



# НАНОСКОП

Приставка “нано” вошла в обиход относительно недавно, лет 20-30 назад. Однако с технологиями получения и применения частиц с размерами порядка миллионной доли метра человечество знакомо уже более 20 столетий! Упоминания о коллоидном золоте (золотых наночастицах в воде) и его лечебных свойствах содержатся в трактатах китайских, арабских и индийских ученых (V-IV века до н.э.). В Средневековье была обнаружена способность наночастиц металлов окрашивать стекло, это использовалось при создании витражей в соборах. Другой пример - знаменитый кубок Ликурга (IV век н.э.), который изменяет цвет с зеленого на красный в зависимости от освещения. Научное объяснение подобных явлений пришло значительно позже, в середине XIX - начале XX века.

А сегодня ученые уже вовсю манипулируют мельчайшими частицами, приспособивая их для применения во многих областях науки и практики. Один из коллективов, где добились заметных успехов в этой области, возглавляет доктор физико-математических наук Николай ХЛЕБЦОВ. Он руководит лабораторией нанобиотехнологии Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов (ИБФРМ) РАН, расположенного в Саратове.

- Новейшая история нанотехнологий начинается с подписания Биллом Клинтонем в 2000 году программы “Национальная нанотехнологическая инициатива”, - рассказывает нашему корреспонденту Николай Григорьевич. - Аналогичные программы вскоре были приняты и в ЕС. Нанотехнология имеет дело с материалами и системами, которые демонстрируют совершенно новые качества благодаря своим размерам. Фактически это технологическая революция, результаты которой уже оказывают сильное влияние на мир.

В ИБФРМ мы начали работать с частицами коллоидного золота в 1987 году. А в 1989-м на биохимическом конгрессе в Риме появилась наша первая официальная публикация. Поскольку моды и денег на нанотехнологии тогда еще не было, то и работа шла небыстрыми темпами. Ситуация стала резко меняться после принятия американской программы. В начале 2003 года я выступил с докладом на научной конференции в ИБФРМ РАН и получил поддержку директора Владимира Игнатов. К этому времени уже стал примерно понятен круг проблем, которыми следует заниматься в этом направлении, и была создана наша лаборатория нанобиотехнологии.

Сегодня мы - лидеры в стране по синтезу золотых наночастиц с заданными геометрическими и функциональными свойствами. По широте охвата различных типов получаемых частиц наша лаборатория уникальна не только в России, но и в мире. В 2008 году в издательстве “Наука” вышла первая российская монография по золотым наночастицам, которая быстро разошлась и стала библиографической редкостью.

**- Чем конкретно занимается ваша лаборатория?**

- В первую очередь, получением золотых наночастиц и их функционализацией, то есть приданием им особых свойств за счет прикрепленных молекул. А в области

## Благородные гангстеры

Необычные свойства золотых наночастиц помогут в лечении тяжелых заболеваний

моделирования или практических применений мы сотрудничаем с различными учреждениями в России и за ее пределами. Например, у нас был большой двухлетний проект с одним из ведущих европейских центров по микроэлектронике в Бельгии (известным под аббревиатурой IMEC).

Мы начинали разработку технологий лечения опухолей с помощью наночастиц и лазерного облучения совместно с Российским онкологическим центром им. Н.Н.Блохина и московским Научно-исследовательским институтом полупроводников и красителей. Сотрудничаем с группами, которые возглавляет профессор Валерий Тучин из Саратовского госуниверситета. Мы ищем партнеров, способных поставить и решить новые интересные фундаментальные или прикладные задачи, связанные с нашими частицами. Сейчас подготовили совместный проект с университетом Александра Райса в США, будем изучать необычные свойства наночастиц при облучении очень короткими лазерными импульсами.

**- Почему вы остановились именно на золоте?**

- Выбор не случаен. Во-первых, это химически инертный и биосовместимый материал. Во-вторых, его наночастицы легко увидеть с помощью электронного микроскопа, и они обладают уникальными оптическими свойствами благодаря так называемому плазмонному резонансу. Это обусловлено коллективным поведением электронов проводимости: они действуют как организованная группа “гангстеров”, согласованно и резко отве-



инфракрасного диапазона от 700 до 1000 нм проникает хорошо. Поэтому необходимо было научиться управлять свойствами резонанса наночастиц, настраивать его на нужную длину волны в зависимости от задачи. Имеется несколько способов управления, но самый удобный - заменить шарики наностержнями.

В 2004-м наша аспирантка Анна Алексеева начала работать над диссертацией, цель которой была описать конкретную - наладить синтез золотых наностержней с контролем их размеров. К концу 2006 года у нас была нужная технология, у истоков которой стояли американские группы профессоров Мустафы Эль-Сайеда и Кэтрин Мёрфи. В том же 2006-м мы наладили синтез золотых наноболочек на ядрах из двуокиси кремния. Это стеклянные шарики диаметром около 100 нм, покрытые слоем золота 10-20 нм.

туры для лазерной фототермальной терапии рака.

В биологии и медицине частицы начинают также использовать, прикрепляя к их поверхности различные молекулы, способные “узнавать” молекулярные мишени в органах, на поверхности клеток. Такие конструкции называются конъюгатами. Освоение и разработка технологий их получения - еще одна из задач, которые мы решаем.

Наконец, нас интересует применение частиц и конъюгатов для аналитических целей, диагностики и терапии рака, выявления различных структур на поверхности клеток с помощью электронной и световой микроскопии. В этом направлении, как я уже говорил, мы сотрудничаем с другими научными группами.

**- Как появляются задачи и ведутся исследования?**

- Некоторые задачи возникали

благодаря общению с потребителями нашей нанопродукции. Например, коллеги-медики часто жаловались на плохую стабильность золотых наноболочек, которые со временем просто оседали на дно флаконов для их хранения. Пытаясь решить проблему, мы обратили внимание на золотые наноклетки, которые близки к наноболочкам по оптике, но гораздо стабильнее. К сожалению, исходным шаблоном для таких частиц являются серебряные нанокубики, а их синтез оказался нетривиальной задачей. В 2010 году мы дали в Саратовском госуниверситете объявление, что ищем аспиранта на амбициозный проект и готовы платить ему четыре государственных стипендии (тогда она составляла 1500 рублей). Отборочный конкурс прошла Лиза Панфилова, которая справилась с поставленной задачей, более того - стала президентской стипендиаткой и в этом году успешно защитила кандидатскую диссертацию.

Затем нам и нашим коллегам потребовались частицы с очень широкой настройкой резонанса

от синего до ближнего инфракрасного цвета. В 2010 году у нас появились золотые наностержни, покрытые тонкой оболочкой серебра. Поскольку опыт синтеза золотых наностержней уже был большим, переход к новой технологии оказался сравнительно легким.

Другой интересный пример - получение порошков плазмонных наночастиц. Обычно в лабораториях получают суспензии, которые на 99% состоят из воды. Их неудобно хранить и использовать, соблюдая стерильность. В 2012-м мы разработали технологию получения порошков, из которых за одну-две секунды можно приготовить раствор: “просто добавить воды!” Эта технология опубликована в журнале “Langmuir”, на нее получен патент РФ.

Постепенно круг объектов расширялся, мы приобретали новый опыт и новые направления сотрудничества.

**- Изменялось ли со временем ваше понимание возможностей нанотехнологий в медицине и других областях?**

- По мере роста объема производства и применения наноматериалов сформировалось представление о возможных негативных последствиях для человека и окружающей среды. В принципе, наночастицы могут быть токсичными, вызывать генетические изменения. В США и ЕС были выделены серьезные деньги на масштабные исследования таких проявлений. Для нас эта сторона проблемы также стала важной. В 2011 году в журнале английского Королевского общества “Chemical Society Reviews” был опубликован наш обзор собственных и литературных данных по биораспределению и токсичности золотых наночастиц. Эту работу за три года после публикации процитировали 180 раз, она признана самым полезным обобщением за последние годы.

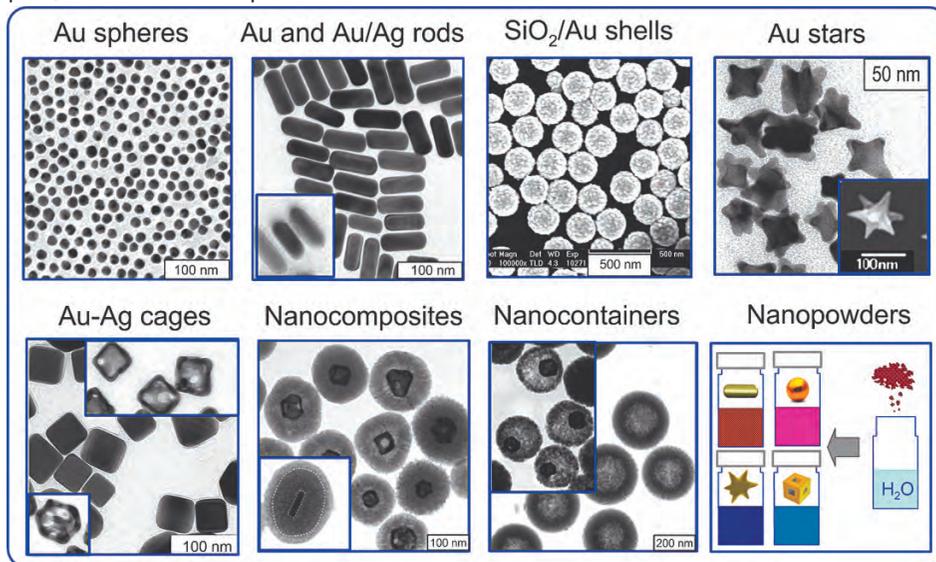
**- Много сделано, а что еще предстоит?**

- Сейчас мы начали синтезировать, изучать и применять многофункциональные нанокомпозиты. Это уже не просто частицы, а сложные конструкции, с помощью которых можно решать сразу несколько задач по диагностике и терапии. Фактически это и есть основной инструмент нового направления в наномедицине. Мы будем продолжать работы по комплексам наночастиц с ДНК. В основе генетических анализов лежит полимеразная цепная реакция. Нас сейчас очень интересует возможность повышения ее эффективности с помощью наночастиц.

Наконец, недавно начали новые проекты совместно с группой профессора Виктора Баграшвили из Троицка. Речь идет об использовании наших наночастиц для сверхчувствительной диагностики различных молекул в биологических жидкостях.

Планируем также исследовать механизмы проникновения наночастиц в клетки животных. Ведь с их помощью можно доставить различные целевые вещества - от лекарств до генетических конструкций. Однако эффективность захвата частиц клетками зависит от многих факторов и пока еще не полностью понятна.

Фото из архива лаборатории



чают на воздействие света определенной частоты. Свет на этих частотах интенсивно поглощается и рассеивается. Поглощение приводит к сильному локальному нагреву частицы и материала около нее, а рассеяние позволяет идентифицировать ее в световом микроскопе. Оба свойства можно использовать для лечения и диагностики, например, раковых клеток.

**- На что способны ваши объекты? И как вы ими манипулируете?**

- Обычный видимый свет практически не проходит в биоткани из-за сильного рассеяния и поглощения, а вот излучение ближнего

Постепенно у нас накапливались нужные технологии и опыт манипулирования свойствами различных наночастиц на основе золота, серебра и других материалов.

Кроме того, мы поставили задачу научиться моделировать оптические характеристики наночастиц или агрегатов из них. К счастью, у нас был большой опыт в этой области, который дал нам некоторые преимущества перед западными группами, начинавшими с нуля. Наша самая цитируемая публикация в журнале “Nanotechnology” вышла в 2006 году. В ней теоретически предсказаны оптимальные нанострук-