

**Московский Ордена Ленина, Ордена Октябрьской Революции и
Ордена Трудового Красного Знамени
Государственный Университет имени М.В.Ломоносова**

ФАКУЛЬТЕТ НАУК О МАТЕРИАЛАХ

МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

**ПРИМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
НАНОМАТЕРИАЛОВ.**

**Часть 2: молекулярная электроника, магнитные носители
информации, материалы для бионанотехнологий**

А.А. Елисеев

А.В. Лукашин

Москва 2007

Молекулярная электроника

Альтернативным способом решения проблемы миниатюризации в микроэлектронике является создание устройств, в которых логическим элементом является отдельная молекула (идея молекулярной электроники). В литературе приводятся ВАХ молекул, которые по виду похожи на ВАХ твердотельного полупроводникового диода, что позволяет надеяться на создание логических элементов на основе этих молекул.

Измерение ВАХ отдельной молекулы – очень сложная задача. Наиболее просто измерять электрические свойства самособирающихся монослоев (SAM) на атомно-гладких поверхностях, из которых можно оценить ВАХ отдельной молекулы, но стоит помнить, что в измерении используется большое количество молекул. Стоит отметить, что каждая из существующих методик имеет свои недостатки. Некоторые из них требуют использования очень сложного оборудования для создания контакта; для интерпретации информации, полученной с помощью многих методов, требуются ничем не обоснованные предположения, которые разумны, но не доказаны. Но существует один универсальный недостаток – вероятность того, что произойдет короткое замыкание даже при использовании простейшего контакта очень велика.

Исследование диэлектрических свойств структур Hg-SAM/SAM-Hg

Методика, предложенная Вайтсайдом с соавторами, не требует очень сложного оборудования для формирования контактов, что является ее несомненным преимуществом (см. рис. 1). Для измерения электрохимических свойств монослоев алкантиолов (число атомов углерода варьировалось от 11 до 34) использовался монослой, формирующийся на ртутной капле. Данные структуры хорошо изучены и показано, что на ртути образуются

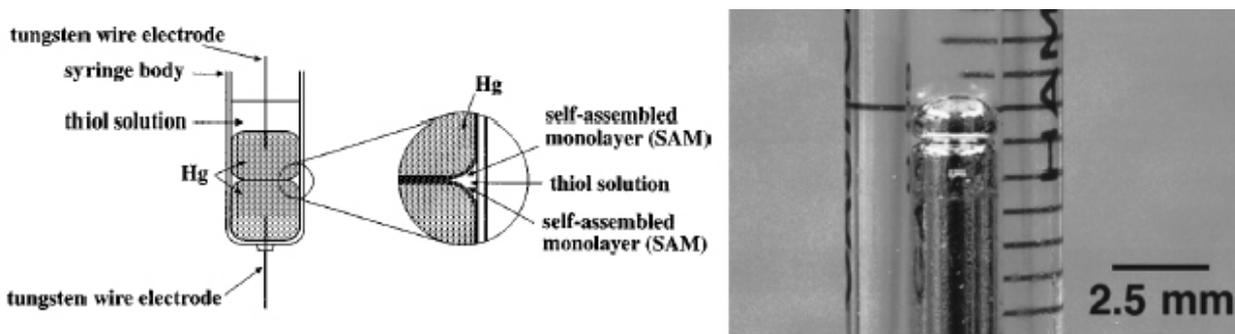


Рис. 1. Схематическое изображение установки для измерения диэлектрических свойств монослоев на ртути (Hg-SAM/SAM-Hg) (а), фотография установки (б).

бездефектные монослои на достаточно большой площади. При изучении влияния растворителя алкантиола на диэлектрическую проницаемость монослоев (эксперименты проводились в этаноле, гептане, октане или гексадекане) было обнаружено, что емкость

монослоя не зависит от типа растворителя, что свидетельствует об отсутствии растворителя между монослоями, сформированными на разных каплях. Две капли ртути, использованные в эксперименте, не сливаются из-за того, что на обеих поверхностях образуются монослои из сульфоалканов. Было обнаружено также, что проводимость монослоев не зависит от длины углеродной цепи алкантиола и составляет $6 \pm 2 \cdot 10^{-15} \text{ Ом}^{-1} \text{ см}^{-1}$, в то время как емкость монослоев изменялась от 3,8 нФ до 12,5 нФ для $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{33}-\text{SH}$ и $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{SH}$, соответственно.

Определение напряжения пробоя самособирающихся монослоев из ароматических и алифатических сульфонов

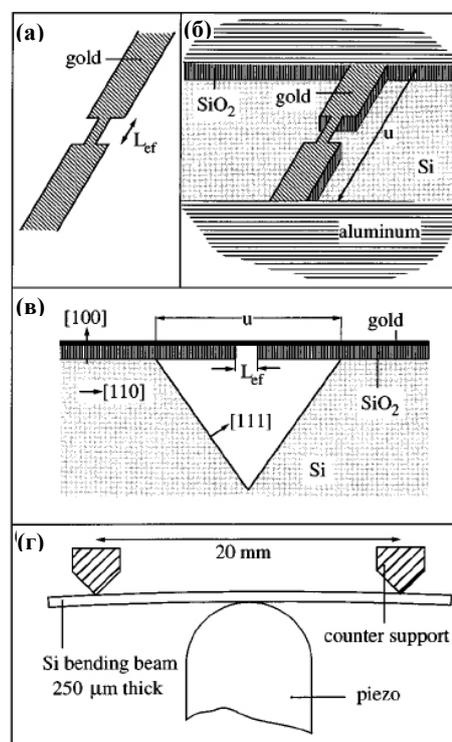
Схема установки для определения напряжения пробоя на контакте Hg-SAM/SAM-Ag является усовершенствованием установки, описанной выше (см. рис. 1). Преимуществами установки являются лучшая воспроизводимость результатов и возможность проведения нескольких экспериментов, меняя только капли ртути из шприца. Монослой сульфонов формировали на серебряном электроде, который напылялся на атомно-гладкую поверхность Si (111). Так как пластинка достаточно большая, то, изменяя местоположение шприца, можно измерять электрические свойства монослоев сульфонов, не изменяя серебряный электрод.

Измерения проводились в растворе вещества, образующего монослои на ртути и серебре. Наличие раствора способствовало получению более воспроизводимых результатов, чем в том случае, когда заранее сформированные монослои приводились в соприкосновение на воздухе. При исследовании влияния растворителя на напряжение пробоя монослоя было обнаружено, что растворитель не влияет до тех пор, пока он растворяет достаточное количество вещества, образующего монослой (концентрация 0,001 М достаточна для образования монослоя). Так, например, для монослоев гексадекантиола в этаноле и ацетонитриле получены практически одинаковые значения $3,0 \pm 1 \text{ В}$ и $3,2 \pm 0,5 \text{ В}$, соответственно. Для глицерина, в котором гексадекантиол практически не растворим, получено существенно более высокое значение ($5,5 \pm 1,3 \text{ В}$). В этом случае была обнаружена очень маленькая емкость монослоя ($< 0,1 \text{ нФ}$), что свидетельствует об образовании прослойки растворителя между электродами.

Использование слабой связи для измерения электрических свойств молекул

Слабая связь по методике Рида создавалась на монокристалле Si (100) с диоксидом кремния на поверхности. На такую подложку напыляли слой титана (10 \AA), а затем слой золота (800 \AA). Форма золотого контакта показана на рис. 2а. Затем на поверхность SiO_2 напылялся слой алюминия, как показано на рис. 2б. Следующим шагом было снятие оксида и

части кремния с помощью CF_4/O_2 плазмы. И последним действием было травление Si в пирокатехол-этилендиаминовой смеси. Таким образом, получалась структура, показанная на рис. 2в. После получения заготовки для слабой связи использовался пьезомотор для разрыва этой связи и получения двух контактов на расстоянии ~ 1 нм (как показано на рис. 2г). Следует отметить, что все электрические измерения проводились в ультравысоком вакууме. С помощью данного инструмента была измерена проводимость одной молекулы 1,4 дитиолбензола.



Использование шаблона из SiN для измерения электрических свойств отдельных молекул

Рис. 2. Схема получения слабой связи.

Рид с соавторами предложили устройство для измерения электрических свойств органических молекул, изображенное на рис. 3. На кремниевую пластинку (100) наносился слой Si_3N_4 , который затем удалялся на квадрате величиной 400×400 мкм (это делалось с помощью фотолитографии и плазменного отжига). Затем кремниевая пластинка была протравлена в растворе КОН, а на образовавшейся поверхности кремния термически выращивался слой диоксида кремния. В результате получалась структура, изображенная на рис. 3а, только без полукруглого отверстия в слое Si_3N_4 . После этого в слое Si_3N_4 , изображенном на рис. 3а, сверху с помощью электронной литографии и плазменного отжига формировалось полусферическое отверстие. Затем на верхнюю поверхность подложки был напылен золотой электрод, после чего образец немедленно помещался в раствор, содержащий сульфаты (при этом на поверхности золота образовывался монослой сульфатов). В заключение на нижнюю часть подложки напыляли электрод и проводили измерения. С помощью данного устройства Ридом были исследованы электрические свойства нескольких молекул, таких как 2'-амино-4-этилфенил-4'-этилфенил-5'-нитро-1-бензотиолат и 4-тиоацетилбифенил.

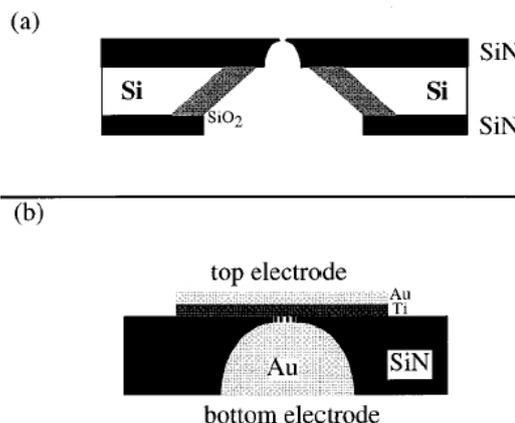


Рис. 3. Вид устройства, используемого для измерения электрических свойств молекул.

Таблица 1. Электрические свойства молекулярных проводников						
		← Молекулярные электронные устройства →				
	Единицы измерения	1,4-дигиолбензол	3-звенная полифениленовая цепь	РГД на основе полифенилена (5 колец)	Углеродная нанотрубка	Медная проволока
Приложенное напряжение	Вольт	1	1	1,4 (пик)	1	2×10^{-3} (10 см проволока)
Ток, измеренный в эксперименте	Ампер	2×10^{-8}	$3,2 \times 10^{-5}$	$1,4 \times 10^{-11}$	1×10^{-7}	~1
Ток, в расчете на одну молекулу	Ампер	2×10^{-8}	$3,2 \times 10^{-8}$	$1,4 \times 10^{-14}$	1×10^{-7}	-
	Электронов за секунду	$1,2 \times 10^{11}$	$2,0 \times 10^{11}$	$8,7 \times 10^4$	$6,2 \times 10^{11}$	-
Оценочная площадь поперечного сечения молекулы	нм ²	~0,05	~0,05	~0,05	~3,1 (радиус ≈ 1 нм)	~ $3,1 \times 10^{12}$ (радиус ≈ 1 мм)
Плотность тока	Электрон/(с·нм ²)	~ 2×10^{12}	~ 4×10^{12}	~ 2×10^6	~ 2×10^{11}	~ 2×10^6

Развитие методов измерения электрических свойств отдельных молекул обеспечило теоретическую базу для дальнейшего развития молекулярной электроники. В табл. 1 приведены результаты измерения электрических свойств молекул.

В настоящее время в качестве молекулярных проводников электрического тока наиболее распространены органические молекулы на основе полифенильных цепочек (рис. 4).

Экспериментально подтверждена возможность протекания электрического тока через такие цепочки, что объясняется наличием у бензола сопряженных молекулярных орбиталей π -типа, располагающихся перпендикулярно плоскости ароматического кольца. В случае плоской конформации полифенилена π -орбитали каждого атома, частично перекрываясь, образуют сопряженные π -орбитали на протяжении всей цепи (рис. 5). Таким образом незанятые или частично занятые π -орбитали образуют «каналы» вне плоскости молекулы, по которым происходит транспорт электронов при приложении к молекуле внешнего напряжения.

Следует отметить возможность получения цепочек из групп C_6H_4 различной длины, однако из-за стерических затруднений происходит поворот ароматических колец и их выход из одной плоскости, что негативно сказывается на проводимости молекулы в целом. Для предотвращения вращения ароматических колец в цепь полифенилена внедряют другие молекулярные группы с одинарными, двойными ($-HC=CH-$) и тройными ($-C\equiv C-$) связями. На практике (рис. 4) часто используют ацетиленовые сцепки в качестве промежуточных звеньев между кольцами C_6H_4 в так называемых нитях Тура. Такие $-C\equiv C-$ группы позволяют

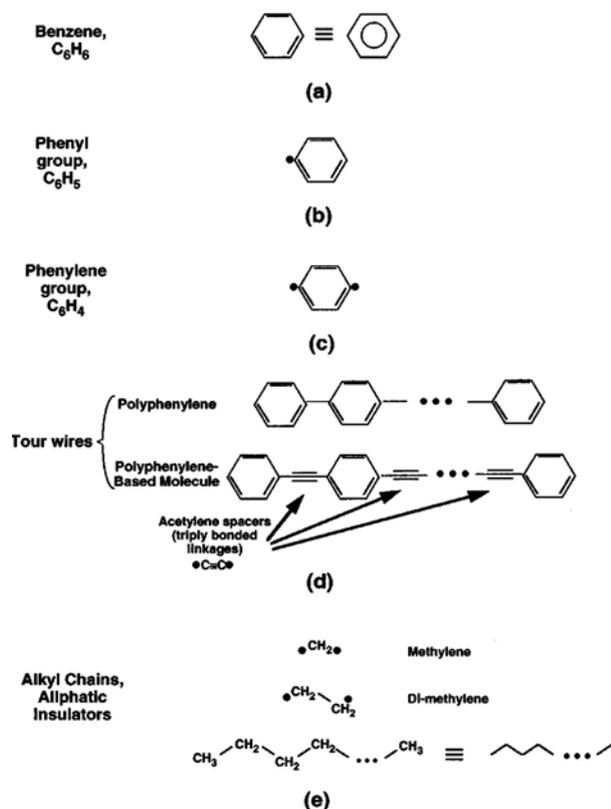


Рис. 4 Проводники на основе ароматических молекул и алифатические молекулярные изоляторы.

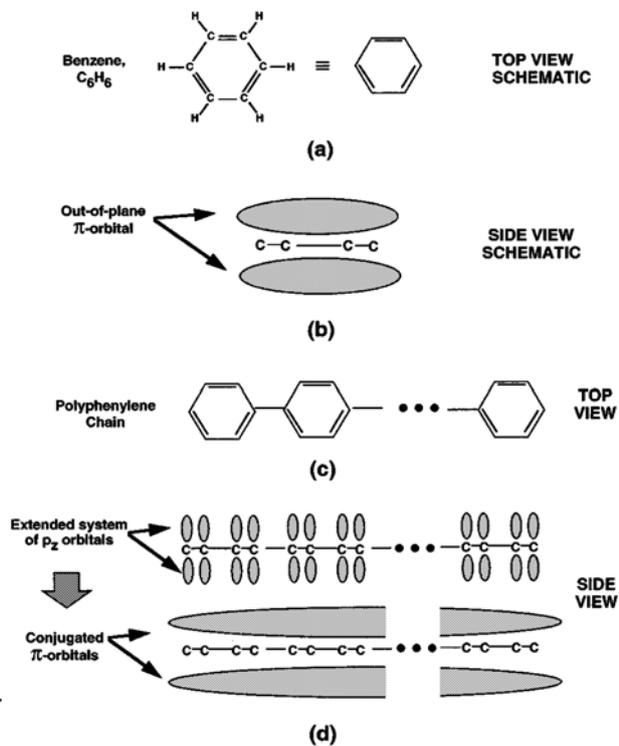


Рис. 5. Схематическое изображение структуры и π -орбиталей бензола и молекул полифенилена.

снять стерические затруднения между концевыми атомами водорода соседних колец, не нарушая электрическую проводимость всей цепи в целом.

В алифатических органических молекулах существуют только σ -связи, осуществляющиеся по линии, соединяющей атомы, а, следовательно, нет протяженных «каналов», по которым бы мог происходить транспорт электронов (рис. 4). Таким образом, алифатические органические молекулы выступают как изоляторы, причем их сопротивление сильно зависит от количества атомов углерода в цепи.

Для подведения электрических контактов к молекуле обычно используют функциональные группы на ее концах, которые способны образовывать прочные связи с металлическими (золотыми или ртутными) контактами. Ими чаще всего являются тиольные ($-SH$) группы. Контакты с их участием имеют очень высокую прочность, однако не совсем подходят с точки зрения электроники (существует энергетический барьер на контактах), так как орбитали серы не образуют перекрывающейся системы с обобществленными π -орбиталями органической цепи, что исключает возможность их взаимодействия с проводящими орбиталями золота.

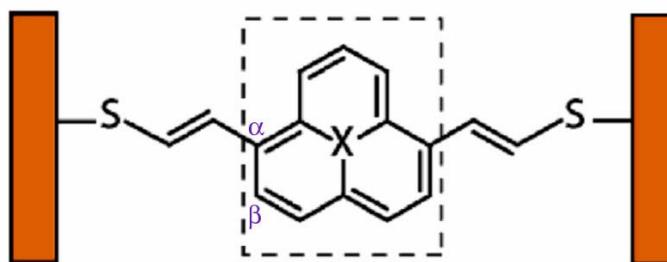


Рис. 6. Молекула феналенила ($C_{13}H_9$), присоединенная к золотым контактам.

При изучении проводимости В- и N-замещенной молекулы феналенила ($C_{13}H_9$) (рис. 5) Катеунори Тагами с сотрудниками обнаружили, что в зависимости от природы центрального атома и места закрепления контактов к молекуле последняя может проявлять различные электрические свойства (от полупроводниковых до металлических). Присоединение молекулы к золотым контактам осуществляли меркапто-винильными группами (рис. 6) через α или β центры (второй- и третий- ближайшие атомы от центрального атома, соответственно). Свойства системы меняются при замене центрального атома (с бора на углерод, а затем на азот) из-за увеличения общего числа электронов в системе. В случае присоединения электродов через β -центры, феналенил и азот-замещенная молекула феналенила проявляют полупроводниковые свойства, а бор-замещенная молекула – металлические. Расчет вероятности переноса электронов через молекулу в зависимости от природы центрального атома и места закрепления контактов показал, что электронные свойства молекулярной системы на основе феналенила очень чувствительны к расположению мест закрепления молекулы к электродам. Таким образом, при молекулярном дизайне целой системы необходимо учитывать не только свойства и электронное строение отдельной молекулы, но и принимать во внимание влияние контактов, которое зачастую играет решающую роль.

Разумным продолжением работ по изучению электрических свойств отдельных молекул может служить попытка создания логических устройств на основе отдельных молекул.

Простейшим логическим устройством является диод. Он пропускает электрический ток в одном направлении и не пропускает в обратном. Недавно были экспериментально продемонстрированы два типа молекулярных аналогов электрических диодов: 1) выпрямляющие диоды; 2) резонансные туннельные диоды. На рис. 7а представлено схематическое изображение выпрямляющего диода, а также ВАХ идеального и неидеального диода Зенера (рис. 7б и в, соответственно).

Примечание: нужно помнить, что в электронике положительным (прямым) направлением тока через диод или любое другое электронное устройство принято считать направление тока положительных зарядов, которое противоположно току электронов.

Именно выпрямляющим диодам была посвящена первая научная статья по «Молекулярной электронике» (Aviram и Ratner, “Molecular Rectifiers”, 1974), в которой авторы, опираясь на аналогии с р-п переходом в твердом теле, предложили возможную структуру молекулярного диода и привели некие экспериментальные подтверждения. В дальнейшем был опубликован ряд экспериментальных работ по изучению органических молекул, проявляющих свойства молекулярного диода. На рис. 8 представлена схема

эксперимента и ВАХ молекулярного выпрямляющего диода, полученного Ридом с сотр. Следует отметить, что изученные ими молекулярные слои проявляют свойства, сходные с твердотельными полупроводниковыми выпрямляющими диодами (рис. 7). Однако рассмотренные варианты неприемлемы для их использования в качестве составных компонентов более сложного молекулярного логического устройства, например, они не могут быть включены в проводящую полифениленовую цепь Тура.

Поведение второго типа диодов, а именно резонансных туннельных диодов (РТД), отличается от выпрямляющих диодов. Через них ток может протекать как в одну, так и в другую сторону. Совсем недавно Тур и Рид экспериментально впервые показали возможность получения молекулярного аналога РТД, которые раньше производились только на полупроводниках $A^{III}B^V$ (рис. 9).

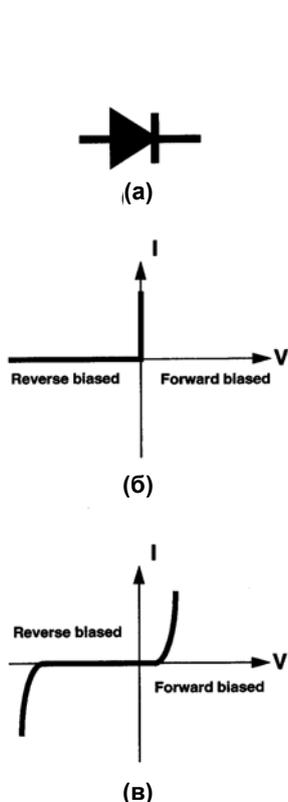


Рис. 7. Обозначение выпрямляющего диода, ВАХ идеального и диода Зенера.

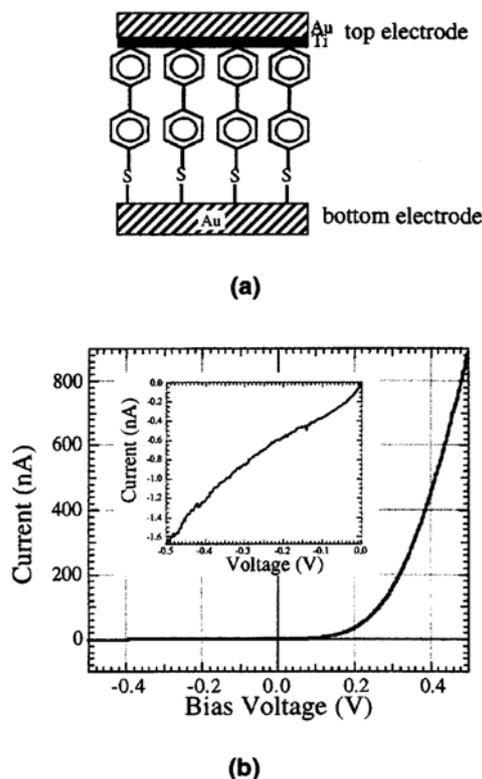


Рис. 8. Эксперимент Рида с сотр. демонстрирующий выпрямляющий молекулярный диод на основе проводников Тура между двумя контактами из разных металлов

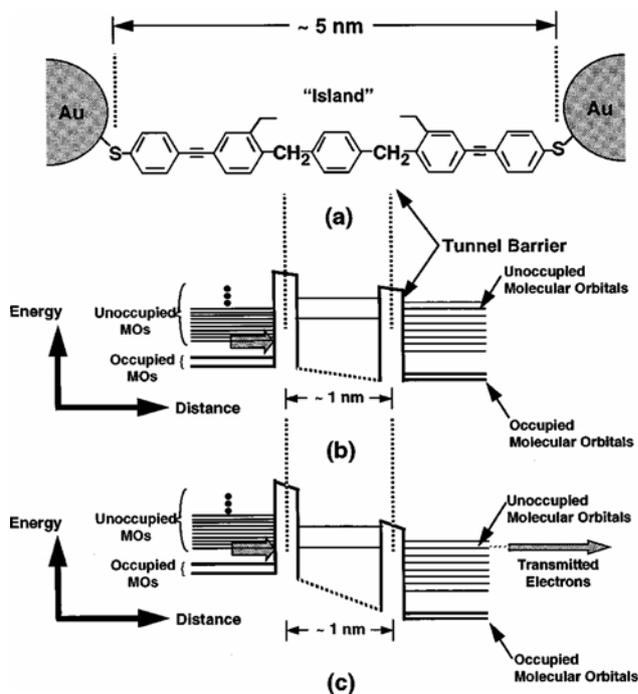


Рис. 9. Схематическое изображение резонансного туннельного диода, полученного Ридом, Туром и его энергетическая диаграмма при приложении напряжения.

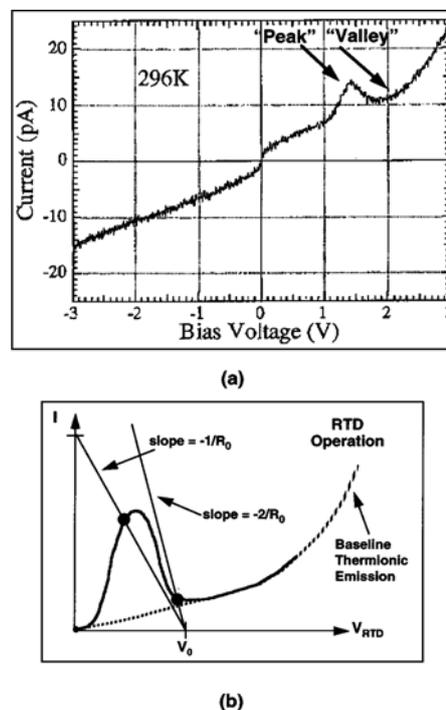


Рис. 10. ВАХ туннельного диода, измеренная Ридом.

ВАХ резонансных туннельных диодов (рис. 10) очень важна для создания логических схем на их основе, в частности она является ключевым компонентом при создании логического элемента XOR.

Следует отметить несомненные преимущества полифенильных цепочек по сравнению с биомолекулами или углеродными нанотрубками для создания молекулярных электронных устройств на их основе. Во-первых, их отличает простота синтеза, а во-вторых, столь маленькие молекулы способны проводить достаточно большое количество электричества, по плотности тока сопоставимое с углеродными нанотрубками (см. табл. 1).

На рис. 11 схематически изображена возможная структура молекулярного выпрямляющего диода, предложенная Авирамом и Ратнером, а также энергетическая диаграмма такой молекулы.

В основе молекулярного устройства лежит проводящая полифениленовая цепочка с двумя заместителями: электрон-донорным заместителем (группа X) и электрон-акцепторным заместителем (группа Y). Группа R являющаяся изолятором служит энергетическим барьером, разделяющим электрон-донорную и электрон-акцепторную половины комплекса. Существует ещё два энергетических барьера между концами молекулы и золотыми контактами.

Наиболее подходящими кандидатами на роль центрального энергетического барьера являются алифатические группы, такие как метиленовые ($R = -CH_2-$) или этиленовые группы

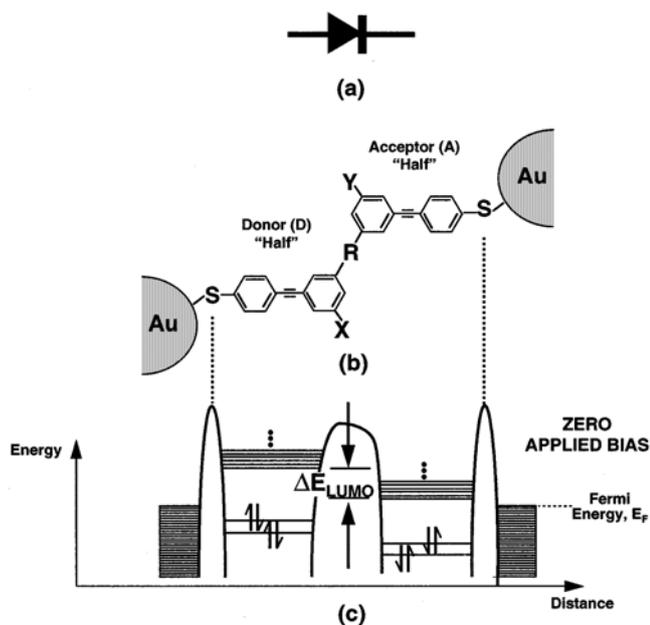


Рис. 11. Молекулярная структура и схематическое изображение молекулярных орбиталей выпрямляющего диода на основе полипфениленовой цепочки.

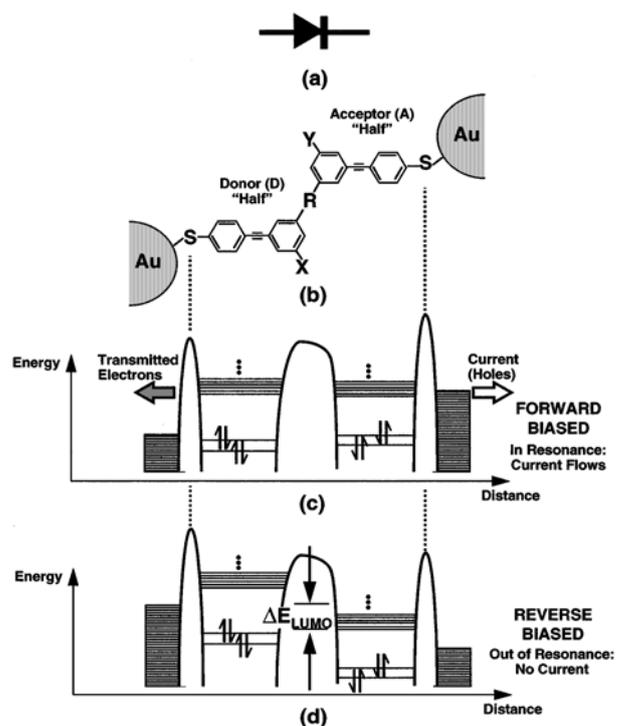


Рис. 12. Изменение энергетической структуры молекулярного выпрямляющего диода при приложении внешнего электрического поля.

($R = -CH_2CH_2-$). Как уже отмечалось выше, они являются изоляторами, что было подтверждено экспериментально Ридом и Туром.

В качестве донора электронов могут выступать следующие группы: $-NH_2$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, а в качестве акцептора $-NO_2$, $-CN$, $-CHO$ и $-COR'$, где R' – алифатическая углеводородная цепь.

Для качественного понимания принципа работы устройства необходимо детально рассмотреть энергетическую диаграмму и определить, что происходит с молекулярными орбиталями при приложении внешнего электрического поля.

На рис. 11 представлено взаимное расположение молекулярных орбиталей в молекуле при отсутствии внешнего электрического поля. За счет наличия донорного заместителя в левой половине молекулы все энергетические уровни (высшие заполненные молекулярные орбитали, низшие свободные молекулярные орбитали и обобщенные низкоэнергетические незанятые π -орбитали) сдвинуты вверх по энергии относительно энергетических уровней на правой половине молекулы, где находится акцепторный заместитель, который приводит к понижению энергии молекулярных орбиталей на правой половине молекулы. В связи с этим между низшими свободными молекулярными орбиталями образуется энергетическая щель:

$$\Delta E_{LUMO} = E_{LUMO}(\text{Донор}) - E_{LUMO}(\text{Акцептор}),$$

где $E_{LUMO}(\text{Донор})$ – энергия низшей свободной орбитали, локализованной на части молекулы с донорным заместителем, а $E_{LUMO}(\text{Акцептор})$ – энергия низшей свободной орбитали, локализованной на части молекулы с акцепторным заместителем.

Следует отметить, что при приложении напряжения к концам молекулы в прямом или обратном направлении можно изменять взаимное расположение орбиталей левой и правой частей молекулы (рис. 12).

При приложении напряжения в прямом направлении (потенциал левого золотого контакта больше потенциала правого контакта) происходит изменение взаимного положения энергетических уровней всей молекулы. Для протекания электрического тока через молекулу необходимо приложить большой потенциал к левому контакту и маленький – к правому, чтобы: 1) энергия Ферми правого золотого контакта превосходила энергию низшей свободной орбитали акцепторной «половины» молекулы; 2) низшие свободные орбитали обеих половин сравнялись по энергии. Только при одновременном выполнении этих двух условий возможно протекание тока путем туннелирования электронов сначала через потенциальный барьер контакта молекулы с золотом, а затем через центральный барьер на LUMO донорной половины молекулы с последующим туннелированием на левый контакт. Данная ситуация изображена на рис. 12, где наблюдается поток электронов справа налево, а положительный ток дырок слева направо.

При приложении напряжения в обратном направлении (потенциал левого золотого контакта меньше потенциала правого контакта) для протекания электрического тока через молекулу потребуются гораздо большее напряжение на контактах. Это связано с тем, что за счет донорного заместителя расстояние между уровнем Ферми контакта и LUMO левой половины молекулы гораздо больше, чем расстояние между E_F и LUMO правой половины молекулы (рис. 11). Так как для протекания тока необходимо, чтобы E_F контакта превосходила энергию низшей свободной орбитали, то для протекания тока в обратном направлении необходимо приложение гораздо большего напряжения, чем для выполнения того же условия в первом случае. Таким образом мы показали, что рассматриваемая молекула проявляет свойства классического выпрямляющего диода.

Очень важен правильный выбор донорных и акцепторных групп, а также молекул, выполняющих роль центрального энергетического барьера. Детальные квантово-механические расчеты показали, что диметокси-дицианозамещенная полифенильная цепочка (рис. 13) перспективна для

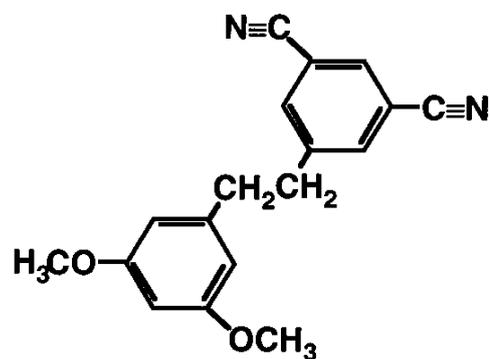


Рис.13. Структура молекулярного выпрямляющего диода на основе диметокси-дициано полифенилена.

создания выпрямляющих молекулярных диодов и более сложных устройств на их основе. Согласно компьютерным расчетам $\Delta E_{LUMO} = 1,98$ эВ, причем конфигурация молекулы такова, что ароматические кольца находятся в двух параллельных плоскостях на расстоянии $1,46 \text{ \AA}$, а диметильный мостик располагается под углом 90° к ним.

После создания молекулярного диода его можно использовать как составную часть более сложных логических устройств, таких как логические элементы AND, OR, XOR и NOT. На рис. 14-16 приведены электрические схемы, молекулярные аналоги этих схем, а также обозначения и таблицы истинности для логических операторов AND, OR и XOR.

Рассмотрим более подробно принцип действия таких логических операторов на примере AND (рис. 14). На рис. 17 приведена часть электрической схемы, используемой в операторе AND. Напряжение на диоде является разностью между потенциалом в точке С и точке А, причем в зависимости от ее знака диод может проводить электрический ток или нет.

В первом случае, рис. 17а, потенциал в точке А равен V_0 , а в точке С ($V_0 - V_R$), где V_R - падение потенциала на резисторе. Таким образом, напряжение на диоде

$$V_{\text{Diode}} = V_C - V_A = (V_0 - V_R) - V_0 = -V_R.$$

Так как $V_R > 0$, то напряжение на диоде меньше нуля, а следовательно он не проводит электрический ток. В этом случае величину V_C можно определить по формуле:

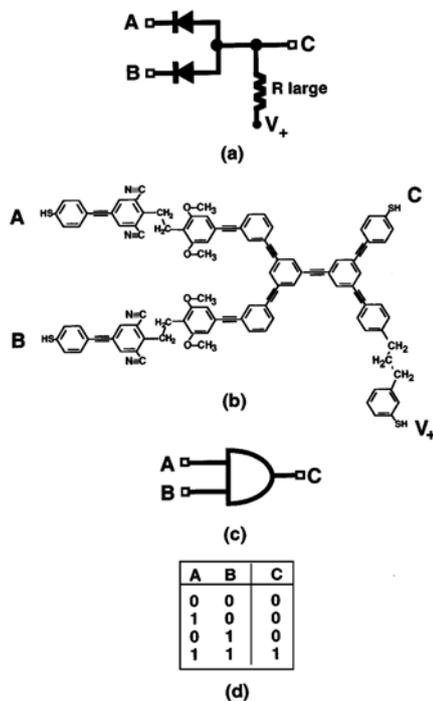


Рис.14. Логический элемент AND на основе полифениленовых молекул.

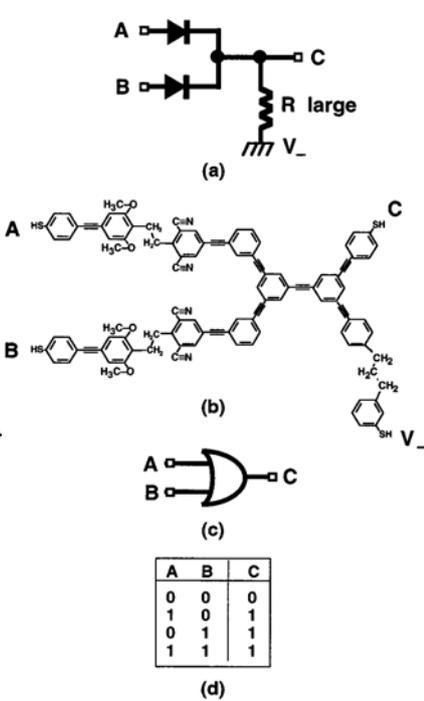


Рис.15. Логический элемент OR на основе полифениленовых молекул.

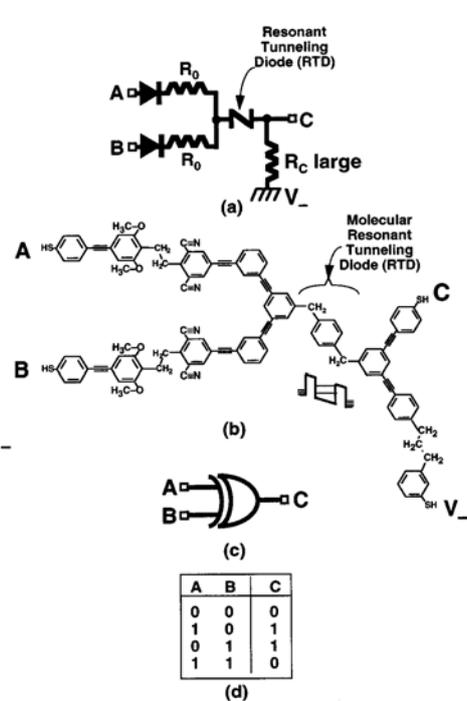


Рис.16. Логический элемент XOR на основе полифениленовых молекул.

$$V_C = V_0 - V_R = V_0 - IR = V_0.$$

Таким образом, напряжение на выходе С равно V_0 , что соответствует высокому напряжению или «1» в двоичном коде.

Во втором случае, рис. 17б, потенциал в точке А задан нулевым. В этом случае напряжение на диоде:

$$V_{\text{Diode}} = V_C - V_A = (V_0 - V_R) - 0 = V_0 - V_R.$$

Так как $V_0 \geq V_R$, то напряжение на диоде больше или равно нулю, а следовательно он

проводит электрический ток. В этом случае потенциал в точке С: $V_C = V_A = 0$. Таким образом, напряжение на выходе С равно нулю, что соответствует низкому напряжению или «0» в двоичном коде.

В схеме оператора AND два диода подсоединены параллельно. Напряжение на входах V_A и V_B могут задаваться независимо друг от друга и равняться V_0 (соответствует «1») или 0 (соответствует «0»). В зависимости от значений потенциалов на входах возможны 3 ситуации, изображенные на рис. 18. Нетрудно заметить, что «1» на выходе С можно получить только в случае приложенного потенциала V_0 на обоих входах. В противном случае напряжение на С равно 0, что соответствует «0» в двоичном коде.

Таким образом, молекула, изображенная на рис. 14, выполняет функции логического оператора AND.

Логический оператор OR устроен совершенно аналогично оператору AND. Для создания оператора отрицания или XOR недостаточно использование только выпрямляющих диодов, а требуется совмещение резонансного туннельного диода с параллельно соединенными двумя выпрямляющими диодами (рис. 16).

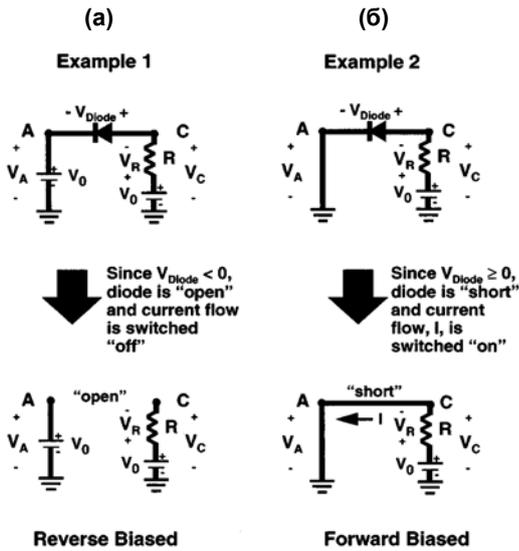


Рис. 7.36. Электрическая схема основного компонента логического элемента AND на основе молекулярного выпрямляющего диода.

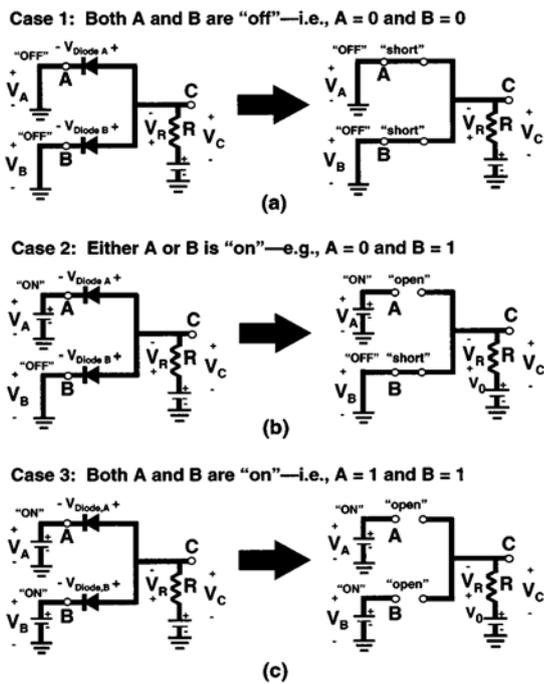


Рис. 7.37. Электрическая схема молекулярного логического элемента AND.

Комбинируя вышеописанные логические элементы, можно получить «полускладыватель» и даже «складыватель» - устройство, позволяющее складывать 2 двоичных числа (см. рис. 19 и 20).

Подводя итог всему вышесказанному, отметим, что рассмотренный выше подход к дизайну электронных устройств на молекулярном уровне открывает широкие перспективы в новой и интенсивно развивающейся области. Следует отметить, что многие важные принципы, например сборка сложных устройств из модулей, заимствованы из сходных областей науки, таких как компьютерная архитектура и полупроводниковые технологии.

Итак, несмотря на огромные возможности и перспективы развития логических устройств на основе полифенильных цепочек существует и масса трудностей, которые в настоящее время мешают экспериментальному подтверждению столь красивых теоретических выкладок.

Среди основных проблем следует выделить следующие:

- 1) Проблема комбинирования устройств на молекулярном уровне без изменения их индивидуальных электрических свойств из-за квантово-механических эффектов и других близкодействующих взаимодействий.
- 2) Проблема синтеза сложных органических молекул.
- 3) Получение надежных токопроводящих контактов.
- 4) Существование нескольких, зачастую конкурирующих механизмов,

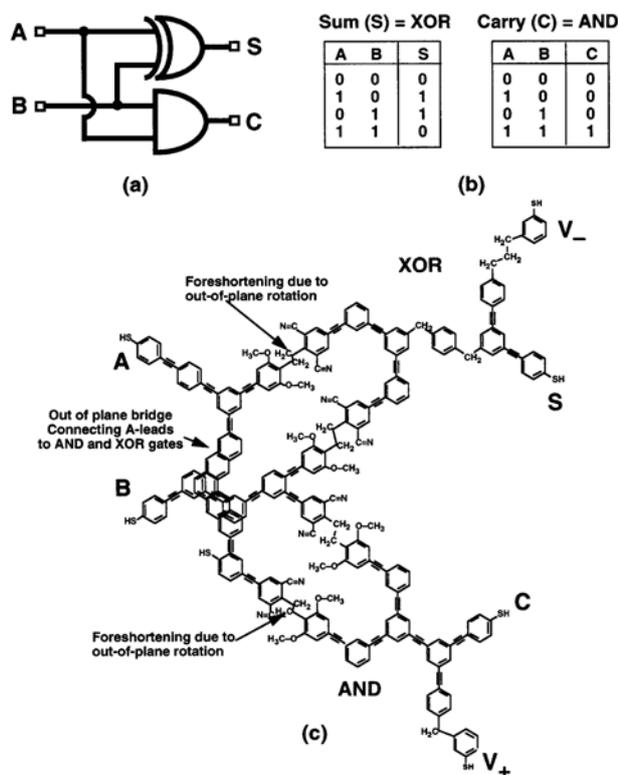


Рис. 19. «Полускладыватель» на основе полифениленовых молекул.

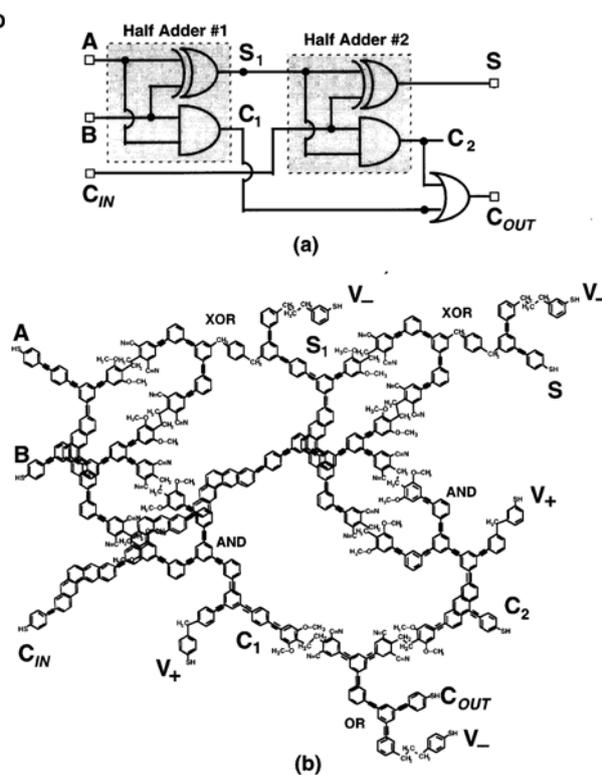


Рис. 20. «Складыватель» на основе полифениленовых молекул.

обеспечивающих проводимость электрического тока через молекулу.

5) Нелинейные (далеки от идеальных) ВАХ отдельных молекулярных устройств.

6) Рассеяние энергии электронов на колебательные и другие моды, приводящие к движению молекул.

7) Проблема охлаждения.

8) Сложность получения сильного сигнала в сложных молекулярных структурах.

9) Ограничения скорости действия электронных молекулярных компьютеров, связанные с конечной вероятностью процессов туннелирования электронов.

Вопросы, требующие решения, отнюдь не ограничиваются этим списком.

Молекулярная электроника является очень интересной и перспективной областью, но для проведения исследований электрических свойств отдельных молекул требуется весьма дорогостоящее оборудование, применение ультравысокого вакуума и специальных чистых комнат с искусственной атмосферой, в которых производятся все эксперименты, а также сверхчистые реактивы.

Магнитные носители информации

Интерес к исследованию магнитных наноматериалов в современном материаловедении обусловлен возможностью их использования в качестве носителей информации со сверхвысокой плотностью записи. На сегодняшний день магнитные устройства хранения информации являются наиболее распространенными, и пока никакие другие технологии не могут соперничать с ними по совокупности объема хранимых данных и скорости доступа. Еще одним важным преимуществом магнитных носителей является отсутствие затрат энергии на хранение информации на жестком диске. По мнению специалистов компании IBM, которая является одним из лидеров производства носителей информации, одним из возможных путей дальнейшего развития систем хранения информации является оптическая (голографическая) или магнитооптическая запись. Однако, использование этих технологий требует значительного увеличения размера области, отводимой на один бит информации по сравнению с магнитной записью, (так как размер бита в случае оптической записи не может быть меньше половины длины волны лазерного излучения), что в свою очередь приводит к ограничению плотности записи информации. Согласно прогнозам компании IBM технология магнитной записи будет оставаться основным методом хранения информации как минимум еще на протяжении 10 лет. В свою очередь сама схема магнитной записи не является статической, а плотность записи возрастает приблизительно вдвое ежегодно (рис. 21). Производство жестких дисков со все

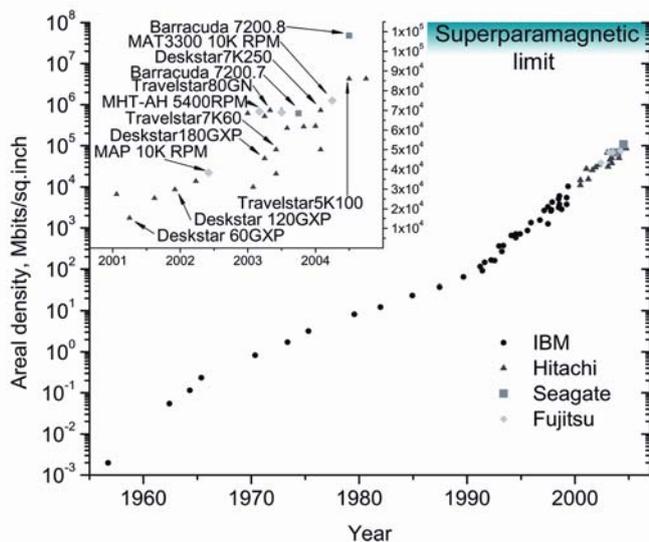


Рис. 21. Увеличение плотности магнитной записи носителей информации

большей плотностью записи порождает вопрос: “А существует ли предел, при достижении которого плотность записи на магнитных носителях уже нельзя будет увеличивать?”. Многие ученые пытались оценить эту величину, но развитие новых технологий все время отодвигает этот предел. Например, в 1970-х годах максимальная плотность записи оценивалась величинами от 2 Мб/дюйм² до 130 Мб/дюйм², однако современные жесткие диски работают примерно с плотностью записи, на три порядка

превышающей самые смелые прогнозы, сделанные в те годы.

Дальнейшее увеличение плотности записи ставит нас перед рядом проблем, связанных как созданием самой магнитной среды, так и улучшением схемы записи. Так, материалы, используемые в качестве среды записи информации, должны удовлетворять достаточно жестким требованиям. Во-первых, размер частиц магнитной фазы должен быть значительно меньше размера магнитного домена объемного материала (обычно 50-100 нм). Иначе говоря наиболее перспективными магнитными материалами для устройств хранения информации являются наноразмерные структуры. Во-вторых, магнитные наночастицы должны обладать достаточно высоким магнитным моментом, значением остаточной намагниченности и коэрцитивной силой, необходимыми как для устойчивого считывания информации, так и для стабильности записанной информации во времени (в настоящее время действует правило десятилетней стабильности информации, т.е. информация, записанная на некоторый носитель, должна оставаться неизменной как минимум в течение 10 лет). В то же время, уменьшение размера частиц приводит к значительному уменьшению этих параметров и препятствует уменьшению размера магнитных наночастиц ниже некоторой критической величины (20-30 нм), ограничивая тем самым плотность записи информации. Еще одним важным требованием является жесткое “закрепление” магнитных наночастиц в некоторой матрице или на подложке для предотвращения их перемещения в пространстве или контакта между частицами под действием внешнего поля.

Таким образом, увеличение плотности записи информации требует уменьшения размера области, занимаемой одним битом информации, что, в свою очередь, приводит к необходимости решения таких задач как:

- увеличение коэрцитивной силы и чувствительности считывающей/записывающей головки;
- увеличение коэрцитивной силы носителя информации;
- увеличение соотношения сигнал/шум (использование считывающих головок специального типа позволяет поддерживать отношение сигнал/шум на приемлемом уровне, но тогда встает вопрос о теплоотводе, т.к. при увеличении плотности записи и постоянной скорости считывания увеличивается количество выделяющейся за счет джоулевых потерь энергии);
- увеличение временной и температурной стабильности данных;
- уменьшение времени перезаписи бита.

Плотность записи на современных носителях информации достигает 80 Гб/дюйм^2 , и тенденция роста емкости носителей информации сохраняется уже на протяжении четырех десятилетий. В настоящее время изучается возможность использования сред для записи информации с плотностью, превышающей 1 Тб/дюйм^2 . На сегодняшний день для решения вышеуказанных задач лидерами производства магнитных накопителей, компаниями IBM, Hitachi и Seagate, были предложены и введены в эксплуатацию технологии перпендикулярной записи, антиферромагнитного сопряжения (Antiferromagnetic Coupling) и температурно-контролируемой записи информации (Heat Assisted Magnetic Recording).

Схемы, используемые сегодня для записи информации на магнитные носители, приведены на рис. 22. В зависимости от ориентации вектора остаточной намагниченности

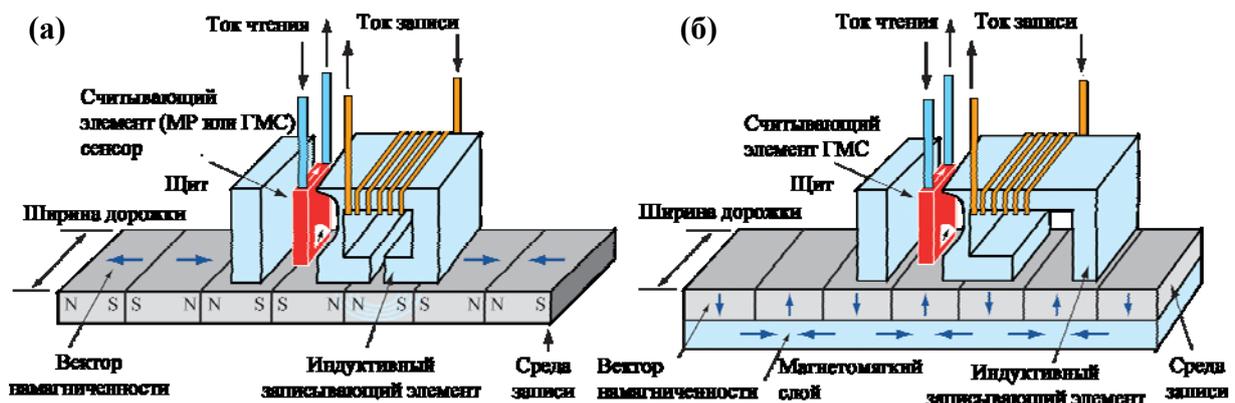


Рис. 22. Схема реализации продольной (а) и перпендикулярной (б) записи.

носителя различают перпендикулярную магнитную запись (PMR – perpendicular magnetic recording) и продольную магнитную запись (LMR – longitudinal magnetic recording). Перпендикулярная магнитная запись – это запись с преимущественно перпендикулярным направлением остаточной намагниченности носителя, при которой разноименные магнитные полюса намагниченных участков расположены на разных его сторонах. Обычно, метод

перпендикулярной магнитной записи характеризуется несколько более высокой плотностью записи информации, чем продольная магнитная запись, однако требует для своей реализации более сложных по устройству и более дорогостоящих магнитных головок и носителей.

Реализация схемы перпендикулярной магнитной записи имеет некоторые преимущества при создании устройств хранения информации. Во-первых, магнитная головка, сконструированная для перпендикулярной записи, может создавать поле, примерно в два раза большее, чем головки, сконструированные для обыкновенной (продольной) записи, что позволяет использовать материалы с большей коэрцитивной силой и большей константой анизотропии. Во-вторых, при использовании перпендикулярной записи возможно использование достаточно толстых пленок, что обеспечивает контрастный переход от одного домена к другому, а конструкция головки обеспечивает достаточно четкие границы между областями, намагниченными в разных направлениях. Кроме того, использование перпендикулярной записи позволяет проводить перезапись информации на достаточно низких частотах. И наконец, для реализации схемы перпендикулярной записи достаточно ориентации толстопленочных структур в направлении, перпендикулярном подложке, а ориентация в плоскости подложки только улучшает эффект. Для обычной плоской записи необходимы эпитаксиальные пленки, что создает дополнительные технические проблемы. С другой стороны, применение технологии перпендикулярной записи требует использования в качестве среды хранения информации магнитомягких материалов с высокими значениями коэрцитивной силы (порядка 4000 Э), что, в свою очередь, ведет к необходимости увеличения магнитного поля записывающей головки и сокращению расстояния между головкой и магнитной средой. Отсюда возникает ряд технологических задач по увеличению гладкости поверхности магнитной среды, уменьшению ее хрупкости и т.д.

Максимальное магнитное поле полюсных головок (т.н. pole-head головок) в устройствах перпендикулярной записи с использованием магнитомягкого подслоя, приблизительно на 75% превышает поля, создаваемые обычной кольцевой головкой. На рис. 7.42 приведена зависимость магнитного поля, создаваемого магнитными головками разных типов, от расстояния до центра этой магнитной головки (принималось, что глубина проникновения поля в образец в обоих случаях одинакова). Более высокие поля, создаваемые полюсной магнитной головкой, являются одним из важнейших преимуществ перпендикулярной записи.

Помимо величины создаваемого магнитного поля, большое значение имеет также градиент поля, так как он позволяет определить величину сигнала при магнитном переходе. Нормированный градиент поля для полюсной головки:

$$Q_p = (dH_y/dx)/(H_y/d),$$

где d – расстояние до головки, несколько ниже, чем для кольцевой головки:

$$Q_r = (dH_x/dx)/(H_x/d).$$

Горизонтальная компонента поля, создаваемого

кольцевой головкой, особенно быстро затухает при удалении от центра головки. Допуская, что внутреннее вертикальное поле убывает приблизительно с той же скоростью, получим эффективное поле:

$$H_{эфф} = \sqrt{H_x^2 + (H_y/2)^2}.$$

Наконец, принимая значение коэрцитивной силы магнитной среды равным 75% от величины максимального поля (мы заинтересованы в записи с максимальной коэрцитивностью), получаем оценочные значения нормированного градиента поля: $Q_p=0.39$ в случае перпендикулярной записи с помощью полюсной головки, и $Q_r=0.51$ в случае кольцевой головки для продольной записи.

На рис. 24 показан поперечный разрез полюсной головки, используемой для перпендикулярной записи. С помощью такой головки было получено устройство с плотностью записи информации 50 Гб/дюйм².

Основной полюс головки состоит из сплава FeNi - пленки с намагниченностью насыщения 16 кГ. Толщина пленки составляет 0.4 мкм, а толщина следа головки – 0.25 мкм. Вспомогательный полюс, который служит верхней защитой сенсора, состоит из пермаллоя. Толщина пленки – 2.5 мкм, ширина следа головки – 0.2 мкм.

Максимальная плотность записи информации, которую можно достичь с использованием перпендикулярной магнитной записи, по разным оценкам может достигать 100–1000 Гб/дюйм². Но даже для обеспечения плотности записи равной 100 Гб/дюйм² магнитные носители должны иметь средний размер

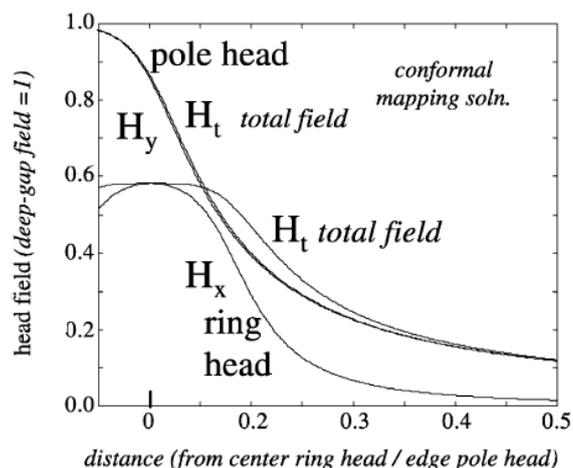


Рис. 23. Сравнение полей.

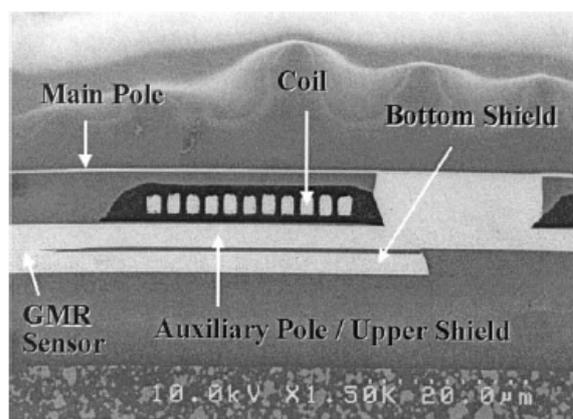


Рис. 24. Поперечный разрез головки для перпендикулярной записи

магнитных частиц около 10 нм и обладать высокой коэрцитивной силой (5-10 кЭ) для предотвращения размагничивания.

Согласно теории Стонера-Вульфа энергия размагничивания (или энергия, требуемая для перемагничивания одного зерна) в присутствии малого размагничивающего поля составляет:

$$E_b \cong \mu_0 [M_s H_k / 2 - M_s H_d (\cos \theta + \sin \theta)] V_g$$

где $H_k = 2K_u / M_s$ (K_u – энергия анизотропии), H_d – размагничивающее поле, действующее под углом θ , V_g – эффективный объем зерна. Так как размагничивающее поле может быть записано как произведение размагничивающего фактора на намагниченность, $H_d = N_m M_s$, то зависимость величины энергетического барьера от M_s имеет максимум. В зависимости от выбора величин углов и размагничивающих факторов ($H_c = H_k / 2$, $N_d \neq 1$) величина энергетического барьера достигает максимума, когда значение M_s составляет 0,33 – 0,5 от H_c (в единицах СИ). В обычном случае $H_c / M_s \cong 1$. Уменьшение отношения H_c / M_s приводит к уменьшению термической стабильности и, следовательно, к увеличению вероятности потери записанной информации.

Для увеличения термической стабильности данных исследователями компании IBM была предложена технология антиферромагнитного сопряжения (Antiferromagnetic Coupling, AFC), которая оказалась достаточно простой в реализации и позволила значительно уменьшить потерю амплитуды сигнала фактически без изменения состава магнитной среды. Основа данного метода заключается в разделении магнитной среды на две составляющих слоем диамагнитного рутения (рис. 25). В таком случае, нижняя часть магнетика как бы “удерживает” вектор намагниченности верхнего слоя (аналогично ситуации, которая

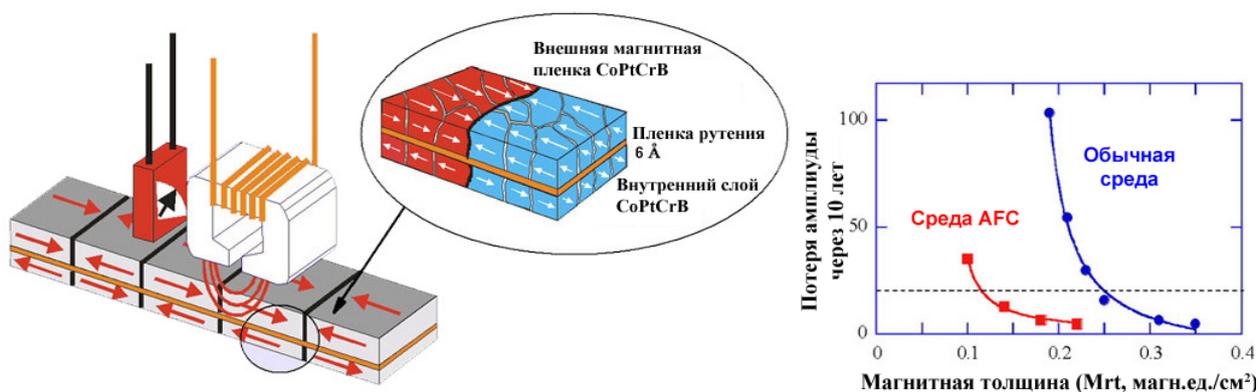


Рис. 25. Схема антиферромагнитного сопряжения магнитной среды хранения информации.

реализуется в антиферромагнетике). При этом напряженность магнитного поля над средой записи уменьшается и, соответственно, уменьшается эффективная магнитная толщина диска. Однако размер домена верхнего слоя не изменяется, а энергия перемагничивания такой

системы значительно превышает энергию тепловых колебаний магнитного момента. Внедрение данной технологии позволило не только увеличить температурную стабильность магнитного момента частиц, но и значительно уменьшить размер области, отводимой на хранение одного бита информации а, следовательно, и увеличить плотность записи в 2-4 раза. Нужно отметить, что применение антиферромагнитного сопряжения в дисковых накопителях не потребовало перепроектирования линий производства жестких дисков.

Следующий скачок в развитии устройств хранения информации произошел вместе с относительно недавним открытием компанией Seagate температурно-контролируемой записи информации (Heat Assisted Magnetic Recording). Этот тип записи совмещает в себе магнитную и оптическую запись и основан на локальном разогреве магнитной среды лазерным пучком (рис. 26). Локализация нагрева (минимальный радиус разогрева ~ 10 нм) позволяет использовать эффект зависимости коэрцитивной силы от температуры, то есть, коэрцитивная сила разогретого участка значительно уменьшается, в то время как коэрцитивная сила среды на незначительном удалении от нагреваемого участка остается прежней. При этом “размораживаемый” участок может быть локально перемагничен не затрагивая соседние биты информации. Использование данного подхода позволяет не только значительно повысить локальность процесса перемагничивания, но и вообще не требует наличия отдельной записывающей головки, что позволяет значительно увеличить скорость перезаписи информации.

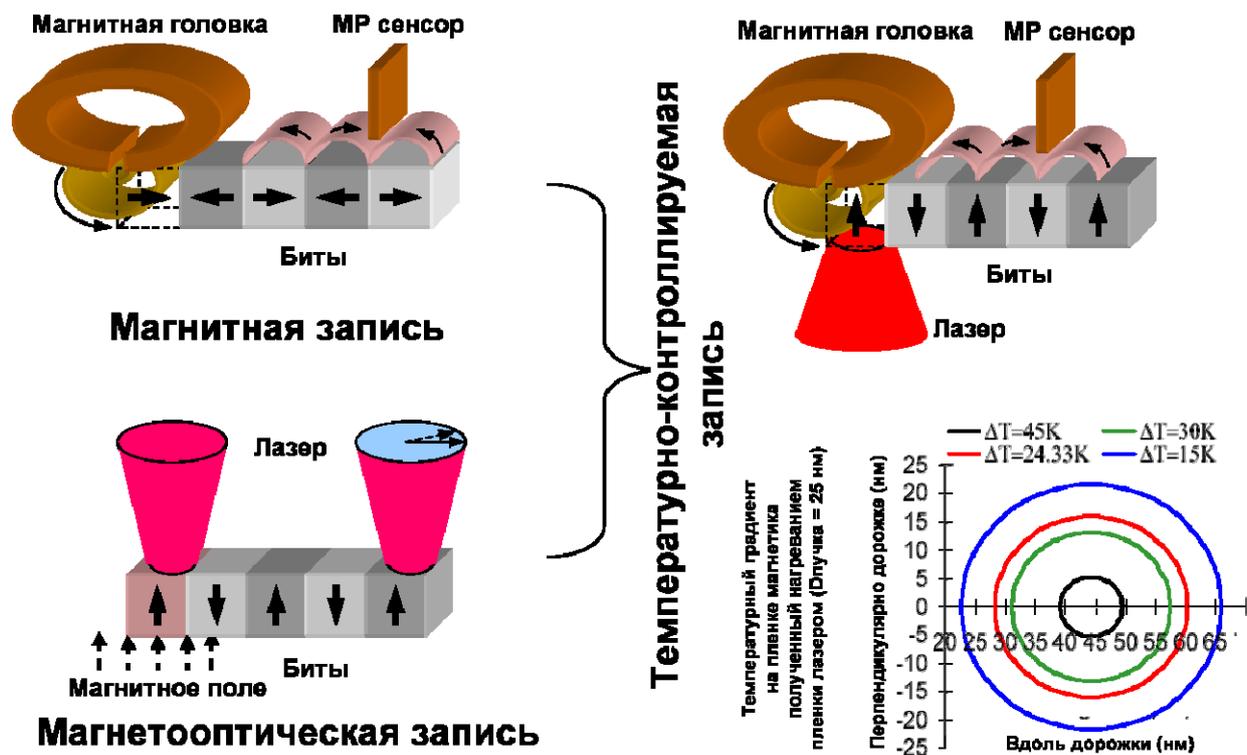


Рис. 26. Схема температурно-контролируемой записи информации и температурные градиенты, создаваемые нагреванием среды фокусированным лазерным пучком.

Тем не менее в настоящее время на один бит информации отводятся весьма значительные площади: ширина магнитной “дорожки” составляет величину порядка 0,5-1 мкм, длина области, отводимой под один бит, равна 50-70 нм, а соответствующая плотность записи информации не превышает 100 Гб/дюйм² (рис. 27а). В то же время, уже сегодня магнитная среда стандартного жесткого диска является наноструктурированной, с размером магнитных частиц порядка 15 нм. В первую очередь, невозможность сокращения размера физического домена (то есть геометрической области пространства, содержащей 1 бит информации) до области, занимаемой единичной частицей, связана с контактом соседних наночастиц и обменными взаимодействиями между ними. Естественным путем повышения плотности записи является разделение соседних наночастиц, и, по мнению современных лидеров производства магнитных устройств хранения информации, наиболее перспективными средами записи являются упорядоченные наноструктуры с пространственным разделением активных элементов (SOMA, self-ordered magnetic array, рис. 27б). Стандартным методом получения таких наноструктур являются процессы самоорганизации. Одним из наиболее перспективных примеров может служить массив плотноупакованных магнитных наночастиц FePt (рис. 27в). Теоретический расчет показывает, что использование таких сред в комбинации с технологией температурно-контролируемой записи информации даст возможность увеличить плотность записи до 10 Тб/дюйм². Таким образом, на данном этапе развития техники можно утверждать, что плотность записи порядка 100-500 Гб/дюйм² будет вскоре достигнута, а на первый план в развитии информационных технологий выходят фундаментальные физические ограничения.

Как известно, уменьшение размеров отдельной магнитной частицы приводит к значительному уменьшению ее магнитной восприимчивости и величины коэрцитивной силы (и, соответственно, к возрастанию вклада температурных колебаний магнитного момента), а

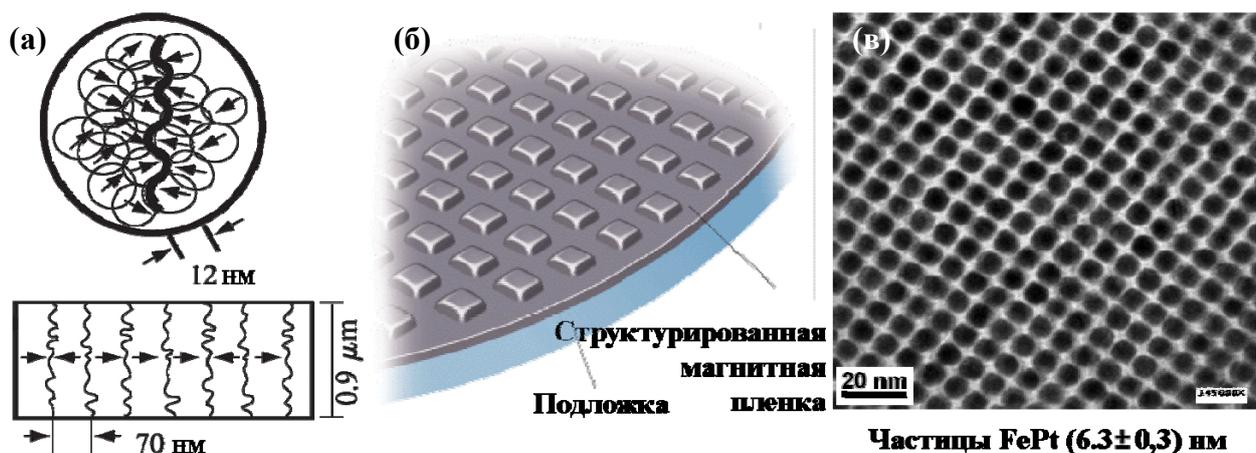


Рис. 27. Схемы дорожки современного жесткого диска (а), системы упорядоченных наноструктур с пространственным разделением активных элементов (б) и реализация упорядоченного монослоя наночастиц FePt (в).

суперпарамагнитные наночастицы характеризуются нулевым значением H_c , что приводит к невозможности закрепления магнитного момента в некотором направлении и, следовательно, к невозможности использования наночастиц с размером, меньшим ~ 10 нм, для хранения информации. Данная проблема носит название “суперпарамагнитного предела”.

С теоретической точки зрения, возможным решением этой проблемы является использование сильно анизотропных наночастиц. Как уже отмечалось выше, изменение анизотропии магнитных наночастиц позволяет значительно увеличить их коэрцитивную силу, а, следовательно, при равном объеме наночастиц значительно уменьшить размер физического домена. Так, теоретически оцененная плотность записи при условии совместного использования технологий температурно-контролируемой записи информации и перпендикулярной записи на сильно анизотропные частицы магнитного вещества, расположенные перпендикулярно подложке, составляет 50 Тб/дюйм², и превышает плотность записи на современных носителях в 1000 раз.

Кроме того, свободные наночастицы, как правило, нестабильны, склонны к агрегации и быстрому разрушению структуры, что приводит к необходимости создания поверхностного защитного слоя, который, естественно, уменьшает возможность использования таких структур в качестве носителей информации.

Перспективы развития систем хранения и записи информации включают голографическую и молекулярную запись. Теоретическая максимальная плотность возможна при умении различать отдельные атомы на поверхности. Модель записи на молекулярном уровне, разработанная Ч. Баушлихером и Р. Меркле (Ch. Bauschlicher и R. Merkle) из NASA, показывает возможность хранения информации с плотностью до 10 петабит (10^{15} бит) на квадратный дюйм (квадратный дюйм поверхности содержит порядка 10^{16} атомов). Схема предлагаемого считывающего устройства состоит из

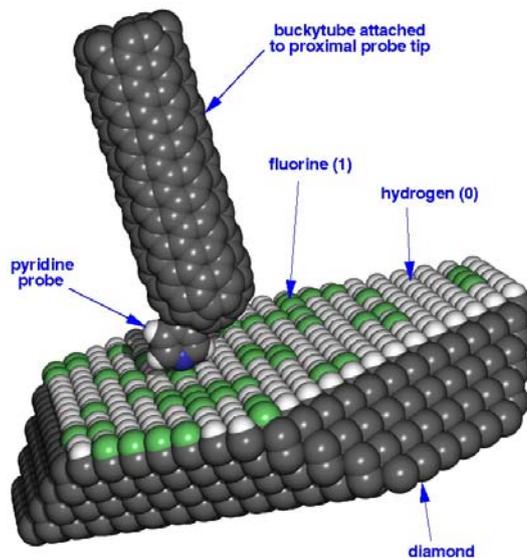


Рис. 28. Схема считывающего на молекулярном уровне устройства

проводящего зонда сканирующего поверхность алмаза (111) с адсорбированным на ней монослоем атомов водорода и фтора (рис.28). Зонд представляет собой проводящую углеродную нанотрубку, к которой крепится молекула пиридина (при этом сама нанотрубка закрепляется на зонде сканирующего туннельного микроскопа). При сканировании зонда вдоль алмазной поверхности, покрытой монослоем адсорбата, молекула C_5H_5N , согласно

квантовым моделям, способна “отличить” адсорбированный атом фтора от адсорбированного атома водорода. В то же время было показано, что индивидуальные атомы водорода могут быть контролируемо удалены с поверхности, и, соответственно, замещены атомами фтора. Таким образом, такая система хранения информации может быть реализована в действительности.

Материалы для бионанотехнологии

Научные достижения в области нанотехнологий привели к значительному прорыву практически во всех высокотехнологических сферах современной деятельности. Возможность миниатюризации технических устройств, благодаря использованию объектов нанометрового масштаба, оказалась востребованной не только в таких наукоемких и высокотехнологичных областях как электроника и энергетика, но и в микробиологии и медицине. Так, наноструктурированные материалы и наносистемы уже сейчас находят активное применение в качестве биорезорбируемых имплантатов, контейнеров или носителей для направленной доставки лекарственных препаратов и биологически активных веществ, оптических красителей для распознавания тканей, лекарственных средств для терапии раковых заболеваний и т.д. Развитие этих направлений привело к формированию новой области знания – бионанотехнологии. По прогнозам специалистов мировой уровень развития бионанотехнологии позволит уже к 2015 году широко практиковать медицинскую нанодиагностику и направленную доставку лекарств в клетки человеческого организма, молекулярную нанохирургию и «наноремонт» биологических клеток, долгие годы остававшиеся за гранью реальности.

Основным стимулом развития бионанотехнологий является проблема сохранения здоровья в старости, решить которую безуспешно пытались на протяжении многих веков. Поэтому особое место в бионанотехнологиях занимают материалы для медицины – лекарственные препараты, имплантаты и системы диагностики различных заболеваний. Интерес к применению наноструктур в биологии и медицине объясняется несколькими причинами. Во-первых, их малые размеры позволяют беспрепятственно перемещаться внутри живых организмов даже по самым тонким капиллярам и проникать в клетки путем эндоцитоза. Во-вторых, развитая поверхность дает возможность закреплять молекулы различных лекарственных веществ, создавая своеобразные нанокомпозиты “наночастица/биологически активная оболочка”. Это необходимо для того, чтобы иммунная система клеток или организма в целом могла распознать чужеродные тела и их уничтожить. Кроме того, такие композиты способны направленно концентрироваться в требуемом месте

организма, повышая локальную дозу препарата в тысячи раз, или, могут обладать селективностью воздействия на тот или иной тип клеток. Поэтому создание лекарственных средств нового поколения опирается на специфические системы доставки, обеспечивающие направленное поступление лекарственных веществ исключительно в определенные органы.

Современные бионанотехнологии сочетают в себе как биологические, так и нанотехнологические подходы к созданию новых систем, то есть биологию, химию, физику и материаловедение. Фактически бионанотехнологии означают попытку совместить биологические молекулы, системы живой клетки и созданные человеком наноструктуры – т.е. живое с неживым. Уникальность природных объектов всегда вдохновляла человека, ставя перед ним задачу научиться и повторить совершенство биологических структур и механизмов в искусственно создаваемых системах. Вот и сейчас популярность биологических подходов в нанотехнологиях вызвана стремлением создавать уникальные микромашины, осуществлять сборку сложных наноструктур из составных блоков, доставку и разделение наночастиц и компонентов смесей – все то, что уже миллионы лет реализуется в природных системах.

Наноматериалы необычайно широко распространены в живой природе. Именно наноструктуры составляют основу биологических конструкций и защитных покровов. Вследствие уникальной организации они демонстрируют необычные механические свойства, намного превосходя искусственно созданные конструкционные материалы схожего химического состава (паутина, раковины моллюсков, жемчуг, костная ткань, древесина). Стремление научиться синтезировать аналогичные материалы в лабораторных условиях, воссоздав биохимический путь живой системы, привело к появлению нового направления в нанотехнологии – биомиметике.

Конструкционные наноматериалы для медицины

Стремление живой природы к созданию комплексных наносистем можно наглядно продемонстрировать на примере природного нанокомпозита – костной ткани. Кость – это уникальный природный материал, содержащий костный мозг, нервы и кровеносные сосуды. Выделяют до семи уровней структурной организации костной ткани. Основная «строительная» единица кости, называемая остеоном, представляет собой цилиндрическое образование (10-500 мкм в диаметре), кольцевые слои которого состоят из плотно уложенных пластин с определенной ориентацией (рис. 29). Пластины соседних слоев расположены под определенным углом друг к другу и в свою очередь состоят из фибрилл коллагена, упрочненных нанокристаллитами фосфатов кальция (гидроксилапатита, ГАП). Кристаллы ГАП присутствуют в кости в форме пластин (> 95%) или иголок, размерами

40×20×5 нм, которые располагаются длинной стороной вдоль коллагеновых волокон. Такая сложная архитектура обеспечивает высокие прочностные характеристики природного композита.

Считается, что процесс создания композита, или минерализация костной ткани (отложение кристаллов фосфатов кальция из перенасыщенной внеклеточной жидкости в зазорах между фибриллами коллагена) происходит по следующей схеме:

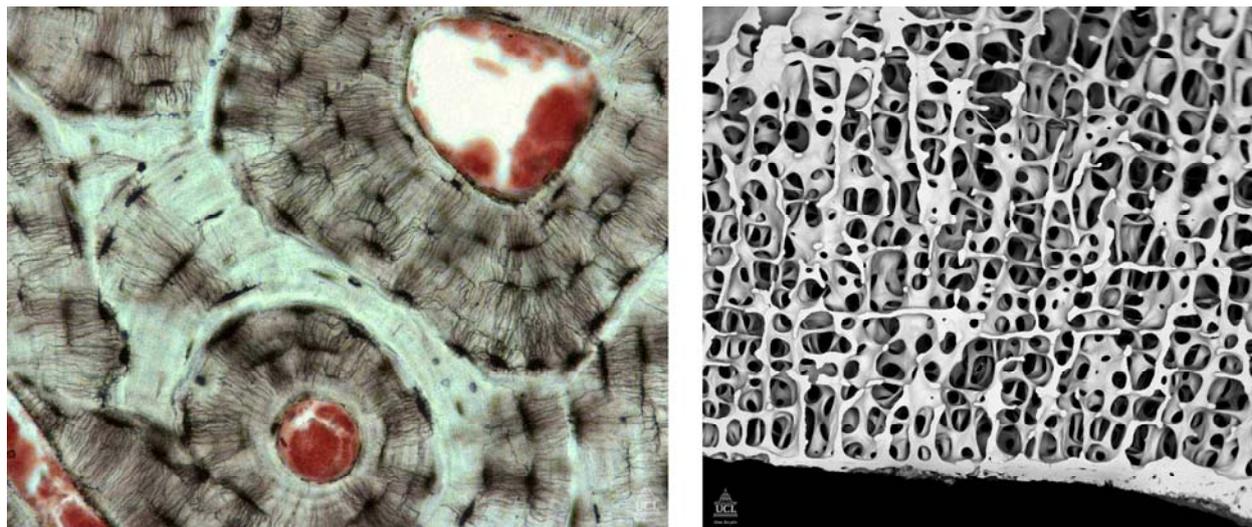
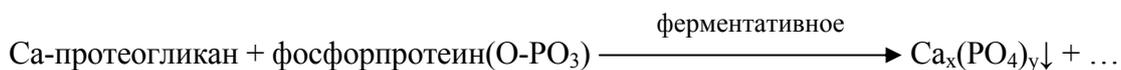


Рис. 29. Остеоны в костной ткани человека и структура неорганической составляющей костной ткани.

Другой механизм предполагает выделение костными клетками (остеобластами) матричных пузырьков размером порядка 100 нм, несущих кальций- или фосфорсодержащие компоненты.

В общем виде минеральный состав кости приближенно можно выразить формулой $(\text{Ca,Na})_{10-x-y}(\text{HPO}_4)_x(\text{CO}_3)_y(\text{PO}_4)_{6-x-y}(\text{OH})_{2-x-y-z}(\text{Cl,F})_z$, причем в молодом организме сумма $x+y \sim 1.7$, а с возрастом величина x уменьшается, а y – возрастает. Состав зубной эмали можно выразить формулой $\text{Ca}_{8.86}\text{Na}_{0.29}\text{Mg}_{0.09}\text{K}_{0.01}(\text{HPO}_4)_{0.28}(\text{CO}_3)_{0.41}(\text{PO}_4)_{5.31}(\text{OH})_{0.7}\text{Cl}_{0.08}(\text{CO}_3)_{0.05}$.

Коллагены, входящие в состав костной ткани, являются наиболее распространенными белками в организме человека (30% от общего количества). Они придают тканям эластичность и механическую прочность. Молекулы коллагенов состоят из трех спирально скрученных полипептидных нитей. Молекулы коллагена способны собираться в фибриллы, диаметром 100-2000 нм.

Таким образом, кость является сложноорганизованным композиционным материалом состава «минеральная составляющая-биополимер». Механические характеристики костной ткани изменяются в зависимости от типа кости, характера нагрузок, возраста человека.

Механических свойств кости анизотропны (наиболее сильно различаются свойства, измеренные вдоль и перпендикулярно трубчатой кости) (табл. 2).

Современная медицина практически немыслима без применения искусственных имплантов-биоматериалов, заменяющих поврежденные ткани и органы. Проблема создания материалов для тканевой инженерии становится особенно актуальной, учитывая стремительное старение населения мира, а большинство проблем со

Таблица 2. Механические свойства компактной кости и зубного дентина.

Характеристики	Направление испытаний по отношению к оси кости		Дентин зубов
	" "	" ⊥ "	
Прочность на растяжение, МПа	124 - 174	49	250 - 350
Прочность на сжатие, МПа	170 - 193	133	11 - 17
Прочность на изгиб, МПа	160 ^a	-	21 - 53
Модуль Юнга, ГПа	17 - 27	11,5	11 - 19
Трещиностойкость, K_{IC} , МПа·м ^{1/2}	2 - 12 ^a	-	12

здоровьем проявляются у человека на рубеже 60-летнего возраста. Сегодня объемы требуемых биоматериалов оцениваются на уровне десятков тонн, среди которых наибольшую долю составляют имплантаты для восстановления дефектов костной ткани.

Следует отметить, что требования, предъявляемые к костным имплантатам, весьма сложны и противоречивы: материал должен обладать высокой прочностью, малыми модулями Юнга (на уровне 20 ГПа), высокой пористостью (с диаметром пор 150-200 мкм, для обеспечения прорастания костной ткани и быстрой резорбции), он должен быть биохимически и механически совместимым с тканями организма, а в идеале, должен стимулировать процессы естественного восстановления кости – остеосинтеза, с быстрой биодegradацией материала и заменой его растущей костной тканью.

Есть все основания полагать, что химическое и морфологическое соответствие биоматериала и костного минерала является одним из основных принципов, лежащих в основе конструирования новых материалов биомедицинского назначения. С этой точки зрения идеальным является материал, химический состав и гранулометрия которого подобны костному биоминералу: нестехиометрическому гидроксилapatиту $Ca_{10-x}(HPO_4)_x(PO_4)_{6-x}(OH)_{2-x}$ ($0 < x < 1$) с кристаллами в форме пластин размером $40 \times 20 \times 5$ нм и осью *c* нанокристалла, лежащей в плоскости частицы. К сожалению, точное воспроизведение морфологии костной ткани *in vitro* (и, следовательно, достижение столь же высоких

механических свойств) в настоящее время не представляется возможным. В то же время отклонения по составу и размерам кристаллов искусственного материала от природного аналога могут быть использованы для направленного синтеза биоматериалов с заданной биоактивностью.

В ортопедии традиционно используется высокотемпературная кальцийфосфатная керамика на основе гидроксилapatита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (ГАП) и трикальциевого фосфата $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (размер кристаллитов более 5 мкм), химически подобная минеральной составляющей кости, но крайне медленно резорбируемая в организме. Низкотемпературная «керамика» – цементы – обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционной керамикой. В цементных системах формируется легкорезорбируемый нанокристаллический апатит (размер частиц 10-50 нм), цементную массу легко адаптировать к костным дефектам сложной формы. Кальцийфосфатные цементы биоактивны и остеоиндуктивны (способствуют активному росту новой костной ткани в приконтактной области). Однако, фосфаты кальция в форме цементов являются непрочными материалами, и их прочность на изгиб (1-5 МПа) заметно уступает прочности на сжатие (1 – 30 МПа). К тому же типичные размеры пор кальцийфосфатных цементов составляют ~ 1 мкм (пористость 30-60%), что не позволяет костной ткани прорасти внутрь материала.

Материалы нового поколения – аналоги костной ткани, представляют собой нанокомпозиты типа «ГАП – полимер». Состав и механические свойства таких имплантатов в большей степени приближены к костной ткани. Одним из первых был представлен на рынке биоматериалов композит «ГАП/полиэтилен». Этот материал по трещиностойкости (сопротивлению распространению трещины) не уступает кортикальной кости (при содержании ГАП $\leq 50\%$) и имеет близкие к ней значения модуля Юнга 1-8 ГПа. Недостатком такого композита является его малая биodeградируемость, а присутствие полиэтилена ухудшает сращивание с костью. Кроме того, его постепенная деградация может приводить к образованию токсичных продуктов.

В качестве биосовместимых полимеров наиболее часто используют коллаген (и его частично денатурированную форму – желатин), хитозан, полилактиды и полигликолиды. Период упорядочения коллагеновых фибрилл определяет размер растущих в зазорах кристаллитов. Используя коллаген, можно создавать материалы с контролируемой резорбируемостью. Кроме того коллаген может выступать в качестве носителя лекарственных средств пролонгированного действия.

Композиты «ГАП/коллаген» по химическому составу соответствуют реальной кости, хотя и не обладают соответствующей структурной организацией. Подобные материалы очень эффективны при лечении дефектов малого размера. Наиболее часто композиты получают

простым смешиванием порошка гидроксилатапата с раствором коллагена. Прочность на сжатие таких композитов составляет 6.5 МПа, модуль Юнга 2 ГПа. Биомиметически подход к получению композитов ГАП/коллаген основан на осаждении нанокристаллов ГАП из растворов SBF (simulated body fluids) на волокна коллагена, повторяющих состав межтканевой жидкости. Биомиметически полученные композиты “ГАП/коллаген” демонстрируют более высокие значения механической прочности, что связано с хорошей интеграцией компонентов такого материала.

К сожалению, на данный момент, точное воссоздание структуры костной ткани искусственным образом, невозможно даже с использованием новейших методов биомиметики и бионанотехнологии. Однако, научное и технологическое развитие данной отрасли, дает основания надеяться на скорое создание биорезорбируемых нанокомпозитов – заменителей костной ткани, полностью удовлетворяющих запросам современной медицины.

Нанофармакология и нанолекарства

Применение наноматериалов в современной медицине не ограничивается созданием биорезорбируемых имплантатов, и, на сегодня, наверное, основными ее задачами являются разработка и создание неинвазивных методов комплексной диагностики различных заболеваний и высокоэффективных методов программируемой доставки лекарств непосредственно к диагностированному больному органу. Мишенями для новых нанолекарств могут являться раковые клетки или клетки, зараженные вирусом, атеросклеротические бляшки и поврежденные органы и ткани. Создание таких комплексных систем позволяет значительно увеличить эффективность лечения, снизить дозировки применяемых препаратов, а также использовать препараты с противопоказаниями больному, что, в противном случае, ограничивает применимость лекарственных средств.

Так, в настоящий момент в традиционной медицине для устранения симптомов болезни применяют относительно высокие дозы лекарственных веществ, в результате чего зачастую возникают различные побочные эффекты, которые могут не только замедлить выздоровление, но даже ухудшить состояние больного. Как же можно уменьшить дозировки препаратов, и излечить заболевание нанограмовыми количествами лекарства? Дело в том, что “лечить” надо не организм в целом, а только “больные” клетки. Если научиться целенаправленно доставлять к ним лекарственные препараты, например, предварительно заключая их в инертную оболочку и только на месте позволяя ей “открыться”, то даже малые дозы будут способны стимулировать процесс выздоровления. Важность доставки лекарства к очагу поражения легко понять на следующем примере. При лечении и профилактике повторного возникновения раковых опухолей применяют химиотерапию. При этом ввод

противораковых препаратов осуществляют внутривенно и, следовательно, в дозах, значительно превышающих необходимые, нанося огромный вред здоровым тканям и клеткам – доставив же препарат непосредственно к скоплению раковых клеток, можно сохранить “здоровье” всего организма. Но как “научить” лекарства искать в организме нужные пути, распознавая больные клетки? Оказывается, об этом природа уже отчасти позаботилась и создала некоторые ключевые элементы для умных лекарственных систем.

В природе существуют множество примеров того, как действуют крайне малые дозы веществ. Известно, например, что определенные виды мотыльков чувствуют запах феромонов своего вида на расстоянии свыше двух километров, а акулы способны “уловить” один грамм крови, растворенный в 600 кубометрах воды! То есть мотыльки и акулы (как и другие живые существа) развили сверхчувствительность к тому, что обеспечивает их выживание. Аналогичные принципы ученые пытаются использовать и в современной медицине.

Многие, возможно, слышали о гомеопатической медицине. Дозы химических веществ в гомеопатических лекарствах столь малы, что их специально приходится разбавлять в тысячи и даже десятки тысяч раз связывающими компонентами (крахмалом, например), чтобы пациент смог хотя бы увидеть таблетку. Тем не менее, если человек сверхчувствителен к данному лекарственному препарату, то лечебный эффект будет достигнут. Так вот, по сути, за “сверхчувствительностью” и скрывается реализация адресной доставки вводимого препарата. Ведь, как известно, появление в организме чужеродных молекул – антигенов – вызывает моментальный ответ иммунной системы, который проявляется в выработывании антител – специфичных белков, способных распознать и связать антиген. Поэтому антитела могут выступать в качестве ключевых элементов большинства нанолечеств, своеобразными “ищейками” очагов болезни на клеточном уровне.

Таким образом, перед эффективным нанолечеством стоит несколько последовательных задач: найти в организме клетки-мишени, доставить к ним необходимое лекарство, проникнуть внутрь клетки и выгрузить содержимое, распасться на части и покинуть организм. Исходя из



Рис. 30. Модель частицы нанолечества.

поставленных задач, вырисовывается качественный “портрет” наноагентов: им необходимо иметь рецепторы для направленного движения к цели, обладать способностью проходить через клеточные мембраны, высвободить содержимое точно в нужное время и в нужном

месте и, наконец, быть нетоксичными. То есть наравне с лекарственным блоком, нанолечение должно также включать в себя блоки распознающего и транспортного агентов (рис. 30). Наиболее эффективным способом объединения этих элементов является использование гибридных бионаноструктур. Так, если на поверхности наночастиц путем химического взаимодействия функциональных групп закрепить антитела и полученную систему ввести в кровь, то антитела направлено “доставят” частицу в нужное место организма. В данном случае антитело выступает в качестве транспортного элемента такой системы. А если к наночастице привить активный белок, разрушающий клеточную мембрану, или вирус – то можно направленно поражать зараженные ткани. В то же время если “лекарство” начнет действовать по пути, могут пострадать здоровые ткани. Поэтому высвобождение “лечебной субстанции” надо контролировать либо факторами внешней среды (температура, кислотность среды, специфические ферменты), либо продолжительностью воздействия.

Часто бывают случаи, когда одной лишь доставки лекарства недостаточно – необходимо точно определить, где же именно находятся пораженные клетки. Для этого к лекарственным препаратам прививают своеобразные “датчики положения”, т.е. наночастицы, детектируемые по проявлению ими того или иного физического свойства. В настоящий момент в качестве таких датчиков используют квантовые точки, обладающие сильной флуоресценцией или магнетоконтрастирующие агенты (наночастицы Fe_3O_4 , $\gamma-Fe_2O_3$), чувствительность которых к магнитному полю положена в основу метода магниторезонансной томографии (МРТ).

Оказывается, нанообъекты могут выполнять роли всех перечисленных функциональных элементов нанолечений. Так, например, фуллерены обладают антисептическими свойствами, наночастицы биосовместимых апатитов используются для восстановления костной ткани, а наночастицы магнитных оксидов и металлов – для лечения раковых опухолей методом гипертермии. Белковые нанокапсулы, мицеллы, дендримеры, полимерные и керамические наночастицы, оксидные и металлические наночастицы, квантовые точки зачастую являются транспортными агентами. При этом молекулы лекарственных препаратов могут быть инкапсулированы во внутрь нанополостей таких наносистем или закреплены на их внешних поверхностях в результате образования ковалентных или Ван-дер-ваальсовых связей. К примеру, транспорт медикаментов с использованием магнитных наножидкостей, чувствительных к действию магнитного поля, может использоваться в глазной хирургии для физического воздействия на отслоившуюся сетчатку глаза во время операции. Следует отметить, что некоторые наночастицы совмещают

в себе как функциональные свойства, обуславливающие их лечебные качества, так и транспортные – в первую очередь, это магнитные наночастицы.

Однако, непосредственное создание гибридных наносистем требует решения ряда вопросов, связанных с химической совместимостью наночастиц и биомолекул.

Синтез, биоконъюгация и биосовместимость наночастиц

Исторически синтез коллоидных растворов монодисперсных наночастиц (которые и являются наиболее перспективными кандидатами на роль транспортных или функциональных элементов нанолечения) проводят в неполярных растворителях, используя обращенные мицеллы в качестве реакторов для получения нанофазы. Таким образом, формируемые наночастицы всегда имеют гидрофобную оболочку поверхностно-активного вещества и не растворяются в водной фазе. Аналогичный синтез в гидрофильных или водных средах на настоящее время не дает возможности строго контролировать размер наночастиц из-за гидрофильности используемых прекурсоров и поверхности формируемых наночастиц, а следовательно, их высокой склонности к агрегации в полярных растворителях в отсутствие протектирующей оболочки. В то же время для применения наноструктур в биомедицинских целях, необходимо, чтобы они могли образовывать коллоидные растворы в воде, а их поверхность не отторгалась бы клеткой. Таким образом, чтобы сделать возможным применение наноструктур в медицине, необходима дальнейшая модификация их поверхности. Все методы, применяемые для этой цели можно разделить на две большие группы (рис. 31), обеспечивающих

- А). замену молекул ПАВ, сорбированных на поверхности частиц, и имеющих гидрофобную и гидрофильную части, на бифункциональные молекулы;
- В). окружение наночастиц дополнительным слоем ПАВ, связанным Ван-дер-Ваальсовыми взаимодействиями между гидрофобными частями молекул. Таким образом, поверхность получаемых наночастиц становится гидрофильной и может содержать различные функциональные группы на поверхности (аминные, гидроксильные, карбоксильные).

Второй метод предпочтителен, так как получаемые частицы более стабильны и обычно проявляют более однородные функциональные (флуоресцентные или магнитные) свойства, чем те, у которых «родная» оболочка была заменена. Дальнейшую функционализацию наночастиц можно провести, присоединяя к поверхностным функциональным группам биомолекулы – полисахариды, ферменты или белки.

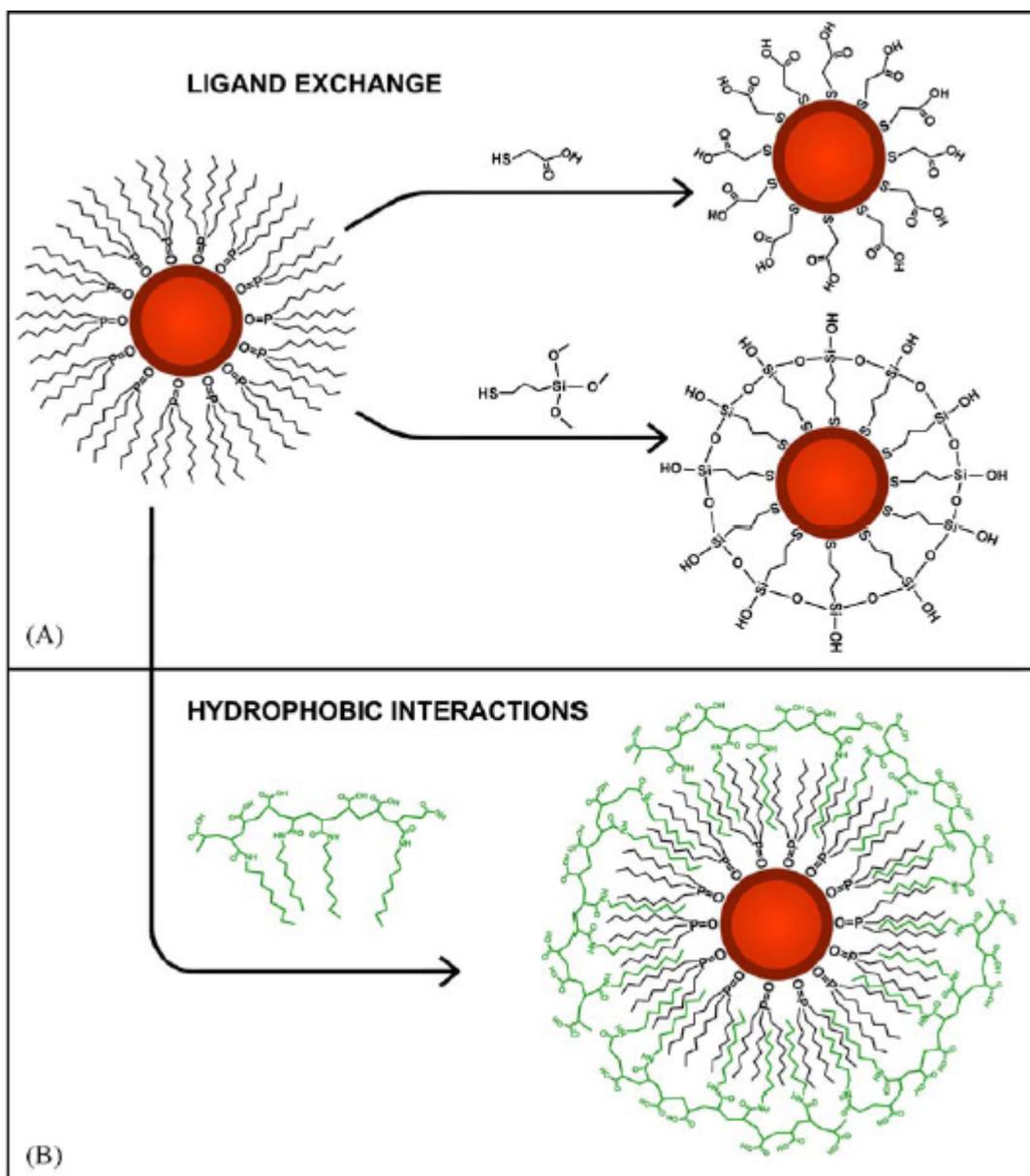


Рис. 31. Методы модификации поверхности наночастиц

Сегодня уже известны работы по модификации поверхности наночастиц различными “транспортными” или “распознающими” элементами (антигенами и антителами) и созданию эффективных нанолечарств на их основе. На основе наночастиц разрабатываются разнообразные бактерицидные и противовирусные препараты, способные залечивать раны “умные” гибридные наноструктуры, препараты пролонгированного действия.

Магнитные наноматериалы в медицине

В последнее время ученые-медики стали все чаще обращаться к использованию магнитных частиц для выполнения различных задач, возникающих в процессе диагностики заболеваний и их лечения. Перспективность такой практики объясняется тем, что магнитными частицами можно управлять с помощью внешнего магнитного поля: при таком вмешательстве не требуется инвазивное проникновение в больной орган. Используемые в качестве меток других молекул, магнитные наночастицы могут быть детектированы с помощью высокочувствительных магниторезистивных сенсоров, работающих на эффекте гигантского магнетосопротивления. С другой стороны, “прикрепляя” к магнитным носителям биологически активные молекулы, становится возможным управлять и концентрировать их в определенном отделе организма с помощью внешнего магнитного поля. Причем, этот подход может быть использован как для транспортировки лекарства до определенного органа человека, так и для удержания его в этом органе. Огромное значение приобрели поиск и разработка способов получения биологически инертных или биосовместимых магнитных наноматериалов, обладающих анизотропией магнитных свойств, для направленного контроля их положения в организме.

Решение этой задачи подсказывает сама природа, не переставая удивлять ученых и в 21 веке. Лишь недавно была обнаружена возможность индуцирования хирального и флустрированного магнетизма на наноуровне. Но, как оказалось, природа уже давно создала прообраз хиральных магнитных наноструктур, способных “чувствовать” магнитное поле Земли, и служащих своеобразным компасом для магнетотактических бактерий. Эти бактерии синтезируют внутриклеточные ферритмагнитные нанокристаллы – магнетосомы (рис. 32). Магнетосомы представлены либо магнетитом Fe_3O_4 , либо грейгитом Fe_3S_4 (содержание примеси меди до 10 ат.%). По-видимому, образование грейгита в бактериях - процесс многостадийный, имеющий много общего с образованием сульфидных осадочных пород: предшественником конечного материала является кубическая модификация FeS . Бактериям удается жестко контролировать размеры (50-70 нм), морфологию и кристаллографическую



Рис. 32. Отдельная магнетотактическая бактерия, и их популяция в водной среде в отсутствие и в присутствии внешнего магнитного поля.

ориентацию частиц. Индивидуальные магнетосомы с магнитным моментом $\sim 6 \times 10^{-17}$ Ам² собраны в цепочки таким образом, что ось легкого намагничивания кристаллов ориентированы вдоль цепи, тем самым достигается наибольший магнитный дипольный момент ($\sim 1.0 \times 10^{-15}$ Ам²). Магнетосомы позволяют организмам ориентироваться вдоль геомагнитных линий. Интересно, что бактерии северного и южного полушария легко разделяются во внешнем магнитном поле, “притягиваясь” к различным полюсам магнита (рис. 32).

Такие бактерии и являются прообразом системы, способной к направленному транспорту лекарственных препаратов в пораженный орган, а природа сама подсказывает, какое именно магнитное вещество следует использовать в качестве магнитного транспортного агента. Согласно клиническим исследованиям, магнетит, Fe₃O₄, в наноструктурированном состоянии оказывается полностью безопасным для организма как животных (мышей или свиней), так и человека. Достаточно высокий магнитный момент и высокая магнетокристаллическая анизотропия данного соединения позволяет использовать его как для визуализации с помощью резонансных методов, так и для непосредственной транспортировки частиц по кровеносным сосудам. Следовательно, единственной нерешенной проблемой оказывается стабилизация искусственно синтезированных наночастиц с помощью поверхностно активных веществ для предотвращения их агрегации, которое может привести к образованию тромбов в кровеносном русле.

Протектирующая оболочка может быть сформирована непосредственным покрытием наночастиц магнетита каким-либо гидрофильным инертным веществом: диоксидом кремния, декстринами, сахарами или белками. При этом необходимо, чтобы внешняя оболочка содержала некоторые функциональные группы, которые могут быть использованы для привития антител, обеспечивающих селективность процесса распознавания больных и здоровых клеток.

В частности для получения магнитоуправляемых лекарственных систем стабильных в кровеносном русле был предложен метод тепловой денатурации. К. Виддер и А. Сеньей проводили совместную денатурацию белка (альбумина человека) и гидрохлорида доксорубина (адриамицина – вещества, способствующего уничтожению злокачественных новообразований) в присутствии наночастиц магнетита, в нагретом до 110 – 150° С растительном масле. Для последующей стабилизации формируемых на этой стадии коллоидных микросфер в раствор добавляли формальдегид или 2,3 – бутадиион. Большинство полученных микросфер (средний размер 1 – 2 мкм) содержало частицы магнетита (21 % масс.), альбумин (73 % масс.) и адриамицин (5 % масс.). Полученные микросферы внутриаартериально вводили экспериментальным животным (мышам) с искусственно

привитой опухолью, после чего локализовывали в опухоли магнитным полем. Результатом явилось уменьшение размеров опухоли, причем из двенадцати животных выживало девять. Были отработаны способы получения таких микросфер, изучена динамика их распределения в органах и тканях экспериментальных животных и выведения из организма.

Предпринимались попытки использовать в качестве носителей лекарственных препаратов красные клетки крови, которые обладают свойством легко и быстро проходить через любые области кровеносной системы. И. Моримото, К. Сугибаячи и Д. Вишневецкий исследовали поведение в магнитном поле эритроцитов, содержащих коллоидные частицы магнетита. Было экспериментально обнаружено, что злокачественные клетки способны сорбировать на своей поверхности частицы Fe_3O_4 и приобретать, таким образом, магнитную метку.

Магнито-жидкостная гипертермия

Высокий уровень онкологических заболеваний остается одной из самых серьезных проблем нашего времени. К сожалению, до сих пор не найдено лекарства, способного эффективно “лечить” раковые клетки. Поэтому все способы борьбы связаны с обнаружением и хирургическим удалением опухоли и метастаз в сочетании с химиотерапией или воздействием убивающих клетки излучений. Все эти меры чрезвычайно вредны даже для здорового организма, и применяются только потому, что обычно раковые клетки гибнут при таких воздействиях быстрее, чем здоровые.

Альтернативой хирургическому вмешательству в будущем может стать метод внутритканевой гипертермии, клинические испытания которого сравнительно недавно в были проведены Германии. Этот метод основан на пониженной температурной устойчивости раковых клеток по сравнению с непораженной тканью: наночастицы “находят” в человеческом организме раковые клетки, концентрируются в них, и убивают их за счет разогрева безопасными “дозами” переменного магнитного или (гораздо реже) микроволнового поля выше температуры $42^{\circ}C$, при которой начинается денатурация белков. В настоящее время исследуется возможность использования в качестве таких систем биосовместимых магнитных наночастиц оксидов железа ($\gamma-Fe_2O_3$, Fe_3O_4 , Fe_3O_4 в оболочке золота) или металлов (Fe/Pt , Fe/Co , Au). Основные вопросы, на которые надо ответить исследователям – как добиться высокой степени концентрации наночастиц в опухоли (например, с помощью антител) и как снизить побочное воздействие перегрева на здоровые ткани и органы.

Метод магнито-жидкостной гипертермии состоит в том, что в опухолевую ткань вводится магнитная жидкость, содержащая нанодисперсные частицы ферро- или ферримагнетика (рис. 33). Затем опухоль подвергается воздействию переменного внешнего магнитного поля, в результате чего наночастицы нагреваются, разогревая окружающую среду. Нагрев убивает раковые клетки и одновременно усиливает эффективность последующей лучевой терапии. Основным назначением этого метода, прежде всего, является терапия наиболее злокачественных форм опухоли головного мозга, хотя такое лечение эффективно лишь на ранних стадиях заболевания.

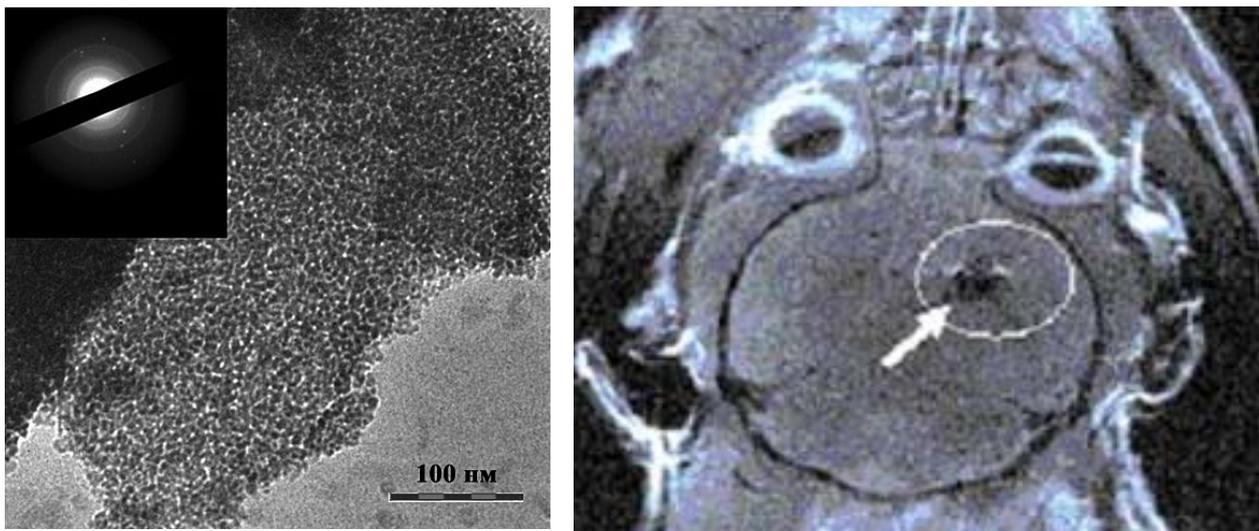


Рис. 33. Микрофотография магнитные наночастиц магнетита, полученных осаждением золя из водной фазы (а), магнитно-резонансная томография наночастиц в мозговой ткани мышцы (б).

Нагрев частиц происходит за счет магнетокалорического эффекта – изменения температуры магнетика при адиабатическом изменении напряженности магнитного поля H . С изменением поля на величину dH совершается работа намагничивания A : $A = JdH$, где J – намагниченность. Согласно первому началу термодинамики: $A = \delta Q - dU$, где δQ – сообщенное магнетика количество теплоты (оно равно нулю в условиях адиабатичности), dU – изменение внутренней энергии магнетика. Таким образом, при $\delta Q = 0$ работа совершается лишь за счет изменения внутренней энергии ($A = -dU$), что приводит к изменению собственной температуры магнетика. При увеличении намагниченности частицы происходит ее разогрев, а при размагничивании – охлаждение. Разогрев магнитных наносистем в переменном магнитном поле однозначно связан с потерями теплоты на перемагничивание системы – то есть с анизотропией магнитных свойств. Для пара- и суперпарамагнетиков (не имеющих магнитного гистерезиса) перемагничивание происходит без потери энергии: то есть переменное магнитное поле не вызывает разогрева вещества. Если же магнитные частицы обладают значительной коэрцитивной силой, то при перемагничивании часть энергии затрачивается на преодоление энергетического барьера, а впоследствии рассеивается

веществом в виде тепла. При этом потеря энергии W пропорциональна площади петли магнитного гистерезиса S : $W = \int_S HdB$. В переменном магнитном поле количества тепла, генерируемого единицей объема, зависит от частоты переменного магнитного поля f , и может быть рассчитано по выражению: $P = \mu_0 \pi f \chi'' H^2$, где μ_0 – магнитная проницаемость вакуума, H – напряженность магнитного поля и χ'' – мнимая составляющая магнитной восприимчивости $\chi = \chi' + i\chi''$.

Разогрев магнитной фазы за счет многократного перемагничивания наночастиц позволяет нагреть окружающую среду до температуры значительно превышающей предельную температуру жизнедеятельности клетки. Однако, вследствие высокой теплоемкости водной фазы, нагрев тканей происходит неравномерно, что ведет к поражению здоровых клеток наравне с клетками опухоли. Таким образом одной из первостепенных задач локальной гипертермии является поиск эффективных методов тепловыделения и терморегуляции нагреваемой среды. Одним из наиболее перспективных способов ее решения является использование наноструктур, испытывающих фазовый переход (парамагнетик-ферромагнетик или диэлектрик-металл) при температуре 43-45°C. В частности подбор активного вещества с температурой ферро- или ферримагнитного упорядочения (температуры Кюри для ферромагнетика или температуры Нееля для ферримагнетика) равной 42-43 °C позволяет создать саморегулирующуюся систему разогреваемую в магнитном поле до точно определенной температуры – при перегреве магнитное вещество переходит в парамагнитное состояние (рис. 34). Одной из таких систем являются наночастицы манганита лантана, допированного серебром, $La_{0,8}Ag_yMnO_3$ ($y \leq 0,2$) (LAMO).

Интересно отметить, что в ходе исследований выяснилось, что в высоких магнитных полях наночастицы способны разрушать клеточные мембраны и без температурного воздействия. После обработки раковой опухоли с введенными магнитными наночастицами в поле 7 Тесла было обнаружено разрушение раковых клеток на 30-85 %. То же самое поле в отсутствие наночастиц не вызывало никакого эффекта. Достоверно не известно, как именно магнитные частицы совершают свою разрушительную работу. Было обнаружено, что раковые клетки, подвергшиеся воздействию наночастиц, имеют разрывы в мембранах, в то время как здоровые клетки – нет.

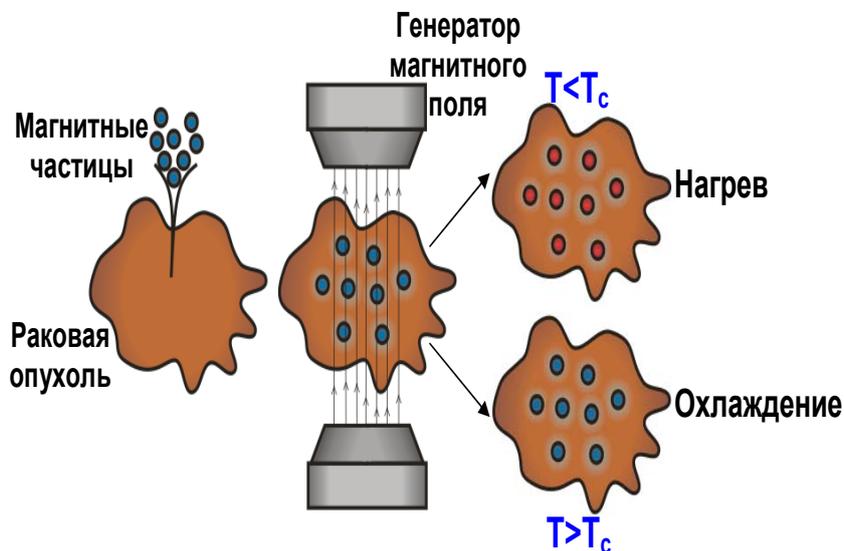


Рис. 34. Принцип саморегуляции нагрева среды ферромагнитными наночастицами при терапии рака методом гипертермии.

Недавно в печати появилось сообщение о том, что новая методика, основанная на применении магнитных частиц, позволяет обнаруживать метастазы в лимфатических узлах даже в том случае, когда они не могут быть определены любыми другими методами. Будучи захвачены макрофагами, магнитные частицы изменяют свойства клетки, вызывая, в частности, уменьшение сигнала, и “затуманивание” лимфатического узла при наблюдении с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). В местах расположения метастаз опухолевые клетки заполняют лимфатические каналы, существенно уменьшая поток макрофагов, и, тем самым, число частиц, замазывающих картину МРТ.

Нанокapsулы

Альтернативным способом транспорта лекарственных частиц является инкапсулирование внутрь биологически совместимых полых структур – так называемых нанокapsул. Именно так наши организмы “изолируют” инородные тела, маскируют частицы жира или гормоны, заключая их в своеобразные наноконтейнеры. Впервые такие капсулы были обнаружены в живых клетках около 30 лет назад с помощью электронной микроскопии. Оболочка природных наноконтейнеров во многом сходна со стенкой клеточной мембраны и состоит из липидных бислоев, отделяющих содержимое капсулы от внешней среды. В то же время, такой состав стенок дает возможность легко осуществлять транспорт веществ в капсулу или из нее. Будучи сформированными амфифильными веществами, капсулы способны переносить как полярные (большинство аминокислот, ДНК, РНК, ферменты, сахара), так и неполярные вещества (липиды, жирные кислоты, стероиды). Характерный размер наноконтейнеров, составляющий от 25 нм до нескольких микрометров, позволяет им легко проходить сквозь клеточные мембраны, перенося в них свое содержимое. При этом нанокapsулы не атакуются иммунной системой, и воспринимаются организмом в

качестве “своих”, что позволяет использовать их при разработки эффективных нанолечарств. При этом содержимое капсулы можно контролируемо “выгрузить” в нужном месте организма, например, там, где достигается определенное значение рН среды.

В качестве наноконтейнеров оказалось возможным использовать сами клеточные органеллы. Расшифровав последовательность из 100 аминокислот исследователям удалось подобрать “ключ”, открывающий белковые каналы во внешней оболочке липосом. Успешным оказался и опыт внедрения в наноконтейнеры флуоресцентных наночастиц с привитыми молекулами белкового “ключа” (рис. 35). С помощью фосфолипидных везикул-липосом оказалось возможным осуществить направленный транспорт лекарственных веществ по сосудистому руслу, а в случае внедрения в них магнитных наночастиц – еще и концентрировать их в злокачественных клетках под действием внешнего магнитного поля, что обеспечивает доставку противоопухолевых лекарств к пораженному органу. Эксперименты на животных с использованием магнитных липосом из яичного

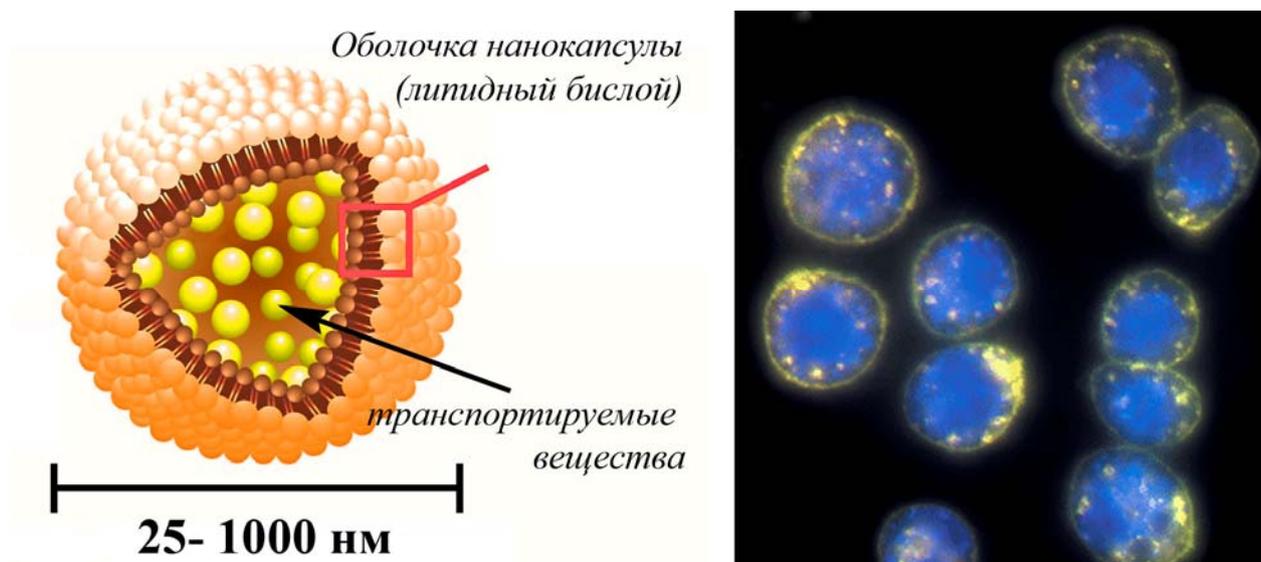


Рис. 35. Структура наноконтейнера и микрофотография нанокapsул с захваченными люминесцентными частицами.

фосфатидилхолина и холестерина показали, что липосомы, содержащие курареподобные препараты диадоний, дитилин, пирокурин и дипироний, накапливаются в органе-мишени, помещенной в магнитное поле. Размеры липосом составляли от 0,01 до 2 мкм. Исследование кинетики выхода лекарственных веществ из магнитоуправляемых и контрольных липосом, не содержащих магнитных частиц, показало отсутствие дестабилизирующего влияния магнитной жидкости на структуру самих капсул.

Сегодня к набору природных фосфолипидных капсул прибавились произведенные человеком, построенные из полимеров и молекул РНК, а также неорганические капсулы из диоксида кремния, диоксида титана и многие другие. Природные и искусственно-

синтезированные наноконтейнеры оказались отличными кандидатами для перемещения в организме медикаментов, позволяя увеличить их растворимость, понизить токсичность и эффективную дозу; для создания биосенсоров, способных отображать состояние отдельной клетки; для детоксикации клеток и удаления из них вредных веществ. Так, нанокапсулы, состоящие из трех цепей РНК, соединенных друг с другом в структуру, напоминающую по форме треугольник (рис. 36), имеют подходящий размер, чтобы проникать внутрь клетки, а их строение позволяет поместить внутрь них цепочки РНК, отвечающие за остановку роста раковой клетки.

Помимо чисто биологических применений нанокапсулы весьма перспективны для разработки систем очистки окружающей среды от токсичных металлов и опасных биологических объектов, для стабилизации неустойчивых химических соединений, наночастиц и т.д. Кроме того, активно ведутся исследования по созданию электронных нанопереключателей на основе заключенных в наноконтейнеры металлов и полупроводников.

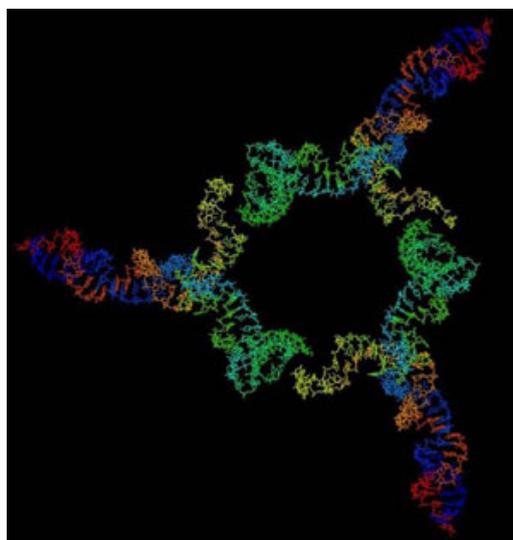


Рис. 36. РНК-нанокапсула.

Дальнейшее изучение природных и искусственных наноконтейнеров, наверняка, позволит расширить этот список.

Нанолечение и наномедицина

Несмотря на значительный прогресс в области создания транспортных бионаносистем, до их реального применения в качестве лекарственных препаратов может потребоваться не один год, а возможно и не одно десятилетие. Разработка каждого нового лекарства – очень длительный и дорогостоящий процесс – сегодня выпуск одного медицинского препарата на рынок оценивается в среднем в 800 миллионов долларов. По статистике, проходит не менее 12 лет с момента лабораторных испытаний и патентования той или иной лекарственной формы до ее появления в аптеках, а из 5 тысяч предложенных новых лекарств лишь 5 доходят до стадии клинических испытаний на человеке, и только 1 из 5 в результате используется для широкого применения. И это в лишь том случае, когда речь идет о традиционных лекарственных препаратах. Уже для многих очевидно, что будущее фармацевтики связано с применением высокотехнологических подходов, поэтому себестоимость исследований и риск неудачи будет только увеличиваться. В то же время, создание новых препаратов, действующей основой которых являются наноструктурированные лекарственные формы, позволит добиться направленного действия

лекарства, его лучшей растворимости и усвояемости организмом, а значит более быстрого терапевтического эффекта и уменьшения необходимой дозы таких нанолекарств. На сегодня все высокоразвитые государства, включая США, Японию, Германию, Англию, Францию, Китай, Южную Корею и т.д. ведут интенсивные разработки, направленные на использование уникальных свойств гибридных бионаноструктур, причем, эти разработки проводятся как университетами, так и крупными фармацевтическими и медицинскими компаниями. Только в США и Японии бюджет бионанотехнологий в 2006 году составил 2.4 и 0.85 миллиардов долларов, соответственно. В России такие исследования проводятся в ряде научно-исследовательских учреждений Москвы, Санкт-Петербурга и Новосибирска.

Итак, “уменьшение дозировки” и “направленность воздействия” – вот основные направления развития нанофармакологии. Снижение дозировки применяемых лекарственных средств в некоторых случаях позволит использовать высокоэффективные препараты, применение которых для лечения некоторых больных ограничивается из-за большого количества противопоказаний. Кроме того, в ряде случаев можно значительно снизить стоимость лечения дорогостоящими (в т.ч. онкологическими) препаратами, сделав его более доступным.

Наносистемы для диагностики заболеваний

Не менее важной областью применения наносистем в медицине является разработка на их основе новых методов экспресс-диагностики для достоверного определения диагноза пациентов на ранних стадиях заболеваний.

На современном уровне развития клинической медицины значение лабораторных исследований трудно переоценить. Применение новых лекарственных средств, новых методов лечения, проведения сложнейших хирургических вмешательств и реанимационных мероприятий требуют постоянного лабораторного контроля. За последнее десятилетие число лабораторных исследований на одного стационарного больного увеличилось более, чем в 3 раза, и в ближайшие годы данная тенденция будет только усиливаться.

Несмотря на широкое разнообразие применяемых сегодня методов диагностики, многие из них до сих пор имеют существенные ограничения, связанные с недостаточной специфичностью и чувствительностью анализа или диапазоном измеряемых концентраций. Многие методы анализа опираются на неавтоматизированные методики аналитической химии, что зачастую приводит к необоснованно низкой точности определения, делает анализ медленным, дорогостоящим и материалозатратным. В случае количественного анализа сложность определения биомолекул лишь увеличивает продолжительность анализа, а также требует наличия лаборатории для его выполнения. В то же время в реанимационной и

хирургической практике нередко возникает необходимость незамедлительного проведения биохимических или иммунологических тестов.

В связи с этим большую актуальность приобретает задача развития экспресс-методов количественного определения биологически активных веществ (антигенов, антител, ферментов, гормонов, белков острой фазы воспаления и др.).

С середины 90-х годов стало доступным проведение экспресс-тестов на большой набор вирусов, токсинов, аллергенов и наркотических препаратов. В настоящее время разработаны системы панельной экспресс-диагностики целого ряда тяжелых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, ишемия головного мозга, тяжелые токсические состояния. Принцип работы таких систем основывается на определении содержания в крови селективных маркеров того или иного заболевания и на анализе их соотношения. Диагностика осуществляется прямо у постели больного и занимает не более 15 минут. При этом образцы для анализа не требуют предварительной подготовки. Панельные системы могут применяться на ранних стадиях развития заболевания, когда другие методы диагностики (электрокардиография, компьютерная и магнитно-резонансная томография) недоступны или бессильны. Использование панелей дает возможность получать достоверные качественные, полуколичественные, а иногда и количественные результаты в течение нескольких минут, тем самым давая возможность врачам быстро определиться с тактикой ведения больного и назначить адекватную терапию.

Одна из первых панелей (Triage® Drugs of Abuse Panels), выпущенная компанией Biosite в 1992 году, представляла собой маленькую портативную панель, определяющую наличие в моче метаболитов девяти видов наркотических веществ методом иммунохроматографического анализа. Несколько позже, в 1999 эта компания создала первый экспресс-тест на белковые молекулы (Triage® Cardiac Panel), а в 2001, Biosite сделала следующий шаг, продемонстрировав возможность одновременного определения до 100 белков на одной панели.

Принцип работы диагностических панелей обычно основывается на микрокапиллярной диффузии компонентов в строго детерминированные участки панели, содержащие определенные химические реагенты, взаимодействие с которыми приводит к образованию окрашенных или флуоресцирующих комплексов. В реакционной области, в зависимости от цели исследования, находятся флуоресцентно меченые антитела или антигены, которые связываются с анализируемыми молекулами. Применение методики иммунофлуоресцентного анализа обеспечивает большую специфичность и чувствительность. Увеличение точности часто достигается за счет увеличения числа измерений. Однако, методики иммуноабсорбционного и иммунофлуоресцентного экспресс-анализа не лишены

недостатков – спектроскопические методы часто дают неточные результаты в случае перекрытия полос поглощения или флуоресценции, а также при опалесценции растворов.

Для решения этой проблемы недавно был предложен метод детектирования биомолекул гибридными наноструктурами на основе композитных пленок пористого кремния, покрытых монослоями антител или молекул, комплиментарных по отношению к определяемым белкам. Этот подход оказался простым и эффективным как с аналитической, так и с экономической точки зрения. Так как молекулы биологически активных веществ

можно высокоселективно сорбировать при помощи комплиментарных белков, то определение концентрации того или иного компонента в растворе может быть выполнено с помощью непосредственного измерения массы молекул, хемосорбируемых на поверхности резонансных сенсоров, например, кремниевых или пьезокварцевых пластин с высокоразвитой поверхностью («молекулярных весов», рис. 37). При этом захват антителом бактерии, вируса или молекулы патогена приводит к изменению частоты колебаний кантилевера, что позволяет точно определить содержание биологически

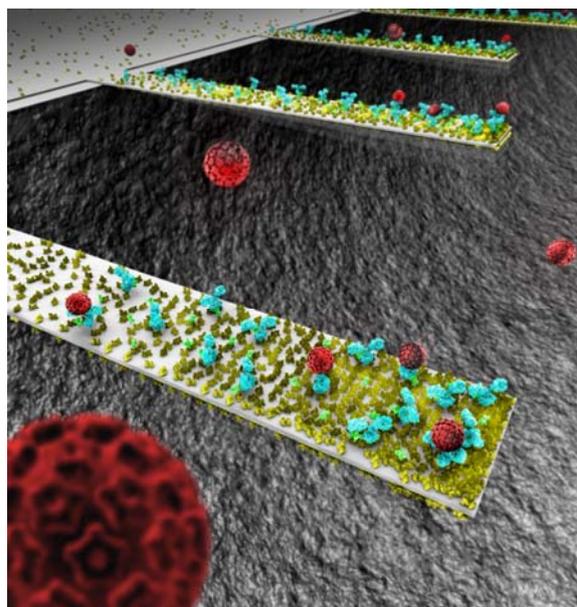


Рис. 37. Захват весами-кантилеверами биологических объектов.

активного вещества. Уже сейчас возможно не только создать покрытие кантилевера, но и сделать его специфичным по отношению к определенному типу биомолекул, то есть способным захватывать лишь строго заданные биологические объекты, не соединяясь с другими. Объединив несколько кантилеверов в матрицы, можно одновременно детектировать присутствие в среде нескольких типов патогенов, на определение которых «настроены» резонирующие нановесы. Такие устройства дают возможность провести гораздо более быструю, дешевую и точную диагностику сложных заболеваний: один чип способен обеспечить полную диагностику по единственной капле крови.

Современное развитие бионанотехнологий уже сейчас позволяет конструировать комплексные медицинские наносистемы и осуществлять контроль биосред на уровне отдельных молекул. Из-за значительной сложности такие системы получили название “лабораторий на чипе” (рис. 38). Так, например, уже созданы прототипы наносенсоров, способных не только обнаруживать определенные белковые молекулы или отдельные

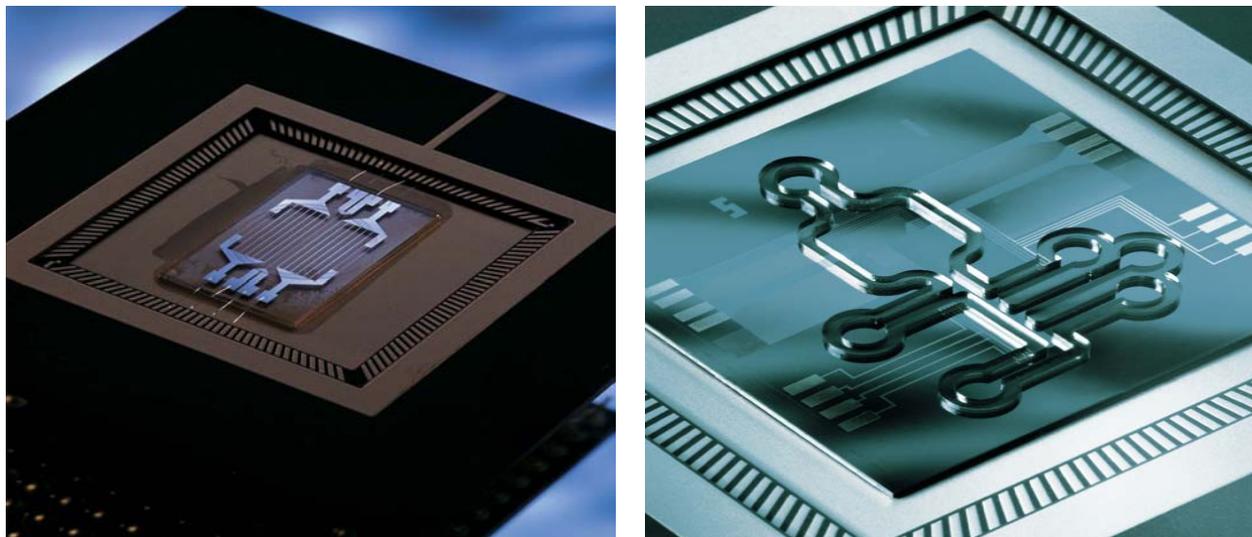


Рис. 38. Лаборатории-на-чипе. Чип для детектирования мутаций ДНК с помощью полимеразной цепной реакции и интегрированная система для детектирования и анализа бактерий.

спирали ДНК, но и определять их концентрацию. Во многом это стало возможным благодаря открытию полимеразных цепных реакции (polymerase chain reaction, PCR) – ферментативного метода, позволяющего увеличить концентрацию ДНК с помощью температурно-контролируемых циклических реакций. В реакциях PCR число молекул ДНК удваивается в течение каждого цикла. Сегодня такие устройства уже прошли клинические испытания и используются учеными для определения редких мутаций ДНК при раковых заболеваниях. Лаборатории на чипе позволяют осуществлять экспрессный комплексный анализ крови, определяя наличие и уровень аллергенов к тем или иным препаратам или содержание глюкозы в крови у диабетических больных.

Одной из наиболее важных областей применения наноматериалов в бионанотехнологиях является диагностика заболеваний на ранних стадиях. Для этого разрабатываются специальные системы распознавания заболеваний *in-vivo* (т.е. внутри живого организма). В тело человека через пластырь на коже, путем инъекции или вместе с пищей вживляют гибридные органо-неорганические наноструктуры, специфичные к химическому взаимодействию с определенными типами клеточных органелл. При этом благодаря малому размеру (около 5 нм) такие частицы могут проникать практически в любые участки организма. Оказавшись внутри тела и проникнув в лимфоциты (белые кровяные

клетки, обеспечивающие защитную реакцию организма против инфекции и других болезнетворных факторов) наносенсоры начинают флуоресцировать, когда структура клетки изменяется в результате иммунного ответа организма (рис. 39). Остается лишь зафиксировать это свечение особыми методами (например, с помощью специальных детекторов вводимых в первичные полости организма или

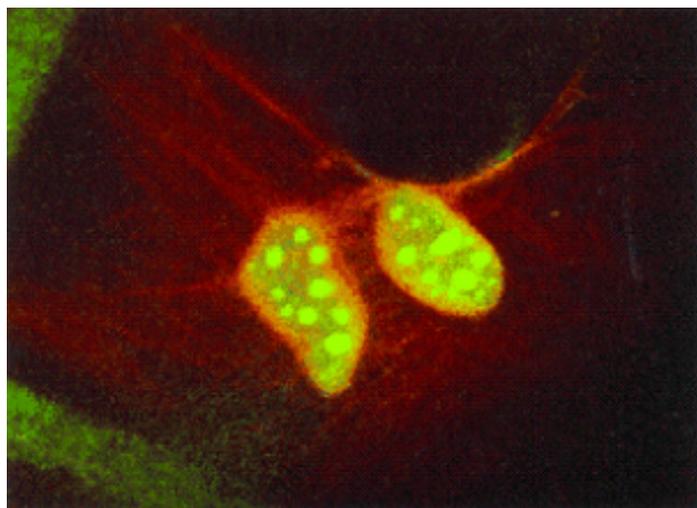


Рис. 39. Флуоресцирующие метки наночастиц CdSe в больных клетках.

микроскопического анализа крови или образцов тканей под воздействием возбуждающего излучения с определенной длиной волны) – и диагноз поставлен.

Наноинструменты для микробиологии и медицины

Поскольку значительная часть современных исследований в области бионанотехнологий сопряжена с работой на клеточном уровне, осуществление которой невозможно с использованием традиционных хирургических инструментов, то развитие клеточной хирургии и изучение функций малых по размеру биологических объектов напрямую связано с миниатюризацией

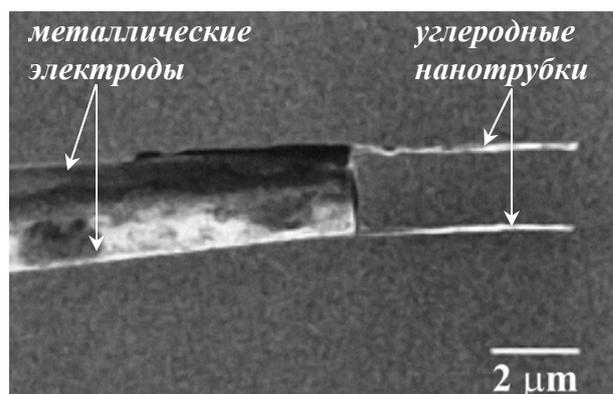


Рис. 40. Строение нанопинцета.

«рабочих» инструментов и умением манипулировать объектами, размер которых сопоставим с размером молекул. Потребность в таких инструментах во многом определяется современными задачами микробиологии и генной инженерии. И если позиционирование

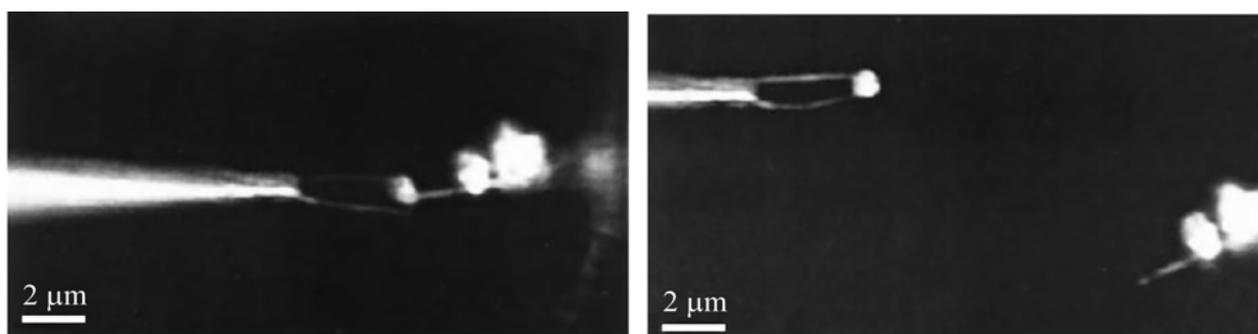


Рис. 41. Перемещение флуоресцирующих полистирольных микросфер диаметром 300 нм с помощью нанопинцета.

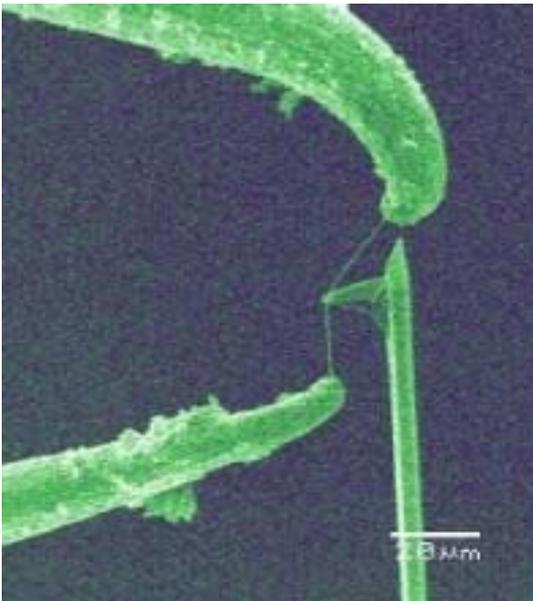


Рис. 42. Наноскальпель на основе одностенной углеродной нанотрубки.

объекта под микроскопом уже сегодня реально осуществлять с точностью до 0,1 нм, то вопросы о непосредственных манипуляциях, локальном раздражении клетки или вживлении микрообъектов до сих пор остаются открытыми. При этом основной проблемой является создание составных частей микробиологических электромеханических систем и их интеграция с существующей электроникой и макроустройствами.

Первой задачей на пути к осуществлению микробиологических операций является контролируемое перемещение отдельных предметов, размеры которых не превышают десятков нанометров. Она была решена еще в 1999

году исследователями Гарвардского университета, которые сконструировали первый нанопинцет на основе углеродных нанотрубок (рис. 40) и использовали его для перемещения полистирольных микросфер диаметром 300 нм (рис. 41). Нанопинцет представлял собой напыленные на обе стороны конусоидальной стеклянной пипетки неконтактирующие золотые электроды, к которым прикреплены пучки многостенных углеродных нанотрубок диаметром порядка 50 нм. При подаче на электроды небольшого напряжения (до 8 В) концы трубок смыкались за счет электростатических сил и захватывали коллоидные частицы размером около 300 нм, а при снятии напряжения происходило обратимое «открытие» пинцета. Варьирование размеров составных элементов, очевидно, позволяет добиться различного расстояния между концами нанопинцета, и, следовательно, открывает широкие перспективы в манипулировании объектами различного размера, в том числе клетками и внутриклеточными структурами, а также отдельными крупными молекулами. Кроме того, с помощью подобного нанопинцета можно конструировать новые классы организованных наноструктур, получение которых невозможно синтетическими методами.

Следующим шагом на пути к увеличению арсенала инструментов для клеточной хирургии стало создание в 2006 году группой исследователей из NIST и Колорадского университета миниатюрного наноскальпеля (рис. 42). Лезвие этого инструмента представляло собой прочную, и в тоже время очень тонкую многостенную углеродную нанотрубку, натянутую между двумя заостренными путем электрохимического травления вольфрамовыми иглами. В ближайшем будущем с помощью такого «ножа» можно будет с высокой точностью препарировать отдельные клетки и ткани с гораздо более высокой

точностью, чем это позволяют сегодня стеклянные скальпели, легко повреждающие исследуемые объекты такого размера. Другое потенциальное применение наноскальпеля состоит в его использовании для исследовательских целей – пользуясь таким острым и малым ультратомом можно изготавливать срезы толщиной не более 100 нм и непосредственно изучать клеточные тела (например, митохондрии, клеточные ядра, и т.д.) в пределах одной клетки.

И вот, уже в 2007 году, американские исследователи из Дрексельского университета (Drexel University) сообщили о создании первого наносприца, способного дозированно вводить жидкие пробы через клеточные мембраны, не повреждая их (рис. 43). Идея шприца достаточно проста – надо лишь

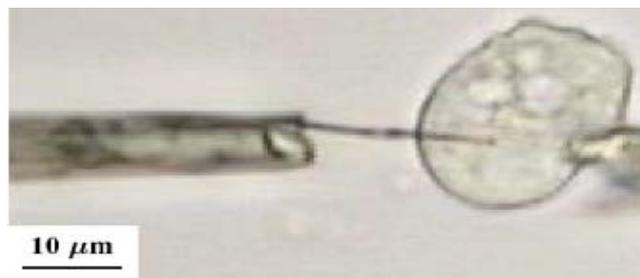


Рис. 43. Введение наносприца в клетку (в качестве иглы – многостенная углеродная нанотрубка).

соединить углеродную нанотрубку, выступающую в качестве иглы, с макроскопическим стеклянным капилляром, являющимся резервуаром шприца. Американским ученым удалось заполнить многостенную углеродную нанотрубку диаметром 200 нм магнитной жидкостью, содержащей 10 нм частицы оксида железа, а потом с помощью магнитного поля частично ввести такую “магнитную” нанотрубку в канал стеклянного капилляра и герметизировать место стыка оптически прозрачным клеем.

На сегодняшний день также созданы измерительные приборы нанометровых масштабов: нановесы для определения массы объектов до 10^{-15} г (2000 г.) и нанотермометр (2003 г.).

Очевидно, что слишком маленький размер наночастиц делает невозможным измерение их массы с помощью традиционных методик. Даже самые современные приборы имеют точность порядка 10^{-9} г, что на много порядков превышает массу единичных наночастиц. Очевидным способом измерения массы нанообъектов могут являться резонансные методики, основанные на изменении собственных частот колебаний измерительных наноустройств. Необходимо только научиться измерять резонансные частоты – и нановесы готовы.

Например, резонансную частоту колебаний углеродных нанотрубок можно измерить, воспользовавшись их высокой электропроводностью. Если к углеродной нанотрубке, один конец которой прочно закреплен, а другой остается свободным, приложить внешнее напряжение, то индуцированный заряд преимущественно сосредотачивается на свободном конце, и за счет электростатических сил происходит отклонение нанотрубок от исходного

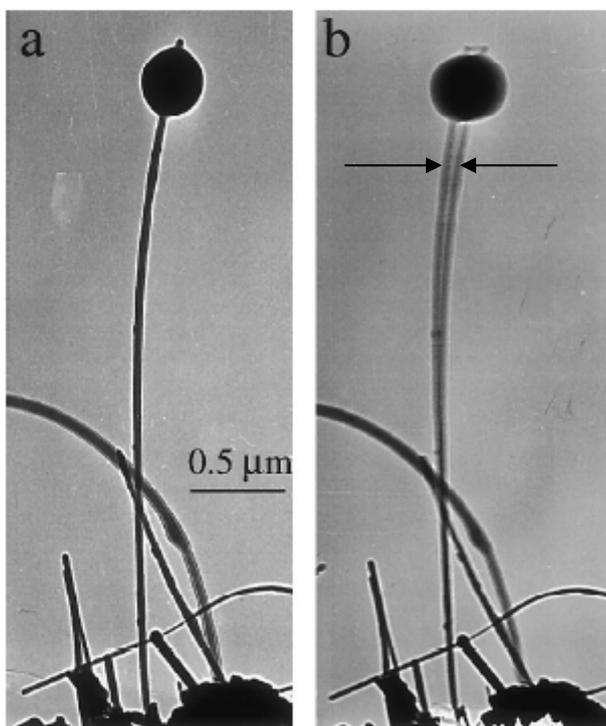


Рис. 44. Колебание углеродной нанотрубки, нагруженной наночастицей с массой порядка $22 \cdot 10^{-15}$ г.

если определить частоту собственных колебаний отдельной нанотрубки, а затем прикрепить к ней исследуемый образец, то оказывается, что резонансная частота колебаний уменьшается более чем на 40 % по сравнению с ненагруженной трубкой. В результате с высокой точностью можно рассчитать массу образца вплоть до величин масс порядка 10^{-15} г. Для этого необходимо только “откалибровать” углеродную нанотрубку, чтобы определить ее жесткость (рис. 44). В перспективе такие весы могут быть использованы для измерения масс больших биомолекул и биомедицинских объектов, например вирусов.

Другим важным свойством любого объекта является его температура. На наноуровне эта характеристика материи оказывается еще более важной, поскольку в зависимости от температуры может изменяться структура самого материала. Для измерения температуры нанообъектов японскими инженерами был сконструирован нанотермометр, напоминающий по своей конструкции и принципу действия уменьшенный в миллиарды раз обычный ртутный термометр, изобретенный Галилео Галилеем еще в 1593 году. Корпусом нанотермометра служит обычная многостенная углеродная нанотрубка длиной порядка 10 мкм и диаметром около 75 нм. В качестве температурно-чувствительного элемента выступает металлический галлий, заполняющий часть внутреннего пространства нанотрубки (рис. 45). Прецизионные измерения показали, что в интервале 50-500°C зависимость высоты столбика галлия от температуры строго линейна как при повышении, так и при понижении

положения. Приложение попеременно отрицательного и положительного напряжения позволяет осуществлять цикл «нагрузка-разгрузка» трубки. Если пойти дальше и создать осцилляции в напряжении, то можно добиться резонанса с частотой собственных колебаний нанотрубки, что позволит точно измерить данную характеристику. Резонансная частота колебаний углеродной нанотрубки определяется диаметром, длиной и прочностью на изгиб и является ее индивидуальной характеристикой.

В 2000 году этот принцип был использован учеными из Georgia Institute of Technology для создания самых маленьких и чувствительных весов в мире. Действительно,

температуры (рис. 45). Кроме того, поскольку углеродная нанотрубка открыта с одного конца, то при нагревании нанотермометра на воздухе на поверхности столбика галлия образуется слой оксида, обладающего хорошей адгезией к поверхности трубки. В результате длина металлического столбика остается фиксированной “оксидным маркером” даже после охлаждения системы до комнатной температуры, что дает возможность считывать данные спустя несколько часов после проведения измерений. Единственным недостатком нанотермометра является его миниатюрность: для считывания показаний и определения температуры необходим электронный микроскоп. В 2004 году изобретение японских инженеров было занесено в книгу рекордов Гиннеса как самый маленький в мире термометр.

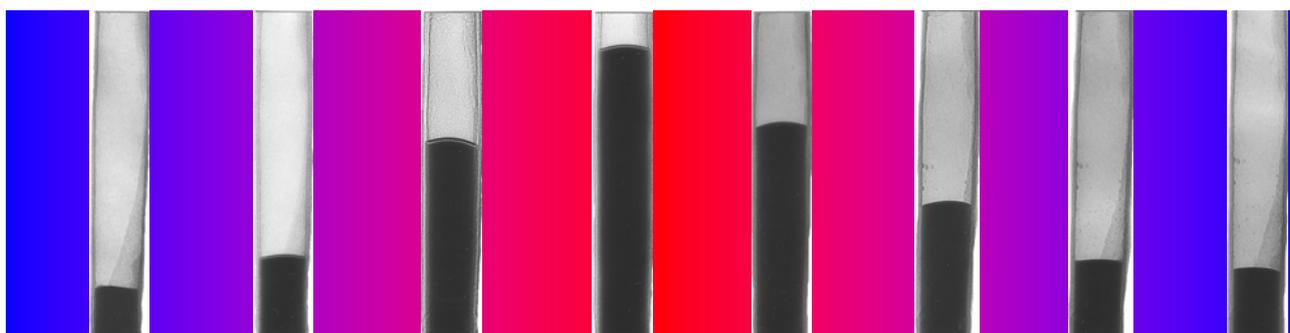


Рис. 45. Нанотермометр на основе заполненной галлием углеродной нанотрубки.

Интересно отметить, что все перечисленные наноустройства были созданы на основе углеродных нанотрубок, уникальная структура, размеры и физические свойства которых (такие как высокая механическая прочность и эластичность, способность проводить электрический ток, заполнять полость внутреннего канала различными веществами за счет капиллярного эффекта) в сочетании с высокой инертностью по отношению к большинству химических сред обуславливает широкий спектр областей их применения, в том числе и в медицине. Благодаря уникальным геометрическим размерам (толщина от 0,4 до 100 нм и длина от 20 нм до 100 мкм), химической инертности и чрезвычайно высокой механической прочности использование углеродных нанотрубок в качестве элементов хирургических наноинструментов позволяет работать с объектами, размеры которых лежат в диапазоне 1 нм – 10 мкм, что соответствует широкому спектру биологических объектов, таких как крупные молекулы (декстрин, антитела, белки), вирусы, бактерии или клетки.

И все же, основной задачей, и основной тенденцией в развитии наномедицины, является интеграция перечисленных систем диагностики и лечения заболеваний в единый комплекс, который, двигаясь по кровеносной или лимфатической системам человеческого организма, будет преодолевать все препятствия, находить больные клетки, осуществлять их диагностику и лечение наподобие команды лучших врачей, а потом покидать организм, не нанося ему никакого вреда. Часто такие системы ассоциируют с понятием нанороботов. Для

создания такого наноробота, необходимо несколько составных элементов: управляющий процессор, навигационная система (для определения места нахождения и определения маршрута передвижения), сенсоры (для мониторинга окружающей среды, участия в навигации и коммуникации для работы с отдельными молекулами), наноманипуляторы (для выполнения непосредственных действий с тем или иным объектом), устройства приема и передачи информации элементы питания; разработка каждого из которых является очень серьезной научной задачей и требует многолетней работы для непосредственной реализации. Поэтому, сегодня работы по данной тематике считаются скорее околонульными и походят по жанру научной фантастики. Однако теоретических препятствий для появления таких роботов нет.

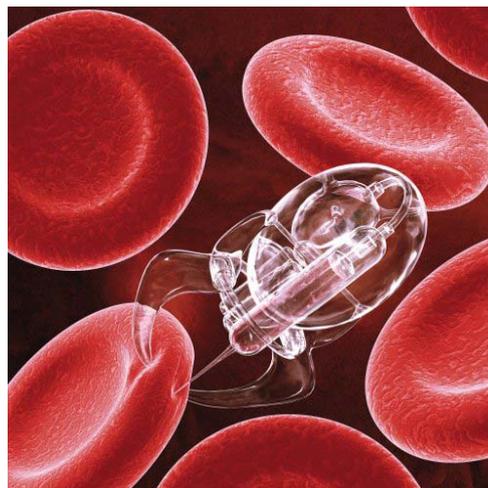


Рис. 46. Нанолекать будущего, блуждающий по кровеносной системе организма (художник Coneyl Jay)

Токсичность веществ в нанодисперсном состоянии

То, что безвредные (в компактном состоянии) вещества при сильном измельчении становятся опасными для здоровья известно давно, задолго до появления нанотехнологий. Еще в древние времена люди, занятые выплавкой цинка, страдали от цинковой лихорадки – острого заболевания легких, вызванное вдыханием аэрозолей окиси цинка в высокодисперсном состоянии, образовавшихся при сгорании паров цинка. Подобное заболевание встречается и в наши дни, особенно среди литейщиков и сварщиков, и вызывается не только парами цинка, но и аэрозолями других металлов: меди, железа, свинца и их оксидами.

Самый масштабный ущерб здоровью создает вдыхание наночастиц углерода, образующихся при неполном сгорании органического топлива в двигателях автомобилей, на электростанциях, а в особенно больших количествах попадающих в легкие в процессе курения. Оказалось, что в отличие от обычной органической и минеральной пыли, защитные механизмы легких не способны эффективно переработать или удалить углеродную нанопыль – она остается в легких навсегда, вызывая рефлекторное сужение бронхиол и альвеол, снижая тем самым эффективный дыхательный просвет и, следовательно, количество кислорода, поступающего в кровь. Именно с этим связаны затрудненность дыхания и кашель курильщиков.

Характерная особенность веществ в наносостоянии – это способность “проходить” через защитные системы организма. Например, частицы мельче нескольких сотен нанометров легко проникают во внутрилегочное пространство, а нанометровые частицы свободно поступают из легких в кровотоки. Именно так попадает в организм человека вирус гриппа, являющийся сложной природной наночастицей. Вероятность осаждения частиц в дыхательной системе зависит от их размера. Она велика для частиц с размером от 1 до 50 нм и от 3 до десятков мкм, а минимальна для 300 нм частиц. Причем 20 нм частицы отлагаются преимущественно в легких, 5 нм – в бронхах, а частицы с размером от 1 до 5 нм и более 1 мкм – в носоглотке. Мельчайшие наночастицы проникают через клеточные мембраны и локализуются в митохондриях, разрушая их структуру.

К сожалению, опасность наноматериалов для здоровья человека не ограничивается острым респираторным поражением легких. Всем известно, например, канцерогенное действие асбестовой пыли (крокидолита $\text{Na}_2(\text{Fe}^{2+}, \text{Mg})_3\text{Fe}_2^{3+}[\text{Si}_8\text{O}_{22}](\text{OH}, \text{F})_2$), вызывающей злокачественные опухоли плевры и брюшины.

Если проникновение наночастиц в легкие происходит, как правило, против нашего желания, то на кожу мы их наносим добровольно – наночастицы являются ключевой составляющей большинства всевозможных кремов, рекомендованных дерматологами и косметологами. Действительно, кремы для “омоложения” кожи содержат наноразмерные липосомы, а актуальные в период летних отпусков кремы “от загара” – высокоэффективные наночастицы оксидов титана TiO_2 и цинка ZnO , поглощающие УФ-часть солнечного спектра. Однако практически никто не задумывается о том, что нано- TiO_2 проникает внутрь кожи и обнаруживаются в эпидерме уже через 8 ч после нанесения крема. Не удивительно, что с момента начала массового применения таких кремов заболеваемость раком кожи, к примеру, в США увеличилась на 90%! Это и не удивительно, ведь наночастицы TiO_2 и ZnO – высокоэффективные катализаторы фотоокисления не только промышленных отходов, но и любой другой органики, в том числе основ кремов и составных элементов клеточных органелл. В то же время частичное окисление углеводов и протеинов может приводить к образованию канцерогенных веществ. Сейчас этот процесс пытаются подавить с помощью модификаций поверхности наночастиц. В отличие от дыхательной системы и кожи, поведение наночастиц в желудочно-кишечном тракте мало исследовано – известно лишь, что они быстро выводятся из организма.

Опираясь на накопленные к настоящему моменту знания о свойствах различных наночастиц, можно выделить три основные причины их вредного воздействия на здоровье человека. Во-первых, токсичным может быть основное вещество наночастицы, как, например, в случае «квантовых точек» – причиной поражения индивидуальных клеток

являются водорастворимые наночастицы селенида кадмия CdSe. При этом цитотоксичность CdSe коррелирует с количеством кадмия, выделившегося из них при окислении, и может быть многократно снижена при покрытии оболочкой из ZnS или SiO₂. В качестве другого примера можно привести ультрадисперсные частицы оксида бериллия, а также металлического бериллия и его соединений, вдыхание которых вызывает медленно развивающееся заболевание легких со смертельным исходом – бериллоз. В то время как компактный BeO исключительно инертный и безвредный для здоровья материал, высокореакционные наночастицы этого оксида, попадая в клетки легких, дают растворимый фосфатный комплекс Be²⁺, который ингибирует фосфатазу и вызывает гибель клеток.

Во-вторых, даже если попавших в организм наночастицы сами по себе безвредны, некоторые из них могут выступать в роли катализаторов образования токсичных веществ. Так ведут себя рассмотренные выше наночастицы TiO₂, катализируя фотоокисление органики, а также наночастицы некоторых металлов оксидов, вызывающие металлическую (в частности, цинковую) лихорадку.

И, наконец, специфическое воздействие вещества на организм может быть обусловлено непосредственно тем, что оно находится в наносостоянии. Например, химически инертный и безопасный полимер фторопласт, широко используемый для изготовления посуды, будучи распыленным в воздухе в виде наночастиц диаметром 26 нм в ничтожной концентрации (60 мкг/м³) способен убивать крыс за 30 минут, вызывая кровоизлияния в легких. Трудно поверить, что фторопластовая нанопыль на порядок токсичнее, чем боевое отравляющее вещество VX нервно-паралитического действия, от которого крысы гибнут за полчаса при концентрации в воздухе 500 мкг/м³! Вдыхание аэрозолей наночастиц диоксида кремния SiO₂ вызывает силикоз – хроническое разрушение легких, в то время как в макрокристаллическом состоянии он абсолютно безопасен – это самый обычный песок, которым покрыты пляжи и наполнены детские песочницы. Таким образом, специфика наночастиц состоит в большой роли поверхности, химия которой (оборванные связи, адсорбированные молекулы) радикально отличается от химии объемного материала – для одного и того же вещества мелкие наночастицы токсичнее крупных. Кроме того, проникнув в клетку, наночастицы способны прилипать к различным органеллам и деформировать ДНК, вызывая структурные разрушения и мутации.

Определенное значение в степени нанотоксичности имеет форма наночастиц. Анизотропные наночастицы (например, волокна асбеста) ассоциируются с увеличением риска фиброза и рака лёгких. Аэрозоль углеродных нанотрубок приводит к прорастанию волокон и утолщению соединительной ткани в легких мышей. Кроме того нанотрубки,

попадая в эпидермис, вызывают выделение клетками кожи цитокина, являющегося модулятором воспалительных процессов.

К сожалению, токсические дозы наноструктурированных материалов остаются неизвестными – можно оценить лишь нижний предел летальной дозы для самых токсичных из них. Для этого можно обратиться к опыту военных. В своих исследованиях они используют некую эмпирическую функцию, называемую токсойдой, которая связывает летальные дозы самых токсичных веществ с их молярной массой. График ее в координатах “логарифм летальной дозы – логарифм молярной массы” имеет вид прямой (рис. 7.66). Считается, что все химические вещества находятся выше этой прямой

(то есть, менее токсичны), ниже нее веществ нет, а на саму токсойду попадают самые токсичные вещества с данной молярной массой. Область, в которой могут находиться наночастицы, заштрихована на рис. 47.

Таким образом, на настоящий момент токсичность наносистем практически не исследована. Остается лишь надеяться, что в будущем ученым удастся определить токсические дозы наноструктурированных веществ, а также найти эффективные противоядия и методы защиты от них, а пока следует соблюдать осторожность при работе с нанообъектами.

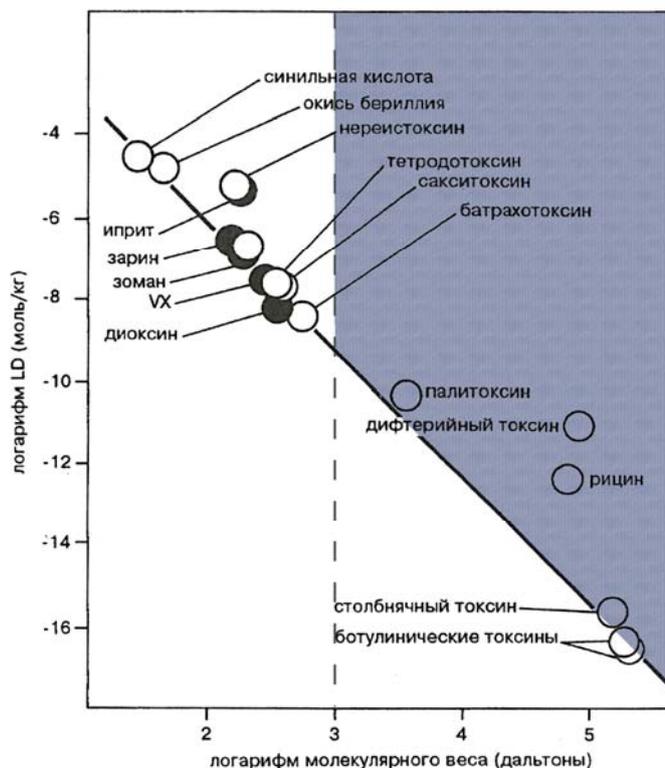


Рис. 47. Токсойда.