

УДК 616.83-089

Нанотехнології в нейрохірургії: стан проблеми і перспективи розвитку**Цимбалюк В.І., Кремець К.Г.****Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова АМН України, м. Київ**

Визначною подією у розвитку нанотехнології була доповідь лауреата Нобелівської премії R. Feynman на зустрічі Американського Фізичного Товариства у Каліфорнійському Інституті Технології 29 грудня 1959 р. під назвою «Там внизу ще багато місця», опублікована у 1960 р. в журналі *Engineering and Science* [13]. Вчений передбачив широкий спектр наукових і технічних досягнень, що сьогодні досить докладно розроблені і згодом їх стали називати нанотехнології.

Після цієї ключової доповіді здійснені численні контрольні відкриття, які визначили прогрес у цій галузі знань [23].

Рік	Автори	Відкриття
1968	A.Y. Cho, J. Arthur	Запропонований метод молекулярної променевої епітаксії, який дозволив наносити на поверхню шар речовини завтовшки в один атом
1974	N. Taniguchi	Запропонований термін „нанотехнологія” як визначення приладів, розміри яких менші за один мікрометр
1981	G. Binning, H. Rohrer	Розроблений метод сканувальної тунельної мікроскопії, за допомогою якого стала можливою візуалізація окремих атомів
1985	H. Kroto, R. Smalley	Створені перші штучні наночастинки — фулере-ни („buckminsterfullerene” або „buckyballs”), названі на честь відомого американського архітектора R.B. Fuller
1986	A. Ashkin	Розроблені однопроменеві оптичні щипці — прилад, який дозволяє маніпулювати атомами і молекулами
1991	S. Iijima	Винайдені карбонові нанотрубки
1991	D. Philip, J.F. Stoddart	Описаний процес самозбирання для створення впорядкованих молекул
1993	W. Robinett, R.S. Williams	Розроблена система віртуальної реальності, інтерфейсом якої був сканувальний тунельний мікроскоп, що дозволяло користувачу спостерігати і торкатися атомів
1998	C. Dekker і співавтори	Створений транзистор на базі карбонової нанотрубки
1999	H.G. Craighead, CDMontemagno	Створений гібридний наноелектромеханічний прилад з біомолекулярним мотором
2000	P. Alivisatos, P.L. McEuen	Розроблені одномолекулярні транзистори на базі однієї C60 молекули, з'єднаної з золотим електродом
2001	H. Craighead	Вперше визначено масу однієї бактерії <i>Escherichia coli</i> за допомогою нанорозмірного осцилятора
2002	S. Morita, Y. Sugawara	Для екстракції поодиноких атомів кремнію з кремнієвої поверхні використаний атомарний силовий мікроскоп (AFM), після чого здійснене їх повторне встановлення з атомарною точністю

Один нанометр є однією мільярдною часткою метра, тобто, 10^{-9} м, або 10 діаметрів атомів. Для порівняння, діаметр подвійної спіралі ДНК становить майже 2 нм, товщина аркуша паперу — приблизно 100 000 нм, найменші представники клітинних форм життя — бактерії мікоплазми мають довжину близько 200 нм. Нанорозмірні матеріали і прилади, тобто ті, розміри яких перебувають у межах 1–100 нм, мають унікальні фізичні, хімічні й біологічні властивості. Вони не поведуться як відповідні «грубі» матеріали чи їх атоми, молекули; це робить можливим нове, унікальне їх використання.

Термін «нанотехнологія» визначають по-різному, проте, суть його в тому, що це галузь фундаментальної науки, предметом вивчення якої є контроль матерії на рівні атомів і молекул [14]. В нанотехнології використовують два фундаментальні підходи: від меншого до більшого («bottom-up» approach), коли матеріали, прилади збираються самостійно за принципами хімії і молекулярного розпізнавання; і від більшого до меншого («top-down» approach), коли нанооб'єкти конструюються більшими приладами без контролю на рівні атомів. Застосування технології MEMS («microelectromechanical systems») дозволяє створювати під час єдиного технологічного процесу мікросистеми, що складаються як з електронних, так і механічних елементів. Розміри їх визначаються мікрометрами. NEMS («nanoelectromechanical systems») є по суті такі самі MEMS, що містять нанорозмірні компоненти.

Загальне покращання комп'ютерної, оптичної техніки матиме суттєвий вплив на нейрохірургію [9]. Нейрохірурги майбутнього стануть свідками широкого впровадження новітніх технологій, які базуватимуться на досягненнях нанотехнологій, що сьогодні розвиваються. Наприклад, покращені процесори дозволитимуть здійснювати тривимірну реконструкцію анатомічних структур у режимі реального часу, поєднувати їх з нейронавігацією; новітні елементи оптики забезпечуватимуть значне зменшення розмірів ендоскопів і інкорпорацію в них нових інструментів чи засобів морфологічної діагностики у режимі реального часу й ін. Таким чином, сучасні тенденції використання мінімально інвазивних діагностичних і хірургічних втручань будуть доповнені і покращені завдяки застосуванню нанотехнологій.

Процедурою, що повторюється під час виконання нейрохірургічних втручань, є періодичне зрошення операційного поля ізотонічним розчином натрію хлориду з метою його очищення від біологічних рідин й інших органічних залишків. Запропонований наногель, що наноситься як рідина і створює захисну прозору плівку, попереджуючи у такий спосіб потрапляння крові і інших речовин в операційну рану і їх вихід з неї; автори називають це «кришталево-чистою хірургією». Попередні результати використання методу у тварин, зокрема,

під час виконання операцій на спинному мозку, обнадійливі.

Нейрохірургія є «мистецтвом гемостазу», який забезпечують переважно коагулянти, прокоагулянти, адгезивні речовини або зварювання тканин. Досягнення гемостазу є складною проблемою, зокрема, у постраждалих з тяжкою травмою. Запропонований ефективний простий метод, що забезпечує негайний (менш ніж за 15 с) гемостаз з використанням пептидного нановолоконного бар'єру, який наносять безпосередньо на рану в головному і спинному мозку, стегновій артерії, печінці або шкірі [10]. Цей метод забезпечує припинення кровотечі без тиску, каутеризації, вазоконстрикції, коагуляції чи застосування адгезивних речовин. Нановолокна не токсичні, не імуногенні, а продуктами їх розпаду є амінокислоти, що сприяють відновленню тканин в місці пошкодження. Таким чином, мова йде про першу нанотехнологічну розробку, яка може кардинально змінити об'єм крововтрати під час хірургічних втручань.

Для закриття кісткових дефектів під час виконання нейрохірургічних операцій застосовують розроблений українськими вченими біокерамічний наноконструктив «Синтекость», основу якого складають різні види біоактивної кераміки, дозволені для застосування в медичній практиці [1]. Це синтетичний матеріал, який забезпечує повне відновлення структури природної кістки.

Незважаючи на широке використання ендоскопії в сучасних нейрохірургічних клініках, якість візуалізації гірша за таку під час класичної «відкритої» операції. Використання технології мікродзеркальних схем в нейрохірургічних приладах дозволить отримувати високоякісні тривимірні зображення, а застосування нанотехнологій в ендоскопічному обладнанні сприятиме зменшенню фізичних розмірів їх частин [9]. Це дуже суттєво, бо більшу частину ендоскопа займає оптика з освітленням та іригатор, а місця для потрібних інструментів замало. Автори пропонують використання наносенсорів в ендоскопах, що дозволить здійснювати миттєву гістологічну інтраопераційну діагностику і генетичний аналіз. Покращання технології комп'ютерних мікросхем сприятиме збільшенню швидкості оброблення інформації, що дозволить отримувати в режимі реального часу тривимірну реконструкцію під час ендоскопічних операцій і поєднувати її з нейронавігацією. Більш того, зменшення фізичних розмірів ендоскопів і комп'ютерних мікросхем дозволить вмонтувати їх у звичайні інструменти, наприклад, в коагуляційний пінцет. Такі заходи забезпечать значне покращання точності й акуратності виконання нейрохірургічних втручань.

Пошкодження нервової тканини вільними радикалами спостерігають при ішемії, травмі, пухлинних і нейродегенеративних процесах, воно є безпосередньою причиною загибелі нейронів при багатьох нервових захворюваннях. Останнім часом фулерени досліджують як нейропротекторні речовини. В культурах клітин кіркової речовини новітні антиоксиданти створені на базі фулеренів [6, 7]. Це дві полігідроксильовані молекули, похідні C₆₀-C₆₀(OH)_n, n=12 і C₆₀(OH)_nOm, n=18-20, m=3-7, які виявили прекрасні антиоксидантні властиво-

сті. Під впливом цих водорозчинних речовин на 80% зменшувалася загибель нейронів, зумовлена токсичністю NMDA, на 65% — токсичністю AMPA і на 50% — токсичністю каїнової кислоти. Крім того, ці речовини пригнічували апоптоз нейронів. Системне застосування C3 ізомеру карбоксифулерену сприяло уповільненню моторних розладів і смерті мишей, у яких моделювали сімейний латеральний аміотрофічний склероз [8]. Фулерени є ефективними «сміттярами» вільних радикалів, вони знижують індуковане рецепторами NMDA підвищення рівня Ca²⁺, що є одним з механізмів нейропротекторної дії цих речовин [18]. Таким чином, водорозчинні похідні фулеренів є унікальним класом речовин з потенційними антиоксидантними властивостями. Вони здатні елімінувати супероксидний аніон, гідроперекис і водночас ефективно інгібувати перекисне окиснення ліпідів, є потенційними засобами для лікування нейродегенеративних розладів.

Щоб досягти регенерації аксонів після пошкодження нервової системи, слід подолати кілька суттєвих перешкод, зокрема, утворення рубцевої тканини, «щілин» у місцях загиблих клітин, які з'являються після фагоцитозу, і, власне, нездатність зрілих нейронів ініціювати ріст аксонів. Запропонований пептидний нановолоконний «ешафот» [11], який не лише забезпечував проростання аксонів крізь ділянку гострого пошкодження, а й з'єднував пошкоджену нервову тканину. У хом'яків пересікали зоровий нерв, після чого досягали функціонального повернення зору: тварини поводитися орієнтовано щодо зорових стимулів.

В дослідженні [29] нервові стовбурові клітини були інкапсульовані у тривимірну структуру з нановолокон, сформовану самозбірними амфіфільними молекулами. Самостійна збірка молекул ініціюється змішуванням суспензії клітин з розведеним водним розчином молекул, причому, клітини залишаються живими після збірки нановолокон навколо них. Штучний нановолоконний «ешафот» забезпечував дуже швидку диференціацію клітин у нейрони, гальмуючи при цьому розвиток астроцитів; це зумовлене ампліфікацією біоактивними епітопами, які презентувалися клітинам нановолокнами (ILE-LYS-VAL-ALA-VAL послідовність амінокислот).

Основними обмеженнями на шляху розвитку генної терапії є погане захоплення клітин носія і швидке розпадання ДНК в організмі реципієнта. Хітозан є натуральним біосумісним полісахаридом, що розпадається; він здатний формувати наноконструкції з ДНК, що захищає її від розпадання, безпечно й ефективно транспортує в клітини як в культурі, так і в живому організмі [24]. Він може бути використаний для генної терапії нервових хвороб.

Зважаючи на успіхи експериментальної клітинної терапії, використання стовбурових клітин з метою корекції і заміщення пошкоджених популяцій клітин незабаром стане клінічною реальністю. Проте, для ефективної клітинної терапії потрібна можливість визначати розміщення і розподіл клітин неінвазивним шляхом [4, 20]. Використання під час магніторезонансної томографії (МРТ) як контрастних речовин нанорозмірних суперпарамагнетиків, зокрема, частинок окису заліза, робить таке неінвазивне визначення реальним [31]. Впровадження

цих методів сприятиме прискоренню розвитку клітинної терапії нервових хвороб і дозволить ретельно вивчати біологію клітин у живих організмах. Сьогодні FDA затвердила використання вкритих декстраном наночастинок оксиду заліза для клітинної магніторезонансної візуалізації (препарат FERI-DEX®, Bayer Healthcare, Німеччина). У майбутньому клітинна МРТ дозволить оцінювати точну локалізацію і розподіл у тканинах трансплантованих клітин, мічених перед введенням, співставляти ці дані з клінічними наслідками лікування.

Загалом, частинки оксиду заліза можна використовувати для багатьох цілей. Наприклад, залізовмісні контрастні речовини використані для діагностики ішемії. На клітинному рівні постішемичне запалення забезпечується резидентною мікроглією, макрофагами та моноцитами/макрофагами, що потрапляють у тканину мозку з циркулюючої крові. Нанорозмірні частинки оксиду заліза після ін'єкції поглинаються циркулюючими макрофагами, далі мігрують у зону ураження, що зумовлює типові зміни МР сигналу [16, 17]. Крім діагностики ішемії, визначення міграції мічених макрофагів можна використовувати для діагностики й вивчення інших нервових хвороб, зокрема, новоутворень і розсіяного склерозу, адже, метод дозволяє чітко визначити просторові і часові особливості імунної реакції, оцінювати активність вогнищ, прогноз захворювання й ефективність лікування [27].

В експерименті мічені частинками оксиду заліза стовбурові клітини кісткового мозку, мезенхімальні стовбурові клітини і людські CD34⁺-клітини вводили щурам з пошкодженням спинного чи головного мозку [34] (відповідно моделі травми спинного мозку й інсульту). Їх вводили внутрішньовенно або інтрацеребрально з боку, протилежного ураженню. Через 1 тиждень після трансплантації імплантовані клітини мігрували до вогнищ ураження і візуалізувалися під час МРТ у вигляді гіпоінтенсивного сигналу, що утримувався протягом не менше 30 діб.

Нанорозмірні суперпарамагнетики можуть бути використані для мічення молекул, які зв'язуються з туморспецифічними маркерами, а, отже, для діагностики пухлин. За даними МРТ за індукції поля 1,5 Тл виявляли ці молекули, зв'язані з відповідними антигенами як в живому організмі, так і в пробірці, а інтенсивність сигналу залежала від щільності розташування антигенів на поверхні клітин.

Нанорозмірні суперпарамагнетики можна використовувати в радіології та судинній нейрохірургії як контрастні речовини для магніторезонансної ангиографії [3].

Незадовільна регенерація аксонів після пошкодження центральної нервової системи і погане функціональне відновлення після травми периферійних нервів є суттєвими проблемами нейрохірургії і нейробіології в цілому [32]. Під час операцій на периферійних нервах застосовували нітрид-кремнієвий наноніж з кривиною 20 нм. Після анестезії у мишей, розташованих на мікроплатформі з стимуляційними електродами, виділяли периферійний нерв. Наноніж утримували спеціальними мікроманіпуляторами. За допомогою інструмента зрізали нерв так, що поступово згасали викликані моторні відповіді, які записували з

цільового м'яза, а сам процес ретельно контролювали. Зрізи були чисті і кращі, ніж зроблені лезом. Крім того, застосування наноножа дозволяло хірургу виконувати безпрецедентно мініатюрні процедури, наприклад, висікати й ізолювати сегменти єдиного аксона. Нітрид кремнію не спричиняв гострої нейротоксичності, що підтверджене звичним ростом оперованих аксонів *in vitro*. Таким чином, використання мікроінструментів в нейрохірургії дозволяє впроваджувати нові операції на клітинному і субклітинному рівнях.

Досліджені золоті нанооболонки з кремнієвим ядром як екзогенні світлопоглиначі для полегшення лазерного зварювання тканин [15]. Ці новітні наночастинки можуть бути використані як поглиначі світла у спектрі, близькому до інфрачервоного. Вони забезпечують значно більшу ефективність поглинання в порівнянні з такою при застосуванні сучасних хімічних хромофорів без фотовідбілювання. Зварювання з використанням золотих нанооболонки сприяє зменшенню абсорбції навколишніми тканинами, захищаючи їх від пошкодження, і є достатньо надійним щодо міцності для використання в хірургії периферійних нервів.

Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) є нездоланною перешкодою для численних лікарських препаратів, а саме, антибіотиків, протипухлинних засобів і великої кількості речовин, що впливають на ЦНС, особливо нейропептидів. Наночастинки є речовинами, що можуть допомогти подолати цю перешкоду; так, це вже досягнуто для деяких пептидів, лопераміду, тубокурарину, доксирубіцину і інших речовин [2]. Наночастинки, виготовлені з полібутилдіанакрилату чи полілактогліколієвої кислоти (відповідно PBCA і PLGA), вкриті полісорбатом-80 чи поллоксамером-188, можуть забезпечувати транспорт цитостатиків, наприклад, доксирубіцину, через ГЕБ [22]. Більше того, ці частинки суттєво зменшували дозозалежний токсичний вплив на статеві залози і кардіотоксичність. Ці «навантажені» доксирубіцином і вкриті полісорбатом-80 наночастинки, які вводили внутрішньовенно щурам з гліобластомою 101/8, забезпечували одужання до 40% тварин [21]. Вважають, що механізм проходження частинок через ГЕБ є опосередкований ендотелієм ендотеліоз аполіпопротеїну Е, який адсорбується на поверхні наночастинок і маскує їх як ліпопротеїди низької щільності; але, ймовірно, відбуваються й інші процеси. Лікарські речовини можна «навантажувати» у наночастинки шляхом абсорбції, інкапсуляції або ковалентного зв'язування.

Запропонований біосумісний нанозонд, який складався з вкритих поліетиленгліколем (ПЕГ) частинок оксиду заліза [3]. Цей зонд здатний зв'язуватися з клітинами гліом завдяки прикріпленому до нього специфічному білку хлоротоксину. З використанням МРТ було показано накопичення нанозондів у тканині 9L гліоми (тобто, підсилення пухлини), а при подальшому гістологічному дослідженні токсичні ефекти у зоні накопичення не виявлені. Автори вважають, що висока специфічність нанозондів і позитивна біологічна відповідь на їх введення зумовлюють доцільність використання цих структур для діагностики й лікування гліом та інших нейроектодермальних пухлин. Розроблений

мультифункціональний нанозонд [35], накопичення якого у тканині пухлини можна виявити не лише за допомогою МРТ, а й флуоресцентної мікроскопії. Це так само оксид заліза, вкритий ПЕГ і функціоналізований хлоротоксином і флуоресціюючою молекулою Су5.5. Такі нанозонди можна використовувати не лише для діагностики, а й візуалізації зони резекції пухлини під час відкритої операції; при цьому доопераційні дані відповідали інтраопераційним з розподільчою здатністю на рівні єдиної клітини.

Наночастинки і квантові точки можуть бути використані як фотосенсибілізатори для фотодинамічної та променевої терапії злоякісних пухлин [19], зокрема, нервової системи. Загалом наночастинки оксиду заліза мають досить велику поверхню і можуть бути функціоналізовані туморспецифічними лігандами для діагностичного й лікувального використання [26].

Синтетичні «невirusні» матеріали набувають дедалі більшої популярності як перспективні вектори для генної терапії нервових хвороб. Органічно модифіковані кремнієві наночастинки ефективно переносили гени у нейрони *in vivo* [28]. Їх можна використовувати для лікування нейродегенеративних хвороб. Для забезпечення органспецифічної трансфекції нановекторів використовують магнітні поля [9].

Оксидантний стрес і вільнорадикальне пошкодження спостерігають за різних патологічних станів у нервовій тканині, проте, вони відіграють провідну роль при нейродегенеративних хворобах. Відзначені антиоксидантні властивості наночастинок церію оксиду, які подовжували життєздатність клітин, організму, захищали від вільнорадикального пошкодження і індукованого травмою пошкодження нейронів [30].

Іони металів накопичуються у нервовій тканині під час старіння і при деяких нейродегенеративних хворобах. Дослідники все частіше звертають увагу на накопичення цинку і міді — при хворобі Альцгеймера (ХА), заліза — при паркінсонізмі; взаємодія амілоїду з залізом, ймовірно, лежить в основі прогресування ХА [36]. Автори вивчали дію D-пеніциламіну, ковалентно зв'язаного з наночастинкою. Встановлено, що цей комплекс здатний проникати крізь ГЕБ й ефективно зв'язувати іони металів. Вони вважають, що такий «нанокон'югований» пеніциламін здатний не лише запобігати накопиченню амілоїду, а й резорбувати депозити металів при нейродегенеративних захворюваннях.

Прямі нервові інтерфейси («мозково-машинні» або «мозково-комп'ютерні») забезпечують прямий зв'язок головного мозку людини або тварини чи культури нервових клітин з зовнішнім приладом. Зменшення фізичних розмірів протезів за допомогою нанотехнологій, зокрема, NEMS дозволить імплантувати їх з мінімальним пошкодженням з використанням малої краніотомії і вміщувати на одній мікросхемі більшу кількість функціональних блоків.

Суттєвою проблемою під час імплантації протезів у нервову тканину є формування гліального рубця. Запропоноване нітроцелюлозне покриття для тривалого і цільового вивільнення дексаметазону (НЦПДМ) [37]; під час досліджень *in vitro* препарат виділявся протягом 16 діб з піком дози в перші 3 доби. Електроди, вкриті НЦПДМ, імплантували у

мозок щурам і вивчали реакцію нервової тканини. Відзначено, що препарат ефективно пригнічує формування рубцевої тканини у місці імплантації і не впливає негативно на функціонування електродів.

Встановлено можливість використання нанотехнологічних приладів як моніторів для мінімально інвазивного моніторингу: біосенсиори, виготовлені на основі карбонових нанотрубок, що можуть виявляти специфічні послідовності ДНК, які свідчать про злоякісне переродження; шунти можуть бути модифіковані сенсорами, які б вказували кількість лейкоцитів, вміст білка, глюкози; NEMS- і MEMS-сенсори, здатні виявляти бактерії, та ін. [9]. Карбонові нанотрубки і наносенсиори, розроблені для визначення тиску і швидкості току спинномозкової рідини, можуть бути імплантовані на різних рівнях шунта з тим, щоб оцінювати прохідність його і визначати ділянку дисфункції. Подібні інновації можуть бути застосовані до великої кількості нейрохірургічного обладнання.

Таким чином, нанотехнології суттєво змінять медицину, зокрема, нейрохірургію у найближчому майбутньому [9]. Численні нанотехнологічні розробки існують у «робочому» вигляді вже сьогодні, наприклад, візуалізація частинками оксиду заліза, новітні нейропротези та ін.

Список літератури

1. Розенфельд Л.Г., Москаленко В.Ф., Чекман І.С., Мовчан Б.О. Нанотехнології, наномедицина: перспективи наукових досліджень та впровадження їх результатів у медичну практику // Укр. мед. часопис. — 2008. — №5(67). — С.63–68.
2. Alyautdin R.N., Petrov V.E., Langer K. et al. Delivery of loperamide across the blood-brain barrier with polysorbate 80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles // *Pharm. Res.* — 1997. — V.14, N3. — P.325–328.
3. Bremerich J., Bilecen D., Reimer P. MR angiography with blood pool contrast agents // *Eur. Radiol.* — 2007. — V.17, N12. — P.3017–3024.
4. Bulte J.W., Kraitchman D.L. Monitoring cell therapy using iron oxide MR contrast agents // *Curr. Pharm. Biotechnol.* — 2004. — V.5, N6. — P.567–584.
5. Chang W.C., Hawkes E.A., Kliot M., Sretavan D.W. In vivo use of a nanoknife for axon microsurgery // *Neurosurgery.* — 2007. — V.61, N4. — P.683–691; discussion 691–692.
6. Dugan L.L., Gabrielsen J.K., Yu S.P. et al. Buckminsterfullerene free radical scavengers reduce excitotoxic and apoptotic death of cultured cortical neurons // *Neurobiol. Dis.* — 1996. — V.3, N2. — P.129–135.
7. Dugan L.L., Lovett E.G., Quick K.L. et al. Fullerene-based antioxidants and neurodegenerative disorders // *Parkinson. Relat. Disord.* — 2001. — V.7, N3. — P.243–246.
8. Dugan L.L., Turetsky D.M., Du C. et al. Carboxyfullerenes as neuroprotective agents // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — V.94, N17. — P.9434–9439.
9. Elder J.B., Liu C.Y., Apuzzo M.L. Neurosurgery in the realm of 10(-9), Part 2: applications of nanotechnology to neurosurgery-present and future // *Neurosurgery.* — 2008. — V.62, N2. — P.269–284; discussion 284–285.
10. Ellis-Behnke R.G., Liang Y.X., Tay D.K. et al. Nano hemostat solution: immediate hemostasis at the nanoscale // *Nanomedicine.* — 2006. — V.2, N4. — P.207–215.
11. Ellis-Behnke R.G., Liang Y.S., You S. et al. Peptide nanofiber scaffold for brain repair and axon regeneration with functional return of vision. Where do we go from? // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* — 2005. — V.2, N4. — P.317.
12. Ellis-Behnke R.G., Tay D.K., Liang Y.X. Crystal clear

- surgery with self-assembling molecules that act as a bio barrier in the brain and intestine // *Nanomedicine*. — 2005. — V.1, N3. — P.269–270.
13. Feynman R.P. There's plenty of room at the bottom // *Engineering and Science*. — 1960. — V.23. — P.22–36.
 14. Freitas R.A. Jr. Current status of nanomedicine and medical nanorobotics // *J. Comput. Theor. Nanosci*. — 2005. — V.2. — P.1–25.
 15. Gobin A.M., O'Neal D.P., Watkins D.M. et al. Near infrared laser-tissue welding using nanoshells as an exogenous absorber // *Lasers Surg. Med.* — 2005. — V.37, N2. — P.123–129.
 16. Heckl S. Future contrast agents for molecular imaging in stroke // *Curr. Med. Chem.* — 2007. — V.14, N16. — P.1713–1728.
 17. Jander S., Schroeter M., Saleh A. Imaging inflammation in acute brain ischemia // *Stroke*. — 2007. — V.38, N2. — P.642–645.
 18. Jin H., Chen W.Q., Tang X.W. et al. Polyhydroxylated C60, fullerenols, as glutamate receptor antagonists and neuroprotective agents // *J. Neurosci. Res.* — 2000. — V.62. — P.600–607.
 19. Juzenas P., Chen W., Sun Y.P. et al. Quantum dots and nanoparticles for photodynamic and radiation therapies of cancer // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* — 2008. — Sept.20. www.unboundmedicine.com
 20. Kiessling F. Noninvasive cell tracking // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2008. — V.185, Pt2. — P.305–321.
 21. Kreuter J. Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* — 2001. — V.47, N1. — P.65–81.
 22. Kreuter J., Gelperina S. Use of nanoparticles for cerebral cancer // *Tumori*. — 2008. — V.94, N2. — P.271–277.
 23. Leary S.P., Liu C.Y., Yu C., Apuzzo M.L. Toward the emergence of nanoneurosurgery: part I-progress in nanoscience, nanotechnology, and the comprehension of events in the mesoscale realm // *Neurosurgery*. — 2005. — V.57, N4. — P.606–634; discussion 606–634.
 24. Lee D., Mohapatra S.S. Chitosan nanoparticle-mediated gene transfer // *Methods Mol. Biol.* — 2008. — N433. — P.127–140.
 25. Neumaier C.E., Baio G., Ferrini S. et al. MR and iron magnetic nanoparticles. Imaging opportunities in preclinical and translational research // *Tumori*. — 2008. — V.94, N2. — P.226–233.
 26. Peng X.H., Qian X., Mao H. et al. Targeted magnetic iron oxide nanoparticles for tumor imaging and therapy // *Int. J. Nanomed.* — 2008 — V.3, N3. — P.311–321.
 27. Petry K.G., Boiziau C., Dousset V., Brochet B. Magnetic resonance imaging of human brain macrophage infiltration // *Neurotherapeutics*. — 2007. — V.4, N3. — P.434–442.
 28. Roy I., Stachowiak M.K., Bergey E.J. Nonviral gene transfection nanoparticles: function and applications in the brain // *Nanomedicine*. — 2008. — V.4, N2. — P.89–97. Epub 2008, Mar 3.
 29. Silva G.A., Czeisler C., Niece K.L. et al. Selective differentiation of neural progenitor cells by high-epitope density nanofibers // *Science*. — 2004. — V.303, N5662. — P.1352–1355. Epub 2004, Jan 22.
 30. Singh N., Cohen C.A., Rzigalinski B.A. Treatment of neurodegenerative disorders with radical nanomedicine // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2007. — N1122. — P.219–230.
 31. Slotkin J.R., Cahill K.S., Tharin S.A., Shapiro E.M. Cellular magnetic resonance imaging: nanometer and micrometer size particles for noninvasive cell localization // *Neurotherapeutics* — 2007. — V.4, N3. — P.428–433.
 32. Sretavan D.W., Chang W., Hawkes E. et al. Microscale surgery on single axons // *Neurosurgery*. — 2005. — V.57, N4. — P.635–646; discussion 635–646.
 33. Sun C., Veiseh O., Gunn J. et al. In vivo MRI detection of gliomas by chlorotoxin-conjugated superparamagnetic nanoprobe // *Small*. — 2008. — V.4, N3. — P.372–379.
 34. Sykova E., Jendelova P. In vivo tracking of stem cells in brain and spinal cord injury // *Prog. Brain. Res.* — 2007. — N161. — P.367–383.
 35. Veiseh O., Sun C., Gunn J. et al. Optical and MRI multifunctional nanoprobe for targeting gliomas // *Nano Lett.* — 2005. — V.5, N6. — P.1003–1008.
 36. Zhengrong C., Lockmanb P.R., Atwoodc C.S. et al. Novel D-penicillamine carrying nanoparticles for metal chelation therapy in Alzheimer's and other CNS diseases // *Eur. J. Pharmaceut. Biopharmaceut.* — 2005. — V.59, N2. — P.263–272.
 37. Zhong Y., McConnell G.C., Ross J.D. et al. A novel Dexamethasone-releasing, anti-inflammatory coating for neural implants // *Neural Engineering*. — 16–19 March, 2005. — Conference Proceedings. 2nd International IEEE EMBS Conference, Pages. — P.522–525.

Нанотехнології в нейрохірургії: стан проблеми і перспективи розвитку*Цимбалюк В.І., Кремець К.Г.*

Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова АМН України, м. Київ

Наномедицина — це розділ медичної науки, присвячений діагностиці, лікуванню і профілактиці хвороб і травм, полегшенню болю, збереженню, покращанню здоров'я людей, з використанням молекулярних інструментів і відомостей про тіло людини на молекулярному рівні. Метою наномедицини є вивчення і застосування нанотехнологічних розробок у медичній практиці. Ця галузь науки стрімко розвивається. Оскільки нейрохірургія є однією з найбільш «технократичних» і прогресивних медичних дисциплін, нанотехнологічні досягнення широко впроваджуються і застосовуються в ній, що сприятиме у найближчому майбутньому появі принципово нових методів діагностики й лікування хворих. В огляді коротко висвітлені основні проблеми нанотехнологій в нейрохірургії і перспективи розвитку галузі.

Ключові слова: *нанотехнології, наномедицина, нанонейрохірургія, нанохірургія.*

Нанотехнологии в нейрохирургии: состояние проблемы и перспективы развития*Цымбалюк В.И., Кремец К.Г.*

Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев

Наномедицина — раздел медицинской науки, посвященный диагностике, лечению и профилактике болезней и травм, облегчению боли, сохранению, улучшению здоровья людей, с использованием молекулярных инструментов и сведений об организме человека на молекулярном уровне. Целью наномедицины является изучение и применение нанотехнологических разработок в практической медицине. Эта наука быстро развивается. Поскольку нейрохирургия является одной из наиболее «технократических» и прогрессивных медицинских дисциплин, достижения нанотехнологии будут широко применяться именно в этой области, что будет способствовать появлению в ближайшем будущем принципиально новых методов диагностики и лечения. В обзоре коротко освещены основные проблемы нанотехнологий в нейрохирургии и перспективы развития отрасли.

Ключевые слова: *нанотехнологии, наномедицина, нанонейрохирургия, нанохирургия.*

Nanotechnologies in neurosurgery: current concepts and development perspectives*Tsybalyuk V.I., Kremets C.G.*Institute of neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov
of Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev

Nanomedicine is a field of medical science that deals with diagnostics, treatment and prevention of diseases and injuries, relieving pain, human health preservation and improvement using molecular tools and knowledge about human body structure on molecular level. The goal of nanomedicine is to study and apply nanotechnological developments in practical medicine. It is rapidly developing science. As neurosurgery is one of the most «technocratic» and advanced medical field, so nanotechnological developments will be used widely in neurosurgery and this will lead to appearance of fundamentally new diagnostic and treatment modalities in the nearest future. In this review the major problems of nanotechnologies in neurosurgery and their future perspectives are briefly elucidated.

Key words: *nanotechnologies, nanomedicine, nanoneurosurgery, nanosurgery.*