

ВЛАСТИВОСТІ НАНОЧАСТИНОК: медико-біологічний аспект



Іван Чекман

доктор мед. наук, професор,
член-кореспондент
НАН України і НАМН України,
зав. кафедри фармакології
та клінічної фармакології
Національного медичного
університету ім. О.О. Богомольця,
м. Київ

В останні роки став бурхливим розвиток нанонауки, а в медицині відбулось становлення наномедицини, нанофармакології. Нанотехнології відкривають нові можливості для управління матерією. Багато в чому це пов'язано з новими унікальними властивостями, яких набуває матерія при переході від макро- до нанорозмірів. Встановлені й вивчені різні фізичні властивості наночастинок (електромагнітні, термодинамічні, електричні).

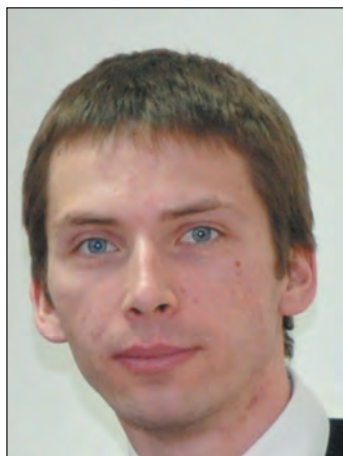
У цій статті зацентровано увагу на фізичних властивостях наночастинок у медико-біологічному аспекті.

На кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця протягом 14 років проводяться дослідження з наномедицини й нанофармакології. Вивчаються фармакологічні й токсикологічні властивості наночастинок срібла, міді, заліза, вуглецю, нанодисперсного кремнезему, нанокмпозитів. Встановлено важливі фармакологічні ефекти цих матеріалів. Проте, відкритим залишається питання: що ж спричиняє появу високої фармакологічної активності наночастинок? Можливо, відповідь на нього слід шукати не в площині біології, медицини і фармакології, а в фізичних феноменах, які виникають на нанорівні.

Яким чином відбувається обмін і перетворення енергії у наносистемах? Які фізичні, хімічні, фізико-хімічні властивості втрачають свій вплив, а які його набувають у наноматеріалах? Як ці нові властивості наноматеріалів впливають на можливість застосування у медичній практиці для лікування й діагностики захворювань?



**Андрій
Пріскока**



**Андрій
Дорошенко**



**Павло
Сімонов**

аспіранти кафедри фармакології та клінічної фармакології
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

I. Нанотермодинаміка

Нанотермодинаміка, як окремий напрям фізики, сформувалась у 2001 р., коли Т. Хілл сформував перший закон термодинаміки для малих систем, до яких належать і наносистеми. Для цього він використав перший закон термодинаміки для макросистем

$$dU = TdS - pdV + \sum_i \mu_i dN_i,$$

де U — внутрішня енергія системи, T — абсолютна температура, S — ентропія, p — тиск, V — зміна об'єму, в який були введенні хімічний потенціал i -того компоненту системи μ_i та кількість речовини N_i .

Оскільки для малих систем велике значення має кількість окремих систем, Т. Хілл збільшив внесок доданка $\sum_i \mu_i dN_i$ у результат рівняння і ввів поняття "підроздільного потенціалу", який є хімічним потенціалом окремої малої системи:

$$dU = TdS - pdV + \sum_i \mu_i dN_i + EdN,$$

де E — "підроздільний потенціал", вплив якого зростає із збільшенням N — кількості окремих малих систем (наприклад, наночастинок). Вказане рівняння є спробою сформулювати перший закон термодинаміки для малих систем, в тому числі й наноматеріалів. Подальше диференціювання цього рівняння розкриває сутність підроздільного потенціалу E :

$$dE = -SdT + Vdp + \sum_i N_i \mu_i,$$

з якого випливає, що E є функцією T , p , μ (температури, тиску та електрохімічного потенціалу, відповідно).

У пошуку термодинамічних закономірностей існування наносистем дослідники зіштовхнулися із проблемою негомогенності більшості нанорозмірних систем і необхідністю введення так званих локальних термодинамічних функцій: локального тиску, температури, хімічного потенціалу та щільності. Такий підхід був названий "квазітермодинамічним припущенням". Окрім того, зі зменшенням розміру частинки змінюються закономірності зміни її термодинамічних величин, зокрема поверхневої енергії. Так, при розмірах частинки 1–10 нм, її термодинамічні властивості вимагають уточнення, а при розмірі менше 1 нм вони набувають властивості поверхні. Важливим є розуміння розмірностей негомогенності таких систем, оскільки при переході від макрорівня до нанорівня втрачається вплив одних фізичних параметрів (наприклад, гравітації) і посилюється вплив інших, таких як діаметр капіляру, поверхневий натяг, довжина Толмена (величина, що описує зменшення поверхневого натягу в краплі рідини при переході від мікро- до нанорозміру).

II. Фізичні феномени, які виявляються у матеріалів при переході до нанорозмірів

Капілярна довжина. Капілярна довжина рідини описується таким рівнянням:

$$l_c = 2\sigma / g(p_l - p_g)$$

де l_c — капілярна довжина, σ — поверхневий натяг рідини, p_l та p_g — щільність рідкої та газової фаз,

g — прискорення вільного падіння. Капілярна довжина вказує, при якому розмірі хвилі рідини зникає переважний вплив гравітації на її поведінку, і в той же час значущими стають інші сили, зокрема поверхневий натяг. Зі зменшенням довжини хвилі рідини зменшується й вплив гравітації на її поведінку, що є дуже важливим у розумінні капілярних процесів.

Довжина Толмена. Толмен довів, що при зменшенні радіусу краплі рідини, зменшується її поверхневий натяг:

$$\sigma_R = \sigma_\infty (1 - (2\sigma/R) + \dots),$$

де σ_R — поверхневий натяг краплі при заданому радіусі R , σ_∞ — поверхневий натяг безкінечної пласкої поверхні, σ — довжина Толмена.

Для більшості рідин довжина Толмена становить близько 1 нм, отже відчутні зміни поверхневого натягу слід очікувати при зменшенні радіусу краплі до нанометрових величин.

Лінійний натяг. Лінійний натяг — це сила, яка виникає вздовж лінійної границі контакту між трьома фазами, яка намагається або скоротити або збільшити довжину цієї контактної лінії. Лінійний натяг може мати як позитивні (тоді лінія контакту скорочується), так і від'ємні значення (лінія контакту збільшується). Лінійний натяг пов'язаний із вільною енергією F , яка утворюється внаслідок трифазної взаємодії (наприклад, "водний субстрат—рідина—повітря"):

$$F = V\alpha\psi\alpha + V\beta\psi\beta + V\gamma\psi\gamma + A\alpha\beta\sigma\alpha\beta + A'\beta\sigma\beta + L\alpha\beta\gamma\alpha\beta\gamma,$$

де α , β , γ — фази, між якими відбувається взаємодія; F — вільна енергія міжфазної взаємодії; V — об'єми фаз, розділених еквімолярною поверхнею розділу; A — контактна площа між фазами (площа поверхні, на якій відбувається взаємодія); ψ — тиск на межі розділу фаз; L — довжина контакту трьох фаз; σ — поверхневий натяг; ι — лінійний натяг.

Співвідношення ι/σ (лінійного натягу до поверхневого натягу) пов'язані з поверхневими явищами у наносистемах на межі розділу фаз та самозбіркою наносистем у рамках трифазної взаємодії (наприклад, "вода-розчинник-повітря"). При цьому, незважаючи на доволі малу величину, порядку 10^{-5} — 10^{-12} Дж/м, при переході до нанорозмірних систем внесок лінійного натягу ι у результат рівняння значно збільшується в порівнянні із поверхневим натягом σ , що може слугувати важливою характеристикою наносистеми. Для деяких наноматеріалів внесок лінійного натягу спостерігають навіть на макроскопічному рівні. Ймовірно, величина лінійного натягу, має значення й для пояснення механізму фармакологічної дії наночастинок, зокрема, наносрібла, яке має високу протимікробну активність, в тому числі, й проти антибіотикорезистентних штамів. Так, взаємодія наночастинки срібла та бактеріальної клітини є трифазною взаємодією, — де у ролі фаз виступають наночастинки, бактеріальна мембрана та зовнішнє фізіологічне середовище (наприклад, плазма крові).

Наразі, у світі, дослідження лінійного натягу проводяться в рамках суто теоретичних аспектів

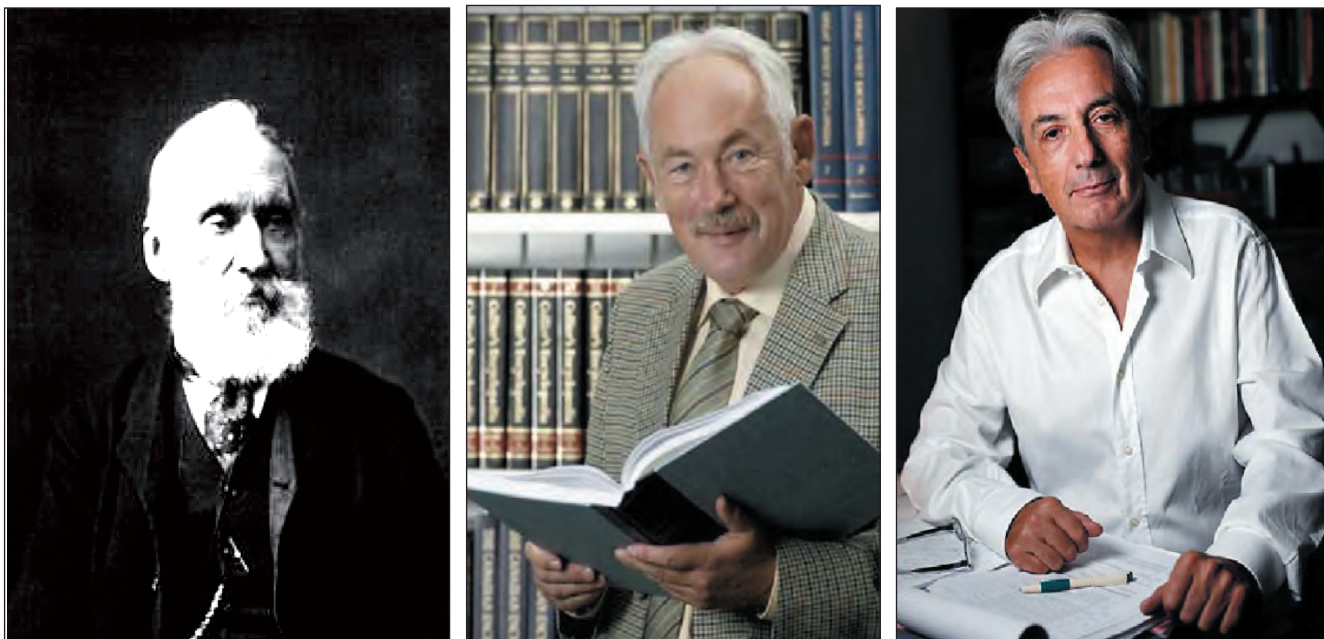


Рис. 1. Учені, які зробили внесок у відкриття та дослідження явищ магнетоопору й гігантського магнетоопору.
Зліва направо: британський фізик Вільям Томсон, лорд Кельвін (1824–1907),
німецький фізик Петер Андреас Грюнберг (1939 р. н.), французький фізик Альбер Ферт (1938 р. н.)

фізики, однак не виключено, що вони можуть бути переведені у практичну площину і допоможуть у теоретичному обґрунтуванні фармакологічної й токсикологічної дії наночастинок. *Дж.Г. Вайс* зі співавторами для знаходження лінійного натягу нанокраплі в трифазній взаємодії "рідина—тверде тіло—пара" використали модифіковане рівняння Юнга. Враховуючи кут міжфазної взаємодії, кривизну краплі та поверхневі натяги на границі фаз ("рідина—тверде тіло", "тверде тіло—пара", "рідина—пара"), *Вайсом* зі співавторами встановлено, що величина лінійного натягу може коливатися у доволі широкому діапазоні: від 10^{-5} до 10^{-11} Дж/моль. Для перевірки свого припущення дослідники створили комп'ютерні моделі нанокрапель різної геометрії (циліндрична та сферична) на поверхні твердого тіла. Змінюючи параметри системи (змочуваність поверхні, зміна контактного кута), були обраховані залежності довжини лінії контакту. Внесок лінійного натягу знаходили, порівнюючи результати трифазної взаємодії циліндричних та сферичних крапель, оскільки відомо, що лінійний натяг не має ефекту при взаємодії циліндричних крапель. Вченими встановлено, що зі зменшенням об'єму і, відповідно, розміру краплі, лінія контакту трифазної взаємодії збільшується, контактний кут зменшується (крапля "розтікається"), а величини лінійного натягу τ стають від'ємними.

Ці результати розвинуто в недавній роботі *Лю* зі співавторами, в якій за допомогою комп'ютерного моделювання підтверджене існування лінійного натягу у трифазній взаємодії нанокраплі у системі "рідина — тверде тіло — пара". Дослідники визначили ефективний метод встановлення величини лінійного натягу сферичних нанокрапель, а також закономір-

ності зміни лінійного натягу в залежності від таких параметрів як контактний кут, хімічний потенціал та міжфазне притягання. Встановлено, що лінійний натяг не залежить від хімічного потенціалу, а величина контактного кута міжфазної взаємодії на нанорівні є наслідком конкуренції двох сил: поверхневого натягу на межі двох фаз ("рідина — тверде тіло", "тверде тіло — пара", "пара — рідина"), який є залежним від хімічного потенціалу, як і лінійного натягу, незалежного від хімічного потенціалу. Автори також вказують на неможливість застосування модифікованого рівняння Юнга для визначення лінійного натягу, оскільки взаємозалежність між косинусом контактного кута і кривизною контактної лінії не є лінійною.

Останні дослідження підтверджують значущість лінійного натягу і в біологічних системах, таких як ліпідна мембрана. *Гарсія-Касс А.* та співавтори вказують на роль лінійного натягу в формуванні доменів на поверхні мембрани. Під доменами розуміються збагачені сфінголіпідами та холестерином регіони на поверхні мембрани, існування яких у реальних біологічних мембранах передбачається "*теорією рафтів*" (*raft theory*).

Зміна рухливості та тимчасове скупчення молекул у цих доменах може мати прямий вплив на здатність мембрани виконувати біологічні функції та забезпечувати можливість здійснення таких клітинних процесів, як збудливість, презентація антигенів та міжклітинні взаємодії. Передбачуваний розмір цих мембранних доменів варіює від декількох одиниць до сотень нанометрів.

Для дослідження трифазної взаємодії "наночастинка—мембрана—вода" і встановлення ролі лінійного натягу у цій взаємодії пропонується така схема:

1. Розробка теоретичної моделі взаємодії "наночастинка—мембрана—фізіологічне середовище" із застосуванням програм моделювання міжмолекулярної взаємодії. Необхідно врахувати можливі кути міжфазної взаємодії, змінюючи різні параметри системи (розмір частинки, форма тощо), а також зміни лінійного натягу.

2. Створення системи, наближеної до біомембрани, в якій можливе існування ліпідних доменів (рафтів).

3. Синтез монодисперсних наночастинок (наприклад, наночастинок срібла) різної форми (циліндрична, сферична, трикутна) для встановлення закономірностей змін лінійного натягу та його залежності від форми наночастинок.

4. Використання атомного силового мікроскопа для занурення наночастинок у мембрану, вимірювання кута трьохфазної взаємодії, знаходження значення лінійного натягу. Порівняння отриманих результатів із теоретичною моделлю.

Нанотермодинаміка відкриває можливості для передбачення поведінки малих систем та можливості для теоретичного обґрунтування механізму дії тих із них, що мають медичне значення. Особливу увагу, на думку авторів, необхідно приділити взаємодії наночастинок із біомембранами на межі трьох фаз та внеску лінійного натягу у таку взаємодію.

III. Гігантський магнетоопір

Початок електроніки, що базується на фізичних ефектах, зумовлених спіном, відносять до 1988 р. — року відкриття явища гігантського магнетоопору (англ. — "*giant magnetoresistance*", або "*GMR*"). Але передумови даного прориву були закладені ще в другій половині XIX століття. Почалося все з відкриття британським фізиком *Вільямом Томсоном* у 1857 році ефекту магнетоопору, що полягав у зміні опору електричного провідника під впливом зовнішнього магнітного поля (рис. 1). Цей феномен і нині широко застосовують в електронних пристроях, серед яких жорсткі диски комп'ютерів, які зберігають інформацію, а також сенсори, що виявляють зміни характеристик магнітного поля. Останні знайшли використання, зокрема, і в медицині.

1988 рік ознаменувався проривом у фізиці загалом та електроніці зокрема, адже науковий світ дізнався про існування ефекту гігантського магнетоопору (*GMR*). Цікаво, що дане відкриття здійснене незалежно двома групами дослідників — у Юліхському дослідницькому центрі під керівництвом німецького фізика *Петера Андреаса Грюнберга* та в Університеті Париж-Південь XI під керівництвом французького вченого *Альбера Ферта* (рис. 1).

Обидва наукові колективи незалежно один від одного спостерігали явище зменшення електричного опору у тонких багатошарових металічних структурах під впливом на останні зовнішнього магнітного поля. *А. Ферт* описав новий феномен, давши йому назву

"гігантський магнетоопір", тоді як *П.А. Грюнберг* окреслив потенційну сферу застосування сенсорів, побудованих на даному принципі, та подав відповідну заявку на патент. Неймовірно, але факт, — обидві дослідні групи незалежно одна від одної представили результати власних досліджень на одній і тій самій конференції та опублікували відповідні роботи у одному й тому самому журналі "*Physical Review Journal*" за 1988 рік. Коли автори дізналися про такий неймовірний збіг обставин, то вирішили по-дружньому поділити лаври та разом володіти правами на відкриття.

П.А. Грюнберг та *А. Ферт* працювали над моделюванням систем на основі послідовних шарів магнітного та немагнітного матеріалу завтовшки декілька атомів. І хоча початкові прототипи таких елементів працювали лише в умовах наднизьких температур, фізики не-вдовзі винайшли матеріали і методи для відтворення технології в умовах кімнатної температури.

Відкриття *GMR* стало несподіванкою: хоча ефект магнетоопору вже був добре відомий фізикам, прорив у даному напрямку не спостерігалося протягом останніх 130 років досліджень. *П.А. Грюнберг* та *А. Ферт* сформулювали визначення гігантського магнетоопору як квантово-механічного ефекту, що спостерігається у металічних плівках з послідовних ферромагнітних і провідних немагнітних шарів та полягає у значній зміні електричного опору таких структур при зміні взаємного напрямку намагніченості сусідніх магнітних шарів під дією зовнішнього магнітного поля. В основі ефекту, як виявилось, лежить розсіяння електронів, що залежить від напрямку спіну.

У 2007 році за це відкриття *П.А. Грюнберг* та *А. Ферт* удостоєні Нобелівської премії з фізики. Нобелівський комітет так описав важливість прориву: "*Відкриття гігантського магнетоопору відчинило двері до безлічі нових наукових та технологічних можливостей. Історія ефекту GMR наочно демонструє, як абсолютно несподіване наукове відкриття може дати поштовх до розвитку зовсім нових технологій та створення нових комерційних продуктів*".

Нині дослідження зі створення та застосування елементів *GMR* інтенсивно проводяться у багатьох країнах світу, зокрема, в Україні. Розроблено декілька конфігурацій таких систем, серед яких багатошарові структури, спінові клапани, системи магнітного тунельного переходу та конфігурації гранульованого сплаву. Так, багатошарові структури складаються з двох та більше шарів ферромагнетиків зі сплаву Fe—Co—Ni товщиною, зазвичай, 4—6 нм, розділених надтонким (3—5 нм) шаром провідника — немагнітного металу, яким зазвичай є мідь.

Взаємні орієнтації намагніченості шарів у системі можна змінювати то в одному, то в іншому напрямках. Якщо намагніченість шарів спрямована однаково, через провідник легко проходять електрони провідності, якщо напрямки протилежні — виникає опір. У цій конфігурації можливо досягти різниці опорів у 4—9% і більше за умови множинного повторення базової структури.

Окремо виділяють конфігурацію спінового клапану, у якій до багат шарової структури зверху чи знизу додається шар антиферомагнетика (закріплюючий шар). Таким чином, у прилеглому шарі феромагнетика (закріпленому шарі) завдяки утворенню межі розподілу досягається "фіксація" магнітного поля, іншими словами, намагніченість даного шару відносно нечутлива до змін зовнішнього магнітного поля. Другий шар феромагнетика є "вільним" — його намагніченість змінюється під дією зовнішнього магнітного впливу. Опір спінового клапана при антипаралельних магнітних полях у феромагнетиках на 4—20 % вище, ніж при паралельних. Спіновий клапан вважається відкритим, якщо намагніченості у його шарах орієнтовані паралельно, та закритим у протилежному випадку.

Магнетоопір збільшується при нанесенні усередині закріплюючого шару або поверх вільного шару додаткової плівки з наноксидів. Ефект досягається завдяки дзеркальному розсіюванню електронів провідності на поверхні розділу метал/ізолюючий шар.

У випадку системи магнітного тунельного переходу шари феромагнетика розділені не провідником, а надтонким ізолюючим матеріалом (тунельним бар'єром). Електрони проходять дану плівку за принципом спін-залежного тунелювання. Це явище отримало назву "ефект тунельного магнетоопору". Як слідує з квантово-механічних постулатів, ймовірність тунелювання вища за умови паралельності обох магнітних моментів. У експериментальних приладах з метою підвищення продуктивності всієї системи часто застосовують поєднання ефекту тунелювання з принципом роботи спінового клапана. Як ізолюючий шар використовують сполуки Al_2O_3 та MgO . Системи магнітного тунельного переходу теоретично здатні надавати значення різниці опорів у 70 і більше відсотків, але впровадження цих елементів у практику вимагає подальших досліджень. Так, принцип тунельного магнетоопору покладений у основу новітніх експериментальних пристроїв магнеторезистивної оперативної пам'яті (MRAM), але продуктивності елементів магнітного тунельного переходу ще не достатньо для оптимальної роботи даних систем.

Ще одна конфігурація систем *GMR* — гранульовані плівки $Co-Cu$ та $Co-Ag$, які також проявляють ефект гігантського магнетоопору. В цьому випадку останній пов'язаний із спін-залежним розсіюванням електронів на межах кластерів Co . Параметри приладів з такою конфігурацією *GMR* елементів значною мірою залежать від умов синтезу та обробки наногранул (кластерів). Ступінь магнетоопору при цьому знаходиться у залежності від розміру кластерів Co , що зазвичай становить біля 30 нм у діаметрі та 10 нм у висоту. Існують також подібні системи із значно меншим розміром кластерів — близько 20 Ангстрем. Різниця опорів у таких системах, зазвичай, становить $\leq 9\%$.

У останні роки з розвитком нанотехнологій та винайденням таких пристроїв як "лабораторії на чипі", спостерігається поштовх у створенні приладів нанофлюїдики, здатних транспортувати рідину по нано-

каналах з подальшим проведенням якісного та кількісного визначення складників дослідного матеріалу. З огляду на даний факт спінтроніка має стати новою перспективною технологією розвитку біосенсорів та біочипів, які можуть застосовуватися у діагностиці патологічних процесів в організмі людини.

Комерціалізація ефекту *GMR* — першої хвилі спінтроніки — відбулася досить швидко у порівнянні з іншими передовими технологіями. Нині спінтроніка є галуззю, що стрімко розвивається, перебуває у фокусі багатьох наукових програм по всьому світу, але весь потенціал практичного призначення ефекту ще далеко не повністю вичерпаний. Ефект *GMR* вже сьогодні застосовується у магнітних голівках для зчитування інформації з жорстких дисків, а також у багатьох сенсорах та датчиках. У розробці перебувають такі новітні технології, як сканери для розпізнання наземних мін, а також вже згадувані MRAM пристрої, у яких спіни електронів застосовуються для кодування даних. Перша комерційно доступна магнітна голівка жорсткого диску, що працювала за принципом *GMR* та мала будову багат шарової плівки з послідовних компонентів $[NiFe (15 \text{ nm})/Cu (2,6 \text{ nm})/FeNi (15 \text{ nm})/FeMn (10 \text{ nm})]$, була розроблена корпорацією IBM у 1997 році, після чого місткість вінчестерів зросла у сотні разів.

GMR сенсори знайшли застосування й у рослинництві — для контролю умов росту та поливу, дослідження родючості рослин, а також для визначення необхідних заходів захисту врожаю.

У медицині високороздільні *GMR* сенсори застосовують з метою виявлення невидимих тріщин у медичних імплантатах, для проведення тестів з дослідження протеїнів та ДНК у молекулярній діагностиці захворювань. У 2008 році *Муджика* та ін. повідомили про виявлення за допомогою *GMR* датчику штаму *Escherichia coli* O157:H7 у таких продуктах харчування, як м'ясо та молоко.

Лі зі співавторами у 2006 р. розробили мікроскопічний *GMR* сенсор з конфігурацією спінового клапану для виявлення нанорозмірних суперпарамагнітних маркерів у біологічному матеріалі *in vitro*. Доведено, що прилад здатен при кімнатній температурі виявляти мінімальні дози монодисперсних наночастинок Fe_3O_4 розміром 16 нм найменшою кількістю у 23 елементи. Відклик сенсора посилювався пропорційно збільшенню кількості наночастинок, — ця залежність мала лінійний характер.

Принцип роботи систем виявлення сполук за допомогою *GMR* у медицині полягає в маркуванні біомолекул магнітними мікро- або наночастинами та виявленні магнітного поля розсіювання даних частинок за допомогою *GMR* сенсора після взаємодії маркера з мішенню.

GMR датчики вигідно відрізняються від інших чутливістю, широким діапазоном визначення, дешевизною та портативністю, можливістю проведення визначення при кімнатній температурі, гнучкістю застосування. Також перевагою є можливість інтеграції пристроїв з "лабораторією на чипі".

Для того, щоб досягти необхідної чутливості, тобто визначення окремих молекул, розмір магнітних маркерів має бути сумірним з даними біомолекулами. У випадку дослідження ДНК ідеальним є розмір частинок 20 нм та менший. Такі наночастинки не будуть заважати міжмолекулярній взаємодії, крім того, одна частинка буде з'єднуватися з одиничною молекулою ДНК, що дозволить з високою точністю кількісно інтерпретувати результати. Точності визначення також сприяє монодисперсність магнітних наночастинок за розміром та магнітним моментом, чого складно досягти у випадку мікрочастинок.

З іншого боку, настільки малі частинки представляють проблему при визначенні за допомогою сенсорів тому, що магнітні моменти наночастинок дуже малі через обмежений фізичний об'єм, відносно велику площу поверхні та існування значного температурного впливу на магнітні моменти, тобто, суперпарамагнетизму. Саме тому, для виявлення таких надмалих маркерів необхідно застосовувати детектори, засновані на явищі *GMR*.

Малий фізичний об'єм наночастинок обмежує їхні магнітні моменти, а отже — й магнітні поля розсіювання. Саме з цієї причини в оригінальному дослідженні *Li* та ін. (2006) застосували сенсор *GMR* з конфігурацією спінового клапану, адже останній володіє високою чутливістю до слабого магнітного поля наночастинок. Цей експеримент довів доцільність та ефективність використання мікроскопічних спінових клапанів у виявленні та кількісному визначенні монодисперсних суперпарамагнітних наночастинок як магнітних маркерів у біодіагностиці.

У 2008 р. *Ямада С.* у своєму дослідженні застосовував *GMR* сенсор з конфігурацією спінового клапану при визначенні розподілу наночастинок для гіпертермії у організмі *in vivo*, а також для вимірювання мікрострумів нервової системи.

Переміщення магнітних наночастинок у організмі пацієнта можна контролювати за допомогою зовнішнього магнітного поля, тому такі наноструктури застосовують для адресної доставки ліків, як контрастні агенти в магнітно-резонансній томографії (МРТ), а також, за умов додаткового нагріву цим зовнішнім магнітним полем, — для гіпертермії при лікуванні злоякісних новоутворень. З огляду на те, що при всіх описаних вище випадках колоїдний розчин з наночастинками в організмі пацієнта піддається розподілу, важливо вміти визначати концентрацію наночастинок у певних органах перед проведенням та після клінічних процедур. Голка з *GMR* сенсором призначена для відстеження наночастинок саме у таких випадках.

Важливим параметром для діагностики та лікування таких захворювань як множинний склероз, хвороба Альцгеймера або Паркінсона може виявитися розподіл магнітного поля нервової системи. При цьому доцільно застосовувати розглянутий апарат зі спіновим клапаном. Під час дослідження голка буде вводиться у тіло пацієнта поблизу нерва у такий спосіб, щоб розташуватися у безпосередній близькості до

бокової площини останнього, після чого вимірюватиметься магнітне поле, створене навколо довгого тонкого провідника, яким є нерв. У дослідженні *Ямади* з метою імітації нерва застосована проволочка радіусом 15 мкм. Симуляцією нервового імпульсу виступав електричний струм частотою 1 кГц. Голка сенсора розміщувалася таким чином, щоб безпосередньо торкатися проволочки. Сигнал сенсора на виході посилювався у 1000 разів та аналізувався за допомогою осцилографа чи синхронізуючого підсилювача.

Отже, відкриття явища гігантського магнетоопору сприяло виникненню та розвитку нового наукового та технологічного напрямку — *спінтроники*, у якій значна увага приділялася спіну електрона — квантово-механічній характеристиці, що відображає власний момент імпульсу частинки. Розроблені різні конфігурації *GMR* систем, серед яких особливо перспективними є спінові клапани, системи магнітного тунельного переходу. Гігантський магнетоопір знайшов застосування у електронних приладах, розроблених для багатьох галузей економіки, зокрема, для медицини. На сьогодні спінові клапани впроваджуються у клінічну практику у вигляді сенсорів для діагностики та лікування захворювань, а також відстеження наночастинок в організмі людини. У подальшому спінтроніка розвиватиметься у напрямі оптимізації систем на основі ефекту тунельного магнетоопору та інтеграції останніх з "лабораторіями на чипі" та іншими засобами нанотехнології, що допоможе ефективніше здійснювати діагностичні та терапевтичні медичні заходи.

IV. Магнітні властивості наночастинок

У 1930 році *Я.І. Френкель* і *Я.Г. Дорфман* теоретично обґрунтували, що при зменшенні такого кількісного показника як розмір частинки речовини її магнітні властивості набувають нової якості. Магнітні властивості наночастинок залежать від багатьох чинників, серед яких хімічний склад, тип кристалічної ґратки і ступінь її дефектності, розмір і форма наночастинок, взаємодія із оточуючою матрицею або іншими наночастинками. Унікальні фізико-хімічні властивості нанооб'єктів обумовлені "квантовими розмірними ефектами", зростанням питомої кількості поверхнево розташованих атомів. Але перш ніж розглядати розмірні ефекти, що виникають у магнітних матеріалах, необхідно зупинитися на основних питаннях, що торкаються даної фізичної властивості.

Речовини можна класифікувати за їх відповіддю на вплив зовнішнього магнітного поля. Опис орієнтацій магнітних моментів (тобто векторів взаємодії з магнітним полем) у речовині допомагає визначити різні форми магнетизму, що спостерігаються в природі. Розрізняють п'ять основних типів магнетизму: *діамагнетизм*, *парамагнетизм*, *феромагнетизм*, *антиферомагнетизм*, *феримагнетизм*. Під дією зовнішнього магнітного поля атомні петлеві струми, що виникають через орбітальний рух електронів, відштовхуються від прикладеного ззовні магнітного

поля. Всі речовини володіють таким типом слабого відштовхування від магнітного поля, що називається *діамагнетизм*. Однак, діамагнітна взаємодія є відносно слабкою і в результаті будь-яка інша форма магнітної взаємодії, якою також може володіти речовина, звичайно переважає над ефектами від петель електронного струму. З точки зору електронної конфігурації речовини, діамагнетизм спостерігається у речовинах із заповненими електронними оболонками, при цьому магнітні моменти спарені і, в цілому, нівелюють один одного. Діамагнетики мають від'ємну магнітну сприйнятливість ($\chi < 0$) і слабо відштовхуються від прикладеного ззовні магнітного поля (наприклад, SiO_2 , N_2 , H_2 , H_2O , вісмут тощо).

Усі інші типи магнетизму, які спостерігаються у речовинах, частково пояснюються наявністю неспарених електронів у електронних оболонках їх атомів.

Речовини, у яких магнітні моменти атомів неспарені, виявляють парамагнітні властивості. В зв'язку із цим так звані *парамагнетики* мають магнітні моменти без дальнього просторового впорядкування і малу додатну магнітну сприйнятливість ($\chi < 0$), тобто притягуються магнітним полем. До парамагнетиків належать O_2 , NO , FeCl_3 , алюміній, платина тощо.

Феромагнетики (наприклад, Fe , Co , Ni) — речовини, у яких орієнтовані атомні магнітні моменти мають однакову величину, що може сильно підвищувати щільність магнітного потоку. Крім того, орієнтовані моменти у феромагнетиках можуть забезпечувати спонтанну намагніченість за відсутності зовнішнього магнітного поля і за температури, яка нижча за певну критичну (так звану точку Кюрі).

Речовини, атомні магнітні моменти яких мають однакову величину, але впорядковані антипаралельно, проявляють антиферомагнітні властивості (наприклад, FeSO_4 , FeO , FeS). Обмінна взаємодія призводить до того, що результуюча намагніченість магнітних моментів дорівнює нулю. *Феримагнетики* — матеріали, у яких магнітні моменти атомів (чи іонів) різних підґраток мають антипаралельну орієнтацію, як і у антиферомагнетиках, але моменти різних підґраток нерівні, тому результуючий момент не дорівнює нулю (наприклад, Fe_3O_4 , Fe_3S_4). У зв'язку із цим макроскопічно магнітні властивості феримагнетиків подібні до феромагнетиків.

Феро- та феримагнетикам притаманне явище магнітного гістерезису. *Магнітний гістерезис* — явище залежності намагніченості (або магнітної індукції, яка виникає у матеріалі), від вектора напруженості H зовнішнього магнітного поля. При цьому визначають *коерцитивну силу* (коерцитивність) — таке розмагнічуюче зовнішнє магнітне поле напруженістю, яке необхідно прикласти до феро- чи феримагнетика, попередньо намагніченого до насичення, щоб зменшити до нуля його намагніченість або індукцію магнітного поля. За коерцитивністю речовини поділяють на магнітом'які та магнітотверді. Масивні частки фери- чи феромагнетиків за спрямованістю магнітних моментів атомів, які їх утворюють, формують

Таблиця 1. Розрахункові критичні діаметри однодомених частинок металів та їхніх сплавів сферичної форми (Leslie-Pelecky D. L. et al., 1996; Battle X. et al., 2002)

Речовина	Критичний діаметр (D_c), нм
hcp Co	15
fcc Co	7
Fe	15
Ni	55
SmCo ₅ (самарій-кобальт)	750
Fe ₃ O ₄	128
γ -Fe ₂ O ₃	166

Примітка. В таблиці позначено фази кобальту: hcp — гексагональна щільноупакована ґратка; fcc — гранецентрована кубічна ґратка

магнітні домени — просторові області, в котрих магнітні моменти окремих частинок орієнтовані однаково, в результаті чого досягається максимальне намагнічування. Суміжні магнітні домени відділені один від одного доменними стінками. Розміри доменів можуть досягати 100 мкм. Поняття магнітних доменів запропонував на початку ХХ століття *П'єр Вейс* для пояснення особливостей гістерезису в феромагнетиках.

Парамагнетики при розмагнічуванні втрачають намагніченість і не можуть слугувати постійними магнітами, а також не мають гістерезису. Суперпарамагнетики можуть мати, як і феромагнетики, високу намагніченість насичення, але, як парамагнетики не мають гістерезису, тобто розмагнічуються за відсутності зовнішнього магнітного поля.

При зменшенні лінійних розмірів частинок речовини її магнітні властивості зазнають змін. Двома найвивченішими *ефектами кінцевого розміру наночастинок* є: "ліміт" однодоменності, "ліміт" суперпарамагнетизму.

Ефекти кінцевого розміру: однодоменні частинки. Відомо, що у великих (масивних) магнітних частинках (матеріалах) наявна мультидоменна структура, в якій ділянки з односпрямованою намагніченістю відокремлені доменними стінками. Процес утворення доменних стінок відбувається за рахунок рівноваги між магнітостатичною енергією (ΔE_{MS}), яка зростає пропорційно до об'єму речовини, і енергією доменної стінки (E_{dw}), котра підвищується пропорційно до площі границі між доменами. Якщо розмір зразка зменшувати, виявляється критичний об'єм, нижче якого більше енергії необхідно для створення доменної стінки, ніж для підтримання зовнішньої магніто-

статичної енергії (поля розсіювання) однодоменого стану. Цей критичний діаметр, при якому частинка набуває однодоменого стану, звичайно лежить в діапазоні кількох десятків нанометрів і залежить від речовини. Критичний діаметр сферичної частинки D_c , нижче якого існує однодомений стан, досягається, коли $\Delta E_{MS} = E_{dw}$. Типові значення D_c для деяких важливих магнітних матеріалів наведено в таблиці 1.

Однодоменні частинки мають однакову намагніченість з розташуванням усіх спінів в одному напрямі. Намагніченість можна переспрямувати шляхом обертання спіну, так як відсутні стінки доменів. Це є поясненням дуже високої коерцитивної сили H_c , яка спостерігається у наночастинок в певному розмірному діапазоні. Як ілюстрація, ізотермічна залежність коерцитивної сили H_c від певного розміру магнітної наночастинки представлена на рис. 2. Підвищення коерцитивної сили H_c при зменшенні розміру частинки витікає з теорії Стонера-Вольфарта, згідно з якою спіни атомів, котрі формують наночастинку, обертаються когерентно, тобто узгоджено. Експериментально встановлено, що коерцитивна сила у реальних магнітних матеріалів (включно, наноматеріали) є значно меншою ніж пограничні значення, передбачені теоретично, навіть за дуже низьких температур. Одна з причин полягає у тому, що під дією зовнішнього магнітного поля спіни атомів, котрі формують наночастинку, можуть обертатися не тільки узгоджено, але й більш складним чином з утворенням "вирів", "лопатеї" тощо. Поява неузгоджених режимів обертання має місце, якщо нано-

частинки формують агломерати, наприклад, ланцюги. Узгоджене обертання може, мабуть, відбуватися в частинках, які абсолютно не мають дефектів, мають однакову форму та нульову анізотропію ("неоднаковість") поверхні.

Коерцитивна сила H_c повинна бути тим меншою, чим більша кількість варіантів (механізмів) обертання спіну в напрямках, які протилежні початковому. У мультидомених частинках таке обертання може додатково поєднуватися зі зміщенням границь доменів. Зі зменшенням розміру частинки кількість доменів також зменшується і роль міждомених границь у перемагнічуванні стає менш вираженою. Як наслідок, зі зменшенням величини діаметру D до критичного розміру частинки (D_c) коерцитивна сила підвищується. Однак, подальше зменшення розміру частинки і перехід до однодоменого стану обумовлює зростання ролі теплових флуктуацій. Це пояснює пониження H_c при D менше D_c (рис. 2).

Іншим джерелом високої коерцитивної сили в системі малих частинок є анізотропія (тобто "неоднаковість у просторі") форми. Відхилення від сферичності для однодомених частинок є важливим і впливає на коерцитивну силу. Експериментальне визначення критичного діаметру частинки, вище якого однодоменна частинка стає мультидоменною, є складним завданням, хоча на сьогодні є можливість спостерігати цей перехід безпосередньо за допомогою магнітного силового мікроскопа або квантового магнітного інтерферометра (μ -SQUID).

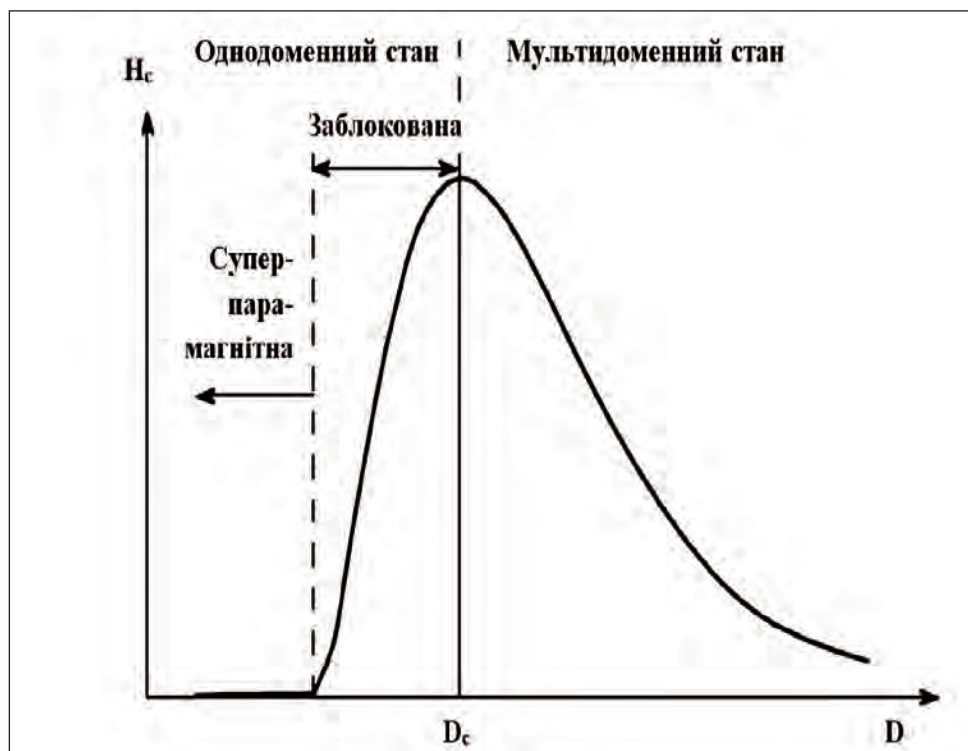


Рис. 2. Схематичне зображення залежності коерцитивної сили H_c від діаметра частинки D .

Коментар: зі зменшенням розміру частинки до D_c відбувається її перехід від мульти- до однодоменого стану (справа наліво).

При досягненні критичного діаметру D_c спостерігається підвищення коерцитивної сили, тобто магнітної твердості речовини (Martin J.I. et al., 2003)

V. Ефекти кінцевого розміру: суперпарамагнетизм у нанорозмірних частинках

Другим важливим феноменом, який виникає при подальшому зменшенні розмірів магнітних частинкам і який властивий нанорозмірним магнітним частинкам, є суперпарамагнетизм. *Суперпарамагнетизм* є однією з визначних властивостей наночастинок, яка обумовила їх експериментальне відкриття в середині ХХ століття. Явище суперпарамагнетизму можна зрозуміти, розглядаючи поведінку ізольованої однодоменної магнітної частинки. Зі зменшенням розміру магнітної частинки теплова енергія ($k_B T$) перевищує енергетичний бар'єр, що відокремлює два однаково енергетично стійкі напрями намагніченості ($K_{eff}V$), і намагніченість легко перевертається. За цієї умови ($k_B T > K_{eff}V$) система стає парамагнітною. Іншими словами, зменшення розміру частинки звільняє магнітні моменти від утримуючих їх сил і дозволяє намагніченості однодоменної частинки флюктувати від одного напрямку осі анізотропії до іншого (так само, як в ідеальному парамагнетикі). При цьому замість атомного магнітного моменту в даному випадку спостерігається гігантський магнітний момент всередині кожної частинки. Це явище відрізняється від звичайного парамагнетизму тим, що ефективний момент однодоменної частинки є сумою магнітних моментів іонів/атомів, що входять до її складу, яких може бути в ній тисячі. Саме тому така система називається суперпарамагнітною.

Отже, *суперпарамагнетизм* — вид магнетизму, властивий наночастинкам феро- чи феримагнітних матеріалів, при якому магнітний момент однодоменної частинки спонтанно й випадково, внаслідок теплових флуктуацій, змінює свою орієнтацію. Ключовою передумовою, при якій наночастинки володіють суперпарамагнетизмом, є таке значення температури, яке перевищує так звану *блокуючу температуру* — температуру, що відповідає максимальному намагнічуванню (T_B). Вище T_B система є переважно суперпарамагнітною, а нижче — переважно феромагнітною (рис. 3). За відсутності зовнішнього магнітного поля суперпарамагнетики мають у середньому нульовий магнітний момент, тобто ведуть себе як парамагнетики, хоча з великою магнітною сприйнятливістю. Наночастинки оксиду заліза стають суперпарамагнітними при розмірі до 20 нм, а наночастинки металічного заліза — при розмірі близько 3 нм.

Цікавим поясненням розмірних ефектів у нанорозмірних частинках є поняття "*параметру дефектності*". Вважається, що основні фізичні властивості макроскопічного матеріалу зазнають значних змін, коли розмірність його частинки зменшується до таких величин, за яких співвідношення кількості поверхневих атомів N_s до загальної кількості атомів N у частинці наближається до 0,5. Цікаве формулювання цього критерію запропоновано для магнітних наночастинок, які можуть зумовлювати вищеописані феномени. Припускаючи, що у поверхневому шарі з товщиною Δr ("*параметр дефектності*") кількість обмінних (ковалентних) зв'язків вдвічі менша за таку в

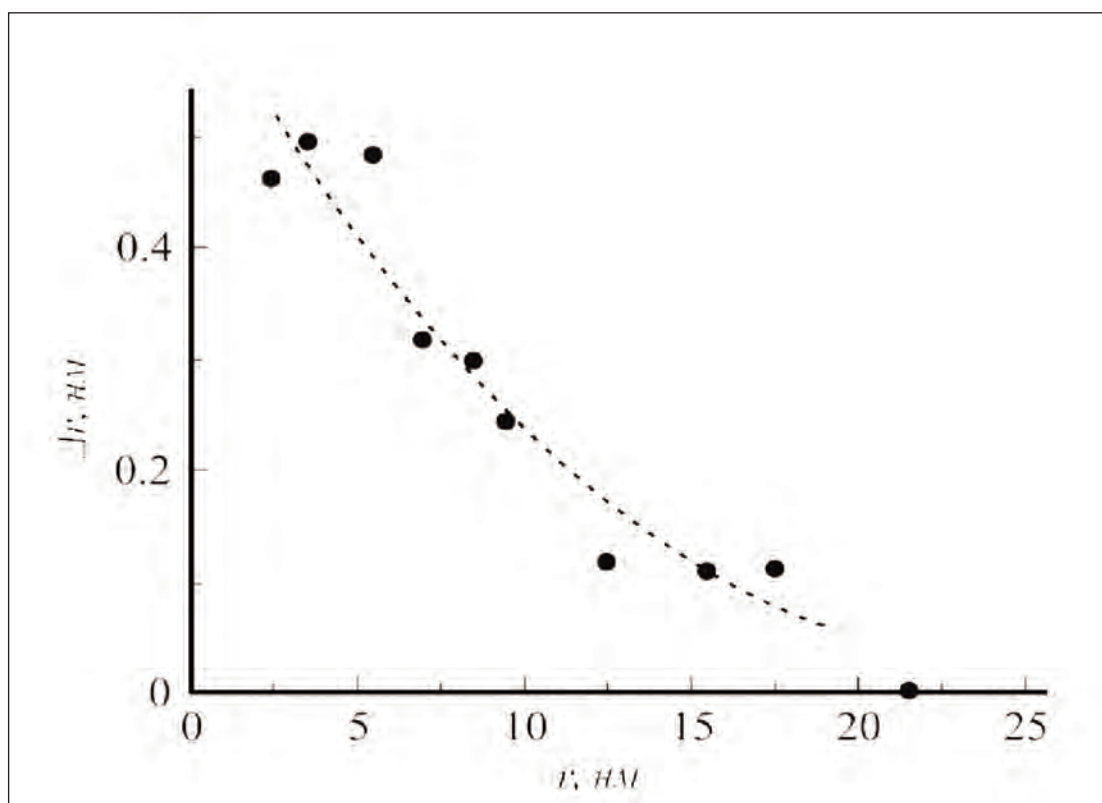


Рис. 3. Залежність "параметра дефектності" Δr для наночастинок магнетиту (Fe_3O_4) від їхнього радіуса r (Николаев В.И. и др., 2003) — пояснення міститься у тексті

товщі частинки, а також те, що температура Кюрі (або точки Кюрі, T_c , перевищення якої призводить до переходу феро- і феримагнітних властивостей до парамагнітних) є прямо пропорційною до щільності обмінних зв'язків. **В.І. Ніколаєв** і **А.М. Шунілін** проаналізували залежність T_c від розміру частинок магнетиту. Встановлено, що "параметр дефективності" залежить від радіусу частинки r . Так, для магнетиту $\Delta r \rightarrow 0$ при $r \geq 20$ нм (радіус однодоменного стану для магнетиту близько 70 нм). Зі зменшенням радіусу частинки параметр Δr значно зростає і для $r = 2,5$ нм він становить близько 0,5 нм (рис. 3). Отже, чим менший розмір магнітної частинки, тим на більшу ефективну глибину Δr поширюється порушення її регулярної структури ("дефективності"). Як наслідок, величину Δr , дійсно, можна вважати "параметром дефективності" магнітної структури наночастинок.

Отже, з огляду на вищесказане, в більшості сферах застосування ефективність наночастинок найбільша при такому їхньому розмірі, що менший за певну критичну величину, яка, в свою чергу, залежить від хімічного складу і становить, як правило, близько 10–20 нм. Як наслідок, кожна наночастинка стає окремим магнітним доменом і набуває суперпарамагнітних властивостей. Кожна така наночастинка має великий постійний магнітний момент і виступає в ролі гігантського парамагнітного атома, що швидко відповідає на дію зовнішніх магнітних полів і має мізерну залишкову намагніченість і коерцитивну силу (поле, що необхідно прикласти, щоб довести до нуля намагніченість). Ці властивості роблять суперпарамагнітні наноматеріали дуже перспективними для великого обсягу застосувань у біології і медицині.

Однак, неодмінною проблемою пов'язаною із частиками у цьому розмірному діапазоні, є їх внутрішня нестабільність. Такі малі об'єкти мають тенденцію до утворення агрегатів, щоб понизити енергію нанорозмірних частинок, пов'язану із високим значенням співвідношення площі поверхні до об'єму. Крім того, оголені металеві наночастинки хімічно високоактивні і легко окиснюються, що призводить, в цілому, до втрати магнітних властивостей і дисперсності. Через це для ефективного застосування магнітних наночастинок ключовою є розробка підходів до хімічної стабілізації оголених магнітних наночастинок під час, а також після їх синтезу, що досягається шляхом функціоналізації поверхні органічними або неорганічними сполуками.

VI. Квантові властивості наночастинок: реакції за участю спінової перебудови

Прості хімічні реакції можна розглядати як такі, що протікають за участю спінової перебудови з врахуванням активаційного бар'єру. Спін — це власний кутовий та магнітний момент електрону, який є суто квантовою його характеристикою. Електронний спін атомів та молекул складається із спінів окремих електронів; за відсутності зовнішніх магнітних полів він

зберігається у відповідності з загальними вимогами фізики кутового моменту. Зміну спінового стану електронів у молекулі може бути викликано або сильним зовнішнім магнітним полем, або за рахунок спін-орбітальної взаємодії (СОВ). При цьому необхідно звернути увагу на роль спінових ефектів у біохімічних та фармакологічних реакціях, які потребують подальших ґрунтовних досліджень. Якщо наночастинка здатна легко змінювати спіновий стан, то тим самим відкриваються великі можливості для так званого *спінового каталізу*, тобто її вплив на біохімічні реакції значно посилюється. Пояснити це явище можна реакцією зв'язування молекулярного кисню гемоглобіном. Активним центром гемоглобіну є залізорпорфірин в оточенні білкових молекул, який має 4 неспарених електронних спіни (квінтетний стан). Молекула кисню, як відомо, також є парамагнітною і має триpletний основний стан. При зв'язуванні кисню гемоглобіном основний стан всього комплексу (оксигемоглобіну) є синглетним, тобто при такому зв'язуванні обов'язково повинна проходити зміна спінового стану. Цитохром Р-450 входить до складу пероксидази із коріння хрому, а також ряду інших важливих ферментів, які здійснюють гідроксилування вуглеводнів. Він також включає в себе залізорпорфірин і його реакції проходять через цілу низку змін спінових станів. На основі квантово-хімічних розрахунків з урахуванням спін-орбітальної взаємодії досліджені електронні механізми подолання спінової заборони в ферментативній активації молекулярного кисню у низці гемовмісних ферментів, пероксидаз, монооксигеназ, гемоглобіні, міоглобіні, цитохромах та інших флавопротеїнах, а також активності глюкооксидази, що є важливим для протікання біохімічних реакцій.

Терапевтична дія наночастинок металів, покритих оболонкою органічних речовин і здатних проникати через клітинні мембрани, прилипаючи до уражених молекулярних утворень відповідальних за патологію клітини, можуть зводитись до локального розігріву при збудженні за допомогою світловодів, або каталізу таких біохімічних реакцій, які виправляють збій, або знищують уражену ділянку. При цьому принципово важливим є врахування можливості переходів зі зміною спіну в металокластері, що неможливо здійснити при використанні звичайних ліків, які являють собою звичайні діамантні молекули в основному синглетному стані. Такі ліки також здатні впливати на перебіг біохімічних процесів у клітині шляхом хімічних реакцій типових для традиційної органічної хімії.

Зміна спінових станів в біомолекулах є однією з невід'ємних властивостей живої матерії, яка характеризується *самоорганізацією*. Тому квантово-хвильові властивості наночастинок з їх високою здатністю до зміни спінових станів повинні бути дуже корисними при розгляді фармакологічної дії таких препаратів. Квантова нанофармакологія якраз і повинна виявляти такого роду квантові переходи при терапевтичній дії наночастинок.



VII. Біомедичне застосування магнітних наночастинок

Найширше вивчаються магнітні наночастинок на основі заліза, нікелю, кобальту, Fe_3O_4 (магнетиту), $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (маггеміту), FeO (вюстити), $\alpha\text{-FeOOH}$ (гетиту), карбідів заліза, Co_3O_4 , CoO , сплавів Fe-Co , Fe-Ni , Fe-Pt та інші. Перераховані наночастинок мають великий потенціал у промисловому застосуванні, включаючи створення пристроїв пам'яті з високою щільністю запису, магнітних чорнил, а також у ксерографії, електроніці (записуючі пристрої), каталізі тощо.

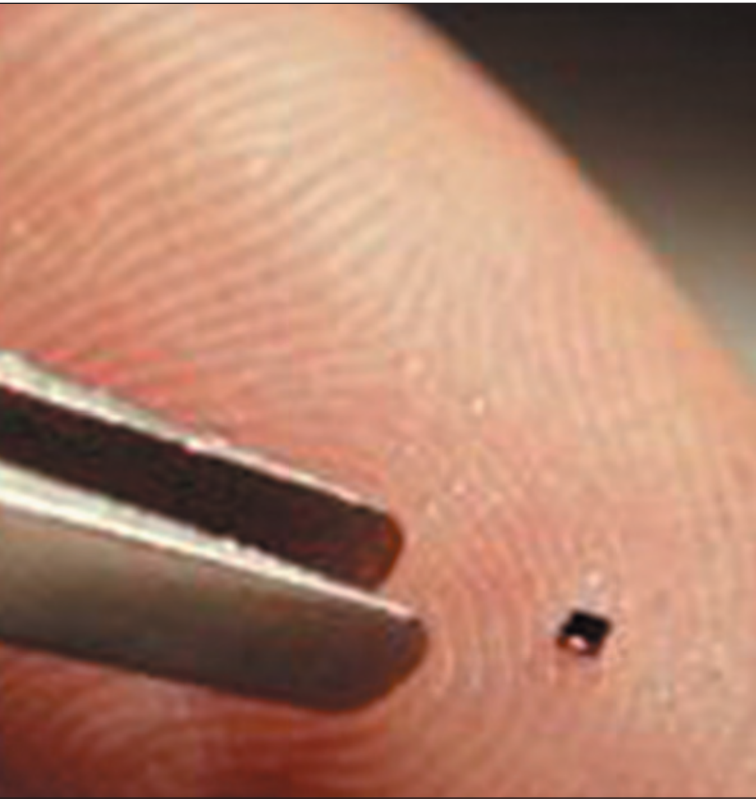
У зв'язку із тим, що наночастинок на основі оксид-гідроксидів заліза у вигляді феритину утворюються в організмі, а також згідно з чисельними даними стосовно біологічної безпечності штучно створених наночастинок оксидів заліза (НОЗ), саме на основі цих магнітних наноматеріалів проводиться більшість розробок і досліджень з метою застосування у медицині і фармації.

Завдяки своїм магнітним властивостям НОЗ застосовують у якості контрастних агентів для МРТ. Якщо НОЗ перебувають у зовнішньому постійному магнітному полі, їх магнітні моменти орієнтуються відповідно напрямку магнітного поля і посилюють його магнітний потік. НОЗ, створюючи істотні локальні зміни у магнітному полі, спонукають оточуючі протони (ядра водню у складі молекул, на які настроєні магнітно-резонансні томографи) швидко дефазувати, що призводить до помітних змін сигналу при МРТ. НОЗ впливають на повздовжню (спін-решітчасту, T_1) та поперечну (спін-спінову, T_2) релаксацію навколишніх ядер, причому НОЗ здатні значно скорочувати час спін-спінової релаксації, а

тому посилювати T_2 -зважене зображення. У зв'язку із цим часто НОЗ відносяться до T_2 -контрастних агентів з негативним контрастним ефектом, так як створюють темні ділянки на дисплеї чи МР-томограмах. Однак, НОЗ із розмірами менше 10 нм також посилюють T_1 -зважене зображення. Після зникнення магнітного поля броунівський рух порушує орієнтування НОЗ.

Прикладом комерційної реалізації даного підходу є *ferucarbotran* і *ferumoxides*. *Ferumoxides* (АМІ-25) складається із кристалів магнетиту 4,3–4,8 нм, покритих декстраном, і має гідродинамічний розмір частинок ~ 120–180 нм. *Ferucarbotran* (SHU555A) має серцевину з кількох кристалів магнетиту і маггеміту розміром близько 4,2 нм кожен, покритих карбоксидекстраном, і має гідродинамічний розмір близько 62 нм. Дані препарати після внутрішньовенного введення порівняно швидко захоплюються макрофагами і переважно накопичуються у печінці і селезінці, тому є підходящими для покращення візуалізації цих органів при МРТ. На основі відсутності у злоякісних пухлинах печінки клітин Купфера заснована візуалізація за допомогою препаратів НОЗ як первинних, так і метастатичних новоутворень.

Завдяки подовженому $T_{1/2}$ з плазми крові, препарати на основі надмалих суперпарамагнітних НОЗ, які мають гідродинамічний розмір менше 40–50 нм, можуть застосовуватися при магнітно-резонансній ангіографії. Оскільки надмалі НОЗ накопичуються у лімфатичних вузлах, вони можуть використовуватися для їх контрастування, в тому числі, для виявлення метастазів. При цьому, наночастинок залишають кровоносне русло і лімфатичними судинами досягають лімфатичних вузлів, повторюючи шлях просування емболів із пухлинних клітин. Через те, що



надмалі НОЗ ефективно захоплюються макрофагами та іншими фагоцитуючими клітинами, ці наночастинки можна використовувати для МР-діагностики запальних і дегенеративних розладів, пов'язаних із високою макрофагальною активністю, наприклад, у випадках ішемічного інсульту, атеросклерозу, в т.ч. ще до звуження просвіту судини. Прикладом надмалих НОЗ, що знаходять медичне застосування, є *ferumoxylol* — нанопрепарат, що складається з наночастинок з нестехіометричного магнетиту, які покриті карбоксиметилдекстраном і мають гідродинамічний розмір 17–31 нм.

Окрім магнітно-резонансної діагностики онкологічних захворювань за допомогою НОЗ, ці частинки також застосовують для лікування злоякісних пухлин. Більшість хімотерапевтичних засобів відносно неспецифічні і можуть ушкоджувати здорові тканини, спричинюючи побічні ефекти, що може призвести до відміни їх застосування у кожному окремому випадку. Застосування біосумісних магнітних рідин як систем для доставки лікарських засобів до патологічної ділянки в організмі за допомогою магнітного поля називається "магнітний таргетинг (націлювання) лікарських засобів". Зокрема, продемонстрована магнітна доставка епідоксорубіцину, мітоксантрону у пухлину.

Магнітна гіпертермія полягає у локальному підвищенні температури в патологічній ділянці, в якій зосереджені магнітні наночастинки, під впливом зовнішнього магнітного поля. Ця методика ґрунтується на здатності НОЗ поглинати енергію змінного магнітного поля і перетворювати її на тепло. Перевагою даної методики є селективність руйнівного впливу з мінімальним впливом на прилеглі неуражені тканини. Зокрема, даний метод застосовують для

лікування хворих на гліобластому. На сьогодні клінічні дослідження з магнітної гіпертермії проводяться у Німеччині MagForce Nanotechnologies AC (www.magforce.de). НОЗ застосовують також в імунологічних дослідженнях, зокрема в створенні високочутливих імуносенсорів. Для визначення специфічного антигену простати (PSA) були запропоновані НОЗ, поміщені у полімерні везикули зі специфічними антитілами на поверхні.

Спроби створити наноматеріали із кращими магнітними властивостями, ніж у НОЗ, привели до синтезу композитних наночастинок, зокрема $MnFe_2O_4$. Ці наночастинки перевершили НОЗ у якості контрастних агентів для МРТ при дослідженнях *in vivo*. Зокрема, в експериментальних дослідженнях добре візуалізували пухлини масою 50 мг. НОЗ із приєднаними атомами тербію, крім магнітних, демонстрували також і флуоресцентні властивості, причому вони не були токсичними при цитологічних дослідженнях.

Окрім діагностичних застосувань, композитні нанокристали на основі заліза можуть застосовуватися для лікування злоякісних новоутворень. Так, поєднання можливості візуалізації пухлини за допомогою МРТ з її знищенням призвело до розробки наноскопин Fe_3O_4-FePt . Створені і випробовуються гантелеподібні наногетероструктури, зокрема, наночастинки Fe_2O_3-CdSe , які мають добре виражені магнітні і флуоресцентні властивості.

Дослідженнями зарубіжних і вітчизняних вчених встановлено важливий науково-практичний факт, що наноматеріали (фулерени, дендримери, ліпосоми та інші нанооб'єкти) можуть слугувати переносниками лікарських засобів з метою їх адресної доставки до патологічних процесів. Це — новий і перспективний метод лікування багатьох захворювань.

Висновки

Незважаючи на те, що відкрито багато фізичних феноменів, які мають місце при переході матерії на нанорівень, залишається чимало таємниць. Унікальні оптичні, електромагнітні, електричні та інші властивості наноматеріалів вже працюють на користь людству. Створено і створюються немало лікарських засобів на основі наночастинок, однак не можна сказати, що їх фармакологічні властивості можуть бути цілком пояснені наявними знаннями з фізики, біохімії чи фармакології.

Особливо інтригуючими стануть відкриття нових квантових властивостей наночастинок, адже відомо, що зі зменшенням розміру об'єкта все більшу роль відіграють квантові ефекти. У ХХ столітті людська цивілізація вийшла на новий рівень керування матерією, а у ХХІ, можливо, знайде пояснення всім нанорозмірним феноменам. ■

(Від ред. — список посилань у статті містить понад 120 найменувань, тому з повною версією статті можна буде ознайомитися на сайті журналу. Запрошуємо читачів до обговорення.)