

Академик НАН РК М. К. ГИЛЬМАНОВ

НАНОТЕХНОЛОГИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Для того чтобы понять уникальность нанотехнологии, сначала надо понять объект нанотехнологии. Нанотехнология развилась на основе научных открытий, в которых изучались объекты, крупнее молекулы, но меньше одного микрона. Хотя приставка «нано» сегодня известна почти каждому, однако ее смысл понятен далеко не всем. Термин «нано» происходит от греческого слова “nanos”, что переводится как “карлик” и означает одну миллиардную часть чего-либо. Таким образом, чисто формально в сферуnanoнауки и нанотехнологий попадают объекты, измеряемые нанометрами. Реально диапазон рассматриваемых объектов гораздо шире – от отдельных атомов до их конгломератов и органических молекул, имеющих от 1 нм до 1 мкм в одном или двух измерениях. Объекты больше одного микрона видны в световой микроскоп. Таким образом, наноструктуры – это структуры размером от 1 нанометра до 1000 нанометров, или другими словами, это объекты размером от одной миллиардной до одной миллионной доли метра. Уникальность нанотехнологии заключается в том, что именно наноструктуры обладают совершенно новыми, ранее неизвестными свойствами. Приведем такой пример: всего лишь двадцать лет назад пуленепробиваемый жилет весил десятки килограмм и представлял собой слоеный пирог, в котором имелись слои стали, керамики, алюминия или меди. В настоящее время в Японии даже для маленьких детей созданы тонкие рубашечки и другая одежда, ткань которых выдерживает удар пули или ножа. Данная пуленепробиваемая ткань изготовлена из нити, в основе которой лежат углеродные нанотрубки.

Наносистемы принципиально отличаются по своим свойствам от макро- и микросистем. В отличие от обычных макро- и микросистем, зависящих от разных побочных явлений, связанных с наличием большого числа взаимодействующих структур, наносистемы лишены этого недостатка. Крайне малый размер наносистем не только позволяет избежать различных мешающих взаимодействий и поэтому наносистемы проявляют совершенно необычные, иногда очень

полезные свойства. В принципе, применение nanoнауки и нанотехнологий позволит совершить революцию в миниатюризации устройств и необычайно повысить эффективность их работы. Скажем, мобильный телефон или микрокомпьютер, построенный с применением нанотехнологий на одном аккумуляторе сможет работать целые месяцы. Но и это еще не все. Минималистичные размеры наноэлементов позволят значительно сократить связи между модулями устройства, ускорить его работу, повысить быстродействие любой системы.

Пока в серийно производимых компьютерах достигнуто быстродействие (время, затрачиваемое на одну элементарную операцию) около 1 нс, и его можно уменьшить на несколько порядков благодаря использованию nanoструктур. Но существующие сейчас массовые технологии производства практически достигли своих теоретических пределов и нуждаются в радикальном обновлении.

Наноматериалы

За последние годы разработаны сотни наноструктурированных продуктов разного назначения, реализованы десятки способов их получения и серийного производства. Можно выделить несколько основных областей их применения: высокопрочные нанокристаллические и аморфные материалы, тонкопленочные и гетероструктурные компоненты микроэлектроники и оптоэлектроники следующего поколения, магнитомягкие и магнитотвердые материалы, нанопористые материалы для химической и нефтехимической промышленности (катализаторы, адсорбенты, фильтры и сепараторы), интегрированные микроэлектромеханические устройства, негорючие нанокомпозиты, электрические аккумуляторы и другие преобразователи энергии, биосовместимые ткани для трансплантации, лекарственные препараты.

Наиболее крупным на сегодняшний день является производство высокопрочных конструкционных материалов, главным образом, металлов и

сплавов. Потребность в них и материалоемкость изделий из них зависят от механических свойств: упругости, пластичности, прочности, вязкости разрушения и др. Известно, что прочность материалов определяется химическим составом и реальной атомарной структурой (т.е. наличием определенной кристаллической решетки – или ее отсутствием – и всем спектром ее несовершенств). Высоких прочностных показателей можно добиваться двумя прямо противоположными способами: снижая концентрацию дефектов структуры (в пределе приближаясь к идеальному монокристаллическому состоянию) или, наоборот, увеличивая ее вплоть до создания мелкодисперсного нанокристаллического или аморфного состояния. Оба пути широко используют в современном физическом материаловедении и производстве.

Разработаны составы и технологии нанесения сверхтвердых покрытий толщиной около 1 мкм, уступающих по твердости только алмазу. При этом резко увеличивается износостойкость режущего инструмента, жаростойкость, коррозионная стойкость изделия, сделанного из сравнительно дешевого материала. Целая отрасль нанотехнологий связана с так называемыми фуллеренами. Фуллерены были получены при взаимодействии паров графита под воздействием лазерного пучка в 1985 году. Они представляют собой тончайшие углеродные оболочные структуры. Как выяснилось, наиболее устойчивые типы фуллеренов имеют форму футбольного, а второй – регбийного мяча. Такие молекулы имеют необычную симметрию и уникальные свойства. Все ковалентные связи в них насыщены, и между собой они могут взаимодействовать только благодаря слабым ван-дер-ваальсовым силам. При этом последних хватает, чтобы построить из сферических молекул кристаллические структуры (фуллериты). К каждой такой молекуле можно «привить» другие атомы и молекулы, можно поместить чужеродный атом в центральную полость фуллереновой молекулы, как в суперпрочный контейнер, или полимеризовать их, раскрыв внутренние связи.

Ученые научились выращивать однослойные и многослойные углеродные нанотрубки. Работы по созданию нанотрубок проведены Yuhuang Wang, Daniel Maspoch, Shengli Zou, George C. Schatz et.al., Ji-Hoon Lee, Min-Gyu Kim, Bongyoung

Yoo, Nosang V. Myung, Jongsun Maeng, Takhee Lee, Alice C. Dohnalkova, James K. Fredrickson, Michael J. Sadowsky, Hor-Gil Hur, Ji-Hoon Lee, Min-Gyu Kim et.al., [1, 2, 3]. Прекрасные обзоры по свойствам и применению нанотрубок даны в журнале *Journal of nanoscience and nanotechnology* [4].

Сегодня легко можно получить проволоку нанометрового диаметра как с металлическим типом проводимости, так и с запрещенной зоной заданной ширины. Соединение двух таких нанотрубок образует диод, а трубка, лежащая на поверхности окисленной кремниевой пластинки – канал полевого транзистора. Такие наноэлектронные устройства уже созданы и показали свою работоспособность. Нанотрубки с регулируемым внутренним диаметром служат основой идеальных молекулярных фильтров высокой селективности и газопроницаемости. Также нанотрубки могут использоваться как сенсоры, атомарно острые иголки, элементы экранов дисплеев сверхвысокого разрешения. Американские ученые близки к созданию так называемой «наноброни».

Важные результаты в области нанотехнологий получены Fabio Biscarini, Massimiliano Cavallini, Rajendra Kshirsagar, Giovanni Bottari, David A. Leigh, Salvador Leon, Francesco Zerbetto и Brian P. Helmke and Adrienne R. Minerick [5, 6].

Приоритетные результаты в создании нейронаноматериалов получены Rutledge G. Ellis-Behnke, Yu-Xiang Liang, Si-Wei You, David K. C. Tay, Shuguang Zhang, Kwok-Fai So, and Gerald E. Schneider [7].

Нанотехнологии в медицине

Для медицины созданы тончайшие, гибкие и прочнейшие нанозонды из золота для изучения процессов в живом мозге и диагностики патологий мозга. Такие зонды не препятствуют току крови даже в капиллярах. Таким образом, нанотехнология родилась из достижений науки, которая впервые стала изучатьnanoструктуры и взаимодействия в наномасштабах.

Впервые мысль о применении микроскопических устройств в медицине была высказана в 1959 г. Р. Фейнманом в своей знаменитой лекции «Там внизу – много места» (со ссылкой на идею Альберта Р. Хиббса) [8]. Но только в последние несколько лет предложения Фейнмана приблизи-

лись к реальности. Сегодня мы еще довольно далеки от описанного Фейнманом микробота, способного через кровеносную систему проникнуть внутрь сердца и произвести там операцию на клапане. Тем не менее сейчас создаются современные нанороботы, которые совершенно не похожи на маленьких искусственных человечков. Нанороботы – это очень крохотные конструкции, которые могут выполнять определенные функции. В качестве примера такого наноробота мы можем указать на работу индийских ученых Р. Гупта с сотрудниками [9]. Им удалось создать наноробот с пропеллерным двигателем на основе жгутикового нанодвигателя, взятого у микроорганизмов. Данный пропеллерный наноробот может с успехом применяться для очистки капилляров и мелких кровеносных сосудов. Энергию для своего двигателя данный наноробот берет прямо из крови. Современные приложения нанотехнологий в медицине можно разделить на несколько групп: наноструктурированные материалы, в том числе, поверхности с нанорельефом, мембранны с наноотверстиями; наночастицы (в том числе, фуллерены и дендримеры); микро- и нанокапсулы; нанотехнологические сенсоры и анализаторы; медицинские применения сканирующих зондовых микроскопов; наноинструменты и наноманипуляторы; микро- и наноустройства различной степени автономности.

Основной проблемой в наноиндустрии на сегодняшний день является управляемый механосинтез, т.е. составление молекул из атомов с помощью механического приближения до тех пор, пока не вступят в действие соответствующие химические связи. Для обеспечения механосинтеза необходим наноманипулятор, способный захватывать отдельные атомы и молекулы и манипулировать ими в радиусе до 100 нм. Наноманипулятор должен управляться либо макрокомпьютером, либо нанокомпьютером, встроенным в робота-сборщика (ассемблера), управляющего манипулятором.

На сегодня подобные манипуляторы не существуют. Зондовая микроскопия, с помощью которой в настоящее время производят перемещение отдельных молекул и атомов, ограничена в диапазоне действия, и сама процедура сборки объектов из молекул из-за наличия интерфейса «человек – компьютер – манипулятор» не может быть автоматизирована на наноуровне.

Институтом Молекулярного Производства (IMM) разработан предварительный дизайн наноманипулятора (рис. 1) с атомарной точностью. За изготовление такого устройства назначена премия только из фонда IMM в размере \$250,000. Как только будет получена система «нанокомпьютер – наноманипулятор» (эксперты прогнозируют это в 2010–2020 гг.), можно будет программно произвести еще один такой же комплекс – он соберет свой аналог по заданной программе, без непосредственного вмешательства человека.

Такая «самосборка» называется репликацией, а репликатор – ассемблером. Бактерии, используя репликативные свойства ДНК, способны развиваться за считанные часы от нескольких особей до миллионов. Таким образом, получение ассемблеров в массовом масштабе не потребует никаких затрат со стороны, кроме обеспечения их энергией и сырьем.



Рис. 1. Управляемый наноманипулятор – одна из самых востребованных вещей в нанотехнологиях

На основе системы «нанокомпьютер – наноманипулятор» можно будет организовать сборочные автоматизированные комплексы, способные собирать любые макроскопические объекты по заранее снятой либо разработанной трехмерной сетке расположения атомов. Компания Хегох в настоящее время ведет интенсивные исследования в области нанотехнологий, что наводит на мысль о ее стремлении создать в будущем дубликаторы материи. Комплекс роботов (дизассемблеров) будет разбирать на атомы исходный

объект, а другой комплекс (ассемблеры) будет создавать копию, идентичную, вплоть до отдельных атомов, оригиналу (эксперты прогнозируют это в 2020–2030 гг.).

Это позволит упразднить имеющийся в настоящее время комплекс фабрик, производящих продукцию с помощью «объемной» технологии, достаточно будет спроектировать в компьютеризированной системе любой продукт – и он будет собран и размножен сборочным комплексом. Благодаря репликации можно будет наделять отдельные продукты этим свойством, например, нанороботов.

Станет возможным автоматическое строительство орбитальных систем, самособирающихся колоний на Луне и Марсе, их освоение многочисленными роботами-амебами, производство подводных строений в Мировом океане, на поверхности земли и в воздухе (эксперты прогнозируют это в 2050 гг.). Возможность самосборки может привести к решению глобальных вопросов человечества: проблемы нехватки пищи, жилья и энергии.

Благодаря нанотехнологиям существенно изменится конструирование машин и механизмов – многие части упростятся вследствие новых технологий сборки, многие станут ненужными. Это позволит конструировать машины и механизмы, ранее недоступные человеку из-за отсутствия технологий сборки и конструирования. Эти механизмы будут состоять, по сути дела, из одной очень сложной детали.

С помощью механоэлектрических нанопреобразователей можно будет преобразовывать любые виды энергии с большим КПД и создать эффективные устройства для получения электроэнергии из солнечного излучения с КПД около 90%. Утилизация отходов и глобальный контроль за системами типа «recycling» позволит существенно увеличить сырьевые запасы человечества. Станут возможными глобальный экологический контроль, погодный контроль благодаря системе взаимодействующих нанороботов, работающих синхронно, например, искусственный фагоцит (рис. 2).

Биотехнологии и компьютерная техника, вероятно, получат большее развитие благодаря нанотехнологиям. С развитием **наномедицинских роботов** станет возможным отдаление человеческой смерти на неопределенный срок.

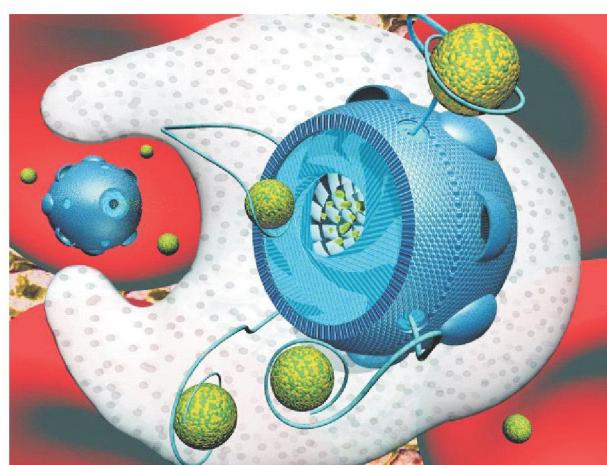


Рис. 2. Искусственный фагоцит может уничтожать чужеродные бактерии и вирусы

Также не будет проблем с перестройкой человеческого тела для качественного увеличения естественных способностей. Возможно также обеспечение организма энергией независимо от того, употреблялось что-либо в пищу или нет.

Различные нейроинтерфейсы и импланты, разработанные на сегодняшнее время будут значительно улучшены и их биологическая совместимость с нервными тканями человека станет еще более полной. Тогда настанет время «настоящей» виртуальной реальности и полноценного взаимодействия с компьютерами через нервную систему человека.

Благодаря этому компьютерная техника трансформируется в единую глобальную информационную сеть огромной производительности, причем каждый человек будет иметь возможность быть терминалом – через непосредственный доступ к головному мозгу и органам чувств.

Роберт Фрейтас вместе с коллегами ведет работу об исследованиях биосовместимости алмазных поверхностей и частиц с живыми клетками с целью использования их при создании нанороботов, искусственных органов и ортопедических протезов с алмазным покрытием. В Virginia Commonwealth University есть технологии выращивания живых кровеносных сосудов на трубке из коллагена. Прочность и долговечность некоторых материалов (сапфир, алмаз) могут найти применение в стоматологии для протезирования зубов, искусственных челюстей и т.п.

Наноматериалы – это материалы, структурированные на уровне молекулярных размеров или близком к ним. Структура может быть более

или менее регулярной или случайной. Поверхности со случайной наноструктурой могут быть получены обработкой пучками частиц, плазменным травлением и некоторыми другими методами. Самосборка широко распространена в живой природе. Структура всех тканей определяется их самосборкой из клеток; структура клеточных мембран и органоидов определяется самосборкой из отдельных молекул. Самосборка молекулярных компонент разрабатывается как способ построения периодических структур для изготовленияnanoэлектронных схем, и здесь были достигнуты заметные успехи. В медицине материалы с наноструктурированной поверхностью могут использоваться для замены тех или иных тканей. Клетки организма опознают такие материалы как «свои» и прикрепляются к их поверхности. В настоящее время достигнуты успехи в изготовлении наноматериала, имитирующего естественную костную ткань. Так, учёные из Северо-западного университета (США) Jeffrey D. Hartgerink, Samuel I. Stupp и другие использовали трёхмерную самосборку волокон около 8 нм диаметром, имитирующих естественные волокна коллагена, с последующей минерализацией и образованием нанокристаллов гидроксиапатита, ориентированных вдоль волокон. К полученному материалу хорошо прикреплялись собственные костные клетки, что позволяет использовать его как «клей» или «шпатлёвку» для костной ткани.

Представляет интерес и разработка материалов, которые, наоборот, не позволяют клеткам прикрепляться к поверхности. Одним из возможных применений таких материалов могло бы стать изготовление биореакторов для выращивания стволовых клеток. Дело в том, что, прикрепившись к поверхности, стволовая клетка стремится дифференцироваться, образуя те или иные специализированные клетки. Использование материалов с наноразмерной структурой поверхности для управления процессами пролиферации и дифференциации стволовых клеток представляет собой огромное поле для исследований. Мембранны с нанопорами могут быть использованы в микрокапсулах для доставки лекарственных средств и для других целей. Так, они могут применяться для фильтрации жидкостей организма от вредных веществ и вирусов.

Мембранны могут защищать нанодатчики и другие вживляемые устройства от альбумина и

подобных обволакивающих веществ. Американская компания C-Sixty Inc. проводит доклинические испытания средств на основе фуллереновых наносфер C60 с упорядоченно расположенным на их поверхности химическими группами. Эти группы могут быть подобраны таким образом, чтобы связываться с заранее выбранными биологическими мишениями. Спектр возможных применений чрезвычайно широк. Он включает борьбу с вирусными заболеваниями такими, как грипп и ВИЧ, онкологическими и нейродегенеративными заболеваниями, остеопорозом, заболеваниями сосудов. Например, наносфера может содержать внутри атом радиоактивного элемента, а на поверхности – группы, позволяющие ей прикрепиться к раковой клетке. Подобные разработки проводятся и в России. В Институте экспериментальной медицины (Санкт-Петербург) использовали комплекс фуллерена с поливинилпирролидоном (ПВП). Это соединение хорошо растворимо в воде, а полости в его структуре близки по размерам молекулам C60. Полости легко заполняются молекулами фуллерена, и в результате образуется водорастворимый комплекс с высокой антивирусной активностью. Поскольку сам ПВП не обладает антивирусным действием, вся активность приписывается содержащимся в комплексе молекулам C60 (фуллерен). В пересчете на фуллерен его эффективная доза составляет примерно 5 мкг/мл, что значительно ниже соответствующего показателя для ремантадина (25 мкг/мл), традиционно используемого в борьбе с вирусом гриппа. В отличие от ремантадина, который наиболее эффективен в ранний период заражения, комплекс C60/ПВП обладает устойчивым действием в течение всего цикла размножения вируса. Другая отличительная особенность сконструированного препарата - его эффективность против вируса гриппа А- и В-типа, в то время как ремантадин действует только на первый тип. Наносфера могут использоваться и в диагностике, например, как рентгеноконтрастное вещество, прикрепляющееся к поверхности определённых клеток и показывающее их расположение в организме. Особый интерес вызывают дендримеры. Они представляют собой новый тип полимеров, имеющих не привычное линейное, а ветвящееся строение. Собственно говоря, первое соединение с такой структурой было получено ещё в 50-е годы, а основные методы их

синтеза разработаны, в основном, в 80-е годы. Термин «дендримеры» появился раньше, чем «нанотехнология», и первое время они между собой не ассоциировались. Однако в последнее время дендримеры всё чаще упоминаются именно в контексте их нанотехнологических (и наномедицинских) применений. Для доставки лекарственных средств в нужное место организма могут быть использованы миниатюрные (~1 мк) капсулы с нанопорами. Уже испытываются подобные микрокапсулы для доставки и физиологически регулируемого выделения инсулина при диабете 1-го типа. Использование пор с размером порядка 6 нм позволяет защитить содержимое капсулы от воздействия иммунной системы организма. Это даёт возможность помещать в капсулы инсулин-продуцирующие клетки животного, которые иначе были бы отторгнуты организмом. Микроскопические капсулы сравнительно простой конструкции могут взять на себя также дублирование и расширение естественных возможностей организма. Примером такой концепции может послужить предложенный Р. Фрейтасом (Freitas R.A. Basic Capabilities. Landes Bioscience // Nanomedicine. 1999. V. 1. P. 204-220) респироцит – искусственный носитель кислорода и двуокиси углерода, значительно превосходящий по своим возможностям как эритроциты крови, так и существующие кровезаменители (например, на основе эмульсий фторуглеродов). Использование микро- и нанотехнологий позволяет многократно повысить возможности по обнаружению и анализу сверхмалых количеств различных веществ. Одним из вариантов такого рода устройства является «лаборатория на чипе» (lab on a chip). Это пластинка, на поверхности которой упорядоченно размещены рецепторы к нужным веществам, например, антитела. Прикрепление молекулы вещества к рецептору выявляется электрическим путём или по флюoresценции. На одной пластинке могут быть размещены датчики для многих тысяч веществ. Такое устройство, способное обнаруживать буквально отдельные молекулы, может быть использовано при определении последовательности оснований ДНК или аминокислот (для целей идентификации, выявления генетических или онкологических), обнаружения возбудителей инфекционных заболеваний, токсических веществ. Устройство размером в несколько миллиметров может быть помещено

на поверхности кожи (для анализа веществ, выделяемых с потом) или внутри организма (в полость рта, желудочно-кишечный тракт, под кожу или в мышцу). При этом оно сможет сообщать о состоянии внутренней среды организма, сигнализировать о любых подозрительных изменениях. В Институте молекулярной биологии им. Энгельгардта Российской академии наук разработана система, предназначенная для экспресс-выявления штамма возбудителя; на одном чипе размещается около сотни флуоресцентных датчиков. Интересную идею разрабатывают сразу несколько групп исследователей. Суть её состоит в том, чтобы «пропустить» молекулу ДНК (или РНК) через нанопору в мембране. Размер поры должен быть таким, чтобы ДНК проходила в «распрямлённом» виде, одно основание за другим. Измерение электрического градиента или квантового туннельного тока через пору позволило бы определить, какое основание проходит через неё сейчас. Основанный на таком принципе прибор позволил бы получить полную последовательность ДНК за один проход. Наноманипуляторами можно назвать устройства, предназначенные для манипуляций сnanoобъектами – наночастицами, молекулами и отдельными атомами. Примером могут служить сканирующие зондовые микроскопы, которые позволяют перемещать любые объекты вплоть до атомов. В настоящее время созданы прототипы нескольких вариантов «нанопинцета». Манипулятор для nanoобъектов может и отличаться своим устройством от макроинструментов. Так, была продемонстрирована возможность перемещать nanoобъекты с помощью луча лазера. В недавней работе учёных Корнельского и Массачусетского университетов им удалось «размотать» молекулу ДНК с нуклеосомы. При этом они тянули её за конец с помощью такого «лазерного пинцета». В настоящее время всё большее распространение получают миниатюрные устройства, которые могут быть помещены внутрь организма для диагностических, а возможно, и лечебных целей.

Одним из наиболее интересных достижений учёных в области наномедицины оказалась технология восстановления поврежденной нервной ткани с помощью уже упомянутых выше углеродных нанотрубок. Как показали эксперименты, после имплантации в поврежденные участки мозга специальных матриц из нанотрубок

в растворе стволовых клеток уже через восемь недель ученые обнаружили восстановление нервной ткани.

Однако при использовании нанотрубок или стволовых клеток порознь аналогичного результата не было. Наноструктуры также могут помочь в восстановительной терапии после острых сердечных заболеваний. Так, наночастицы, введенные в кровеносные сосуды мышей, помогли восстановить сердечно-сосудистую деятельность после инфаркта миокарда. Принцип метода состоит в том, что самособирающиеся полимерные наночастицы помогают запустить естественные механизмы восстановления сосудов.

Отдельная тема наномедицины – новые возможности доставки лекарственных средств в ранее труднодоступные и недоступные места человеческого организма. Среди новейших разработок – доставка тончайших аэрозолей в легкие на основе магнетонаночастиц и специально-го магнитного поля. В перспективе доставка лекарственных препаратов в очаги заболевания, а также прямо в болезнетворные бактерии и вирусы. На днях компания Nanotherapeutics Inc. заявила о том, что она заключила соглашение CRADA (Cooperative Research and Development Agreement) с институтом National Cancer Institute (NCI) для разработки при помощи нанотехнологий вакцины против ВИЧ.

Большую перспективу имеет создание нанокапсул для доставки лекарств в больные органы. Известно, что почти все методы лечения основаны на инъекционном или пероральном (через рот) способах введения лекарств. При этом все клетки организма подвергаются действию данного лекарства и испытывают его токсическое воздействие, и лишь небольшая доза примененного лекарства оказывает свой терапевтический эффект в больном органе. Таким образом, организм получает в десятки и сотни раз больше лекарства, чем необходимо для лечения конкретного больного органа. Применение нанокапсул позволяет адресно и точно доставить лекарство именно в больной орган, при этом лекарство не оказывает токсического воздействия на здоровые органы. Создание наносистем для доставки лекарств и механизма их действия исследовано М. Чаванпати с соавторами [10].

Сотрудниками University of Limerick были проведены работы по использованию наночастиц

эмulsionii и мицелл для доставки лекарств в организме. Молекулы лекарства могут быть помещены внутрь или на поверхность мицелл, образованных молекулами ПАВ, и таким образом доставляются в нужное место организма. Вещество, из которого состоит мицелла, контролирует скорость доставки и высвобождение лекарства в месте назначения. В Ohio State University инженерами ведется работа по созданию имплантируемого «nanoнасоса» с дозированием лекарства электроосмосом. В отличие от уже существующих, этот прибор может быть запрограммирован на подачу лекарства в любое нужное время.

Группа ученых The Center for Biological and Environmental Nanotechnology (CBEN) Rice University проводит эксперименты с композитами из термочувствительных полимеров и оптически активных наночастиц, которые были разработаны с целью применения их для доставки лекарств и усовершенствования методов оптической диагностики.

Очень интересную работу по доставки лекарств в мозг выполнил Козиара и др. Известно, что мозг почти не доступен для многих лекарств ввиду наличия гематоэнцефалического барьера, поэтому доставка лекарств в мозг требует особых усовершенствований с использованием нанотехнологий [11].

В развитие медицинской нанотехнологии очень большой вклад внесла международная конференция, которая прошла в городе Сан-Франциско (США) в июле 2007 года. На ней были озвучены следующие важные достижения в области медицинской нанотехнологии. На основе металлов с переменной валентностью были созданы высокочувствительные нанобиосенсоры [12]. Для эффективного разделения биомакромолекул по размерам и зарядам были созданы принципиально новые ультратонкие нанофильтры [13]. Были созданы доставки лекарств на основе наносфер для лечения кожных заболеваний [14], а также были созданы наноносители с магнитным содержимым для лечения грибковых заболеваний ногтей [15]. Впервые были разработаны наносистемы доставки лекарств со встроенными в них лекарствами для адресной доставки [16].

Интересный комплексный подход путем создания наносистем для лечения сердечно-сосудистых заболеваний предложен Конгом с

соавторами [17]. Наносистемы для доставки инсулина при лечении сахарного диабета разработаны Минг-Гуангом Ли и И. Тункером Дегимом с соавторами [18]. Очень интересный аспект и большие перспективы сулит создание наночастиц с магнитными свойствами. С одной стороны, они могут применяться для резкого повышения качества изображения различных органов и сосудов при магнитной томографии, с другой стороны, очень важным является локальный прогрев злокачественных опухолей при введении в них магнитных наночастиц. При воздействии высокочастотного электрического поля происходит повышение температуры клеток опухоли за счет нагрева магнитных частиц, и они погибают, тогда как здоровые клетки выдерживают кратковременное повышение температуры. О перспективном применении магнитных наночастиц в медицине говорится в обзоре Алксиоу и др. [19].

Сотрудничество с NCI, а также использование особой системы доставки лекарств на основе наночастиц, которая позволяет вводить в организм такие макромолекулы как пептиды, приведёт к созданию лекарства, усиливающего иммунную систему. Это не первый подобный проект Nanotherapeutics Inc. В 2005 году Nanotherapeutics Inc. уже получала финансирование от института National Institute on Drug Abuse (NIDA) на разработку препарата на основе наночастиц для лечения наркотической зависимости.

Новый класс созданных специальным образом наночастиц, которые находят, показывают и уничтожают опухоль может быть мощным оружием против рака. Данные наночастицы, полученные группой исследователя Джейма Бейкера в лаборатории Университета Мичигана, представляют собой наночастицы золота, на поверхности которых находятся разветвленные полимеры – дендримеры. Дендримеры могут нести различные молекулы – находящие раковые опухоли, флуоресцирующие, и, соответственно показывающие их, а также лекарства, способные убивать клетки. Также раковую опухоль можно уничтожить, нагрев частицу золота при помощи лазера или инфракрасного излучения.

В работе, опубликованной в журнале «Small», исследователи продемонстрировали нахождение и визуализацию раковых клеток в лабораторных условиях при помощи частиц золота, покрытых

дендримерами. К каждому отростку дендримера были присоединены четыре или пять молекул фолиевой кислоты и флуоресцирующих молекул.

Раковые клетки, имеющие значительно больше рецепторов на фолиевую кислоту, чем здоровые клетки, сорбировали наночастицы, покрытые дендримерами. При помощи микроскопии исследователи наблюдали частицы, накопленные в клетках, а конкретно, в лизосомах.

Эти же дендримеры планируется использовать для создания новых обезболивающих препаратов, которые можно использовать в боевых условиях. Известно, что традиционное обезболивание при помощи морфия требует квалифицированного персонала и чревато разными осложнениями. В состав нового препарата войдут наночастицы, которые способны переносить молекулы морфия и его антидота – препарата налоксон и контролировать их поступление в организм. Сила лекарственного воздействия будет регулироваться самими наночастицами.

Эти конструкции размером в микрона смогут проникать в организм и производить необходимые операции.

Группа исследователей во главе с учеными из института Карнеги обнаружила ключевой биохимический механизм, подавляющий иммунный ответ, тем самым позволяя раковым клеткам бесконтрольно размножаться. О перспективных разработках наносистем для лечения онкологических заболеваний говорится в работах А. Лакоэилле и Дж. Янг Кима [20, 21].

Этот же механизм может быть ответственен за аутоиммунные болезни, такие как рассеянный склероз и системная волчанка.

В своем исследовании ученыые использовали наносенсоры флуоресцентного резонансного переноса энергии (fluorescence resonance energy transfer (FRET)). Обычно такие наносенсоры состоят из чувствительного лиганда, аллостерически парного флюоресцирующему протеину, подходящему для флуоресцентного резонансного переноса энергии. FRET требует донора и акцептора флюорофора с перекрывающимися спектрами излучения и поглощения, соответственно. Этот сенсор был чувствителен к триптофану.

Триптофан – важнейшая аминокислота. Люди получают ее из пищевых продуктов: зерновых, бобов, фруктов и мяса. Иммунный ответ Т-клеток также зависит от триптофана.

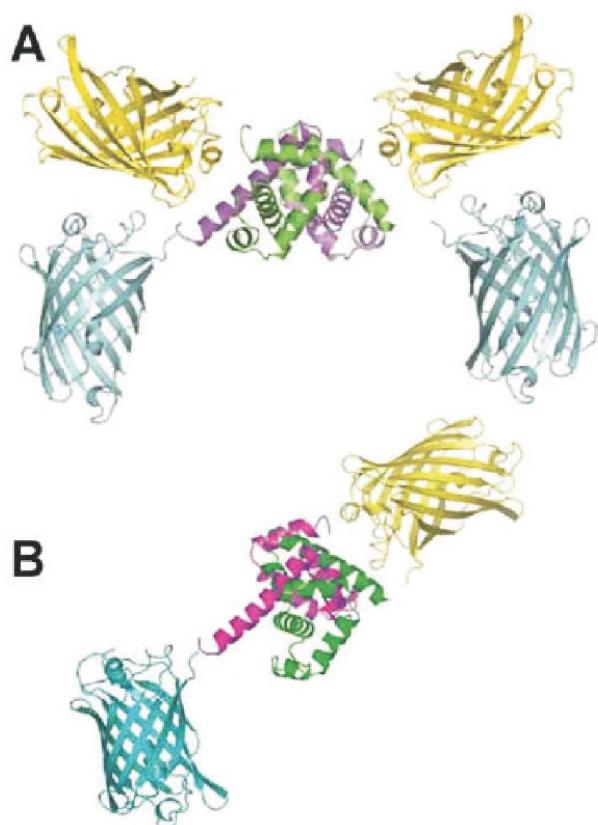


Рис. 3. Структурные модели FLIPW-сенсоров триптофана

Если Т-клетки не получают достаточно триптофана, они погибают, и иммунного ответа не происходит.

С помощью наносенсоров ученым удалось проследить преобразования, которым подвергается триптофан в раковых клетках. С помощью специального энзима раковая клетка преобразует триптофан в молекулу, называемую кинуренином. В результате концентрация триптофана в местных тканях резко падает и Т-клетки остаются без триптофана. Ключевое открытие состояло в том, что транспортный белок, присутствующий в определенных типах раковых клеток, обменивает триптофан извне клетки на клеточный кинуренин, приводя к избытку кинуренина, токсичного для Т-клеток. В результате, Т-клетки подвергаются двойной атаке: недостатку триптофана и наличию токсичного для них кинуренина.

В ближайшем будущем, как предполагают ученые, наносенсоры позволят разработать новые лекарства, ослабляющие способности раковых клеток по поглощению триптофана.

В настоящее время значительно увеличилось число микробных инфекций, в том числе хирургических и послеоперационных во всех странах мира, независимо от их экономического развития. Появились микроорганизмы, устойчивые к большинству антибиотиков и антисептиков. В связи с развитием явления «антибиотико-резистентность» микробов вновь наблюдается усиление интереса к препаратам серебра.

Наиболее эффективными являются препараты ультрадисперсного серебра, проявляющие более высокий антимикробный эффект. Весьма перспективны для разработки препараты, содержащие наноразмерные частицы серебра, среди них более предпочтительными являются те, в которых для стабилизации ультрадисперсного серебра используются природные вещества.

Учеными Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Центра реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН и Иркутского научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока получен ряд водорастворимых металлоконтактных нанобиокомпозитов, включающих в свой состав наночастицы серебра [22-24], стабилизированные природными полисахаридами: арабиногалактаном, его функционализированными производными и гепарином. Были разработаны и оптимизированы параметры синтеза неоргано-органических нанокомпозитов серебра, сохраняющих физико-химические свойства биогенной матрицы. Наноразмерная природа частиц металла в образовавшихся гибридных нанокомпозитах подтверждена данными рентгеновских дифрактограмм, на которых четко дифференцируются рефлексы металлической составляющей и аморфное состояние галактополисахаридов. Методом трансмиссионной электронной микроскопии для исследуемых нанобиокомпозитов определена форма и размеры металлоконтактного ядра. Полученные наночастицы представлены в виде однородных образований со средними размерами 4–30 нм, форма которых имеет регулярный характер и близка к овальной. В подобных системах полимер действует как защитная оболочка.

Синтезированные серебросодержащие нанокомпозиты обладают высокой антимикробной активностью в отношении грамотрицательных энтеробактерий и грамположительных кокков и грибов.

Наноструктурированные биокомпозиты серебра могут найти широкое применение в медицине и ветеринарии в качестве высокоэффективных универсальных антимикробных средств. В этом плане новые препараты на основе наночастиц серебра, помещенных в биополимерную матрицу арабиногалактана, будут иметь целый ряд принципиальных преимуществ перед существующими антисептиками, антибиотиками и противовирусными препаратами. Это универсальный антимикробный препарат широчайшего спектра действия, обладающий выраженной активностью сразу как против всех грамположительных, так и грамнегативных микроорганизмов. При одинаковой антимикробной эффективности токсичность серебросодержащего нанобиокомпозита в десятки – сотни раз ниже любого из используемых антисептиков, антибиотиков и противовирусных препаратов, что является огромнейшим преимуществом препарата нанобиокомпозита серебра. О создании нанокомпозитов на основе биологического сырья говорится в работе А. Дюфренса [25].

Другой композиционный материал, в состав которого входит модифицированный полиамин, разработан сотрудниками Harvard University and Medical School. Поверхность материала отталкивает протеины, и поэтому он может применяться для покрытия медицинских имплантантов, а также контактных линз, упаковки для еды, водопроводных труб и других поверхностей, которым необходима защита от бактерий.

Учеными University of Michigan (Центр бионанотехнологии) уже получены и успешно испытаны на животных эмульсии, содержащие нанокапли, которые обладают антивирусной и антибактериальной активностью. Эмульсии способны обеззараживать поверхности (в том числе кожу), уничтожая не только сами микроорганизмы, но и споры, при этом оставаясь безвредными для животных клеток. Потенциально эти эмульсии могут иметь применение не только непосредственно в больницах, но и в пищевой промышленности для очистки воды и даже для защиты от бактериологического оружия.

В настоящее время резко усилился интерес исследователей к созданию нанорегуляторов. Так, было установлено, что наночастицы золота резко усиливают синтез биологическиактивных соединений и ферментов клетками бактерий [26].

В последнее время стало развиваться новое направление в медицине – нанотопография и нанобиомаркеры для осуществления специфического клеточного ответа, что имеет значение для культур стволовых клеток [27, 28].

Интересный опыт создания китайскими учеными нанофильтров на основе переработки шелухи риса [29]. О способе регулирования пор в нанофильтрах говорится в работе А. Мартин с соавторами [30].

О том, что нанотехнология вносит революционизирующий вклад в развитие индустрии можно показать на примере Российской Федерации. Так, на Уральском электрохимическом комбинате производятся нанофильтры с размерами пор около 10 нм для очистки газов. Эти фильтры не уступают по своим характеристикам лучшим зарубежным аналогам при значительно более низкой цене. На этом же предприятии производятся катализаторы из наночастиц палладия и платины для нейтрализации вредных примесей в газах, в том числе для очистки выхлопных газов автомобилей. Нанотехнологии позволили сделать катализаторы более эффективными при использовании меньших количеств ценных металлов. На Уральском заводе гражданской авиации используется передовая технология повышения стойкости лопаток газотурбинных двигателей путем нанесения нанопокрытий на основе нитрида титана. При этом снижается расход топлива и резко повышается ресурс двигателей. Предприятие «Высокодисперсные металлические порошки» выпускает нанопорошки, которые широко используются в качестве антикоррозийных покрытий. Эти покрытия являются пожаробезопасными и выдерживают как высокие, так и низкие температуры и по своей долговечности в 2-4 раза превышают все существующие покрытия. Данные продукты уже нашли свое применение при покрытии мостов через реки Обь, Иртыш, Кама, Волга. На Кировоградском заводе твердых сплавов применяется технология получения нанопорошков тугоплавких металлов, карбидов вольфрама, титана, ванадия, tantalа, которые затем используются при производстве инструмента и деталей. Полученная продукция обладает улучшенными механическими свойствами – твердостью, прочностью, износостойкостью.

Учитывая то, что нанотехнологии оказывают революционизирующее воздействие на развитие

технологий в медицине, сельском хозяйстве и индустрии, Президент Н. А. Назарбаев объявил нанотехнологию важнейшим приоритетом нашей республики. Для ускоренного развития нанонауки и нанотехнологии в Казахстане принята специальная Национальная программа по их развитию. Казахстанские ученые достигли существенных успехов в различных отраслях нанотехнологии. Так как составитель данного доклада является биологом, то естественно, что в этом докладе будут освещены только области нанобиологии и наномедицины. Казахстанские ученые вносят достойный вклад в развитие нанотехнологий. Так, например, под руководством лидера казахстанской нанотехнологии – академика, профессора З. А. Мансурова в Институте проблем горения при КазНУ им. аль-Фараби были созданы уникальные, не имеющие аналоговnanoструктурированные сорбенты для горнometаллургической промышленности. Эти сорбенты эффективно сорбируют золото, платину и другие редкие металлы из растворов, в которых содержание их крайне мало. Таким образом, эти нанотехнологии позволяют резко повысить эффективность извлечения ценнейших металлов. Под руководством З.А. Мансурова были созданы принципиально новые углеродные наносорбенты для биотехнологии. Созданы сорбенты, которые при более высокой эффективности разделения в десятки раз прочнее и долговечнее всех существующих сорбентов. В этом же институте благодаря наноуглеродным компонентам будут созданы новые батарейки с небывалой емкостью и временем работы, а в них имеется колossalная нужда всех, кто имеет ноутбуки и современные сотовые телефоны. К этой разработке проявили интерес ученые Токийского технологического университета. Администрация этого университета специально пригласила З.А. Мансурова для ознакомления студентов и сотрудников университета с достижениями казахстанских нанотехнологов.

В лаборатории структуры и регуляции ферментов Института молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина под руководством академика НАН РК М.К. Гильманова, также ведутся успешные исследования в области нанотехнологии [31]. Так, впервые созданы уникальные нанокапсулы для доставки лекарств в больные органы. Известно, что почти все методы

лечения основаны либо на инъекционном способе введения лекарств, либо через пищеварительный тракт. При этом все клетки организма подвергаются токсическому действию данного лекарства, в то время как данное лекарство необходимо для лечения больного органа. Таким образом, на лечение больного органа тратится в сотни раз большее количество, чем это нужно, и при этом большинство клеток организма испытывает токсическое действие данного лекарства. Применение нанокапсул позволяет адресно и точно доставить лекарство именно в больной орган, при этом лекарство не попадает в другие органы. Испытания показали, что нагруженные лекарствами нанокапсулы при намазывании ими в виде мази на проекцию больного органа оказывали высокий терапевтический эффект. В этой лаборатории разработан уникальный наносенсор для цели экологического мониторинга природных водоемов. Известно, что незагрязненная вода рек, озер и прудов не содержит ионов аммония и только при антропогенном загрязнении фекалиями и отходами животноводческих ферм в воде появляются ионы аммония. Есть крайняя необходимость в разработке высокочувствительного метода определения концентрации аммония, так как все существующие методы малочувствительны. Разработан высокочувствительный наносенсор для экологического мониторинга природных водоемов. В этом же институте под руководством академика НАН РК Н. А. Айтхожиной ведутся работы по созданию наночипов для изучения процессов передачи генетической информации. В Институте кардиологии и внутренних болезней под руководством профессора Ж. А. Аблайулы и д.м.н. А. Т. Маншариповой испытываются уникальные нанокапсулы, нагруженные лекарствами для лечения кардиососудистых и эндокринных заболеваний [32]. Испытания проводились следующим образом: нанокапсулы, нагруженные определенными лекарствами, наносились в виде тонкого слоя мази на область больного органа. При этом достигался высокий терапевтический эффект в течение трех-пяти минут, так как нанокапсулы легко проходят через кожу и мышцы. Следует также указать, что нанокапсулы обладают пролонгированным действием.

Испытания нанокапсул также проводились в Алматинском центре ревматологии при Казахском государственном медицинском университете

имени С. Д. Асфендиярова под руководством профессора А.Ш. Сейсенбаева. Показано, что мазь на основе нанокапсул, нагруженными негормональными противовоспалительными средствами, эффективно излечивала такие болезни как артриты и ревматологические боли.

В Казахском институте глазных болезней под руководством кандидата медицинских наук З. А. Джуматаевой проведены успешные испытания нанокапсул для лечения глаукомы и патологии сетчатки глаза.

Созрела необходимость ускоренного развития нанонауки и нанотехнологии в нашей республике. При этом особо следует отметить, что исследования и разработки в области нанотехнологии проводятся только лишь на основе последних достижений науки и техники, поэтому они требуют использования самых современных приборов и оборудования. Требуются специальные большие госсубсидии на покупку оборудования. Кроме того, имеется необходимость ускоренной подготовки специалистов высшей квалификации в области нанотехнологии. В связи с тем, что эта специальность является совершенно новой, ученым, достигшим особо крупных успехов в области нанотехнологий, необходимо разрешить присваивать ученые степени и звания по этой специальности. Кроме того, при ведущих центрах по нанотехнологии предусмотреть специальное финансирование по подготовки кадров через магистратуру и PhD – докторантuru. Прогрессу нанонауки и нанотехнологии также будет способствовать издание литературы по нанонауке и нанотехнологиям.

Список использованных источников

1. *Yuhuang Wang, Daniel Maspoch, Shengli Zou, George C. Schatz, Richard E. Smalley, and Chad A. Mirkin* // Controlling the shape, orientation, and linkage of carbon nanotube features with nano affinity templates // *Chemistry*, 103, p. 2026-2031, 2006.
2. *Ji-Hoon Lee, Min-Gyu Kim, Bongyoung Yoo, Nosang V. Myung, Jongsun Maeng, Takhee Lee, Alice C. Dohnalkova, James K. Fredrickson, Michael J. Sadowsky, and Hor-Gil Hur* // Biogenic formation of photoactive arsenic-sulfide nanotubes by *Shewanella* sp. strain HN-41 // *Environmental sciences-biological sciences*, 104: 20410-20415, 2007.
3. *Yuhuang Wang, Daniel Maspoch, Shengli Zou, George C. Schatz, Richard E. Smalley, and Chad A. Mirkin* // Controlling the shape, orientation, and linkage of carbon nanotube features with nano affinity templates / *Chemistry*, 103: 2026-2031, 2006.
4. *C.Y. Wang, Y. Y. Zhang, C. M. Wang, and V. B. C. Tan* Buckling of Carbon Nanotubes: A Literature Survey J. *Nanosci. Nanotechnol.* 7, 4221-4247 (2007).
5. *Fabio Biscarini, Massimiliano Cavallini, Rajendra Kshirsagar, Giovanni Bottari, David A. Leigh, Salvador Leon, and Francesco Zerbetto* // Self-organization of nano-lines and dots triggered by a local mechanical stimulus / *Chemistry*, 103: p. 17650-17654, 2006.
6. *Brian P. Helmke and Adrienne R. Minerick* // Designing a nano-interface in a microfluidic chip to probe living cells: Challenges and perspectives / *PNAS, Perspectives*, 103: p. 6419-6424, 2006.
7. *Rutledge G. Ellis-Behnke, Yu-Xiang Liang, Si-Wei You, David K. C. Tay, Shuguang Zhang, Kwok-Fai So, and Gerald E. Schneider* // Nano neuro knitting: Peptide nanofiber scaffold for brain repair and axon regeneration with functional return of vision / *Medical Sciences*, 103, p. 5054-5059, 2006.
8. *Feynman R.P.* There's Plenty of Room at the Bottom // *Engineering and Science* / California Institute of Technology. California, 1960. Pt. 2. P. 22-36.
9. *Roohi Gupta, Megha Sharma, and Aditya Mittal* // Effects of Membrane Tension on Nanopropeller Driven Bacterial Motion // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 6, p. 3854-3862, 2006.
10. *Mahesh D. Chavanpatil, Ayman Khadair, and Jayanth Panyam*// Nanoparticles for Cellular Drug Delivery: Mechanisms and Factors InfluencingDelivery // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 6, p. 2651-2663, 2006.
11. *J. M. Koziara, P. R. Lockman, D. D. Allen, and R. J. Mumper* // The Blood- Brain Barrier and Brain Drug Delivery // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 6, p. 2712-2735, 2006.
12. *J.A. Rojas-Chapana, Klaus LueckeI, and M. GiersigI* // Biosensing using arrays of periodic metallic nanoparticles // Research Center CAESAR, Division Nanoparticle Technology, 2005.
13. *Philippe M.* // Charge- and size-based separation of macromolecules using novel ultrathin silicon membranes/ Fauchet Department of Electrical and Computer Engineering and Department of Biomedical Engineering, University of Rochester, 2006.
14. *Dr. Sam Shefer* // Multicomponent delivery systems: nanospheres within microspheres, for dermatological and beauty applications / Salvona Technologies Inc, 2006.
15. *Yuri Glukhoy, Lloyd Tran, Gary Friedman* // Magnetic nanoparticles for a magnetically targeted treatment of nail fungus // California Institute of Nanotechnology Electrical and Computer Engineering, 2006.
16. *A. Graffl, S. Kaba, S.K. RamanI, U. AebiI, D. Lanar, and P. Burkhard* // Peptide Nanoparticles for Bio-Medical Applications: Novel Drug Targeting-Delivery and Vaccination Strategies/ Muller Institute for Structural Biology, Biozentrum, University of Basel, Switzerland. Walter Reed Army Institute of Research, Silver Spring, MD, USA The Institute of Materials Science, University of Connecticut, 2006.
17. *L. X. Kong, Z. Peng, and D. Sugumar* // Management of Cardiovascular Diseases with Micro Systems and Nanotechnology // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 6, p. 2754-2761, 2006.
18. *Ming-Guang Li, Wan-Liang Lu, Jian-Cheng Wang, Xuan Zhang, Hua Zhang, Xue-Qing Wang, Cui-Shuan Wu, and Qiang Zhang* // Preparation and Characterization of Insulin Nanoparticles Employing Chitosan and Poly(methylmethacrylate/methylmethacrylic acid) Copolymer // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 6, p. 2874-2886, 2006.
19. *C. Alexiou, R. Jurgons, C. Seliger, and H. Iro* // Medical Applications of Magnetic Nanoparticles // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 6, p. 2762-2768, 2006.

20. Franck Lacoeuille, Emmanuel Garcion, Jean-Pierre Benoit, and Alf Lamprecht // Lipid Nanocapsules for Intracellular Drug Delivery of Anticancer Drugs // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 7, p. 4612-4617, 2007.
21. Ju Young Kim, Soo-Jin Choi, Jae-Min Oh, Taeun Park, and Jin-Ho Choy // Anticancer Drug-Inorganic Nanohybrid and Its Cellular Interaction // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 7, p. 3700-3705, 2007.
22. Трофимов Б.А., Сухов Б.Г., Александрова Г.П., Медведева С.А., Грищенко Л.А., Малькина А.Г., Феоктистова Л.П., Сапожников А.Н., Дубровина В.И., Мартынович Е.Ф., Тирский В.В., Семенов А.Л. // Созданные нанокомпозиты содержать арабиногалактан // ДАН. Т. 293. № 5. С. 634-635, 2005.
23. Грищенко Л.А., Медведева С.А., Александрова Г.П., Феоктистова Л.П., Сапожников А.Н., Сухов Б.Г., Трофимов Б.А. // Окислительно-восстановительные реакции арабиногалактана с ионами серебра и формирование композитов // ЖОХ. Т. 76, вып. 7. С. 1159-1166, 2006.
24. Сухов Б.Г., Александрова Г.П., Грищенко Л.А., Феоктистова Л.П., Сапожников А.Н., Пройдакова О.А., Тьков А.В., Медведева С.А., Трофимов Б.А. // Нанобиокомпозиты благородных металлов на основе арабиногалактана: получение и строение // Журнал структурной химии. № 5. 2005.
25. Alain Dufresne // Comparing the Mechanical Properties of High Performances Polymer Nanocomposites from Biological Sources / *J. Nanosci. Nanotechnol.* 6, p. 322-330, 2006.
26. Atul Bharde, Aarohi Kulkarni, Mala Rao, Asmita Prabhune, and Murali Sastry // Bacterial Enzyme Mediated Biosynthesis of Gold Nanoparticles / *J. Nanosci. Nanotechnol.* 7, p. 4369-4377, 2007.
27. Rammohan Kripasaraman, Pranesh Aswath, Anhong Zhou, Liping Tang, and Kyat T. Nguyen // Nanotopography: Cellular Responses to Nanostructured Materials / *J. Nanosci. Nanotechnol.* 6, p. 1905-1919, 2006.
28. Chi-Cheng Fu, Hsu-Yang Lee, Kowa Chen, Tsong-Shin Lim, Hsiao-Yun Wu, Po-Keng Lin, Pei-Kuen Wei, Pei-Hsi Tsao, Huan-Cheng Chang, and Wunshain Fann / Characterization and application of single fluorescent nanodiamonds as cellular biomarkers / *Physics*, 104: p. 727-732, 2007.
29. Soo Young Lee and Chong Soo. Ha//Nano Filter from Sintered Rice Husk Silica Membrane // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 6. P. 3384-3387, 2006.
30. Angela Martin, Wei Wu, and Weilie L. Zhou // Manipulation of Pore Size of Hollow Silica for Nanomedicine Application / International Congress of Nanotechnology, October 31 – November 4, 2005, San Francisco.
31. Gilmanova S.M., Samenov N.A., Sabitov A.N., Gilmanov M.K., Nadirov B.T. / The new nanostimulator from wheat grains / International Congress of Nanotechnology-October 30-November 2, 2006 – San Francisco USA Abstract # ICNT06-SYS-405.
32. Mansharipova A.T., Gilmanov M. K., Ablaev Zh.A., Grinevich E.E., Samenov N., Nurgalieva G.K. // Roncoleukin in micellar form / International Congress of Nanotechnology, October 31 – November 4, 2005, San Francisco.