<sup>2</sup>/г, а напряженность магнитного поля, которое индуцируется каждой частицей – 300 – 400 кА/м.

Метод экстракорпоральной гемокоррекции с применением магнитоуправляемого сорбента (МУС-Б) обладает существенным патогенетическим преимуществом над существующими методами детоксикации [7].

Некоторые показатели сорбционной емкости магнитоуправляемого сорбента в различных биологических средах представлены в таблице 1.

Данные таблицы 1 наглядно демонстрируют сорбционную активность наночастиц магнетита относительно солей тяжелых металлов, нитратов, фенола и инертность по отношению к основным электролитам плазмы крови.

Это позволяет использовать МУС-Б для очистки биологических жидкостей организма без угрозы вызвать электролитные расстройства.

Таблица 1

Некоторые данные сорбционной активности МУС-Б\* для различного рода веществ, находящихся в жидких средах

Вещество	Жидкие среды		
	H <sub>2</sub> O	Сыворотка крови	Цельная кровь
Фенол	1 мкг	0,05 мкг	0,05 мкг
Альбумин		отс	отс
Креатинин		отс	отс
Мочевина	отс	отс	отс
Холестерин		10 мкг	10 мкг
T <sub>3</sub> (трийодтиронин)		отс	отс
Cu	1,75 мкг	2,5 мкг	1 мкг
Ca	отс	отс	отс
K	отс	отс	отс
Na	отс	отс	отс
Cl	отс	отс	отс
Mg	отс	отс	отс
Zn	10 мкг	отс	0,75 мкг
NaNO <sub>3</sub> (нитраты)	12,5 мкг	10 мкг	отс
Cr	2 мкг	0,49 мкг	0,5 мкг
Pb	1,17 мкг	0,3 мкг	0,19 мкг
Cd	0,48 мкг	0,68 мкг	1,55 мкг
Ig A	500 мкмоль	300 мкмоль	250 мкмоль/л
Ig M	200 мкмоль	350 мкмоль	250 мкмоль/л
Ig G	отс	200 мкмоль	250 мкмоль/л
Мединал	отс	отс	отс
Тиопентал Na	отс	отс	отс

Примечание: \* - из расчета 30 мг МУС-Б на 1см<sup>3</sup> жидкости.

Следует также отметить, что для магнитоуправляемого сорбента присут, как сорбционный эффект, так и косвенный (непрямой), который обусловлен действием постоянного магнитного поля создаваемого наночастицами магнетита.

Важным преимуществом МУС-Б является то, что его сорбционные свойства высоко специфические (селективные) и имеют наибольшее сродство к молекулярным компонентам плазмы крови, которые способствуют развитию синдрома эндогенной интоксикации (рис. 1).

Такая селективность магнитоуправляемого сорбента создает предпосылки для возникновения в процессе терапии косвенных саногенетических эффектов.

t – критерий Стьюдента

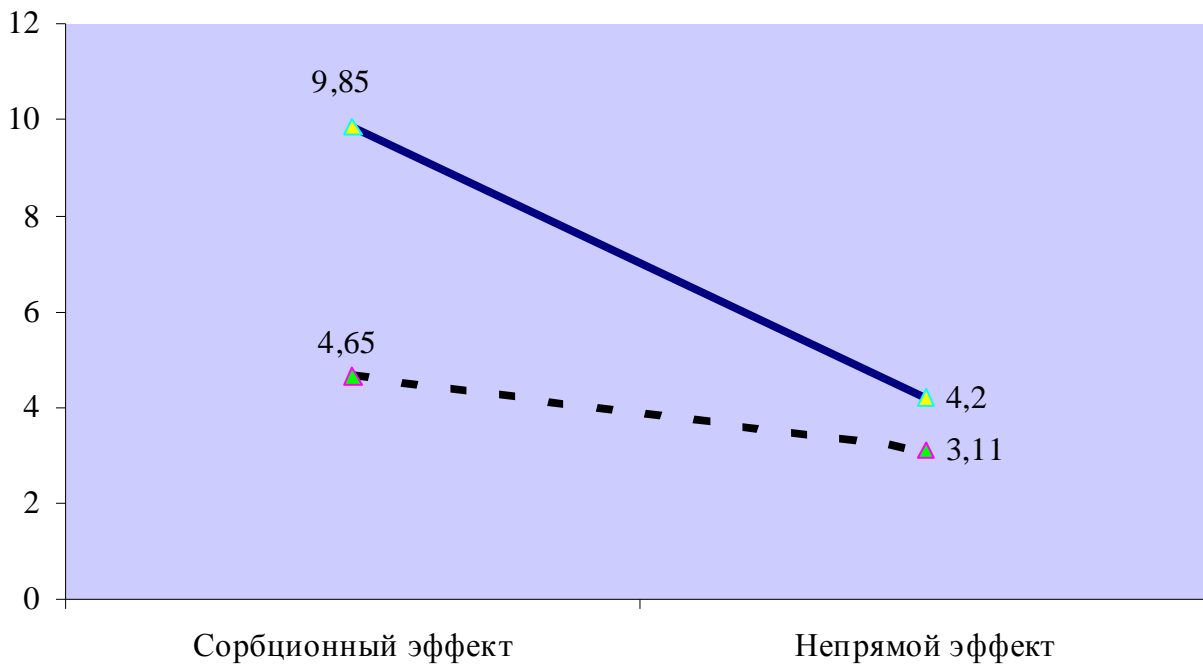


Рис. 1. Комплексный показатель достоверности сорбционного и непрямого эффектов МУС-Б:

— — — — — больные с токсемией; - - - - - практически здоровые.

Характерной особенностью метода экстракорпоральной гемокоррекции с применением магнитоуправляемого сорбента является то, что прежде всего метод альтернативен не детоксикационному эффекту, а системной неспецифической биологической модуляции.

Наличие постоянного магнитного поля вокруг наночастиц магнетита позволяет магнитоуправляемому сорбенту не только селективно адсорбировать различного рода вещества по принципу магнитофереза, но и активно влиять на внутриклеточные биохимические процессы.

Активизируя в 1,5 – 2 раза процесс диссоциации оксигемоглобина и повышая при этом отдачу крови кислорода тканям, магнитоуправляемый сорбент восстанавливает биоэлектрический потенциал мембран эритроцитов, улучшает функциональную активность клеток крови, нормализует реологию и микроциркуляцию (рис. 2, 3)

Изменяя гемоглобиновую буферную систему, магнитоуправляемый сорбент универсально корригирует рН и щелочной резерв венозной крови.

Улучшение обменно-метаболических нарушений на клеточном уровне достоверно подтверждено результатами электронно-микроскопических исследований органов ретикулоэндотелиальной системы (печени, почек и легких) в эксперименте.

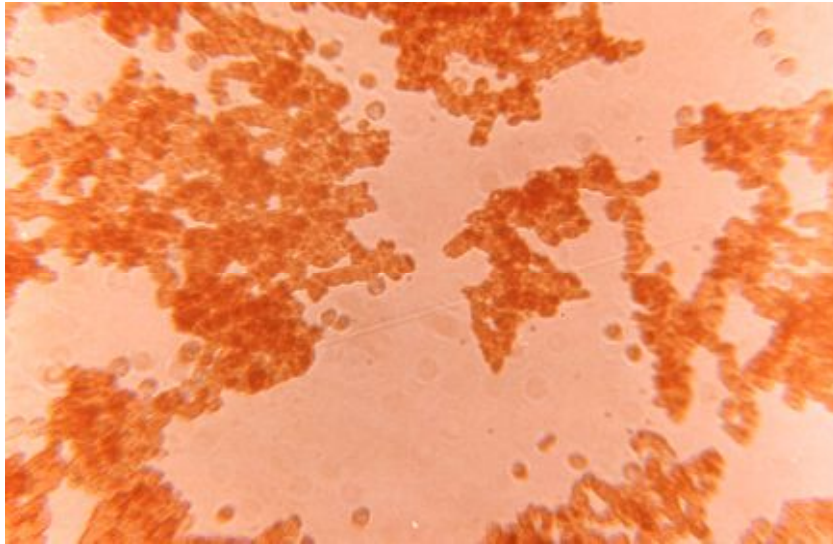


Рис. 2. Исходное состояние эритроцитов (выраженный сладж-синдром) гепаринизированной крови больного К. с токсемией (ув.  $\times 200$ ).

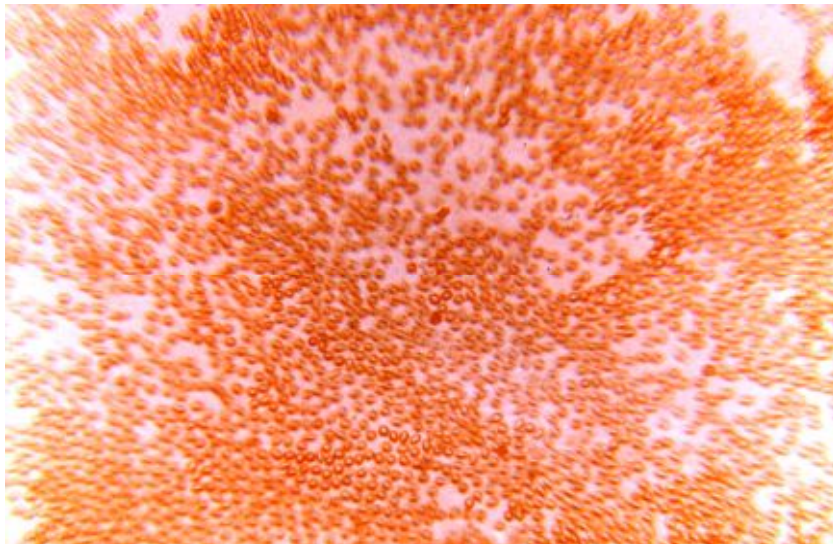


Рис. 3. Состояние эритроцитов (устранение сладж-синдрома) гепаринизированной крови больного К. с токсемией после обработки наночастицами магнетита *in vitro* (ув.  $\times 200$ )

Восстановление метаболических сдвигов гомеостаза, физико-химических свойств тканевых структур, равновесия между антирадикальными и про-радикальными продуктами характеризуют прямое влияние магнитоуправляемого сорбента на процессы свободнорадикального окисления липидов.

Данный факт предопределяет основное патогенетическое отличие предложенного метода от других видов интенсивной терапии.

Процесс коррекции равновесия между антирадикальными и про-радикальными продуктами обуславливает также активность магнитоуправляемого сорбента по отношению к патогенным микроорганизмам, и состоянию кле-

точного звена иммунитета. Вследствие чего в 2 – 3 раза повышается чувствительность патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium diphtheria*, грибы рода *Candida*) к антибиотикам (табл. 2), возникает выраженный бактериостатический эффект по отношению к представленной патогенной микрофлоре.

Таблица 2

Минимально-подавляющая концентрация антибиотиков в отношении бактерий (мкг/мл), до и после воздействия МУС-Б ( $M \pm m$ ;  $n=20$ )

Антибиотик	<i>S. aureus</i> µg/ml		<i>P. aeruginosa</i> µg/ml	
	Контроль	МУС-Б	Контроль	МУС-Б
<i>Carbenicillinum</i>	9,0 ± 0,6	3,0 ± 0,4, P < 0,001	≥100	60,0 ± 10,5, P < 0,05
<i>Gentamicinum</i>	5,0 ± 0,8	2,0 ± 0,9, P < 0,05	12,0 ± 1,2	4,0 ± 1,3, P < 0,05
<i>Riphampicinum</i>	9,0 ± 1,3	3,0 ± 0,7, P < 0,001	14,0 ± 1,4	5,0 ± 1,5, P < 0,001
<i>Ofloxacinum</i>	5,0 ± 1,4	2,0 ± 0,8, P > 0,05	5,0 ± 1,4	3,0 ± 1,1, P > 0,05

Примечание: P – достоверность различий в сравнении с контролем.

В тоже время, наночастицы МУС-Б не вызывают изменений биологических свойств нормофлоры за исключением кратковременного незначительного ингибирования ростовых качеств.

Селективный бактериостатический и антигрибковый эффекты, коррекция иммунологических расстройств (повышение фагоцитарной активности лейкоцитов и индекса завершенности фагоцитоза, устранения дисбаланса иммунорегуляторных клеток) дополняют перечень биологического действия наночастиц магнитоуправляемого сорбента.

Принцип магнитофереза позволяет наночастицам магнитоуправляемого сорбента эффективно восстанавливать показатели белковых (рис. 4) и липидных фракций крови, улучшать альбумино-глобулиновый коэффициент, величину СОЭ, уровень продуктов перекисного окисления липидов, регулировать количество гормонов, циркулирующих иммунных комплексов и лимфоцитотоксических аутоантител.

Предложенный метод использования наночастиц МУС-Б технически прост и надежен в обслуживании.

Отсутствие побочных эффектов (гемических, гемодинамических, электролитных, гормональных, белковых, липидных, иммунологических) создают реальные предпосылки для его использования в интенсивной терапии различного рода больных с клиникой синдрома эндогенной интоксикации.

Метод может применяться в тех случаях, при которых использование других методов искусственной детоксикации противопоказано (анемия, гипопроотеинемия, коагулопатия, тромбоцитопения) [8].

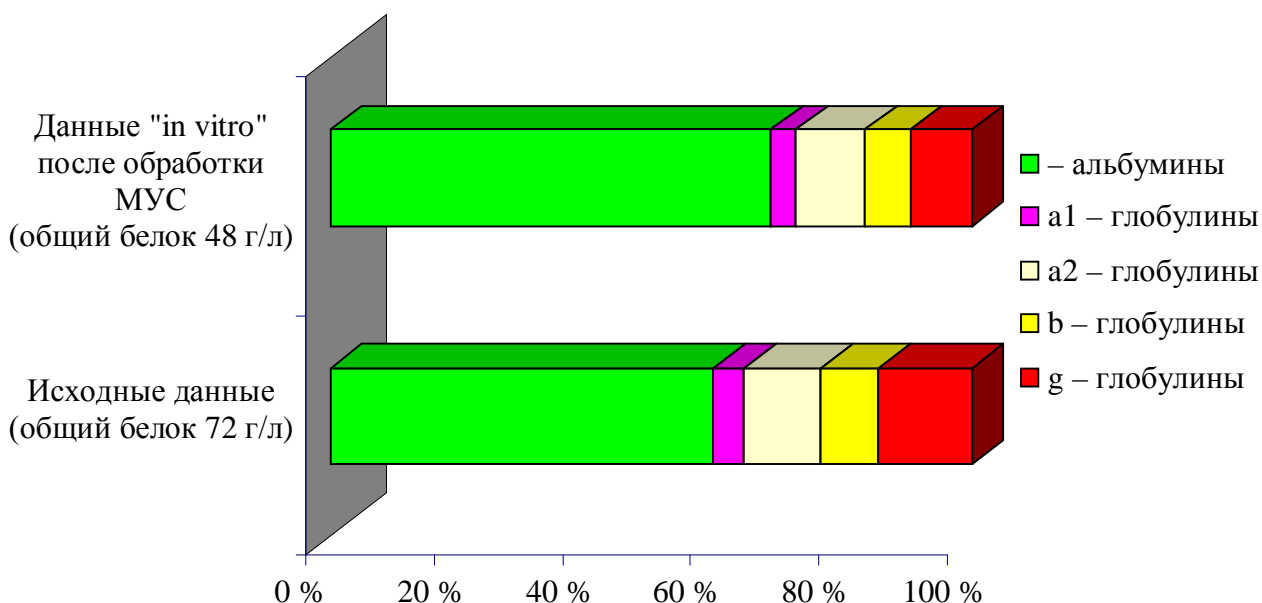


Рис. 4. Эффект селективной сорбции белковых фракций крови наночастицами магнетита (МУС-Б).

Вторым препаратом нанотехнологии является пероральная его форма – «Микромаг-Б».

Препарат зарегистрирован МЗ Украины в 1999 году, как биологически-активная добавка (регр. №5.08.07/1165 от 14.04.99г).

Основа лечебного действия препарата – влияние процесса адсорбции и постоянного магнитного поля, которое окружает коллоидную частицу магнетита, на клеточные и субклеточные структуры.

Точка приложения – поверхностные белки мембран клеток. Коллоидные частицы магнетита изменяют состав белковых молекул, тем самым влияют на транспорт веществ в клетку [9].

«Микромаг-Б» – уникальное средство неспецифической модуляции обменных процессов. Препарат вызывает повышение адаптационно-приспособительных потенциальных механизмов и возможностей органелл клеток, ускоряет репаративные процессы на уровне мембран и макромолекул.

В 2002 году автором впервые предпринята попытка систематизировать результаты исследований влияния препаратов нанотехнологии на механизмы клеточной регуляции.

Достоверно установлено, что представленные наночастицы магнетита выступают в роли модулирующего фактора метаболических процессов в лейкоцитах крови здоровых и больных людей.

Они интенсивно модулируют активность ферментного звена антиоксидантной системы в эритроцитах здоровых и больных людей.

Таким образом, уже сейчас можно говорить о том, что наметившийся положительный прогресс в динамике изучения влияния препаратов нанотехнологии на клеточный метаболизм, позволит в скором будущем найти ключ к пониманию механизмов клеточного апоптоза, причин развития старости и танатогенеза, приоткрыть тайны долголетия.

В заключении хотелось бы отметить, что несмотря на оптимистические перспективы практического применения продуктов нанотехнологии во многих странах мира еще не сформирован целостный системный подход к решениям проблем нанотехнологий.

По данным зарубежных авторов на сегодняшний день существуют ряд нанопроектов, воплощение которых в медицину, в конечном итоге, даст результат.

Пока что исследования в этой области доступны только крупным зарубежным компаниям, т.к. такие опыты нуждаются в значительном финансировании. Тем не менее, корпорации не жалеют на это денег, выделяя с каждым годом все больший бюджет на подобные исследования [10].

Бесспорно, перспективы этой области науки говорят о многом.

**Список литературы:** 1. *Phoenix C.* Safe exponential manufacturing / *C. Phoenix, E. Drexler* // *Nanotechnology*. – 2004. – № 15(8). – P. 869 – 872. – Режим доступа к журналу: <http://www.iop.org/EJ/abstract/>. 2. *Lem St.* Tajemnica chieskiego pokoju / *St. Lem*. – Krasow, 1996. – 98 p. 3. <http://www.homestead.com/nanotechind/medical.html>. 4. Патент № 30538A UA A 23L 1/304. Лечебно-профилактический продукт “Micromage-B” / *Белоусов А.Н.* (Украина); заявл. 25.05.98; опубл. 15.11.00, Бюл. № 6 – 11. 5. Патент № 24322A UA A61N2/00. Сорбент для экстракорпоральной детоксикации биологических жидкостей / *Белоусов А.Н.* (Украина); заявл. 19.06.97; опубл. 17.07.98, Бюл. № 7. 6. Патент № 14817A UA A61N2/00. Способ получения магнитной жидкости для транспорта и удержания лекарств в организме: / *Белоусов А.Н.* (Украина); заявл. 21.06.96; опубл. 18.02.97, Бюл. № 2. 7. Патент № 24183A UA A61N2/00. Способ экстракорпоральной детоксикации биологических жидкостей / *Белоусов А.Н.* (Украина); заявл. 19.06.97; опубл. 17.07.98, Бюл. № 7. 8. *Белоусов А.Н.* Экстракорпоральная гемокоррекция с использованием магнитоуправляемого сорбента в интенсивной терапии синдрома интоксикации у больных с патологией органов гепатопанкреатодуоденальной зоны: автореф. дис... докт. мед. наук: 14.01.30 / *А.Н. Белоусов*. – Днепропетровск: Днепропетровская государственная медицинская академия, 2004. – 40 с. 9. *Белоусов А.Н.* Влияние магнетита – препарата нанотехнологии на клеточный метаболизм / *А.Н. Белоусов* // *Вестник проблем биологии и медицины*. – 2003. – № 7. – С. 36 – 37. 10. <http://www.nanoathome.org/>.