

УДК: 61:001.8:681.31:577.1/.21.002

О.П. Минцер, д-р мед. наук

## Стратегии поиска направлений исследований с использованием нанотехнологий

**Предложено использование контент-анализа для систематизации и целенаправленного исследования перспективности применения нанотехнологий в медицине. Предполагается, что подобный подход позволит не просто упорядочить представления о предметной области, но и выявить новые смысловые интерпретации.**

**A content-analysis is offered for the systematization and directed investigation the perspective of nanotechnology application in medicine. It is supposed, that the similar approach will allow to systemize not only simply representations of a subject domain, but also to reveal new semantic interpretations.**

### Введение

В последнее время информация становится стратегическим ресурсом, актуальность ее обработки и обобщения значительно возросла. Отслеживание потока информации в научной литературе для выбора научных направлений становится важной задачей. Регулярный поиск и анализ публикуемых сведений по интересующей теме позволяют оптимизировать массовый научный поиск.

С целью последующей содержательной интерпретации выявленных числовых закономерностей нами был применен контент-анализ текстов и текстовых массивов. Основная идея контент-анализа проста и интуитивно наглядна. При восприятии текста и особенно больших текстовых потоков достаточно хорошо ощущается, что различные формальные и содержательные компоненты представлены в них в разной степени, причем эта степень, по крайней мере, отчасти, поддается измерению: ее мерой служит место, которое они занимают в общем объеме, и/или частота их встречаемости.

Таким образом, контент-анализ позволяет систематизировать и обеспечить целенаправленный сбор текстовых свидетельств перспективности отдельных научных направлений. При этом предполагается, что данная методика позволяет не просто упорядочить интуитивные представления о предметной области, но и сделать выводы более обоснованными, а также выявить новые смысловые интерпретации. Главными отличительными чертами контент-

анализа является систематичность, определенная объективность, а также его количественный характер. Соответственно, контент-анализ - это, прежде всего, количественный метод, предполагающий числовую оценку компонентов текста. Поэтому наиболее удачным определением контент-анализа можно считать формулировку Мангейма и Рича [2], в соответствии с которой он представляет собой систематическую числовую обработку, оценку и интерпретацию формы и содержания информационного источника. С этой точки зрения контент-анализ является типичным примером прикладного информационного анализа текста, сводящегося к извлечению из него интересующих нас компонентов и представлению их в удобной для восприятия и последующего анализа форме.

С целью определения стратегий поиска направлений исследований с применением нанотехнологий в медицине нами также использовался статистический вербальный анализ, анализ совместной встречаемости (*collocate analysis*) и коэффициенты связи категорий (*Z-score*).

Для достижения поставленной цели проанализированы свыше 3000 литературных источников с 2000 по 2008 годы (некоторые из них представлены в «списке литературы») с использованием программной платформы *exalead one: enterprise*.

### Основная часть

Хорошо известно, что современные технологии позволяют работать с веществом в микрометровых и даже нанометровых диапазонах. Именно такие размеры характерны для основных биологических структур - клеток, их составных частей (органелл) и молекул [1, 3, 4].

Современное применение нанотехнологий в медицине можно разделить на несколько групп. Рассмотрим их.

**1. Наноструктурированные материалы.** Использование материалов с наноразмерной структурой поверхности для управления процессами пролиферации и дифференциации стволовых клеток представляет собой серьезное поле для исследований. В медицине материалы с наноструктурированной поверхностью могут использоваться для замены тех или иных тканей. Клетки организма опознают такие мате-

риалы как "свои" и прикрепляются к их поверхности. К примеру, достигнуты успехи в изготовлении наноматериала, имитирующего естественную костную ткань [5, 6].

**2. Наночастицы.** Используются для существенного повышения качества диагностики заболеваний на самых ранних стадиях. Для этих целей используются магнитные наночастицы, содержащие кристаллическое ядро из оксида железа. Подобная диагностика хороша тем, что в организме нет магнитных частиц, а присутствует железо, которое входит в состав гемоглобина и находится в виде отдельных ионов, практически не обладающих магнитными свойствами [7 - 9].

При введении в организм суспензии из магнитных наночастиц каждая из них, будучи инородным телом, захватывается макрофагом, который в результате становится «меченым». Поскольку уничтожить неорганическую частицу он не может, то продолжает двигаться вместе с ней дальше. При наличии в организме опухолевидных или воспалительных процессов, макрофаги скапливаются там в течение определенного времени. Используя магнитно-резонансную томографию, можно легко обнаружить области повышенной концентрации магнитных наночастиц, и таким образом определить патологические очаги на ранней стадии их возникновения [10, 11].

**3. Микро- и нано - устройства, капсулы, имитаторы, инструменты, манипуляторы.** Миниатюрные капсулы с нанопорами эффективно используются для доставки лекарственных средств в нужное место организма. Так, уже испытываются подобные микрокапсулы для доставки и регулируемого выделения инсулина при диабете 1-го типа. Использование нанопор позволяет защитить содержимое капсулы от воздействия иммунной системы организма, что дает возможность помещать в капсулы инсулин - продуцирующие клетки животного, которые, в противном случае, были бы отторгнуты организмом.

Микроскопические капсулы могут взять на себя также дублирование и расширение естественных возможностей организма. Примером такой концепции может послужить искусственный переносчик кислорода и двуокиси углерода, значительно превосходящий по своим возможностям, как эритроциты крови, так и существующие кровезаменители (например, на основе эмульсий фторуглеродов) [1, 6, 12].

*Наноманипуляторами* называются устройства, предназначенные для манипуляций с нанообъектами - наночастицами, молекулами и отдельными атомами.

В настоящее время созданы прототипы нескольких вариантов "нанопинцета". В частности,

используются углеродные нанотрубки диаметром 50 нм, расположенные параллельно на сторонах стеклянного волокна диаметром около 2 мкм. При подаче на них напряжения нанотрубки могли расходиться и сходиться наподобие половинок пинцета.

В другом случае молекулы ДНК меняли свою геометрию при конформационном переходе, или разрыве связей между нуклеотидными основаниями на параллельных ветвях молекулы [13, 14].

Однако манипулятор для нанообъектов может и отличаться своим устройством от макроинструментов. Так, была продемонстрирована возможность перемещать нанообъекты с помощью луча лазера. Удалось "размотать" молекулу ДНК с нуклеосомы, при этом ее тянули за конец с помощью такого "лазерного пинцета".

**4. Нанотехнологические сенсоры и анализаторы.** Позволяют многократно повысить возможности обнаружения и анализа сверхмалых количеств различных веществ. Одним из вариантов такого рода устройства является "лаборатория на чипе". Это пластинка, на поверхности которой могут быть упорядоченно размещены рецепторы к нужным веществам, например, антитела.

Заметим, что на одной пластинке могут быть размещены датчики для многих веществ. Подобное устройство, способное обнаруживать буквально отдельные молекулы, может быть использовано при определении последовательности оснований ДНК или аминокислот (для целей идентификации, выявления генетических или онкологических заболеваний), обнаружения возбудителей инфекционных заболеваний, токсических веществ.

В диагностике важно иметь возможность выделить интересующие нас в данный момент внутриклеточные процессы и следить за ними в реальном времени. Было предложено оригинальное решение задачи. В соответствие с новой технологией изменяется структура гена таким образом, что флуоресцирующая часть белка сохраняется, а другая приобретает способность определенным образом связываться с любым заранее выбранным внутриклеточным веществом. Подобная технология открывает широкие возможности для определения пути любого соединения внутри живой клетки.

Следует отметить, что можно создать флуоресцирующий белок, связывающийся с кальцием, причем флуоресценция белка будет возрастать при связывании ионов. Далее ген с измененной структурой вводится, например, в зародышевую клетку мыши. При росте животного

изменение концентрации кальция в его клетках будет коррелировать с интенсивностью зеленого света в различных местах. Таким образом, клеточный метаболизм химического элемента становится видимым во всех деталях [15, 16].

Аналогичным способом можно отслеживать метаболизм других веществ. Данный метод открывает широкие возможности для визуализации жизненно важных процессов и позволяет непосредственно проверять эффективность того или иного лечения.

**5. Сканирующие зондовые наномикроскопы.** Представляют собой группу уникальных по своим возможностям приборов и позволяют достигать увеличения достаточного для того, чтобы рассмотреть отдельные молекулы и атомы. При этом возможно изучать объекты, не разрушая их и, даже, что особенно важно с точки зрения медико-биологических применений, в некоторых случаях изучать живые объекты. Сканирующие микроскопы некоторых типов позволяют также манипулировать отдельными молекулами и атомами [17, 18].

Уникальные возможности сканирующих микроскопов определяют перспективы их применения в медико-биологических исследованиях. Это в первую очередь изучение молекулярной структуры клеточных мембран.

**6. Нанофабрики.** Позволяют создать гораздо более тонкий уровень автоматизации и контроля. Они способны находить специфические виды бактерий и заставлять их вступать в контакт друг с другом.

Использование возможностей инженерии для создания механизмов, основанных на природных феноменах, представляет чрезвычайный интерес.

Нанофабрики могут различать патогенные и полезные бактерии. Например, в пищеварительном тракте находится определенное количество нужных бактерий, помогающих нам переваривать пищу. Нанофабрики ориентированы именно на патогенные бактерии и не влияют на уровень полезных микроорганизмов в кишечнике.

Бактериальные клетки «общаются» друг с другом посредством межклеточных коммуникаций, известных как quorum sensing, или кооперативная чувствительность. Когда бактерии «ощущают», что их количество достигло определенного уровня, начинается развитие инфекции. Биологические нанофабрики могут прерывать процесс коммуникации микроорганизмов, нарушать деятельность клеток и предотвращать инфекцию.

С другой стороны, нанофабрики могут «обмануть» бактерии и заставить их почувствовать,

что они достигли достаточного количества, задолго до этого. Такие действия нанофабрик запускают инфекционный процесс еще до того, как бактерии достигли уровня, достаточного для нанесения вреда организму. Начало инфекционного процесса послужит естественным триггером для иммунной системы, способной остановить бактерии без использования лекарств.

Поскольку целью нанофабрик является влияние на процесс межклеточной коммуникации, а не уничтожение самих бактерий, они смогут помочь при лечении заболеваний в тех случаях, когда выявляются резистентные к антибиотикам штаммы.

Иногда болезнь развивается вследствие отсутствия межклеточных взаимодействий. Хороший пример этому – пищеварительные расстройства, возникающие в результате дисбаланса бактерий в пищеварительном тракте. В подобном случае нанофабрики могут быть использованы для инициации или усиления клеточных взаимодействий, а не для их нарушения [19 - 21].

## Выводы

Изучены возможности применения современных методов контент-анализа для структуризации нанотехнологий в медицине. Полезной в решении задач контент-анализа является программная платформа exhalead one: enterprise.

## Литература

1. *Артюхов И.В., Кеменов В.Н., Нестеров С.Б.* Биомедицинские технологии. Обзор состояния и направления работы // Материалы 9-й научно-технической конференции "Вакуумная наука и техника". - М.: МИЭМ, 2002. - С. 244 - 253.
2. *Мангейм Дж.Б., Рич Р.К.* Политология. Методы исследования.- М.: Весь Мир, 1997.– 544 с.
3. *Суздалев И.П.* Нанотехнология. Физико - химия нанокластеров, наноструктур и наноматериалов. – М.: КомКнига, 2006. – 592 с.
4. *Нанотехнология в ближайшем десятилетии/* Под ред. М. Роко, Р. Уильямса, П. Аливисатоса. - М.: Мир, 2002. – 292 с.
5. *Губин С.П.* Что такое наночастица? Тенденции развития нанохимии и нанотехнологии // Росс. хим. журнал, 2000. – Т. 44 (6).– С. 23- 31.
6. *Howe C.D.* Nanotechnology: Slow Revolution // Forrester Research Corporation, 2002. - Cambridge, Maryland, USA. - 21 p.
7. *Губин С.П., Кокшаров Ю.А., Хомутов Г.Б., Юрков Г.Ю.* Магнитные наночастицы: методы получения, строение и свойства // Успехи Химии, 2005. – 74:6. – С. 539 - 574.

8. *Ammar S., Jouini N., Fievet F., Beji Z., Smiri L., Moline P., Danot M., Greneche J.M.* Magnetic Properties of zinc ferrite nanoparticles synthesized by hydrolysis in a polyol medium // *J. Phys.: Condens Matter*, 2006, 18. – P. 9055 - 9069.
9. *Gupta A.G., Gupta M.* Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications // *Biomaterials*, 2005. – 26. – P. 3995 - 4021.
10. *He Y., Sahoo Y., Wang S., Luo H., Prasad P.N., Swihart M.T.* Laser-driven synthesis and magnetic properties of iron nanoparticles // *Journal of Nanoparticle Research*, 2006. – 8. – P. 335 – 342.
11. *Srajer G., Lewis L.H., Bader S.P., Epstein A.J., Fadley C.S. et al.* Advances in nanomagnetism via X-ray techniques // *JMMM*, 2006. – 307. – P. 1 - 31.
12. *Robert A. Freitas Jr.*, "Nanomedicine. Vol. 1: Basic Capabilities". Landes Bioscience, Austin, Tx, 1999.
13. *Drexler K. Eric* Nanosystems: Molecular Machinery, Manufacturing and Computation. - NY: John Wiley and Sons, 1992. – 320 p.
14. *Наноматериалы*. Нанотехнологии. Наносистемная техника. Сборник статей / Под ред. П.П. Мальцева.- М.: Техносфера, 2006.– 152 с.
15. *Магия микрочипов // В мире науки*, 2002. - № 11. - Стр. 6 - 15.
16. *Cha H.J., Dalal N.G., Bentley, W.E.* Secretion of Human Interleukin-2 Fused with Green Fluorescent Protein in Recombinant // *Biochemistry and Biotechnology*, 2005. – 126. – P. 1 - 11.
17. *Сканирующая зондовая микроскопия биополимеров / Под ред. И.В. Яминского.* - М.: Научный мир, 1997. – 87с.
18. *Харрис П.* Углеродные нанотрубы и родственные структуры.- М.: Техносфера, 2003. – 336с.
19. *Yi H., Wu L.Q., Bentley W.E., Ghodssi R. et al.* Biofabrication with Chitosan // *Biomacromolecules*, 2005. – 6. – P. 2881 - 2894.
20. *Fernandes R., Tsao C.Y., Hashimoto Y., Wang L. et al.* Magnetic Nanofactories: Localized Synthesis and Delivery of Quorum-Sensing Signaling Molecule Autoinducer-2 to Bacterial Cell Surfaces // *Metabolic Engineering*, 2007/ - 9/ - P. 228 - 239.
21. *LeDuc P., Wong M. et al.* Toward an In Vivo Biologically-Inspired Nanofactory // *Nature Nanotechnology*, 2007. – 2. – P. 3 - 7.