



Міністерство освіти і науки України

**ДЕРЖАВНИЙ БІОТЕХНОЛОГІЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

**Факультет енергетики, робототехніки та комп'ютерних
технологій**

**Кафедра електромеханіки, робототехніки, біомедичної
інженерії та електротехніки**

**ОСНОВИ НАНОТЕХНОЛОГІЇ В БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНІ
НАНОМАТЕРІАЛИ В БІОМЕДИЦИНІ**

**Методичні вказівки
для самостійного вивчення дисципліни**

**Для студентів першого (бакалаврського) рівня вищої освіти
денної та заочної форми навчання, спеціальностей:
163 Біомедична інженерія**

**Харків
2023**

Міністерство освіти і науки України
ДЕРЖАВНИЙ БІОТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**Факультет енергетики, робототехніки та комп'ютерних
технологій**
**Кафедра електромеханіки, робототехніки, біомедичної
інженерії та електротехніки**

ОСНОВИ НАНОТЕХНОЛОГІЇ В БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНІ
НАНОМАТЕРІАЛИ В БІОМЕДИЦИНІ

Методичні вказівки
для самостійного вивчення дисципліни

Для студентів першого (бакалаврського) рівня вищої освіти
денної та заочної форми навчання, спеціальностей:
163 Біомедична інженерія

Затверджено на засіданні кафедри ЕРБМІЕ
Факультету ЕРКТ
Протокол № 2
від 03.11.2022

Затверджено рішенням Науково-методичної ради
Факультету ЕРКТ
Протокол № 2
від 17.11.2022 р.

Харків
2023

УДК 620.3:606

Ф91

Схвалено
на засіданні кафедри
**електромеханіки, робототехніки, біомедичної інженерії та
електротехніки**

**Методичні вказівки
для самостійного вивчення дисципліни**

основи нанотехнології в біології та медицині: наноматеріали в біомедицині. Для студентів першого (бакалаврського) рівня вищої освіти денної та заочної форми навч., спец.: 163 Біомедична інженерія / Державний біотехнологічний університет; упоряд. Н. Г. Косуліна, В. В. Гузенко – Харків: [б. в.], 2023. – 25 с.

Методичні вказівки з дисципліни «Основи нанотехнології в біології та медицині» складені у відповідності до навчально плану. Видання включає матеріал для вивчення даної дисципліни за профілем навчання.

Видання призначене для студентів першого (бакалаврського) рівня вищої освіти денної та заочної форми навчання, спеціальностей: 163 Біомедична інженерія.

Рецензенти:

В.О. Шигимага, д-р техн. наук, проф., кафедри електромеханіки, робототехніки, біомедичної інженерії та електротехніки Державного біотехнологічного університету;

М.О. Чорна, к.т.н. доц. кафедри електромеханіки, робототехніки, біомедичної інженерії та електротехніки Державного біотехнологічного університету.

Відповідальний за випуск: В.В. Гузенко, канд. техн. наук, ст. викл.

1. НАНОБІОМАТЕРІАЛИ ЯК ПІДКЛАС НАНОМАТЕРІАЛІВ

Нанобіоматеріали – це підклас наноматеріалів, а нанобіотехнології – підгалузь нанотехнології. Нанобіоматеріалознавство, у свою чергу, слід розглядати як окремих напрям, з одного боку, наноматеріалознавства, а з іншого – біоматеріалознавства. Це відносно нові царини. Хоча імплантати для очей та зубів були відомі ще в стародавньому Єгипті, але тодішній обсяг практичного використання цих матеріалів непорівнянний із нинішнім.

З часом вимоги щодо виготовлення надійних і безпечних для здоров'я імплантатів стимулювали еволюцію науки про біоматеріали як окремої дисципліни, тож на додаток до «старомодних» матеріалів із маловуглецевої сталі, золота та кераміки розроблено чимало нових біоматеріалів.

1.1. Загальні поняття наносвіту.

Тож передусім зупинимося на основних моментах вже порівняно усталеного наносвіту, що розповсюджуються і на нанобіоматеріали. Слід зазначити, що донедавна у звичайній ієрархії світів вирізняли: мікросвіт (атомний та субатомний масштаб), в якому діють закони квантової механіки; мезосвіт, тобто все те, що нас оточує й де діють закони класичної механіки і статистики; макросвіт – світ космічних масштабів, зірок і галактик та могутніх гравітаційних сил, де діють закони загальної теорії відносності.

Десятиліття тому в мікросвіті виділено в окрему групу (наносвіт) об'єкти, характерні розміри яких перебувають у діапазоні від 1 до 100 нм. Однак таке розмірне обмеження досить умовне. Основна ж особливість нанооб'єктів полягає в тому, що в результаті їхньої малорозмірності в них проявляються особливі властивості, й у багатьох випадках вони можуть виявлятися й тоді, коли розміри нанооб'єктів перевищують умовно встановлену межу в 100 нм (табл. 1.1).

Таблиця 1.1 – Характерні розміри об'єктів [1]

Світ розмірів	Характерний розмір	Об'єкт
	1–10 м	Жива істота

МАКРОСВІТ	10-3 м	Мураха, піщинка
МІКРОСВІТ	10-4 м	Товщина аркуша паперу, яйцеклітина, амеба
	10-5 м	Товщина людської волосини, біоклітина
	10-6 м	Еритроцит крові, кишкова паличка
НАНОСВІТ	100 нм = 10 ⁻⁷ м	Мінімальний розмір компонентів великої інтегральної системи (ВІС)
	10 нм = 10 ⁻⁸ м	Вірус
	1 нм = 10 ⁻⁹ м	Білкова молекула, діаметр спіралі ДНК

Оскільки клітини звикли працювати з нанорозмірними елементами, вибір наномасштабних матеріалів для медичних цілей є цілком логічним. Це наштовхнуло на ідею використання наночастинок в якості: мініатюрних апаратів у клітинній механіці; сенсорів для діагностики; засобів доставки ліків.

Слід зауважити, що оскільки проникнення людського розуму й рук у наносвіт – це нова царина діяльності людини, не всі властиві їй поняття усталені.

Так, поняття матеріал тісно пов'язане з «речовиною». Саме поняття речовина за останнє тисячоліття набуло до 200 визначень, доки не зупинилися на найлаконічнішому: «речовина – це вид матерії, відмінний від поля».

Матеріали – це природні або створені людиною в процесі синтезу і цілеспрямованої обробки речовини, які реально використовуються або ж потенційно придатні для вирішення практичних завдань. Матеріали характеризуються хімічним складом і структурою, які й визначають їхні властивості.

Зокрема, під наноматеріалами – нанокристалічними, наноконструктивними, нанофазними, нановолокнистими, нанопористими

тощо – розуміють матеріали, основні структурні елементи яких (кристаліти, волокна, прошарки, пори) не перевищують умовної наномежі: 100 нм принаймні в одному напрямі.

За таких розмірів об'єктів можна зіштовхнутися з незвичайними фізичними явищами, адже у них: проявляються наслідки дискретної атомної будови; звичайні фізичні константи стають змінними величинами; фізичні, а особливо фізико-хімічні процеси набувають специфічних рис.

Існує також думка, що межа розмірів, яка визначає специфічні зміни властивостей, може бути не однаковою в усіх випадках, а співвідноситися з деяким критичним характерним параметром (довжиною вільного пробігу носіїв в явищах переносу, розмірами доменів, діаметром петлі Франка–Ріда для ковзання дислокацій, довжиною хвилі де-Бройля тощо). При цьому до найхарактерніших особливостей наноматеріалів слід віднести: високу активність поверхонь та особливі типи передачі енергії й зарядів (що відображаються у механізмах дії наночастинок та їхніх специфічних властивостях, які, в свою чергу, знаходять свій вияв як на порошках, так і у консолідованих матеріалах); появу нетрадиційних типів симетрії структури; провідну роль процесів самоорганізації у структуроутворенні тощо.

У наноструктурному матеріалі дальній порядок структурних елементів може суттєво порушуватися, тож визначальну роль при розташуванні атомів бере на себе ближній порядок, впливаючи, при цьому, й на макроскопічні властивості матеріалу в цілому.

З наноматеріалами тісно пов'язане поняття наносистеми. У загальному випадку під системами розуміють сукупність елементів, що упорядковані визначеним способом. У випадку ж порошкових наносистем такими елементами виступають наночастинки ізодіаметричної форми, що мають чітко окреслену границю з оточуючим середовищем і розміри яких у всіх трьох вимірах не перевищують 100 нм. Це можуть бути також пластинчасті або стовбчасті (дво- й одновимірні) структури. Консолідовані системи більш многогранні й у них головним елементом є зерно, форма якого також відрізняється одно-, дво- або ж тривимірністю.

Розвиток наноматеріалів відбувається у тісному взаємозв'язку з розвитком нанотехнологій (що є сукупністю методів і засобів створення наноматеріалів) шляхом контролю за всіма етапами

виробництва та використання наноструктурних матеріалів і пристроїв для одержання об'єктів: із новими хімічними, фізичними та біологічними властивостями – залежно від галузей їх застосування. Так, на стику біології та нанотехнології реалізується нанобіотехнологія, що охоплює широке коло технологічних підходів, й у т.ч.: застосування нанотехнологічних пристроїв і наноматеріалів у біотехнології; використання біологічних молекул для нанотехнологічних цілей; створення біотехнологічних продуктів, властивості яких визначаються розміром; використання біотехнологічних підходів для виготовлення штучних біологічних структур із заданою атомною структурою (і навіть штучних клітин) шляхом контрольованого маніпулювання окремими атомами й молекулами.

Рушійною силою розвитку нанобіотехнологій є розуміння біологічних процесів, що відбуваються на нанорівні. На додаток до завдань нанотехнології, нанобіотехнологія покликана сприяти відкриттю, розумінню і використанню в медичних цілях таких фундаментальних біологічних процесів, як самозбірка, саморемонт, субклітинні процеси і системна біологія (наприклад, нервової системи).

Нині прості планарні наноструктури формують завдяки удосконаленій літографії (тобто використовуючи здобутки нанотехнології), а складні штучні тканини органів – ефективній для тривимірних об'єктів природній самоорганізації. Створюють молекули і частинки розміром від 10^{-9} до 10^{-6} м. Такі самі розміри мають білки, ДНК і РНК, антитіла й віруси, але йдеться не про звичайне використання цих останніх, а про конструювання подібних до них нанооб'єктів, яке дістало назву біоміметика. При цьому в нанобіотехнології, як ніде в жодній іншій галузі, успішно співпрацюють два основні напрями сучасної технології.

По-перше, це традиційний шлях, який на сьогодні прийнято називати «зверху вниз» (topbottom), тобто перехід від більших розмірів об'єктів до менших (мініатюризація) – технологія одержання наноструктурних матеріалів, за якої нанометровий розмір частинок досягається через подрібнення великих за розмірами частинок, порошків або зерен твердого тіла. До технологій цього типу відносять методи, які традиційно застосовують для отримання дрібнозернистих порошкових або компактних (консолідованих) наноматеріалів:

механічне подрібнення; інтенсивну пластичну деформацію (подрібнення під тиском із крученням); електровибух.

Досяжний цими методами розмір структурних елементів не менший за 10 нм, бо на процес подрібнення в цьому випадку накладається процес агломерування частинок, що стає домінуючим при досягненні продуктом подрібнення нанорозміру.

Другий принцип «знизу вверх» (bottom-up) передбачає утворення (збірку) наночастинок з атомів і молекул, коли досягається укрупнення вихідних елементів структури до розмірів нанометрових частинок. До методів цього типу належать: газозфазний синтез із наступною конденсацією пари; плазмохімічний синтез; осадження з колоїдних розчинів; осадження з газової фази (CVD і PVD), плазми або рідких розчинів на підкладку; електроосадження плівок і покриттів; термічний розклад (піроліз); детонаційний синтез; контрольований розклад металоорганічних солей.

Недоліком цих традиційних методів є досить широкий розподіл частинок за розмірами, тому нині розвиваються принципово нові методів цього напрямку – самозбірка і самоорганізація, які запозичені з явищ самої природи і на сьогодні поширені у хімії високомолекулярних сполук.

Р. Файнман ще у 1960 році передбачив, що, навчившись маніпулювати окремими атомами (тобто спрямовано переміщувати і позиціонувати їх у просторі), людство зможе виробляти будь-які речовини. Спочатку це здавалося фантастикою, однак із розвитком скануючої зондової мікроскопії ця «фантастична» перспектива стала реальністю – людина одержала можливість конструювати матеріальний світ, маніпулюючи атомами та молекулами, ніби болтами та гайками.

При цьому використовуються міжатомні сили, що виникають між атомом голки мікроскопа та атомами на поверхні, де проходить збірка, а також електростатичні, які впливають з боку голки на поверхню. Можна чіпляти атоми до голки, переміщувати їх поверхнею у потрібне місце, усувати непотрібні з них і осаджувати додаткові атоми з голки, причому всі кроки – огляд поверхні, вибір об'єкта для маніпулювання, його проведення та аналіз результату – є змога виконувати на одному й тому самому приладі. Можливість таких атомних маніпуляцій була вперше продемонстрована групою вчених під керівництвом американського фізика Д. Ейглера у 1989 р.

Іншим інструментом для маніпулювання атомами є лазерний захват (оптичний пінцет) і його вдосконалений варіант – магнітооптичний захват. Сфокусований лазерний пучок створює змінне електричне поле з локальним максимумом. Коли це поле взаємодіє з атомом, воно змінює розподіл електронів навколо атома й індукує в ньому електричний дипольний момент. Такий атом буде притягуватися в область локального максимуму електричного поля лазерного променя.

За дослідження в області охолодження й вловлювання атомів із використанням лазерних технологій С. Чу, К. Коен-Таннуджі та В. Філіпс були удостоєні Нобелівської премії з фізики за 1997 рік. І нині лазерні захвати й пінцети також широко застосовують в біологічних дослідженнях (зокрема для вивчення механічних характеристик біологічних моторів).

На рис. 1.1 зображено два шляхи одержання наноматеріалів: знизу-вверх та зверху-вниз.

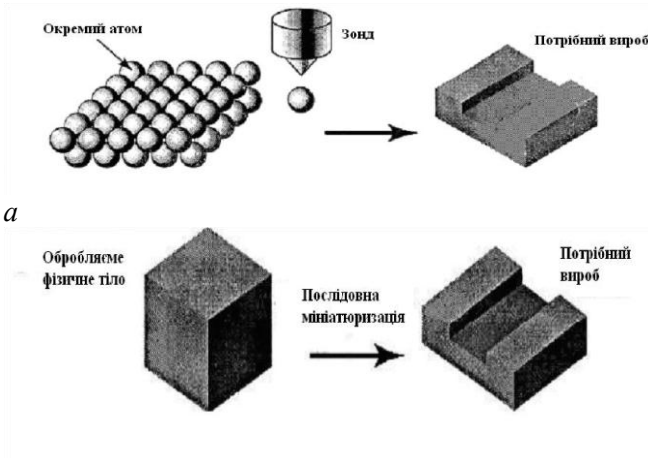


Рисунок 1.1 – Нанотехнологічні принципи обробки матеріалів: *а* – підхід «зверху-вниз» (приклад: літографія у напівпровідниковій техніці); *б* – «знизу-вверх» (приклад підходу – обробка елементів поверхні за допомогою зонду скануючого тунельного мікроскопу) [1]

При цьому принцип створення нового матеріалу через метод самозбірки (самоорганізації) є найнаближенішим до

біонанотехнологічної науки, оскільки молекулярна збірка (у напрямі від окремих об'єктів ангстремного розміру до манометрового розміру) подібна до збірки, яку виконує клітина живого організму. Для подальшого ж успіху медицини і біології із застосуванням цього методу необхідно розширити знання про функції біополімерів та супрамолекулярних структур – з подальшою їх імітацією на штучно одержаних аналогічних наноструктурах.

Тож на сьогодні зростає інтерес саме до біополімерів та штучних супрамолекулярних структур в якості *будівельних блоків неприродних структур*, а також до таких *природних* об'єктів, як нуклеїнові кислоти (ДНК та РНК), протеїни, органоїди типу лізосом, рибосом, тощо, які беруть безпосередню участь у формуванні (самозбірці) живих клітин.

Прикладами використання біологічних макромолекул у нанобіотехнології є т.зв. *ДНКнанотехнологія* (що використовує впорядковану структуру молекул ДНК для розробки наноструктур певної форми), а також розробка *наномашин*, прообразами яких є молекулярні мотори живих клітин. Розвиток цього нового напрямку в нанобіотехнології дозволить вирішувати багато нагальних завдань хімії, біології і медицини.

Кристалізація ж аморфних сплавів і *впорядкування* твердих розчинів та нестехіометричних сполук (зокрема неупорядкованих кластерів), а також літографія – займають проміжне місце серед процесів «зверху-вниз» і «знизу-вверх».

А в цілому *головну мету нанобіотехнології* можна визначити так: наздогнати природу в її вмінні організовувати молекули в потрібні об'єкти і потім, після їх використання, знову розкласти на молекули.

Застосування цієї технології у медицині й сформувало такий її напрям, як *нанобіомедицина*, покликана забезпечити розуміння процесів, що відбуваються у біонаносистемах, та перетворення штучних і біогенних матеріалів (з метою синтезу і доставки ліків до ушкоджених біооб'єктів, заміни частин тіла, молекулярної візуалізації, створення біочипів і молекулярних біосенсорів, маніпулювання ДНК та іншими молекулами, а також виконання завдань нанохірургії мозку й нервової системи тощо). Отже, тут йдеться про масштабну інтеграцію нанотехнологічного напрямку з галузями як біології, так і медицини.

Науковим фундаментом для розвитку наноматеріалів та нанотехнологій якраз і покликана бути *нанонаука* – систематизоване узагальнення закономірностей та механізмів поведінки речовини у нанометровому масштабі, яке базується одночасно на здобутках фізики, хімії та біології (і передусім на тих розділах цих наукових дисциплін, в яких вивчаються нанооб'єкти, – *нанофізиці, нанохімії й нанобіології*).

Одним із важливих завдань нанонауки є розуміння процесів, що відбуваються *всередині* клітин і в нервовій системі, а також розробка (спираючись на існуючі досягнення у вивченні проблеми *біосумісності*) моделей, необхідних для конструювання подібних наносистем *людиною*. Тож недаремно *нанобіоматеріалознавство* (як розділ нанонауки) сформувалося переважно на базі сучасної хімії високомолекулярних сполук і полімерів та здобутках попереднього практичного використання штучних матеріалів у різних царинах медицини.

1.2. Історія розвитку нанобіоматеріалознавства

Ще задовго до настання ери нанотехнологій людство у своїй науковій та практичній діяльності постійно зіштовхувалося з нанорозмірними і біомедичними об'єктами: починаючи ще з історії Давнього Єгипту (де вже імплантувалися скляні очі й металеві або дерев'яні зуби) і аж до Другої світової війни, яка зумовила необхідність використання з метою фіксації кісток металів (у т.ч. сталі) для з'єднувальних штирів і пластин. Тоді ж *Г. Рідлі* звернув увагу на те, що виготовлене з поліметилметакрилату повітряне скло кабіни літака запобігає виникненню процесів запалювання при польотах. Це спостереження дало початок не лише розвитку техніки виготовлення поліметилметакрилатних лінз, але й інтенсивнішому вивченню цілої низки інших, подібних матеріалів – і особливо *полімерів* (біоматеріалів, які можна розмістити у безпосередньому контакті з живими тканинами).

Вперше ж визначення безпосередньо термінові *нанотехнологія* дав у II пол. XX ст. *Танігусі* – як «високоточній технології одержання нанорозмірних продуктів». З того часу це визначення уточнювалося, еволюціонувавши до (запропонованого Національним космічним агентством США НАСА) «створення функціональних матеріалів, приладів і систем шляхом управління матерією на наномасштабному

рівні (1–100 нм) і використання нових явищ і властивостей (фізичних, хімічних, біологічних), що з'являються на цьому рівні».

Одночасно була сформована й науково-технологічна база під одержання та застосування нанобіоматеріалів і нановиробів для медицини, а з кінця ХХ ст. – із часу виникнення найсучаснішої апаратури – почав інтенсивно впроваджуватися принципово новий підхід до маніпулювання з речовиною (т.зв. *down up*) і виникла можливість створення новітніх об'єктів та матеріалів за допомогою маніпуляцій з окремими атомами і молекулами.

Паралельно розвивалася концепція *наноматеріалів*. Так, Г. Гляйтер у 1981 р. запропонував метод одержання наноматеріалів, що полягав у поєднанні виробництва ультрадисперсних порошків шляхом випаровування/конденсації (з наступною вакуумною консолідацією за умов високого тиску).

Вже з початку 1960-х років *імплантація* (штучних клапанів серця і судин, штучних кришталіків ока, ендопротезів горло-трахейних і ендопротезів тазостегнового, колінного та інших суглобів) стає безальтернативним методом лікування важких кардіологічних, офтальмологічних й отоларингологічних захворювань – як і патології суглобів шляхом заміни, реконструкції чи відновлення тканин або органів.

Із 1970–1980 рр. у рамках клітинної і молекулярної біології почав розвиватися новий напрямок – т.зв. *тканинна інженерія* (як принципово новий підхід до відновлення функцій ушкоджених тканин і життєво важливих органів). Фундаментом цієї дисципліни слугували теоретичні та практичні розробки зі створення штучних органів і тканин, а також роботи з трансплантації клітин і біологічно активних компонентів на носіях для відновлення ушкоджень у різних тканинах організму. Окрім того йдеться про роботи з організації, функціонування й дослідження властивостей біологічних систем і тканин та їхньої взаємодії з оточуючим середовищем.

Потужним стимулом для розвитку нанотехнологій стало й створення принципово нових *вуглецевих наноматеріалів*. Так, якщо довгий час вважали головними поліморфними модифікаціями вуглецю графіт та алмаз, то, як виявилось пізніше, межі поліморфних перетворень вуглецю цим не обмежуються, адже з'являються інші форми (зокрема це основа вуглецевих волокон – *карбін*, а також незвичайні за своєю структурою *фулерени* і *вуглецеві нанотрубки*).

Вперше можливість існування фулеренів була передбачена японськими вченими *Е. Осавою* і *З. Іошидою* в 1970 році. Трохи ж пізніше (у 1973 р.) російські вчені *Д. Бочвар* і *Є. Гальперін* зробили перші теоретичні квантово-хімічні розрахунки відповідної молекули і довели її стабільність. А вже в 1985-му фулерени C_{60} і C_{70} були вперше синтезовані. Це, зокрема, вдалося зробити американським вченим *Р. Керлу* і *Р. Сморлі*, за що у 1996 році вони стали лауреатами Нобелівської премії з хімії.

Як виявилось пізніше, існують і *природні фулерени* (їх було відкрито в 1992 році у природному вуглецевому мінералі – шунгіті). Також встановлено, що структури, подібні до фулеренів і вуглецевих нанотрубок, можуть бути утворені атомами не лише вуглецю, але й інших речовин (зокрема, так само у 1992 р. були виявлені фулереноподібні наночастинки Ti_8C_{12} і синтезовані неуглецеві нанотрубки на основі MoS_2 та WS_2).

У 1987-му році лауреат Нобелівської премії, засновник супрамолекулярної хімії *Ж.-М. Лен* ввів поняття про супрамолекулярну самоорганізацію і самозбірку для опису явищ впорядкування в системах високомолекулярних сполук.

Отже, *супрамолекулярна самозбірка* – це яскравий приклад новітньої технології, реалізованої методом «знизу вгору» в якості процесу спонтанної асоціації двох і більше компонентів за рахунок нековалентних взаємодій, що призводять до утворення впорядкованої надмолекулярної структури (супрамолекул або полімолекулярних ансамблів) чи середовища. У цьому процесі в практично незмінному вигляді беруть участь лише компоненти вихідної структури, які у форматі адитивної збірки формують кінцеву складну структуру.

А 1994 рік ознаменувався початком застосування нанотехнологічних прийомів у промисловості (вже в 1999 р. створено перший нанорозмірний актюатор із ДНК для роботів).

У 2007 ж році присуджено Нобелівську премію з фізики за відкриття і дослідження одного з незвичайних явищ наносвіту – *ефекту гігантського магнітоопору*, який знаходить свій вияв у різкому зростанні електроопору наноб'єкта в зовнішньому магнітному полі (це пов'язано зі спін-залежними транспортними явищами). Премії удостоєні француз *А. Ферт* і німець *П. Грюнберг*, що відкрили цей ефект у 1988 р. незалежно один від одного.

Нобелівську ж премію з фізики 2010 року одержали «за видатні експерименти з вивчення двовимірної речовини – *графену*»

(ще однієї нововиявленої вуглецевої структури) за походженням росіяни *А. Гейм* і *К. Новосьолов*.

Як бачимо, індустрія наноматеріалів відносно юна й багатобічна і потребує фундаментальних знань у різних галузях науки.

1.3. Нанобіоматеріалознавство як одна з галузей загального матеріалознавства

В останні 10–15 років найбільший інтерес у дослідників наноструктурних систем викликають матеріалознавчі проблеми. Виявилося, що наноструктурний стан може забезпечити принципово новий рівень властивостей як конструкційних, так і функціональних матеріалів.

Саме тому проблема генезису й еволюції наноструктурних неорганічних систем виявилася центральною з точки зору розуміння природи технологічних процесів отримання наноструктурних матеріалів і можливостей керувати ними. І взагалі, у сучасному матеріалознавстві проблема прогнозування властивостей матеріалів та керування технологічними процесами їх отримання є насправді центральною.

Вирішення цієї проблеми можливе лише на основі певної методології, яка наповнюється конкретним змістом у кожному окремому випадку. Базуючись на понятті структури матеріалу, можна встановити функціональні зв'язки, з одного боку, між хімічним складом та технологією і структурою матеріалу, а з іншого – між його структурою і властивостями. Технологія ж у цілому складається з послідовно здійснюваних технологічних процесів, кожен з яких істотно впливає на структуру системи. Саме цей логічний ланцюг часто називають *фундаментальною матеріалознавчою тріадою*.

І хоча біоматеріалознавство за своєю природою є міждисциплінарною галуззю науки, що об'єднує фізиків, лікарів, матеріалознавців, інженерів, хіміків та біологів, але серед наукових напрямів, які вивчають наносистеми, насамперед слід виокремити такий розділ фізичної хімії, як *колоїдна*.

Історично склалося так, що в рамках цієї останньої головна увага приділялася системам із рідким дисперсійним середовищем – емульсіям, суспензіям, колоїдним розчинам (*золям*) та продуктам їхньої коагуляції (*гелям*), тоді як у значно меншому обсязі розглядалися в ній системи *рідина – газ* (тумани) та *тверде тіло – газ*

(дими, аерозолі) й зовсім мало – *тверді дисперсні структури* (цим останнім значно більше уваги приділялося в літературі з фізики у контексті саме фізичних методів дослідження структури малих частинок, впливу розмірного чинника на фундаментальні характеристики кристалічного стану, утворення нерівноважних фаз тощо).

З іншого боку – якраз тверді *ультрадисперсні* структури з великою питомою поверхнею (каталізатори та сорбенти) становлять головний об'єкт досліджень гетерогенного каталізу, адсорбції та хемосорбції у *класичній фізичній хімії*. Вона особливо близька до біоматеріалознавства, в якому обов'язковими є знання природи і будови хімічних сполук (особливо органічного походження), методів їх одержання та подібностей/відмінностей від хімічної будови наявних у живому організмі сполук, а також здатності адсорбувати / десорбувати ліки та отруйні речовини, що потрапляють до нього.

Широкі можливості для створення різних видів молекулярних наноструктур відкриває й *супрамолекулярна хімія*, також безпосередньо пов'язана з новими досягненнями у галузі пізнання принципів будови біомолекул, які формують *біологічні клітини* – елементарні живі системи, що є основою життєдіяльності тварин і рослин.

При цьому до найдослідженіших біомолекул слід віднести протеїни, ДНК і РНК, принципи самоорганізації яких останнім часом успішно переносяться на штучні полімери. Важливість досягнення характеристик природних об'єктів людиною (*мімікрії*) загальноновизнана, хоча навіть рівня властивостей природної павутинки або молі людині в цьому контексті досягнути ще не вдалося.

Усі ці дослідження реалізуються на стику хімії високомолекулярних сполук, біотехнології, біофізики, молекулярної та клітинної біології і медицини й включають *комплекс взаємопов'язаних фундаментальних завдань*: розробку нових матеріалів, методів модифікації та їх переробки в спеціалізовані вироби медичного призначення; вивчення механізму взаємодії біоматеріалів із кров'ю і тканинами; оцінку фізико-хімічних та медико-біологічних властивостей біоматеріалів та виробів з них; експериментально-клінічні дослідження і застосування нових матеріалів і виробів.

Для розвитку ж і вдосконалення *методів реконструктивної медицини на базі тканинної інженерії* необхідне освоєння нових

матеріалів із високими функціональністю та специфічністю (включно з конструюванням здатних відтворювати біологічні функції живого організму систем).

Тож враховуючи специфіку використання біоматеріалів у живому організмі, фізики, хіміки, інженери та матеріалознавці мають знати не лише хімічні, механічні та фізичні властивості матеріалів, але й біологічні.

При цьому до *визначальних характеристик біоматеріалів* треба віднести загальні уявлення про фізико-хімічні процеси, що відбуваються на межі розділу матеріалу з кров'ю, а також про розвиток процесів кальцинації і біодеструкції та особливості реакцій тканин тіла.

Фізичні та функціональні особливості живого організму в цілому і його складових систем зокрема (з огляду на навантаження, що виникають в них у процесі руху, а також наслідки таких навантажень), як і, власне, механізми самого руху – вивчає така наука на стику біології і механіки, як *біомеханіка*.

Зокрема, предметом *інженерної біомеханіки* є конструювання раціональних імплантатів, приладів і устаткування для ортопедії, гемодіалізу, штучного дихання і кровообігу.

В окремий напрям *ортопедичної біомеханіки* виділилася *трибологія* природного і штучного суглобів – дослідження характеристик тертя і зносу суглобів людини та ендопротезів, які їх заміщують (і насамперед це стосується найбільш навантажених із них – опірних тазостегнового та колінного).

Біофізика ж вивчає фізичні закони на біорівні організації речовини. Тоді як дія *електронних наносистем* базується на перетворенні оптичних (світлових) сигналів у електричні (й навпаки) або ж у механічні.

Тільки завдяки такому *міждисциплінарному* підходу вдалося розробити чимало медичних пристроїв із нанокомпонентами. А оскільки нанонаука в цілому допомагає розуміти самоорганізацію компонентів живих систем загалом, то й логічно очікувати, що невдовзі вона впливатиме майже на всі галузі медицини (на рис. 1.2 наведено одну з можливих схем зв'язку між різними областями наносистемної техніки).

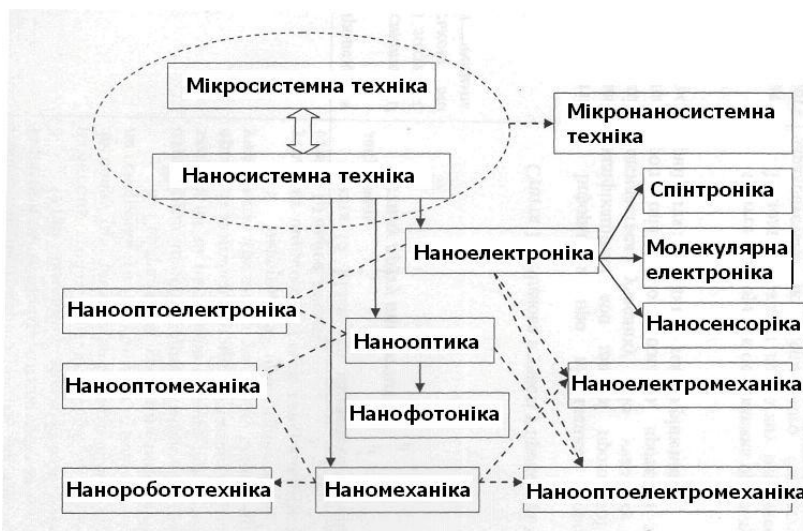


Рисунок 1.2 – Класифікація видів наносистемної техніки за функціональним призначенням [2]

2. ОСОБЛИВОСТІ НАНОСТРУКТУР

2.1. Основні структурні особливості

Властивості будь-якого матеріалу насамперед визначаються хімічним складом і структурою. *Структуру матеріалу* можна визначити як сукупність елементів, з яких він складається і які мають сталі взаємозв'язки, що забезпечують цілісність і зберігання всіх його властивостей у цілому. *Елементами* ж структури вважають кластери, частинки, зерна (кристаліти), включення, прошарки, некогерентні поверхні розділу (тобто це, переважно, елементи, на які – за винятком кластерів – розповсюджується поняття *фази*).

Морфологія наноструктур – це сукупна характеристика нанооб'єктів, що включає їхні розмір, форму і просторову організацію (агрегатну структуру), яка може істотно відрізнятися залежно від складу матеріалу, його кристалічної структури і способу отримання.

Існуючі методи синтезу дозволяють отримувати наночастинки різних форм (сферичної, стрижневої, трубчастої, голчастої, кубічної, октаедричної тощо) і різних розмірів (рис. 2.1). При цьому зміна морфології є дієвим способом управління функціональними характеристиками наноматеріалів, а також впливає на їхню біосумісність.

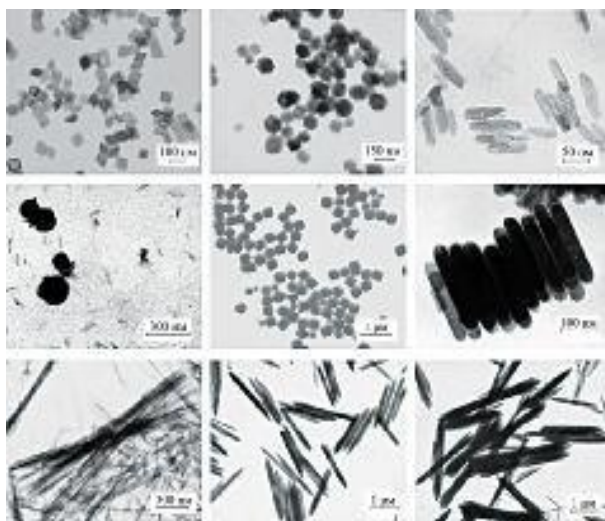
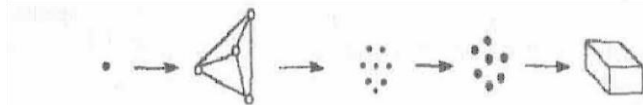


Рисунок 2.1 – Морфологія наночастинок $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, які формуються в результаті гідротермальної обробки взятого у різних концентраціях хлориду заліза за наявності поверхнево-активних речовин (далі – ПАР) [6]

2.1.1. Основні етапи формування наноструктур

Якщо простежити за формуванням наночастинок через низку етапів (починаючи від стадії атомів або молекул), то на шляху їх перетворення у блочний матеріал можна спостерігати утворення кластерних, колоїдних і нанорозмірних частинок (рис. 2.2).



Атом Кластер Наночастинки Колоїд Масивний матеріал
 Розміри: 0,1 нм 1 нм близько 10 нм близько 10^2 нм понад 10^3 нм

Рисунок 2.2 – Основні етапи формування блочного матеріалу з атомів [5]

До *кластерів* (рис. 2.3) належать такі елементи структури, в яких ще не з'явилися границі розділу, але властивості вже відрізняються від властивостей вихідного матеріалу. Вони є цілою

низкою зібраних до купи взаємопов'язаних атомів чи молекул (без детермінованих розміру, форми і властивостей) у формі наноострівців, осадів та колоїдних частинок. У різних сферах знання під кластерами розуміють різні об'єкти.

Наприклад, у *ядерній фізиці* кластерами називають піддані кореляції групи елементарних частинок, а у *хімії* ж та *матеріалознавстві* кластерами вважають один із проміжних станів в організації речовини від одиночного атома (молекули, іону) до твердого тіла, а в нашому випадку – це *найпростіший елемент наноструктури*.

Відповідно ж до *типу* об'єднаних частинок, кластери діляться на *атомні*, *іонні* та *молекулярні*, а відповідно до *складу* – на *металеві*, *вуглецеві*, *напівпровідникові* тощо.

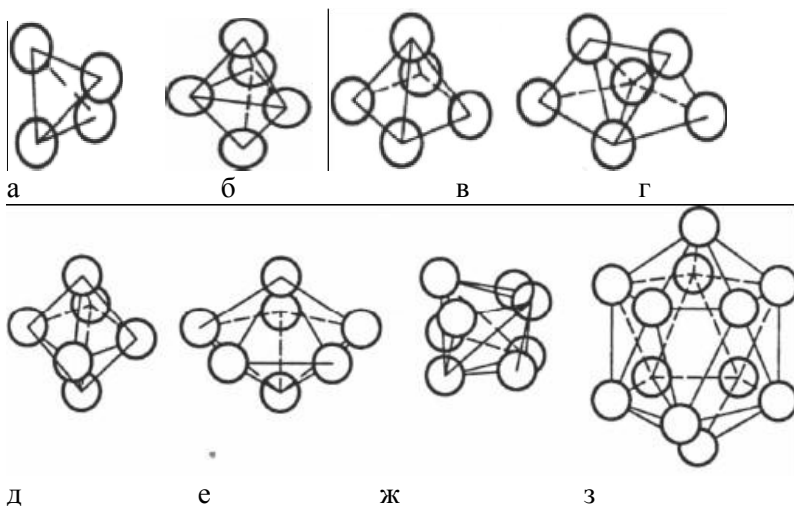


Рисунок 2.3 – Фрагмент моделі кластера: *а* – тетраедр; *б* – тригональна біпіраміда як поєднання двох тетраедрів; *в* – квадратна піраміда; *г* – трипіраміда, утворена трьома тетраедрами; *д* – октаедр; *е* – пентагональна біпіраміда; *ж* – зіркоподібний тетраедр, утворений п'ятьма тетраедрами, причому до кожної з 4-х граней центрального тетраедру приєднано ще один; *з* – ікосаедр, який вміщує (оточений об'єднаними у 20 рівнобічних трикутників 12-а атомами) центральний атом і має 6 осей симетрії 5-го порядку [4]

Найпростішою конфігурацією кластерів є *тетраедр*, що входить у якості складової частини до інших, складніших конфігурацій. Нанокластери можуть мати *кристалографічну симетрію*, для якої характерні осі симетрії 5-го порядку. Це принципово відрізняє їх від кристалів, чия структура характеризується наявністю кристалічної решітки і може мати лише осі симетрії 1-го, 2-го, 3-го, 4-го і 6-го порядків. Зокрема, найменший стійкий нанокластер з однією віссю симетрії 5-го порядку містить 7 атомів і має форму пентагональної біпіраміди.

За ступенем впорядкованості структури кластери поділяють на *впорядковані* й *невпорядковані*. У впорядкованих нанокластерах атоми або молекули розташовані в певному порядку і досить сильно пов'язані між собою, завдяки чому забезпечується порівняно висока їх стійкість і несприйнятливість до зовнішніх впливів. Тож у цілому впорядковані нанокластери за своєю стійкістю подібні до нанокристалів, проте в них атоми або молекули не утворюють типову для цих кристалів решітку.

Невпорядковані ж нанокластери характеризуються відсутністю порядку в розташуванні атомів або молекул і слабкими хімічними зв'язками, поводячись подібно до рідин і маючи схильність до мимовільного розпаду. Одним із найбільш характерних прикладів утворення невпорядкованих нанокластерів є кристалізація з пересичених твердих розчинів, причому існують три основні моделі такого зародкоутворення (залежно від того, що в кожній із них береться в якості першоджерела): *флуктуаційна* (внаслідок флуктуацій щільності розчину); *кластерна*; *флуктуаційно-кластерна*.

Обов'язковою умовою формування кристалічної фази є виникнення критичних зародків, коли невпорядковані нанокластери набувають такого розміру, за якого вони стають потенційними центрами кристалізації.

Звідси випливає, що розмір критичних зародків можна розглядати, з одного боку, як нижню межу *нанокристалічного* стану (тобто як мінімально можливий розмір нанокристалів, здатних сформуватися в результаті кристалізації), а з іншого – як верхню межу *нанокластерного* стану (максимально можливий розмір невпорядкованих нанокластерів, по досягненні якого вони переходять у стійкий стан і перетворюються на нанокристали).

Згідно з оціночними даними, критичні зародки мають розміри порядку 1 нм, але, тим не менше, для будь-якої речовини немає суворо

фіксованого розміру критичних зародків, оскільки цей розмір залежить від властивостей середовища, в якому вони утворюються: зокрема, від ступеню відхилення від стану термодинамічної рівноваги (у випадку розчинів – від ступеню пересиченості).

Важливим класом кластерних сполук є кластери *напівпровідникових* речовин: наприклад, кадмій-селенідів та телуридів. Хімічна стійкість таких кластерів може досягатися за допомогою захисту їхніх поверхонь органічними лігандами або ж ПАР. Подібні кластери можуть використовуватися в якості квантових точок, і зокрема блакитних світловипромінювальних діодів, а також люмінесцентних міток чи об'єктів.

Можливі застосування металевих або напівпровідникових кластерів включають *каталіз* та створення *наноелектронних пристроїв* і *метаматеріалів*, що базуються на їхніх просторово впорядкованих масивах (наприклад, фотонних кристалів і сенсорів у медицині й біології).

Серед інших важливих типів кластерів можна згадати колоїдні кластери, фулерени C_n ($n \geq 20$) та їхні похідні, металокарбогедрогени складом M_8C_{12} (M -перехідні метали: Ti, Zr, Hf, V, Cr, Mo і Fe), а також «неорганічні фулерени» – багатошарові поліедри із молібдену або вольфраму та деяких неорганічних оксидів і галогенів.

Більшість методів одержання металевих кластерів базуються на випаровуванні металів, сплавів і бінарних сполук за допомогою термічного, плазмового, електронно-променевого та лазерного впливів (із подальшою їх *конденсацією*).

При цьому основною вимогою до умов конденсації за одержання наночастинок є забезпечення високої швидкості зародкоутворення при *мінімальній* швидкості зростання зародків, яке, в свою чергу, може бути реалізоване за *максимальної* швидкості охолодження конденсованих парів (надзвукове витікання пари металу до вакууму, випаровування у розрідженій атмосфері інертного газу тощо).

У багатьох технологічних процесах отримання консолідованих наноструктурних матеріалів еволюція мікроструктури починається з *нанодисперсної системи* (нанопорошку в твердому стані або ж – для рідини чи газу – колоїду), що складається із безлічі маленьких частинок, які контактують між собою, але не утворюють більш-менш міцного просторового каркасу.

При цьому внаслідок успадкування структури чимало притаманних вихідній дисперсній системі особливостей кардинально впливають на структуру, а через неї й на властивості кінцевого нанокристалічного матеріалу.

В свою чергу, *нанопорошок* – це твердий порошоквидний матеріал, що складається з: ізольованих нанооб'єктів; агрегатів або агломератів нанооб'єктів чи їхньої суміші. Якийсь вміст нанорозмірної фракції можна зустріти в усіх субмікронних порошках, але він там незначний, тому сама наявність такої фракції не дає підстав вважати весь порошок «нанопорошком».

Водночас, до цієї категорії часто відносять порошки, у яких субмікронні конгломерати складаються зі взаємопов'язаних *нанорозмірних кристалітів*, що під впливом певної фізичної дії (ультразвукове диспергування, механічна активація тощо) можуть розпадатися на наночастинки.

Нанопорошки *характеризують*: хімічним складом частинок; їх середнім розміром і розподілом частинок за розміром; ступенем їхньої агломерації; площею питомої поверхні; насипною густиною; морфологією частинок; хімічним складом поверхні; кристалічною структурою наночастинок; вмістом води та інших домішок; сипучістю; складом міжфазної поверхні (особливо для частинок *ядро–оболонка*).

При цьому стандартною характеристикою дисперсності є *питома поверхня* у розрахунку на одиницю об'єму дисперсної речовини, що визначається співвідношенням поверхні частинки S до її об'єму V : $S = \alpha r^2$, $V = \beta r^3$; $S_{\text{num}} = S/V = c/r$, де $c = \alpha/\beta$ – безрозмірний коефіцієнт, що визначається формою частинок.

Для частинок близької до сферичної форми $\alpha = \pi$, $\beta = \pi/6$, $c = 6$, а дисперсність виражається рівнянням $S_{\text{num}} = 6/r$, де r – середній діаметр усіх частинок, причому S/V має розмірність $\text{м}^2/\text{м}^3$ (або м^{-1}). Водночас, визначення дисперсності за цією формулою справедливе лише у найпростішому випадку монодисперсних систем, в яких частинки однакові чи близькі за розмірами.

Якщо ж система складається з ізольованих кубиків із ребром a , то $S = 6/a$. Таким чином, можна вважати, що для монодисперсної системи ізольованих ізодіаметричних частинок $S = 6/L$, де L – ефективний діаметр частинок.

Більшість реальних дисперсних систем належить до т.зв. *полідисперсних*, що мають частинки різних розмірів, причому знання

саме кількісної характеристики полідисперсності дуже важливе для розуміння поведінки нанодисперсної системи як ансамблю частинок.

У тонкодисперсних системах прямі визначення розмірів частинок (діаметром від десятків мікрометрів і до десятих часток) здійснюють за допомогою *оптичних* мікроскопів. Розрахунок же великої кількості частинок у різних місцях препарату дозволяє знайти розподіл їх числа або ж маси (об'єму) за розмірами (фракціями).

Частинки ж, чиї розміри перебувають за межею розрешувальної здатності оптичного мікроскопу (це десятки частки мікрометрів і менше) вимірюються з використанням *електронних* мікроскопів.

Сучасні методи обробки даних дозволяють (виходячи з перегляду значної кількості полів дисперсного препарату) одержати повну криву розподілу частинок за розмірами.

При цьому середній розмір частинок в області колоїдної дисперсності (0,1–0,001 мкм) може бути визначений за допомогою *ультрамікроскопів* на підставі встановлення кількості блимань у заданому об'ємі в стані спокою чи у потоці. Методи ж визначення розмірів частинок дають лише наближену оцінку їх середнього діаметру, оскільки практично всі дисперсні системи є *полідисперсними*.

Аналіз частинок із меншою за 100 мкм дисперсністю провадиться за допомогою *седиментаційних* методів, а для частинок із розмірами менше 1–0,1 мкм застосовують методи відцентрового розгону частинок у центрифугах.

Нормальний розподіл може бути використаний для наближеного опису реального розподілу частинок за розмірами (найменшим їх розміром можна вважати 1 нм. Функція розподілу може мати один (*одномодальний* розподіл) або кілька (*полімодальний*) максимумів, але повинна *сходитися* при інтегруванні від нуля до нескінченності.

Однією з таких функцій розподілу, яка найчастіше застосовується для досконалішого опису ансамблю неоднакових частинок, є *логарифмічно-нормальний* закон (рис.2.4). На відміну від *нормального* закону, він дає несиметричну відносно до максимуму криву розподілу, тому для нього не співпадають величини *середнього* і *найімовірнішого* розмірів частинок.

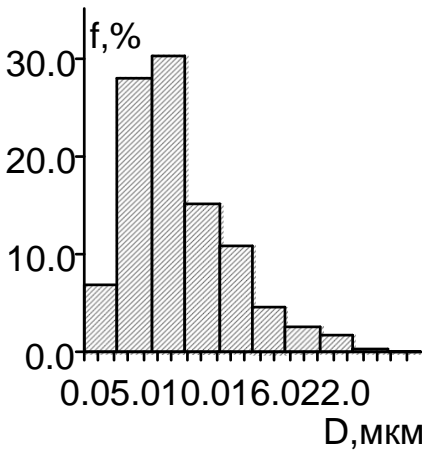


Рисунок 2.4 – Гістограма розподілу агломератів за розмірами у наносистемах

Для *полідисперсної* системи, в якій відома функція розподілу частинок за розмірами r , питому поверхню можна розрахувати за формулою:

$$S^i[\varphi(r)] = 3 \int_0^\infty (r-1) \varphi(r) dr / \int_0^\infty \varphi(r) dr.$$

При цьому за наявності найпростішого показово-ступеневого розподілу $S^i_{num.} = 3/r_{max.}$, тобто *питома поверхня* визначається величиною найімовірнішого радіусу (або ж лінійного розміру) частинок.

Тож у загальному випадку полідисперсних систем, в яких частинки дисперсної фази можуть сильно відрізнятися за розмірами, дисперсність не можна визначити як $S_{num.} = 6/r$, оскільки частинки маленьких розмірів (тонких фракцій) в основному й визначають дисперсність (питому поверхню) усієї дисперсної фази.

Отже, якщо є дві фракції однакової маси (одна, крупніша: $r_1 = 100$ нм, а друга тонша $r_2 = 1$ нм), то $S_{пит.}$ тоншої фракції буде в 100 разів більше, ніж у крупнішої, й вона визначатиме питому поверхню практично всієї дисперсної фази (тобто наявність крупнішої фракції за масою можна не враховувати).

За обчислення ж *середнього за масою діаметру частинок* одержують $r = 50$ нм – що, в свою чергу, дає в 50 разів меншу за початкову величину *дисперсності*.

У нанодисперсних же системах до гравітаційних сил додаються сили ван-дерваальсівської взаємодії, які за таких розмірів частинок суттєво перевищують гравітаційні.

Специфічною властивістю наночастинок у дисперсних системах є й природна схильність (через притаманну їм надлишкову поверхневу енергію) до утворення *агломератів* – тобто до злипання, яке дуже заважає їх використанню там, де необхідне збереження наномасштабу.

Одне з можливих вирішень цієї проблеми – використання спеціальних *дисперсантів* (таких ПАР, як водний розчин цитрату амонію, нерозчинний у воді олеїновий спирт тощо).

Одним із найпоширеніших також методів одержання ізольованих наночастинок є осадження з пересичених колоїдних розчинів.

розмірами менше 1–0,1 мкм застосовують методи відцентрового розгону частинок у центрифугах.

Залежність між швидкістю осадження частинок у в'язкому середовищі та їхніми розмірами виражається виведеними теоретично і підтвердженими експериментально рівняннями. Ці залежності можуть бути використані для знайдення функції розподілу частинок за розмірами у полідисперсних системах.

Таке *осадження* може проходити у рідині чи в газовому середовищі, або під дією сили тяжіння, або ж (якщо аналіз здійснюється у відцентровому полі) завдяки впливу відцентрової сили.

Навчальне видання

Основи нанотехнологій в біології та медицині
Наноматеріали в біомедицині

Методичні вказівки
для самостійного вивчення дисципліни

Для студентів першого (бакалаврського) рівня вищої освіти
денної та заочної форми навчання, спеціальностей:
163 Біомедична інженерія

Упорядники:
КОСУЛІНА Наталія Геннадіївна
ГУЗЕНКО Віталій Вікторович

Формат 60x84 1/16. Гарнітура Times New Roman
Папір для цифрового друку. Друк ризографічний.

Ум. друк. арк. 2,5

Наклад 30 пр.

Державний біотехнологічний університет