

ISSN 2519-4151

ІНТЕГРАТИВНА **А**НТРОПОЛОГІЯ

Медико-філософський журнал



№ 1 (29)
2017



ІНТЕГРАТИВНА **А**НТРОПОЛОГІЯ

Медико-філософський журнал

Засновник

Одеський національний медичний університет

Головний редактор

Академік НАМН України,
лауреат Державної премії України В. М. ЗАПОРОЖАН

Науковий редактор

Доктор медичних наук професор Р. С. ВАСТЬЯНОВ

Відповідальний секретар

Кандидат медичних наук доцент С. П. ПАШОЛОК

Редакційна колегія

К. В. Аймедов, М. Л. Аряєв, Ю. І. Бажора, В. Є. Вансович,
Р. С. Вастьянов, Ю. В. Вороненко, Л. С. Годлевський,
І. В. Голубович, Т. В. Дегтяренко, І. А. Доннікова,
І. В. Єршова-Бабенко, В. Й. Кресюн, Г. Ф. Кривда,
О. О. Мардашко, І. Г. Мисик, С. П. Пашолок,
В. І. Подшивалкіна, С. В. Пустовіт, І. Й. Сейфулліна,
О. М. Стоянов, В. Б. Ханжи

Редакційна рада

Іон Абабій (Молдова)
Олена Вальдман (Росія)
Тетяна Гардашук (Україна)
Микола Головенко (Україна)
Ігор Гук (Австрія)
Ірина Добронравова (Україна)
Енні Жанг (Китай)
Микола Кисельов (Україна)
Віталій Кордюм (Україна)
Сергій Максименко (Україна)
Спірос Маркетос (Греція)
Джеймс Сміт (США)
Деніс Уїтлі (Велика Британія)
Рольф Цинкернагель (Швейцарія)
Євген Чазов (Росія)
Віктор Чупіна (Румунія)

Зміст

Contents

*Філософські проблеми
нанотехнологій*

*Philosophical Problems of
Nanotechnologies*

- I. С. Чекман
Нанонаука: історичні етапи розвитку **4**
- I. S. Chekman
Nanoscience: Historical Stages of Development
- Т. В. Гардашук
Нанотехнології та наноетика:
суперечності обґрунтування **14**
- T. V. Gardshuk
Nanotechnology and Nanoethics:
Contradictions of Justification
- С. В. Пустовіт
Гуманітарні проблеми науки і технологій:
«неможливість острова» **22**
- S. V. Pustovit
Humanitarian Issues of Science and Technology:
“Isolated Island Is Impossible”

*Наноматеріали і нанотехнології
для медицини*

*Nanomaterials and
Nanotechnologies for Medicine*

- В. Е. Орел, А. В. Романов, І. В. Орел
Магнітно-резонансна нанотераностика
злоякісних новоутворень **32**
- V. E. Orel, A. V. Romanov, I. V. Orel
Magnetic Resonance Nanotheranostics of
Malignant Tumors
- Л. О. Булига, Я. О. Бутко
Нові підходи в розробці
місцевих ранозагоювальних засобів **37**
- L. O. Bulyga, Ya. O. Butko
New Approaches to Development of
Local Wound Healing
- І. В. Гринь, Т. В. Звягінцева,
С. І. Миронченко, В. В. Гринь
Вплив мазі тіотриазоліну з наночастинками срібла
на цитокиновий баланс у вогнищі ушкодження
при експериментальному термічному опіку **41**
- I. V. Grin, T. V. Zvyagintseva,
S. I. Myronchenko, V. V. Grin
Influence of Thiotriazoline Ointment with
Silver Nanoparticles on Cytokine Balance in Focus
of Damage in Experimental Thermal Burns
- Є. П. Воронін, І. С. Чекман, А. В. Руденко,
Л. В. Носач, Л. М. Осіння
Властивості нанорозмірного кремнезему
як медичного сорбенту **44**
- Ye. P. Voronin, I. S. Chekman, A. V. Rudenko,
L. V. Nosach, L. M. Osinnya
Properties of Nanoscale Silica
as Medical Sorbent
- О. М. Важнича, Н. О. Боброва
Наночастинки оксиду заліза, стабілізовані
етилметилгідроксипіридину сукцинатом
та полівінілпіролідом, і їх вплив
на розвиток еталонних штамів мікроорганізмів **49**
- O. M. Vazhnycha, N. O. Bobrova
Iron Oxide Nanoparticles Stabilized by
Ethylmethylhydroxypyridine Succinate and
Polyvinylpyrrolidone and Their Impact on
the Etalon Strains of Microorganisms

С. А. Шнайдер, А. П. Левицький, О. Б. Ткач
Лікувальна дія нанопрепаратів срібла і золота
за умов експериментального стоматиту 52

S. A. Shnaider, A. P. Levitsky, O. B. Tkach
Curative Action of Silver and Gold Agents
under Conditions of Experimental Stomatitis

О. І. Сирма, В. М. Скобеєва,
М. Андрилука, В. О. Ульянов
Зміни міждиферонної та внутрішньодиферонної
гетероморфії тканин шкіри за умов впливу
наночастинок срібла розміром 20, 30, 70 нм 55

O. I. Syrma, V. M. Skobeeva,
M. Andriluka, V. O. Ulyanov
Changes in Inter- and Intra Dyfferon Skin Tissues
Heteromorphism under Conditions of Influence
of Silver Nanoparticles of 20, 30, 70 nm

В. Ф. Шаторна, І. С. Чекман, В. І. Гарець,
О. О. Нефьодова, В. Г. Каплуненко
Експериментальне вивчення впливу нанометалів
на ембріогенез і розвиток серця 59

V. F. Shatorna, I. S. Chekman, V. I. Harets,
O. O. Nefodova, V. G. Kaplunenko
Experimental Study of Nanometals Influence
Embryogenesis and Development and Heart

Г. С. Фесюнова, О. П. Сотнікова,
В. Л. Осташевський, Г. Б. Абрамова,
Г. М. Цибуляк
Фармакотерапевтична ефективність стандартизова-
ної ліпосомальної форми кверцетину при моделю-
ванні кератиту та кератокон'юнктивіту 63

G. S. Fesiunova, O. P. Sotnikova,
V. L. Ostashevskiy, G. B. Abramova,
G. M. Tsybuliak
Pharmacotherapeutic Efficacy of
Standardized Liposomal Form of Quercetine in
Modelling Keratitis and Keratoconjunctivitis

Т. В. Приболовець, М. П. Первак, О. Н. Нєнова,
В. М. Скобеєва, І. А. Самченко, Л. С. Годлевський
Проепілептогенний ефект наночастинок срібла на
моделі пентилентетразол-індукованого кіндлінгу 68

T. V. Prybolovets, M. P. Pervak, O. N. Nenova,
V. M. Skobeeva, I. A. Samchenko, L. S. Godlevsky
Proepileptogenic Effects of Silver Nanoparticles on
Pentylenetetrazol-Induced Kindling

Генетичні аспекти біології та медицини

Genetic Aspects of Biology and Medicine

В. П. Пішак, М. О. Ризничук
Роль мікроРНК
як біомаркерів спадкових захворювань 71

V. P. Pishak, M. O. Ryznychuk
The Role of MicroRNA as
Biomarkers of Hereditary Diseases

Короткі повідомлення

Short Messages

І. М. Трахтенберг, Н. М. Дмитруха, О. С. Лагутіна
Оцінка токсичності наночастинок металів
у модельних досліджах *in vitro* 76

I. M. Trakhtenberg, N. M. Dmytrukha, O. S. Lagutina
Toxicity Evaluation of Metal Nanoparticles in
Model Researches *in vitro*

А. М. Гольцев, Н. М. Бабенко, Ю. О. Гаєвська,
Т. Г. Дубрава, М. В. Останков,
М. О. Бондарович, О. В. Челомбітько,
Ю. В. Малюкін, В. К. Клочков, Н. С. Кавок
Вплив наночастинок $GdYVO_4:Eu^{3+}$
на функціональну активність трансформованих
і нормальних стовбурових клітин 77

A. M. Goltsev, N. M. Babenko, Yu. O. Gayevska,
T. G. Dubrava, M. V. Ostankov, M. O. Bondarovich,
O. V. Chelombit'ko, Yu. V. Malyukin,
V. K. Klochkov, N. S. Kavok
Influence of Nanoparticles $GdYVO_4:Eu^{3+}$
on Functional Activity of Transformed and
Normal Stem Cells

І. М. Андрусишина
Ендокринна дисфункція
за умов впливу наночастинок оксидів срібла
та алюмінію (експериментальне дослідження) 77

I. M. Andrusyshyna
Endocrine Dysfunction under Conditions of Influence
of Nanoparticles of Silver Oxides and Aluminium
(Experimental Study)

В. О. Ульянов, В. М. Скобеєва, М. Б. Макарова,
В. Г. Ткаченко, А. В. Тодорова
Вплив поверхневого плазмонного резонансу
наночастинок срібла на функціональну активність
нейтрофілів і лімфоцитів цільної крові 78

V. O. Ulyanov, V. M. Skobeeva, M. B. Makarova,
V. G. Tkachenko, A. V. Todorova
Influence of Surface Plasmon Resonance of Silver
Nanoparticles on Functional Activity of Neutrophils
and Lymphocytes of Whole Blood

С. Б. Білоус
Нормативне регулювання
фармацевтичної розробки лікарських засобів
на основі наноматеріалів в Україні 78

S. B. Bilous
Norm Regulation of
Pharmaceutical Development of Medicines on
the Ground of Nanomaterials in Ukraine

М. Б. Макарова, Н. І. Молчанюк, Н. А. Ульянова,
В. М. Скобеєва, Е. А. Чернеженко
**Вплив колоїдного розчину наночастинок срібла
розміром 30 нм на ультраструктурні властивості
тканин рогівки** 79

M. B. Makarova, N. I. Molchanyuk, N. A. Ulyanova,
V. M. Skobeeva, E. A. Chernenko
**Influence of Colloid Solution of
Silver Nanoparticles 30 nm on
Ultrastructure Properties of Cornea Tissues**

В. К. О. Джабер, Д. М. Король, О. В. Ганчо
**Застосування антимікробної дії
стабілізованих наночастинок срібла для обробки
стоматологічних протезних матеріалів** 79

V. K. O. Dzhaber, D. M. Korol', O. V. Gancho
**Usage of Antibacterial Action of
Stabilized Silver Nanoparticles for Treatment of
Stomatologic Prosthesis Materials**

Правила оформлення статей The Manual of Article Style
для журналу «Інтегративна антропологія» 80 **for the Journal “Integrative Anthropology”**

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету
Протокол № 8 від 16.03.2017 р.

До відома авторів!

Постановою Президії ВАК України № 1–05/2 від 27 травня 2009 р. журнал «Інтегративна антропологія» включено до переліку видань, в яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини.

Ìntegrativna antropologìa. Mediko-filosofs'kij žurnal [Text] /
founder the Odessa National Medical University. – 2001 ; Odessa :
ONMedU, 2017
2017 N 1 (29). – 130 copies
ISSN 2519-4151

© Одеський національний медичний університет, 2017

Інтегративна антропологія. Медико-філософський журнал № 1 (29) 2017. ISSN 2519-4151.	
<p>Адреса редакції: 65082, Україна, Одеса, Валіховський пров., 2</p> <p>Телефони: (067) 734-74-99 (048) 711-72-54 (048) 728-54-74</p> <p>Сайт: http://anthropology.odmu.edu.ua</p> <p>E-mail: vastyanov@odmu.edu.ua</p>	<p>Редактор випуску В. М. Попов</p> <p>Літературні редактори і коректори А. А. Гречанова, І. К. Каневський, Р. В. Мерешко, О. В. Сидоренко, О. В. Титова, К. М. Цвігун</p> <p>Художній редактор А. В. Попов</p> <p>Комп'ютерний дизайн, оригінал-макет В. М. Попов, А. В. Попов</p> <p>Поліграфічні роботи М. Р. Мерешко, Л. В. Титова</p> <p><i>На обкладинці:</i> Ян Вермеєр «Дівчина з перловою сережкою»</p>
<p>Журнал зареєстровано у Державному комітеті інформаційної політики, телебачення та радіомовлення України. Свідоцтво про реєстрацію КВ № 22314-12214ПР. Передплатний індекс 08210.</p> <p>Підписано до друку 3.05.2017. Формат 60x84/8. Папір офсетний. Обл.-вид. арк. 13,0. Тираж 130. Зам. 1984. Видано і надруковано Одеським національним медичним університетом. 65082, Одеса, Валіховський пров., 2. Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001.</p>	

УДК 615:541.182.024

І. С. Чекман, чл.-кор. НАН і НАМН України, д-р мед. наук, проф.

НАНОНАУКА: ІСТОРИЧНІ ЕТАПИ РОЗВИТКУ

Приватний вищий навчальний заклад

«Київський медичний університет УАНМ», Київ, Україна

УДК 615:541.182.024

І. С. Чекман

НАНОНАУКА: ІСТОРИЧНІ ЕТАПИ РОЗВИТКУ

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет УАНМ», Київ, Україна

Описані основні етапи історичного розвитку нанонауки та впровадження її в медицину. Незважаючи на свою перспективність, протягом багатьох років нанонаука, тобто вчення про частинки, розмір яких не перевищує 100 нм, залишалася емпіричною та не могла знайти свого практичного застосування. Лише наприкінці 80-х — на початку 90-х років ХХ ст., завдяки активному вивченню властивостей наночастинок, з'явилися та почали розвиватися такі наукові напрями, як наномедицина та нанофармакологія. Наразі фізичні властивості наночастинок можуть використовуватися з метою діагностики захворювань, у регенеративній медицині, для розробки лікувальних засобів пролонгованої, особливо селективної, дії. Сьогодні усі країни світу інвестують чималі кошти у розвиток нанотехнологій. Не є виключенням і Україна, де чимало наукових установ продовжує активно займатися вивченням впливу наночастинок на біологічні тканини за фізіологічних і патологічних умов та розробкою нових і модифікацією існуючих лікувальних засобів з використанням нанотехнологій.

Ключові слова: нанонаука, наноматеріали.

UDC 615:541.182.024

I. S. Chekman

NANOSCIENCE: HISTORICAL STAGES OF DEVELOPMENT

Kyiv Medical University of UAFM, Kyiv, Ukraine

The aim of this article is to look through the steps of historical development of nanoscience and, particularly, its implementation in medicine. Nanoscience refers to the study of particles which measure up to 100 nm. Prospective though it was, for a long time the nanoscience had only been empirical study and couldn't find its practical use. Only in the end of 80's — beginning of 90's of XX century, due to numerous research dedicated to properties of nanoparticles, such branches of science as nanomedicine and nanopharmacology appeared and developed dramatically. Nowadays the nanoparticles are widely used in medicine: in diagnostics, regeneration medicine, for development of medicines with long-termed and selective action. Nowadays, countries all around the world, including Ukraine, invest large amounts of money in nanotechnology. Numerous scientific institutions in Ukraine are working on research aimed at the nanoparticles' impact on the biological tissue under physiological and pathological conditions, developing of new and modifying of the existing medicines using nanotechnology.

Key words: nanoscience, nanostructured materials.

Історія — скарбниця наших дій, свідок минулого, приклад і наука для сучасності, засторога для майбутнього.

*Сервантес Сааведра де Мігель
(1547–1616), іспанський письменник*

За свою історію людство пережило чимало хвилюючих наукових відкриттів у всіх галузях життєдіяльності, зокрема в медицині й лікознавстві [1].

Що ж стосовно фармакоterapiї, то основними віхами її розвитку слід вважати винайдення таких лікувальних засобів, як-от:

1. Засоби для загального наркозу (оксид діазоту, ефір для наркозу, кетамін, натрію оксибутират), що дали можливість проводити безболісні

операції та зменшити кількість післяопераційних ускладнень.

2. Протимікробні засоби (антисептики, сульфаніламиди, антибіотики, фторхінолони, протитуберкульозні, протималарійні, протисифілітичні препарати), що врятували життя мільярдам людей. Проте проблема ефективного лікування бактеріальних і вірусних захворювань залишається актуальною, адже відбувся розвиток резистентних до цих препаратів штамів мікроорганізмів.

мів. Тому досі існує необхідність у нових, високо-ефективних протимікробних лікарських засобах.

3. Препарати, що впливають на серцево-судинну систему: альфа-адреноблокатори (доксазозин, празозин), бета-адреноблокатори (атенолол, бетаксоллол, бісопролол, метопролол, невіболлол, пропранолол), альфа- і бета-адреноблокатори (карведилол, лабеталлол), антагоністи кальцію (амлодипін, верапаміл, дилтіазепам, німодипін, ніфедипін, лацидипін), блокатори ангітензинперетворювального ферменту (еналаприл, капотен, лізиноприл, периндоприл, фозиноприл), блокатори рецепторів ангітензину II (лозартан, епросартан, валсартан), протиатеросклеротичні засоби (аторвастин, ловастатин, правастатин, фенофібрат та ін.). Ці медикаменти сприяли ефективнішій терапії артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, гострої та хронічної серцевої недостатності, аритмій, зменшенню частоти ускладнень при захворюваннях серця і судин та підвищенню якості життя хворих. Незважаючи на впровадження в кардіологію сучасних методів профілактики і лікування серцево-судинних захворювань, сьогодні кардіологи та їхні пацієнти потребують ефективніших лікарських засобів, які б не тільки знижували артеріальний тиск, а й нормалізували діяльність серця та стан гемодинаміки, обмін речовин у міокарді зокрема та в організмі загалом.

4. Ендокринні препарати (інсулін, метформін, тироксин), які здатні підтримувати життя та зберегти працездатність хворим на цукровий діабет, мікседему та інші ендокринні захворювання, але, на жаль, не вилікувати їх остаточно.

Прикладів, що свідчать про реальні досягнення та наразі нерозв'язані проблеми сучасної фармакології, можна навести чимало. Водночас, для лікування багатьох захворювань є необхідними розробка та впровадження нових технологій отримання оригінальних й ефективних терапевтичних засобів.

Як свідчать дослідження зарубіжних і вітчизняних вчених, на створення та практичну реалізацію нових оригінальних і високоефективних препаратів витрачається чимало часу і коштів. Тому в сучасній фармакології та фармації триває розробка нових технологій отримання медикаментів. До них належать нанонаука, нанотехнології, наномедицина та нанофармакологія [2].

Цікавою є історія походження таких грецьких префіксів як «нано» і «нанно». Як свідчать історичні факти, за 600 років до нашої ери на місці нинішнього французького міста Марселя мешкало плем'я лігурів. Столицею племені був порт Фокей, з правителем-царем на ім'я Нанн. Коли у царя підросла дочка та настав час видавати її заміж, він запросив на свято до Фокея багато гостей, і з-поміж них донька мала обрати собі майбутнього чоловіка. Гостей пригощали солодкими медовими пряниками — місцевою стравою

нанно. І досі у марсельському порту місцеві кулінари готують такі ж самі медові пряники — нанно (слово «нанно» пишеться з двома н). Про цю давню історію не згадали вчені і конструктори, які винайшли прилад, що давав змогу бачити мізерні предмети, які є невидимими для неозброєного ока. Прилад назвали мікроскопом, від грецького «мікрос» — малий [3].

У 1909 р. на семінарі товариства зоологів, що проходив у німецькому місті Кіле, університетський професор Х. Ломан запропонував називати мікроскопічні водорості «нанопланктонами». І до сьогодні зоологами видається «Журнал досліджень нанопланктону».

Уперше термін, що позначав розміри матеріалів з точністю до нанометра, був запропонований у 1974 р. японським ученим-фізиком, фахівцем у галузі матеріалознавства Норіо Танігучі. У своїй доповіді «Про концептуальні основи нанотехнологій», прочитаній на міжнародній конференції “International Conference on Precision Engineering”, Н. Танігучі запропонував називати структури розмірами від 1 до 100 нанометрів «наночастинками», а методи їх отримання — нанотехнологіями [4].

Роком впровадження результатів досліджень з нанотехнологій у науково-практичну діяльність слід вважати 1981-й, коли швейцарські вчені сконструювали тунельний мікроскоп, завдяки якому можна «доторкнутися» до атома і перенести його з однієї молекули на іншу. Перший тунельний мікроскоп фірма Digital Instruments назвала «Наноскоп-1». Згодом у Великій Британії почав видаватися новий науковий часопис — “Nanotechnology”.

Як часто буває в науці, новий напрям пов'язують з іменем ученого, чиє відкриття його започаткувало. Початок розвитку нанонауки та нанотехнологій пов'язують з діяльністю лауреата Нобелівської премії Річарда Філіпса Фейнмана (1918–1988), видатного американського фізика-теоретика ХХ ст. У 1965 р. Р. Ф. Фейнман отримав Нобелівську премію за створення вчення про квантову електродинаміку. Американського вченого Р. Ф. Фейнмана та російського вченого Л. Д. Ландау вважають найвидатнішими фізиками-універсалами [5; 6].

У чому ж універсальність Р. Ф. Фейнмана та унікальність його внеску в нанонауку та нанотехнології?

Р. Ф. Фейнман народився 11 травня 1918 р. в Манхеттені, виріс у місті Фар-Рокуей (штат Нью-Йорк). Його батько, Мелвін Фейнман, був сином Ганни і Якоба Фейнманів, які жили в Мінську і в 1895 р. емігрували до США. Дідусь Річарда по материнській лінії у 1860–1870 рр. брав участь в антиросійській діяльності, за що був заарештований і засуджений до страти, проте зумів втекти з в'язниці та перебратися до Америки. Батьки Люсіль Філіпс, матері Річарда, разом із батьком переїхали до США, коли були дітьми.

Дідусь Річарда по батьківській лінії, Генрі Філіпс, народився в Польщі, в ранньому дитинстві втратив батьків, після чого жив деякий час у сирітському притулку в Англії, звідки поїхав до Америки. Мати Річарда Люсіль народилась у 1895 р., отримала гарну освіту: закінчила інститут етики і культури (той самий, де навчався Роберт Оппенгеймер). Коли їй виповнилося 18, вона познайомилася з Мелвіном Фейнманом, батьком Річарда.

Батьки Річарда ще у дитинстві відзначили особливі здібності сина до науки, особливо до фізики, математики і техніки. У середній школі Річард мав славу учня, який з легкістю розв'язував задачі з геометрії, алгебри і фізики не тільки для своїх однокласників, а й для старшокласників, до того ж самотужки міг ремонтувати детекторні радіоприймачі. Однак Річард не був занудою-відмінником, після навчання він відвідував гурток танців, де навчився добре танцювати, чудово грав на музичних інструментах і навіть виступав на концертах (цікаво те, що психологи давно помітили, що між музикою і математикою є позитивний кореляційний зв'язок, адже ще Піфагор вважав, що музикою небесних сфер править число).

Отримавши найвищий бал за навчання у гімназії, Річард у 1935 р. вступає до Массачусетського технологічного інституту (МТІ). Спочатку першокурсник Р. Ф. Фейнман інтенсивно вивчав математику, але згодом захопився фізикою і квантовою механікою. Викладачі МТІ вважали студента Фейнмана видатною особистістю. Тому після закінчення інституту, у 1939 р., його зарахували до аспірантури з одночасним виконанням обов'язків наукового асистента кафедри, що дало змогу активніше працювати над дисертацією, а також отримувати додаткову фінансову підтримку.

Однак невдовзі дисертаційні дослідження довелося перервати, оскільки Р. Ф. Фейнмана запросили взяти участь у реалізації знаменитого Манхетенського проекту зі створення атомної бомби. Після завершення цієї роботи він захистив дисертацію і почав працювати над розв'язанням проблеми квантової електродинаміки. У 1965 р. за ці дослідження Р. Ф. Фейнман спільно з С. Томоната і Ю. Зінгером отримали Нобелівську премію з фізики. Окрім досліджень у галузі квантової електродинаміки, теорії заслабких взаємодій, математичного апарату теорії взаємоперетворень елементарних частинок (діаграми Фейнмана), квантових вихрових взаємодій у надтекучого гелію та інших теоретичних аспектів фізики, учений зацікавився роботами з молекулярної біології, що стосуються структури ДНК. Протягом 1959–1960 рр. Р. Ф. Фейнман проводив дослідження з молекулярної біології спільно з М. Дельбрюком (лауреат Нобелівської премії за 1969 р. з фізіології і медицини за відкриття механізмів реплікації та генетичної структури вірусів) і

М. Мезельсоном, а також читав лекції з біології, математики та статистики в Калтеку.

У грудні 1959 р. в Каліфорнійському технологічному університеті (Калтек) 42-річний фізик-теоретик Річард Фейнман на щорічному засіданні Американського фізичного товариства зробив доповідь-лекцію: «Внизу багато місця: запрошення увійти в нову галузь фізики» (There is plenty of room at the bottom: an invitation to enter a new field of physics); точніший переклад українською мовою: «Є надмір місця на дні — запрошую в нову царину фізики»). Ця доповідь-лекція вважається першою прямою вказівкою на нагальну необхідність розгортати наукові дослідження на рівні атомів і молекул, які пізніше японський вчений Норіо Танігучі назвав нанотехнологіями [7].

На той час фізики США знали і цінували Річарда Фейнмана та його внесок у теоретичну фізику та математику, шанували його креативний, творчий і не схильний до компромісів розум. Своєю лекцією Річард Фейнман збентежив, здивував і зацікавив слухачів, проте не настільки, щоб з 1960 р. вчені одразу б розпочали інтенсивні дослідження в галузі нанотехнологій. Світова наука замислилася і розмірковувала. У доповіді-лекції Річард Фейнман запропонував поміркувати над такими запитаннями: «А що ми отримуємо, якщо матимемо можливість довільно і по одному розміщувати атом за атомом?».

На той час це вважалося нездійсненною фантазією і не виключено, що слухачі в аудиторії Калтеку вважали Річарда Фейнмана новоявленим Жюль Верном. У ті часи ніхто не міг передбачити, що через 22 роки, у 1981-му, швейцарські вчені з Цюрихської дослідної лабораторії ІВМ Герд Біннінг і Генріх Рорер сконструюють принципово новий скануючий тунельний мікроскоп, за допомогою якого можна маніпулювати атомами.

Під час доповіді-лекції Р. Ф. Фейнман запропонував за свій рахунок видати дві премії, у розмірі по 1000 доларів кожна, за розв'язання двох завдань. Перше — сконструювати працюючий електродвигун, який можна було б втиснути в куб зі стороною 1/64 дюйма (близько 0,39 мм). Вже в листопаді 1960 р. місцевий інженер У. Мак Леллан приніс Р. Ф. Фейнману такий електродвигун. Друге завдання — розмістити 24 томів Британської енциклопедії на голівці шпильки: скорочення у 25 тис. разів від стандартного розміру букви. Цю премію у 1985 р. отримав Т. Ньюман — аспірант Стенфордського університету, котрий записав першу сторінку книги Ч. Діккенса «Повість про два міста» в тому масштабі, який рекомендував Р. Ф. Фейнман. Через десять років учені Лос-Аламоської національної лабораторії Америки розробили технологію запису книг на носіях, з яких інформацію можна читати та передавати на відстань. Те, що у 1959 р. вважалося далекою фантазією, через 35 років стало реальністю.

Хоча науковці світу не раз цитували цю доповідь-лекцію, реальні нанотехнології почали впроваджувати у багатьох країнах світу тільки наприкінці 80-х років ХХ ст.

Сприяли цьому такі кілька подій і факторів. Книга співробітника МТІ інженера Е. Дрекслера «Машини творення: настання ери нанотехнологій» побачила світ в 1986 р. у Бостоні. А у 1992-му була видана друга книга автора — «Нанотехнології. Минуле і майбутнє», в якій Е. Дрекслер розвинув ідеї та окреслив шляхи реалізації нанотехнологій у промисловості. Ці книги зацікавили вчених і виробників. Проте реального впровадження нанотехнологій у виробництво ще не відбулося [8; 9].

Сенатор з штату Теннессі Альберт Гор у 1992 р. організував у сенаті США слухання на тему: «Нові технології для стійкого розвитку». Виступали кращі американські фахівці, зокрема Е. Дрекслер. У своїй блискучій промові, в якій він цитував багатьох видатних вчених, у тому числі Р. Фейнмана, та під час відповідей на запитання Е. Дрекслера переконав сенаторів у необхідності розробки і затвердження спеціальної програми з нанотехнологій. Того ж року новий президент США Білл Клінтон зобов'язав віце-президента Альберта Гора опікуватися розвитком нових нанотехнологій. У 1994 р. А. Гор виніс на всенародне обговорення документ під назвою «Наука на службі народу». Його ідеї та пропозиції зацікавили директора наукового відомства «Національний фонд науки» (NSF), професора з Університету Райса у штаті Техас Ніла Лейна (з 1998 р. радника президента Б. Клінтона з науки), та керівника відділу проектування цієї установи Майкла Роко, а також радника президента з економічних питань. У березні 1999 р. було оголошено про створення спеціальної програми «Національна нанотехнологічна ініціатива» (NNI), яку затвердив конгрес США, виділивши на її здійснення 500 млн доларів. Щорічно бюджет NNI зростає: у 2005 р. він становив 970 млн, а в 2008 р. — вже 1,447 млрд доларів. Нині NNI об'єднує основні напрями досліджень з нанотехнологій у США. Разом з цим затверджені й інші програми з нанотехнологій.

Наприкінці 80-х — на початку 90-х років ХХ ст. починається інтенсивний розвиток нанонауки, нанотехнологій, наномедицини, нанофармакології, нанофармації та суміжних галузей. Активне вивчення властивостей наночастинок нарешті сприяє впровадженню результатів досліджень у різні галузі народного господарства [10; 11].

Р. Фейнман також стверджував, що можна отримати значно більше за умов наявності відповідної апаратури, зокрема мікроскопів. Відомо, що перший електронний мікроскоп розробили у 1931 р. М. Кноль і Е. Руска: він значно розширив можливість дослідження мікророзмірів у техніці, біології та медицині. Але такий прилад не відпо-

відав потребам дослідників, які вивчали наночастинок. Тому значним досягненням у цьому напрямі була розробка фірмою Carl Zeiss нового електронного мікроскопа "LIBRA 200FE", який давав змогу досліджувати частинки розміром менше 0,14 нм. У 2005 р. фірма Carl Zeiss повідомила про створення трансмісійного електронного мікроскопа (УНРТЕМ) з ультрависокою роздільною здатністю. Прилад може аналізувати субанстремні роздільності величиною 0,08 нм і навіть 0,07 нм.

«На жаль, сучасні мікроскопи не мають таких можливостей. Сконструйте мікроскоп у 100 разів досконалішим і багато проблем у біології виглядатимуть значно простішими» зауважував у знаменитій лекції Р. Фейнман [7]. Це був перший поштовх, який виявився надзвичайно потужним. На початку 80-х років ХХ ст. скануюча зондова мікроскопія досягла атомного рівня, що дало змогу маніпулювати не тільки окремими атомами, а й збирати конструкції шляхом додавання атома за атомом. Наприкінці ХХ ст. був сконструйований електронний мікроскоп, завдяки якому можна було побачити окремі атоми. Як відмічено раніше, прилади для досліджень наночастинок розробили в швейцарських лабораторіях ІВМ: у 1982 р. створений растровий тунельний мікроскоп, а в 1986 р. — атомно-силовий мікроскоп. Це сприяло прискоренню досліджень у галузі нанонауки і реалізації на практиці передбачення Річарда Фейнмана.

Коли у 1959 р. англійський біофізик і генетик Френсіс Крік, американський біохімік Джейн Уотсон і англійський біофізик Моріс Уїлкінс ще тільки розпочинали дослідження зі встановлення структури ДНК, Р. Ф. Фейнман уже передбачив можливість такого відкриття. Через три роки, у 1962-му, Ф. Кріку, Д. Уотсону і М. Уїлкінсу присудили Нобелівську премію в галузі фізіології і медицини «За відкриття молекулярної структури нуклеїнових кислот та їх значення в передачі інформації у живій матерії» (відомій у науковій літературі як «подвійна спіраль») [12; 13].

Доповідь-лекція Р. Ф. Фейнмана сприяла розгортанню інтенсивних досліджень з молекулярної біології, біотехнологій, квантової хімії, генетики. Нобелівські премії отримують: у 1964 р. англійський учений Д. К. Ходжкін — «За визначення за допомогою рентгенівських променів структури біологічно активних речовин», у 1972 р. американський учений К. Б. Анфінсен — «За роботи з дослідження рибонуклеази, особливо зв'язку між амінокислотною послідовністю і біологічно активною конформацією», у 1980 р. американський учений П. Берг — «За фундаментальні роботи з біохімії нуклеїнових кислот, особливо рекомбінантної ДНК», у 1989 р. канадський учений С. Олтмен і американський Т. Р. Чек — «За відкриття каталітичних властивостей РНК», у 1993 р. канадський вчений М. Сміт — «За фундамен-

тальні дослідження зі спрямованого мутагенезу, що ґрунтується на олігонуклеотидах та його вплив на розвиток вивчення про білок» та ін.

Дослідження з нанонауки і нанотехнологій можна поділити на емпіричні та наукові. Продукти нанотехнологій — на природні та синтетичні. Молекули, подібні до вуглецевих наночастинок (наприклад фулерени), є у живій природі. Фулереноподібну структуру мають деякі віруси (герпес, поліомієліт, імунodefіцит та ін.), морські одноклітинні мікроорганізми — радіолярії. Це унікальні планктонні морські організми розміром від 40 мкм до 1 мм, що будують свій скелет із солей нанокремнію. Органічні речовини радіолярій нагадують структуру фулерену. Фулеренову структуру мають і бактеріофаги (з грец. *bacteria* — палочка; *phagos* — пожирає бактерій). Відкривач бактеріофагів Ф. Д'Ерелль, характеризує їхню властивість знищувати мікроорганізми, згадував відоме прислів'я: «Ворог твого ворога — твій друг». Приклади емпіричного періоду застосування нанотехнологій за часів, коли людство про це навіть не здогадувалося, — отримання кольорового скла, глиняних та керамічних виробів у Стародавній Греції, Римі, Єгипті, Київській Русі. Синтетичними наноматеріалами є: дендримери, фулерени, нанометали, наностержні, нанотрубки, нанодротинки, нанопорошки, нанокільця, наноскорини, нановолокна, нанопояси, нанокapsули та ін. [14–17].

Інтенсифікація фундаментальних досліджень, розробка і впровадження нанотехнологій у практичну діяльність людини сприяли появі вже згаданого часопису “Nanotechnology”, а також нових журналів — “Journal Nanoscience Nanotechnology”, “National Nanotechnology”, “Nano Letters”, “Nanomedicine”, “Small”, “Lab Chip”. “Langmuir”, “IEE Proceedings Nanobiotechnology”, “Journal Biomed. Nanotechnology”, “Nano Today”, “ACS Nano”, “Nano Research”, “Nanoscale” та інших видань.

Для ефективного використання результатів нанотехнологій майже в усіх країнах світу створюють спеціальні лабораторії, центри, інститути, комітети та інші установи (як державні, так і приватні). У США в 2000 р. засновано науковий центр «Національна нанотехнологічна ініціатива», де зосереджено основні дослідження з цього напрямку. Стрімко прогресує нанонаука в Японії, де фірми розвивають і вдосконалюють методики у галузі мікроскопії.

У Європейському союзі також приділяють чільну увагу розвитку нанотехнологій. У 2004 р. провідні європейські компанії, зокрема IBM, “Nokia”, FVD, “Ericsson”, ASML, “Nano-Life” та інші, ухвалили рішення про щорічне інвестування не менше ніж 6 млрд доларів США на розробки нанотехнологій. Нідерландський холдинг — лідер у галузі імерсійної літографії — та компанія IBM спільно вклали 400 млн доларів у створен-

ня науково-дослідного центру у місті Олбані (штат Нью-Йорк) для проведення досліджень з нанотехнологій. У консорціумі “Nano-Life”, який заснований у 2004 р., беруть участь учені й організації з Австрії, Данії, Німеччини, Греції, Ізраїлю, Голландії, Франції, Швеції та інших країн, а також промислові компанії, регіональні наукові центри, наукові лабораторії. Нині майже 4 тис. компаній здійснюють науково-прикладні дослідження з нанотехнологій, виробляють нанопродукти органічного й неорганічного походження.

Також чимало світових компаній щедро інвестують у нанотехнологічні проекти. Наприклад, компанія “Dow Chemical”, із щорічним обсягом продажу продукції близько 33 млрд доларів США і клієнтами у 180 країнах світу, об'єднала свої зусилля з компанією “Starpharma” (Мельбурн, Австралія) і компанією “Dendritic NanoTechnologies, Inc” (DNT) для розробки нанопродуктів за допомогою наномасштабних полімерів. Компанія DNT отримала більше 30 патентів на дендримери й продала ліцензії на понад 200 типів цих структур іншим фармацевтичним, діагностичним і біотехнологічним компаніям. Компанія DNT розробляє продукти для роботи з білками й антитілами, створення протизапальних лікарських засобів, цільового надходження препаратів до осередку патологічного процесу, нанодіагностики різних захворювань. У 2004 р. створено Європейську дорадчу раду в галузі наноелектроніки (European Nano-Electronics Initiative Advisory Council).

У Російській Федерації діє «Комітет з нанотехнологій» при президенті країни, затверджена державна програма «Стратегія розвитку наноіндустрії». Головною організацією з її реалізації визначено Російський науковий центр «Курчатовський інститут». На розвиток цих досліджень виділяються значні кошти, створюються творчі колективи, інститути, лабораторії, центри, фірми.

В Україні також проводять наукові розробки у галузі нанонауки та нанотехнологій. У Національній академії наук України, у межах спеціальної програми «Наноструктурні системи, наноматеріали, нанотехнології», тривають дослідження з фізики металів і сплавів, хімії поверхні, порошкових технологій, мікроелектроніки, колоїдних нанорозчинів, сорбентів, лікарських засобів тощо. Міністерством освіти і науки України спільно з Міністерством промислової політики затверджено Українсько-російську міжвідомчу науково-технічну програму «Нанофізика і наноелектроніка». Застосування наноматеріалів у клінічній практиці вивчають в інститутах Академії медичних наук України, національних та медичних університетах країни.

Останнім часом інститути НАН України та НАМН України активізували вивчення фізичних, фізико-хімічних, біохімічних основ нанонауки. [18–23]. Так, в Інституті металофізики іме-

ні Г. В. Курдюмова (директор — академік НАН України А. П. Шпак) розроблені методи одержання нанорозмірних дисперсних систем за допомогою електровибуху провідників та електричного пробою рідких середовищ. Ця методика дає змогу отримувати нанопорошки металів, а також вуглецеві наноматеріали: наноалмази, нанотрубки та фулерени. Встановлена висока сорбційна активність нанодисперсного апатиту кальцію, який може застосовуватися як трансплантат при переломах кісток. Виявлено ранні стадії кристалізації в аморфних стрічках. Однією зі структурних складових сплавів системи Fe-Si-B у рідкому та аморфному станах є кристалічні кластери розміром 3–4 нм. На базі цього академічного інституту проводяться міжнародні конференції з нанотехнологій, на яких узагальнюють результати досліджень з нанонауки, отримані в усіх країнах світу.

В інституті фізики НАН України (директор — чл.-кор. НАН України І. О. Солошенко) розроблено метод створення штучних наноструктур за допомогою стимульованих електричним полем поверхневих хімічних реакцій на інтерфейсі рідина-грань (III) золота (академік НАН України А. Г. Наумовець і проф. О. А. Марченко), що має важливе значення для виявлення високої активності нанорозмірних частинок цього металу. У процесі дослідження міжчастинкової взаємодії орієнтованих анізотропних феромагнітних наночастинок встановлено виникнення коерцитивного поля з формуванням «супермагнітного» стану з корельованим напрямком магнітних моментів (чл.-кор. НАН України С. М. Рябченко і співавт.).

В Інституті фізики напівпровідників ім. В. Є. Лашкарьова НАН України була з'ясована екситонна природа переходів у гетероструктурах із квантовими точками InAs-InP та ідентифіковані екситони, що формуються за участі важких і легких діркових станів (академік НАН України М. П. Лисиця і співавт.). За допомогою розробленої технології формування люмінесціюючих Si-нанокластерів встановлено значне збільшення концентрації випромінюючих центрів при відпаді в атмосфері H_2 або O_2 , що дозволяє приблизно на порядок збільшити інтенсивність свічення (чл.-кор. НАН України В. Г. Литовченко і співавт.). За допомогою поляризаційної модуляції випромінювання встановлені особливості поверхневого плазмового резонансу в нанорозмірних плівках золота, нанесених на поверхню призми повного внутрішнього відбиття (Б. К. Сердега і співавт.).

Українські вчені відомі своїми дослідженнями з вивчення властивостей наноструктур кремнію. Отримано цікаві дані про можливість керування характеристиками саморганізованих Si-Ge наноструктур шляхом зміни традиційного ненапруженого кремнієвого буферного шару (чл.-кор. НАН

України М. Я. Валах і співавт.). Це зумовлює зміну розміру, форми, поверхневої щільності та компонентного складу сформованих наночастинок.

У Донецькому фізико-технічному інституті імені О. О. Галкіна НАН України (чл.-кор. НАН України В. М. Варюхін) встановлені якісні зміни властивостей кобальтиту лантану при переході до нанорозмірних частинок. Це дає підстави стверджувати, що магнітний стан кобальтиту лантану визначають розміри його елементарної поверхні.

В Інституті магнетизму НАН і МОН України (директор — академік НАН України В. Г. Бар'яхтар) встановлено, що зміни амплітуд осциляцій викликає також зміни осциляцій гігантського магнетоопору в металевих магнітних наноструктурах. Такий ефект спостерігається в дво- і тришарових плівках ФМ/РЗМ при зміні в них товщини немагнітних металевих прошарків (чл.-кор. НАН України А. М. Погорілий, В. Ф. Лось).

У науково-технічному комплексі «Інститут монокристалів» (директор — академік НАН України В. П. Семиноженко) розроблено наноматеріали, які можна застосовувати в медичній практиці та фармації.

Результати досліджень українських учених дедалі активніше реалізуються на практиці. Так, Інститут хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України (директор — чл.-кор. НАН України М. Т. Картель) спільно з вітчизняними науково-медичними закладами вперше у світі розробив, дослідив і впровадив у медичну практику новий препарат сорбційно-детоксикаційної дії на основі нанокремнезему — Силікс [21]. На кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця розроблено нову лікарську форму — суспензію нанодисперсного кремнезему. Вона мінімізує токсичність і негативний вплив на функцію печінки таких сполук, як натрію фторид та натрію нітрит, а також протитуберкульозних препаратів — ізоніазиду, піразинаміду, етамбутолу, що різняться механізмом негативного впливу на організм і хімічною структурою. За фармакологічною активністю суспензія нанодисперсного кремнезему перевищує препарати звичайного кремнезему [24].

В Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького (директор — академік НАН України В. Ф. Чехун) спільно з Інститутом електрозварювання імені Є. О. Патона розробляють нові варіанти колоїдних систем з магнітними наночастинами Fe_3O_4 з метою створення протипухлинних препаратів [25]. Науковці Інституту епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України (директор — проф. В. Ф. Марієвський) спільно з дослідниками лабораторії електронно-променевої технології неорганічних матеріалів

для медицини Інституту електрозварювання імені Є. О. Патона (директор — акад. Б. Є. Патон) і Національного медичного університету імені О. О. Богомольця встановили, що наночастинки срібла та міді виявляють більш виражену протимікробну дію щодо *Staphylococcus aureus*, ніж звичайні препарати цих металів.

Майже півстоліття тривають дослідження з нанотехнологій в Інституті загальної та неорганічної хімії імені В. І. Вернадського НАН України (директор — академік НАН України С. В. Волков). Тут винайшли технологію синтезу дрібнодисперсних систем з сажі (згодом її назвали нанотрубками) і методику розчинення металів у полімерному середовищі, яку застосовують у магнітному записі інформації та для одержання наночастинок.

Тривають дослідження з нанотехнологій в інших Інститутах НАН України: фізичної хімії імені Л. В. Писаржевського (директор — академік НАН України В. Д. Походенко), фізико-технічному інституті низьких температур імені Б. І. Веркіна (директор — чл.-кор. НАН України С. Л. Гнатченко), проблем матеріалознавства імені І. М. Францевича (директор — академік НАН України В. В. Скороход), біохімії імені О. В. Палладіна (директор — академік НАН України С. В. Комісаренко), фізико-хімічному інституті імені О. В. Богатського (директор — академік НАН України С. А. Андронаті).

Такі дослідження продовжуються вченими НАН України та НАМН України [23]. В Інституті фізики НАН України встановлено, що формування наночастинки берилію при адсорбції кисню на поверхні грану молібдену з берилієвим покриттям, товщина якого більше одного моношару, синтез BeO відбувається вже за умов кімнатної температури. Отримані результати досліджень матеріалів важливі для конструювання першої стінки термоядерної реакції (академік НАН України А. Г. Наумовець, О. Г. Федорус, О. О. Мітрянєв, В. В. Петрова). У цьому інституті чл.-кор. НАН України П. М. Томчуком побудована теорія залежності декременту згасання дипольних плазмових резонансів від форми металічних наночастинок, розміри яких менше за довжину вільного пробігу електрона. Декремент визначає локальні електричні поля, які можна збудити біля поверхні металічних наночастинок. Наявність цих полів можна широко застосовувати у різних методах діагностики, наприклад, у біології з метою використання малих концентрацій біологічно активних макромолекул.

В Інституті фізичної хімії імені Л. В. Писаржевського НАН України вперше показано, що процеси електрохімічної активації фреонів С-2 на наноструктурованих електродах $\text{Cu}/\text{Cu}_2\text{O}$ характеризуються значно вищими струмами і зміщенням потенціалів пікових струмів у менш негативну область, а електрохімічне відновлення фреонів

С-2 на таких електродах у присутності діоксину вуглецю призводить до ефективного одностадійного утворення важливих фторвмісних пропіонових кислот у звичайних умовах. Отримані результати мають значення для застосування в хімічній промисловості (академік НАН України В. Г. Кошечко). У цьому інституті одержані важливі гібридні наноконpozити зі структурою ядро-оболонка на основі LiFePO_4 та поліаніліну, які можна широко використовувати як катод у промислових літієвих акумуляторах, що мають значно кращі електрохімічні характеристики. Дослідники встановили, що наявність шару поліаніліну на поверхні LiFePO_4 не тільки сприяє підвищенню електропровідності наноконpozитного матеріалу, але й полегшує інтеркаляцію іонів літію в структуру LiFePO_4 при заряді-розряді (академік НАН України В. Д. Походенко, академік НАН України В. Г. Кошечко).

В Інституті хімії поверхні імені О. О. Чуйка розроблено оригінальну технологію синтезу комбінованих сорбентів на базі лігноцелюлозної матриці та введення нанокластерів фероціанідів d — металів, які мають селективну дію при поглинанні радіоцезію зі складних рідинних середовищ. Отримані сорбенти є біосумісними із живими організмами і зберігають високу сорбційну активність щодо різних екзотоксинів органічного та неорганічного походження (академік НАН України М. Т. Картель). У цьому інституті розроблені методи одержання препаратів біомедичного призначення на основі нанорозмірних частинок золота, срібла, міді та конpozитів їх біметалів, імпрегнованих у дисперсні носії та тканини, з вираженими бактерицидними протигрибковими та протипухлинними властивостями, які застосовують як альтернативу антибіотикам (Г. М. Єременко, І. С. Петрик).

Вперше, використовуючи квантово-хімічні методи, в Інституті сорбції та проблем ендоекології НАН України обґрунтовано моделювання вуглецевих наноматеріалів графеновими кластерами з відкритими електронними оболонками. Отримані результати дали можливість впливу на процеси формування вуглецевих наноконpozитів, зокрема активованого вугілля (академік НАН України В. В. Стрелко).

Академіком НАН України В. Г. Білоусом в Інституті загальної та неорганічної хімії імені В. І. Вернадського були проведені дослідження з вивчення механізмів втрати енергії в системах на основі суперпарамагнітних наночастинок (Fe_3O_4 , CoFe_2O_4 , $(\text{La},\text{Sr})\text{MnO}_3$) під впливом зовнішнього зміненого магнітного поля. Це дозволило оптимізувати умови одержання стабільних нетоксичних магнітних дисперсних наночастинок, що застосовують у медичній практиці як локальні індуктори гіперемії злоякісних пухлин.

В Інституті біоколоїдної хімії імені Ф. Д. Овчаренка НАН України розроблений оригіналь-

ний гетерокоагуляційний механізм взаємодії вуглецевих наночастинок і нанопластинок лапоніту у водних суспензіях, визначені умови стійкості суспензій. На основі суміші нанотрубок і нанопластинок виготовлено гібридний адсорбент та визначені його адсорбційні властивості (проф. М. І. Лебовко). У цьому ж інституті (З. Р. Ульберг і Т. Г. Грузіна) розроблені науково-практичні рекомендації для застосування наночастинок металів у виробництві мультикомпонентних вакцин з метою специфічної профілактики особливо небезпечних аеробних й анаеробних інфекцій тварин.

В інституті органічної хімії НАН України спільно з Інститутом біохімії імені О. В. Палладіна НАН України (академік НАН України С. О. Костерин) та кафедрою медичної хімії Харківського національного медичного університету (Г. О. Сирова), а також іншими науковими колективами проводяться фундаментальні дослідження з вивчення різноманітних властивостей. Член-кореспондент НАН України В. І. Кальченко і С. Г. Харченко отримали нові оригінальні типи нанорозмірних функціональних матеріалів на основі макроциклічних чашоподібних сполук — тіакаліксаренів з активними природними замісниками.

Член-кореспондент НАН України В. В. Шевченко і співавт. в Інституті хімії високомолекулярних сполук НАН України розробили метод отримання наночастинок поліедральних олігосилсесквіоксанів з ненасиченими, гідроксильними або кислотними групами. Здатність даних олігомерів до підвищення термічної й хімічної стійкості полімерних нанокompatитних матеріалів відкриває перспективність їх ефективного використання як модифікуючих добавок для створення термічних електроізоляційних матеріалів.

В Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України розроблено нові нанокompatити вуглецевих нанотрубок з поліпіролом із різними сполуками, що можуть бути використані як сенсорні матеріали для електромагнітного й антистатичного захисту (О. А. Пул, П. О. Огурцов, Ю. В. Носков).

В Інституті електрозварювання НАН України імені О. Є. Патона (директор — академік НАН України Б. Є. Патон) розроблена оригінальна нанотехнологія отримання наночастинок (академік НАН України Б. О. Мовчан) [26].

Завдяки дослідженням, проведеним спільно з науковцями лабораторії Електронно-променевої технології неорганічних матеріалів для медицини (завідувач — академік НАН України Б. О. Мовчан) Інституту електрозварювання імені О. Є. Патона НАН України (директор — академік НАН України Б. Є. Патон), Інституту епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України (директор — проф. В. І. Задорожна, завідувачі лабораторії вірусології проф. С. Л. Рибалко та протимікробних препаратів проф.

В. Ф. Марієвський), Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (ректор — академік НАМН України Ю. В. Вороненко, завідувачка кафедри фармацевтичної технології і біофармації — проф. Л. Л. Давтян), кафедри фармакології (завідувач — чл.-кор. НАН України І. С. Чекман) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця вперше в світі були вивчені властивості наноміді та наносрібла, а також їх композитів, що мають проти-вірусну активність.

Модифіковані полівінілпіролідом наночастинок міді та композити міді у поєднанні зі сріблом ефективно пригнічують репродукцію вірусів грипу, герпесу та сурогатного вірусу гепатиту С — вірусу бичачої вірусної діареї *in vitro* та *in vivo*. Найбільшу ефективність модифіковані полівінілпіролідом наночастинок міді та композити міді зі сріблом проявили в рамках експериментальної моделі грипозної інфекції *in vitro* та *in vivo*. Механізм дії модифікованих наночастинок міді та композитів міді зі сріблом полягає у блокуванні синтезу РНК вірусів. Такі показники антивірусної дії як цитотоксичність (CC_{50}), ефективна доза (ED_{50}) та індекс селективності (IS) були однаковими для всіх експериментальних вірусних інфекцій (грипу, герпесу та сурогатного вірусу гепатиту С (ВБВД)), що говорить про їх ефективність на цих моделях вірусів та однаковий механізм антивірусної дії.

Також було розроблено лабораторну технологію отримання лікарських форм нанометалів для зовнішнього (мазь, гель), перорального (таблетки, капсули, сироп), внутрішньовенного (розчини для ін'єкцій) застосування. У світі поки що немає нанопрепаратів для парентерального застосування.

Розробки у сфері військових нанотехнологій є перспективними для медицини та фармакології. Наночастинок вже почали знаходити застосування як новітні лікарських засоби. Українськими ученими (академік НАН України О. О. Чуйко, проф. В. О. Пентюк) вперше у світі був розроблений препарат нанодисперсного кремнезему — силікс, який застосовується як сорбент для лікування отруєнь. Розроблена нова оригінальна технологія отримання композиту нанодисперсного кремнезему з наносріблом, який проявляє виражену сорбційну активність, а також протимікробну дію (Інститут хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України, завідувач лабораторії — проф. Є. П. Воронін). Такий композит можна застосовувати при отруєннях, причиною яких є інфекційний чинник, а також очищати воду від токсичних речовин і мікроорганізмів у польових умовах. В Інституті медицини праці НАМН України, Інституті біоколоїдної хімії імені Ф. Д. Овчаренка НАН України, Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця розроблені та затверджені на засіданні Науково-експертної

ради Державного експертного центру МОЗ України від 26.09.2013 р. методичні рекомендації «Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів».

За результатами, що були отримані вченими України, встановлено, що наночастинки міді, срібла та заліза у певних дозах не проявляють мутагенної й цитотоксичної дії; наномідь і нанозалізо класифікуються як нетоксичні, наносрібло — помірно токсичні речовини. Наночастинки міді, срібла виявляють виражену протимікробну, протівірусну дію, в тому числі й до антибіотикорезистентних штамів. Ці надзвичайно важливі властивості досліджуваних наночастинок срібла, міді можна буде застосовувати для лікування ран у хворих та поранених.

Наномідь, наносрібло можуть застосовувати для лікування інфекційних хвороб, викликаних стафілококами, стрептококами, пневмококами, синьогнійною паличкою, патогенними грибами, вірусами грипу, герпесу, гепатиту, мікобактеріями туберкульозу, в тому числі мікроорганізмами, що є стійкими до дії різних хіміотерапевтичних препаратів, зокрема антибіотикорезистентними штамми. Нанозалізо проявляє виражений протіанемічний ефект при залізодефіцитних анеміях різного генезу.

Наномідь, наносрібло, нанозалізо, враховуючи їх безпечність та високу клінічну ефективність, доцільно застосовувати у бійців АТО, які отримали травми або захворіли на інфекційні хвороби, анемію, при отруєннях.

Впровадження результатів цих досліджень у медичну практику, в тому числі у військову медицину, сприятиме значному покращанню лікування хворих на інфекційні, в тому числі вірусні, захворювання, анемії, гнійні рани. Застосування наночастинок заліза сприятиме значному підвищенню ефективності лікування гіпохромних анемій різного генезу, а при поєднаному застосуванні з іншими засобами базисної терапії — станів після крововтрати.

Співробітниками Інституту електрозварювання імені Є. О. Патона НАН України (директор — акад. Б. Є. Патон), Інституту хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України (директор — акад. М. Т. Картель), Інституту біологічної хімії імені Ф. Д. Овчаренка НАН України (директор — проф. З. Р. Ульберг) отримані нанометали міді, срібла, заліза, кремнезему, які можна запровадити у виробництві для створення нових високо-ефективних препаратів для лікування отруєнь, ран, інфекційних та вірусних захворювань.

Українськими ученими були проведені фундаментальні та прикладні дослідження технологічних, лікувальних і токсикологічних властивостей нанометалів — міді, срібла, заліза, кремнезему.

Зазначені установи, а також науковці лабораторії Електронно-променевої технології неорганічних матеріалів для медицини (завідувач — акад. Б. О. Мовчан) Інституту електрозварюван-

ня імені Є. О. Патона НАН України (директор — акад. Б. Є. Патон), Інституту хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України (директор — акад. М. Т. Картель, професори Г. М. Єременко, Є. П. Воронін), Інституту біологічної хімії імені Ф. Д. Овчаренка НАН України (директор — проф. З. Р. Ульберг, канд. біол. наук Т. Г. Грузіна), Інституту медицини праці НАМН України (директор — акад. Ю. І. Кундієв, акад. І. М. Трахтенберг), Інституту урології НАМН України (директор — чл.-кор. НАМН України С. О. Возіанов, завідувачка лабораторії мікробіології — проф. А. В. Руденко), Інституту епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України (директор — проф. В. І. Задорожна, завідувачі лабораторії вірусології проф. С. Л. Рибалко та протимікробних препаратів проф. В. Ф. Марієвський), Інституту фармакології і токсикології НАМН України (директор — чл.-кор. НАМН України Т. А. Бухтіарова), Інституту гігієни та медичної екології імені О. М. Марзєєва НАМН України (директор — академік НАМН України А. М. Сердюк, проф. В. М. Бабій), кафедри фармакології (завідувач — чл.-кор. НАН та НАМН України І. С. Чекман), а також кафедри технології ліків (доц. Ж. М. Полова) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (ректор — академік НАМН України Ю. В. Вороненко, завідувачка кафедри технології ліків і біофармації фармацевтичної технології і біофармації проф. Л. Л. Давтян), Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (ректор — чл.-кор. НАМН України Б. С. Зіменьковський, завідувачка кафедри технології ліків і біофармації — доц. С. Б. Білоус), Одеського національного медичного університету (чл.-кор. НАМН України В. Й. Кресюн, проф. В. О. Ульянов), Дніпропетровської державної медичної академії (ректор — академік НАМН України Г. В. Дзяк, завідувачка кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки проф. В. Ф. Шаторна, проф. О. О. Савенкова), Київського національного університету імені Тараса Шевченка (завідувач кафедри фізики функціональних матеріалів — чл.-кор. НАН України М. П. Куліш, доц. О. П. Дмитренко), Національного фармацевтичного університету (ректор — академік НАН України В. П. Черних, професори І. А. Зупанець, С. Ю. Штриголь) мають досвід вивчення і розробок нанотехнологій та впровадження їх у медичну практику.

Останнім часом у світі велику увагу приділяють вивченню корпускулярних та хвильових властивостей наноматеріалів. Зі зменшенням розмірів наноструктур більшого значення набувають хвильові ефекти наноматеріалів. Автор вважає, що переважання хвильових властивостей у наноматеріалах над корпускулярними речовинами

зумовлює значну зміну їх фізико-хімічних властивостей та підвищення фізичної, механічної, біологічної, фармакологічної і токсикологічної активності. Не усі зазначені у статті положення експериментально підтверджені, деякі потребують додаткових досліджень фахівців різних спеціальностей. Міждисциплінарні дослідження сприятимуть встановленню особливих властивостей наноматеріалів.

Запропонована оглядова стаття не претендує на повноту висвітлення історії проблем нанонауки. Автор з вдячністю прийме і врахує усі зауваження читачів щодо удосконалення статті новими даними, що стосуються нанонауки.

Завершу статтю словами англійського вченого-гуманіста Ф. Бекона (1561–1626): «Природу можна підкорити тільки її власними знаряддями. Але найкращий спосіб підкорити природу — підкоритися їй».

ЛІТЕРАТУРА

1. Чекман І. С. Історія лікознавства / Чекман І. С. – К. : Задруга, 2014. – 256 с.
2. Uskoković V. I. Entering the era of nanoscience: time to be so small / V. I. Uskoković // J. Biomed. Nanotechnol. – 2013. – N 9. – С. 1441–1470.
3. Жоаким К. Нанонауки. Невидимая революция / К. Жоаким, Л. Плевр. – М. : КоЛибри, 2009. – 240 с.
4. Taniguchi N. On the basic Concept of “Nanotechnology” // Presented Proc. ICPE. – 1974.
5. Грибин Д. Ричард Нейман: жизнь в науке / Д. Грибин, М. Грибин. – М. ; Ижевск : Ин-т компьютерных исследований, 2002. – 288 с.
6. Фейнман Р. Ф. Фейнмановские лекции по физике. Излучение. Волны. Кванты / Р. Ф. Фейнман, Р. Б. Лейтон, М. Сэндс ; под ред. Я. А. Смородинского. – 4-е изд., испр. – М. : Едиториал УРСС, 2004. – 152 с.
7. Фейнман Р. Внизу полным-полно места: приглашение в новый мир физики / Р. Фейнман // Российский химический журнал. – 2002. – Т. XLVI, № 5. – С. 406–409.
8. Drexler K. E. Engines of creation: The coming era of nanotechnology. Anchor / К. Е. Drexler. – 1987. – 320 p.
9. Drexler K. E. Nanotechnology: the past and the future / К. Е. Drexler // Science. – 1992. – Vol. 255, N 5042. – P. 268–269.
10. Нанотехнологии и перспективы их использования в медицине и биотехнологии / В. М. Лахтин, С. С. Афанасьев, М. В. Лахтин [и др.] // Вестник РАМН. – 2008. – № 4. – С. 50–55.
11. Нанофармакологія: стан та перспективи наукових досліджень / І. С. Чекман, О. В. Ніцак // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – № 11. – С. 7–10.
12. Чекман І. С. Родина Нобелів / І. С. Чекман. – К. : НПВ «Задруга», 2007. – 152 с.
13. Довгий С. О. Лауреати Нобелівської премії 1901–2001 : енциклопедичний довідник / С. О. Довгий, В. М. Литвин, В. Б. Солоіденко. – К. : Укр. видавничий центр, 2001. – 768 с.
14. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance / С. Medina, M. J. Santos-Martinez, A. Radomski [et al.] // Br. J. Pharm. – 2007. – Vol. 150, N 5. – P. 552–558.
15. Суздаев И. П. Нанотехнология: физико-химия нанокластеров, наноструктур и наноматериалов / И. П. Суздаев. – М. : КомКнига, 2006. – 592 с.
16. Пул Ч. Нанотехнологии / Ч. Пул, Ф. Оуенс. – 2-е изд., доп. – М. : Техносфера, 2006. – 336 с.
17. Гусев А. И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии / А. И. Гусев. – 2-е изд., испр. – М. : ФИЗМАТЛИТ, 2007. – 416 с.
18. Горбик П. П. Физико-химические и медико-биологические аспекты создания полифункциональных нанокомпозиций и нанороботов / П. П. Горбик, В. Ф. Чехун, А. П. Шпак // Наноразмерные системы. Будова-властивості-технології : тези конф. – К., 2007. – С. 422.
19. Адресна доставка наносистемами лікарських засобів до головного мозку / М. Головенко, В. Ларіонов // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – Т. 4. – С. 8–16.
20. Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали / С. В. Волков, С. П. Ковальчук, В. М. Генко, О. В. Решетняк. – К. : Наукова думка, 2008. – 422 с.
21. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / А. А. Чуйко, В. К. Погорелый, А. А. Пентюк [и др.] – К. : Наукова думка, 2003. – 415 с.
22. Шпак А. П. Звіт про діяльність Національної академії наук України у 2008 році / А. П. Шпак. – К., 2009. – 298 с.,
23. Богданов В. Л. Звіт про діяльність Національної академії наук України за 2015 рік / В. Л. Богданов ; НАН України. – К. : Академперіодика, 2016. – 556 с.
24. Ніцак О. В. Ефективність суспензії нанодисперсного кремнезему при гепатиті, викликаному ізоніазидом / О. В. Ніцак, Л. І. Казак, І. С. Чекман // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 1/3. – С. 66–69.
25. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти / Б. Є. Патон, В. Ф. Москаленко, І. С. Чекман, Б. О. Мовчан // Вісник НАН України. – 2009. – № 6. – С. 18–26.
26. Мовчан Б. А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме / Б. А. Мовчан. – К. : Академперіодика, 2008. – Т. 1. – С. 227–247.

Надійшла 13.03.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. Й. Кресюн

УДК 1:001:17

Т. В. Гардашук, д-р філософ. наук

НАНОТЕХНОЛОГІЇ ТА НАНОЕТИКА: СУПЕРЕЧНОСТІ ОБҐРУНТУВАННЯ

Інститут філософії імені Г. С. Сковороди НАН України, Київ, Україна

УДК 1:001:17

Т. В. Гардашук

НАНОТЕХНОЛОГІЇ ТА НАНОЕТИКА: СУПЕРЕЧНОСТІ ОБҐРУНТУВАННЯ

Інститут філософії імені Г. С. Сковороди НАН України, Київ, Україна

У статті аналізуються особливості формування нанонауки та нанотехнологій як провідного напрямку сучасного інноваційного розвитку, а також суперечності, пов'язані із визначенням нанотехнологій, впровадження їх у практику та з оцінками ймовірних вигод і ризиків, песимістичні та оптимістичні сценарії «наномайбутнього». Досліджуються методологічні засади формування наноетики як етики поводження з наноматеріалами. Виявлені суперечності обґрунтування наноетики, зумовлені тим, що нанотехнології ставлять на порядок денний питання, частина з яких є принципово новими, а частина — модифікацією попередніх проблем, що можуть розглядатися біоетикою, інженерною, професійною етикою тощо.

Ключові слова: нанотехнології, наноетика, безпека, динамічний етичний підхід, незалежне тестування.

UDC 1:001:17

T. V. Gardshuk

NANOTECHNOLOGY AND NANOETHICS: CONTRADICTIONS OF JUSTIFICATION

G. S. Skovoroda Institute for Philosophy NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Particular features of formation of nanoscience and nanotechnology as a leading trend of the modern innovative development, as well as contradictions relating to the definition of nanotechnology, their practical applications, assessment of the possible benefits and risks, optimistic and pessimistic scenarios of the “nanofuture” are analysed in the article. Methodological backgrounds of nanoethics as an ethics of management of nanomaterials are investigated. The contradictions of justification of nanoethics are outlined. They are due to the fact that some of the ethical questions are principally new one, while other questions are the modifications of the previous questions, which can be considered within bioethics, engineering and professional ethics, etc.

Key words: nanotechnology, nanoethics, safety, dynamic ethical approach, independent testing.

Постановка проблеми

Сьогодні людство покладає великі сподівання на новітні досягнення науки, техніки та технологій, стрімкий розвиток яких припадає на кінець ХХ — початок ХХІ ст. До них належить комплекс нано-, біо-, інформаційних і когнітивних технологій (NBIC-технології), які тісно взаємопов'язані між собою на рівні досліджень, розробок та впровадження. Особливе місце в комплексі NBIC-технологій належить, насамперед, нанонауці та нанотехнологіям, оскільки вони значною мірою формують образ сучасної науки та уявлення людей про роль науки, техніки й технологій у формуванні їхнього життєвого світу.

Приєднання префікса «нано-» (що у перекладі з грец. — *nanos*, або з лат. — *nanus* означає «малий», «карлик») до понять «наука» та «технології» має на меті акцентувати увагу на їхній спрямованості на пізнання та використання унікальних властивостей об'єктів нанорівня (розміром від 1 до 100 нм. Нанометр — це одиниця довжини, що становить одну мільярдну метра, або одну мільйонну міліметра).

З огляду на безліч невизначеностей, пов'язаних із широким впровадженням нанотехнологій, питання інвестицій у нанотехнології виходить

далеко за межі економіки, надзвичайно гостро актуалізуючи питання етики економіки й бізнесу, визначення критеріїв та індикаторів соціально та екологічно відповідального бізнесу.

Одним із ключових питань розуміння наносвіту є визначення нанотехнологій та комплексу пов'язаних з ними термінів (наноматеріали, наночастинки, нанопродукти, нанооб'єкти тощо), оскільки досягнення порозуміння у визначенні змісту ключових понять нанотехнологій сприятиме виробленню адекватної методології з метою:

— опису й дослідження цього типу матеріалів і технологій, а також способів їх практичного застосування;

— оцінки ризиків і безпеки;

— розробки відповідних стратегій менеджменту та регулювання;

— розробки ефективних стратегій для комунікації зі споживачами та іншими зацікавленими сторонами;

— визначення змісту філософських та етичних рефлексій над новими досягненнями науки й технологій в онтологічному, соціальному, економічному, політичному контекстах тощо.

Метою роботи є огляд підходів до визначення нанотехнологій, а також визначення комплексу методологічних, екологічних і соціально-

етичних проблем їх впровадження в практику; обговорення проблемних питань наноетики.

Логічно постає питання, наскільки можливо на сучасному етапі розвитку галузі дати стандартизоване і зрозуміле визначення поняття «нанотехнології» та інших дотичних до них термінів. Насамперед варто зазначити, що *визначення нанотехнологій пов'язане не лише із розміром*, а й з принципом, що лежить в їх основі під час отримання наноматеріалів (наночастинок). До них, зокрема, належать маніпулювання з окремими атомами, застосування хімічних методів, самозбирання, самоскладання. Зрештою, базовою ідеєю нанотехнологій у вузькому сенсі цього поняття є оперування з окремими атомами та молекулами з метою створення нових функціональних структур [7; 10].

Нанотехнології можна визначати й класифікувати за умовами функціонування із застосуванням досить широкого діапазону підходів:

— механічні наномашини, в основі функціонування яких лежить механічний принцип (коліщата, вісі, насоси, передавачі, петлі, трубки);

— обчислювальні чіпи, розміри яких вписуються в нанодіапазон;

— асемблери, де-асемблери та реплікатори для конструювання молекулярних структур відповідно до законів природи. Природними аналогами останнього підходу є, наприклад, реплікація клітин, ДНК і РНК [4].

Під час дискусій висловлюється думка, що підхід до визначення нанотехнологій, який акцентує увагу на створенні матеріалів з кардинально новими властивостями, а не лише відповідного розміру, більш адекватно відображає суть цих технологій.

Важливо зазначити, що унікальні властивості наноматеріалів не мають своїх еквівалентів у макросвіті, тому нанотехнології — це не лише мінітюаризація, як може впливати із префікса «нано-», а створення принципово нових якостей, які з'являються на «вході в нанокосмос» [12].

Виклад основного матеріалу

Дослідники виділяють *чотири генерації нанотехнологій*, беручи до уваги принципи їх створення та використання, причому ця класифікація охоплює як теперішні досягнення науки й технології, так і прогнози на майбутнє [3]. До *першої генерації* належать пасивні наноструктури: наночастинки, нанотрубки, нанокомпозити, наноструктурні матеріали, створення яких припадає на 2000–2010 рр. *Друга генерація* — активні наноструктури (електронні пристрої, сенсори, цільові — таргетні — препарати, або “targeted drugs”, різноманітні адаптивні структури), які вже розробляються в лабораторіях багатьох країн світу. Ця діяльність активно триватиме від 2010 до 2020 рр. Кінець другої декади ХХІ ст. — це доба *третьої генерації* нанотехнологій, що матимуть справу з

цільовими молекулярними асемблерами, 3D-мережами, нанороботами, супрамолекулами тощо. А потім настане час мати справу з системними наномолекулярними асемблерами та супрамолекулами тощо (*четверта генерація* нанотехнологій). Але це не означає, що створенням складних наносистем четвертої генерації вичерпуються можливості нанотехнологій, проте вчені поки що не беруться прогнозувати наступні етапи цього напряму інноваційного науково-технічного прогресу.

Незважаючи на розмаїття підходів до визначення нанотехнологій, ключовими в багатьох випадках залишаються параметри об'єктів, якими вони оперують (*номінальне визначення*). Втім, такі ж параметри мають і численні природні об'єкти, які упродовж тривалого часу досліджуються природничими та технічними науками (хімія, фізика твердого тіла, матеріалознавство, молекулярна біологія та хімія, механіка, електроніка тощо). Тому важливо розрізняти природні (газоподібні фази продуктів конденсації, зола, мінерали, колоїди тощо) та штучно створені наночастишки. Наявність природних наночастинок дає підстави говорити про нанонауку (визначати нанонауку) як підрозділ хімії, наукову галузь, що вивчає молекулярно-атомні перетворення речовин.

Завдяки стрімкій популяризації нанотехнологій як інноваційного й багатообіцяючого напрямку науки й техніки, представники природничих дисциплін та інженери все частіше позиціонують свої дослідження як такі, що належать саме до наносфери відповідно до номінальної дефініції. Такий «ре-брендинг» створює можливості для формування суспільної думки про ці напрями як про найпередовіший фланг науки й технології, що заслуговує на першочергові інвестиції. Завдяки такому ребрендингу, дослідники сподіваються підвищити шанси для додаткового фінансування досліджень і впроваджень [21].

Телеологічне, або візіонерське, визначення спирається на акцентовану фіксацію цілей, що їх можна буде досягти в майбутньому за допомогою новітніх технологій, тобто нанотехнології визначають як технології, які уможливають у перспективі розв'язання завдань, що не під силу іншим технологіям. До таких завдань належить подолання невиліковних нині хвороб, посилення фізичних, психічних та інтелектуальних можливостей людини, зростання добробуту, підвищення безпеки тощо (оптимістичні візії). Іншою стороною телеологічного визначення є визнання нанотехнологій як таких, що можуть вийти з-під суспільного контролю, перетворивши суспільство та окремих його членів на об'єкти маніпулювання за допомогою нанороботів (песимістичні візії). Таким чином, телеологічні дефініції, що трапляються переважно в науково-популярній та футурологічній літературі, ґрунтуються на уявленні про те, що нанотехнології в майбутньому

радикально змінять умови життєдіяльності людей, а також їхні фізичні, інтелектуальні та психологічні можливості, апелюючи при цьому радше до емоцій, сподівань і страхів, ніж до конкретних наукових знань. Частиною телеологічного визначення є етичні питання про те, що ми маємо бажати і чого ми маємо боятися, що є добре і що погано для людини і суспільства загалом [21]. **Реальне визначення** звертається до переліку й аналізу дослідницьких тем (напрямів) під широким «парасолем» нанотехнологій у різноманітних урядових дослідницьких програмах, центрах нанотехнологічних досліджень, наукових журналах з нанотехнологій тощо, охоплюючи широке коло наукових дисциплін і новітніх інженерних впроваджень [21].

Крім того, зважаючи на усвідомлення того, що будь-які вигоди від нових технологій та їх практичного впровадження супроводжуються певними ризиками, наноматеріали та пов'язані з ними технології умовно поділяють на «хороші нано» (“good nano”), тобто такі, що підвищують ефективність лікування, використовуються як сенсори для виявлення небезпечних хімічних сполук і допомагають долати наслідки забруднення довкілля тощо, та «погані нано» (“bad nano”), тобто ті наноматеріали, довгострокові впливи яких на здоров'я людини та довкілля або невідомі, або вже виявлені їхні негативні впливи [24]. Хоча очевидно, що такий оціночний поділ є доволі умовним.

Науковий комітет з нових і нещодавно ідентифікованих ризиків (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks — SCENIHR) пропонує розрізняти «м'які» та «жорсткі» нано-. До першої групи належать наночастинки, які підлягають біологічному розкладанню та не є біологічно стійкими (ліпосоми, наноемульсії, біополімери, виготовлені з органічних матеріалів). «Жорсткі» нано-, навпаки, не піддаються біологічному розкладанню і є біологічно стійкими (метали, оксиди металів, карбонові матеріали, у тому числі фулерени, нанотрубки, волокна) [18]. Цей поділ є також умовним, і питання про доцільність поширення й універсалізацію таких невизначених термінів також залишається відкритим. Поділ на «жорсткі» та «м'які» нано- доречний у конкретних дослідженнях, але не може бути універсальним.

Отже, навіть з побіжного аналізу визначень нанотехнологій можна зробити такі висновки.

По-перше, якщо співвіднести різні підходи до визначення нанотехнологій, то стає очевидним, що номінальний і реальний підходи охоплюють першу й початкові етапи другої генерації нанотехнологій, тимчасом як третя й четверта генерації нанотехнологій підпадають під телеологічне визначення, описуючи потенційні наукові прогнози й припущення.

По-друге, процедура визначення нанотехнологій не зводиться до єдиної універсальної дефі-

ніції, а радше може бути описана за допомогою парадигми прикладів нанотехнологій (paradigm examples of nanotechnology) [17] та багатодисциплінарності [21], що відповідає реальному визначенню. Дж. Векеерт (J. Weckert) у передмові до першого числа журналу “NanoEthics” (2007) змушений був констатувати, що дослідники так і не дійшли згоди стосовно того, якому терміну віддавати перевагу — «нанотехнологія» (однина) чи «нанотехнології» (множина) [25]. Й. Шумер (J. Schummer), Ф. Уіксон (Fern Wickson), К. Грігер (Khara Grieger) та А. Баун (Anders Baun) вважають, що розмаїття наноісторії і нанотехнологій свідчить на користь того, що термін «нанотехнології» (множина) адекватніше відображає багатодисциплінарну природу цих технологій. Проте у загальному вжитку та політичному лексиконі в англійській літературі частіше використовується термін «нанотехнологія» (в однині), що стосується всього дослідницького поля [21; 26]. У науковому обігу в українській літературі зазвичай послуговуються терміном «нанотехнології».

По-третє, відповідно до обраної дефініції вибудовуються прогнози щодо практичного застосування нанотехнологій, їхніх переваг і недоліків, очікуваних вигод та ризиків. Такі прогнози, своєю чергою, впливають на формування уявлень про цей інноваційний напрям у суспільній свідомості, а також на формування стратегій соціально-економічного розвитку, засад наукової та інноваційної політики, визначення пріоритетів у формуванні дослідницьких програм, розподіл коштів тощо. Крім того, підходи до визначення нанотехнологій безпосередньо впливають на формування етичних, правових і соціальних проблем, що виносяться на порядок денний у зв'язку із розвитком і впровадженням цих технологій.

Так, Ф. Уіксон, К. Грігер і А. Баун наводять дев'ять наративів, якими послуговуються соціальні та природничі науки [26] для опису нанотехнологій, виходячи із співвідношення природних процесів, їх пізнання та розробки нанотехнологій у ході науково-інженерної діяльності людини:

1. **Нанотехнології — природа:** цей наратив звертається до природних зразків нанотехнологій, описуючи нанотехнології як природні та звичні, а саму природу — як різновид машини. Наратив «нанотехнології — природа» є основоположним, оскільки легітимізує розгляд розвитку нанотехнологій загалом.

2. **Нанотехнології надихаються (інспіруються) природою:** природа та природні процеси надають дизайнерські ідеї, які людина може відтворювати, імітувати для досягнення своїх цілей у техніці й технології.

3. **Нанотехнології покращують природу:** до уваги беруться природні обмеження, які можна подолати за допомогою нанотехнологій. Визначається, що природа має свої ліміти, а людина має

прагнути удосконалити природу. Цей наратив підтримує аргументи на користь такого суперечливого питання, як покращання, посилення людини (human enhancement), а також створення нових матеріалів.

4. Нанотехнології використовують природу: є протилежністю попереднього наративу і ґрунтується на баченні, що природні об'єкти та природна еволюція є надзвичайно ефективними, і тому для успішного розвитку нанотехнологій надзвичайно важливо спиратися на біологічні явища й процеси, використовувати їх. Цей наратив використовується, наприклад, для розвитку біоелектроніки.

5. Нанотехнології як переступ природи: вказує на те, що використання природи не завжди буває доречним, а нанотехнології можна розглядати як порушення природних явищ і процесів. Людина і створювані нею технології не здатні відтворити той порядок і ту організацію, що притаманні природі, і тому вони є виявом неповаги до природи та чинником її руйнування.

6. Нанотехнології обмежені природою: припускається, що закони природи накладають обмеження на нанотехнології, і цю обставину слід враховувати під час розробки нанотехнологій.

7. Нанотехнології контролюють природу: ґрунтується на уявленні про небезпечні та руйнівні сили природи, коли нанотехнології можуть стати інструментом, що забезпечить контроль над цими силами й природою загалом. Найбільшого поширення цей наратив набув у медицині, де шукають засоби ефективного лікування досі невиліковних хвороб.

8. Нанотехнології створюють небезпеку для природи (загрожують природі): спирається на уявлення про небезпеки й шкоду для довкілля, пов'язані з нанотехнологіями. Природа є вразливою, і тому людина, насамперед, має захищати її. На цей наратив спираються дослідження в галузі екології та токсикології, що з'ясовують шкідливі впливи наночастинок на довкілля та здоров'я людини.

9. Нанотехнології «лікують» природу: нанотехнології допомагають розв'язанню екологічних проблем. Цей наратив підтримує нанотехнологічні дослідження в царинах відновлюваної енергії, водоочищення, покращання якості довкілля тощо.

Виокремлення цих дев'яти наративів є, значною мірою, спрощенням, оскільки всі вони тісно взаємопов'язані між собою, але ці наративи є корисними, оскільки відображають архетипічні уявлення про природу (першу природу людини) та техніку і технології (другу природу людини). Вони присутні й постійно відтворюються в текстах, дискусіях, дослідницьких програмах і практиках.

Наноетика та її обґрунтування

Загальні дискусії щодо етичних, правових і соціальних наслідків розвитку та впровадження

нових технологій, особливо коли йдеться про взаємодію живих систем і нанобіотехнологій, тривають уже близько десяти років [12]. У науковому середовищі ці дискусії сприяли виокремленню спеціальних напрямів досліджень, об'єднаних загальною аббревіатурою — *ELSI studies* (ethical, legal, and social implications), або дослідження етичних, правових і соціальних імплікацій новітніх технологій, та *EHS studies* (environmental, health, and safety) — дослідження впливів новітніх технологій на довкілля, здоров'я та безпеку.

Нанотехнології привертають особливу увагу гуманітаріїв, внаслідок чого в літературі утвердився неологізм «*наноетика*», яким позначають стурбованість щодо тенденцій розвитку нанонауки та ймовірних наслідків практичного впровадження нанотехнологій. Наноетиці відводиться важлива роль в оцінці тенденцій розвитку нанотехнологій та їхнього впливу на різні сфери людського життя тепер і в майбутньому.

Незважаючи на значну поширеність поняття «наноетика», залишається відкритим питання про те, чи доречно виділяти наноетику в окремий напрям етики, а якщо так, то в чому полягає її особливість і на яких підставах має здійснюватися таке виокремлення? Щоб дати відповідь на це питання, насамперед, слід розглянути коло проблем, пов'язаних із розвитком нанотехнологій, які, власне, й дали поштовх для дискусій щодо формування наноетики як спеціальної чи інклюзивної етичної дисципліни [12; 13; 21]. Ці дискусії тривають на сторінках багатьох наукових і науково-популярних видань, під час наукових конференцій та політичних дебатів, присвячених питанням науково-технічного й технологічного прогресу, інноваційного розвитку та соціально й екологічно відповідального бізнесу.

П. Лін (P. Lin) і Ф. Олгоф (F. Allhoff) називають нанотехніку новим і суперечливим дослідницьким полем, що охоплює етичні та соціальні аспекти нанотехнологій [3; 16]. Дж. Мур і Дж. Уеккерт визначають її як етику нанотехнологій [17]. Водночас ці дослідники вказують на необхідність ретельнішого дослідження проблемного поля наноетики, що, зрештою, дозволить дати відповідь на питання про правомірність виділення наноетики в окрему дисципліну чи субдисципліну.

На перший погляд видається, що низка питань, які асоціюються із застосуванням нанотехнологій, не є новими. Наприклад, на нанотехнології покладають великі надії щодо збільшення тривалості життя людини, її фізичних і когнітивних можливостей, хоча ці питання порушуються мало чи не упродовж усієї історії науки і є предметом багатьох дисциплін. Водночас, як уже зазначалося, з новими унікальними можливостями нанотехнологій і наноматеріалів пов'язують і нові ризики для довкілля, здоров'я та безпеки (*new environmental, health, and safety risks* — *EHS*

risks). Проте це ще не є достатньою підставою для легітимації наноетики, оскільки зазначені питання можна вирішувати, наприклад, у межах інженерної або екологічної етики, один з принципів яких полягає, зокрема, в тому, що не можна запроваджувати в широке виробництво такі матеріали, які не підлягають утилізації або декомпозиції [3; 16]. П. Лін і Ф. Олгоф доходять висновку, що дискусії навколо легітимації наноетики стосуються радше семантичної, ніж реальної сторони проблеми. Незважаючи на труднощі визначення змісту поняття «наноетика», воно є «лінгвістично корисним», оскільки охоплює актуальні напрями досліджень — етичні, соціальні, екологічні, медичні, політичні, правові тощо питання, що виникають унаслідок розробки та практичного впровадження нанотехнологій [10; 16].

Виходячи з базового визначення нанотехнологій та очікувань від їх впровадження, можна виділити: 1) *етику*, що ґрунтується на футуристичних прогнозах щодо експансії нанотехнологій та ймовірної втрати людиною власної ідентичності в майбутньому (*алармістська етика*); 2) *етику реальних проблем* [21]. З наведеною вище позицією Й. Шумера (J. Schummer) солідаризується думка французької дослідниці Б. Бенсо-Вінсент (B. Bensaude-Vincent), яка виокремлює «*дві культури нанотехнологій*»: перша є філософською рефлексією над проектами нанонауки та нанотехнологій, що впливають з футуристичних сценаріїв Е. Дрекслера та його послідовників, а друга формується «розмаїтою групою науковців», залучених до різноманітних наноініціатив, які намагаються дистанціюватися від футурологічних сценаріїв Е. Дрекслера.

Донедавна кількісно переважали саме публікації на футурологічну тематику, що змальовували оптимістичні або песимістичні сценарії застосування нанотехнологій. Оптимістичні сценарії пропонують *нові утопії* (подолання голоду і всіх хвороб, значне продовження тривалості життя аж до досягнення безсмертя тощо) або описують майбутнє в порівняльних категоріях на кшталт «менше, швидше, міцніше, дешевше». Песимістичні алармістські сценарії, навпаки, акцентують увагу на руйнівному впливі нанотехнологій для людини, суспільства, природи, біосфери, перспективи диктатури нанороботів або експансії сірого чи чорного слизу («grey-black goo expansion»), поширення якого планетою стане наслідком діяльності нанороботів [10; 21].

«Якщо спиратися на візонерські дефініції, — пише Й. Шумер, — то негайно постають і етичні питання нанотехнологій, оскільки вони є частиною цих дефініцій. Такі візії являють собою суміш емоцій, сподівань і страхів, а не знань». Етичні рефлексії, що ґрунтуються на телеологічних або футуристичних дефініціях указують, «чого ми маємо бажати» (що є добро) і «чого ми повинні боятися» (що є зло). *Етика небезпеки,*

або алармістська етика, є частиною таких рефлексій [21]. З метою просування дослідження етичних і соціальних аспектів наноетики, спираючись на принципи наукової поінформованості та філософської виваженості й строгості, 2007 р. було засновано часопис “NanoEthics” (Springer). Видавці журналу ставили собі за мету не лише обговорення тенденцій розвитку та впровадження нанотехнологій, їхніх імовірних впливів, а й дискусії щодо невизначеностей поняття наноетики. Нанотехнології, на їхнє переконання, заохочують до глибшого осмислення й переосмислення низки базових ідей філософії та етики науки і технології [2; 25].

Невізонерське, або неспекулятивне, бачення наноетики репрезентує етичні рефлексії над антропологічними і соціальними наслідками розробки нанотехнологій та необхідності спрямування їх у напрямі, що відповідає принципам гуманізму, гідності, справедливості. Цей підхід ґрунтується на реальних дефініціях нанотехнологій та на комплексній оцінці нанотехнологій, зважуванні всіх «за» та «проти», що постають на практиці. Отже, бачення наноетики, засноване на реальному визначенні нанотехнологій, має на меті:

— сформуванню більш збалансований етичний погляд [9; 10];

— розробити «динамічну модель етичних рефлексій, що ґрунтується на постійно оновлюваних даних досліджень і викликів» [17];

— опрацювати «дослідницьку філософію нанотехнологій» (“explorative philosophy of nanotechnology”) або «дослідницьку нанофілософію» (“explorative nanophilosophy”) [12; 13].

Досягти *збалансованого етичного бачення наноетики*, на думку ірландського філософа й етика Б. Гордайна (B. Gordijn), можна завдяки дотриманню такої послідовності етико-філософських рефлексій:

— оцінка конкретних сфер нанотехнологій; визначення цілей кожної з цих сфер; етична оцінка цих цілей з позицій пошуку відповіді на питання про бажаність чи небажаність цих цілей з позицій етики;

— оцінка ймовірності досягнення певних цілей у конкретних галузях нанотехнологічних досліджень, ґрунтуючись на корпусі наявної наукової літератури;

— визначення етичних проблем, що пов’язані з подальшим розвитком конкретних галузей нанотехнологій, оскільки вони відрізняються в різних дослідницьких сферах.

Насамкінець, після того як будуть визначені етичні проблеми, що пов’язані з подальшим розвитком у конкретній галузі нанотехнологій, і ці етичні проблеми є непоборними, тобто не піддаються розв’язанню, лише тоді можна робити висновок про етичну небажаність продовження досліджень у цій галузі. Йдеться про те, що аналіз наслідків практичного впровадження нанотехно-

логій в певній галузі (медицина, електроніка, харчова промисловість тощо) потребує урахування особливостей функціонування та розвитку цієї галузі [10]. Серед етичних проблем, що можуть виникати внаслідок застосування нанотехнологій, доцільно також виділяти ті, що можуть виникати в *близькій, середній і довготерміновій* перспективах [11].

Різні бачення наслідків і ризиків застосування нанотехнологій та відмінності їхніх етичних оцінок поляризуються за принципом «спочатку етика — потім технології» або «спочатку технології — потім етика». Підхід «спочатку етика — потім технології» передбачає запровадження мораторію на певні напрями досліджень у наноауці та на практичне впровадження її досягнень до тих пір, поки не будуть визначені ризики, ухвалений галузевий кодекс поведінки, розроблена відповідна законодавча база тощо. Як показує досвід, запровадження мораторіїв у науці є малоефективним, а заборони на певні напрями наукової діяльності на практиці завдають значної шкоди як самій науці, так і суспільству загалом. Етиці ж відводиться репресивна функція стримування наукового пошуку. Альтернативний підхід «спочатку технології — потім етика» відводить етиці роль стороннього спостерігача за процесом розвитку наноауки та нанотехнологій, і лише тоді, коли стане можливим окреслити тенденції цього розвитку, етики мають взятися за вироблення морально-етичних регулятивів і правил поведінки. Втім, за такого очікуваного підходу суспільство може виявитися не готовим до викликів, пов'язаних із цим напрямом інноваційного розвитку [27].

Таким чином, окремо взятий кожний з підходів («спочатку етика — потім технології» та «спочатку технології — потім етика») є малопродуктивним під час розв'язання етичних проблем розвитку та поширення нанотехнологій, оскільки застосовується у формі дихотомії «або — або». Ця суперечність вочевидилася ще в 1960-ті роки, коли перед суспільством гостро постало питання необхідності оцінки технологій загалом (technology assessment) і була сформульована Девідом Коллінгріджем (David Collingridge) у 1980 р. як дилема Коллінгріджа (Collingridge's dilemma) [15]. Стисло, суть її полягає у такому: якщо етичні оцінки зроблені до унаочнення технологічних впливів, то виникають труднощі передбачення цих впливів, а якщо вони робляться, коли технології вже втілені у практику, то виникають труднощі щодо контролю [15].

Сприяття зняттю суперечностей між крайніми позиціями «спочатку етика — потім технології» та «спочатку технології — потім етика» та розв'язанню дилеми Коллінгріджа може *динамічний етичний підхід*, ґрунтований на постійному діалозі між різними суспільними групами, між розробниками нанотехнологій та етиками. Етична думка має безперервно відслідковувати фактич-

ний матеріал та осмислювати його, оскільки нові технології створюють ситуації, до яких не можуть беззастережно застосовуватися наявні етичні підходи, а динамічний етичний підхід може розглядатися як основа розв'язання суперечностей між інноваційним розвитком і мінімізацією ризиків.

Німецький філософ А. Грюнвальд (A. Grunwald) пропонує розглядати розвиток нанотехнологій та можливі наслідки їх практичного впровадження в межах *концепції «дослідницької філософії нанотехнологій»* (“explorative philosophy of nanotechnology”), або «дослідницької нанофілософії» (“explorative nanophilosophy”), особливість якої полягає в обґрунтуванні необхідності виходу за межі суто прикладної етики (а наноетику часто позиціонують як різновид прикладної етики) у сферу «до-етичних досліджень» (“pre-ethical consideration”) для того, щоб краще зрозуміти нормативні невизначеності, зумовлені розвитком нанотехнологій та їх застосуванням у різних суспільних практиках [12; 13].

Д. Джонсон (D. G. Johnson) пропонує розглядати розвиток нанотехнологій і, відповідно, наноетику в рамках концепції *соціотехнічних систем*, згідно з якою формування технологій є результатом дії значної кількості акторів (або суспільних чинників), через що розвиток технологій характеризується багатьма невизначеностями [14]. Соціотехнічні системи охоплюють артефакти (техніку) та соціальні практики, соціальні механізми, соціальні відносини та системи знань. Урахування особливостей усіх складових соціотехнічної системи дозволяє подолати розрив між технічною та гуманітарною сферами. Відповідно, якщо технології є частиною соціальних практик, соціальних відносин і соціальних інститутів, то вони можуть бути й об'єктом етичних досліджень. Це повною мірою стосується й нанотехнологій. Тому, переконана Д. Джонсон, питання, що виникають у зв'язку з розробкою та практичним впровадженням нанотехнологій цілком правомірно розглядати, використовуючи мову, поняття, принципи, норми та теорії етики.

Зважаючи на те, що технології є складовою соціотехнічної системи, розвиток якої несе в собі низку невизначеностей, вони не потребують конструювання якихось особливих цінностей. Разом із тим етичний аналіз ранніх стадій розвитку технологій може впливати й на систему цінностей. Наноетика, на думку Д. Джонсон як мінімум, може сприяти виявленню та розкриттю змісту цінностей, які конструюються разом зі становленням нової технології як елемента соціотехнічної системи. Більш амбітне завдання наноетики полягає в нормативній оцінці цих цінностей як пошуку відповіді на питання про те, які цінності слід конструювати, а які не слід [14].

У літературі також можна знайти чимало спроб обґрунтування наноетики як різновиду професій-

ної етики. Контраргументом щодо таких спроб є твердження, що наноетика не цілком відповідає моделі професійної етики, оскільки до досліджень з нанонауки та нанотехнології залучається досить широке коло фахівців, частина з яких не вважають себе професіоналами виключно в царині нанотехнологій або наноетики.

М. Еббесен вважає, що для етичного регулювання нанотехнологій може бути застосовний «принципізм», який передбачає дотримання певної кількості загальноприйнятих етичних принципів. Для розгляду таких етичних проблем, що пов'язані з розвитком нанотехнологій, як ризики, приватність, збереження ідентичності особистості та людського роду загалом цілком придатні принципи щодо поваги автономії особистості та її цілісності (“respect for autonomy”), благодіяння (the principle of beneficence), незаподіяння шкоди (the principle of nonmaleficence) та справедливості (the principle of justice), які є частиною біоетичної теорії Т. Бочампа і Дж. Чілдреса, викладені у книзі «Принципи біомедичної етики» (Beauchamp T. L., Childress J. F. Principles of Biomedical Ethics, 1979). М. Еббесен переконана, що нанотехнології не потребують якоїсь нової етики та нових етичних принципів на зразок, наприклад, «нано-благодіяння». Усталене, традиційне визначення поняття «благодіяння» є задовільним як загальний етичний принцип серед інших етичних принципів. Ще один аргумент на користь того, що наноетика може розроблятися в рамках біоетики або за аналогією з нею, є те, що проблеми, пов'язані з розробкою та запровадженням нанотехнологій, подібні до тих, що виникають у царині біотехнологій та біомедицини [5]. До них, зокрема, належать практики використання ГМО та генної інженерії, штучного запліднення, застосування стовбурових клітин тощо. Відповідно, з'являються пропозиції спиратися на досвід вироблення етичних засад поведінки з ГМО [20], а також знаходити аналогії з етичними засадами практик генної інженерії, штучного запліднення (IVF), використання стовбурових клітин [6] для обґрунтування наноетики.

К. Шредер-Фречіте (K. Shrader-Frechette) вважає, що для регулювання в галузі нанотехнологій має бути запроваджено багаторівневий підхід, який відповідає певним етичним умовам, обґрунтованим у традиційних етичних теоріях. До таких умов, зокрема, належать: надання повної інформації, або відкритість інформації (“disclosure”), розуміння (“understanding”), добровільність (“voluntariness”) та компетентність (“competence”). Але ці умови потребують серйозної модифікації, коли йдеться про їх застосування в наногалузі, що зумовлено як специфікою самих наноматеріалів, так і особливістю розвитку нанотехнологій та їх практичним застосуванням [23]. К. Шредер-Фречіте також вважає за необхідне запровадження обов'язкової практики *незалеж-*

ного тестування продукції (насамперед, медичних препаратів і засобів косметики) на вміст наночастинок і визначення їхньої токсичності, як це практикується зараз для фармацевтичних компаній, з метою уникнення конфлікту інтересів. Згідно з її дослідженнями, ситуація з конфліктом інтересів для фармацевтичних компаній і для компаній, що виробляють продукцію на основі нанотехнологій або із вмістом наночастинок, є приблизно однаковим. Про наявність такого конфлікту інтересів у наногалузі свідчить той факт, що станом на 2007 р. більшість інформації стосовно нанотехнологій та наноматеріалів суспільство отримувало від сторін, безпосередньо зацікавлених у прибутку від застосування та просування нанотехнологій. Оскільки фактично всі дослідження в галузі нанотехнологій фінансуються компаніями, які очікують на прибуток, то виникають підстави сумніватися в достовірності їхніх даних щодо безпеки продукції, яка містить наночастинки [8]. Саме тому незалежне тестування має бути обов'язковим, але організація процедури такого тестування може наразитися на значні складнощі через специфіку нанотехнологій і специфіку виробництва наноматеріалів.

Заслуговує на увагу й тенденція переорієнтації інженерної етики як етики поведінки з наявними технологіями на технології, які мають з'явитися в майбутньому. Й. Шумер застерігає, що часом дослідники прагнуть не лише спрогнозувати майбутні виклики, а й «конструюють» майбутні здобутки й небезпеки, перетворюючись таким чином на інструмент пропаганди в боротьбі за суспільну увагу та фонди, називаючи цю тенденцію небезпечними «пастками популяризації» [22]. Звичайно, можна погодитися, що для гуманітаріїв значно цікавіше мати справу з телеологічними визначеннями нанотехнологій та різноманітними футурологічними уявними сценаріями, ніж занурюватися в деталі конкретних досліджень з нанотехнологій. Футурологічні сценарії значно легше обговорювати з широким загалом, апелюючи до їхньої уяви й фантазії, тим паче що це не потребує спеціальної наукової підготовки та філософської освіти. Але така спрямованість обговорення не так приносить користь суспільству загалом, як надає «кредит» академічним дослідженням, що позиціонують себе як нанотехнології, допомагаючи популяризувати їх як важливий нанотехнологічний прорив у науці й інженерії. Наголошуючи на важливості етичних дискусій навколо нанотехнологій, Й. Шумер окреслює два підходи до визначення їх місця й статусу:

1. Етики мають бути свідомі динаміки суспільного дискурсу та власного місця в ньому. Вони можуть очолити етичні дискусії стосовно нанотехнологій, сподівань і страхів, пов'язаних із ними, а також стосовно наукової політики в демократичному суспільстві.

2. Етика новітніх технологій не повинна займатися самоартикуляцією в публічних дискусіях, змагаючись із «зловісними мрійниками». Етичні рефлексії над новітніми технологіями мають здійснюватися в тісній співпраці з науковцями та інженерами, які безпосередньо працюють у цій царині. Такий підхід потребує кращої спеціальної підготовки й глибшого розуміння науки, кращого комунікативного досвіду і, нарешті, бажання вчених та інженерів конструктивно співпрацювати з етиками.

Висновки

Таким чином, аналіз частини загального корпусу літератури, присвяченої філософському, етичному та соціальному аналізу нанотехнологій, дозволяє дійти висновку, що пріоритетом має стати не так пошук підстав для обґрунтування наноетики як самостійної дисципліни, як усвідомлення того, що нанотехнології породжують цілу низку етичних проблем, частина з яких є принципово новими, а частина їх може розглядатися як різновид чи модифікація попередніх проблем. Разом із тим наноетика сьогодні не виходить за межі відносин між людьми, а питання про те, чи постане взагалі необхідність обґрунтовувати регулятиви відносин між людьми та наносвітом з новими центрами суб'єктивності, які потенційно можуть з'явитися в наносвіті [1], залежить від поступу нанонауки й нанотехнологій.

Сьогодні в експертних колах та етико-філософському середовищі доволі чітко проглядається поділ на два табори: на апологетів футуристичних сценаріїв щодо майбутнього нанотехнологій у трансгуманістичному дискурсі (наноутопісти, нанофутуристи) та прибічників аналізу реальних проблем, пов'язаних із дослідженнями на нанорівні, розробкою та впровадженням нанотехнологій, які, водночас, виступають як критики першого табору. Визнаючи правомірність і обґрунтованість критичних оцінок на адресу наноутопій, варто також погодитися з думкою П. Ліна і Ф. Олгофа про те, що навіть далекотермінові візонерські сценарії стосовно майбутнього нанотехнологій надають нам корисну платформу для перевірки наших моральних принципів хоча б у формі «уявного експерименту», який є звичайною етичною практикою [13; 16]. Тут доречно нагадати слова Г. Йонаса: «Серйозним засновком “science fiction” є висування таких розумових експериментів, результати яких можуть мати евристичну функцію» [2].

ЛІТЕРАТУРА

1. Єрмоленко А. М. Соціальна етика та екологія. Гідність людини — шанування природи / А. М. Єрмоленко. — К. : Лібра, 2010. — 416 с.

2. Йонас Г. Принцип відповідальності: У пошуках етики для технологічної цивілізації / Г. Йонас ; пер. з нім. А. Єрмоленко, В. Єрмоленко. — К. : Лібра, 2001. — 400 с.

3. Anklam E. Connecting Science and Policy to Support Innovation and Nanotechnology Acceptance among Consumers Polish Presidency Conference [Electronic resource] / E. Anklam. — Access mode : http://www.nanoethics2011.pan.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=20&Itemid=12

4. Bensaude-Vincent B. Two Cultures of Nanotechnologies / B. Bensaude-Vincent // Hyle an international journal for the philosophy of chemistry. — 2004. — Vol. 10, N 2. — P. 65–82.

5. Ebbesen M. The Role of the Humanities and Social Sciences in Nanotechnology Research and Development / M. Ebbesen // NanoEthics. — 2008. — Vol. 2, N 1. — P. 1–13.

6. Evans D. Ethics, Nanotechnology and Health / D. Evans // Nanotechnologies, Ethics and Politics. — Paris : UNESCO, 2007. — P. 125–152.

7. Freitas R. A. Jr. Personal Choice in the Coming Era of Nanomedicine / R. A. Jr. Freitas // NanoEthics : The Ethical and Social Implications of Nanotechnology / ed. by F. Allhoff [et al.]. — Wiley-Interscience : A John Wiley&Son, Inc., Publ., 2007. — P. 161–172.

8. Freedom of Information Act 2000 [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2000/36/contents>

9. Glossary [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.nanomedicine.com/NMI/Glossary.htm>

10. Gordijn B. Nanoethics: From Utopian Dreams and Apocalyptic Nightmares towards a More Balanced View [Electronic resource] / B. Gordijn // Science and Engineering Ethics. — 2005. — Vol. 11. — P. 521–533. — Access mode : http://www.academia.edu/406228/Nanoethics_From_Utopian_Dreams_and_Apocalyptic_Nightmares_Towards_a_More_Balanced_View

11. Gordijn B. Ethical Issues in Nanomedicine / B. Gordijn // Nanotechnologies, Ethics and Politics. — Paris : UNESCO, 2007. — P. 99–123.

12. Grunwald A. From Speculative Nanoethics to Explorative Philosophy of Nanotechnology [Electronic resource] / A. Grunwald // Nanoethics. — 2010. — Vol. 5. — Access mode : http://www.itas.fzk.de/deu/lit/2010/grun10b_volltext.pdf

13. Grunwald A. Responsible Nanobionotechnology: Philosophy and Ethics / A. Grunwald. — Singapore : Pan Stanford Publishing, 2012. — 383 p.

14. Johnson D. G. Ethics and Technology “in the Making”: An Essay on the Challenge of Nanoethics / D. G. Johnson // NanoEthics. — 2007. — Vol. 1, N 1. — P. 21–30.

15. Liebert W. Collingridge’s dilemma and technoscience / W. Liebert, J. C. Schmidt // Poiesis&Praxis. — 2010. — Vol. 7. — Iss. 1/2. — P. 55–71.

16. Lin P. Nanoscience and Nanoethics: Defining the Disciplines / P. Lin, F. Allhoff // NanoEthics: The Ethical and Social Implications of Nanotechnology / ed. by F. Allhoff [et al.]. — Wiley-Interscience : A John Wiley & Son, Inc., Publ., 2007. — P. 3–16.

17. Moor J. Nanoethics: Assessing the Nanoscale from an Ethical Point of View / J. Moor, J. Weckert // Discovering the Nanoscale. — Amsterdam : IOS Press., 2004. — P. 301–310.

18. Scientific Basis for the Definition of the Term “Nanomaterial” — Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). — Brussels, 2010. — 46 p.

19. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) [Electronic resource]. — Access mode : http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/index_en.htm

20. Schomberg R. Von. Introduction: Understanding Public Debate on Nanotechnologies / R. Schomberg // Understanding Public Debate on Nanotechnologies: Options for Framing Public Policy / ed. by R. von Schomberg, S. Davies. — Brussels : European Commission, 2010. — P. 5–12.

21. Schummer J. Identifying Ethical Issues of Nanotechnologies / J. Schummer // Nanotechnologies, Ethics and Politics. — Paris : UNESCO, 2007. — P. 79–98.

22. Schummer J. The Popularisation of Emerging Technologies through Ethics From Nanotechnology to Synthetic Biology / J. Schummer // *Spontaneous Generations: A Journal for the History and Philosophy of Science*. – 2008. – Vol. 2, N 1. – P. 56–62.

23. Shrader-Frechette K. Nanotoxicology and Ethical Conditions for Informed Consent / K. Shrader-Frechette // *NanoEthics*. – 2007. – Vol. 1, N 1. – P. 47–56.

24. *The National Nanotechnology Initiative: Research and Development Leading to a Revolution in Technology and Industry* (Supplement to the President's FY's 2008 Budget). – Arlington: NNCO, 2007. – 48 p.

25. Weckert J. Editorial / J. Weckert // *NanoEthics*. – 2007. – Vol. 1, N 1. – P. 1–2.

26. Wickson F. Nature and Nanotechnology: Science, Ideology and Policy Introduction / F. Wickson, K. Grieger, A. Baun // *International Journal of Emerging Technologies and Society*. – 2010. – Vol. 8, N 1. – P. 5–23.

27. Wolf E. Responsibility and Technics in Levinas and Jonas: Two Strategies in Response to the Disorientation of Ethics in the Modern World / E. Wolf // *Philosophy Today*. – 2011. – Vol. 5, N 2. – P. 135.

Надійшла 13.03.2017

Рецензент д-р філософ. наук, проф. В. Б. Ханжи

УДК 17.011:17.022.1:167.7

С. В. Пустовит, д-р филос. наук, проф.

ГУМАНИТАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НАУКИ И ТЕХНОЛОГИЙ: «НЕВОЗМОЖНОСТЬ ОСТРОВА»¹

*Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П. Л. Шупика, Киев, Украина*

УДК 17.011:17.022.1:167.7

С. В. Пустовит

ГУМАНИТАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НАУКИ И ТЕХНОЛОГИЙ: «НЕВОЗМОЖНОСТЬ ОСТРОВА»¹

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика,
Киев, Украина*

В статье рассматривается взаимное влияние науки, технологии, этики и социума в свете гуманитарных проблем современных технологий. Двойственная природа технологий, с одной стороны, обусловлена социокультурным контекстом, с другой — экзистенциальными измерениями личности, наделенной свободой. Эффективное функционирование системы наука-технология-этика предполагает конгруэнтность элементов связи: технологизацию и прагматизацию этики, увеличение удельного веса метафизики, философии, этики в научно-технологической системе. Наука и технологии встроены в существующую систему социальных отношений, их автономия ограничена.

Ключевые слова: наука, технологии, гуманитарные проблемы, этика науки, социальное регулирование.

UDC 17.011:17.022.1:167.7

S. V. Pustovit

HUMANITARIAN ISSUES OF SCIENCE AND TECHNOLOGY: “ISOLATED ISLAND IS IMPOSSIBLE”

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article deals with the mutual influence of science, technology, ethics and society in the light of humanitarian problems of modern technologies. Thus, the dual nature of the technology is explained by the socio-cultural context and the existential dimensions and intentions of the person, his freedom. The effective functioning of a science-technology-ethics system implies congruence of connection elements, technologization and pragmatization of ethics, increasing of metaphysics, philosophy, ethics proportion in scientific and technological system. Science and technology are integrated into the existing system of social relations, their autonomy is limited.

Key words: science, technology, humanitarian problems, ethics of science, social regulation.

Наука и технологии² выступают могущественной силой, изменяющей не только среду обитания человека, но и его мысли, привычки, образ жизни, идеалы и ценности: возникают все более высокие стандарты жизни; увеличиваются воз-

можности выбора; освобождается большое количество свободного времени; формируются все более совершенные системы коммуникации. В данной статье мы попытаемся проанализировать взаимное влияние науки, технологии, этики и социума в свете проблемы гуманитаризации современных технологий.

Немецкий социолог И. Барбур в своей книге «Этика в век технологий» выделяет следующие гуманитарные проблемы науки и технологий, отражающие все большую технологизацию жизни современного человека [1, С. 4]: 1) однообра-

¹ От названия фантастического романа французского писателя М. Уэльбека «Возможность острова».

² Под технологией мы понимаем применение научного знания для решения практических задач, а также совокупность средств, процессов, операций, методов, с помощью которых осуществляется соответствующий производственный процесс.

зие жизни, привычек, социокультурных паттернов поведения; 2) сужение критериев оценки результатов человеческой деятельности; 3) обезличенность, деперсонализация участников технологического процесса и увеличение вероятности манипулирования ими; 4) слабая управляемость технологии со стороны общества; 5) отчуждение человека от результатов своего труда.

В последнее время происходит все большее сближение науки и технологий во всех сферах, включая ценностную: наука все больше технологизируется, а техника онаучивается, их синкретическое единство становится достаточно автономным образованием. При этом адекватный контроль за его эволюцией, как со стороны самих ученых, так и социума, становится все более проблематичным. Вместе с тем научно-технологическая сфера, как и моральная, не может функционировать независимо от других систем, быть отдельным социальным институтом, «островом» в социуме. Существуют различные подходы к пониманию «технологии», связанные с ее двойственной теоретико-прикладной сущностью. Одни авторы подчеркивают ее практическое измерение, подразумевая под технологией «применение организованного знания для решения практических задач упорядоченными системами людей и машин» [1, С. 4]. Другие — связывают это понятие с рациональной способностью человека «распознавать технические проблемы, разрабатывать новые концепции и находить реальные решения этих проблем» [2, с. 647]. Таким образом, если наука сосредоточена на *истине* познаваемого (чистое знание), техника (*techne*) — на знании, как *сделать нечто*, то технология выступает как соединение *чистого знания, техники* и оценки их *эффективности*. В отличие от техники в ее традиционном понимании, она включает в себя (дополнительно к практическому измерению) *эпистемологический* компонент: знание о проектировании новых инструментов и практики. В этом случае познавательной целью становится не истина, а *эффективность* применения *знания-умения* на практике.

Парадоксально, но функционирование научно-технологической системы в некотором смысле становится все более индифферентным не только общечеловеческим ценностям, но и собственно научным целям. Когда открываются широкие технологические возможности, а продукт приобретает значительную рыночную стоимость, технология становится «на поток» даже вопреки здравому смыслу, не говоря уже о научной истинности. Так, в Украине нашла широкое распространение технология «терапии стволовыми клетками» больных с заболеваниями различной этиологии, начиная от эпилепсии и заканчивая онкозаболеваниями, не только вопреки здравому смыслу и морали, но и ее научной обоснованности, так как до сих пор нет однозначного ответа о ее терапевтическом эффекте.

Утвердились две крайних точки зрения на место науки и технологии в социуме. Первая подчеркивает достаточно выраженную автономию научно-технологической сферы в системе социальных институтов. Собственно, вопросы о моральной нейтральности и автономности этой сферы связаны с абсолютизацией представлений о ней как двухуровневой системе, состоящей из *познания (эпистема)* и *деятельности* (практическая составляющая). Сегодня это деление является, скорее, условным, так как мы имеем дело с технологиями с выраженным эпистемологическим компонентом, технологиями «*ноу хау*», произрастающими на своих собственных корнях, основаниях [3].

Наивно полагать, что техника как *делание* подвержена моральным суждениям и регуляции, тогда как наука как *познание* свободна от них. Даже так называемая «чистая» (фундаментальная) наука все в большей степени приобретает черты прикладной, ориентированной на практические нужды, а следовательно, все более ориентированной на производство тех или иных товаров и услуг. Сама наука начинает все больше напоминать четко выверенное и налаженное производство, фабрику «научных результатов», что проявляется в неуклонном возрастании в мировом масштабе удельного веса прикладных исследований по сравнению с фундаментальными. Научное исследование (эксперимент) все более технологизируется, а социальный и гуманитарный контроль за технологиями все в большей степени приобретает черты технологического процесса (например, мультицентровые клинические испытания лекарственных средств и их этическая экспертиза, проводимая по специальным стандартизированным операционным процедурам).

Взаимодействие науки и технологий характеризуется наличием позитивных обратных связей, что на языке кибернетики означает процессы, тяготеющие к утрате контроля и распаду [5]. Такая система может развиваться по имманентному типу, на собственных корнях, и этот факт порождает особые опасения. Опасная тенденция автономизации научно-технологической системы имеет свои основания: во-первых, в наличии собственной жесткой конфигурации, которая лишь по краям подвергается воздействию многообразия культурных ценностей; во-вторых, в способности этой системы создавать свои собственные предпосылки, произрастать из самой себя [5, С. 90].

Противоположная позиция состоит в утверждении социальной детерминированности науки. В свое время наиболее последовательно она была представлена марксистами, утверждавшими, что наука и технология отражают производственные отношения и идеологию того или иного правящего класса. Именно поэтому нет смысла пытаться их регулировать с точки зрения морали,

ибо «автоматически» наука и технология ориентированы на социальные ценности. В СССР не признавалась автономия науки и научного сообщества, а этика науки была лишена самостоятельного статуса, как, впрочем, и сама этика. Считалось, что в социалистических странах, где развитие науки является органической частью общественного развития, нет почвы для противоречия между патриотизмом ученых и их приверженностью гуманистическим ценностям и нормам мировой науки [4, с. 158].

Наука и технология стремятся навязать обществу свои правила, но в силу наличия двойных обратных связей они также испытывают на себе последствия разнообразных трансформаций общества и его моральных оснований [5, с. 102]. Для поддержания своего эффективного функционирования наука и технология вынуждены взаимодействовать с «окружающей средой», в том числе и с разнообразными «научными» и «ненаучными» ценностями.

Взаимодействие моральных ценностей, науки и технологий особенно остро преломляются в феномене *технологий двойного использования* (*dual use technologies*). Этот термин возник в Америке в связи с конверсией военно-промышленного комплекса и демилитаризацией общества³. Первоначально такое название получала любая военная технология, которая, при некоторых дополнительных обстоятельствах (диверсификации или конверсии), могла быть использована «дважды»: не только в военных, но и в мирных целях. В действительности между военными и «гражданскими» технологиями нет четкой границы, и те и другие могут применяться как в мирных, так и в военных целях, например компьютеры [6]. В свете активизации в мировом масштабе терроризма стало очевидным, что определения «военный» и «мирный» в отношении технологий носят не субстанциальный, а экзистенциальный характер и напрямую связаны с намерениями тех, кто их использует.

Существует два взгляда на феномен технологий двойного использования: англо-американский прагматический и европейский-метафизический. В американском научном этосе термин «двойные технологии» закрепился за конкретными технологиями, таящими в себе угрозу для общества и вызывающими его особую озабоченность (*dual use technologies of concern*) [7]. Чаще всего — это технологии манипуляции с различными биологическими агентами, к примеру, штаммами болезнетворных бактерий и вирусов, вызывающих эпидемии. Дискуссии на эту тему происходят в контексте обсуждения борьбы с

³ Со временем термин «технологии двойного использования» стал трактоваться более широко, как возможность более широкого использования тех или иных научных исследований, технологий и промышленного потенциала вне их первоначальных целей (военных или мирных).

терроризмом, обуздания распространения оружия массового уничтожения (биологического, химического, ядерного), создания соответствующих систем контроля, мер безопасности. Позиция европейских ученых предусматривает рассмотрение любой технологии с точки зрения как ее потенциальной, так и актуализированной пользы и вреда. По сути, европейская трактовка технологий двойного использования демонстрирует нам традицию «подозрения и разоблачения» человеческим разумом разрушительной сути технологий.

Представление о технологиях двойного использования связано с экзистенциальной ситуацией человека, выбирающего между смертью и жизнью, войной и миром, сущностью и существованием. Экзистенциальное измерение науки и технологий было в свое время раскрыто М. Хайдеггером, который в своей работе «Вопрос о технике» писал о недостаточности инструментального подхода к технике для раскрытия ее сущности [8]. Согласно М. Хайдеггеру, мастер, ученый, художник производит технологию «из себя», опредмечивая свою собственную и божественную природу. Таким образом происходит некое со-бытие, в котором *является* Бытие, *открывается* истина Бытия, истинные замыслы Творца. Задача производителя технологии «услышать голос Бытия», понять истинные цели и задачи техники, заложенные не человеком, а Творцом. Она усложняется тем, что человек уже встроен онтологически и эпистемологически в процесс производства техники. Поэтому ответ на вопрос о том, какую нам занять позицию по отношению к технике, не имеет смысла, ибо мы всегда уже вовлечены в *постав* — поставлены кем-то на путь необходимости моральной рефлексии сути, задач, смыслов техники, раскрытия тайны Бытия [8, с. 232]. «Человек настолько решительно втянут в постав, — пишет он, — что не воспринимает его как обращенный к нему вызов, просматривает самого себя как захваченного этим вызовом... и потому уже никогда не может встретить среди предметов своего существования просто самого себя» [8, с. 233]. Исходя из этого, производство техники и «освободительная ответственность» за это производство, выводящая человека из области непредсказуемости и своеволия в область судьбы, неразрывно связаны.

В отношении к технике фундаментальный выбор человека перестает быть выбором альтернатив или игрой случая. Этот выбор изначально закладывает и определяет как правила игры, так и выигрыши (цели), к которым правильно и жизненно необходимо стремиться, включая сюда и затраты на их достижение [5]. Иными словами, тотальный риск, связанный с научно-технологическим прогрессом, касается, скорее, не выбора средств, а выбора конечных целей — того, что человек изначально закладывает в свою деятель-

ность в качестве ее идеального *плана, парадигмы, модели, образа*.

Современный мир стал настолько техниче-ски и технологически сложным, что всякая новая технология должна измеряться каким-либо обра-зом, сопоставляться и *со-измеряться* с чем-то, ей необходимо полагать *меру*, «безопасные грани-цы». Предполагается, что эти границы должны очерчиваться общечеловеческими ценностями и гуманистическими представлениями о природе и месте человека в мире. В действительности они формируются *намерениями* тех, кто изобретает и применяет технологии. Намерение — это идеаль-ный план, образ, модель поступка, который бу-дет совершен. Модели могут быть прототипами, планами, гипотетическими конструкциями раз-личного рода, которые служат путеводителем действия, высоко специализированными частями нашего технического оснащения, специфические функции которых состоят в созидании будущего.

В русском языке понятие «намерение» (укр., соответственно, «намір») имеет двойственный смысл: *замысел* того, кто намеревается что-то сделать, и понятие *меры*. *На-мерение (на-мір)* — это то, что только собираются сделать, замыслы, мысли и желания, планы по изменению действи-тельности (добрая или злая воля). И в то же вре-мя это понятие *меры (міри)* того, чем измеряют, что уже отмерено, что имеет свои границы. В са-мом слове заложена идея сопоставления идеаль-ных проектов с тем, что уже существует незави-симо от наших планов. Идея прогресса при по-мощи науки и техники предполагает не просто изменение, *но изменение к лучшему. А о лучшем* судят на основании *ценности*, которая есть его мера.

Гуманитарные проблемы науки и технологий кроются не только в том, что «хорошие техноло-гии» применяются не в то время и не в том мес-те, таят в себе трудно предсказуемые риски и опасности, но и в том, что специалисты, занима-ющиеся наукой и имеющие дело с технологиями, часто полагают границы своей деятельности ис-ходя из все увеличивающихся запросов потреби-тельского общества, мировой глобализации, тра-диционных ценностей того или иного професси-онального объединения.

Научные парадигмы и соответствующие им технологии порождаются не столько человече-ским гением, сколько социокультурными услови-ями. Обществу вместо того, чтобы задавать воп-рос «Что делать?», необходимо задуматься о дру-гом: как начать думать? «Думать» также означа-ет «действовать», «со-действовать» существу бы-тия, создавать места для существа бытия [8, с. 254]. Как справедливо подчеркивает Х. Арендт, вооб-ражение или модель, направляющие процесс про-изводства, не только предшествуют ему, но и не исчезают после изготовления продукта, который они переживают без вреда для себя, эти модели

предлагают себя для бесконечного производства любого технологического продукта [9, с. 106]. Они закладывают фундамент для разнообразных видов человеческой деятельности, определяю-щих сущность, фундаментальные условия бытия, *состояние человека*.

В намерениях заключены идеи, смыслы, сред-ства и цели науки и технологий. В них выполня-ется важная нравственная работа по проектиро-ванию будущего. Этический вектор представля-ет собой целенаправленное переживание по по-воду определенного поступка, события или чув-ства. В этом смысле этическая позиция выступа-ет как двойная рефлексия, вторичное рефлексив-ное отражение некоторой первичной, ранее со-стоявшейся символизации. Как вспоминал А. Д. Сахаров, его участию в ядерных исследованиях и экспериментах (первичное абстрагирование) сопутствовали вполне определенные нравствен-ные переживания (вторичное абстрагирование) [10, с. 195].

Чтобы дать моральную оценку технологии, как правило, стремятся исследовать ее *конкрет-ную цель*, телос, «виновника» того, что вызвало рождение техники, технологии (М. Хайдеггер). Однако считать, что техническая деятельность са-ма по себе является морально индифферентной к внутренним целям, на которые она направлена, неправильно, а внутренние цели и идеалы, в свою очередь, во многом социально обусловлены.

В случае с прикладной наукой и технологией именно *намерение* (идеальная цель) является оп-ределяющим элементом для морального сужде-ния [5]. Техническое суждение становится нрав-ственно нагруженным, когда приходится оцени-вать соотношение эффективности средств и по-ставленных целей, ведь, согласно кантовскому императиву, ни одно человеческое существо не может быть средством, а только целью научно-го прогресса. Когда мы говорим о *средствах*, то имеем в виду не орудия и машины, которые ни хороши, ни плохи, а конкретные шаги или дей-ствия, социальные практики и деятельность, за-конодательные акты, профессиональную этику, и тут мы опять попадаем в царство намерений.

Среди возможных причин или объяснений того, почему человек закладывает неправильные цели своей технической деятельности, не может «начать думать» о поставке, почему не реализу-ются «правильные цели» технологий, на наш взгляд, следует выделить следующие: 1) двой-ственная природа человека (сознательное зло); 2) культурный партикуляризм; 3) утрата контро-ля за технологией; невозможность определения границ риска; 4) «сверхчеловеческий» фактор (божественная воля или игра).

В технологиях важен человеческий фактор, который может сделать из хорошей технологии — несущую разрушение и наоборот. Человече-ский фактор становится решающим, когда чело-

век со своей неустроенностью, хаотичностью встраивается в алгоритм технологии. Согласно Э. Фромму, в психосоциальной природе каждого индивида заложены два возможных сценария, определяемых либо любовью к жизни, либо любовью к смерти (биофилия и некрофилия) [11]. Биофилия — это глубинная жизненная ориентация личности, ее направленность на жизнерадостное и целостное восприятие мира, любовь ко всему живому. Некрофилия — противоположная тенденция, мертвящая все живое, механически воспроизводящая не жизнь, а ее подобию, симулякры. Некрофилия берет свое начало в отчуждении современного человека от технологических продуктов своей деятельности. Оно аналогично его отчуждению от смерти и умирания, описанному Ж. Бодрияром в работе «Символический обмен и смерть» [12]. Подобно нарушению символического обмена жизни и смерти, в сегодняшнем обществе нарушен обмен добра и зла. Все что осталось, это «постоянное умирание», все что осталось — это «претерпеваемое зло», зло как страдание, зло как внешняя, «отчужденная» причина, мешающая счастью, подрывающая здоровье и благополучие человека. В наши дни зло воспринимается как следствие «неправильного» общественного устройства, нерадивых управленцев, недобросовестных вождей нации и пр., как результат воздействия внешних причин — «овнешненное зло». И в меньшей степени зло трактуется как следствие собственной вины или сознательный выбор.

Некрофильские тенденции присущи не только отдельным людям, но и инкорпорированы в социальный уклад жизни. Они внедрены во внутренний слой индустриальной патриархальной культуры. Не случайно современные технологии проявляют себя, свой инновационный характер не только в сфере витальных интересов человечества, но и в области массового человекоубийства. Человек может облагородить или осквернить все, к чему прикасается, наука увеличивает его силу и тем самым многократно умножает его био- или некрофилию.

Технология укоренена в особенностях культуры и субкультуры, где она впервые появилась и достигла своего расцвета. Она является органичным продолжением когнитивного, ментального и психодуховного контентов той или иной нации, культуры, субкультуры. Так, например, технология использования лекарственных трав в лечении болезней издавна существовавшая в Китае, где был накоплен богатый опыт сбора и использования соответствующего сырья, утратила свой мощный потенциал и терапевтическую эффективность, будучи перенесенной в виде биологически активных веществ (БАД-ов) на американский континент.

Однако от того, что технология применяется «на родной почве», она не утрачивает своей двой-

ственной природы. Так, технологии использования тележурналистики и СМИ в целях пропаганды, достаточно хорошо развитые в СССР, сегодня не только не снижают гуманитарные риски, а в значительной степени их потенцируют, способствуя разжиганию межнациональной вражды, призывам к насилию и войне. Ставится под сомнение сам принцип предназначения журналистики давать обществу информацию в полном объеме, помогать ему принимать квалифицированные решения, которые являются одним из базовых социальных законов демократического общества.

Сложность в определении границ риска технологий для сохранения подлинной человеческой природы и жизни на Земле связана, во-первых, с тем, что на современного человека воздействуют не одна, а множество технологий. Во-вторых, оценка такого риска комплексна и высокотехнологична, для этого недостаточно самонаблюдения, требуются сложная аппаратура, опыт профессионала (например, излучение компьютерных мониторов). В-третьих, человек может осознанно идти на риск ради экзистенциальных целей, например, участие в клинических исследованиях новых лекарственных препаратов и пр.

Когда нельзя объяснить риски технологий с точки зрения здравого смысла или антропологическим принципом наличия зла в мире, то обращаются к представлениям о божественном Разуме, согласно которым Творец — создатель рассматривает мир как свой собственный исплинский эксперимент, выражающий безмерную любознательность Космического сознания или Бога. Вселенский Разум испытывает неодолимое желание познать самого себя, исследовать и испытать свой потенциал. Человеческая драма для него только игра, забава. Однако — это также и тот необходимый опыт, через который должен пройти человек. Дилемма добра и зла, дилемма двойных технологий здесь выступает как божественный эксперимент или игра, которую наблюдает некто свыше [13].

Согласно американскому ученому Д. Хэйду, технологии, обладая биовластью, меняют смысл таких понятий, как *существование и сущность человека* [14]. Именно науке и технологиям сегодня принадлежит право констатации момента рождения и смерти человека, они «дарят» или «забирают» у нас нашу жизнь, определяют ключевые характеристики нашего существования и сущности. Врач, свидетельствуя о рождении, дарит некоему существу имя «человек», переводя его из онтологического класса «вещей» в онтологический класс «людей». Совершая обратную процедуру (диагностируя смерть), он *отзывает* имя «человек» у этого самого сущего, возвращая его обратно в мир «вещей».

Американский биоэтик Д. Каллахан вспоминает один случай, произошедший с ним в то вре-

мя, когда он работал над вопросом заботы об умирающих больных [15]. В это время врачами проводилось антропологическое исследование, посвященное изучению этой проблемы. Исследование привело его к выводу, что для врачей пациент умирал в тот момент, когда терапия становилась бессильной что-либо сделать, оказывалась более неэффективной. Смерть пациента для них выступала не как состояние физического тела, а как *функция* имеющейся в наличии медицинской технологии.

Технологический императив приводит к обеднению разнообразия экзистенциальных человеческих способностей и их редукции до *процедурной* и *прагматической* сущности. Он, с одной стороны, вносит новые смыслы в наше существование, расширяя нашу свободу, с другой — сводит палитру наших восприятий окружающего мира до простых и привычных стимулов, сущность человека — к его доступу и умению обращаться с технологиями. Главная же его опасность таится в стирании границ между внешней и внутренней природой человека, изменении его отношения к самому себе, к другим, в способах самоидентификации. Технологии подрывают образ, созданный человеком о самом себе как о культурном виде, и, соответственно, его этическое самосознание. Как отмечает Ю. Хабермас, при этом возникает новое моральное понимание природного и искусственного, а выбор человека начинает осуществляться не между собственной природой и тем, что ей чуждо, неприродно, искусственно, а между различными технологическими подходами, которые в большей или меньшей степени модифицируют нашу человеческую природу [16].

Существуют различные дихотомии технологий: простые и сложные, дешевые и дорогостоящие, рутинные и экзотические, традиционные и новейшие. Как правило, эти дихотомии отражают напряженные поиски нравственно обоснованных ответов на вызовы современности тех, кто их применяет, чью жизнь они затрагивают. Границы деления обычно нечетки и подвижны, полагаются специалистами произвольно или традиционно. Так, например, в отношении медицинских технологий существует представление об экстраординарном лечении. Что рассматривать в качестве такого лечения? Непривычное и необычное лечение или применение особых технологий?⁴

Дихотомия и ординарных, и экзотических медицинских технологий и возникающие в связи с этим моральные дилеммы были описаны Т. Бо-

чампом и Дж. Чилдрессом в книге «Принципы биомедицинской этики» [17]. Согласно предубеждению, берущему истоки в иудаистских и христианских религиозных взглядах на медицину, от экстраординарного, дорогостоящего лечения можно отказаться, а от традиционного лечения — нет. Отказ пациента от обычного, менее дорогостоящего и менее инвазивного лечения, как правило, расценивается обществом как неадекватный и необоснованный, в то время как отказ от экстраординарного лечения (или его приостановка) в случае его неэффективности не вызывают сомнений у врачей и родственников. Бочамп и Чилдресс считают, что такая позиция в корне ошибочна: неприятие обычного лечения также может быть нравственно обоснованным, например, отказ от лечения антибиотиками пневмонии у пациентов, умирающих от СПИДа или онкозаболевания. В нашем случае при выборе методов и средств вмешательства важны баланс польза/вред и оценка качества жизни больного. В свете этих представлений обычным лечением будут процедуры, медикаменты, операции, предлагающие разумную надежду на достижение пользы и не вызывающие излишних страданий, боли, материальных и финансовых расходов и других неудобств для пациента.

Одной из важных закономерностей социальной истории последних столетий является возрастание численности социальных институтов со специфическими, незаменимыми и нередуцируемыми функциями, сопряженными с увеличением их системной зависимости. Социальная автономия науки парадоксальным образом не только увеличивает ее влияние на другие социальные институты и элементы духовной и материальной культуры, но и интенсифицирует обратные связи — воздействие на нее со стороны политики, идеологии, этики [18, с. 78].

Систематизация этических подходов к современным конвергентным технологиям, объединяющим потенциал нано-, био-, информационных и когнитивных технологий (NBIC), была предложена Ф. Бри, директором Центра этики и технологий в Нидерландах [19]. В частности, он выделил: 1) общий этический анализ; 2) этику предвидения; 3) ценностно-ориентированный подход. Общий этический анализ отражает «эссенциалистский подход» к технологии, он основан на анализе ее технических характеристик, эффективности, рациональности. Этика предвидения предполагает прогнозирование возможных последствий технологии для человека, социума, человечества. В случае ценностно-ориентированного подхода технологии оцениваются исходя из определенной системы ценностей.

Характерные черты научного знания — объективность и строгость, логичность, причинно-следственный характер — проистекают во многом не из его содержания, а из *операций*. Научное

⁴ Экстраординарные меры рассматриваются самими врачами как более сложные, искусственные, высоко инвазивные, дорогостоящие и героические: аппарат искусственного дыхания, диализ, реанимационные мероприятия и др. В то время как, с точки зрения неспециалиста, достаточно небезопасные процедуры: внутривенного питания, антибиотико- и химиотерапии — напротив, подпадают в медицинской практике под разряд «простых».

знание неотделимо от практики, техники и технологий, от оперирования теоретическими конструктами, вещами, продуктами, данными, информацией, от делания, и это предопределяет особенности взаимодействия науки, технологий и этики.

Неправильно думать, что этика науки строится на каких-то особенных этических принципах, не имеющих места в других областях человеческой деятельности, и вместе с тем можно указать на те, что актуализируются в научном этосе в порядке первой очередности — это принципы интеллектуальной честности (*honesty*), открытости (*integrity*), точности (*accuracy*), эффективности (*efficiency*), объективности (*objectivity*), предосторожности, добрых немерений, «эластичности» (*resiliency*⁵), соответствия средства и цели, простоты, прозрачности, законопослушности (*compliance*).

Роль доминантных ценностей и принципов в науке и технологиях, как правило, выполняют те, что «хорошо работают». Этический прагматизм готов считаться со всем, что имеет весомое практическое следствие. Свобода воли в прагматическом смысле означает надежду на обновление мира, право ожидать, что будущее не будет одинаково повторять прошлое, не будет таким же неудачным. Прагматизм отражает неувядающие формулы жизненного оптимизма: «хочешь изменить мир — начинай активно меняться сам», «твори благо! и станешь добродетельным», «хочешь быть справедливым — поступай справедливо». Так, например, исходные идеи и ценности интернет-СМИ основываются на интуитивных, зачастую исключительно прагматических подходах — обеспечить рост трафика и упоминаемость издания любой ценой и т. д., а профессиональные этические принципы отбрасываются как мешающие оперативности и «яркости» сообщения. Практически во всех странах «отцы-основатели» интернет-медиа, технологий в медиакоммуникации — не профессиональные журналисты, а «компьютерщики-любители», ставившие себе сугубо прагматические цели [20].

Некоторые ученые, такие как Дж. Броновски, Р. Нибур, М. Полани считают, что ценности, внутренне присущие науке, можно распространить на моральную сферу общества [1, с. 36]. Так, научная деятельность требует от ученого терпимости, беспристрастности, рациональности, свободы мысли, права на несогласие, порядочности, стремления к сотрудничеству, верности истине, объективности, ответственности за свои слова, по сути, эти ценности играют важную роль в жизни любого социума и индивида. Но могут ли эти ценности быть наравне с ценностями челове-

ческой жизни, сострадания, любви, достоинства и свободы личности?

Иногда ценности этики технологии рассматриваются как тождественные ценностям инженерной этики: осознание, осведомленность (*cognizance*) о востребованности технологии, возможностях ее использования, ее социальном и экологическом вкладе; включенность (*inclusion*) — понимание того, что в процесс принятия технологических решений включены «правильные» люди [21]. Может ли такое «процедурное направление» в этике науки и технологий быть приемлемо? Можем ли мы быть уверенными, что если процедурные моменты учтены, то будут решены и этические проблемы?

Этика (как учение о морали и как прикладная этика) в свою очередь онаучивается, приобретает черты научного знания и «своеобразной технологии» с присущими ей: конкретностью, прагматичностью, утилитаризмом (стремлением соизмерять задачи с имеющимися средствами), установкой на оптимизацию процесса, стандартизацию, сознательное планирование, постепенность (пошаговость) реализации своих идей. Она становится все более «управленческой» и «деловой», структурированной и функциональной⁶; наблюдается процесс ее инфракструктуризации и институализации в виде: 1) разработки профессиональных этических кодексов; 2) учреждения специализированных научных и популярных журналов; 3) написания специальной литературы; 4) создания научно-исследовательских центров и реализации проектов изучения и внедрения в практику принципов прикладной этики; 5) создания этических комитетов и комиссий и пр.

Такая этика подобно технологии ориентируется на оптимизацию процесса принятия моральных решений, операционализацию целей, ценностей, принципов, норм и правил. Разрабатываются эмпирически измеряемые параметры этических ценностей, которые уже являются чисто научными или этическими. Это критерии, изучаемые особой наукой — наукой о рисках, формирующейся на стыке техногенной действительности и ее ценностного осмысления. В моральном преобразовании индивида и общества эта идея означает сознательное планирование и последовательность изменений; ритмизацию и структурализацию духовно-практической деятельности; признание неизбежности «частичных» и «несовершенных» решений; многоуровневую защиту живого и многие другие составляющие прагматического подхода к действительности.

⁶ Популярными и востребованными сегодня «деловая этика» и «этика управления» выступают как синонимы «профессиональной этики», если все время помнить о том, что овладение этическими стандартами и умением управлять разнообразными ресурсами является неотъемлемой частью профессионального роста, имиджа, финансового и социального статуса.

⁵ От *англ.* 1) упругость, эластичность; 2) способность быстро восстанавливать физические и душевные силы; 3) *тех.* упругая деформация.

На примере фармацевтических корпораций К. Макдоналд показал, как важно, чтобы этики были прагматиками, знали реальную, а не пиар-историю жизни корпораций, понимали работу компании изнутри, разбирались в технологическом процессе и коммерческих особенностях продвижения препаратов на рынок [22]. В противном случае этике технологий грозит интеллектуальная бедность и несостоятельность. Он сравнивает биоэтиков со «светскими проповедниками», работающими среди «грешников» — представителей био- и фармацевтических технологий. Если мы не будем понимать, указывает он, как работает корпорация, что ею движет, мы не сможем оппонировать ученым, технологам и менеджерам на всех уровнях — академической критики, профессиональной практики или общественной политики. Для выработки и предложения правильных решений важна работа на опережение, а не следование за практикой, необходима концентрация на процедурных вопросах, разработка корпоративных кодексов этики, внедрение высоких стандартов прозрачности и подотчетности в корпоративном секторе.

Однако, в отличие от деловой и профессиональной этики, этики управления, цели и задачи этики науки и технологий лишь частично инкорпорированы в тот или иной практический пласт действительности или производственной практики, а сама она имеет четко выраженный мета-теоретический и мировоззренческий уровни.

Как известно, К. Поппер предлагал в качестве главной характеристики научной рациональности — фальсифицируемость — рост знаний на основе перманентной критики и исправления обнаруживаемых ошибок. В наше время моральное сознание пробуждается скорее отрицанием не-должного, нежели поисками должного, и в этом также есть нечто общее между легитимацией научных исследований и моральных императивов. На важность использования методологического принципа фаллибилизма применительно к моральной онтологии указывал известный американский философ Ч. Тейлор [23]. Он полагал, что подлинная моральная онтология в плюралистическом обществе часто замалчивается, не артикулируется, а общество руководствуется идеологически обусловленными иллюзорными представлениями о ней. Необходимо выяснить, насколько «духовные основания моральных суждений» тех или иных провозвестников морали «отличаются от того, что они формально признают» (сравни: проверка научной гипотезы) [23, с. 22]. Таким образом, процесс развития морального сознания, согласно Ч. Тейлору, возможен лишь на основе анализа «ряда ошибок», а формирование моральной онтологии — на основе «подлинно научной» моральной теории.

Поскольку фактические последствия научных проектов могут оказывать «непрямые», «непред-

виденные», «побочные» эффекты и все в меньшей степени поддаются расчету, то обращение с *ожидаемыми (метафизическими)* последствиями приобретает все большую важность. Немецкий социолог У. Бек считает, что в наше время «основанная на опыте логика обыденного мышления обобщается своей противоположностью [24]. Осознание рисков предполагает, что этот опыт из вторых рук получить *невозможно*. Однако теперь этот опыт не ведет от собственных переживаний к обобщенным выводам, наоборот, не подкрепленное собственным опытом обобщенное знание становится определяющим центром собственного опыта. Чтобы можно было пойти против рисков на баррикады, химические формулы и реакции, невидимые вредные вещества, биологические круговороты и цепи реакций должны подчинить себе зрение и мышление [24, С. 88]. Таким образом, философский, этический компонент начинает рассматриваться как то, что находится в середине научного знания, в его сердцевине.

Свой весомый вклад в «технологизацию этики» вносит глобализация мира и мировой экономики, развитие стран по «эволюционно неизбежным» либерально-демократическим социальным матрицам (Ф. Фукуяма), предполагающим возрастание роли гражданских институтов в жизни социума. Гражданские институты рассматриваются как некая виртуальная реальность, преодолевающая конвенциональные кордоны прежних социальных институтов: отдельных учреждений и отраслей, организованных по признаку профессиональной принадлежности или выполняемых ими функций.

Литовская исследовательница Н. Васильевне связывает успех современных «прикладных этик» с их удовлетворением рыночной модели отношений и ценностям и нормам либерально-демократического общества [25]. Институционализация деловой (профессиональной) этики рассматривается как способ укрепления демократии и совершенствования «капиталистических отношений». Наличие структурированных кодексов этики выступает как инструмент формирования *доверия* общества к организации, институции, компании. Инструментальное внедрение ценности необходимо для эффективного выполнения профессионалами своих обязанностей.

«Необходимость целенаправленной институционализации этики непрерывно возрастает по мере сознания того, что в рыночной системе конкуренции любая структура может достичь успеха только тогда, когда ее функции (наборы ролей) наилучшим образом (т. е. ответственно, честно, справедливо, надежно) удовлетворяют потребностям общества (потребности клиентов, пациентов, учащихся, студентов, адресатов организаций/учреждений публичного администрирования, наконец, избирателей). В этом смысле дело-

вая этика охватывает все организации, профессии, самые разные виды деятельности, от которых свободные индивиды зрелого гражданского общества могут *потребовать ответственного поведения* в соответствии с предназначением (миссией) данной структуры и ее конкретной ролью-функцией» [25].

Через этические принципы происходит конкретизация ценностей и понимания этического как социально одобряемого и оцениваемого, а значит — исчисляемого и подотчетного. Внедрение конкретизированных ценностей происходит путем постепенного продвижения их от теории к практике и обратно. От рассуждения о ценностях — к управлению определенными процессами и как обратная связь — вновь к рефлексии и методологии.

Большой вклад в процесс гуманитаризации технологий вносит социальный конструктивизм — направление в философии технологий, согласно которому тенденции, закономерности, принципы развития, а также возможные риски и последствия технологий необходимо анализировать контр-эссенциалистски, обращая внимание не на сущностные характеристики технологии, обусловленные ее техническими характеристиками, а на контрверзы, несогласованности, противоречия, трудности, возникающие в социуме в процессе зарождения и использования технологий. В результате происходит «стабилизация» технологии — достигается консенсус между различными социальными группами о ее значении, допустимых границах использования, рисках и пр. Факты о технологиях таким образом *конструируются* в зависимости от социального контекста и их интерпретации различными социальными силами [26].

Таким образом, можно сделать следующие выводы.

Взаимоотношение науки, технологии, этики и социума представляет собой сложный системно организованный процесс, обусловленный рядом факторов. В этом взаимодействии двойственная природа технологий выглядит, с одной стороны, как обусловленная социокультурным контекстом, с другой — как определяемая биосоциальным характером индивида, экзистенциальными измерениями и намерениями личности, наделенной свободой.

Наука и технологии коренным образом меняют наше отношение к природе, к самим себе, модифицируя процессы самоидентификации и самосознания современного человека. Однажды захваченный в «постав», вовлеченный в процесс бесконечного воспроизводства техники и технологий индивид в своем отношении к ним уже «всегда находится» внутри технологической цивилизации. Он вынужден каждый раз заново осознавать смысл и суть науки и технологий. Поэтому выбор, осуществляемый им, — это выбор

экзистенциальных возможностей, уже опредмеченных при помощи современных технологий.

Наука и технологии всегда оказываются уже встроенными в существующую систему социальных отношений, их автономия, по сути, ограничена. Чем больше научно-технологическая система стремится к автономии, независимости от общества, тем в большей степени испытывает давление со стороны социума в области контроля, управления, этико-правовой регламентации.

Эффективное функционирование системы наука — технология — этика предполагает точность и четкость взаимных связей и отношений, некую конгруэнтность элементов. Это накладывает свой отпечаток и на моральную сферу. Качество взаимных связей между системой этических принципов и научными технологиями предъявляет требования к нормам поведения, которые также становятся все более отрефлексируемыми и точными, все более публичными и объективизированными.

Современная этика науки и технологий выступает не столько как обучение на своих ошибках, но в снятом виде — как культура социальных отношений. Универсализм науки и технологий проявляется в увеличении в ней удельного веса метафизики, философии, этики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барбур И. Этика в век технологий / И. Барбур ; ред. А. Бодров ; пер. с англ. А. Федорчук. — М. : ББИ, 2001. — 382 с.
2. Autio E. Measurement and evaluation of technology transfer: Review of technology transfer mechanisms and indicators / E. Autio, T. Laamanen // Int. J. of technology management. — 1995. — Vol. 10, N 7/8. — P. 643–664.
3. Этика науки: виклики сучасності / М. М. Кисельов, Т. В. Гардашук, С. І. Грабовський [та ін.] — Ніжин : видавець ПП Лисенко М. М., 2014. — 248 с.
4. Фролов И. Т. Этика науки: проблемы и дискуссии / И. Т. Фролов, Б. Г. Юдин. — М. : Политиздат, 1986. — 399 с. (Серия: Над чем работают, о чем спорят философы.)
5. Агацци Э. Моральное измерение науки и техники / Э. Агацци ; ред. В. А. Лекторский ; пер с англ. И. Борисова. — М. : Московский философский фонд, 1998. — 344 с.
6. Mollas-Gallart J. Dual use technologies and the different transfer mechanisms / J. Mollas-Gallart // The International School on Dismantment Research on Conflicts (ISODARCO) : 19th Summer Course Candriai, 26 Aug.–2 Sept. 1998.
7. Pustovit S. V. Philosophical aspects of dual use technologies / S. V. Pustovit, E. D. Williams // Sci. Eng. Ethics. — 2010. — Vol. 16. — P. 17–31.
8. Хайдеггер М. Вопрос о технике / М. Хайдеггер // Время и бытие. — М. : Республика, 1993. — С. 221–237.
9. Арендт Х. Становище людини / Х. Арендт. — Львів : Центр гуманітарних досліджень, 1999. — 254 с.
10. Речицкий А. П. Символическая реальность и право / А. П. Речицкий. — Львов : ВНГЛ-классика, 2007. — 732 с.
11. Фромм Э. Анатомия человеческой деструктивности / Э. Фромм ; ред. П. С. Гурьевич, С. Я. Левит ; пер. с англ. Э. М. Телятниковой. — М. : Республика, 1994. — 447 с.
12. Бодрийяр Ж. Символический обмен и смерть / Ж. Бодрийяр ; пер. с фр. С. Н. Зенкин. — М. : Добросвет, 2000. — 387 с.

13. *Гроф С.* Космическая игра. Исследование человеческого сознания / С. Гроф. – М. : Изд-во института трансперсональной психологии, 2004. – 248 с.
14. *Heyd D.* Genetics. Moral issues in the creation of people / D. Heyd. – Berkley ; Los Angeles ; L., 1992. – P. 2.
15. *Callahan D.* False hopes: overcoming the obstacles to a sustainable, affordable medicine / D. Callahan. – New Brunswick ; New Jersey ; L. : Rutgers University Press, 1998. – 330 p.
16. *Хабермас Ю.* Модерн — незавершенный проект / Ю. Хабермас ; сост. А. В. Денежкин ; пер. з нем. Б. М. Скуратова. – М. : Праксис, 2005. – С. 7–31.
17. *Beauchamp T. L.* Principles of biomedical ethics / T. L. Beauchamp, J. F. Childress. – N. Y. : Oxford university press, 1994. – 546 p.
18. *Чешко В. Ф.* Наука, этика, политика: социокультурные аспекты современной генетики / В. Ф. Чешко, В. Л. Кулиниченко. – К. : Издатель Парапан, 2004. – 228 с.
19. *Brey P.* The lecture “The transformative potential of converging technologies” [Electronic resource] / P. Brey. – Access mode : <https://vimeo.com/74274434>
20. *Гатов В.* Будущее журналистики [Электронный ресурс] / В. Гатов. – Режим доступа : <http://newmedia2016.digital-books.ru/kniga/budushhee-zhurnalistiki/>
21. *Brumsen M.* Research in Ethics and Engineering / M. Brumsen, S. Roeser // *Techno.* – 2004. – Vol. 8, N 1.
22. *MacDonald C.* Will the “secular priests” of bioethics work among the sinners / C. MacDonald // *The American Journal of Bioethics.* – 2003. – Vol. 3, N 2. – P. W36–W39.
23. *Тейлор Ч.* Джерела себе / Ч. Тейлор. – К. : Дух і Літера, 2005. – 696 с.
24. *Бек У.* Общество риска на пути к другому модерну / У. Бек ; пер. с нем. В. Сидельникова, Н. Федорова. – М. : Прогресс-Традиция, 2000. – 384 с.
25. *Васильевне Н.* Институализация деловой этики: инструментальное внедрение ценностей в деятельность организаций / Н. Васильевне // *Прикладная этика: «КПД практичности».* Ведомости ; ред. В. И. Бакштновский, Н. Н. Карнаухов. – Тюмень : НИИ ПЭ, 2008. – Вып. 32. – Спецвып. – С. 82–107.
26. *Brey P.* Social Constructivism for Philosophers of Technology: A Shopper’s Guide [Electronic resource] / P. Brey // *Society for Philosophy and Technology.* – Spring-Summer, 1997. – Vol. 2, N 3/4. – Access mode : http://scholar.lib.vt.edu/ejournals/SPT/v2_n3n4html/brey.html

Поступила 13.03.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. Б. Ханжи

*Передплацуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

**Передплата приймається
у будь-якому
передплатному пункті**

Передплатний індекс 08210

- ◆ Методологія інтегративних процесів
- ◆ Генетичні аспекти біології та медицини
- ◆ Патологічні стани і сучасні технології
- ◆ Філософські проблеми геронтології та геріатрії
- ◆ Дискусії

УДК 616-006.07

В. Е. Орел, д-р біол. наук,
А. В. Романов, канд. техн. наук,
І. В. Орел

МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНА НАНОТЕРАНОСТИКА ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ

Національний інститут раку, Київ, Україна

УДК 616-006.07

В. Е. Орел, А. В. Романов, І. В. Орел
МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНА НАНОТЕРАНОСТИКА ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ

Національний інститут раку, Київ, Україна

Описані медико-фізичні основи магнітно-резонансної нанотераностики злоякісних новоутворень при використанні магнітно-резонансної томографії, магнітної наногіпертермії та магнітної нанотерапії при температурі до 40 °С. Результати експериментальних і клінічних досліджень нанотераностики злоякісних новоутворень, що проаналізовані в даній роботі, свідчать про їх подальшу перспективність.

Ключові слова: злоякісні новоутворення, нанотераностика, магнітний наноконкомплекс, магнітно-резонансна томографія, електромагнітне опромінення.

UDC 616-006.07

V. E. Orel, A. V. Romanov, I. V. Orel
MAGNETIC RESONANCE NANOTHERANOSTICS OF MALIGNANT TUMORS

National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Medical physical principles of magnetic resonance nanotheranostics of malignant tumors during magnetic resonance imaging, magnetic nanohyperthermia and magnetic nanotherapy at temperatures up to 40°C are described. The results of experimental and clinical studies discussed in the paper indicate about future prospects of cancer nanotheranostics.

Key words: malignant tumors, nanotheranostics, magnetic nanocomplex, magnetic resonance imaging, electromagnetic radiation.

Лауреат Нобелівської премії з медицини Отто Генріх Варбург вважав, що дихальний процес у злоякісних клітинах порушується через дефекти в аеробних дихальних шляхах [1]. Інший лауреат Нобелівської премії з медицини Альберт Сент-Дьйорді припускав, що імовірний механізм виникнення злоякісних новоутворень пов'язаний з квантовою фізикою. Ним була запропонована концепція про вплив ефекту перенесення електронів на швидкість росту злоякісної пухлини [2].

Спираючись на класичні роботи Варбурга, Сент-Дьйорді та сучасні досягнення у галузі медичних нанотехнологій у дослідженнях раку на молекулярно-генетичному рівні, все більшу увагу наукової світової спільноти привертає питання вивчення біоієрархічних взаємозв'язків суб- та супромолекулярних процесів у пухлинній клітині [3; 4].

Медичні нанотехнології, які поєднують діагностику, зокрема візуалізацію медичного зобра-

ження злоякісної пухлини, і протипухлинну нанотерапію, що дозволяє отримати необхідний ступінь контролю та ефективності лікування з використанням багатофункціональних магнітних наноконкомплексів як активних агентів, називають терміном нанотераностика [5]. Принцип магнітно-резонансної нанотераностики засновано на спільному використанні магнітно-резонансного ефекту для томографії та нанотерапії злоякісних новоутворень [6].

У даній роботі наведено огляд літератури та власних досліджень авторів стосовно проблеми магнітно-резонансної нанотераностики злоякісних новоутворень.

Медико-фізичні основи магнітно-резонансної нанотераностики

Що стосується найбільш широко вживаної в медичних закладах магнітно-резонансної томографії (МРТ), то, як добре відомо, вона викорис-

товує той факт, що тканини організму містять велику кількість води і, отже, протонів (ядер ^1H), магнітні спіни яких орієнтовані в сильному магнітному полі. Детальний опис медико-фізичних основ МРТ наведено в численних оглядах, монографіях і підручниках [7; 8]. Тому викладемо лише особливості візуалізації МРТ-зображень злоякісних новоутворень з використанням наночастинок. При МРТ-візуалізації суперпарамагнітні частинки, що складаються з оксиду заліза, можуть бути використані як засоби контрастування, оскільки вони сильно впливають на час спин-решіткової T1 і спин-спінової T2 релаксацій молекул води поблизу металу. На томограмах ділянки діагностичного інтересу з наночастинками візуалізуються більш темним кольором, що покращує контраст зображення. Іншими словами, ступінь релаксації збуджених молекул води поблизу металу має вирішальне значення для візуалізації. Магнітні наночастинки з протипухлинним препаратом під впливом пасивного й активного транспорту локально локалізують у пухлинах за допомогою прикладеного ззовні постійного магнітного поля.

Типовий магнітний наноконкомплекс складається з магнетиту (Fe_3O_4) або маггеміту (Fe_2O_3), з відповідним покриттям для підтримання водної стабільності та протипухлинного препарату. Суперпарамагнітні наночастинки Fe_3O_4 використовуються у клінічних дослідженнях як селективні МРТ контрастних агентів. Вони мають час T2 релаксації вищий, ніж контрастуючі сполуки гадолінію.

Дещо детальніше зупинимося на медико-фізичних принципах магнітної нанотерапії злоякісних новоутворень. Сьогодні набуло широкого медичного застосування електромагнітного поля для ініціації теплового ефекту — магнітної наногіпертермії з метою прогрівання, абляції та вапоризації злоякісних пухлин до температур 41–82 °C. Фізичний принцип магнітної наногіпертермії заснований на генеруванні тепла при електромагнітному опроміненні магнітних наночастинок у пухлині в результаті броунівського та нелівського механізмів релаксації магнітного моменту. Обертання магнітного моменту (релаксація Нееля) і тертя, що виникає внаслідок коливань наночастинок (броунівський рух), призводять до фазової затримки між магнітним полем і напрямком магнітних моментів, у результаті чого виділяється тепло. Ефективність нагрівання вимірюється згідно з питомим коефіцієнтом поглинання (SAR). Для біомедичних застосувань показник SAR має вирішальне значення, бо що вищий питомий коефіцієнт поглинання, то нижча доза опромінення пацієнтів [9].

Інший напрям магнітної нанотерапії заснований на ефекті впливу електромагнітних хвиль на радикальні пари при помірній гіпертермії до 40 °C. Відомо, що електромагнітні поля можуть

змінювати швидкості хімічних реакції та концентрації вільних радикалів. Найбільш досліджений вплив магнітних полів відносно невеликої індукції близько 1 мТл. Огляд відомих робіт свідчить, що зміни як ядерного спінового стану, так і моменту кількості руху для електронів у молекулі виникають зі змінами в електромагнітному полі та впливають на швидкості хімічної реакції. Зокрема, експериментально доведено наявність достатньо великого ефекту поглинання електромагнітного поля в діапазоні 1–160 МГц. Наведені докладні описи теорії конверсії синглет-триплетних станів для радикальних пар і результуючих змін концентрацій радикалів як функції напруженості магнітного поля, орієнтації спінів і в'язкості навколишнього середовища. Радикали виконують широкий спектр біологічних функцій. Активні форми кисню і азоту, такі як супероксид аніон-радикал, гідроксил-радикал, оксиди азоту володіють високою реакційною здатністю та відіграють важливу роль у сигнальній системі клітини в нормі та патології в умовах магнітного резонансу [10].

Магнітомеханохімічний синтез протипухлинного магнітного наноконкомплексу

Існує достатня кількість методів синтезу магнітного наноконкомплексу. Найбільш поширені технології синтезу — це окиснення, хемосорбція на поверхні, спрямована модифікація поверхні, термоліз, механохімічна активація та ін. З метою підвищення стійкості колоїдної системи в розчині та біосумісності ядра наночастинок оксиду заліза покривають органічною речовиною для зв'язування за допомогою електростатичних (іонних) зв'язків з протипухлинним препаратом або антигеном. Покриття наноконкомплексів нейтральними або гідрофільними сполуками, такими як поліетиленгліколь, полісахариди та ін., продовжують період його циркуляторного напіврозпаду. У зв'язку з цим модифікований поверхневий шар наноконкомплексу може мати зовсім інші неконтрольовані магнітні характеристики, ніж ядро, а взаємодія внутрішніх атомів із зовнішніми може призводити до випадкових змін фізико-хімічних характеристик наночастинок [11].

З метою отримання наноконкомплексу, до складу якого входили б наночастинки оксиду заліза та протипухлинний препарат доксорубіцин, з фіксованими магнітними характеристиками було розроблено магнітомеханохімічну технологію синтезу в реакторі. Цей метод заснований на інтеграції двох відомих методів: механохімічного синтезу [12] та синтезу в реакторі з магнітними елементами [13]. Принцип механохімічного синтезу включає фрагментацію окремих елементів та ініціацію парамагнітних центрів (вільних радикалів) у структурі наноконкомплексу. Одночасне опромінення неоднорідними постійним магнітним полем та електромагнітним полем приводить до

виникнення вихрових струмів і магнітних вихорів у зонах контактів між наночастинками оксидів заліза й органічними сполуками за наявності ефекту магнітного резонансу [14].

У синглетному стані пари радикалів рекомбінують з типовим часом життя між 10^{-6} і 10^{-10} с. У триплетному стані вони не можуть рекомбінувати, тому можуть реагувати з іншими молекулами. Зв'язок між неспареними електронами і ядром у кожному фрагменті радикальної пари відрізняється і, як правило, знаходиться між величинами статичних магнітних полів 10 нТл — 3 мТл. Тобто невеликі зміни індукції постійного магнітного поля можуть змінити швидкість переходу і, отже, концентрації вільних радикалів. Також електромагнітні поля на частотах, що відповідають різниці у рівнях енергії, можуть змінювати енергію рівнів різних ядерних спінових станів молекул. Це, у свою чергу, може змінити рекомбінаційні часи життя для радикальної пари [10]. Тому для оцінки можливості отримання наноконкомплексу з фіксованими магнітними властивостями були проведені дослідження при зміні величини магнітної індукції постійного магнітного поля та постійних параметрах електромагнітного опромінення 42 МГц з вихідною потужністю 2 Вт і механічній вібрації з частотою 36 Гц у процесі магнітомеханохімічного синтезу [15].

На рис. 1 і 2 показано нелінійні залежності магнітного моменту насичення та концентрації парамагнітних центрів від величини індукції постійного магнітного поля. Аналізуючи їх, можна побачити, що спостерігається максимум насичення магнітного моменту і концентрації парамагнітних центрів при індукції постійного магнітного поля 8 мТл. Мінімальні значення цього параметра не збігалися. Найменший магнітний момент насичення (8,44 емо/г) досягався при індукції постійного магнітного поля 5 мТл, а мінімальна концентрація парамагнітних центрів у цій серії експериментів ($1,17 \cdot 10^{19}$ мг $^{-1}$) — при 18 мТл. На кривій насичення магнітного моменту зі збільшенням індукції постійного магнітного поля від 8 до 30 мТл можна побачити яскраво виражений коливальний процес.

Не виключено, що збільшення як магнітного моменту насичення, так і концентрації парамагнітних центрів у наноконкомплексі, отримане при індукції постійного магнітного поля 8 мТл і вихідній потужності електромагнітного поля 2 Вт, була викликана резонансним впливом постійних й електромагнітних полів і механічної вібрації на динаміку спін-корельованих радикальних пар у наноконкомплексі. Таким чином, зміни цих параметрів, ймовірно, були викликані магнітомеханохімічним ефектом резонансу.

Отримані результати показують, що магнітні властивості наноконкомплексу після магнітомеханохімічного синтезу можна охарактеризувати нелінійними ефектами. Це підтверджується за допо-

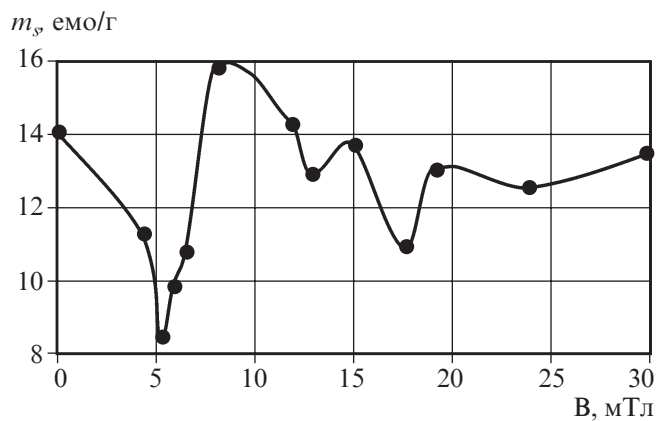


Рис. 1. Залежність магнітного моменту насичення магнітного наноконкомплексу від величини індукції постійного магнітного поля

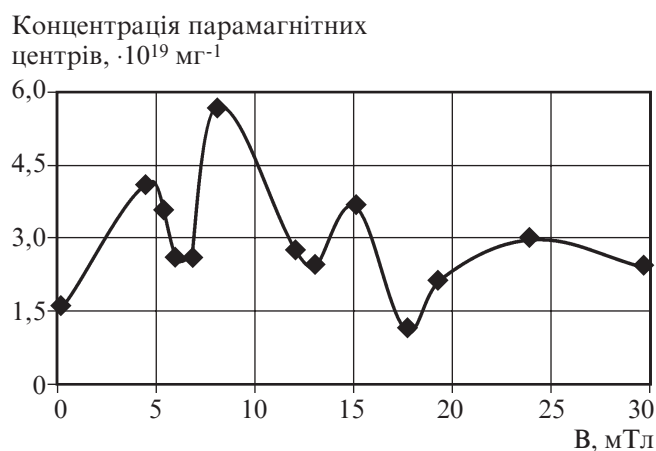


Рис. 2. Залежність кількості парамагнітних центрів магнітного наноконкомплексу від величини індукції постійного магнітного поля

могою відомих теоретичних моделей та експериментальних досліджень для магнітодинамічних нелінійностей [16]. Гіпотетичні механізми цього процесу можуть бути засновані на ефектах електронних переносів між наночастинками оксиду заліза і доксорубіцином під впливом опромінення. Одним з можливих механізмів електронних переносів є вихрові струми і магнітні вихорі при одночасному опроміненні постійним і електромагнітним полем унаслідок нерівномірного намагнічування наноконкомплексу [17]. Інший механізм, так званий спітронний ефект, пов'язаний з появою гігантського магнітоопору [18]. Наночастинки магнетиту (Fe_3O_4) є джерелами спін-поляризованих електронів у гетероструктурах наноконкомплексу. У зовнішніх постійних магнітних полях відбувається зеєманівське розщеплення зони провідності з утворенням енергетичних підрівнів. При одночасному впливі постійного й електромагнітного полів відбувається ініціація спін-поляризованих електронів, що робить можливим реалізувати керовані переходи електронів на верхніх і/або нижніх енергетичних рівнях у наноконкомплексі і таким чином досягти фіксованих магнітних властивостей.

Магнітно-резонансна нанотераностика злюкисних новоутворень

Ретроспективний аналіз робіт свідчить про те, що ще понад 25 років тому було встановлено, що у печінці та селезінці наявні високі концентрації феритину, які впливають на спотворення сигналу при проведенні МРТ. Це підштовхнуло фахівців до використання МРТ для моніторингу накопичення і цільової доставки магніточутливого наноконструксу. Існує велика кількість експериментальних досліджень стосовно підвищення ефективності МРТ-діагностики злюкисних пухлин із застосуванням магнітних наночастинок [19]. У них показано, що розмір виявлення патологічних уражень у печінці зменшується до 3 мм. Загалом, МРТ-візуалізація при використанні магнітних наночастинок оксиду заліза стає більш інформативною та може бути застосована для молекулярної оцінки гетерогенності злюкисних пухлин [20].

Були також одержані дані стосовно збільшення ефективності візуалізації МРТ-зображень метастазів печінки та гепатокарциноми при використанні суперпарамагнітних наночастинок при діагностиці онкологічних хворих. Виходячи з цього, МРТ була застосована для планування і моніторингу магнітної наногіпертермії, тобто при використанні нанорозмірних систем для терапії злюкисних новоутворень. Зокрема, МРТ застосовувалася з магніточутливими комплексами на основі оксиду заліза. Завдяки їх здатності дисоціювати з утворенням іонів заліза і кисню, вони мають низьку цитотоксичність і можуть бути частково виведені з організму [21].

Одна з перших спроб використання наночастинок для терапії злюкисних новоутворень була розпочата в компанії FeRx, Inc. (США) доктором К. Віддером ще у 70-х роках минулого століття. До складу наноконструксу входили мікро- і наночастинок Fe_3O_4 з доксорубіцином і активованим вугіллем, на який впливали в зоні пухлини постійним магнітом, виготовленим з NdFeBr з індукцією магнітного поля 5 Тл. У подальшому були проведені I і II фази клінічних досліджень на хворих з первинним раком печінки, які дали негативний результат [22].

Найбільш обґрунтовані клінічні дослідження магнітної наногіпертермії проведені у Німеччині в клініці Шаріте. Було проліковано 59 хворих на гліобластому. Використовували суперпарамагнітні наночастинок Fe_3O_4 діаметром 12 нм у концентрації 112 мг/мл, вводили 0,28 мл магнітної суспензії на кубічний сантиметр об'єму пухлини. Опромінювання проводили аплікатором з напруженістю магнітного поля 2–15 кА/м і частотою 100 кГц. Протягом перших двох сеансів здійснювали контроль температури. Середній максимум температури, виміряний у зоні пухлини під час термотерапічної сесії, дорівнював 51,2 °С (максимум 82,0 °С). Температура в окру-

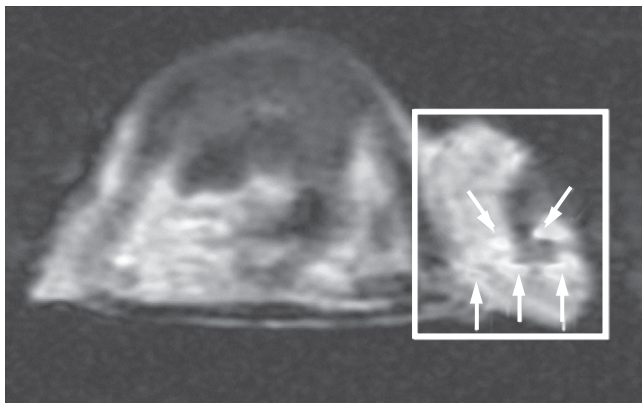
ності 2 см навколо пухлини дорівнювала 43 °С. Лікування, як правило, складалася з шести сеансів, кожен з яких тривав 1 год. Також проводили стереотактичну радіотерапію разовою осередковою дозою 2 Гр до сумарної осередкової дози 30 Гр.

Були зафіксовані такі побічні ефекти лікування. Короткострокові коливання артеріального тиску, які не потребують лікування, спостерігались у 10 пацієнтів, гіпертонія — у 7, гіпотонія — у 3. У дев'яти пацієнтів виникали головні болі під час термотерапії. Вони були, як правило, тимчасовими, але у 3 пацієнтів призвели до скасування магнітної наногіпертермії. Автори наводять такі кінцеві результати лікування. Ніякої кореляції не встановлено між підвищенням температури тіла та протипухлинним ефектом лікування. Середній інтервал часу від діагностування первинної гліобластоми і першого рецидиву пухлини становив 8,0 міс.; 47 з 59 пацієнтів померли. Було зафіксовано збільшення медіани виживання хворих з 6,2 до 13,4 міс. порівняно з «селвідж терапією» 2-ї лінії [23].

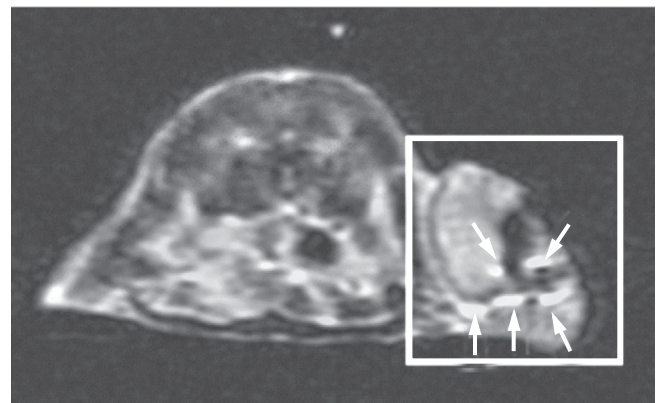
Основні проблеми, які гальмують широке впровадження в клінічну практику магнітної наногіпертермії, можуть бути зведені до такого переліку: незначна поверхнева селективність наночастинок між злюкисними та нормальними клітинами; гіпертермія в злюкисних пухлинах при температурах понад 41 °С може супроводжуватися формуванням термотолерантності (терморезистентності) на клітинному рівні внаслідок ініціації синтезу білків теплового шоку; уповільнення внутрішньопухлинного кровотоку при температурах вище 41 °С; можлива ініціація окисного стресу наночастинками, що супроводжується інтоксикацією при поширенні їх за ходом дендритів, аксонів, кровонесних і лімфатичних судин; ймовірне виникнення побічних ефектів з боку серцево-судинної системи пацієнтів у результаті обмеженої переносимості ними сеансу при температурах понад 41 °С; негативний вплив сильних електромагнітних полів (4 кА/м, 100 кГц), що обмежують комплексне лікування дисемінованих пухлин; побічні ефекти накопичення наночастинок у печінці, селезінці, м'язах і в інших органах [24].

Для розв'язання низки вищезазначених проблем магнітно-резонансної нанотераностики з допомогою магнітної наногіпертермії нами була розроблена технологія магнітно-резонансної нанотераностики злюкисних новоутворень на основі ефекту впливу електромагнітних хвиль на радикальні пари при помірній гіпертермії до 40 °С [25].

Як наноконструкс використовували наночастинок оксиду заліза в поєднанні з протипухлинним препаратом доксорубіцином, який вводили тваринам з пухлинами карциносаркомою Уокер-256, карциномою Герена та карциномою легенів



a



б

Рис. 3. МРТ-зображення карциноми Герена через 13 днів після трансплантації: *a* — 2 год після ін'єкції магнітного наноконструксу прямо в пухлину; *б* — після електромагнітного опромінення протягом 15 хв. Стрілки вказують на присутність наноконструксу

Льюїс. Методику магнітної нанотераностики реалізували на основі використання магнітно-резонансних томографів й апарата «Магнітерм» (Радмір, Україна). Протипухлинну нанотерапію злоякісних пухлин проводили з використанням технології магнітної нанотерапії в умовах магнітного резонансу при помірній гіпертермії до 40 °С.

На рис. 3 подано МРТ-зображення щура з карциномою Герена після лікування наноконструксом у поєднанні з електромагнітним опроміненням через 13 днів після трансплантації пухлини. На рис. 3, *a* наведено зображення карциноми через 2 год після ін'єкції наноконструксу; рис. 3, *б* відображає ту ж зону через 15 хв після опромінення. З аналізу зображень можна бачити, що положення наноконструксу в пухлині не змінилося після опромінення [26].

Лікування тварин з пухлинами карциносаркомою Уокер-256, карциномою Герена та карциномою легенів Льюїс з використанням магнітних наноконструксів на основі наночастинок Fe₃O₄ та протипухлинного препарату доксорубіцину у поєднанні з подальшим опроміненням локальним електромагнітним опроміненням супроводжувалося збільшенням протипухлинного ефекту на 15–30 % порівняно із застосуванням офіційного доксорубіцину або лікуванням магнітним наноконструксом без електромагнітного опромінення [27; 28].

Таким чином, технологія магнітно-резонансної нанотераностики злоякісних новоутворень дозволяє реалізувати цілеспрямовану доставку протипухлинного препарату до пухлини та динамічно контролювати ефективність лікування. Це відкриває перспективи клінічного використання нанотехнологій для персоналізованих та індивідуально оптимізованих протоколів лікування онкологічних хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. *The bio-energetic theory of carcinogenesis* / M. J. Gonzalez, J. R. M. Massari, J. Duconge [et al.] // *Medical Hypotheses*. – 2012. – Vol. 79. – P. 433–439.

2. *Szent-Györgyi A. Bioelectronics and cancer* / A. Szent-Györgyi // *Journal of Bioenergetics and Biomembrane*. – 1973. – Vol. 4, N 6. – P. 533–562.

3. *Multi-modal strategies for overcoming tumor drug resistance: hypoxia, the Warburg effect, stem cells, and multifunctional nanotechnology* / L. Milane, S. Ganesh, S. Shah [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 2011. – Vol. 155, N 2. – P. 237–247.

4. *Hughes M. P. Nanoelectromechanics in engineering and biology* / M. P. Hughes. – Boca Raton: CRC Press, 2003. – 344 p.

5. *Magnetic nanoparticles in cancer theranostics* / O. L. Gobbo, K. Sjaastad, M. W. Radomski [et al.] // *Theranostics*. – 2015. – Vol. 5, N 11. – P. 1249–1263.

6. *Thomas R. Magnetic iron oxide nanoparticles for multi-modal imaging and therapy of cancer* / R. Thomas, I.-K. Park, Y.-Y. Jeong // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2013. – Vol. 14. – P. 15910–15930.

7. *Sprawls P. Magnetic resonance imaging principles, methods, and techniques* [Електронний ресурс] / P. Sprawls. – 2009. – Режим доступу : <http://www.sprawls.org/mriprmt/index.html>

8. *Хорнак Д. П. Основы МРТ* / Д. П. Хорнак ; пер. с англ. И. Н. Гиппа. – Рочестер : Технологический институт Рочестера, Центр визуализирующих методов, 2003.

9. *Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles* / A. Jordan, R. Scholz, P. Wust [et al.] // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. – 1999. – Vol. 201, N 1/3. – P. 413–419.

10. *Barnes F. S. The effects of weak magnetic fields on radical pairs* / F. S. Barnes, B. Greenebaum // *Bioelectromagnetics*. – 2015. – Vol. 36, N 1. – P. 45–54.

11. *Preparation of magnetic polybutylcyanoacrylate nanospheres encapsulated with aclinomycin A and its effect on gastric tumor* / H. Gao, J.-Y. Wang, X.-Z. Shen [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 15, N 14. – P. 2010–2013.

12. *Gutman E. M. Mechanochemistry of materials* / E. M. Gutman. – Cambridge : Int Science Publishing, 1998. – 212 p.

13. *Kuramitz H. Magnetic microbead-based electrochemical immunoassays* / H. Kuramitz // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2009. – Vol. 394, N 1. – P. 61–69.

14. *Магнитные конфигурации в области наноконтакта между ферромагнитными «берегами»* / Л. Л. Савченко, А. К. Звездин, А. Ф. Попков, К. А. Звездин // *Физика твердого тела*. – 2001. – Т. 43, № 8. – С. 1449–1454.

15. *Investigation of nonlinear magnetic properties mechano-chemically synthesized nanocomplex from magnetite and antitumor antibiotic doxorubicin* / V. E. Orel, A. D. Shevchenko, A. Y. Rykhalskiy [et al.] // *Physics: Nanocomposites, Nanophotonics, Nanobiotechnology, and Applications*. – Vol. 156; eds. O. Fesenko, L. Yatsenko. – Switzerland: Springer Proceedings in Physics. – 2015. – Ch. 8. – P. 103–110.
16. *Косевич А. М. Нелинейные волны намагниченности. Динамические и топологические солитоны* / А. М. Косевич, Б. А. Иванов, А. С. Ковалев. – К.: Наукова думка, 1988. – 304 с.
17. *Stoll R. L. The analysis of eddy currents* / R. L. Stoll. – Oxford: Oxford University Press, 1974. – 128 p.
18. *Fert A. The origin, development and future of spintronics* / A. Fert // *Physics-Uspekhi*. – 2008. – Vol. 178, N 12. – P. 1336–1348.
19. *Use of magnetic resonance targeting to steer ov-loaded cell-based therapies to tumor sites in vivo* / M. Muthana, A. Kennerley, E. Murphy [et al.] // *Journal for Immunotherapy of Cancer*. – 2015. – Vol. 3. – Suppl. 2. – P. 339.
20. *Medical applications of iron oxide nanoparticles* / A. K. A. Silva, A. Espinosa, J. Kolosnjaj-Tabi [et al.] // *Iron oxides: from nature to applications*; ed. D. Faivre. – Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016. – P. 423–471.
21. *Local arterial infusion of superparamagnetic iron oxide particles in hepatocellular Carcinoma: A Feasibility and 3.0 T MRI Study* / O. Dudeck, K. Bogusiewicz, J. Pinkernelle [et al.] // *Investigative Radiology*. – 2006. – Vol. 41, N 6. – P. 527–535.
22. *Electromagnetic heating of breast tumors in interventional radiology: in vitro and in vivo studies in human cadavers and mice* / I. Hilger, W. Andrä, R. Hergt [et al.] // *Radiology*. – 2001. – Vol. 218. – P. 570–575.
23. *Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme* / K. Maier-Hauff, F. Ulrich, D. Nestler [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2011. – Vol. 103, N 2. – P. 317–324.
24. *Dutz S. Magnetic nanoparticle heating and heat transfer on a microscale: Basic principles, realities and physical limitations of hyperthermia for tumour therapy* / S. Dutz, R. Hergt // *International Journal of Hyperthermia*. – 2013. – Vol. 29, N 8. – P. 790–800.
25. *Magnetic properties and antitumor effect of nanocomplexes of iron oxide and doxorubicin* / V. Orel, A. Shevchenko, A. Romanov [et al.] // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. – 2015. – Vol. 11. – P. 47–55.
26. *Imaging of Guerin carcinoma during magnetic nanotherapy* / V. Orel, T. Mitrelias, M. Tselepi [et al.] // *Journal of Nanopharmaceutics and Drug Delivery*. – 2014. – Vol. 2, N 1. – P. 58–68.
27. *Магнітна тераностика карциноми легені Льюїс комплексом гадопентетату димеглуміну з доксорубіцином* / В. Е. Орел, О. Ю. Рихальський, Т. С. Головка [та ін.] // *Доповіді Національної академії наук України*. – 2016. – № 9. – С. 134–142.
28. *Magnetic resonance nanotheranostics of Guerin's carcinoma* / V. E. Orel, T. Mitrelias, M. Tselepi [et al.] // *IFMBE Proceedings*. – Toronto, Canada: Springerlink, 2015. – Vol. 51. – P. 903–906.

Надійшла 22.02.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. Л. С. Годлевський

УДК 615.281.9:616.5-001/-002:615.262.1

Л. О. Булига,

Я. О. Бутко, д-р фарм. наук, доц.

НОВІ ПІДХОДИ В РОЗРОБЦІ МІСЦЕВИХ РАНОЗАГОЮВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 615.281.9:616.5-001/-002:615.262.1

Л. О. Булига, Я. О. Бутко

НОВІ ПІДХОДИ В РОЗРОБЦІ МІСЦЕВИХ РАНОЗАГОЮВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Метою дослідження було обґрунтування використання гелю із наночастками срібла та глюкозаміном для підвищення ефективності лікування опікової рани.

Матеріали та методи. Вивчення ранозагоювальної активності гелю із наночастками срібла та глюкозаміном було здійснено на моделі опікової рани в шурів. Для оцінки ефективності загоєння вимірювали площу рани через день та вираховували планіметричні показники — площа загоєння, коефіцієнт швидкості загоєння, репаративний ефект. Вірогідне зменшення площі опікового дефекту, що гоїться під струпом, у тварин, яких лікували гелем із наночастками срібла та глюкозаміном, порівняно з вихідними даними, відбулося вже на 7-й день. На 13-й день лікування площа рани у шурів, яким наносили експериментальний гель, була удвічі меншою, ніж у групі порівняння. Повне загоєння у тварин, яким наносили гель, відбулося на 2 доби швидше, ніж у групі з препаратом порівняння. Різниця в сумарних репаративних ефектах гелю із наночастками та глюкозаміном і крему «Дермазин» при лікуванні опікової рани становить 48 %.

Таким чином, перспективним є подальше дослідження розробки місцевих ранозагоювальних засобів на основі нанотехнологій з метою підвищення ефективності лікування ран.

Ключові слова: лікування ран, наночастки срібла, гель, глюкозаміну гідрохлорид.

The **aim** of the study was justification for the use of gel with nanoparticles of silver and glucosamine to improve the treatment of burn wounds.

Materials and methods. The study of wound healing activity of gel with nanoparticles of silver and glucosamine were made on a model of burn wounds in rats. To assess the efficiency of healing the wound area through in a day was measured the wound area and calculated area healing, healing speeds factor, reparative effect.

Results. At the 7th day it was significant reduction of the defect area burn in animals which treated with the gel with nanoparticles of silver and glucosamine compared with the original data. At 13th day of treatment, the wound area in animals, which applied experimental gel was in 2 ones lower than in group which treat comparator. Full healing in animals, which were applied the gel took place 2 days faster than in the comparator group. The difference in total gel reparative effects of gel with silver nanoparticles and glucosamine and cream "Dermazinum" in the treatment of burn wounds is 48%.

Conclusions. Thus, further research of developing products of local wound healing based on nanotechnology in order to improve the treatment of wounds is prospective.

Key words: wounds healing, silver nanoparticles, gel, glucosamine hydrochloride.

Вступ

Згідно з даними ВООЗ, серед загальної структури травматичної патології шкіри опіки посідають третє місце, що становить 5,6–10 % усіх випадків ушкоджень. В Україні щороку реєструється більше ніж 100 тис. випадків опікового травматизму [1].

Традиційним методом лікування опікових ран, особливо в побутових умовах, є використання місцевих ранозагоювальних засобів. Однак більшість представлених на фармацевтичному ринку препаратів не відповідають усім сучасним аспектам ефективного лікування ран, тобто не виявляють комплексного фармакологічного впливу на патогенез ранового процесу, містять антибіотики із високим ступенем резистентності, антисептики, що можуть пригнічувати формування грануляції, основи, які спричинюють надмірну дегідратацію (гідрофільні з високим ступенем осмотичної активності) та зменшують доступ кисню до рани (жирові основи), що порушує біосинтетичні процеси структурних елементів тканини. Наслідками неефективного лікування є ризик розвитку патологічних рубців, збільшення тривалості та затрат на лікування [2–4].

Головною особливістю опікової рани є утворення на її поверхні струпа, під яким відбувається процес грануляції та епітелізації [5; 6].

Сучасні наукові дослідження спрямовані на створення нового підходу в розробці місцевих ранозагоювальних препаратів із використанням досягнень нанотехнологій, компонентів, що підвищують пластичні ресурси в шкірі та оптимальної основи, що забезпечить оптимізацію процесу загоєння [7].

Актуальним напрямом є використання наночасток срібла (НЧС), які, на відміну від антибіо-

тиків, характеризуються низьким рівнем розвитку резистентності, виявляють, окрім протимікробних, також протизапальні антиоксидантні властивості та здатні чинити регуляторний вплив на клітинні фактори, що стимулюють репаративні процеси [7]. Як пластичний матеріал доцільно використовувати глюкозаміну гідрохлорид (ГА), що є попередником глікозаміногліканів (гіалуронової кислоти, дерматану, кератану), які синтезуються фібробластами у рані й формують міжклітинну речовину сполучної та епітеліальної тканини, прискорюють синтез колагену, що є основою рубця [8; 9]. Додатковими перевагами глюкозаміну є протизапальні, репаративні, імуномодулюючі та навіть слабкі протимікробні властивості [10].

Метою нашого дослідження було обґрунтування використання гелю із наночастками срібла та глюкозаміном для підвищення ефективності лікування опікової рани.

Матеріали та методи дослідження

Наноккомпозит Ag/ПВП було отримано за сучасною технологією нанесення срібла на поверхню порошкоподібних носіїв в Інституті електрозварювання України імені Є. О. Патона [11] шляхом електронно-променевого вакуумного випаровування й конденсації срібла із парового потоку, сформованого у просторі та спрямованого на матеріал носія (у порошкоподібному або гранульованому стані необхідної дисперсності), охолоджений до температури, що є нижчою за температуру його плавлення.

Термічну опікову травму, що відповідає загоєнню ран під струпом, відтворювали в наркотизованих тварин на заздалегідь депільованій шкірі міжлопаткової ділянки спини. Для моделювання опіків використовували спеціальний прилад із метале-

вою пластинкою на кінці діаметром 2,5 см. Час експозиції контактної пластинки, нагрітої до 200 °С, становить 4 с [3]. В експерименті було використано 24 білих щури, які поділені на 4 групи: 1-ша група — тварини інтактного контролю, 2-га група — тварини контрольної патології (КП), 3-тя група — тварини, яких лікували гелем НЧС + ГА, 4-та група — тварини, яких лікували кремом «Дермазин».

Для оцінки ефективності лікування використовували планіметричні показники: площа опіку (S_x , мм²); площа загоєння (S_Δ , мм²), коефіцієнт швидкості загоєння (V_k), репаративний ефект (РЕ), що розраховували за формулами:

$$S_\Delta = S_0 - S_x,$$

$$V_k = \frac{S_0 - S_x}{S_0},$$

$$PE = \frac{S_{КП} - S_x}{S_{КП}} \cdot 100 \%,$$

де S_x — середнє значення площі рани в момент дослідження, мм²; S_0 — вихідне середнє значення площі рани в групі, мм²; $S_{КП}$ — значення площі рани в групі КП, мм². Визначали інтегральний показник сумарної швидкості загоєння, розрахований як площа під кривою залежності «швидкість загоєння — термін лікування» за допомогою програми «Medcalc».

Лікування починали відразу після термічної дії і до повного загоєння опіків. Гель наносили в дозі 20 мг/см².

Результати дослідів обробляли за допомогою програми «Statistica, 6.0» при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень показали, що після моделювання патології у тварин усіх груп формувалася щільний сіро-бурий струп площею 313,4–362,8 мм². Відходження струпа розпочалося з 7-го дня (табл. 1).

У групі КП повне відходження струпа відбулося вже на 9-й день. На його місці спостерігались рани з ексудатом. Шкіра навколо ран була гіперемованою. Вірогідне скорочення площі ранового дефекту в групі КП було відмічене на 9-й день лікування — $S_x = (295,42 \pm 13,54)$ мм². Повне загоєння зафіксоване на 21-шу добу.

У тварин, яких лікували, струпи відходили повільніше, ніж у КП, однак під ними тканина була майже повністю відновлена. Вірогідне зменшення площі дефекту в тварин, яких лікували гелем НЧС + ГА, порівняно з вихідними даними, відбулося вже на 7-й день — $S_x = (284,95 \pm 10,92)$ мм². На 13-й день лікування у 33,3 % щурів епітелізація відбулася повністю, тобто ранові дефекти були відсутні, у 66,7 % тварин сформована грануляційна тканина, майже повністю вкрита новим епітелієм. Повне загоєння відбулося на 15-ту добу.

У тварин, яких лікували кремом «Дермазин», вірогідне зменшення площі опікового дефекту, порівняно з вихідними даними, відбулося на 9-й день лікування — $S_x = (115,70 \pm 10,40)$ мм². На 15-й день повна епітелізація спостерігалась у 50 % тварин. Загоєння у всіх тварин цієї групи відбулося на 17-й день.

Таблиця 1

Динаміка планіметричних показників у щурів з опіковими ранами при лікуванні гелем із глюкозаміном та наночастками срібла, $n=6$

День лікування	Контрольна патологія		Гель НЧС + ГА			Крем «Дермазин»		
	S_x , мм ²	Епітелізація, %	S_x , мм ²	Епітелізація, %	РЕ, %	S_x , мм ²	Епітелізація, %	РЕ, %
Вихідні дані	322,02±5,51	—	327,03±7,78	—	—	321,85±6,79	—	—
3	316,42±4,68	—	318,55±5,43	—	0,55	311,23±6,29	—	1,64
5	295,55±11,61	—	310,83±4,76	—	-0,79	303,27±6,50	—	-2,61
7	295,42±13,54	—	284,95±10,92*	—	32,28	259,78±27,10	—	12,06
9	189,25±25,62*	—	115,18±18,84*, **	—	60,44	115,70±10,40*, **	—	38,86
11	65,71±7,30*	—	34,55±8,12*, **	—	66,95	64,40±10,43*	—	2,00
13	45,41±5,58*	—	8,88±3,15*, **	33,3	90,22	18,07±3,62*, **	—	60,22
15	29,05±7,25*	—	Загоєння	100,0	100,00	3,40±1,74*, **	50,0	88,30
17	16,73±5,78*	—	—	—	—	Загоєння	100,0	100
19	3,30±1,99*	50,0	—	—	—	—	—	—

Примітка. Вірогідно: * — щодо вихідних даних ($p < 0,05$); ** — щодо групи контрольної патології ($p < 0,05$); S_x — площа рани; РЕ — репаративний ефект; НЧС — наночастки срібла; ГА — глюкозамін; n — кількість тварин у групі.

Площа та коефіцієнт швидкості загоєння у шурів з опіковими ранами при лікуванні гелем із глюкозаміном та наночастинками срібла, n=6

День лікування	Контрольна патологія		Гель НЧС + ГА		Крем «Дермазин»	
	S _Δ , мм ²	V _k	S _Δ , мм ²	V _k	S _Δ , мм ²	V _k
3	5,60±3,33	0,02	8,48±3,78	0,03	10,62±3,27	0,03
5	26,47±11,33	0,08	16,20±6,04	0,05	18,58±7,27	0,06
7	26,60±14,84	0,08	42,08±11,06	0,13	62,07±31,36	0,19
9	132,77±27,34	0,41	211,85±15,67*	0,65	206,15±14,42*	0,64
11	256,30±9,65	0,80	292,48±6,71*	0,89	257,45±14,48	0,80
13	276,61±7,28	0,86	318,15±5,96*	0,99	303,78±8,39*	0,94
15	292,97±9,98	0,91	327,03±7,78*	1,00	318,45±5,98*	0,99
17	305,28±9,00	0,95	—	—	321,85±6,79*	1,00
19	318,88±6,41	0,99	—	—	—	—

Примітка. * — вірогідно щодо групи контрольної патології (p<0,05); S_Δ — площа загоєння; V_k — коефіцієнт швидкості загоєння; n — кількість тварин у групі.

Площа загоєння дефекту в групах, яким нанесли гель НЧС + ГА та препарат порівняння (ПП) вірогідно відрізнялася від такої у тварин, яких не лікували, на 9-й день — на 60,0 та 55,0 %; на 13-й день — на 15,0 та 9,8 %, на 15-й день — на 11,6 та 8,7 % (табл. 2).

На 13-й день лікування при нанесенні НЧС + ГА площа ран була удвічі меншою, ніж у тварин, яких лікували ПП. Сумарний репаративний ефект гелю НЧС + ГА при лікуванні опікової рани II ступеня становив 598,8 у. о. та переважав ефект крему «Дермазин» — 311,0 у. о.

Висновки

1. Проведено дослідження впливу гелю із наночастинками срібла та глюкозаміном на динаміку загоєння опікової рани.

2. Результати планіметричних досліджень показали, що експериментальний гель сприяє формуванню грануляційної тканини та епітелізації під струпом на 2 доби швидше, ніж препарат порівняння. За сумарним репаративним ефектом, гель із наночастинками срібла та глюкозаміном переважав і препарат порівняння (відмінності 48,5 %).

3. Таким чином, перспективним є подальше дослідження розробки місцевих ранозагоювальних засобів на основі нанотехнологій з метою підвищення ефективності лікування ран.

ЛІТЕРАТУРА

1. Корнієнко В. В. Планіметрія поверхні опікової рани при використанні хітозанових мембран / В. В. Корнієнко // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2013. – Т. 1, № 4. – С. 390–397.

2. Руденко В. В. Фармакоеконімічний аналіз лікарських препаратів для місцевого застосування у II фазі ранового процесу / В. В. Руденко, О. П. Шматенко, Р. Л. Прутула // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – Т. 12, № 2 – С. 121–123.

3. Яковлева Л. В. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран : метод. рекомендації / Л. В. Яковлева, О. В. Ткачова, Я. О. Бутко. – К. : ДЕЦ МОЗ України, 2013. – 52 с.

4. *Currently known risk factors for hypertrophic skin scarring: a review* / L. Butzelaar, M. M. Ulrich, A. B. Mink van der Molen [et al.] // Clin Infect Dis. – 2016. – Vol. 69, N 2. – P. 163–169. – doi: 10.1016/j.cjids.2015.11.015.

5. *Dermal substitution with Matriderm in burns on the dorsum of the hand* / H. Ryssel, G. Germann, O. Kloeters [et al.] // Burns. – 2010. – Vol. 25, N 4. – P. 567.

6. *Оцінка клінічної ефективності препарату «Тирозур» у дітей з поверхневими і глибокими дермальними опіками* / Г. П. Козинець, О. І. Осадча, О. М. Коваленко [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2014. – № 4. – С. 32–38.

7. *Gunasekaran T. Silver Nanoparticles as Real Topical Bullets for Wound Healing* [Electronic resource] / T. Gunasekaran, T. Nigusse, M. D. Dhanaraju // J. Am. Coll. Clin. Wound Spec. – 2011. – Vol. 4, N 3. – P. 82–96. – Access mode : http://www.biomedcentral.com/1756-0500/7/500.

8. *Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review* / I. Pastar, O. Stojadinovic, N. C. Yin [et al.] // Adv. Wound Care (New Rochelle). – 2014. – Vol. 3, N 7. – P. 445–464.

9. *Roles of proteoglycans and glycosaminoglycans in wound healing and fibrosis* // Sh. Ghatak, E. V. Maytin, J. A. Mack [et al.] // Int J Cell Biol. – 2015. – doi: 10.1155/2015/834893.

10. *Wang X. Novel glucosamine hydrochloride-rectorite nanocomposites with antioxidant and anti-ultraviolet activity* / X. Wang, B. Liu, X. Li, R. Sun // Nanotechnology. – 2012. – Vol. 23, N 49. – doi: 10.1088/0957-4484/23/49/495706.

11. *Пат. № 98085 UA, МПК C23C 14/24 (2006.01), C23C 14/28 (2006.01), C23C 14/30 (2006.01) Пристрій та спосіб електронно-променевого випарювання й спрямованого осадження парового потоку на підкладку у вакуумі* / Мовчан Б. О., Яковчук К. Ю. ; заявник та патентовласник Міжнародний центр електронно-променевої технології інституту електрозварювання імені Є. О. Патона Національної академії наук України. – № u 201106568; заявл. 25.05.2011 ; опубл. 10.04.2012, Бюл. № 7.

Надійшла 1.03.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. І. В. Савицький

УДК 615.27.451.1:546.57-022.532:616-001.17-092.9-078:57.083.185

І. В. Гринь,
Т. В. Звягінцева, д-р мед. наук, проф.,
С. І. Миронченко, канд. мед. наук, доц.,
В. В. Гринь, канд. мед. наук

ВПЛИВ МАЗІ ТІОТРИАЗОЛІНУ З НАНОЧАСТИНКАМИ СРІБЛА НА ЦИТОКІНОВИЙ БАЛАНС У ВОГНИЩІ УШКОДЖЕННЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТЕРМІЧНОМУ ОПІКУ

*Харківський національний медичний університет, Харків, Україна,
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна*

УДК 615.27.451.1:546.57-022.532:616-001.17-092.9-078:57.083.185

І. В. Гринь, Т. В. Звягінцева, С. І. Миронченко, В. В. Гринь
**ВПЛИВ МАЗІ ТІОТРИАЗОЛІНУ З НАНОЧАСТИНКАМИ СРІБЛА
НА ЦИТОКІНОВИЙ БАЛАНС У ВОГНИЩІ УШКОДЖЕННЯ
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТЕРМІЧНОМУ ОПІКУ**

*Харківський національний медичний університет, Харків, Україна,
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна*

Вивчено вплив мазі тіотриазоліну з наночастинками срібла на рівень ІЛ-1 β та ІЛ-10 у вогнищі ушкодження при експериментальному термічному опіку у щурів. Встановлено, що мазь тіотриазоліну з наночастинками срібла зменшує різко зростаючий внаслідок термічного опіку вміст прозапального цитокіну ІЛ-1 β , відновлюючи його на 28-му добу та збільшує/нормалізує вміст протизапального цитокіну ІЛ-10, дефіцит якого спостерігається внаслідок термічного опіку. За впливом на відновлення цитокінового балансу мазь тіотриазоліну з наночастинками срібла перевершує ефект препаратів порівняння («Мазь тіотриазоліну 2%», «Мазь метилурацилова 10%», «Сульфатіазол срібла»).
Ключові слова: мазь тіотриазоліну, наночастинки срібла, термічний опік, цитокіновий баланс.

UDC 615.27.451.1:546.57-022.532:616-001.17-092.9-078:57.083.185

I. V. Grin, T. V. Zvyagintseva, S. I. Myronchenko, V. V. Grin
**INFLUENCE OF THIOTRIAZOLINE OINTMENT
WITH SILVER NANOPARTICLES ON CYTOKINE BALANCE IN
FOCUS OF DAMAGE IN EXPERIMENTAL THERMAL BURNS**

*Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine,
National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine*

We studied influence of Thiotriazoline ointment with silver nanoparticles on IL-1 β and IL-10 level in the focus of damage in experimental thermal burns. We found Thiotriazoline ointment with silver nanoparticles reduces proinflammatory cytokine IL-1 β content and restores it on the 28th day. We also found that Thiotriazoline ointment with silver nanoparticles increases/normalizes content of anti-inflammatory cytokine IL-10 (IL-10 deficiency is observed as a result of thermal burn). The effect of Thiotriazoline ointment with silver nanoparticles on cytokine balance recovery is superior to the effect of referent drugs (“Thiotriazoline Ointment 2%”, “Methyluracylum ointment 10%”, ointment “Silver sulfatiazol”).

Key words: Thiotriazoline ointment, silver nanoparticles, thermal burn, cytokine balance.

У зв'язку з підвищенням частоти виникнення термічних уражень шкіри й смертності пацієнтів лікування опікових ран залишається глобальною медичною й соціальною проблемою [1].

Опікова рана характеризується персистуючим неконтрольованим запальним процесом, високою протеолітичною активністю й порушенням цитокінового профілю з переважанням прозапальних і дефіцитом протизапальних цитокінів [2; 3]. Важливе значення в розвитку запалення мають прозапальний інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) — багатфункціональний цитокін з широким спектром дії, який відіграє ключову роль у розвитку й регуляції неспецифічного захисту й специфічного імунітету [4], та інтерлейкін-10 (ІЛ-10) — ключовий протизапальний цитокін, який пригнічує продукцію прозапальних цитокінів, інтерферону, пролі-

феративну відповідь Т-клітин на антигени й мітогени [5].

Незважаючи на те, що арсенал сучасних мазевих лікарських засобів налічує кілька десятків найменувань, проблема лікування ран після термічного ушкодження далека від свого рішення, тому актуальним є пошук і створення нових препаратів з протизапальною й репаративною активністю. Перспективним напрямом фармакології є посилення вже відомих властивостей препаратів шляхом включення наночастинок, зокрема наночастинок срібла (НЧС), які мають імунomodуючий, протимікробний, протизапальний ефекти [6; 7]. Нещодавно створена нова субстанція, яка містить тіотриазолін і НЧС [8; 9]. Субстанція отримана в Міжнародному центрі електронно-променевих технологій Інституту елек-

трозварювання імені Є. О. Патона НАН України (метод отримання НЧС, запропонований академіком Б. А. Мовчаном [11], полягає в електронно-променевому випаровуванні й конденсації речовин у вакуумі). На основі субстанції спільно з ОАО «Хімфармзавод “Червона зірка”» виготовлена мазь тіотриазоліну, яка містить НЧС [8; 9].

З огляду на те, що однією з умов успішного загоєння термічного опіку є нормалізація цитокінового профілю, метою нашої роботи стало вивчення впливу мазі тіотриазоліну з НЧС на вміст прозапального цитокіна — ІЛ-1 β та протизапального цитокіна — ІЛ-10 у вогнищі ушкодження.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися на 126 щурах популяції WAG масою 200–250 г. Тварини були розділені на 6 груп, у кожній групі по 6 щурів: 1 — інтактні; 2 — експериментальний опік (без лікування, контроль), 3 — опік + «Мазь тіотриазоліну 2 %» (ОАО «Хімфармзавод “Червона зірка”», Україна), препарат порівняння 1; 4 — опік + «Мазь метилурацилова 10 %» (ОАО «Нижфарм», Російська Федерація), препарат порівняння 2; 5 — опік + мазь «Сульфатіазол срібла» (Фармзавод Ельфа А. О., Польща), препарат порівняння 3; 6 — опік + мазь тіотриазоліну з НЧС (0,00081 %) [9], основна група. Дана концентрація отримана в результаті скринінгових досліджень протизапальної дії мазі з різною концентрацією НЧС. Тваринам 2–6-ї груп на попередньо поголеній ділянці спини викликали термічний опік III В ступеня [12]. Мазі наносили відразу після термічного ушкодження та щодня протягом наступних 28 діб. Тварин виводили з експерименту відповідно до правил біоетики на 7-му, 14-ту, 21-шу і 28-му добу. ІЛ-1 β і ІЛ-10 у вогнищі визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи фірми "Bender MedSystem" (Німеччина) відповідно до наданої до набору інструкції на імуноферментному аналізаторі "Labline-90" (Австрія) [13]. Отримані дані оброблялися статистично методом варіаційної статистики, при порівнянні вибірок — за допомогою критерію Стьюдента [14].

Результати дослідження та їх обговорення

У групі без лікування показники ІЛ-1 β у вогнищі були вище норми протягом усього експерименту (табл. 1).

Під впливом мазі тіотриазоліну вміст ІЛ-1 β знижувався й досягав показників інтактних тварин на 28-му добу (див. табл. 1).

На 7-му добу при використанні лікарських засобів «Мазь метилурацилова 10 %» й «Сульфатіазол срібла» рівень ІЛ-1 β достовірно не відрізнявся від контролю (групи без лікування). Таким чином, усі препарати порівняння «Мазь тіотриазоліну 2 %», «Мазь метилурацилова 10 %» й «Сульфатіазол срібла» надають приблизно однаковий, але недостатній вплив на рівень прозапального ІЛ-1 β (знижуючи його вміст у вогнищі, але відновлюючи лише на 28-му добу).

Найбільш виражену дію на вміст ІЛ-1 β надавала мазь тіотриазоліну з НЧС. Спостерігалось достовірне зниження вмісту ІЛ-1 β у шкірі на 7-му, 14-ту, 21-шу і 28-му добу порівняно з референт-препаратами (див. табл. 1).

Наші дослідження показали, що термічний опік супроводжується різким падінням вмісту ІЛ-10 з поступовим його підвищенням, але не відновленням, в усі досліджувані терміни. Так, вміст ІЛ-10 у вогнищі ураження в групі без лікування був знижений на 7-му добу — на 43 %, на 14-ту добу — на 23 % і достовірно не відрізнявся від норми на 21-шу і 28-му добу (табл. 2).

Під впливом мазі тіотриазоліну й мазі метилурацилової на 7-му добу вміст ІЛ-10 у шкірі практично не змінювався, тобто був таким, як у групі без лікування (удвічі нижчий за норму). При застосуванні мазі «Сульфатіазол срібла» концентрація ІЛ-10 підвищувалася, порівняно з контролем, на 22 % (див. табл. 2). На 14-ту добу вміст ІЛ-10 достовірно не відрізнявся від контролю (усі препарати порівняння).

На 21-шу добу рівень ІЛ-10 у вогнищі був вищим порівняно з контролем при використанні засобів: «Мазь тіотриазоліну 2 %» — на 49 %, «Мазь

Таблиця 1

Вплив мазі тіотриазоліну з наночастинками срібла на рівень ІЛ-1 β (пг/г білка) у вогнищі ушкодження щурів при термічному опіку, $M \pm m$

Група	Терміни спостереження, доба			
	7-ма	14-та	21-ша	28-ма
Інтактні	33,91 \pm 4,42			
Контроль	79,21 \pm 4,85*	91,26 \pm 6,21*	78,23 \pm 3,55*	42,24 \pm 2,65*
Мазь тіотриазоліну	81,71 \pm 3,72*^	70,40 \pm 3,50*#^	51,07 \pm 2,33*#^	35,33 \pm 1,95#^
Мазь метилурацилова	83,20 \pm 3,25*^	73,06 \pm 2,70*#^	57,78 \pm 2,53*#^	34,76 \pm 2,17#^
Мазь сульфатіазол срібла	80,24 \pm 4,48*^	67,79 \pm 3,48*#^	52,50 \pm 2,70*#^	34,92 \pm 1,96#^
Мазь тіотриазоліну з НЧС	71,54 \pm 2,38*#	46,37 \pm 3,27*#	40,60 \pm 2,39*#	32,05 \pm 1,96#

Примітка. У табл. 1 і 2 достовірність відмінностей порівняно: * — з інтактними ($p \leq 0,05$); # — з контролем ($p \leq 0,05$); ^ — з маззю на основі тіотриазоліну і НЧС ($p \leq 0,05$).

**Вплив мазі тіотриазоліну з наночастинками срібла на рівень ІЛ-10 (пг/г білка)
у вогнищі ушкодження шкурів при термічному опіку, М±m**

Група	Терміни спостереження, доба			
	7-ма	14-та	21-ша	28-ма
Інтактні	21,38±2,34			
Контроль	12,12±1,63*	16,37±1,72*	17,81±3,47	20,37±2,9
Мазь тіотриазоліну	14,44±2,76*	18,60±2,50^	26,58±3,41*#	21,71±3,67
Мазь метилурацилова	14,69±2,47*	18,65±2,67^	26,14±2,12*#	21,39±3,14
Мазь сульфатіазол срібла	14,81±1,24*#	18,13±2,94^	25,84±2,86*#	22,65±3,07
Мазь тіотриазоліну з НЧС	16,06±1,88*#	22,66±1,48#	25,94±2,38*#	22,76±2,89

метилурацилова 10 %» — на 47 %, мазь «Сульфатіазол срібла» — на 45 %.

На 28-му добу всі референт-препарати нормалізували вміст ІЛ-10 у шкірі шкурів, які зазнали термічного опіку (див. табл. 2).

Найбільш виражену дію на вміст ІЛ-10 мала мазь тіотриазоліну, що містить НЧС. Застосування досліджуваної мазі приводило до більш швидкого й значного підвищення вмісту ІЛ-10 у шкірі порівняно з контролем протягом усього дослідження. Мазь тіотриазоліну з НЧС виявилася ефективнішою щодо всіх препаратів порівняння. Досліджувана мазь збільшувала вміст ІЛ-10 на 14-ту добу (відносно мазі тіотриазоліну — на 22 %, мазі метилурацилової — на 22 %, мазі сульфатіазол срібла — на 25 %).

Таким чином, мазь тіотриазоліну з НЧС надавала найбільш вираженого фармакологічного ефекту щодо відновлення цитокінового балансу, тому що активніше знижувала вміст ІЛ-1β й підвищувала рівень ІЛ-10 у вогнищі ушкодження шкіри.

Висновки

1. Мазь тіотриазоліну з НЧС зменшує різко зростаючий внаслідок термічного опіку вміст прозапального цитокіна ІЛ-1β у вогнищі, відновлюючи його на 28-му добу.

2. Мазь тіотриазоліну з НЧС збільшує (нормалізує) вміст протизапального цитокіна ІЛ-10, дефіцит якого спостерігається внаслідок термічного опіку.

3. За впливом на відновлення цитокінового балансу мазь тіотриазоліну з НЧС перевершує ефект препаратів порівняння.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ожоги* // Информационный бюллетень № 365 ВОЗ, апрель 2014 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/ru/>
2. *Звягинцева Т. В.* Провоспалительные цитокины в развитии экспериментального ожога / Т. В. Звягинцева, А. В. Кривошапка, С. И. Миرونченко // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 78–82.
3. *Имашева А. К.* Особенности регенераторных процессов кожи при термических ожогах / А. К. Имашева, М. В. Лазько // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 5. – С. 22–24.

4. *Assessment of IL-6, IL-8 and TNF-α levels in the gingival tissue of patients with periodontitis* / Min Ki Noh, Min Jung, Soo Hwan Kim [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2013. – № 6. – P. 847–851.

5. *Белова О. В.* Роль цитокинов в иммунологической функции кожи / О. В. Белова, В. Я. Арион, В. И. Сергиенко // *Иммунология, аллергология, инфектология*. – 2008. – № 1. – С. 41–55.

6. *Negligible particle-specific antibacterial activity of silver nanoparticles* / Xiu Z-M [et al.] // *Nano Lett.* – 2012. – Vol. 12, N 8. – P. 4271–4275.

7. *Фотопротекторное действие мази тиотриазолина с наночастицами серебра при ультрафиолетовом облучении кожи морских свинок* / В. Н. Лесовой, Т. В. Звягинцева, В. В. Гринь, С. И. Миرونченко // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 9 (часть 3). – С. 396–399.

8. *Пат. 77777* Україна, МПК А61К 9/06 (2006.01) А61К 33/38 (2006.01) А61Р 29/00 Спосіб підвищення протизапальної активності фармацевтичних засобів у м'якій лікарській формі / Лісовий В. М., Звягинцева Т. В., Трутаєв І. В., Миرونченко С. І.; заявник та власник Трутаєв І. В. – № u201210159; заявл. 27.08.2012; опубл. 25.02.2013; Бюл. № 4/2013.

9. *Пат. 77770* Україна, МПК А61К 9/06 (2006.01) А61К 33/38 (2006.01) А61Р 29/00 Фармацевтичний засіб з протизапальною активністю, виконаний у м'якій лікарській формі / Лісовий В. М., Звягинцева Т. В., Трутаєв І. В., Миرونченко С. І.; заявник та власник Трутаєв І. В. – № u201210131; заявл. 23.08.2012; опубл. 25.02.2013; Бюл. № 4/2013.

10. *Гринь И. В.* Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на заживление термического ожога у крыс [Электронный ресурс] / И. В. Гринь, С. И. Миرونченко, В. В. Гринь // *Международный студенческий научный вестник*. – 2014. – № 2. – Режим доступа: www.eduherald.ru/119-11847.

11. *Мовчан Б. А.* Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме / Б. А. Мовчан // *Актуальные проблемы современного материаловедения*. – 2008. – Т. 1. – С. 227–247.

12. *Кривошапка А. В.* Роль провоспалительных цитокинов в механизмах хронизации ожоговой раны: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.04 / Кривошапка Александр Викторович. – Х., 2012. – 150 с.

13. *Сенников С. В.* Методы определения цитокинов / С. В. Сенников, А. Н. Силков // *Цитокины и воспаление*. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 22–27.

14. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

Надійшла 2.03.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. Р. С. Вастьянов

УДК (615+544.7):546.284.31

Є. П. Воронін¹, д-р хім. наук,
І. С. Чекман², д-р мед. наук, проф.,
А. В. Руденко³, д-р мед. наук, проф.,
Л. В. Носач¹, канд. хім. наук,
Л. М. Осіння⁴

ВЛАСТИВОСТІ НАНОРОЗМІРНОГО КРЕМНЕЗЕМУ ЯК МЕДИЧНОГО СОРБЕНТУ

¹ Інститут хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України, Київ, Україна,

² Київський медичний університет Української асоціації народної медицини, Київ, Україна,

³ Інститут урології Національної медичної академії наук України, Київ, Україна,

⁴ НВ ТОВ «Житомирбіопродукт», Житомир, Україна

УДК (615+544.7):546.284.31

Є. П. Воронін¹, І. С. Чекман², А. В. Руденко³, Л. В. Носач¹, Л. М. Осіння⁴
ВЛАСТИВОСТІ НАНОРОЗМІРНОГО КРЕМНЕЗЕМУ ЯК МЕДИЧНОГО СОРБЕНТУ

¹ Інститут хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України, Київ, Україна,

² Київський медичний університет Української асоціації народної медицини, Київ, Україна,

³ Інститут урології Національної медичної академії наук України, Київ, Україна,

⁴ НВ ТОВ «Житомирбіопродукт», Житомир, Україна

Проведено аналіз класифікацій сучасних ентеросорбентів, джерел інтоксикації організму і природи токсичних речовин. Відмічено, що всі розглянуті класифікації базуються тільки на хімічній природі сорбентів, але повністю залишають поза увагою структурний фактор. Показано, що пористість зумовлює низку специфічних властивостей сорбентів, зокрема: довготривалість встановлення адсорбційної рівноваги та наявність молекулярно-ситового ефекту.

Розглянуто властивості непористого нанокремнезему як найбільш перспективної речовини для створення ентеросорбентів. Від інших сорбентів він вигідно відрізняється значною сорбційною ємністю щодо білків — 500–700 мг/г і мікроорганізмів — 10^8 – 10^{10} г⁻¹ та високою швидкістю адсорбції білка, яка сягає 15–30 хв.

Описано засіб для інтракорпоральної детоксикації організму, створений на основі нанокремнезему у вигляді стабільної водної дисперсії.

Ключові слова: ентеросорбенти, нанорозмірний кремнезем, детоксикація.

UDC (615+544.7):546.284.31

Ye. P. Voronin¹, I. S. Chekman², A. V. Rudenko³, L. V. Nosach¹, L. M. Osinnya⁴
PROPERTIES OF NANOSCALE SILICA AS MEDICAL SORBENT

¹ Chuiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine,

² Kyiv Medical University of Ukrainian Association of Folk Medicine, Kyiv, Ukraine,

³ Institute of Urology and Nephrology of National Medical Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine,

⁴ Scientific and Production Limited Liability Company "Zhitomirbioprodukt", Zhitomir, Ukraine

An analysis has been carried out of classifications of modern enterosorbents, and of the chemical nature of toxic substances. It has been noted that all classifications are based only on the chemical nature of sorbents, but completely ignore the structural factor. It has been shown the porosity makes a number of specific properties of sorbents, such as: long-term achieving of the adsorption equilibrium and the occurrence of molecular sieve effect.

It has been analyzed properties of nonporous nanosilica as the most promising material for creating enterosorbents. It's true due to the fact nanosilica differs from other sorbents by large sorption capacity concerning proteins (500–700 mg/g) and microorganisms (10^8 – 10^{10} g⁻¹) and by high rate of adsorption of proteins (15–30 min).

A material in the form of a stable aqueous dispersion which based on nanosilica for intracorporal detoxifying of human body has been described.

Key words: intoxication, enterosorbents, nanoscale silica, intracorporal detoxication.

Складовою частиною еферентної терапії є сорбційна детоксикація, суть якої полягає у вибіркового вилученні токсичних речовин при контакті рідких середовищ організму (кров, плазма, лімфа, шлунковий сік, хімус) із сорбентами — синтетичними або природними сполуками різної структури, що зв'язують екзо- й ендogenous токсич-

ні речовини шляхом адсорбції, абсорбції, іонного обміну або комплексоутворення [1].

За місцем, де відбувається контакт гуморальних середовищ із сорбентами, — поза чи всередині організму — еферентні методи терапії поділяються на *екстракорпоральні* та *інтракорпоральні*. До екстракорпоральних методів належать: гемо-

сорбція, лімфосорбція, плазмаферез, гемодіаліз, мембранна детоксикація та деякі інші, до інтракорпоральних — гемосорбція, *ентеросорбція*, *аплікаційна сорбція* або *вulnerable сорбція* (поверхнева і внутрішньопорожнинна).

Ентеросорбція — це інтракорпоральний метод детоксикації, який ґрунтується на поглинанні та виведенні зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ) ендогенних або екзогенних токсичних речовин, надмолекулярних структур і клітин з використанням *ентеросорбентів*.

Хоча термін «ентеросорбція» було вперше застосовано ще на початку 1980-х років [2], дійсно поширеним він став після виходу монографії «Ентеросорбція» за редакцією М. О. Белякова [1] у 1991 р. У цій монографії було узагальнено накопичений на той час клінічний досвід, сформульовано основні медичні вимоги до ентеросорбентів, розглянуто механізми ентеросорбції та загальні тенденції у застосуванні ентеросорбентів. Уперше було запропоновано класифікацію сучасних на той момент ентеросорбентів на основі кількох ознак: 1) лікарська форма і фізичні властивості; 2) хімічна структура; 3) механізм сорбції; 4) селективність. Ця класифікація стала важливим кроком як для більш глибокого розуміння явища ентеросорбції, так і для раціонального вибору ентеросорбентів у медичній практиці. Разом з тим вона не позбавлена певних неточностей, зокрема, з хімічної точки зору. За хімічною структурою, тобто хімічною природою [3], було виділено такі класи сорбентів: 1) активоване вугілля; 2) силікагелі; 3) цеоліти; 4) алюмогель; 5) алюмосилікати; 6) оксидні та інші неорганічні сорбенти; 7) харчові волокна; 8) органомінеральні та композиційні сорбенти. Розглянемо їх більш детально.

Якщо перша позиція — активоване вугілля — очевидна, то позиції 2–6 потребують уточнення. Силікагель — це оксид кремнію (IV), хімічна формула SiO_2 ; алюмогель — оксид алюмінію (III), Al_2O_3 ; алюмосилікати — це складні оксиди кремнію (IV) і алюмінію (III) та деяких металів (натрій, калій тощо) із загальною формулою $\text{SiO}_2 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{Me}_x\text{O}_y$, а цеоліти становлять групу каркасних алюмосилікатів [3]. Тому позиція «5) алюмосилікати», з точки зору хімії, включає в себе позицію «3) цеоліти», а позиція «6) оксидні сорбенти» — взагалі всі наведені матеріали. У подальшому в монографії розшифровується термін «інші неорганічні сорбенти». Ними виявилися знову ж таки гідратовані оксид титану (IV) і оксид сурми (V), а також фероціанід заліза.

Позиції «7) харчові волокна» та «8) органомінеральні та композиційні сорбенти» являють собою вже не хімічні речовини, а матеріали і суміші, тому для них мова може йти про аналіз складу компонентів.

Як результат подальшого накопичення досвіду та появи нових препаратів у 2005 р. була запропонована, на наш погляд, більш точна класифікація сорбентів [4]. Виходячи з хімічної природи ентеросорбентів, автори розділили їх на кілька груп:

1. Вуглецеві ентеросорбенти I–IV поколінь.

2. Ентеросорбенти на основі природних і синтетичних смол, синтетичних полімерів і ліпідів, які не перетравлюються.

3. Кремнієві ентеросорбенти, що включають у себе кремнієорганічні, аеросили і глини.

4. Природні органічні ентеросорбенти на основі харчових волокон, гідролізного лігніну, хітину, пектинів і альгінатів.

5. Комбіновані ентеросорбенти, до складу яких можуть входити два і більше типів наведених ентеросорбентів.

Про значний рівень досконалості наведеної класифікації може свідчити той факт, що введена у 2015 р. МОЗ РФ загальна фармакопейна стаття «Визначення адсорбційної активності ентеросорбентів» містить практично ті ж самі позиції [5]:

1. Вуглецеві ентеросорбенти, які поділяються на сорбенти з деревного вугілля, кісточкове активоване вугілля, сферичні гранульовані синтетичні сорбенти. В активованому вугіллі присутні всі різновиди пор.

2. Кремнієві ентеросорбенти:

— на основі кремнію діоксиду колоїдного, що складається з непористих, майже сферичних частинок, які внаслідок фізико-хімічної взаємодії об'єднуються в агрегати розміром від 100 до 200 нм;

— гідрогелі та ксерогелі метилкремнієвої кислоти, що мають структуру просторово-зшитого глобулярної пористої матриці, де розмір глобул становить від 7 до 15 нм. Глобули з'єднуються між собою, формуючи пори, радіус яких перевищує 100 нм;

— смектит діоктаедричний, частинки якого розміром 1–2 мкм складаються з шарів завтовшки 1–2 нм;

— магнію алюмосилікату гідрат колоїдний (атапульгіт), частинки являють собою агломерати розміром від 60 до 610 нм.

3. Природні органічні ентеросорбенти на основі харчових волокон, гідролізного лігніну з розміром частинок 0,01–0,25 мкм.

4. Комбіновані ентеросорбенти, до складу яких можуть входити два і більше типів наведених ентеросорбентів.

Слід відзначити, що головне призначення класифікацій за різноманітними ознаками полягає у сприянні більш раціональному вибору ентеросорбентів для розв'язання завдань медичної практики. Для цього необхідно порівняти завдання, які стоять перед лікарями, з комплексом властивостей конкретних препаратів.

Оскільки головне завдання ентеросорбції полягає у здійсненні детоксикації організму людини, то слід проаналізувати джерела інтоксикації та природу токсичних речовин.

До токсичних речовин, або *токсикантів*, належать речовини, які у дозах, навіть невеликих відносно маси тіла, призводять до порушень життєдіяльності організму: отруєння, захворювання та летальних наслідків. Окрема велика група токсикантів — це *токсини* — речовини бактеріального, рослинного або тваринного походження, які здатні пригнічувати фізіологічні функції організму, що призводить до захворювання або загибелі. За хімічною природою всі токсини — це білки або поліпептиди, на відміну від інших органічних і неорганічних отруйних речовин. Токсини при потрапленні до організму викликають утворення *антитіл*. Молекулярна маса токсинів перевищує 4–5 кДа; низькомолекулярні речовини не є імуногенними. Часто термін «*токсини*» неправильно поширюють на природні небілкові речовини, які порушують ті чи інші функції організму.

Інтотоксикація — це отруєння організму токсичними речовинами, які утворилися у ньому самому або потрапили до нього ззовні. Залежно від шляхів надходження до організму токсиканти поділяють на *екзогенні* та *ендогенні*.

Екзогенні:

- 1) патогенні мікроорганізми;
- 2) токсини (бактеріальні токсини, зміїна отрута, рослинні отрути тощо);
- 3) промислові токсичні речовини та препарати побутового призначення (важкі метали, отрутохімікати, органічні розчинники, лаки тощо);
- 4) лікарські препарати (при передозуванні або при індивідуальній непереносимості), косметичні засоби;
- 5) бойові отруйні речовини.

Ендогенні:

- 1) екзо- й ендотоксини;
- 2) продукти метаболізму при тяжких захворюваннях печінки, нирок, порушенні обміну речовин, діяльності залоз внутрішньої секреції;
- 3) продукти розпаду тканин (при злоскісних пухлинах, великих опіках тощо).

З наведеного списку видно, що у переважній більшості причиною інтоксикації організму є токсини, тобто високомолекулярні сполуки. Беляков одним із перших дійшов думки, що для різних токсикантів необхідні різні сорбенти. Для цього він об'єднав токсичні речовини за розмірами молекул у три великі групи:

1) малі молекули ($0,34 < D_{\text{эф}} < 0,6$) — спирти, сечовина, сечова кислота, бензол, дихлоретан, тетрафторид вуглецю, креатинін, мединал, карбофос, хлорофос, барбітурати тощо;

2) середні молекули ($0,6 < D_{\text{эф}} < 2$) — білірубін, олігопептиди, кініни, деякі вітаміни, інулін, гідролітичні ферменти тощо;

3) великі молекули ($2 < D_{\text{эф}}$) — великомолекулярні білки, імунні комплекси, фосфоліпіди, хіломікрони, бактеріальні токсини, надмолекулярні структури тощо.

Для кожної групи токсикантів автор запропонував сорбенти з різним співвідношенням макро-, мезо- і мікропор [1].

Слід відмітити, що всі розглянуті вище класифікації базуються тільки на хімічній природі сорбентів, але повністю залишають поза увагою структурний фактор. Разом з тим цей фактор відіграє важливу роль у сорбційних процесах. Універсальним показником дисперсності є величина питомої поверхні, яка визначається за співвідношенням загальної площі поверхні сорбенту до його об'єму [3].

Дисперсні тіла бувають пористими та непористими. Пористі тіла містять у своєму об'ємі вільний простір у вигляді порожнин, каналів і пор. Непористі тіла складаються з суцільних частинок нанометрового розміру.

Пористість зумовлює низку специфічних властивостей сорбентів, зокрема: довготривалість встановлення адсорбційної рівноваги та наявність молекулярно-ситового ефекту, що полягає у різній доступності внутрішнього простору пористих матеріалів для молекул, які різняться за розмірами [6].

При адсорбції на поверхні непористих сорбентів стеричні утруднення практично відсутні, незалежно від розмірів молекул, які сорбуються. Тому навіть великі молекули, наприклад білки та полімери, у цьому разі сорбуються у значній кількості і швидко.

Для раціонального застосування ентеросорбентів у роботі [4] було висловлено думку про те, що необхідно мати описи властивостей кожного з них, одержаних у рамках певних стандартизованих методичних підходів. До складу такого профілю ентеросорбентів повинні входити:

1) дослідження ізотерм і кінетичних кривих поглинання цими матеріалами маркерних речовин з різною молекулярною масою;

2) дослідження сорбційної активності щодо типових екзогенних токсинів і ксенобіотиків, включаючи деякі канцерогени;

3) дослідження адсорбції білків і ензимів з визначенням їхньої функціональної активності в іммобілізованому стані;

4) дослідження сорбції природних компонентів травних соків і дериватів компонентів дієти, включаючи жовчні кислоти, вільні жирні кислоти, амінокислоти, моносахариди тощо;

5) дослідження зв'язувальної активності щодо ендо- й екзотоксинів, бактерій і вірусів;

6) дослідження адсорбційної здатності у середовищах з різними значеннями рН, які імітують рН шлункового і кишкового вмісту;

7) оцінка органолептичних властивостей сорбентів та їхніх композитів.

Як перший крок у цьому напрямі слід розглядати методичні рекомендації з доклінічного вивчення ентеросорбентів [7], виданих МОЗ України.

Сьогодні найбільш охарактеризованими і перспективними можна вважати сорбенти на основі нанорозмірного кремнезему [8–10].

Наприкінці 70-х років минулого століття спільними зусиллями хіміків відділу хімії поверхні Інституту фізичної хімії імені Л. В. Писаржевського АН УРСР і медиків Вінницького медінституту імені М. І. Пирогова вперше на основі аморфного непористого високодисперсного кремнезему було створено ентеросорбент у вигляді порошку для виготовлення суспензій *ex tempore*, який дістав назву «Полісорб МП». Потім аналогічні препарати випускалися і випускаються нині під назвами «Силлард П», «Силікс», «Атоксіл» (Україна) і «Полісорб МП» (РФ) [10].

Для медичних цілей використовують нанокремнезем з величиною питомої поверхні 300 м²/г, який складається з частинок сферичної форми діаметром ~ 10 нм. На поверхні наночастинок знаходяться поодинокі ізольовані гідроксильні групи ≡Si-OH (вільні силанольні групи), гідроксильні групи, які зв'язані взаємним водневим зв'язком, а також сорбована вода. З хімічної точки зору, наночастинок дисперсного кремнезе-

му А-300 можна охарактеризувати як тривимірні жорсткі макромолекули полікремніевої кислоти з молекулярною масою ~ 530 000 та ступенем полімеризації ~ 8700.

Частинки нанокремнезему через водневі зв'язки між вільними силанольними групами утворюють сферичні агрегати діаметром 100–200 нм, які, у свою чергу, можуть об'єднуватися в агломерати мікронних розмірів (рис. 1).

У табл. 1 наведено хімічний склад (у перерахунку на суху речовину, % мас.), а у табл. 2 — найбільш важливі фізичні характеристики вітчизняного нанорозмірного кремнезему, який застосовується у фармації та медицині [11].

Препарати, що виготовлені на основі аморфного нанокремнезему, виявили високу ефективність при їх використанні у комплексному лікуванні гнійно-запальних, інфекційних, онкологічних і деяких інших захворювань [8; 9]. Значною мірою це зумовлено тим, що від інших сорбентів такий кремнезем вигідно відрізняється високою сорбційною ємністю щодо білків — 500–700 мг/г і мікробів — 10⁸–10¹⁰ мікробних тіл/г, незалежно від їхньої видової належності. За протеонектичними (білоксорбуючими) властивостями

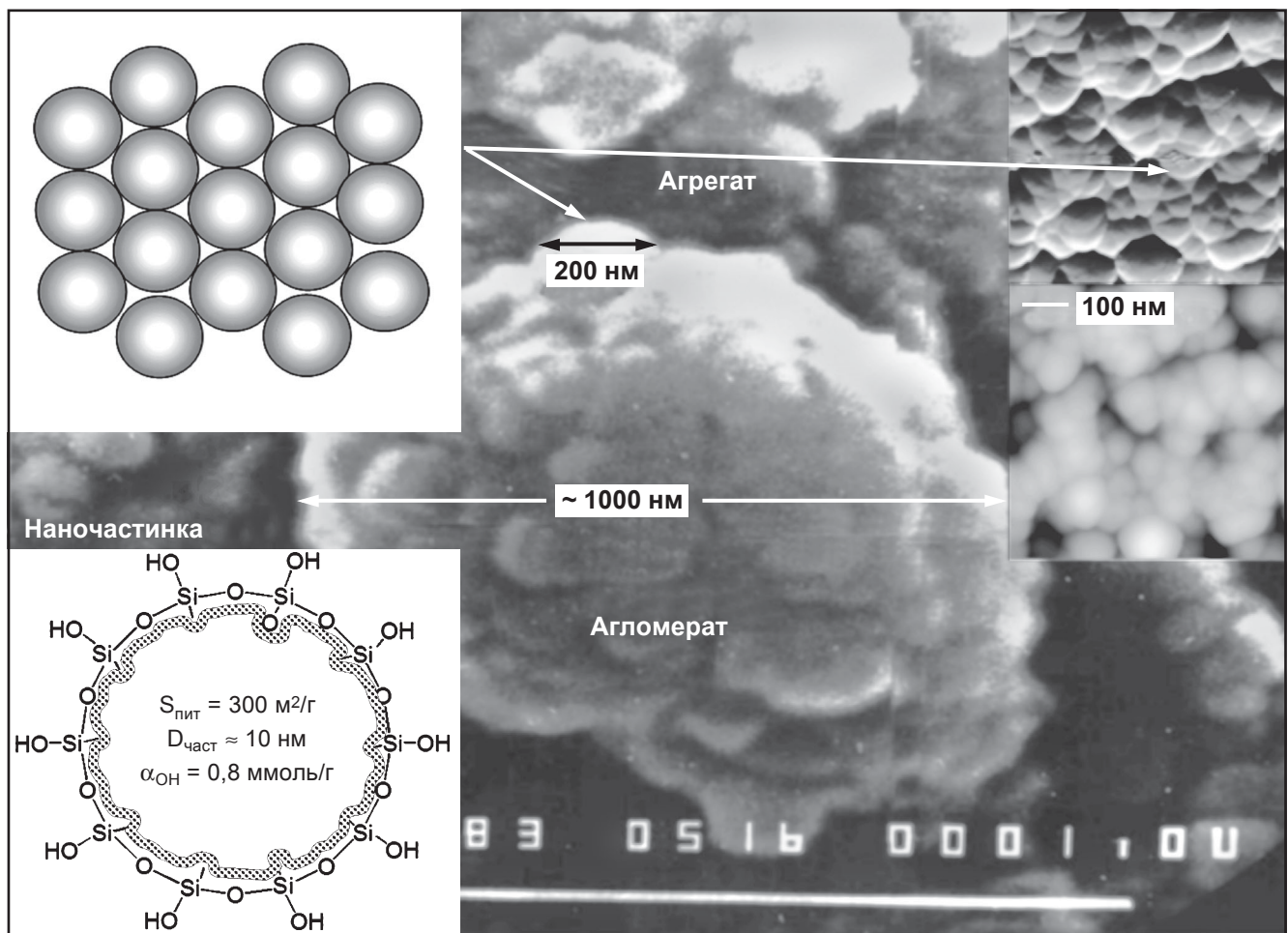


Рис. 1. Схематичне зображення та мікрофотографії частинок, агрегатів і агломератів нанокремнезему А-300

Таблиця 1
Склад нанорозмірного кремнезему А-300

Речовини	Кількість	% маси
SiO ₂	Більше	99,87
Al ₂ O ₃	Менше	0,05
TiO ₂	»	0,03
Fe ₂ O ₃	»	0,003
Na ₂ O	»	0,0009
B ₂ O ₃	»	0,003
As ₂ O ₃	Менше	0,001
P ₂ O ₅	»	0,00005
Ni	»	0,00007
Pb	»	0,0005
Cu	»	0,00002
HCl	»	0,025

Таблиця 2
Характеристики нанорозмірного кремнезему А-300

Показник	Значення
Питома поверхня, м ² /г (за БЕТ)	300±30
Середній розмір частинок, нм	9
Насипна маса, г/л	40–60
Вміст вологи, % (2 год, 105 °С)	1,5
Втрати при прожарюванні, %	2
pH 4 % водної дисперсії	3,6–4,3
Пористість	Непористий

нанорозмірний кремнезем переважає більшість сучасних ентеросорбентів [10].

Нині препарати на основі аморфного нанокремнезему випускаються у формі порошку, який при змішуванні з водою утворює суспензію. Такі суспензії мають низьку седиментаційну стійкість, тому швидко розшаровуються, що створює незручності при застосуванні.

Результати спільних досліджень науковців Інституту хімії поверхні НАН України імені О. О. Чуйка, медиків Інституту урології НАМН України, фармакологів Національного медичного університету імені О. О. Богомольця та технологів НВ ТОВ «Житомирбіопродукт» дозволили створити детоксикаційний засіб на основі нанокремнезему у формі стабільної водної дисперсії, розробити промислову технологічну схему його виготовлення і випустити як харчовий продукт для спеціальних медичних цілей під назвою «Гельсорбент» [12]. Детоксикаційний засіб на основі нанокремнезему розроблено у 5 варіантах: а) 5%-на водна дисперсія нанокремнезему, а також дисперсія нанокремнезему з добавками б) олії амаранту, в) олії амаранту й екстракту м'яти, г) олії льону, д) олії льону й екстракту м'яти. Добавки було використано для підвищення стабільності дисперсії, покращання її органолептичних влас-

тностей, а також для виключення можливих випадків затримки випорожнення, яке буває при застосуванні ентеросорбентів.

Таким чином, створений засіб зберігає основні характеристики «Силіксу» та інших кремнеземних ентеросорбентів: високу сорбційну активність щодо білків — до 800 мг білка на 1 г кремнезему та високу швидкість адсорбції білка, яка становить від 15 до 30 хв, але водночас він характеризується новими позитивними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ентеросорбція* / ред. Н. А. Беляков. – Л. : Центр сорбцион. технологій, 1991. – 366 с.
2. *Nikolaev V. G. Enterosorption* / V. G. Nikolaev // *Proceedings of the Fifth Int. Symp. on Hemoperfusion and Artificial Organs* / eds. T. M. S. Chang, H. Bing-Lin. – Tianjin : China Academic Publishers, 1984. – P. 87–99.
3. *Химическая энциклопедия* / под ред. И. Л. Кнунянц. – М. : Советская энциклопедия, 1990. – Т. 2. – 671 с.
4. *Николаев В. Г. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия* / В. Г. Николаев, С. В. Михаловский, Н. М. Гурина // *Эфферентная терапия*. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 3–17.
5. *ОФС.1.2.3.0021.15* Определение адсорбционной активности энтеросорбентов [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-3-0021-15-opredelenie-adsorbtsionnoj-aktivnosti-enterosorbentov>
6. *Фролов Ю. Г. Курс коллоидной химии : учебник для вузов* / Ю. Г. Фролов. – М. : Химия, 1982. – 400 с.
7. *Доклиническое изучение энтеросорбентов : метод. рекомендации*. – К. : ДІА, 2010. – 56 с.
8. *Кремнеземы в медицине и биологии : сб. науч. трудов / под ред. А. А. Чуйко*. – К. ; Ставрополь, 1993. – 259 с.
9. *Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния* / ред. НАН Украины А. А. Чуйко. – К. : Наукова думка, 2003. – 416 с.
10. *Герашенко І. І. Энтеросорбенты: лікарські засоби і дієтичні добавки* / І. І. Герашенко. – К. : НАН України, ІХП ім. О. О. Чуйка, 2014. – 250 с.
11. *АЭРОСИЛ. Технические условия: ГОСТ 14922–77*. – М. : Изд-во стандартов, 1988. – 31 с.
12. *Створення стабільних водних дисперсій нанорозмірного кремнезему як сорбційно-детоксикаційного засобу медичного призначення* / Є. П. Воронін, Л. В. Носач, Є. М. Пахлов [та ін.] // *Поверхность*. – 2016. – Вып. 8 (23). – С. 267–283.

Надійшла 13.03.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. О. Ульянов

УДК 615+579.61

О. М. Важнича, д-р мед. наук,
Н. О. Боброва, канд. мед. наук

НАНОЧАСТИНКИ ОКСИДУ ЗАЛІЗА, СТАБІЛІЗОВАНІ ЕТИЛМЕТИЛГІДРОКСИПІРИДИНУ СУКЦИНАТОМ ТА ПОЛІВІНІЛПІРОЛІДОНОМ, І ЇХ ВПЛИВ НА РОЗВИТОК ЕТАЛОННИХ ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія», Полтава, Україна

УДК 615+579.61

О. М. Важнича, Н. О. Боброва
НАНОЧАСТИНКИ ОКСИДУ ЗАЛІЗА, СТАБІЛІЗОВАНІ
ЕТИЛМЕТИЛГІДРОКСИПІРИДИНУ СУКЦИНАТОМ ТА ПОЛІВІНІЛПІРОЛІДОНОМ,
І ЇХ ВПЛИВ НА РОЗВИТОК ЕТАЛОННИХ ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія», Полтава, Україна

В експериментах *in vitro* показано, що наночастинки (НЧ) оксиду заліза (II, III), стабілізовані етилметилгідроксипіридину сукцинатом та полівінілпіролідом низькомолекулярним, мають гідродинамічний розмір 14–70 нм і виявляють антимікробну дію проти еталонних штамів грам-позитивних і грам-негативних бактерій та дріжджеподібних грибів. Цей ефект перевищує дію нестабілізованих НЧ і може бути пов'язаний з наявністю в їх складі етилметилгідроксипіридину сукцинату. Слід припустити, що зазначений стабілізуючий агент підвищує антимікробну активність НЧ оксиду заліза шляхом модифікації їх взаємодії з поверхнею мікробної клітини та змін продукції активних метаболітів кисню.
Ключові слова: наночастинки оксиду заліза, антимікробна дія.

UDC 615+579.61

O. M. Vazhnycha, N. O. Bobrova
IRON OXIDE NANOPARTICLES STABILIZED BY ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE
SUCCINATE AND POLYVINYLPIRROLIDON AND THEIR IMPACT ON THE ETALON
STRAINS OF MICROORGANISMS

Higher state education establishment of Ukraine
“Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava, Ukraine

In the *in vitro* experiments, it is shown that nanoparticles (NPs) of iron oxide (II, III) stabilized by ethylmethylhydroxypyridine succinate and low molecular weight polyvinylpyrrolidone have hydrodynamic size of 14–70 nm and exhibit antimicrobial activity against the standard strains of gram-positive and gram-negative bacteria, and yeast fungi. This effect exceeds the action of non-stabilized NPs and may be associated with the presence of ethylmethylhydroxypyridine succinate in the formulation. It is suggesting that the stabilizing agent enhances the antimicrobial activity of iron oxide NPs by modifying of their interaction with the surface of microbial cell and changes in the production of active oxygen metabolites.

Key words: nanoparticles of iron oxide, antimicrobial action.

Відомо, що наночастинки (НЧ) оксидів заліза нині можуть бути одержані в достатній кількості, стабілізовані та фракціоновані [1, 2]. Їх фармакологічні властивості залежать як від ядерної структури, так і від стабілізуючих речовин [3]. У попередніх дослідженнях нами показано, що може бути створена стабільна рідина, яка містить НЧ оксиду заліза (II, III), покриті етилметилгідроксипіридину сукцинатом та полівінілпіролідом (ПВП) низькомолекулярним [4]. Вона виявляє протианемічні властивості при гострій крововтраті та має перспективи іншого застосування, характерного для магнітних НЧ [5]. Однією з таких перспектив є використання протимікробних властивостей НЧ оксидів заліза, що спирається на їх спроможність проникати всередину планктонних бактерій та біоплівки [6]. Водночас автори вказують, що НЧ оксидів заліза можуть не тільки інгібувати мікробний

ріст, а й стимулювати його залежно від виду мікроорганізму, концентрації та поверхневих характеристик НЧ [7; 8]. Це створює необхідність дослідження протимікробної активності в кожному разі конструювання нових покритих НЧ оксидів заліза нарівні з вивченням їх транспортної, гіпертермічної та протианемічної дії.

Мета роботи — вивчити вплив НЧ оксиду заліза (II, III), стабілізованих етилметилгідроксипіридину сукцинатом та ПВП низькомолекулярним, на розвиток еталонних штамів мікроорганізмів.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використані НЧ оксиду заліза (II, III) розмірами 4–5 нм, осаджені на кристали натрію хлориду шляхом електронно-променевої технології [9]. Конденсат цих НЧ був наданий для дослідження старшим науковим співробітником

Ю. А. Кураповим (Інститут електрозварювання імені Є. О. Патона НАН України, Київ). Його розчиняли разом з етилметилгідроксипіридину сукцинатом (Бион, РФ) та ПВП низькомолекулярним (АК Синтвита, РФ) у співвідношенні 1 : 20 : 30 мг у водно-іонному середовищі [10]. Одночасно готували розчин нестабілізованих НЧ оксиду заліза (1 мг конденсату НЧ/мл). Осад відокремлювали шляхом гравітаційної седиментації, у подальшому працювали з надосадовою рідиною. Нанорозмірність частинок у ній контролювали за допомогою лазерно-кореляційної спектроскопії [11]. Вміст заліза визначали у трьох зразках кожного розчину методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою [12]. Цифровий матеріал при визначенні концентрації заліза статистично обробляли за допомогою комп'ютерних програм Statistica for Windows 8.0.

Виготовлені розчини НЧ вивчали щодо їх впливу на розвиток робочих культур еталонних штамів мікроорганізмів. Використовували штами *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923 та *C. albicans* ATCC 10231, одержані з Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» (Київ). Дослідження проводили стандартним методом серійних розведень, визначаючи мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) НЧ для кожної тест-культури [13]. Результати оцінювали візуально. Дослідження повторювали тричі за повного збігу результатів.

Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні розчину з нестабілізованими НЧ оксиду заліза (II, III) визначалося дві фракції, перша з яких була утворена частинками з гідродинамічним розміром 13–120 нм. Максимальна кількість НЧ цієї фракції мала розмір 23 нм. Представництво НЧ першої фракції становило 99,9 %, а маса — 46 %. Друга фракція містила

частинки розміром від 209 до 3270 нм з максимумом при 209 нм. Кількість таких частинок становила 0,1 %, а масова частка — 54 %. Вміст заліза у цій рідкій дисперсній системі у день виготовлення дорівнював (2,37±0,30) мкг/мл.

У розчині зі стабілізованими НЧ оксиду заліза (II, III) також визначалося дві фракції НЧ. Перша фракція містила частинки з гідродинамічним розміром 14–70 нм. Максимальна їх кількість була розміром 25 нм. Таких НЧ у розчині 99,9 %, а їх маса — менше 5 %. Більші частинки другої фракції в рідині мали середній діаметр близько 4500 нм. Ці великі частинки переважали за масою, але їх кількість була менше 0,1 %. Вміст заліза у даній нанорідині у день виготовлення становив (70,7±2,5) мкг/мл і був вірогідно вищим ($p < 0,001$), ніж у розчині з нестабілізованими НЧ оксиду заліза (II, III).

Виявлено, що рідина зі стабілізованими НЧ оксиду заліза (II, III) справляла бактеріостатичну дію на *E. coli* ATCC 25922 за МІК, що відповідала 500 мкг конденсату НЧ разом з 10 000 мкг етилметилгідроксипіридину сукцинату та 15 000 мкг ПВП в 1 мл на момент приготування (табл. 1). З урахуванням переходу НЧ у розчин це становило 35,4 мкг заліза/мл. Нестабілізовані НЧ оксиду заліза не виявили антимікробної дії стосовно еталонного штаму *E. coli*.

У культурі *S. aureus* ATCC 25923 МІК рідини зі стабілізованими НЧ оксиду заліза (II, III) була нижчою, ніж у попередньому випадку, і відповідала 125 мкг конденсату НЧ за 2500 мкг етилметилгідроксипіридину сукцинату та 3250 мкг ПВП в 1 мл розчину (див. табл. 1). У перерахунку на нанозалізо це становило 8,6 мкг заліза/мл. Слабку антимікробну дію проти *S. aureus* мали й самі нестабілізовані НЧ оксиду заліза. Їх МІК становила 500 мкг конденсату/мл, або 35,4 мкг заліза/мл.

У тест-культурі *C. albicans* ATCC 10231 МІК рідини зі стабілізованими НЧ оксиду заліза (II, III) відповідала 250 мкг конденсату НЧ за 5000 мкг етилметилгідроксипіридину сукцинату

Таблиця 1

Вплив наночастинок оксиду заліза (II, III) на стандартні штами мікроорганізмів у рідкому середовищі

Стандартний штам	Наночастинки оксиду заліза (II, III)	Концентрація конденсату наночастинок оксиду заліза при виготовленні розчину, мкг/мл								
		1000	500	250	125	62,5	31,3	15,7	7,9	4,0
<i>E. coli</i> ATCC 25922	Без стабілізації	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	стабілізовані	–	–	+	+	+	+	+	+	+
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	Без стабілізації	–	–	+	+	+	+	+	+	+
	стабілізовані	–	–	–	–	+	+	+	+	+
<i>C. albicans</i> ATCC10231	Без стабілізації	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	стабілізовані	–	–	–	+	+	+	+	+	+

Примітка. У таблиці «–» — відсутність росту мікроорганізмів; «+» — звичайне накопичення мікробної маси.

та 7500 мкг ПВП в 1 мл розчину (див. табл. 1). У перерахунку на нанозалізо в розчині це становило 17,6 мкг/мл. Нестабілізовані НЧ оксиду заліза не впливали на розвиток тест-культури *S. albicans*.

Отже, НЧ оксиду заліза (II, III), стабілізовані етилметилгідроксипіридину сукцинатом та ПВП, у розчині виявляють антимікробну дію проти еталонних штамів грам-позитивних і грам-негативних бактерій та дріжджоподібних грибів, що перевищує ефект нестабілізованих НЧ і може бути пов'язаним з наявністю в їх складі етилметилгідроксипіридину сукцинату. Це узгоджується з даними літератури щодо ролі стабілізуючих речовин у підвищенні власної антимікробної активності магнітних НЧ шляхом модифікації їх взаємодії з поверхнею мікробної клітини та змін продукції активних метаболітів кисню [14].

Висновки

1. Наночастинки оксиду заліза (II, III), одержані шляхом електронно-променевої технології і стабілізовані етилметилгідроксипіридину сукцинатом та ПВП низькомолекулярним, у розчині мають гідродинамічний розмір 14–70 нм, виявляють антимікробну дію проти еталонних штамів грам-позитивних і грам-негативних бактерій та дріжджоподібних грибів, яка найбільше виражена стосовно *S. aureus* ATCC 25923.

2. Антимікробна дія НЧ оксиду заліза (II, III), стабілізованих етилметилгідроксипіридину сукцинатом та ПВП низькомолекулярним, на всі досліджені еталонні штами (*E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923 та *C. albicans* ATCC 10231) перевершує ефект нестабілізованих НЧ оксиду заліза.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Нанонаука*, нанобіологія, нанофармація : монографія / І. С. Чекман, З. Р. Ульберг, В. О. Маланчук [та ін.]. – К. : Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
2. *Santhosh P. B.* Multifunctional superparamagnetic iron oxide nanoparticles: promising tools in cancer theranostics / P. B. Santhosh, N. P. Ulrih // *Cancer Lett.* – 2013. – Vol. 336, N 1. – P. 8–17.
3. *Studying the effect of particle size and coating type on the blood kinetics of superparamagnetic iron oxide nanoparticles* / F. Roohi, J. Lohrke, A. Ide [et al.] // *Int. J. Nanomedicine.* – 2012. – Vol. 7. – P. 4447–4458.
4. *Роль мексидола (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината) в получении стабилизированных наночастиц магнетита для биомедицинского применения* / Е. М. Важничая, Е. В. Мокляк, Ю. А. Курапов [и др.] // *Биомедицинская химия.* – 2015. – Т. 61, вып. 3. – С. 384–388.
5. *Важничая Е. М.* Эффективность наночастиц магнетита, стабилизированных производным 3-гидроксипиридина и поливинилпирролидоном в экспериментальной терапии острой кровопотери / Е. М. Важничая, Е. В. Мокляк, А. А. Забозлаев // *Современные технологии в медицине.* – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 84–91.
6. *Azhar S. L.* Magnetic nanoparticles for antimicrobial drug delivery / S. L. Azhar, F. Lotfipour // *Pharmazie.* – 2012. – Vol. 67, N 10. – P. 817–821.
7. *Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of an ampicillin-conjugated magnetic nanoantibiotic for medical applications* / S. H. Hussein-Al-Ali, M. E. El Zowalaty, M. Z. Hussein [et al.] // *Int. J. Nanomedicine.* – 2014. – Vol. 9. – P. 3801–3814.
8. *Iron oxide nanoparticles in modern microbiology and biotechnology* [Electronic resource] / R. Dinali, A. Ebrahimezhad, M. Manley-Harris [et al.] // *Crit. Rev. Microbiol.* – 2017. – Jan 10. – P. 1–15. – Access mode : <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1040841X.2016.1267708>
9. *Пат. 92556 UA, МПК B82B 3/00, C23C 14/24, C23C 14/54* Спосіб одержання наночастинок системи метал-кисень із заданим складом електронно-променевим випаровуванням і конденсацією у вакуумі / Б. Є. Патон (UA), Б. О. Мовчан (UA), Ю. А. Курапов (UA), К. Ю. Яковчук (UA); заявник та патентовласник Astromont Limited (CY). – № a200905985; заявл. 10.06.2009; опубл. 10.11.2010, Бюл. № 21.
10. *Патент на изобретение № 2493857, РФ; МПК A61K 33/26, B82Y 5/00, B82Y 40/00* Способ получения биологически активной наножидкости на основе наночастиц оксида железа (II, III) и производного 3-гидроксипиридина / Важничая Е. М. (UA); Мокляк Е. В. (UA); Мовчан Б. А. (UA); Курапов Ю. А. (UA); Забозлаев А. А. (RU); заявитель и патентообладатель ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»» (RU). – № 2012142117/15; заявл. 03.10.2012; опубл. 27.09.2013.
11. *Лазерная корреляционная спектроскопия и биология* / А. Д. Лебедев, Ю. Н. Левчук, А. В. Ломакин, В. А. Носкин. – К. : Наукова думка, 1987. – 256 с.
12. *Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой : метод. рекомендации 4.1.1482-03.* – М. : Минздрав России, 2003. – 16 с.
13. *Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам : метод. указания МУК 4.2.1890-04 / С. А. Семина, С. В. Сидоренко, С. П. Резван [и др.] ; утв. главн. гос. сан. врачом РФ Г. Г. Онищенко 04.03.2004* // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 306–359.
14. *Antimicrobial activity of iron oxide nanoparticle upon modulation of nanoparticle-bacteria interface* / M. Arakha, S. Pal, D. Samantarrai [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – 14813.

Надійшла 13.03.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. О. Ульянов

УДК 616.311+446.085+615.246

С. А. Шнайдер¹, д-р мед. наук, проф.,
А. П. Левицький¹, д-р біол. наук, проф.,
О. Б. Ткач²

ЛКУВАЛЬНА ДІЯ НАНОПРЕПАРАТІВ СРІБЛА І ЗОЛОТА ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТОМАТИТУ

¹ ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»,
Одеса, Україна,

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

УДК 616.311+446.085+615.246

С. А. Шнайдер¹, А. П. Левицький¹, О. Б. Ткач²
ЛКУВАЛЬНА ДІЯ НАНОПРЕПАРАТІВ СРІБЛА І ЗОЛОТА
ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТОМАТИТУ

¹ ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, Україна,

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

Застосування у вигляді аплікацій на слизову оболонку щоки фітогелів з вмістом нанопрепаратів срібла (Ag 5 і 10 мкм, 400 мкг/г) та золота (Au 5 нм, 500 мкг/г і 5 мкм, 400 мкг/г) на кремнеземі здійснює протизапальну й антидисбіотичну дію при експериментальному стоматиті, який відтворювали у щурів за допомогою ліпополісахариду. Найсильнішу антидисбіотичну дію виявляє гель з нанозолотом 5 нм. Враховуючи нешкідливість тестованих препаратів, можна рекомендувати їх до клінічного застосування.

Ключові слова: пародонт, наносрібло, стоматит, ліпополісахарид, дисбіоз.

UDC 616.311+446.085+615.246

S. A. Shnaider, A. P. Levitsky, O. B. Tkach
CURATIVE ACTION OF SILVER AND GOLD AGENTS
UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL STOMATITIS

¹ Institute for Dentistry and Mandibular-Facial Chirurgy NAMS of Ukraine, Odessa, Ukraine,

² O. O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Using as phyto gels, containing nanoagents of silver (Ag 5 and 10 mkm, 400 mcg/g) and gold (Au 5 nm, 500 mcg/g and 5 mcm, 400 mcg/g) on silica application on the cheek mucosa renders anti-inflammatory and antidysbiotic action at experimental stomatitis, modelling on rats with the help of lipopolysaccharide. Gel with aurum nanoparticles (5 nm) proves the expressed antidysbiotic activity. According to tested compounds safety one could recommend their clinical application.

Key words: parodontium, nanosilver, stomatitis, lipopolysaccharide, dysbiosis.

Останнім часом продукти нанотехнологій набули визнання в медицині як ефективні лікувальні засоби [1; 2]. Розглядають навіть можливість поділити питання, що стосуються нанотехнологій, на такі галузі, як «нанонаука», «нанобіологія», «нанофармація» [3].

Серед відомих фармацевтичних наноматеріалів особливу увагу привертають наночастинки благородних металів, зокрема срібла та золота, — елементи, які вже давно застосовуються в медицині [4]. Запропоновано використовувати наночастинки цих металів у пористих кремнеземах [5]. Нами була запропонована лікарська форма таких наноматеріалів у вигляді мукозо-адгезивних гелів на основі карбоксиметилцелюлози (Na-сіль) [6]. Досліджена лікувально-профілактична дія такого гелю з наночастинками золота за умов експериментального пародонтиту [7].

Метою даного дослідження стало визначення лікувальної дії мукозо-адгезивних гелів з наночастинками золота або срібла за умов експериментального стоматиту.

Матеріали та методи дослідження

Наноматеріали з вмістом срібла або золота на силікагелі були отримані з кафедри неорганічної

хімії Національного університету імені Т. Г. Шевченка з такими характеристиками: нанопрепарати срібла (Ag) з розміром частинок 5 і 10 мкм і концентрацією 400 мкг/г та нанопрепарати золота (Au) з розміром частинок 5 нм, 500 мкг/г і 5 мкм, 400 мкг/г. Склад мукозо-адгезивних гелів (%): вміст наноматеріалу — 5,0; вміст водно-спиртового екстракту м'яти — 10,0; Na-сіль карбоксиметилцелюлози — 4,0; дистильована вода — до 100,0.

Досліди було проведено на 36 білих щурах лінії Вістар — самці, 4 міс., жива маса (180±10) г. Щурів було поділено на 6 однакових груп: 1 — інтактні; 2 — експериментальний стоматит (С); 3 — С + гель з Au (5 нм, 500 мкг/г); 4 — С + гель з Au (5 мкм, 400 мкг/г); 5 — С + гель з Ag (5 мкм, 400 мкг/г); 6 — С + гель з Ag (10 мкм, 400 мкг/г). Доза гелю на одного щура — 0,5 мл.

Експериментальний стоматит (С) відтворювали за допомогою аплікацій на слизову оболонку щоки гелю з вмістом ліпополісахариду (ЛПС) в кількості 0,5 мл на щура. Концентрація ЛПС — 30 мкг/мл [8].

Як ЛПС використовували препарат «Пірогенал» виробництва «Медгамал», Російська Федерація (ЛПС з *Salmonella typhi*).

Евтаназію тварин здійснювали на 4-й день до- сліду (3 доби — аплікації гелю, 1 доба — дія ЛПС) під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця. Виділяли слизову оболонку щоки, у гомогенаті якої визначали рі- вень маркерів запалення [9]: вміст малонового ді- альдегіду (МДА) і активність еластази, а також активність уреазі (маркер мікробного обсіменін- ня) [10] і активність лізоциму (показник неспеци- фічного імунітету) [10]. За відносним співвідно- шенням уреазі і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за Левицьким [11].

Результати дослідження та їх обговорення

На рис. 1 представлено результати визначен- ня вмісту в слизовій оболонці порожнини рота (СОПР) одного з маркерів запалення — МДА. Видно, що при стоматиті достовірно зростає йо- го рівень, який знижується під впливом аплікацій гелів з нанометалами, однак в усіх випадках $p > 0,05$.

На рис. 2 подано результати визначення дру- гого біохімічного маркера запалення — актив- ність еластази, яку продукують нейтрофіли. З цих даних видно, що у щурів з експериментальним стоматитом суттєво зростає активність еластази, а після аплікацій гелів з нанометалами вона зни- жується достовірно (за винятком 5-ї групи (Ag, 5 мкм, 400 мкг/г), мабуть, за рахунок великої по- хибки).

На рис. 3 показана активність у СОПР уреазі, яка є маркером мікробного обсіменіння. Видно, що за умов стоматиту активність уреазі значно зростає, що свідчить про зростання мікробного обсіменіння СОПР. Аплікації гелів з нанометала- ми знижують рівень уреазі, за винятком 4-ї гру- пи (Au, 5 мкм, 400 мкг/г).

Як видно на рис. 4, активність лізоциму, навпаки, знижується за умов стоматиту, однак підвищує її (майже до норми) лише гель з нано- золотом (Au, 5 нм, 500 мкг/г). Саме цей гель найбільше знижує ступінь дисбіозу СОПР (табл. 1).

Таким чином, мукозо-адгезивні гелі з нанозо- лотом і наносріблом здійснюють антидисбіотич- ну й антизапальну дію при стоматиті. Врахову- ючи нешкідливість запропонованих нами препа- ратів та їх пряму антимікробну дію [12], можна рекомендувати їх застосування для клінічного використання.

Висновки

1. Нанопрепарати золота і срібла у вигляді мукозо-адгезивних гелів здійснюють антидис- біотичну й антизапальну дію на стан слизової оболонки порожнини рота.

2. Найсильнішу антидисбіотичну дію виявляє гель з нанозолотом 5 нм, адсорбований на силі- кагелі в концентрації 500 мкг/г.

МДА, ммоль/кг

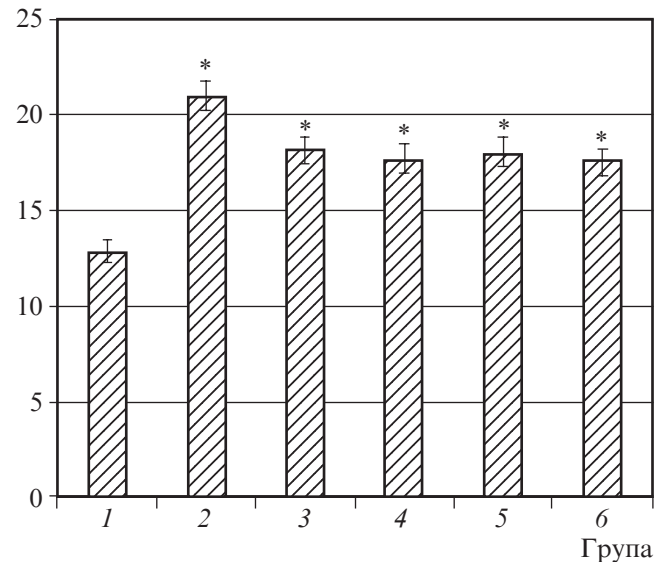


Рис. 1. Вплив гелів з нанометалами Au і Ag на вміст малонового діальдегіду в слизовій оболонці щоки щурів з експериментальним стоматитом: * — $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою. На рис. 1–4: 1 — ін- тактні; 2 — стоматит (С); 3 — С + гель Au (5 нм, 500 мкг/г); 4 — С + гель Au (5 мкм, 400 мкг/г); 5 — С + гель Ag (5 мкм, 400 мкг/г); 6 — С + гель Ag (10 мкм, 400 мкг/г)

Еластаза, мк-кат/кг

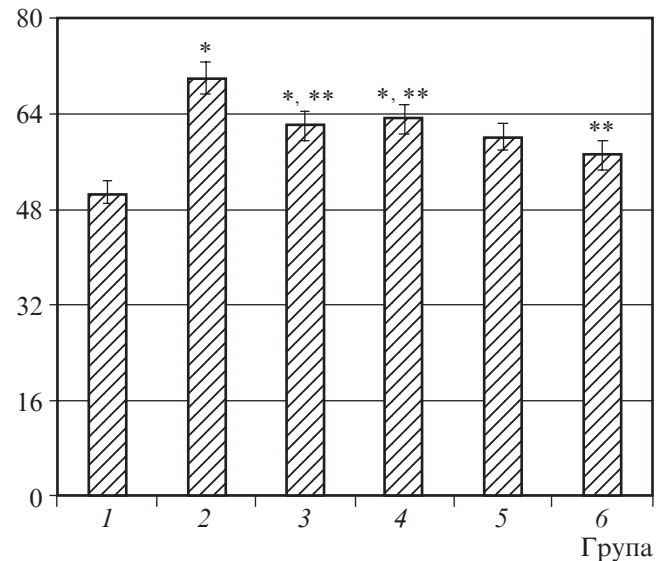


Рис. 2. Вплив гелів з нанометалами на активність еластази в слизовій оболонці щоки щурів з експе- риментальним стоматитом: * — $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою; ** — $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою

3. Є підстави рекомендувати гель з нанозолотом (Au, 5 нм, 500 мкг/г) для клінічного випробування.

ЛІТЕРАТУРА

- Чекман І. С. Основи наномедицини / І. С. Чекман, В. О. Маланчук, А. В. Рибачук. — К. : Логос, 2011. — 250 с.
- Сърма Е. И. Физические свойства наночастиц и их биологические эффекты / Е. И. Сърма // Интегративна ан- тропология. — 2013. — № 1 (21). — С. 30–33.

Уреаза, мк-кат/кг

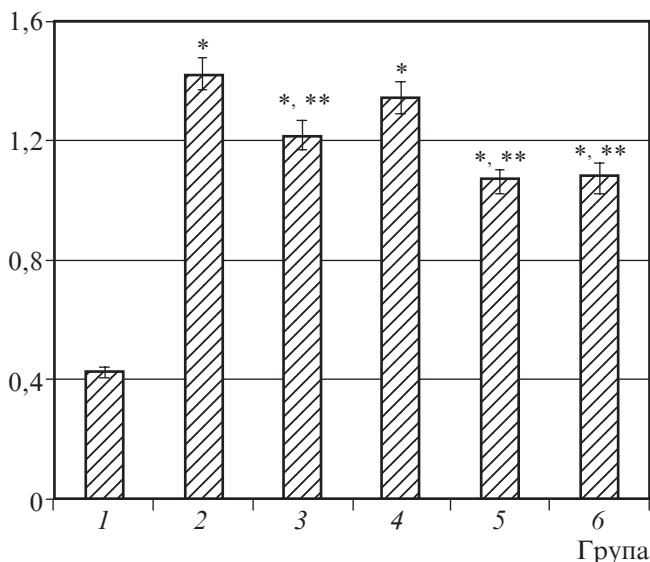


Рис. 3. Вплив гелів з нанометалами на активність уреазы в слизовій оболонці щоки шурів з експериментальним стоматитом: * — $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою; ** — $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою

Лізоцим, од/кг

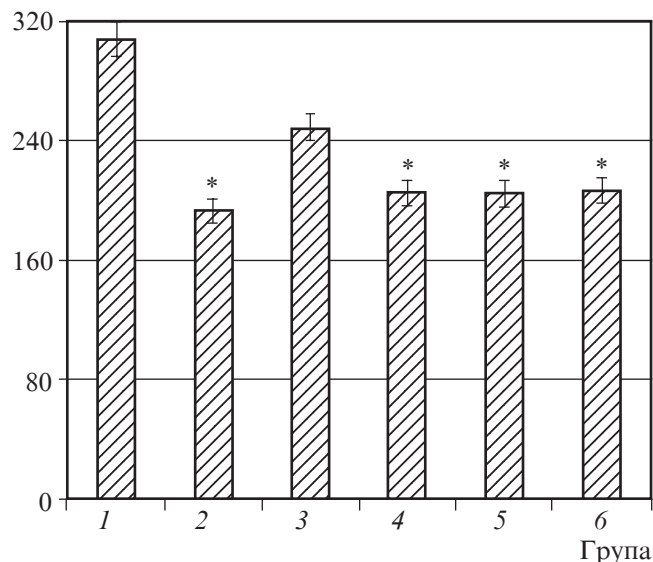


Рис. 4. Вплив гелів з нанометалами на активність лізоциму в слизовій оболонці щоки шурів з експериментальним стоматитом: * — $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою

Таблиця 1

Вплив гелів з нанометалами на ступінь дисбіозу в слизовій оболонці щоки шурів з експериментальним стоматитом, $M \pm m$

Група	Ступінь дисбіозу	p	p ₁
1. Інтактні	1,0±0,1	—	—
2. Стоматит (С)	5,2±0,5	< 0,01	—
3. С + гель Au (5 нм, 500 мкг/г)	3,4±0,3	< 0,01	< 0,05
4. С + гель Au (5 мкм, 400 мкг/г)	4,5±0,4	< 0,01	> 0,2
5. С + гель Ag (5 мкм, 400 мкг/г)	3,9±0,2	< 0,01	< 0,05
6. Ag (10 мкм, 400 мкг/г)	3,8±0,3	< 0,01	< 0,05

Примітка. p — порівняно з 1-ю групою; p₁ — порівняно з 2-ю групою.

3. *Нанонаука, нанобіологія, нанофармація* / І. С. Чекман, В. Р. Улоберг, В. О. Маланчук [та ін.]. — К.: Поліграф плюс, 2012. — 328 с.

4. *Машковский М. Д. Лекарственные средства* / М. Д. Машковский. — М.: Новая волна, 2014. — 1216 с.

5. *Формирование наночастиц благородных металлов в пористых кремнеземах и биологических матрицах* / А. К. Трохимчук, А. В. Легенчук, В. И. Подольская [и др.] // *Наносистемы, наноматериалы, нанотехнологии: сб. науч. работ*. — К., 2008. — Т. 6, вып. 2. — С. 509–527.

6. *Пат. 99798 Україна, МПК А61В 10/00 Мукозо-адгезивний гель з нанозолотом для лікування і профілактики захворювань пародонта* / О. Б. Ткач, А. В. Борисенко, М. Ю.

Антоненко [та ін.]; заявник і патентовласник ДУ «Інститут стоматології НАМН України». — № у 2014 13998; заявл. 26.12.14; опубл. 25.06.15, Бюл. № 12.

7. *Борисенко А. В. Влияние оральных аппликаций силикагеля, содержащего наночастицы золота или серебра, на степень дисбиоза десны крыс после воздействия липополисахарида* / А. В. Борисенко, О. Б. Ткач, А. П. Левицкий // *Вісник стоматології*. — 2013. — № 3 (84). — С. 2–4.

8. *Экспериментальные методы воспроизведения стоматита: метод. рекомендации* / А. П. Левицкий, С. А. Шнайдер, В. Я. Скиба [и др.]. — Одесса: КП ОГТ, 2015. — 20 с.

9. *Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации* / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. — Одесса: КП ОГТ, 2010. — 16 с.

10. *Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации* / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. — К.: ГФЦ МЗУ, 2007. — 22 с.

11. *Пат. 43140 Україна, МПК (2009) G01N 33/48 Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин* / А. П. Левицький, О. В. Деньга, І. О. Селіванська [та ін.]; заявник і патентовласник ДУ «Інститут стоматології АМН України». — № у 200815092; заявл. 26.12.2008; опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.

12. *Борисенко А. В. Вивчення впливу препаратів з наночастками золота на умовно-патогенну мікрофлору кореневого каналу* / А. В. Борисенко, О. Б. Ткач, О. М. Волощук // *Современная стоматология*. — 2013. — № 1. — С. 11–14.

Надійшла 13.03.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. Г. Романова

UDC 611.018:611.77

O. I. Syrma¹, cand. of med. sciences,
V. M. Skobeeva², cand. of phys.-math. sc., doc.
M. Andriluka³, PhD,
V. O. Ulyanov¹, MD, prof.

CHANGES IN INTER- AND INTRA DYFFERON SKIN TISSUES HETEROMORPHISM UNDER CONDITIONS OF INFLUENCE OF SILVER NANOPARTICLES OF 20, 30, 70 NM

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

² Institute of Physics of Odessa National University named after I. I. Mechnikov, Odessa, Ukraine,

³ eMax-Planck-Institut für Informatik, Germany

УДК 611.018:611.77

О. І. Сирма¹, В. М. Скобеєва², М. Андрилука³, В. О. Ульянов¹
ЗМІНИ МІЖДИФЕРОНОЇ ТА ВНУТРІШНЬОДИФЕРОНОЇ ГЕТЕРОМОРФІЇ
ТКАНИН ШКІРИ ЗА УМОВ ВПЛИВУ НАНОЧАСТИНОК СРІБЛА РОЗМІРОМ 20, 30, 70 НМ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

² Інститут фізики Одеського національного університету імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна,

³ eMax-Planck-Institut für Informatik, Germany

Метою дослідження є розробка морфологічних критеріїв оцінки реакцій біологічних тканин на металеві наночастинки методом змін внутрішньо- й міждиферонної гетероморфії тканин, які взаємодіють із наночастинками. Вивчення тканинної гетероморфії забезпечує комплексну оцінку функціонального стану тканини, дозволяючи об'єктивно оцінити реакцію біологічних тканин при взаємодії з наночастинками металів. За допомогою кількісних гістологічних методик описані реактивні зміни внутрішньодиферонної гетероморфії клітин базального шару епідермісу і фібробластів дерми. Виявлені розмірозалежні ефекти впливу наночастинок срібла.

Ключові слова: гетероморфія тканин, наночастинки.

UDC 611.018:611.77

O. I. Syrma¹, V. M. Skobeeva², M. Andriluka³, V. O. Ulyanov¹
CHANGES IN INTER- AND INTRA DYFFERON SKIN TISSUES HETEROMORPHISM
UNDER CONDITIONS OF INFLUENCE OF SILVER NANOPARTICLES OF 20, 30, 70 NM

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

² Institute of Physics of Odessa National University named after I. I. Mechnikov, Odessa, Ukraine,

³ eMax-Planck-Institut für Informatik, Germany

The study is focused on developing of morphological criteria of biological tissue reactions to metal nanoparticles by detecting changes of tissues heteromorphism interacting with NPs. The study of heteromorphism tissue provides an integrated assessment of functional state of the tissue, allowing objectively evaluate the response of biological tissues in metal nanoparticles. Size-dependent effects of silver nanoparticles were identified, namely depending on the nanoparticles size recovery rate of basement membrane structure differs; the increase of mitotic index of the epidermal basal cells; changes of dermal fibroblasts's heteromorphism, such as increasing of number of functionally active fibroblasts; and the number of collagen fibers of the dermis. Reactive changes of intradifferon heteromorphism of epidermal basal cells and the dermal fibroblasts was described using quantitative histological methods.

Key words: heteromorphism tissue, nanoparticles.

Active development of nanoscience and the possible application of nanoparticles (NPs) in medicine has led to the creation of new areas of fundamental research, studying the effects of the interaction of nanoparticles and biological objects [1; 2]. Despite the increase in morphological research on the biological effects of nanoparticles of metal, most of them dedicated to the interaction of the NPs at the cellular level and carried out on cell cultures [3; 4]. However, the reduction of the problem only to the cellular level of structural organization of living things, prevents the study and prediction of histogenesis, assessment of tissue structure changes and features of cellular interactions, that is, the response of tissue as a complex self-organizing system, in which each of the components has all emergent properties of the

whole. The absence of a methodological approach of morphological studies of the interaction of tissues and NPs complicates the analysis and systematization of results and leads to unsystematic findings [5].

The aim of this study is to develop a method for the morphological evaluation of tissue reactions to metal NPs by identifying changes in inter- and intra differons tissue heteromorphism in contact with silver NPs in different sizes.

Materials and Methods

1. Model of the experiment

Experimental studies conducted on 261 Wistar rats weighing 0.18–0.24 kg. Animals were kept in standard conditions of experimental biological clinic of the Odessa National Medical University,

according to the scientific and practical recommendations on laboratory animals management and working with them [6]. The experiment was carried out according to observation of the Law of Ukraine “On protection of animals from abuse” as well as common ethical principles of animal experiments and the Code of Ethics of Ukraine scientists.

Animals were divided into 5 groups: the intact group, animals treated with Ag NPs 30 nm, animals treated with Ag NPs 20 nm, animals treated with Ag NPs 70 nm, animals treated with a colloidal solution of silver ions. Administration of 0.01 ml solution was carried out in the area of the withers strictly subcutaneously to a depth of 120 microns using an insulin syringe. Effect was evaluated after administration of 1, 3, 7, 14, 21, 30, 45 hours. Removal of animal from experiment was conducted by an overdose of ether anesthesia.

2. Obtaining and Characterization of Ag NP

In this paper, for Ag NP, citrate method was applied. When we use the synthesis parameters with the use of sodium citrate silver nanoparticles of spherical shape were obtained.

The formation of silver nanoparticles corresponds to the appearance of absorption bands of the spectrum, the maximum of which is determined by the size of the nanoparticles. The nature of this band is associated with a local surface plasmon resonance (LSPR) [7]. Fig. 1 shows the absorption spectra of silver nanoparticles of different sizes. The inset in Fig. 1 shows the experimentally determined dependence of the position of the maximum of LSPR sizes on silver nanoparticles. We have obtained Ag nanoparticles, LSPR maximum of which is localized at wavelengths of 400, 413 and 445 nm, which corresponds to the size of silver nanoparticles 20, 30 and 70 nm.

3. Technique

For morphological studies the back skin was taken. The material was fixed in 10 % neutral formalin and embedded in Histamix (BioVitrum, Russia) in accordance with standard histological procedure permanent histological specimens were prepared. Sections 5–7 microns in thickness were stained with hematoxylin — eosin, PAS-reaction [8, 9].

Permanent histological specimens were examined by light microscopy, microscope “Zeiss” “Axiostar plus”, equipped with a video analysis system images. The morphometric study of obtained images was performed using “VideoTest — Morphology Master” program (VideoTesT, Russia).

Statistical processing of the results was performed using the “Microsoft Office Excel” computer program. For mathematical data analysis of variance was used. If the null hypothesis is rejected Newman-Keuls criterion was used for further analysis using.

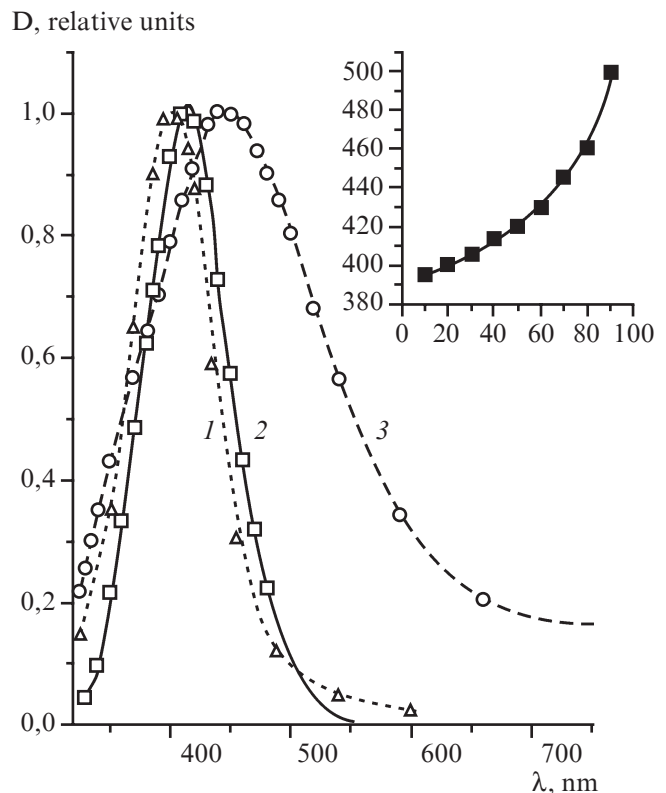


Fig. 1. Absorption spectra of silver nanoparticles size, nm: 1 — 20; 2 — 30; 3 — 70. The inset shows the position of the maximum LSPR on the size of the nanoparticles

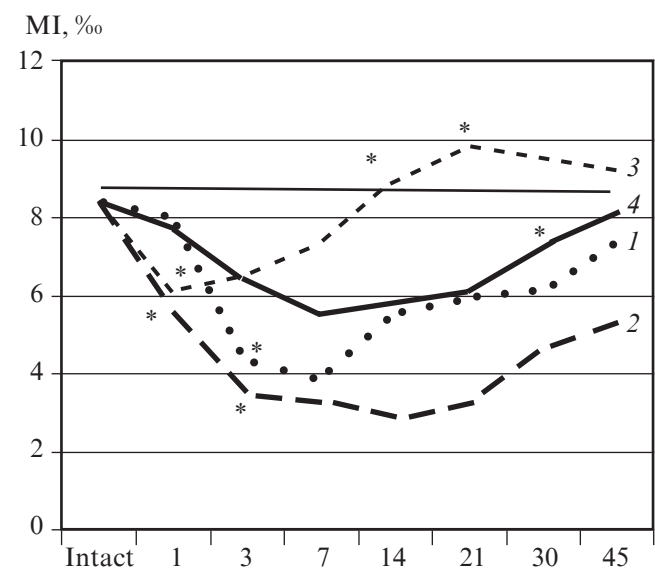


Fig. 2. Dynamics of changes in the mitotic index epidermis basal cells when administered silver NPs of different sizes: 1 — ions; 2 — 20 nm; 3 — 30 nm; 4 — 70 nm; * — $p < 0,05$ as compared to the previous period of observation

Size-dependent effects of silver nanoparticles were identified, namely depending on the nanoparticles size recovery rate of basement membrane structure differs (the fastest — under conditions of 30 nm silver nanoparticles influence, under conditions of 20 nm silver nanoparticles influence, regeneration was ab-

**Distribution of fibroblastic cells differon at maturity
with the introduction of silver NPs of different sizes, $M \pm m$, $n=6$ %**

Days	Undifferentiated			Differentiated			Mature fibroblasts		
	30 nm	20 nm	70 nm	30 nm	20 nm	70 nm	30 nm	20 nm	70 nm
Intact	5.7±0.3			9.8±0.7			85.3±0.5		
1	6.3±0.4	6.4±0.7	7.3±0.4#	10.1±0.6	10.7±0.6	8.1±0.6	84.5±0.7	82.2±0.7	86.1±0.7
3	11.2±0.5##*	8.9±0.8##*	10.2±0.5##*	21.1±0.7##*	14.5±0.7##*	15.8±0.7##*	70.4±0.6##*	77.5±0.2##*	75.4±0.6##*
7	17.9±0.6##*	9.4±0.4#	13.6±0.6##*	32.6±0.2##*	17.5±0.2##*	23.6±0.2##*	56.2±0.9##*	75.4±0.8##*	66.5±0.9##*
14	15.4±0.1##*	8.0±0.4##*	15.9±1.1#	40.6±0.9##*	22.6±0.9##*	30.1±0.9##*	49.5±0.1##*	69.3±0.2##*	59.5±0.1##*
21	14.3±0.1##*	5.9±0.2*	16.3±0.#	39.5±0.7#	16.5±1.7##*	28.5±0.7#	55.5±0.3##*	79.5±3.8*	54.5±0.3##*
30	12.3±0.8##*	4.5±0.3##*	12.5±0.8##*	19.6±0.5##*	12.8±0.5##*	19.0±0.5##*	73.3±0.2##*	82.9±0.2#	69.3±0.2##*
45	8.2±0.6##*	2.2±0.6##*	9.2±0.6##*	11.5±0.1##*	8.8±0.5*	11.7±0.2##*	80.4±0.5##*	89.1±0.8##*	78.4±0.5##*

Note. * — $p < 0.05$ compared with the previous period of observation; # — $p < 0.05$ compared to intact.

sent); the increase of mitotic index of the epidermal basal cells (the highest under conditions of 30 nm silver nanoparticles influence) (Fig. 2); changes of dermal fibroblasts's heteromorphism, such as increasing of number of functionally active fibroblasts (the highest under the conditions of 30 nm silver nanoparticles influence) (Table 1); and the number of collagen fibers of the dermis (the highest under conditions of 30 nm silver nanoparticles influence).

Morphometric data were verified by electron microscopy. It showed an increase in number of synthetically active differentiated fibroblasts in the group treated with silver NPs size of 30 nm (Fig. 3).

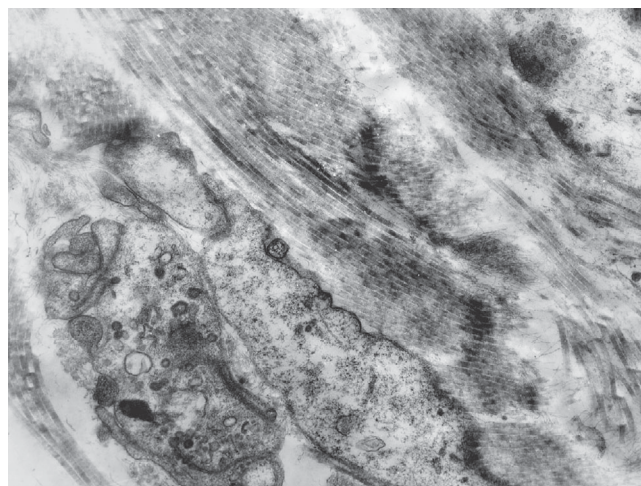
Analyzing the process of morphological changes in the skin tissue by introducing silver NPs one should note that regardless of the size of silver NPs in skin tissue distinctive changes arise.

The leading violation is damage of the basement membrane structure in epidermis, which leads to disruption of transfer and the development of degene-

rative processes in the basal cells of the epidermis and reduce of their mitotic activity. As you can see, violation of the basement membrane structure, namely, its homogenization occurs under the influence of both ions and silver NPs of all sizes, that means, this reaction does not depend on the particle size. The only term of the restoration of the basal membrane structures vary depending on the size. Under exposure conditions 30 nm and 70 nm NPs basal membrane structure is reduced and under influence of NPs 20 nm structure does not recover during the entire experiment. Moreover, the introduction of NPs 30 nm restoration of the basement membrane is noted faster than when exposed to the NPs 70 nm. Lack of recovery of the basal membrane structure can be explained by proven toxicity of silver ions and NPs 20 nm, in the absence of toxicity in the NPs 30 and 70 nm. There is dependence of the rate of reparative processes, depending on the NPs size. Similar results were obtained in the study by Kwan and colleagues,



a



b

Fig. 3. Ultrastructure of rat dermis on the 7th day after the administration of the Ag NPs. Transmission electron microscopy. 10000 \times : a — mature differentiated fibroblast; b — fibroblast with an increased number of organelles

which proved the dependence of the rate of wound healing by NPs size [10].

Restoration of mitotic activity and reduced degenerative phenomena in the cells of the basal layer of the epidermis, which is noted under the influence of silver NPs sizes 30 and 70 nm, is not associated with the effect of the NP, and is due to the restoration of the basement membrane structure. This is confirmed by the coincidence of the term of recovery and restoration of the membrane structure of the mitotic activity. Although, there are studies confirming the low impact on the proliferative activity of keratinocytes due to the effect on epithelial growth factors [11].

We described morphological and functional changes in the dermis in experiment are similar to those that occur in the dermis of the skin under aseptic inflammation caused by the implantation of a foreign body [12]. Introduction of silver NPs in the skin causes a similar reaction as the introduction of allogenic biomaterial leads to such changes in the cellular composition. At the same time the greatest changes occur in number of macrophages [13]. This confirms the data [12] of the main regulatory role of macrophages in tissue regeneration in the intercellular and stromal-cell interactions, which indicate that the nature of inflammation, followed by the regeneration process or dis-regeneration in the connective tissue determines different intensity macrophage stage, which depends on the the characteristics of the material introduced.

In addition it takes place the influence of silver NPs on mast cell degranulation. Similar results were obtained by Gunasekaran [14] in a study on the influence of NPs on wound process. But this study demonstrates decrease of mast cell degranulation in a silver NPs exposure, whereas we had reduced degranulation index only under influence of NPs 20 and 30 nm, compared with the effect of silver ions. These differences can be explained by the fact that the studies used different in size NP. This requires further immunohistochemical studies depending on the activity of tissue basophils of silver NPs size.

Conclusions. The study of changes in inter- and intra differons heteromorphism of tissue is a promising method for assessing the impact of silver NPs on the morpho-functional state of the skin tissue.

REFERENCES

1. Mehlich J. Nanomedicine: visions, risk, potential / J. Mehlich, F. Thiele // *European journal of nanomedicine*. – 2014. – N 1. – P. 47–53.
2. *Біологічні аспекти наномедицини* / І. С. Чекман, В. Ф. Шаторна, О. О. Савенкова [та ін.] // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2011. – № 4. – С. 31–36.
3. *Nano-bio effects: interaction of nanomaterials with cells* / L. C. Cheng, X. Jiang, J. Wang [et al.] // *Nanoscale*. – 2013. – N 9. – P. 3547–3569.
4. Arora S. Cellular responses induced by silver nanoparticles: in vitro studies / S. Arora, J. Jain, J. Rajwade // *Toxicology letters*. – 2008. – N 179. – P. 93–100.
5. *Risk assessment principle for engineered nanotechnology in food and drug* / M. Hwang, E. J. Lee, S. Y. Kweon [et al.] // *Toxicological results*. – 2012. – N 2. – P. 73–79.
6. Мішалов В. Д. Про правові, законодавчі та етичні норми і вимоги при виконанні наукових досліджень / В. Д. Мішалов, Ю. Б. Чайковський, І. В. Твердохліб // *Морфологія*. – 2007 – № 2. – С. 108–115.
7. Гоцульский В. Я. Коррелометр для случайных импульсных сигналов / В. Я. Гоцульский, В. Е. Чечко, В. Г. Заремба // *ПТЭ*. – 1997. – № 2. – С. 161–162.
8. *Микроскопическая техника: Руководство* / под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.
9. *Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия: руководство* / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 283 с.
10. Kwan, K. H. Modulation of collagen alignment by silver nanoparticles results in better mechanical properties in wound healing / K. H. Kwan, X. Liu, K. T. Michael // *Nanomedicine: nanotechnology, biology, and medicine*. – 2011. – N 7. – P. 497–504.
11. Lee P. Y. Silver nanoparticles mediate differential responses in keratinocytes and fibroblasts during skin wound healing / P. Y. Lee, C. M. Ho, V. Lui // *ChemMedChem*. – 2010. – N 5. – P. 468–475.
12. Мусина Л. А. Ультраструктура макрофагов, выявляемых при имплантации аллогенного биоматериала Аллоплант / Л. А. Мусина, С. А. Муслимов, А. И. Лебедева // *Морфология*. – 2006. – № 1. – С. 53–56.
13. *Size dependent macrophage responses and toxicological effects of Ag nanoparticles* / J. Park, D. H. Lim, H. J. Lim [et al.] // *Chemical Communications*. – 2011. – N 47. – P. 4382–4384.
14. Gunasekaran T. Silver nanoparticles as real topical bullets for wound healing / T. Gunasekaran, T. Nigusse, M. D. Dhanaraju // *Journal of the American college of clinical wound specialists*. – 2012. – N 3. – P. 82–96.

Submitted 13.04.2017

Reviewer R. S. Vastyanov, MD, PhD, prof.

УДК 611.12-034:591.33-092.9

В. Ф. Шаторна¹, д-р біол. наук, проф.,

І. С. Чекман², д-р мед. наук, проф.,

В. І. Гарець¹, д-р мед. наук, проф.,

О. О. Нефьодова¹, д-р мед. наук, доц.,

В. Г. Каплуненко¹, д-р тех. наук, доц.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НАНОМЕТАЛІВ НА ЕМБРІОГЕНЕЗ І РОЗВИТОК СЕРЦЯ

¹ Дніпропетровська медична академія МОЗ України, Дніпро, Україна,

² Приватний вищий навчальний заклад

«Київський медичний університет УАНМ», Київ, Україна

УДК 611.12-034:591.33-092.9

В. Ф. Шаторна¹, **І. С. Чекман**², **В. І. Гарець**¹, **О. О. Нефьодова**¹, **В. Г. Каплуненко**¹

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НАНОМЕТАЛІВ НА ЕМБРІОГЕНЕЗ І РОЗВИТОК СЕРЦЯ

¹ Дніпропетровська медична академія МОЗ України, Дніпро, Україна,

² Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет УАНМ», Київ, Україна

Експериментальна робота присвячена визначенню морфогенезу ефектів ізольованого впливу над-малих доз (0,05 мкг/кг) ацетату свинцю та дії цитрату срібла на загальний хід ембріогенезу та розвиток серця зародків щурів у експерименті. За допомогою морфологічних методів вивчено ембріотоксичний ефект досліджуваних речовин при їх ізольованому та комбінованому введенні впродовж усього періоду вагітності. Експериментально визначено збільшення загальної ембріональної смертності (у 2,16 разу) при ізольованому введенні ацетату свинцю та зниженні ембріональної смертності в групі комбінованого введення наносрібла.

За допомогою морфометричних і мікроскопічних методів дослідження виявлено спектр порушень кардіогенезу при ізольованому введенні ацетату свинцю, що визначається стоншенням компактного міокарда, міжшлуночкової перегородки та зменшенням товщини стінок передсердь із затримкою розвитку трабекул. Порушення формування клапанного апарату серця проявлялося в утворенні додаткових сухожилкових струн стулок передсердно-шлуночкових клапанів.

У групах комбінованого й ізольованого впливу наносріблом визначено відновлення товщини компактного міокарда стінок шлуночків, відсутність порушень з боку формування клапанного апарату й міжшлуночкової перегородки.

Ключові слова: ембріогенез, кардіогенез, ацетат свинцю, цитрат срібла, нанометали.

UDC 611.12-034:591.33-092.9

V. F. Shatorna¹, **I. S. Chekman**², **V. I. Harets**¹, **O. O. Nefyodova**¹, **V. G. Kaplunenko**¹

EXPERIMENTAL STUDY OF NANOMETALS INFLUENCE ON EMBRYOGENESIS AND HEART DEVELOPMENT

¹ Dnipropetrovsk Medical Academy MH of Ukraine, Dnipro, Ukraine,

² Kyiv Medical University of UAFM, Kyiv, Ukraine

Experimental work is devoted to the definition of morphogenesis effects of the isolated impact of ultra-low doses (0.05 mcg/kg) lead acetate and silver citrate action on the general course of embryogenesis and development heart embryos of rats in the experiment. By using morphological methods there studied embryotoxic effect of these substances when they are isolated and combined administration throughout pregnancy. Experimentally determined increase in the total embryonic mortality (in 2.16 times) in isolated administered lead acetate and embryonic mortality reduction in the group combined the introduction of nanosilver.

Using morphometric and microscopic research methods spectrum disorders were found in isolated cardiogenesis introduction of lead acetate, determined thinning compact infarction, ventricular septal thinning and reducing the wall thickness of the atrial trabeculae with developmental delays. Violation of the formation of valvular heart manifested in the formation of additional valves tendon strings atrioventricular valves.

In groups of isolated and combined influence of nanosilver defined compact infarction thickness recovery, ventricular walls, no violations of the formation of valvular and ventricular septal.

Key words: embryogenesis, cardiogenesis, lead acetate, citrate silver, nanometal.

Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Морфогенетичні закономірності ембріогенезу під впливом нанометалів» (номер державної реєстрації 0115U004879) згідно з договором про наукову співпрацю з національним медичним університетом імені О. О. Богомольця.

Європейська конференція «Нанотехнології: критична галузь в професійній безпеці та здоро-

в'ї» (2007) констатувала той факт, що досвід людства в використанні наночастинок досить малий, а можливий вплив комплексу їх властивостей на людський організм поки що мало вивчено. Це має особливе значення, якщо йдеться про один із найважливіших напрямів у використанні нанотехнології, а саме: використання наночастинок і наноматеріалів у виробництві продуктів харчування й у фармацевтичній галузі. У Доповіді для Міжнародної ради з керування ризиком «Керування ризиком для застосування на-

нотехнологій в продуктах харчування і косметичних засобах» (2009) відмічено, що занепокоєння у зв'язку з потенційним ризиком наноматеріалів на здоров'я людини й навколишнє середовище підвищується за недостатністю наукових досліджень щодо визначення характеристик безпечності наноматеріалів [5].

Унікальні властивості наноматеріалів роблять їх дуже привабливими для фармацевтичної промисловості, сільського господарства, технічної промисловості. Серед усього розмаїття існуючих наночастинок металів особливої уваги заслуговують наночастинок золота, срібла, міді, заліза, так звані пріоритетні нанометали [2; 7; 12]. Найперспективнішими для медицини препаратами є наночастинок саме цих металів розміром 5–60 нм. Вони можуть застосовуватися як окремі засоби, так і покриватися органічними сполуками: декстранами, фосфоліпідами тощо. У такому вигляді ці частинки інгібують агрегацію та підвищують стабільність колоїдних розчинів, а також використовуються для цільової доставки лікарських засобів до патологічного процесу. Такий значний інтерес викликаний перспективністю застосування наночастинок срібла, що вже досить давно використовується в медицині як антимікробний засіб. Критичний аналіз здобутків нанотехнологій, що динамічно розвиваються і не менш активно афішуються протягом останніх 20 років у всіх розвинутих країнах світу, дозволяє тверезо оцінити як реальні досягнення нанотехнологій, так і реальні проблеми і пов'язані з ними ризики [4; 11; 13]. При цьому особливо прискіпливим, із зрозумілих причин, має бути критичний аналіз здобутків нанотехнологій у взаємопов'язаних сферах — біологічній і медицині.

Недостатньо вивченим залишається питання впливу наночастинок різного походження та розмірів на організм і процес ембріонального розвитку. Не визначеними сьогодні є також і питання можливого антагонізму чи синергізму нанорозмірних металів як мікроелементів.

Сучасні дослідники-медики все більше уваги приділяють мікроелементам і мікроелементозам. Створений і успішно розвивається новий напрям у медицині й екології — медична елементологія, що вивчає особливості елементного складу організму людини при різних функціональних станах і захворюваннях і способи підвищення адаптаційно-приспосувальних функцій організму за допомогою корекції мікроелементного обміну [8]. Свинець — політропний токсин і найбільш глобальний токсикант — впливає на якість гамет, запліднення та перебіг вагітності [10; 15]. Спроби визначити нові біоантогоністи токсичності свинцю серед нанобіометалів мало представлені в наукових роботах [1; 3; 6; 14], тому дослідження даних напрямів було визначено нами як доцільне й актуальне.

Мета дослідження — визначення морфогенетичних закономірностей формування ефектів ізольованого впливу ацетату свинцю і цитрату наносрібла та їх комбінованого введення на загальний хід ембріогенезу і розвиток серця зародків щурів у експерименті.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося на 32 білих статевозрілих самицях стандартної маси тіла та віку. Експеримент на тваринах проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), які узгоджуються з Європейською конвенцією про захист експериментальних тварин (Страсбург, 1985) [9]. В експериментальних моделях використовували отримані українськими дослідниками за оригінальною методикою синтезу розчин ацетату свинцю та розчин цитрату срібла, отриманого за аквананотехнологією.

Вибір об'єктом дослідження саме ембріонів щурів зумовлений низьким рівнем у них спонтанних вад розвитку порівняно з мишами та кролями. Моделювання впливу розчинів нанометалів на організм самиці й опосередковано на ембріогенез у щурів проводили за таким планом. Усі самиці були розділені на чотири групи: 1-ша група — тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю дозою 0,05 мг/кг; 2-га група — особини, яким вводили розчин наносрібла дозою 2 мкг/кг; 3-тя група — тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю дозою 0,05 мг/кг і розчин цитрату срібла дозою 2 мкг/кг; 4-та група — контрольна. Усього було досліджено 298 об'єктів: 72 ембріони — контрольної групи; 60 ембріонів — після впливу ацетату свинцю; 85 ембріонів — групи впливу цитрату наносрібла та 81 ембріон у групі комбінованого впливу.

Згідно із загальноприйнятими інструкціями проведення експериментальних ембріологічних робіт, розчини ацетату свинцю та наносрібла вводили самицям через зонд 1 раз на добу в один і той же час з 1 по 19 день вагітності (на 20-й день вагітності проводили оперативний забій). Дослідних тварин виводили з експерименту передозуванням ефірного наркозу після вилучення матки з ембріонами. Щурят вилучали з матки, зважували, визначали стать, фіксували у 10 % розчині формаліну для подальшого гістологічного дослідження.

Ембріотоксичну дію досліджуваних речовин оцінювали за такими показниками: загальна ембріональна смертність, передімплантаційна та постімплантаційна смертність, а також кількість плодів на 1 самку.

Отримані дані оброблялися методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента.

Аналіз отриманих результатів

Порівняння результатів ембріотропної дії низьких доз свинцю з показниками контрольної

групи виявило його ембріотоксичність, що виражалася в достовірному ($p < 0,05$) зниженні кількості живих плодів на 17 % наприкінці ембріогенезу. Базовим показником ембріотоксичності будь-якої сполуки є середня кількість ембріонів на 1 самицю, яка в групі впливу цитратом наносрібла була навіть вищою за показники контрольної групи і становила $10,63 \pm 0,40$. Відповідно до цього показника спостерігалось і підвищення середніх показників кількості жовтих тіл вагітності в яєчниках самиць у групі впливу наносріблом: $11,5 \pm 0,8$ як по відношенню до групи дії ацетату свинцю — $9,88 \pm 0,53$, так і до контрольної групи — $10,13 \pm 0,53$.

Нами експериментальним шляхом виявлено певні відмінності у показниках передімплантаційної та постімплантаційної смертності в дослідних групах. Так, встановлено, що передімплантаційна смертність у групі, що зазнавала впливу ацетатом свинцю достовірно зросла у 2,3 рази і становила $0,23 \pm 0,06$, тимчасом у групі впливу наносріблом рівень доімплантаційної смертності становив $0,080 \pm 0,001$ і навіть був менший за контрольні показники — $0,10 \pm 0,05$. Постімплантаційна смертність у групі впливу наносрібла взагалі була відсутня, а вплив ацетату свинцю призводив до збільшення у 2 рази такого показника порівняно з контролем. Вищенаведене дає можливість припустити, що регуляція чисельності приплоду в умовах тривалого впливу агента (упродовж усього періоду вагітності) відбувається переважно в доімплантаційний період для забезпечення кращих умов для розвитку потомства.

В експериментальній групі з використанням комбінації ацетату свинцю і цитрату срібла визначалося зменшення токсичної дії ацетату свинцю, а саме: збільшення кількості ембріонів на 1 самку та зниження загальної ембріональної смертності, що свідчить на користь позитивного впливу нанометалу на ембріотоксичність ацетату свинцю при комбінованому введенні у щурів (рис. 1). При ізольованому впливі цитрату наносрібла рівень загальної ембріональної смертності був нижчим ($7,61 \pm 1,26$) не тільки порівняно з групою впливу свинцем ($24,05 \pm 1,33$), але і за контрольні показники ($11,11 \pm 4,43$), що свідчить про зниження ембріолетальної дії свинцю під впливом цитрату срібла (див. рис. 1).

Таким чином, в експериментальних групах з впливом цитратом наносрібла як при ізольованому введенні, так і в комбінації з ацетатом свинцю визначалося збільшення кількості ембріонів, кількості жовтих тіл, що свідчить на користь позитивної дії цитрату наносрібла на процеси імплантації та перебіг вагітності, на репродуктивну систему й ембріогенез. Результати проведеного експерименту свідчать, що цитрат срібла, отриманий за наноакватехнологією, можна розглядати як новий біоантагоніст ацетату свинцю щодо впливу на ембріогенез у щурів.

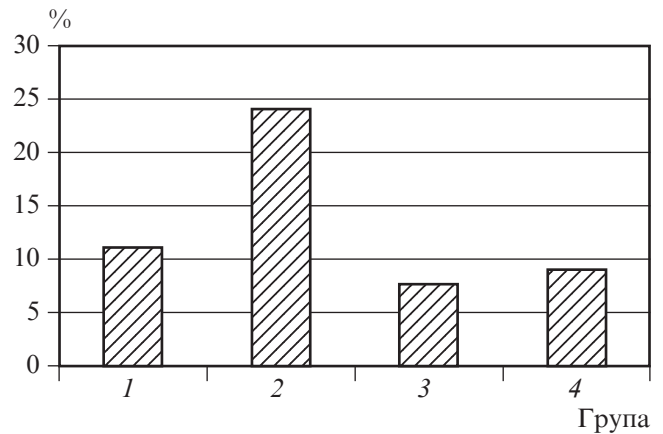


Рис. 1. Показники загальної ембріональної смертності в експериментальних групах: 1 — контроль; 2 — вплив ацетатом свинцю; 3 — вплив наносріблом; 4 — комбінований вплив

Для виконання поставленої мети серце ембріонів досліджували спочатку макроскопічно — під біокулярною лупою: проводили горизонтальні та сагітальні розрізи для визначення відповідності розвитку органа стадії розвитку ембріона: визначали стан розвитку камер серця та міжшлуночкової перегородки і внутрішнього рельєфу шлуночків. Кардіотоксичність ацетату свинцю при ізольованому введенні проявлялась у зменшенні товщини міокарда стінки шлуночка (лівого на 7,9 %, правого на 11,2 %), порушенні формоутворювальних процесів стулок півмісяцевих заслінок аорти та легеневого стовбура, стоншенні різних частин міжшлуночкової перегородки й утворенням додаткових аномальних сухожилкових струн стулок передсердно-шлуночкових клапанів. Негативний вплив ацетату свинцю на перебіг кардіогенезу виявлявся в збільшенні об'єму та зменшенні товщини стінок і затримці утворення та розвитку трабекул передсердь. Такі дані свідчать про порушення процесів септації та трабекуляції під впливом свинцевої інтоксикації впродовж ембріогенезу.

На ранніх етапах кардіогенезу основним механізмом, що забезпечує формоутворення серця, є процес делямінації, внаслідок якого формуються трабекули шлуночків, сухожилкові струни та стулки клапанів передсердно-шлуночкових отворів. Тому вплив негативного чинника, що порушує делямінацію міокарда раннього ембріонального серця, відбивається одразу на будові всіх компонентів клапанного апарату серця та трабекулах. Таким чином, процес септації та формування стінок камер серця і клапанного апарату порушується при впливі ацетату свинцю на вагітну самицю. Найзначнішу частину порушень становили зміни товщини міокарда передсердь і шлуночків (28,3 %), стоншення міжшлуночкової перегородки (7,6 %) було майже вдвічі меншим за показники порушення формування клапанного апарату — 13,4 % (рис. 2).

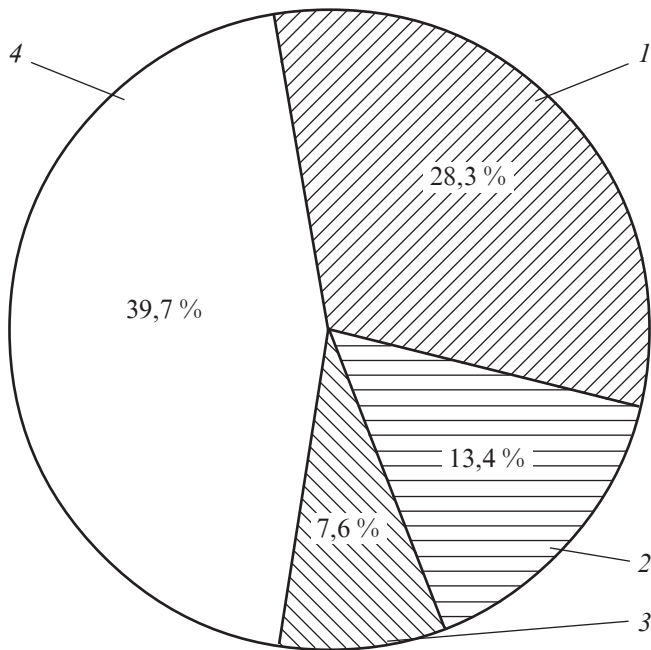


Рис. 2. Співвідношення відсотків порушень розвитку камер серця та стенок передсердно-шлуночкових клапанів серця ембріонів щура в експерименті під впливом ацетату свинцю: 1 — стоншення стінки передсердь і шлуночків; 2 — порушення формування клапанного апарату; 3 — стоншення міжшлуночкової перегородки серця; 4 — норма

Високий відсоток (майже 40 %) відсутності значущих порушень у кардіогенезі дослідних тварин групи свинцевої інтоксикації ми пояснюємо значним рівнем ембріональної смертності в даній групі, а саме — більшість ембріонів, що мали вади розвитку серця, загинули на ранніх етапах ембріогенезу. Проте необхідно враховувати, що в даному дослідженні спостерігалися комбіновані групи порушень розвитку серця, наприклад: збільшення обсягу передсердь часто співпадало з порушенням формування міжшлуночкової перегородки серця або поліморфністю стенок передсердно-шлуночкових і аортальних клапанів. Вплив ацетатом свинцю призводив до збільшення кількості та діаметра функціонуючих судин міокарда, що може свідчити про гіпоксичний стан міокарда.

Компенсаторна дія цитрату срібла на токсичність ацетату свинцю у групі комбінованого введення щодо впливу на кардіогенез проявлялася збільшенням середніх показників маси серця та відновленням товщини стінок шлуночків і міжшлуночкової перегородки. Вад формування клапанного апарату серця не спостерігалося.

При дослідженні зрізів серця ембріонів групи ізольованого впливу цитратом срібла визначалося відновлення товщини міокарда шлуночків, передсердь і міжшлуночкової перегородки. Загалом стінка серця ембріона добре сформована, компактний міокард достатньо розвинений, соскоподібні м'язи та внутрішній рельєф шлуночків серця відповідають стадії розвитку ембріо-

на, порожнини камер серця не збільшені, розвиток аорти та легеневого стовбура не порушено. Таким чином, введення розчину цитрату срібла має позитивний вплив на загальний хід ембріогенезу та розвиток серця ембріонів щурів у експериментальних умовах.

Висновки

Ізольоване введення низьких доз ацетату свинцю (0,05 мг/кг) у щурів призводить до збільшення загальної ембріональної смертності у 2,16 рази ($p < 0,01$) за рахунок переважної їх смертності в доімплантаційному періоді ($p = 0,07$), тобто визначається ембріотоксичний ефект при введенні даного агента протягом усього періоду вагітності. При введенні ацетату свинцю визначено спектр змін кардіогенезу: зменшення товщини компактного міокарда стінки шлуночків серця, стоншення міжшлуночкової перегородки.

При комбінованому введенні ацетату свинцю та цитрату срібла виявляється покращання показників ембріонального розвитку, що проявляється достовірним підвищенням кількості живих ембріонів і зниженням показників загальної ембріональної смертності. У серцях ембріонів групи комбінованого введення визначалося відновлення товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки та відсутність вад клапанного апарату серця.

Вплив цитратом наносрібла впродовж усього періоду вагітності щурів у групі ізольованого введення призводить до збільшення кількості жовтих тіл вагітності, кількості живих плодів, що зумовлено зниженням загальної ембріональної смертності. Введення цитрату срібла не викликало відхилень розвитку серця ембріонів щурів.

Таким чином, введення розчину цитрату срібла запобігає негативному впливу ацетату свинцю на процеси ембріонального розвитку плодів і хід кардіогенезу щурів у експериментальних умовах і свідчить про їх біоантагонізм.

Перспективи подальших досліджень. Дані про механізми порушення ембріогенезу та кардіогенезу під впливом ацетату свинцю та наносрібла є важливою умовою для розробки основ профілактичних і коригуючих заходів у кардіологічній практиці при лікуванні серцевих захворювань, що відбулися в зоні ураження сполуками свинцю.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Анализ модифицирующего влияния цитратов золота, серебра и железа на эмбриотоксичность ацетата свинца в эксперименте* / В. Ф. Шаторная, В. Г. Каплуненко, И. С. Чекман [и др.] // *Морфология*. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 99–103.
2. *Борисевич В. Б.* Наноматеріали в біології. Основи нановетеринарії / В. Б. Борисевич, В. Г. Каплуненко, М. В. Косінов. – К. : ВД «Авіценна», 2010. – 416 с.
3. *Гарець В. І.* Експериментальний пошук біоантагоністів ембріотоксичної дії ацетату свинцю / В. І. Гарець // *Вісник ЛНУ ім. Тараса Шевченка*. – 2013. – Ч. 1, № 19. – С. 85–90.

4. *Морфологическое исследование влияния некоторых микроэлементов на репродуктивную систему и эмбриогенез / В. Ф. Шаторная, В. А. Линник, В. Г. Каплуненко [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2014. – № 15 (1). – С. 34–39.*
5. *Нанотехнології мікронутрієнтів: проблеми, перспективи та шляхи ліквідації дефіциту макро- і мікроелементів / А. М. Сердюк, М. П. Гуліч, В. Г. Каплуненко, М. В. Косінов // Журнал АМН України. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 107–114.*
6. *Нефьодова О. О. Модифікуюча дія цитрату срібла на кардіотоксичність ацетату свинцю в експерименті / О. О. Нефьодова // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 4 (116), вип. 4. – С. 252–256.*
7. *Скальный А. В. «Химические элементы в физиологии и экологии человека» [Электронный ресурс] / А. В. Скальный. – Режим доступа : <http://www.m-kat.ru/ebook.php?file=skalny.djvu&page=31>*
8. *Скальный А. В. Биоэлементы и показатели эмбриональной смертности лабораторных крыс / А. В. Скальный, С. В. Залавина, С. В. Ефимов // Вестник ОГУ. – 2006. – № 2. – С. 78–81.*
9. *Сучасні основи біоетики медико-біологічних досліджень / І. С. Чекман, В. Ф. Шаторна, Я. С. Яскевич [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Т. 3, вип. 3. – С. 30–34.*
10. *Трахтенберг І. М. Свинцева небезпека в Україні / І. М. Трахтенберг // Науковий журнал МОЗ України. – 2013. – № 3. – С. 50–60.*
11. *Чекман І. С. Біологічні аспекти наномедицини / І. С. Чекман, В. Ф. Шаторна, О. О. Савенкова // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 4. – С. 31–36.*
12. *Чекман І. С. Нанофармакологія / І. С. Чекман. – К. : Задруга, 2011. – 424 с.*
13. *Чекман І. С. Протимікробні властивості наносрібла / І. С. Чекман, А. В. Рибачук // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2009. – № 2. – С. 32–36.*
14. *Експериментальне дослідження модифікуючого впливу наноаквахелату цитрату золота на ембріотоксичність ацетату свинцю у щурів / В. Ф. Шаторна, В. І. Гарець, Е. М. Білецька [та ін.] // Медичні перспективи. – 2014. – Т. XIX, № 2. – С. 12–17.*
15. *Методика визначення ембріотоксичності та тератогенності в морфологічних експериментах / В. Ф. Шаторна, В. І. Гарець, І. І. Колосова, О. О. Нефьодова // Вісник проблем біології та медицини. – 2014. – Т. 3 (112), вип. 3. – С. 235–240.*

Надійшла 1.03.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. І. В. Савицький

УДК 617.713-002+617.711/713-002-085-036.8

Г. С. Фесюнова, канд. біол. наук,
О. П. Сотнікова, д-р мед. наук,
В. Л. Осташевський, канд. мед. наук,
Г. Б. Абрамова,
Г. М. Цибуляк

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ СТАНДАРТИЗОВАНОЇ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ КВЕРЦЕТИНУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ КЕРАТИТУ ТА КЕРАТОКОН'ЮНКТИВІТУ

*Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії
ім. В. П. Філатова НАМН України», Одеса, Україна*

УДК 617.713-002+617.711/713-002-085-036.8

Г. С. Фесюнова, О. П. Сотнікова, В. Л. Осташевський, Г. Б. Абрамова, Г. М. Цибуляк
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ
СТАНДАРТИЗОВАНОЇ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ КВЕРЦЕТИНУ
ПРИ МОДЕЛЮВАННІ КЕРАТИТУ ТА КЕРАТОКОН'ЮНКТИВІТУ

*Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії
ім. В. П. Філатова НАМН України», Одеса, Україна*

При відтворенні травматичного кератиту у кролів встановлено, що лікувальні інстиляції очних крапель «Ліпофлавіон-нано» надають вираженої протизапальної дії, послаблюючи інтенсивність прояву запальної реакції з боку рогівки, кон'юнктиви і очного яблука. Стимулюючи регенераторні процеси, «Ліпофлавіон-нано» різко зменшує площу ерозії рогівки у 2–22,0 разу та прискорює терміни її повної епітелізації вже на 3-тю добу порівняно з контролем. На моделі фотокератокон'юнктивіту, викликаного УФ-випромінюванням, встановлено, що очні краплі «Ліпофлавіон-нано» виявляють виражену протизапальну активність, яка проявляється в зменшенні всіх проявів запальної реакції вже на 3-тю добу лікування.

Ключові слова: ліпосомальна форма кверцетину, кератит, експеримент.

When modelling traumatic keratitis in rabbits, Lipoflavon-nano eye drop instillations have been found to have an apparent anti-inflammatory action that decrease the inflammation reaction from the cornea, conjunctiva, and the eyeball. Stimulating regenerative processes, Lipoflavon-nano 2.1–22.0 times decreases the area of corneal erosion and accelerates the rates of completion of corneal epithelialization as compared to controls (epithelialization is completed the 3rd day).

On a model of photokeratoconjunctivitis caused by ultraviolet radiation, Lipoflavon-nano eye drops have been shown to have an apparent anti-inflammatory action which is evident as a decrease in all signs of inflammation as early as 3rd day after treatment onset.

Key words: liposomal form of quercetine, keratitis, experiment.

Офтальмологія вважається однією з провідних галузей медицини, в якій широко досліджуються та застосовуються у клінічній практиці фармакотерапевтичні агенти, що створені на основі інноваційних наносистем [1].

Серед таких наносистем обґрунтований інтерес привертають ліпосоми, нанорозмірні артефакти, що складаються із фосфоліпідної мембрани, яка обмежує внутрішню водну порожнину. Априорні фізіологічні переваги цих наночастинок (природна біосумісність з організмом та безпечна біодеградація, програмованість транспорту завдяки особливостям фармакокінетики, атоксичність і неантигенність) дають підстави визначати ліпосоми як системи доставки лікарських субстанцій (drug delivery systems) [2–5].

Інкорпорація до ліпосом активних лікарських субстанцій суттєво підвищує їх біодоступність, внаслідок чого збільшується та пролонгується фармакологічний ефект і знижується токсичність. Прикладом реалізації такого підходу є вітчизняний препарат «Ліпофлавіон» — ліпосомальна форма флавоноїду кверцетину [6]. Кверцетин має виключно високу антиоксидантну активність, що визначає унікальну поліфункціональність його фармакотерапевтичних проявів [7], але вкрай низькорозчинний у фізіологічних середовищах.

Ліпосомальна будова Ліпофлавіону, забезпечує розчинність діючої речовини та офтальмобіодоступність при інстиляціях у формі очних крапель. Ліпофлавіон у формі очних крапель запропонований для офтальмології як протизапальний засіб, стимулятор регенерації ушкоджених тканин ока, імунокоректор та антиоксидант [8–10].

Оптимальне фармакотерапевтичне застосування наносистем передбачає певні особливі вимоги до їх стандартизації. Для офтальмології, зокрема, критично важливою є не тільки ідентифікація розмірів наночастинок, але й дисперсність їх розподілу та ступінь включення інкорпорованої субстанції.

У цій роботі вивчено дослідно-промислові серії засобу «Ліпофлавіон-нано», очні краплі (ТОВ «НаноМедТех»), який отриманий за модифікованою технологією [11] та за складом еквівалентний ліцензованому препарату «Ліпофлавіон», очні краплі: кверцетин — 0,75 мг, фосфатиділхолін

— 27,5 мг (флакон 1 — ліофілізований порошок); (флакон 2 — розчинник: натрію хлориду 0,9 %). В емульсії крапель «Ліпофлавіон-нано», що відтворена з ліофілізованого порошку, ідентифіковані ліпосоми монорозміру (175±2) нм (не менше 95 % від загального вмісту), ступінь інкорпорації кверцетину до ліпосом становить 98–100 %, а осмоляльність знаходиться у межах 280–300 мосмоль/г, що відповідає фармакопейним вимогам до офтальмологічних засобів.

Мета дослідження — оцінка фармакотерапевтичної ефективності стандартизованого ліпосомального засобу «Ліпофлавіон-нано» в моделях травматичного кератиту та фотокератокон'юнктивіту.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 24 статевозрілих здорових кролях породи шиншила, обох статей, масою 2,5–3,5 кг, віком — 6–7 міс. Тварин утримували в умовах віварію ДУ «ІГХіТТ ім. В. П. Філатова НАМН України» в індивідуальних клітках, при температурі 20–25 °С, вологості не більше 50 %, природному світловому режимі «день-ніч», на стандартному харчовому раціоні. Поводження із тваринами відповідало правилам, які передбачені Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів.

Відбір тварин і формування експериментальних груп здійснювали методом випадкових чисел. Статистичну обробку отриманих цифрових даних проводили за допомогою таблиць Microsoft Excel, вірогідність відмінностей визначали за критерієм Ст'юдента та непараметричним критерієм Вілкоксона на рівні значущості не менше 95 % [12].

Травматичний кератит викликали у 12 кролів шляхом скарифікації епітелію роگیвки правого ока. Операцію проводили під епібульбарною краплинною анестезією 0,5 % розчином алкаїну. Під контролем флуоресцеїнової опалесценції офтальмологічним скальпелем скарифікували епітелій роگیвки, не зачіпаючи стромальних шарів [13]. Після завершення операції для запобігання інфікуванню, ранову поверхню обробляли одноразово 0,3 % розчином гентаміцину. Тварини були

розподілені на дві групи. Перша дослідна група (n=7) отримувала в праве око по дві краплі препарату «Ліпофлавіон-нано» чотири рази на день. Друга контрольна група (n=5) — стерильний фізіологічний розчин за тією ж схемою.

Оцінку стану очей проводили методом бокового фокального освітлення і біомікроскопічно на щілинній лампі ЩЛ-2Б (ЛОМО). Площу ерозивної зони визначали після інстиляції 1 % розчину флуоресцеїну натрію шляхом фотозйомки цифровою камерою. По отриманому зображенню на екрані монітора зону ерозії обводили курсором та виражали у відносних одиницях (пікселях) за допомогою програми Multispec. Для обчислення площі деепітелізованої зони рогівки отримані дані перераховували у квадратні міліметри [14]. Інтенсивність запальної реакції оцінювали за шкалою Дрейза [13].

Фармакологічну активність досліджуваного препарату розраховували за ступенем зменшення площі еродованої зони рогівки та інтенсивності запальної реакції щодо контролю у відповідні періоди спостереження, виражаючи їх у відсотках.

Фотокератокон'юнктивіт викликали шляхом щоденного одноразового опромінення правого ока лампою ДРБ 8-1 (довжина хвилі $\lambda=253,7$ нм). Опромінення правого ока проводили протягом 5 хв [15]. На п'яту добу у кролів на правому оці відбувалася гостра запальна реакція. Клінічну картину запалення оцінювали методом біомікроскопії за допомогою щілинної лампи ЩЛ-2Б. Розподіл тварин (n=12) та лікування проводили за тією ж схемою, що і при моделюванні травматичного кератиту. Після завершення опромінення, на фоні розвинутих клінічних ознак фотокератокон'юнктиву, проводили лікувальні інстиляції.

Результати дослідження та їх обговорення

Площа деепітелізованої зони рогівки в усіх кролів безпосередньо після скарифікації епітелію (до початку лікування) становила в середньому 63,6 мм² (табл. 1).

Згідно з даними табл. 1, у нелікованих кролів (контроль) на 2-гу добу спостерігалася значне збільшення площі деепітелізованої зони рогівки і просочування її флуоресцеїном за рахунок сильного набряку. Поступове скорочення розмірів площі ерозії рогівки фіксувалося протягом 6–7 діб після скарифікації і повністю завершилося на 8-му добу.

У групі «Ліпофлавіон-нано» площа деепітелізованої зони рогівки протягом усього експерименту активно скорочувалась, залишаючись завжди достовірно меншою, ніж у нелікованому контролі. Причому якщо на 2-гу добу розміри ерозії рогівки в групі «Ліпофлавіон-нано» відрізнялися від таких у контролі в 2,1 разу, то вже на 4-ту добу площа ерозії рогівки у дослідній групі

була в 22,4 разу меншою, ніж у контрольній. Фармакологічний ефект протягом усього періоду лікування постійно збільшувався. Так, на 2-гу добу він становив 53,4 %, а на 4-ту добу вже дорівнював 95,5 %.

Травматичний кератит супроводжувався запальною реакцією структур переднього відділу ока: рогівки, кон'юнктиви й очного яблука. Результати кількісної оцінки інтенсивності запальної реакції за шкалою Дрейза наведено в табл. 2.

Через добу після нанесення травми в контрольній групі на нелікованих очах визначались значні ознаки запалення, які проявлялись у вигляді набряку і гіперемії кон'юнктиви, світлобоязні, набряку та інфільтрації рогівки. Поступово, починаючи з 2-ї доби, запальна реакція зменшувалась і вже на 6-ту добу становила в сумі 1 бал. У групі тварин, лікованих інстиляціями «Ліпофлавіон-нано», у 1-шу добу запальна реакція в блоці (рогівка + райдужка + кон'юнктива) дорівнювала в сумі 74 бали, що на 12,5 % нижче, ніж у контрольній групі. Поступово запальна реакція у дослідних тварин стихала, і вже на 3-тю добу прояви запалення спостерігались тільки у 2 тварин, що становило 5,6 бала, це на 85,6 % нижче, ніж у контролі. На 5-ту добу запальна реакція у тварин цієї групи повністю зникла.

Таким чином, встановлено, що лікувальні інстиляції очних крапель «Ліпофлавіон-нано» при травматичному кератиті у кролів виявляють виражену протизапальну і протинабрякову дію, стимулюють регенераторні процеси, зменшуючи прощу ерозії рогівки у 2,1–22,0 разу, прискорюють терміни повної епітелізації рогівки на 4 доби порівняно з контролем.

При моделюванні фотокератокон'юнктивіту на очному яблуці й повіках, включаючи і третє повіко, спостерігали виражену гіперемію судин,

Таблиця 1

Вплив інстиляцій очних крапель «Ліпофлавіон-нано» на зміни площі деепітелізованої зони рогівки у кролів, мм²

Терміни спостереження, доба	Група тварин	
	Контроль 0,9 % розчин NaCl, n=5	«Ліпофлавіон-нано», n=7
1	63,6±0,0	63,6±0,0
2	112,3±8,9	52,3±5,2* (53,4 %)
3	76,1±4,8	22,0±1,5* (71,1 %)
4	40,4±4,7	1,8±1,2* (85,5 %)
5	16,3±1,8	—
6	4,9±1,1	—
7	0,8±0,5	—
8	—	—

Примітка. n — кількість очей в групі; * — відмінності групами достовірні (p<0,05); у дужках — фармакологічний ефект, %.

Вплив інстиляцій очних крапель «Ліпофлавіон-нано» на динаміку запальної реакції при травматичному кератиті у кролів

Група тварин	Структури переднього відділу ока	Оцінка запальної реакції у балах після початку лікування, доба						
		1	2	3	4	5	6	7
Контроль 0,9 % розчин NaCl, n=5	Рогівка	80,0±7,4	51,00±3,16	37,0±3,9	16,0±1,0	8,0±0,8	0	0
	Райдужка	0	0	0	0	0	0	0
	Кон'юнктива	3,6±1,1	3,6±1,2	2,0±0,9	0,8±0,7	0	0	0
	Сума балів	83,6	54,6	39,0	16,8	8	1	0
«Ліпофлавіон-нано», n=7	Рогівка	68,0±8,1	34,0±3,7	4,0±1,2	1,0±0,8	0	0	0
	Райдужка	0	0	0	0	0	0	0
	Кон'юнктива	6,0±2,3	2,0±0,9	1,6±0,7	0,8±0,5	0	0	0
	Сума балів	74* (12,5)	36* (34,1)	5,6* (85,7)	1,8* (89,3)	0 (100)	0 (100)	0

Примітка. * — відмінності між групами достовірні (p<0,05); у дужках — фармакологічний ефект, %.

Таблиця 3

Вплив інстиляцій очних крапель «Ліпофлавіон-нано» на прояв запальної реакції при ультрафіолетовому кератокон'юнктивіті у кролів

Група	Оцінка запальної реакції, бали			
	Модель	Доби після початку лікування		
		3	5	8
Дефект рогівки (градація площі забарвлення)				
«Ліпофлавіон-нано», n=7	14,3±1,7	4,2±0,9*	0	0
Контроль 0,9 % розчин NaCl, n=5	14,9±0,2	12,7±1,1	6,2±2,1	2,5±1,8
Розмір зони залучення рогівки				
«Ліпофлавіон-нано», n=7	15,7±0,7	6,0±0,7*	2,3±0,7*	0
Контроль 0,9 % розчин NaCl, n=5	15,0±0,1	12,7±1,2	10,0±0,1	5,0±0,1
Гіперемія кон'юнктиви повік				
«Ліпофлавіон-нано», n=7	3,2±0,3	1,4±0,3*	0,3±0,3	0
Контроль 0,9 % розчин NaCl, n=5	3,9±0,2	4,0±0,2	2,2±0,2	1,5±0,5
Набряк				
«Ліпофлавіон-нано», n=7	3,7±0,3	1,2±0,3*	0,5±0,3	0
Контроль 0,9 % розчин NaCl, n=5	4,0±0,2	3,8±0,2	1,0±0,7	0
Видільне				
«Ліпофлавіон-нано», n=7	3,7±0,3	0	0	0
Контроль 0,9 % розчин NaCl, n=5	3,5±0,3	2,0±0,1	0,7±0,5	0

Примітка. * — відмінності між групами достовірні (p<0,05).

рясне виділення сльози та слизу. Розвинулася світлобоязнь. Набряк епітелію рогівки у більшості кролів охоплював не менше 2/3 площі рогівки і являв собою ушкодження у вигляді точкових дефектів і епітеліальних бульбашок.

Вплив інстиляцій очних крапель «Ліпофлавіон-нано» на прояв запальної реакції при УФ-кератокон'юнктивіті у кролів представлено у табл. 3. На 3-тю добу лікування препаратом «Ліпофлавіон-нано» показники «дефекту рогівки (градація площі забарвлення)» сягали (4,20±0,95) бала і достовірно відрізнялися від відповідної величини в контрольній групі тварин, де цей показник

становив (12,7±1,1) бала. Розмір зони залучення рогівки у дослідній групі тварин дорівнював (6,00±0,68) бала, у контрольній групі — (12,70±1,25) бала. Водночас різко знизилась гіперемія кон'юнктиви та повік: у групі, що отримувала інстиляції препарату «Ліпофлавіон-нано», показник становив (1,40±0,34) бала, тимчасом як у контрольній групі залишився на вихідному рівні — (4,0±0,2) бала. Набряк у цей термін дослідження знизився у групі, що отримувала інстиляції очних крапель «Ліпофлавіон-нано», до показника (1,20±0,31) бала порівняно з (3,8±0,2) бала у контрольній групі.

На 8-му добу лікування у групі, яка отримувала інстиляції препарату «Ліпофлавіон-нано», повністю зникли прояви кератиту — рогівка була чистою і прозорою (флуоресцеїнова проба була негативною). У контрольній групі тварин спостерігалось забарвлення у вигляді смужок. Показник «дефект рогівки» в контрольній групі становив $(2,50 \pm 1,76)$ бала.

Висновки

1. На моделі травматичного кератиту виявлено, що очні краплі «Ліпофлавіон-нано» мають високу репаративну активність, скорочуючи площу деепітелізованої зони рогівки в 2,1–22,0 рази, прискорюючи терміни повного ранозагоювання на 3-тю добу порівняно з контролем та виражену протизапальну дію, різко послаблюючи інтенсивність прояву запальної реакції з боку рогівки, кон'юнктиви й очного яблука.

2. На моделі фотокератокон'юнктивиту, викликаного УФ-випромінюванням, встановлено, що очні краплі «Ліпофлавіон-нано» характеризуються вираженою протизапальною активністю, яка проявляється в зменшенні всіх проявів запальної реакції вже на 3-тю добу лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Nano-biomaterials for ophthalmic drug delivery* / ed. : Y. Pathak, V. Sutariya, A. A. Hisani // Springer Int. Publishing, Switzerland, 2016. – 627 p.

2. *Liposome technology: liposome preparation* / ed. G. Gregoriadis. – N. Y. ; L. : CRC Press, Informa Healthcare, 2007. – 324 p.

3. *Куанг Н. Х.* Липосомальные системы доставки биологически активных соединений в лечении некоторых заболеваний / Н. Х. Куанг, В. В. Чупин, Д. И. Прохоров [и др.] // Вестник МИТХТ. – 2014. – Т. 9, № 6. – С. 26–41.

4. *Preparation and Characterization of lyophilized liposomes with incorporated Quercetin* / E. Alexopolou, A. Georgopoulos, K. A. Kagkadis, C. J. Demetzos // J. of Liposome Research. – 2006. – Vol. 16, N 1/2. – P. 17–25.

5. *Liposomal formulation for application on ophthalmology* / G. S. Grigoryeva, A. V. Stefanov, N. F. Konakhoych [et al.] // International liposome society “Progress in drug and vaccine delivery”. – L., 2006. – P. 38–39.

6. *Пат.* 76393 Україна, МПК (2006) А61К 9/127, А61К47/44, А61К31/353, А61Р39/06, А61Р31/00, А61Р35/00 Спосіб отримання ліпосомального засобу, що містить кверцетин / Стефанов О. В., Григор'єва Г. С., Соловйов А. І., Пасечнікова Н. В., Хромов О. С., Конохович Н. Ф., Краснопольський Ю. М. ; заявник і патентовласник Ін-т фармакології та токсикології НАМН України. – № а2006 04675 ; заявл. 27.04.2006 ; опубл. 17.07.2006, Бюл. № 7.

7. *Bischoff S. C.* Quercetin: potential in the prevention and therapy of disease / S. C. Bischoff // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Cure. – 2008. – Vol. 11, N 6. – P. 733–740.

8. *Пасечнікова Н. В.* Клинико-биохимическое обоснование применения препарата «Липофлавіон» у больных воз-

растной катарактой после операции экстракции катаракты и имплантации ИОЛ / Н. В. Пасечникова, Р. А. Горшкова. – Украинский мед. альманах. – 2006. – Т. 9. – С. 219–221.

9. *Гайдамака Т. Б.* Влияние Липофлавіона на активность окислительно-восстановительных ферментов в слезной жидкости при кератите у больных с синдромом сухого глаза / Т. Б. Гайдамака, С. Я. Рафалюк // Офтальмология. – 2016. – № 2. – С. 43–47.

10. *Петруня А. М.* Эффект применения глазных капель и инъекционной формы препарата Липофлавіон у больных непролиферативной диабетической ретинопатией / А. М. Петруня, А. В. Спектор // Офтальмологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 36–39.

11. *Пат.* 111762 Україна, МПК А61К 9/127, А61К47/44, А61К31/353, А61Р39/06, А61Р9/10, А61Р27/02 Спосіб отримання фармакологічно активного ліпосомального засобу, що містить кверцетин / Григор'єва Г. С., Краснопольський Ю. М., Конохович Н. Ф., Пасечнікова Н. В. ; заявник і патентовласник ТОВ «Наномедтрас». – № а2014 07695 ; заявл. 08.07.2014 ; опубл. 10.06.2016, Бюл. № 11.

12. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. Ю. А. Данилова. – М. : Практика, 1999. – 455 с.

13. *Експериментальне* вивчення нешкідливості та фармакологічної активності очних лікарських засобів : метод. рекомендації ДФЦ МОЗ України / Л. А. Чайка, А. Г. Ципкун, Т. Б. Гайдамака [та ін.]. – К., 2003. – 43 с.

14. *Пасечнікова Н. В.* Сравнительная эффективность выявления субретинальных неоваскулярных мембран методом длинноволновой фундусграфии и флуоресцеиновой ангиографии / Н. В. Пасечникова, В. А. Науменко, А. Р. Король, О. С. Задорожный. – Офтальмологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 6–9.

15. *Чайка Л. А.* Влияние местной терапии кортикостероидами на офтальмотонус, гидро- и гемодинамику глаза при экспериментальной воспалительной патологии / Л. А. Чайка, В. А. Поволоцкая // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1995. – № 3. – С. 62–64.

Надійшла 13.03.2017

Рецензент проф. Н. А. Ульянова

UDC 616.008+615.9:547.002

T. V. Prybolovets¹,

M. P. Pervak¹,

O. N. Nenova¹, cand. of med. sciences, docent,

V. M. Scobeeva², cand. of phys. and math. sciences, docent,

I. A. Samchenko³, MD, PhD, prof.,

L. S. Godlevsky¹, MD, PhD, prof.

PROPILEPTOGENIC EFFECTS OF SILVER NANOPARTICLES ON PENTYLENETETRAZOL-INDUCED KINDLING

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

² Odessa National University after I. I. Mechnikov, Odessa, Ukraine,

³ South Kazakhstan Pharmaceutical Academy, Republic Kazakhstan

УДК 616.008+615.9:547.002

Т. В. Приболовец¹, М. П. Первак¹, О. Н. Ненова¹,

В. М. Скобєєва², І. А. Самченко³, Л. С. Годлевський¹

ПРОЕПЛЕПТОГЕННИЙ ЕФЕКТ НАНОЧАСТИНОК СРІБЛА НА МОДЕЛІ ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОЛ-ІНДУКОВАНОГО КІНДЛІНГУ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

² Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна,

³ Південно-Казахстанська державна фармацевтична академія, Республіка Казахстан

На моделі пентиленететразол (ПТЗ)-індукованого кіндлінгу у щурів лінії Вістар показано зниження середньоєфективної дози ПТЗ, що викликає клонічні судоми у 50 % щурів під впливом системного застосування наночастинок срібла. Даний ефект був більш вираженим у віддаленому періоді кіндлінгу й супроводжувався посиленням електрографічних епілептиформних проявів. За умов хронічного експерименту проводили досліді із визначення впливу наночастинок срібла на вираженість хронічної судомної активності. Автори висловлюють думку, що підсилення інтенсивності судомної активності відбувається завдяки придатності наночастинок срібла.

Ключові слова: пентиленететразол, кіндлінг, наночастинок срібла, епілептична активність.

UDC 616.008+615.9:547.002

T. V. Prybolovets¹, M. P. Pervak¹, O. N. Nenova¹,

V. M. Scobeeva², I. A. Samchenko³, L. S. Godlevsky¹

PROPILEPTOGENIC EFFECTS OF SILVER NANOPARTICLES ON PENTYLENETETRAZOL-INDUCED KINDLING

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

² Odessa National University after I. I. Mechnikov, Odessa, Ukraine,

³ South Kazakhstan Pharmaceutical Academy, Republic Kazakhstan

On the model of pentylenetetrazol (PTZ)-induced kindling in Wistar rats the net reduction of ED₅₀ dosage of PTZ, which was able to induce clonic seizures in 50% of experimental animals caused by silver nanoparticles was established. This effect was more pronounced in postponed period of kindling and was followed by intensification of electrographic epileptiform manifestations. Silver argentum nanoparticles influence on chronic seizure activity was determined in conditions of chronic experiment. Authors concluded that argentum nanoparticles are responsible for seizure activity enhancing.

Key words: pentylenetetrazol, kindling, silver nanoparticles, epileptic activity.

Introduction

Nanotechnologies possessed prominent role in the treatment of some diseases affecting brain tissue [4; 5]. Namely metal nanoparticles proved to be effective in course of treatment of brain tumors [4], while neurotropic agents being encapsulated in polymeric nanoparticles show good bioavailability and are able effectively overcome blood-brain barrier [7]. It was shown that water insoluble antiepileptic drugs in a nanoform displayed excellent pharmacokinetics after systemic administration [7].

Phenytoin-contained liposomes demonstrated high level of antiseizure activity on a model of seizures induced in rats with cAMP/EDTA, and nanoparticles of blocker of NMDA receptor MRZ 2/576

exceeded antiseizure activity of this compound delivered in free form by 10 times [7]. It was shown that clonazepam being incorporated into solid lipid nanoparticles demonstrated better penetration through BBB and improved ability to prevent PTZ-induced generalized seizures [5]. But the penetration worsened for clonazepam in mixed micelles form as well as antiseizure activity was also reduced.

The perspectives of further investigations of antiseizure effectiveness of nanoparticles should include models of chronic epilepsy, namely pentylenetetrazol (PTZ)-induced kindling, which resembles main features of clinical forms of epilepsy [3].

Hence, **aim** of the investigation was confined to the investigation of the effects of silver nanoparticles upon seizures, induced in PTZ-kindled rats.

Material and Methods of Investigations

Experiments were performed on male Wistar rats (180–270 g). They were kept under standard laboratory conditions, i. e. constant temperature of 23°C, 60% relative humidity, 12-h dark/light cycles, standard diet and tap water was present *ad libitum*. Procedures involving animals and their care were conducted according to Odessa National Medical University ethical committee guidelines that comply with international laws and policies [European Community Council Directive 86/609, OJ L 358, I, December 12, 1987; National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals, US National Research Council, 1996].

Registration electrodes were implanted under Nembutal anesthesia (“Ceva”, France, 40 mg/kg, i. p.): two in frontal and two in occipital regions in both hemispheres (coordinates: AP=1,2; L=3,0; H=1,0 and AP=7,8; L=3,0; H=1,0 correspondently) and into ventral hippocampus (AP=-4,3; L= 4,5; H= 8,0) [6]. Indifferent electrode was placed in nasal bones. Electrodes were fixed to the skull with dental cement. Starting one week after surgery, the rats were handled daily and adapted to the experimental setup. Monopolar EEG registration was started on 7th–14th day from the moment of operation on “DX-5000” computer electroencephalograph (Charkov, Ukraine).

Kindling was induced in rats using a subthreshold dosage of PTZ (30.0 mg/kg, i. p.) (“Sigma Aldrich”, USA) starting on the 10th–14th day following the surgery. The total of 21 injections with the epileptogen was carried out. Those animals, which demonstrated generalized clonic-tonic seizures as a response to each of the last three times of PTZ administration, were used for further observation. Testing of behavioral reactions was conducted at 9:00 a. m.–12:00 p. m., 24 hours and three weeks after the last kindling administration of PTZ — early and postponed period correspondently.

Hence, the following groups of rats were formed:

Control group — animals with PTZ-induced kindling treated i. p. with 0.9% saline solution (10 rats);

Second control group — kindled with PTZ and treated with 2.0% colloid solution of ionized argentum (30 rats);

Third group — kindled with PTZ and treated with silver nanoparticles (30 nm) which have been got via citrate method [1, 2] (10 rats).

Thus, the synthesis of silver nanoparticles was performed under the next parameters:

— equimolar concentrations of AgNO_3 and $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$: 5×10^{-4} M;

— the ratio of concentrations of AgNO_3 to $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ was 1:4;

— temperature of synthesis was — 100°C;

— period of synthesis was 60 min.

The verification of the size of nanoparticles was performed using optic methods (laser correlation spectroscopy, optical absorbance) and revealed the average value of 30 nm.

ED_{50} of PTZ which were able to induce clonic seizures in 50% of experimental animals have been determined during early and postponed periods of

kindling; and the same indices under conditions of nanoparticles administration were verified as well.

Values were compared using one-way analysis of variance followed by a *post hoc t*-test. Values are presented as mean \pm standard error of the mean, with findings of $P < 0.05$ considered significant.

Results and Discussion

The determination of the dosage of PTZ, which effectively induced seizures in 50% of kindled rats (ED_{50}) was performed in kindled animals in 24 h from the moment of last epileptogen administration. It was established that after PTZ injection in a dosage of 20.0 mg/kg clonic seizures were registered in 3 out of 12 rats, and in two rats the generalized seizure fits have been precipitated later on. The increasing of the PTZ dosage up to 25.0 mg/kg was followed by clonic seizures development in 8 out of 10 kindled rats, and in 5 out of them generalized seizure fits were registered. Hence, ED_{50} of PTZ was 22.0 mg/kg.

Injection of PTZ in the dosage of 15.0 mg/kg, i. p. in postponed period of kindling (three weeks from the moment of last PTZ administration in a dosage of 30.0 mg/kg, i. p.) was followed by clonic seizures development in half of experimental animals (4 rats). It should be stressed that in 3 out of 4 those rats the generalized seizure fits have been precipitated. Higher dosage of PTZ (25.0 mg/kg, i. p.) induced seizure reactions in more than 90% of kindled animals, and prevalent number of them (8 out of 10) demonstrated generalized clonic-tonic fits. Hence, ED_{50} of PTZ in postponed period of kindling was 16.0 mg/kg. This value was reduced by 27.2% when compared with such one, which was observed at the beginning of kindling modeling ($P < 0.05$).

ED_{50} of PTZ which induced clonic seizures in 50% animals at the early stage of kindling, which was recalculated after administration of ionized and nanoparticle forms of Ag were less when compared with such one determined in the control group by 13.5% ($P < 0.05$) and 26.0% ($P < 0.05$) correspondently (Fig. 1). In the postponed period of kindling ED_{50} of PTZ which induced clonic seizures in 50% animals at the early stage of kindling, which was recalculated after administration of ionized and nanoparticle forms of Ag were less when compared with control by 20.0% ($P < 0.05$) and by 42.0% ($P < 0.05$) (Fig. 1). There was significant reduction of investigated index in comparison with ionized Ag treated rats ($P < 0.05$).

EEG investigations revealed the appearance of spike-wave complexes with amplitude of 150–250 mcV and frequency of generation 7 — 11/s in 5.0–7.5 min from the moment of PTZ administration in a dosage of ED_{50} (22.0 mg/kg, i. p., 24 h from the last kindled injection of epileptogen). During next 5.0–10.0 min spike epileptic discharges were registered, which had an amplitude from 0.2 up to 0.7 mV and frequency of generation from 15 to 30 per min (Fig. 2, a). Those discharges correlated with clonic seizures.

The analogous administration of PTZ (22.0 mg/kg, i. p.), but after administration of nanoparticles of Ag, was followed in 2.5–5.0 min by appearance of spike potentials with amplitude of 200–500 mcV and frequency

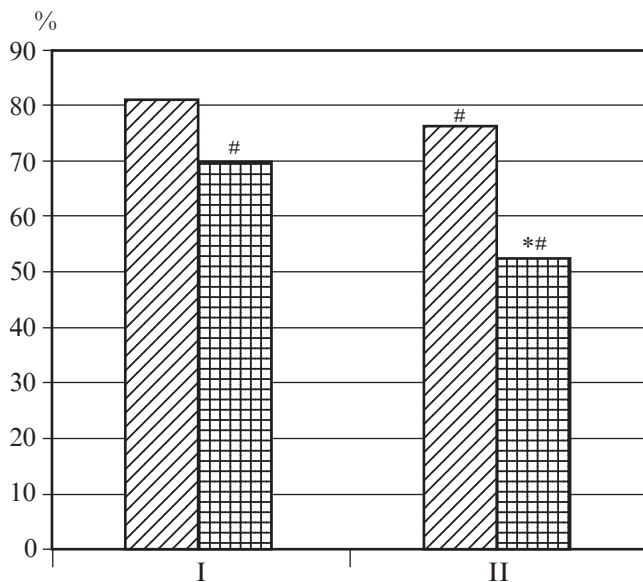


Fig. 1. ED₅₀ of PTZ which is able to induce clonic seizures in 50% of experimental animals in kindled animals treated with different forms of Ag. Abscissa: I — ED₅₀ determined in 24 h from the last kindled seizure; II — ED₅₀ in three weeks from the last kindled seizure. Ordinate: ED₅₀ in % pertained to it's value in control group (kindled rats treated with saline solution — 100%). # — P<0,05 when compared with the control group; * — P<0,05 when compared with the group of rats treated with ionized Ag

of generation 15–25 per min. Their amplitude and frequency raised during next 10 min — up to 1.0–1.2 mV and 3/s correspondently (Fig. 2, b). Such discharges were registered in all investigated brain structures during next 20.0–40.0 min of observation. The generalized clonic-tonic seizure fits were registered during such synchronized EEG activity with postseizure depression. 3 out of 9 rats died as a result of repeated seizure fits.

Hence, gained data revealed that under conditions of PTZ-induced kindling the net increasing of epileptic activity is observed after administration of silver nanoparticles. Intensification of seizures is registered in the form of decreasing of ED₅₀ dosage of PTZ, which caused the clonic seizures in 50% of kindled animals. The effect of facilitation of seizures was more pronounced in postponed kindled state, which is known as resistant and more severe form of chronic brain epileptisation [3]. Administration of silver nanoparticles reduced ED₅₀ of PTZ by 42.0%, and this reduction significantly (by 22,0%) exceeded the reduction which was observed in rats treated with ionized form of Ag.

It is also of interest to note that ionized Ag was also able to cause subtle proepileptogenic effects in postponed kindled period, which might be explained by the presence of some amount of nanoparticle form of Ag in colloid Ag solution [1].

It should be stressed, that possible increasing of penetration of blood-brain barrier, as a result of silver nanoparticle effects which underlay facilitative action on PTZ seizures, might be used for better delivering antiepileptic drugs to brain tissue.

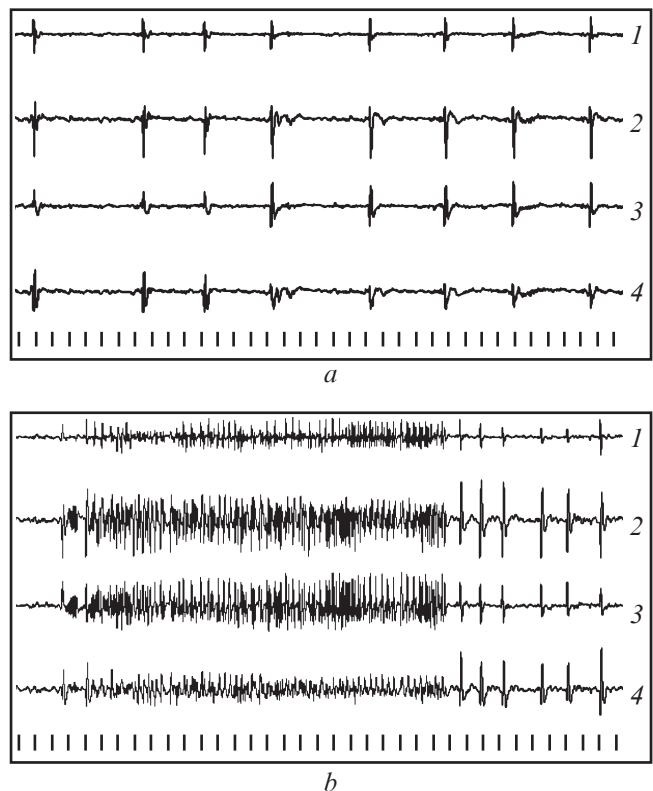


Fig. 2. Electrographic manifestations in rats treated with silver nanoparticles

Conclusions

Silver nanoparticles are able to cause facilitation of seizures in PTZ-kindled rats, and this effect is more pronounced during postponed stage of kindling development.

REFERENCES

1. *Неравновесные процессы в сенсорных наноструктурах: монография* / Р. В. Витер, В. С. Гриневич, И. К. Дойчо, [и др.]; ред. В. А. Смынтына : Одес. нац. ун-т им. И. И. Мечникова. — Одесса : ОНУ, 2015. — 239 с.
2. *Сырма Е. И. Морфофункциональная характеристика дермы кожи при введении наночастиц серебра* / Е. И. Сырма, В. М. Скобеева, В. А. Ульянов // *Вісник морфології*. — 2014. — № 2. — С. 245–248.
3. *Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность* / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Бруснецов. — Одесса : Астропринт, 1999. — 270 с.
4. *Increased Gold Nanoparticle Retention in Brain Tumors by in Situ Enzyme-Induced Aggregation* / S. Ruan, C. Hu, X. Tang [et al.] // *ACS Nano*. — 2016. — Vol. 10 (11). — P. 10086–10098.
5. *Nanoparticle Formulation Improves the Anticonvulsant Effect of Clonazepam on the Pentylentetrazole-Induced Seizures: Behavior and Electroencephalogram* / G. Leyva-Gomez, M. E. Gonzalez-Trujano, E. Lopez-Ruiz [et al.] // *J. of Pharmaceutical Sciences*. — 2014. — Vol. 103, N 8. — P. 2509–2519.
6. *Paxinos G. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* / G. Paxinos, C. Watson. — Sydney : Academic Press Inc., 1998.
7. *Lasoc W. Perspectives of nanotechnology in epilepsy treatment* / W. Lasoc // *J. of Epileptology*. — 2010. — Vol. 18 (2). — P. 81–85.

Submitted 14.04.2017

Reviewer R. S. Vastyanov, MD, PhD, prof.



УДК 616-036.83

В. П. Пішак, д-р мед. наук,
М. О. Ризничук*, канд. мед. наук

РОЛЬ МІКРОРНК ЯК БІОМАРКЕРІВ СПАДКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Національна академія педагогічних наук України, Київ, Україна,

** Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна*

УДК 616-036.83

В. П. Пішак, М. О. Ризничук*

РОЛЬ МІКРОРНК ЯК БІОМАРКЕРІВ СПАДКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Національна академія педагогічних наук України, Київ, Україна,

** Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна*

Численні мікроРНК беруть активну участь у розвитку багатьох тканин та органів і можуть виконувати важливі функції при певних спадкових захворюваннях. Вивчалася роль мікроРНК при деяких захворюваннях (хвороба Гентингтона, синдром Пендреда, м'язові дистрофії, синдром Дауна, кератоконус).

Очевидно, що функції нових мікроРНК у метилуванні та експресії різних генів, взаємодії РНК-РНК характеризують відставання в психічному та фізичному розвитку і можуть слугувати новими біомаркерами у ранній діагностиці хвороб спадкового генезу.

Ключові слова: мікроРНК, біомаркери, нейродегенеративні захворювання.

UDC 616-036.83

V. P. Pishak, M. A. Ryznychuk*

THE ROLE OF MICRORNA AS BIOMARKERS OF HEREDITARY DISEASES

National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine,

** Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine*

Abstract. Numerous microRNAs take an active part in the development of the whole organism and can cause the development of certain diseases. In the review, we touched on the role of microRNA in diseases such as: Huntington's disease, Pendred's syndrome, muscular dystrophy, Down's syndrome, keratoconus. Obviously, the functions of new microRNAs in the methylation of various genes, the interaction of RNA-RNA characterizes the lag in mental and physical development and can serve as new biomarkers in the early diagnosis of hereditary genesis.

Key words: microRNA, biomarkers, neurodegenerative diseases.

Міжклітинні інформаційні зв'язки забезпечують гормони — такою вважалася інформаційна гормональна концепція. Як з'ясували, між клітинами відбувається обмін крихітними везикулами, у яких міститься генетична інформація у вигляді мікроРНК. Це робить їх одним із найбільш важливих генних регуляторів. Отже, клітини і тканини обмінюються сигналами не тільки на гормональному, а і на більш тонкому молекулярно-генетичному рівні, і цей зв'язок двобічний [1; 8; 35].

МікроРНК — досить численний клас коротких нуклеотидних послідовностей, що не кодують РНК, завдовжки близько 22 нуклеотидів (21–27) [4; 8; 32; 37].

Перша мікроРНК ідентифікована в 1993 р. при вивченні гена *Lin-14* у нематоди *Coenorhabditis elegans* [24]. Виявлено, що кількість білка LIN-14 регулюється коротким РНК-продуктом.

МікроРНК не причетні до прямого синтезу білка [46], але виконують функції транскрипційного (шляхом зміни структури хроматину) і пост-транскрипційних (трансляції) регуляторів експресії генів, на їх частку припадає 30–50 % такої експресії.

Гени мікроРНК хребетних можуть локалізуватися в екзонах та інтронах, що кодують і не кодують білки генів, у міжгенних регіонах, а також у гетерохроматинових районах хромосом [2; 10;

19; 31]. У людини майже 40 % генів мікроРНК розташовані в інтронних ділянках [7]; близько 10 % в екзонних регіонах некодуючих транскриптів; 40 % локалізуються в інтронах білок-кодуючих генів; решта генів мікроРНК містяться в інших регіонах [23].

Регуляція відбувається у цитоплазмі еукаріотичних клітин шляхом зв'язування зі специфічними ділянками матричних РНК (мРНК). При цьому відбувається пригнічення її трансляції або деградація транскриптів мішеней [21; 26; 28]. Це ключовий механізм у регуляції мікроРНК генів як у нормі, так і при патології [8; 23]. Проте функції мікроРНК залишалися нез'ясованими до початку ХХІ ст.

Станом на 2014 р. у клітинах людини відомо близько 800 мікроРНК, передбачається понад 1000 генів мікроРНК у геномі людини, які регулюють ембріональний розвиток, клітинне і тканинне диференціювання, апоптоз, метаболізм, експресію білків, модулюють різні імунні реакції [17; 38]. МікроРНК гальмують активність генів; вони комплементарно приєднуються до ділянок мРНК і пригнічують їх трансляцію. Унікальні мРНК містять потенціальні сайти зв'язування мікроРНК на своїх 3' нетрансльованих ділянках (3'-UTR, від *англ.* 3'-untranslated regions). МікроРНК можуть зв'язуватися з багатьма мРНК-мішенями і здатні до репресії сотень генів [33; 45]. Зазначається можливість їх посилювати експресію генів-мішеней [27]. Нитка зрілої мікроРНК транспортується до мРНК-мішені та зв'яже специфічні сайти з 3'-UTR ділянки таргентних мРНК [9; 20; 36]. Доведено, що мікроРНК хребетних, у загальному, мають близько 200 транскриптів-мішеней [13]. Одна мікроРНК може пригнічувати утворення багатьох білків [45] регулювати сотні генів, і майже 80 % геному людини перебуває під їх регуляцією [25; 33].

У літературі наводиться все більше інформації щодо участі мікроРНК у формуванні частин тіла у багатоклітинних, зокрема, і в людини в період ембріонального розвитку, у регуляції метаболізму [41]. Тому наявність поліморфних ділянок у генах мікроРНК і мішеней може бути причиною розвитку різних захворювань людини [42].

Участь мікроРНК у складних механізмах контролю і патогенезу спадкової патології, здатність їх існувати в стійких формах у плазмі крові з певною імовірністю розглядаються як кандидати біомаркерів розвитку патологічних станів у людини [3; 16; 39].

МікроРНК регулюють роботу генів, пов'язаних з формуванням нервової системи, зазначаєть-

ся можливість кількох різних механізмів такої регуляції. Вірогідне значення в його розвитку мають ділянки хромосом 2, 4q, 8p, 11q23, 13q31 [5; 6; 38].

Поліморфізм *zs 12720208* у ділянці 3'-UTR для фактора росту фібробластів 20 (*FGF 20*) ідентифікований як чинник ризику при хворобі Паркінсона. Порушення комплементарності у сайті приєднання мікроРНК-433 призводить до підвищення екскреції гена *FGF 20* та збільшення рівня α -синуклеїну [43]. У свою чергу, *hsa-miR-7* знижує експресію α -синуклеїну і токсичність *hsa-miR-7*.

Різні мікроРНК беруть активну участь у розвитку нервової системи і можуть спричинювати розвиток нейродегенеративних захворювань [22; 30]. Ефекти *miRNA* залежать від статі, віку і деяких екзогенних чинників щодо впливу зовнішнього і внутрішнього середовища організму у функціонуванні мікроРНК.

Уроджена нейросенсорна глухота (синдром Пендредда) виникає з народження або в ранньому дитинстві. Порушується сприйняття високих тонів. Захворювання зумовлене мутацією гена *PDS* (ген пендрину), який складається з 21 екзону і локалізований на 7q22-q31. Цей ген кодує білок — переносник аніонів хлору і йоду, що зумовлює виникнення зоба. Нейронні мікроРНК долучаються до різних етапів формування нейронних зв'язків (мікроРНК -124, -132 і -134), утворення синапсу і його дозрівання.

Хвороба Гентингтона — нейродегенеративне захворювання — характеризується хоресою, порушенням поведінки і деменцією — виявлено зменшення експресії мікроРНК-9/мікроРНК-9*, -29b, -124 і зростання експресії мікроРНК-132 [40]. При цьому збільшується експансія кількості тринуклеотидних повторів CAG у гені хвороби Гентингтона (*ITIS*), що локалізований на хромосомі 4p16.3. Нормальні величини становлять 6-29 CAG-повторів, при хворобі Гентингтона — 36-120 таких [6]. Множинне залучення мікроРНК у Р-тільцях нервових клітин порушує взаємодію *htt*-білка з *AG02*. У цій цитоплазматичній структурі порушується регуляція експресії мікроРНК. Доведено залучення мікроРНК-9/мікроРНК-9* до регуляції *REST* і *CoREST* у механізм розвитку цього захворювання. Варто наголосити на поєднаній дії низки мікроРНК: *hsa-miR-132*, *hsa-miR-29a*, *hsa-miR-330* у порушенні регуляції генів, що і призводить до розвитку хвороби [44].

Досить поліморфними за клінічним перебігом, дебютом захворювання та поширеністю є спадкові м'язові дистрофії, і серед них найчастіше трапляється класична X-зчеплена псевдогіпертрофічна дитяча м'язова дистрофія Дюшенна.

Клінічна симптоматика виникає у перші роки життя: переважає м'язова слабкість у проксимальних групах м'язів; діти починають пізно ходити; характерна постава — широко розставлені стопи, розведені носки, лордоз. Поступово виникає псевдогіпертрофія м'язів ікр і сідничних м'язів, згинальна контрактура в кульшових і колінних суглобах, атрофія м'язів верхніх кінцівок. Приєднуються деформації скелета: викривлення трубчастих кісток і хребта, остеопороз.

М'язова псевдогіпертрофічна дистрофія дорослих — м'язова дистрофія Беккера — виникає у віці 20–30 років. Слабкість з'являється здебільшого у проксимальних м'язах стегон і, меншою мірою, у м'язах верхніх кінцівок. Характерна качаха хода, псевдогіпертрофія ікроножних м'язів. Прогресують явища поперекового лордозу.

При обох формах м'язової дистрофії у сироватці крові підвищений рівень ферментів креатинфосфокінази, альдолази і трансамінази.

Розглядається як чинник зазначеної патології зміна регуляторних ділянок генів, зв'язування матричних РНК з малими регуляторними РНК. Зокрема, зміна концентрації мікроРНК-146b, 155, 214, -221 і -222 [14]. Очевидно, одна із зазначених мікроРНК причетна до експресії генів, що локалізуються в Х-хромосомі (Хр21. 3-22) [6].

При інших м'язових дистрофіях: лицеплечолопатковій, плечового і тазового поясу, м'язова дистрофія дистальна тощо — виникають зміни великої кількості (понад 185) різних мікроРНК.

Мутація, що поширюється на seed-регіон мікроРНК-184, спричиняє розвиток спадкового кератоконуса, якому передують полярна катаракта [34].

Кератоконус — первинна ектазія рогівки, розвивається здебільшого на обох очах у віці 15–20 років. Клінічна симптоматика: зниження зору внаслідок астигматизму. На ранніх стадіях захворювання біомікроскопічно виявляють стоншення та помутніння рогівки в ділянці верхівки конуса. У результаті патологічного процесу можливе ускладнення — інфільтрація та виразкування рогової оболонки.

Синдром Дауна зумовлений хромосомними порушеннями (95 % випадків трисомією хромосоми 21, решта — з мозаїцизмом або з транслокаціями). При трисомії хромосоми 21 на довгому плечі розташовано близько 400 генів, які контролюють 81 молекулярну функцію [12]. Так, підвищення експресії гена *APP*, розташованого на хромосомі 21, супроводжується дефектом нейрогенезу. До когнітивних розладів причетні: *DYRK1A*, *SIM2*, *RCAN1*, *DSCAM*, *KCNJ* та інші гени [15].

Доведено, що в хромосомі 21 людини розташовані гени, здатні кодувати мікроРНК -99a, -125b, -155, -802 і let7c. У пацієнтів з синдромом Дауна в головному мозку зростає експресія цих мікроРНК [12]. Зростання рівня таких мікроРНК відбувається і в інших клітинах хворих [18]. У дітей із синдромом Дауна, хворих на лейкоз, експресія мікроРНК-125b-2 збільшується майже в 30 разів [29]. При синдромі Дауна порушується нормальне функціонування нейронних шляхів внаслідок змін балансу активуючих і гальмуючих чинників генів та мікроРНК [11].

Вважають, що різні фенотипові та патологічні прояви при синдромі Дауна контролюються критичним регіоном хромосоми 21 (Down syndrome critical region) DSCR. Гени цієї ділянки відіграють ключову роль в ембріональному розвитку, нейрогенезі, проліферації, диференціюванні, ангиогенезі й апоптозі.

Очевидно, функції нових мікроРНК у метилуванні різних генів, взаємодії РНК-РНК характеризують відставання в психічному та фізичному розвитку і можуть слугувати новими біомаркерами у ранній діагностиці хвороб спадкового генезу. Ми перебуваємо на початковому етапі вивчення зв'язків мікроРНК з геномом і протеомом людини при спадковій патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кайдашев И. П. Перспективы изучения и применения микроРНК в иммунологии и аллергологии / И. П. Кайдашев // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2008. – № 7/8 (18/19).
2. Кленов М. С. Формирование гетерохроматина: роль коротких РНК и метилирования ДНК / М. С. Кленов, В. А. Гвоздев // Биохимия. – 2005. – Т. 70, вып. 11. – С. 1445–1458.
3. Кучер А. Н. Роль микроРНК, генов их биогенеза и функционирования в развитии патологических состояний у человека / А. Н. Кучер, Н. П. Бабушкина // Медицинская генетика. – 2011. – № 1. – С. 3–13.
4. МикроРНК, эволюция и рак / Н. Н. Колесников, С. Е. Титов, Ю. А. Веряскина [и др.] // Цитология. – 2013. – Т. 55, № 3. – С. 159–164.
5. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник / С. И. Козлова, Н. С. Демикова, Е. Семанова, О. Е. Блинникова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Практика, 1996. – 392 с.
6. Пішак В. П. Спадкові синдроми з основами фенотипової діагностики / В. П. Пішак, В. Ф. Мислицький, С. С. Ткачук. – Чернівці: Медуніверситет, 2010. – 608 с.
7. Animal MicroRNAs confer robustness to gene expression and have a significant impact on 3'UTR evolution / A. Stark, J. Brennecke, N. Bushati [et al.] // Cell. – 2005. – Vol. 123. – P. 1133–1146. doi:10.1016/j.cell.2005.11.023.
8. Bartel D. P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function / D. P. Bartel // Cell. – 2004. – Vol. 116. – P. 281–297. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00045-5.

9. Bartel D. R. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions / D. R. Bartel // *Cell*. – 2009. – Vol. 136, N 2. – P. 215–233. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
10. Baskerville S. Microarray profiling of microRNAs reveals frequent coexpression with neighboring miRNAs and host genes / S. Baskerville, D. P. Bartel // *RNA*. – 2005. – Vol. 11, N 3. – P. 241–247. doi:10.1261/rna.7240905.
11. Castillo P. E. Long-term synaptic plasticity at inhibitory synapses / P. E. Castillo, Q. C. Chiu, R. C. Carroll // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2011. – Vol. 21, N 2. – P. 328–338. doi: 10.1016/j.conb.2011.01.006
12. Chromosome 21-derived microRNAs provide an etiological basis for aberrant protein expression in human Down syndrome brains / D. E. Kuhn, G. J. Nuovo, A. V. Terry [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, N 2. – P. 1529–1543. doi: 10.1074/jbc.M109.033407.
13. Combinatorial microRNA target predictions / A. Krek, D. Grun, M. N. Poy [et al.] // *Nat. Genet.* – 2005. – Vol. 37, N 5. – P. 495–500. doi:10.1038/ng1536.
14. Common micro-RNA signature in skeletal muscle damage and regeneration induced by Duchenne muscular dystrophy and acute ischemia / S. Greco, M. De Simone, C. Colussi [et al.] // *FASEB J.* – 2009. – Vol. 23, N 10. – P. 3335–3346. doi: 10.1096/fj.08-128579.
15. Down syndrome: searching for the genetic culprits / E. Lana-Elola, S. D. Watson-Scales, E. M. Fisher, V. L. Tybulewicz // *Dis Model Mech.* – 2011. – Vol. 4, N 5. – P. 586–595. doi: 10.1242/dmm.008078.
16. Fabian M. R. The mechanics of miRNA-mediated gene silencing: a look under the hood of miRISC / M. R. Fabian, N. Sonenberg // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 19, N 6. – P. 586–593. doi: 10.1038/nsmb.2296.
17. Grosshans H. Molecular biology: the expanding world of small RNAs / H. Grosshans, W. Filipowicz // *Nature*. – 2008. – Vol. 451 (7177). – P. 414–416. doi: 10.1038/451414a.
18. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phe-notypes / P. Sethupathy, C. Borel, M. Gagnebin [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 81, N 2. – P. 405–413.
19. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units / A. Rodriguez, S. Griffiths-Jones, J. L. Ashurst, A. Bradley // *Genome Res.* – 2004. – Vol. 14. – P. 1902–1910. doi:10.1101/gr.2722704.
20. Identification of novel argonaute-associated proteins / G. Meister, M. Landthaler, L. Peters [et al.] // *Curr. Biol.* – 2005. – Vol. 15, N 23. – P. 2149–2155.
21. Jaskiewicz L. Role of Dicer in posttranscriptional RNA silencing / L. Jaskiewicz, W. Filipowicz // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2008. – Vol. 320. – P. 77–97.
22. Kaur P. Micro RNAs in neurotoxicity / P. Kaur, A. Arumugam, K. Jeyaseelan // *J. of Toxicology*. – 2012. – Article ID 870150, 15 pages. Published online 2012 Mar 6. doi: 10.1155/2012/870150.
23. Kim V. N. Biogenesis of small RNAs in animals / V. N. Kim, J. Han, M. C. Siomi // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2009. – Vol. 10, N 2. – P. 126–139. doi: 10.1038/nrm2632.
24. Lee R. S. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* / R. C. Lee, R. L. Feinbaum, V. Ambros // *Cell*. – 1993. – Vol. 75, N 5. – P. 843–854.
25. Lewis B. P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets / B. P. Lewis, C. B. Burge, D. P. Bartel // *Cell*. – 2005. – Vol. 120, N 1. – P. 15–20. doi: 10.1016/j.cell.2004.12.035.
26. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels / H. Guo, N. T. Ingolia, J. S. Weissman, D. P. Bartel // *Nature*. – 2010. – Vol. 466 (7308). – P. 835–840. doi: 10.1038/nature09267.
27. *MicroRNA-373* induces expression of genes with complementary promoter sequences / R. F. Place, L. C. Li, D. Pookot [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. – 2008. – Vol. 105, N 5. – P. 1608–1613. doi: 10.1073/pnas.0707594105.
28. *MicroRNAs* control *de novo* DNA methylation through regulation of transcriptional repressors in mouse embryonic stem cells / L. Sinkkonen, T. Hugaschmidt, P. Berninger [et al.] // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 15, N 3. – P. 259–267. doi: 10.1038/nsmb.1391. Epub 2008 Mar 2.
29. *miR-125b-2* is a potential oncomiR on human chromosome 21 in megakaryoblastic leukemia / J.-H. Klusmann, Z. Li, K. Böhmer [et al.] // *Genes. Dev.* – 2010. – Vol. 24, N 5. – P. 478–490. doi: 10.1101/gad.1856210.
30. *miRBase*: tools for microRNA genomics / S. Griffiths-Jones, H. K. Saini, S. van Dongen, A. J. En-right // *Nucleic Acids Res.* – 2008. – Vol. 36. – Suppl 1. – P. 154–158.
31. *miRNAMap*: genomic maps of microRNA genes and their target genes in mammalian genomes / P. W. C. Hsu, H. D. Huang, S. D. Hsu [et al.] // *Nucleic acids res.* – 2006. – Vol. 34. – Suppl 1. – P. 135–139. doi:https://doi.org/10.1093/nar/gkj135.
32. Misha P. J. MicroRNA polymorphisms: a giant leap towards personalized medicine / P. J. Misha // *Per. Med.* – 2009. – Vol. 6, N 2. – P. 119–125. DOI:10.2217/17410541.6.2.119.
33. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs / R. C. Friedman, K. K. Farh, C. B. Burge, D. P. Bartel // *Genome Res.* – 2009. – Vol. 19, N 1. – P. 92–105. doi: 10.1101/gr.082701.108. Epub 2008 Oct 27.
34. Mutation Altering the miR-184 Seed Region Causes Familial Keratoconus with Cataract / A. E. Hughes, D. T. Bradley, M. Campbell [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2011. – Vol. 89, N 5. – P. 628–633. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.09.014.
35. Rajewsky N. microRNA target predictions in animals / N. Rajewsky // *Nature Genetics*. – 2006. – Vol. 38. – P. 8–13. doi: 10.1038/ng1798
36. *RISC* assembly defects in the *Drosophila* RNAi mutant armitage / Y. Tomari, T. Du, B. Haley [et al.] // *Cell*. – 2004. – Vol. 116, N 6. – P. 831–841.
37. Sayed D. MicroRNAs in development and disease / D. Sayed, M. Abdellatif // *Physiol. Rev.* – 2011. – Vol. 91, N 3. – P. 827–887. doi: 10.1152/physrev.00006.2010.
38. The impact of microRNAs on protein output / D. Baek, J. Villen, C. Shin [et al.] // *Nature*. – 2008. – Vol. 455 (7209). – P. 64–71. doi: 10.1038/nature07242.
39. The *Microprocessor* complex mediates the genesis of microRNAs / R. I. Gregory, K. P. Yan, G. Amuthan [et al.] // *Nature*. – 2004. – Vol. 432. – P. 235–240. doi: 10.1038/nature03120.
40. The bifunctional microRNA miR-9/miR-9* regulates REST and CoREST and is downregulated in Huntington's dis-

ease / A. N. Packer, Y. Xing, S. Q. Harper [et al.] // J. Neurosci. – 2008. – Vol. 28, N 53. – P. 14341–14346. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2390-08.2008.

41. *The role of microRNA in nutritional control* / E. N. Nolte-'t Hoen, E. Van Rooij, M. Bushell [et al.] // J. Intern. Med. – 2015. – Vol. 278, N 2. – P. 99–109. doi: 10.1111/joim.12372.

42. *Thomson D. W.* Experimental strategies for microRNA target identification / D. W. Thomson, C. P. Bracken, G. J. Goodall // Nucleic Acids Res. – 2011. – Vol. 39, N 16. – P. 6845–6853. doi: 10.1093/nar/gkr330. Epub 2011 Jun 7.

43. *Variation in the miRNA-433 binding site of FGF20 confers risk for Parkinson disease by overexpression of alpha-synuclein* / G. Wang, J. M. van der Walt, G. Mayhew [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2008. – Vol. 82, N 2. – P. 283–289. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.09.021.

44. *Weinberg M. S.* Short non-coding RNA biology and neurodegenerative disorders: novel disease targets and therapeutics / M. S. Weinberg, M. J. Wood // Hum. Mol. Genet. – 2009. – Vol. 18, N R1. – P. R27–R39. doi: 10.1093/hmg/ddp070.

45. *Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs* / M. Selbach, B. Schwanhäusser, N. Thierfelder [et al.] // Nature. – 2008. – Vol. 455 (7209). – P. 58–63. doi: 10.1038/nature07228.

46. *Wightman B.* Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans* / B. Wightman, I. Ha, G. Ruvkun // Cell. – 1993. – Vol. 75, N 5. – P. 855–862.

Надійшла 16.03.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. І. Бажора

*Передплатуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

**Передплата приймається
у будь-якому
передплатному пункті**

Передплатний індекс 08210

- ◆ Методологія інтегративних процесів
- ◆ Генетичні аспекти біології та медицини
- ◆ Патологічні стани і сучасні технології
- ◆ Філософські проблеми геронтології та геріатрії
- ◆ Дискусії

16–17 травня нинішнього року в Інституті електрозварювання імені Є. О. Патона НАН України відбудеться засідання Наукової ради з нових матеріалів при Комітеті з природничих наук Міжнародної асоціації академії наук. Працюватиме, зокрема, й секція «Конструктивні та функціональні матеріали для медицини». Напередодні засідання до редакції журналу надійшло чимало повідомлень з обговорюваної тематики. Нижче друкуємо деякі з них.

ОЦІНКА ТОКСИЧНОСТІ НАНОЧАСТИНОК МЕТАЛІВ У МОДЕЛЬНИХ ДОСЛІДАХ *IN VITRO*

І. М. Трахтенберг, Н. М. Дмитруха,
О. С. Лагутіна

ДУ «Інститут медицини праці
НАМН України», Київ, Україна

Усе більший і тісний контакт живих організмів з наночастинками (НЧ) і наноматеріалами, відсутність ґрунтовних знань про їх можливий негативний вплив на людину і довкілля зумовлюють необхідність проведення досліджень з оцінки їх токсичності та небезпеки. Традиційно склалося, що токсикологічні дослідження виконуються на теплокровних тваринах, проте сьогодні з етичних та економічних міркувань у практику оцінки токсичності ксенобіотиків впроваджуються сучасні альтернативні методи на клітинному і молекулярному рівнях в умовах *in vitro*.

Нами проведена оцінка токсичності НЧ есенціальних і токсичних металів, зокрема Fe (40 нм) і Cu (20 нм), отриманих в Інституті біоколоїдної хімії імені Ф. Д. Овчаренка НАН України, та PbS (35 і 65 нм), Fe₂O₃ (19, 75 нм), синтезованих в Інституті фізичної хімії імені Л. В. Писаржевського НАН України, у модельних експериментах на культурі клітин і білках плазми крові людини.

Досліди виконані на культурах клітин людини різного походження (HerG2 — з карциноми печінки, HEK-293 — з нирок, IMR-32 — з нейробластоми), а також макрофагах щурів у тесті з метилтетразолієм, сульфородаміном В та нейтральним червоним. Конформаційні зміни білків крові людини (альбумін, імуноглобулін G) за

впливу НЧ металів досліджували шляхом вимірювання оптичної густини на спектрофотометрі при довжині хвилі 405 нм та MALDI ToF мас-спектрометрії на базі Інституту хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України.

У досліджах на клітинах були визначені параметри гострої токсичності (EC₅₀), органотропність та основні механізми цитотоксичної дії НЧ металів (порушення цілісності мембрани клітин, функції мітохондрій, розвиток оксидативного стресу). Серед досліджуваних сполук найменшою цитотоксичною дією володіли НЧ Fe₂O₃. Отже, отримані результати дозволяють стверджувати, що токсична дія НЧ досліджуваних металів щодо клітин залежала від розміру частинок, природи самого металу та його концентрації в інкубаційному середовищі, а також від типу клітин.

Дослідження на білках плазми крові людини (альбумін, імуноглобулін G) показали, що НЧ металів, володіючи високою поверхневою енергією, призводили до певних структурних змін білків за рахунок руйнування ковалентних зв'язків та їх денатурації. Залежно від концентрації НЧ адсорбували білки на своїй поверхні, змінювали їх масу та викликали осадження. При цьому певних модифікацій зазнавали як білки, так і самі НЧ металів.

Отримані результати погоджуються з даними літератури, які свідчать, що токсичні властивості наночастинок металів значною мірою залежать від фізичної природи, способу їх отримання, форми, розмірів, структури нанокластерів і наноматеріалів, а також біологічної моделі, на якій проводяться випробування.

Ключові слова: наночастинки металів, токсичність, методи *in vitro*.

ВПЛИВ НАНОЧАСТИНОК $GdYVO_4:Eu^{3+}$ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ТРАНСФОРМОВАНИХ І НОРМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

А. М. Гольцев¹, Н. М. Бабенко¹,
Ю. О. Гасвська¹, Т. Г. Дубрава¹,
М. В. Останков¹, М. О. Бондарович¹,
О. В. Челомбійко¹, Ю. В. Малюкін²,
В. К. Клочков², Н. С. Кавок²

¹ Інститут проблем кріобіології і кріомедицини
НАН України, Харків, Україна,

² Інститут сцинтиляційних матеріалів
НАН України, Харків, Україна

Успіхи в розвитку нанотехнологій свідчать про можливість використання наночастинок (НЧ) для розробки нових методів діагностики і лікування онкопатологій. Першочергове значення має вивчення здатності наноматеріалів таргетно впливати на стовбурові ракові клітини (СРК), що індукують онкопатологію. При цьому вплив НЧ на функціональну активність гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК) залишається не вивченим.

Мета роботи — в порівняльному аспекті оцінити вплив НЧ на основі ортованадатів рідкісноземельних металів $GdYVO_4:Eu^{3+}$ на функціональну активність СРК у складі аденокарциноми Ерліха (АКЕ) та ГСК кісткового мозку.

Об'єктами дослідження були клітини АКЕ і кістковий мозок (КМ) експериментальних тварин. Клітини інкубували з НЧ сферичної, веретено- і стрижнеподібної форми протягом 3 год. Візуалізацію НЧ у клітинах після інкубації проводили за допомогою люмінесцентної мікроскопії (Olympus IX 71), аналіз спектрів люмінесценції — за допомогою монохроматора МДР-23. Інтенсивність розвитку АКЕ після попередньої обробки клітин НЧ визначали за об'ємом асцитичної рідини в перитонеальній порожнині мишей лінії Valb/C з урахуванням концентрації клітин. Оцінку субпопуляційного складу АКЕ ($CD44^{high}$, $CD44^+CD24^-$, $CD44^+CD24^+$, $CD44^+CD24^+$, $CD117^+$, $Sca-1^+$) здійснювали на протоковому цитофлуориметрі FACS Calibur (BD, США). Збереження ГСК після попередньої обробки клітин КМ наночастинками оцінювали за їхньою колонієутворювальною активністю у селезінці летально опромінених мишей.

Здатність НЧ проникати через цитоплазматичну мембрану клітин визначалася їхніми фізико-хімічними властивостями, і перш за все формою. За даними люмінесцентної мікроскопії показана здатність НЧ тільки сферичної форми візуалізувати клітини АКЕ і КМ. Спектральний аналіз показав можливість зв'язуватися з досліджуваними клітинами сферичних і веретеноподібних НЧ, що не було притаманне стрижнеподібним НЧ. Проте усі досліджувані НЧ мали здатність змінювати функціональний потенціал як

нормальних, так і трансформованих клітин, причому останніх більшою мірою.

Ключові слова: наночастинки, стовбурові ракові клітини, кістковий мозок.

ЕНДОКРИННА ДИСФУНКЦІЯ ЗА УМОВ ВПЛИВУ НАНОЧАСТИНОК ОКСИДІВ СРІБЛА ТА АЛЮМІНІЮ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

І. М. Андрусина

ДУ «Інститут медицини праці
НАМН України», Київ, Україна

Інтерес до наноматеріалів останніми роками пов'язаний з тим, що вони все частіше використовуються у багатьох промислових, побутових і медичних сферах завдяки своїм унікальним фізико-хімічним властивостям. Проте дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що ці властивості тісно пов'язані зі шкідливим впливом на здоров'я людини. Сьогодні існує серйозна нестача інформації про потенційну небезпеку наночастинок здоров'ю людини, зокрема, можливих токсичних впливів на ендокринну систему. Сучасні дані підтримують ідею про те, що різні типи наночастинок здатні змінювати нормальну фізіологічну активність ендокринної системи. Критична оцінка цих результатів свідчить про потенційну ендокринну взаємодію з наночастинками металів, але дані про їх токсичність вельми обмежені.

Мета дослідження полягала в тому, щоб вивчити вплив наночастинок оксидів срібла й алюмінію на щитоподібну залозу щурів лінії Wistar і дати порівняльну оцінку їх токсичного впливу. Щоб зрозуміти потенціал ендокринних порушень в експерименті на щурах, наночастинки оксидів срібла (розміром 32 нм) та алюмінію (розмір 70 нм) вводили внутрішньошлунково в дозі 5,0 мг/100 г маси тіла протягом 2 тиж. Визначення вмісту мікроелементів проводили методом АЕС-ІСП, біохімічних показників цільної крові спектрометричним методом, вміст гормонів щитоподібної залози імуноферментним методом.

Виявлено високу токсичність наночастинок Al_2O_3 в порівнянні з наночастинками Ag_2O . Дослідження вмісту макро- і мікроелементів показали їх різноспрямовані зміни у цільній крові та щитоподібній залозі. Спостерігалось значне зниження активності церулоплазміну та підвищення рівня металотіонеїну у відповідь на вплив наночастинок Ag_2O , дія яких викликала до порушення відношення Ca/Mg у щитоподібній залозі та зниження рівня Zn і Cu , зростання вмісту I в ній. Розрахований коефіцієнт генотоксичності був вищим за умов впливу наночастинок Al_2O_3 . У цілому механізм ушкоджувальної дії наночастинок на щитоподібну залозу був різним. Таким чином, дезінтеграція ендокринної системи (endocrine disruption) може бути пов'язана з впли-

вом наночастинок металів та їх органічних композитів.

Ключові слова: наночастинки, ендокринна система, ендокринні дизраптори, наслідки токсичної дії на піддослідних тварин.

ВПЛИВ ПОВЕРХНЕВОГО ПЛАЗМОННОГО РЕЗОНАНСУ НАНОЧАСТИНОК СРІБЛА НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ НЕЙТРОФІЛІВ І ЛІМФОЦИТІВ ЦІЛЬНОЇ КРОВІ

В. О. Ульянов¹, В. М. Скобєєва³,
М. Б. Макарова^{1,2}, В. Г. Ткаченко³,
А. В. Тодорова¹

¹ Одеський національний медичний університет,
Одеса, Україна,

² ДУ «Науково-дослідний інститут очних хвороб та тканинної терапії імені В. П. Філатова», Одеса, Україна,

³ Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

Мета: дослідити вплив наночастинок срібла та поверхневого плазмонного резонансу (ППР), відтвореного в наночастинках срібла під дією опромінювання, на функціональну активність нейтрофілів і лімфоцитів крові людини.

Наночастинки срібла сферичної форми розмірами 30 нм синтезували на базі НДІ фізики ОНУ імені І. І. Мечникова цитратним методом. У першому експерименті, після взяття венозної крові у здорових людей (за умов інформованої згоди), до неї додавали колоїдний розчин наночастинок срібла концентрацією 0,2 мг/мл (7 проб). У другому — кров з доданим наносріблом опромінювали світлом світлодіода з довжиною хвилі 405 нм для відтворення ППР (7 проб). З метою проведення порівняльного контролю опромінювали кров без додавання наносрібла (7 проб, контроль). Визначали фагоцитарну активність нейтрофілів, розеткоутворення лімфоцитів.

У результаті проведених досліджень з'ясовано, що додавання до цільної крові колоїдного розчину наночастинок срібла розміром 30 нм сприяє зростанню фагоцитарної активності нейтрофілів на 23,3 %, розеткоутворенню лімфоцитів на 12,4 % порівняно з показниками донорів. За умов відтворення ППР у наночастинках срібла, що були додані до цільної крові, зростає фагоцитарна активність нейтрофілів на 36,7 %, розеткоутворення лімфоцитів на 21,3 % порівняно з показниками крові донорів. За умов опромінення цільної крові світлом з довжиною хвилі 405 нм фагоцитарна активність нейтрофілів залишалася незмінною, але активність розеткоутворення лімфоцитів зростала на 9,3 % порівняно з показниками неопроміненої крові донорів.

Таким чином показано, що при додаванні до крові наночастинок срібла у стані ППР спостері-

гається зростання фагоцитарної активності нейтрофілів і розеткоутворення лімфоцитів, яке є статистично вірогідно найбільшим порівняно з усіма іншими групами спостережень.

Висновки. Додавання наночастинок срібла, які при опромінюванні світлом з довжиною хвилі 405 нм проявляють у спектрах поглинання явище поверхневого плазмонного резонансу, сприяє зростанню функціональної активності нейтрофілів (збільшення фагоцитарної активності) та лімфоцитів (активація розеткоутворення).

Ключові слова: нейтрофіли, лімфоцити, наночастинки срібла, плазмонний резонанс.

НОРМАТИВНЕ РЕГУЛЮВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ НАНОМАТЕРІАЛІВ В УКРАЇНІ

С. Б. Білоус

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Сьогодні в Україні розробляється і знаходиться на стадії доклінічних досліджень велика кількість лікарських засобів на основі наноматеріалів. Для їх подальшого впровадження у виробництво першочергового розв'язання потребує проблема нормативного регулювання їх якості. Відсутність, у першу чергу, фармакопейних вимог до таких засобів ускладнює їх розробку та унеможливує впровадження у виробництво. У зв'язку з нерегульованістю нормативної бази, наноматеріали активно запроваджуються у медицину не як лікарські засоби, а як вироби медичного призначення та косметичні продукти.

На нашу думку, лікарські засоби з наноматеріалами мають витримувати необхідні випробування на активні фармацевтичні інгредієнти і допоміжні речовини, випробування, характерні для даної конкретної лікарської форми, а також випробування, специфічні для наночастинок.

При розробці лікарських засобів на основі відомих речовин у вигляді наноматеріалу або на основі наночастинок металів як самостійних активних фармацевтичних інгредієнтів слід враховувати, що використання субстанції у нанорозмірах не веде до виникнення нової речовини, а лише відбувається зміна фармацевтичного чинника — фізичного стану речовини, що може бути причиною зміни терапевтичної дії лікарського засобу або його побічної дії.

Якщо створювані лікарські засоби містять композиції наночастинок металів з іншими речовинами, то першим етапом випробування має бути підтвердження структури наноматеріалу, наприклад, методом рентгеноструктурного аналізу, що дозволить зробити висновок про включення наночастинок металу у структуру вихідної речовини або перебування їх на поверхні відповідної субстанції.

Таким чином, питання доцільності опрацювання нормативно-правової бази фармацевтичної розробки лікарських засобів на основі наноматеріалів в Україні є беззаперечним. У цьому напрямі зроблені перші кроки, але питання впровадження у виробництво лікарських засобів на основі наноматеріалів ще є далеким від вирішення.

Ключові слова: лікарські засоби, наноматеріали, наночастинки металів, нормативні документи, фармацевтична розробка.

ВПЛИВ КОЛОЇДНОГО РОЗЧИНУ НАНОЧАСТИНОК СРІБЛА РОЗМІРОМ 30 НМ НА УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ВЛАСТИВОСТІ ТКАНИН РОГІВКИ

М. Б. Макарова^{1, 2}, Н. І. Молчанюк²,
Н. А. Ульянова¹, В. М. Скобєєва³,
Е. А. Чернеженко²

¹ Одеський національний медичний університет,
Одеса, Україна,

² ДУ «Науково-дослідний інститут очних
хвороб та тканинної терапії
імені В. П. Філатова», Одеса, Україна,

³ Одеський національний університет
імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

Існуючі методи лікування бактеріального кератиту не завжди забезпечують позитивний терапевтичний ефект і не запобігають виникненню рецидивів. Основною причиною цього є розвиток стійкості мікроорганізмів до антибіотиків. Використання наночастинок срібла, яким притаманні антибактеріальні властивості, може бути перспективним для лікування бактеріального кератиту. Однак вплив наночастинок срібла на структуру рогівки вивчено недостатньо.

Мета: дослідити вплив інстиляцій колоїдного розчину наночастинок срібла розміром 30 нм на ультраструктуру епітелію і строми рогівки кролика.

У кон'юнктивальну порожнину кроликів тричі на день інстилювали колоїдний розчин наночастинок срібла розміром 30 нм. На 15-ту і 30-ту добу експерименту оцінювали ультраструктурні зміни клітин переднього епітелію і строми рогівки, зміни сполучнотканинних пластинок і колагенових фібрил строми. Установлено, що вплив наночастинок срібла викликає в поверхневих клітинах переднього епітелію рогівки збільшення кількості рибосом, гідропічні зміни мембранних органел; у всіх клітинах базального шару — збільшення кількості рибосом, в поодиноких клітинах — деструкцію окремих органел. У стромі спостерігається набряк основної речовини, визначаються ділянки розшарування, гомогенізації або фрагментації пучків колагенових фібрил. Виразність дистрофічних змін наростає в міру збільшення тривалості інстиляцій наночастинок срібла.

Висновки. Щоденні інстиляції в кон'юнктивальну порожнину колоїдного розчину наночас-

тинок срібла розміром 30 нм курсом 15 і 30 діб викликають дистрофічні зміни поверхневих і базальних клітин переднього епітелію рогівки. У стромі рогівки виявляються дистрофічні зміни кератоцитів, порушення архітекtonіки сполучнотканинних пластинок, розшарування і фрагментація колагенових фібрил.

Ключові слова: рогівка, наночастинки срібла, ультраструктура епітелію та строми рогівки.

ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ СТАБІЛІЗОВАНИХ НАНОЧАСТИНОК СРІБЛА ДЛЯ ОБРОБКИ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ПРОТЕЗНИХ МАТЕРІАЛІВ

В. К. О. Джабер, Д. М. Король, О. В. Ганчо

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»,
Полтава, Україна

Серед перспективних засобів на ринку нових протимікробних агентів, пов'язаних з нанотехнологіями, одну з перших позицій посідають наночастинки (НЧ) срібла, які мають широкий діапазон протимікробної активності та рентабельні процеси синтезу. Поміж речовин, що можуть бути застосовані для конструювання композитних НЧ срібла, знаходяться антиоксиданти, у тому числі похідні 3-гідроксипіридину.

Мета роботи — вивчити вплив НЧ срібла, стабілізованих 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (мексидолом) та полвінілпіролідом (ПВП) на контамінацію мікроорганізмами зразків акрилової стоматологічної пластмаси. У ході експерименту конденсат НЧ срібла, одержаний шляхом електронно-променевої технології, стабілізували в рідкому середовищі за допомогою субстанцій мексидолу і ПВП. Одержану нанорідину вивчали за допомогою лазерної кореляційної спектроскопії та атомно-емісійної спектрометрії з індуктивно-зв'язаною плазмою і використовували для дезінфекції зразків стоматологічної пластмаси «Фторакс», контамінованих еталонними штамами мікроорганізмів *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli* та *C. albicans*, з подальшим визначенням мікробного числа у змивах зі зразків. Показано, що рідка дисперсна система, виготовлена шляхом солюбілізації та стабілізації конденсату НЧ срібла мексидолом та ПВП, стабільна і в значній кількості містить дрібні НЧ (до 50 нм). Обробка пластмаси «Фторакс» цією рідиною протягом 60 хв ефективно знижує мікробне обсіменіння зразків усіма дослідженими штамами мікроорганізмів порівняно з контролем. Отже, рідина з НЧ срібла, стабілізованими мексидолом і ПВП, має перспективи подальшого дослідження і створення на її основі засобу для гігієнічної обробки знімних зубних протезів з акрилових пластмас.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Інтегративна антропологія»

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів — також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять учене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має надати дозвіл кожної з цих організацій на їх публікацію.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті або диску CD ROM — теж у двох примірниках.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Лекції Нобелівських лауреатів», «Методологія інтегративних процесів», «Онто- і філогенез», «Генетичні аспекти біології та медицини», «Клонування: медицина, етика, право», «Репродукція. Медичні, етичні та соціальні проблеми», «Проблеми біоетики», «Патологічні стани і сучасні технології», «Інтелект: проблеми формування та розвитку», «Соціальні та екологічні аспекти існування людини», «Людина і суспільство», «Філософські проблеми геронтології та геріатрії», «Людина і Всесвіт», «Життя і смерть: єдність та протиріччя», «Дискусії», «Книжкова полиця», «Листи до редакції».

2. У першу чергу друкуються статті, замовлені редакцією. Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД, а також англійська.

4. Вимоги до статей залежно від категорії.

Матеріал **дослідницької статті** загальним обсягом до 8 сторінок повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, у яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання цілей статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;

л) література — не більше 15 джерел;

м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти) для авторів із країн СНД та англійською і російською — з інших країн.

Проблемна стаття загальним обсягом до 10 сторінок містить погляд автора на актуальні проблеми. Структура статті — за авторським бажанням. При перевищенні вказаного обсягу необхідне попереднє погодження з редакцією.

Оглядова стаття має бути загальним обсягом до 12 сторінок; список літератури — не більше 40 джерел.

Листи до журналу загальним обсягом до 1,5 сторінки мають на меті обговорення матеріалів, розміщених у журналі «Інтегративна антропологія» або в інших виданнях.

Рецензії загальним обсягом до 2 сторінок містять відомості про нові книжки, CD ROM, виставки, семінари та фільми згідно з тематикою журналу.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких розміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

5. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки у кожному.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Текст бажано друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервали й зберігати у файлах форматів Word for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

6. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

7. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 8,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо одне від одного; підписи до всіх рисунків статті подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

8. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

9. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

10. Статті, відіслані авторам для виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

11. Статті треба надсилати за адресою:

Редакція журналу «Інтегративна антропологія», Одеський національний медичний університет, Валиховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна; e-mail: vastyanov@mail.ru

12. З усіма питаннями і за додатковою інформацією слід звертатися за телефонами:

+38-(067) 734-74-99

+38-(048) 711-72-54

+38-(048) 728-54-74

Редакційна колегія

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE for the Journal “Integrative Anthropology”

Editorial Board considers only the articles being up to the journal thematic and the following requirements.

1. The article is sent to Editorial Board in two copyrights with signatures of all authors. It is accompanied by the directive to Editorial Board with a signature of the director and a stamp of the establishment. The authors of our country have to give conclusions of experts allowing an open publication as well as information about the authors with indication of surname, name and patronymic (in full), scientific rank, working place, post, address, phone and fax numbers. If the materials which are intellectual property of some organizations and have never published before are used in the article, the author should take a permission of each of these organizations on the publication.

It is obligatory to send the computer version of the article on a disket or a disk CD ROM in two copies.

The authors should indicate the name of a chapter to which the article is sent. The main chapters of the journal are following: “Lectures of Nobel prize winners”, “Methodology of integrative processes”, “Onto- and phylogenesis”, “Genetic aspects of biology and medicine”, “Cloning: medicine, ethics, law”, “Reproduction. Medical, Ethic, and social problems”, “Problems of bioethics”, “Pathological states and modern technologies”, “Intellect: problems of formation and development”, “Social and ecological aspects of person’s existence”, “Person and society”, “Philosophical problems of gerontology and geriatrics”, “Person and Universe”, “Life and death: unity and opposites”, “Discussions”, “Bookshelf”, “Letters to Editorial Board”.

2. The articles ordered by Editorial Board of the journal are published first of all. The articles, which have been

already printed in other editions, as well as the works which after the essence are processing of the articles published before and do not contain a new scientific material or new scientific comprehension of the known material, are not considered. For the violation of this condition full responsibility rests with the author.

3. The working languages of the journal are Ukrainian, Russian, and English.

4. Requirements to the articles depending on category.

The material of a **research article** with general volume of up to 8 standart pages should be as following:

a) code UDC;

b) surname and initials of an author (authors), scientific rate;

c) the heading of the article;

d) the full name of the establishment where the article is done;

e) the set of a problem in general and its connection with scientific or practical tasks;

f) analysis of last researches and publications referring to which the author begins solving of the problem;

g) enlightening of not solving parts of the general problem the article is devoted to;

h) the aims of the article;

i) presentation of the main research information with entire grounding of recieved scientific results;

j) the research conclusions and perspectives of further work in this branch;

k) literature — no more than 15 references.

l) 2 abstracts in article’s and English languages (volume up to 800 printed letters) according to the following scheme: code UDC, initials and author’s surname, the

heading of the article, abstract's text, key words (no more than 5).

Problem article (general volume is up to 10 pages) shows the author's point of view to the actual problems. Structure of the article is as the author thinks the best. If the volume is more, it is necessary to submit it to Editorial Board's approval.

Review article should be with general volume up to 12 pages. References are no more than 40 items.

Letters (general volume is up to 1.5 standart pages) discuss the material published in "Integrative Anthropology" or other issues.

Reviews (general volume is up to 2 standard pages) present an information about new books, CD ROM, exhibitions and films in interest of the journal.

Notes: general volume contains all the publication elements, i.e. headings, an article or a message, references, abstracts, key words, tables (no more than three), graphical data (no more than 2 drawings or fotos), except the information about authors. The papers containing pictures, tables and so on are expelled from general counting.

5. Text is printed on a standard paper of A4 format (width of fields: from the left, above and below — 2 cm, from the right — 1 cm), a page should contain no more than 32 lines with 64 signs in each.

The SI (System International) should be used in the articles.

Text should be sent in Times New Roman (Times New Roman Cyr), 14 points, 1.5-spacing throughout the text and saved in files of such formats as Word for Windows and RTF (Reach Text Format).

You should not import any tables, drawings, and pictures in the text.

6. Tables can be created by means of that text-processor which is used for the basic text type-setting. They should be on a separate page with its legend doubled-spaced above the table.

7. Grafical data can be sent in such programmms as Excel, MS Graph and given in the separate files of the proper formats, and also in such formats as TIF, CDR, or WMF. Resolution for drawing originals must be 300–600 dpi B&W, for foto originals — 200–300 dpi Grey Scale (256 gradations of gray). Width of graphical originals — 8.5 and 17.5 cm.

Pictures and their legends are done separately from one another. All the picture legends are given on a sepa-

rate paper. You should mark the heading and the number of the article with a pencil on the back side of every picture, if it is necessary, you should mark top and bottom.

You should mark the proper places for pictures and tables on fields of the manuscript. The information presented in tables and pictures cannot be duplicated.

References are given in square brackets according to the literature list numeration. Literature in a list should be composed according to the reference order in the article. If the articles are of the same author, they should be presented in a chronological order.

It should be reference on each work in a reference list.

We draw your attention to the fact that the literature list design is essentially different from the previous one according to a new State Ukrainian standard (SUS). The persons who have not a full text of SUS may find it at the site of the Odessa Medical University, where examples of the literature list design are given. Access by the reference <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

8. Editorial Board has the right to review, correct and refuse those articles which don't meet Editorial Board requirements without explaining the grounds. Manuscripts are not returned back.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

9. The articles sent to the authors for correcting should be returned back until three days after the receipt. There can be allowed mistakes only in a type-setting in an author's proof-reading.

10. You should send the articles to the following address:

Editorial committee of the journal "Integrative Anthropology", The Odessa National Medical University, Valihovsky lane, 2, Odessa, 65082, Ukraine; e-mail: vastyanov@mail.ru

11. For any questions and supplementary information you can apply by following telephone numbers:

+38-(067) 734-74-99

+38-(048) 711-72-54

+38-(048) 728-54-74

Editorial Board

INTTEGRATIVNA **A**NTROPOLOGIÂ Medical and Philosophical Journal

Founder

The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of the NAMS of Ukraine,
the Ukraine State Prize Winner V. M. ZAPOROZHAN

Science Editor

MD, professor R. S. VASTYANOV

Executive Secretary

CMS, ass. professor S. P. PASHOLOK

Editorial Board

K. V. Aymedov, M. L. Aryayev, Yu. I. Bazhora,
V. Ye. Vansovich, R. S. Vastyanov, Yu. V. Voronenko,
L. S. Godlevsky, I. V. Golubovych, T. V. Degtyarenko,
I. A. Donnikova, I. V. Yershova-Babenko, V. Y. Kresyun,
G. F. Kryvda, O. O. Mardashko, I. G. Mysyk, S. P. Pasholok,
V. I. Podshivalkina, S. V. Pustovit, I. Y. Seyfullina,
O. M. Stoyanov, V. B. Khanzhi

Editorial Council

Ion Ababiy (*Moldova*)
Helen Valdman (*Russia*)
Tetyana Gardashuk (*Ukraine*)
Mykola Golovenko (*Ukraine*)
Igor Guk (*Austria*)
Irina Dobronravova (*Ukraine*)
Ennie Zhang (*China*)
Mykola Kyselyov (*Ukraine*)
Vitaliy Kordyum (*Ukraine*)
Sergey Maksymenko (*Ukraine*)
Spiros Marketos (*Greece*)
James Smith (*USA*)
Denis Wheatley (*Great Britain*)
Rolph Zinkernagel (*Switzerland*)
Eugene Chazov (*Russia*)
Victor Ciupina (*Romania*)



ОСНОВНІ РУБРИКИ ЖУРНАЛУ

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

Методологія інтегративних процесів

Онто- і філогенез

Генетичні аспекти біології та медицини

Клонування: медицина, етика, право

Репродукція. Медичні, етичні та соціальні проблеми

Проблеми біоетики

Патологічні стани і сучасні технології

Інтелект: проблеми формування та розвитку

Соціальні та екологічні аспекти існування людини

Людина і суспільство

Філософські проблеми геронтології та геріатрії

Людина і Всесвіт

Життя і смерть: єдність та протиріччя

Дискусії

Книжкова полиця

Листи в редакцію