

**ВУГЛЕЦЕВІ НАНОТРУБКИ – ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ  
ТА РИЗИКИ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я**

У статті проведено аналіз наявних літературних даних щодо основних властивостей вуглецевих нанотрубок як одного з найважливіших наноматеріалів. Акцентовано увагу на тому, що вуглецеві нанотрубки відкривають нові можливості для біологічного та медичного застосування: візуалізація молекул, клітинних і тканинних структур; створення біосенсорів та електродів на їх основі; цільова доставка різноманітних речовин; променева і фототермічна терапія.

Показано, що залежно від шляху введення в організм та дози вуглецеві нанотрубки є потенційно небезпечними для людського організму. Наявна на сьогодні незначна кількість досліджень у цьому напрямку вказує на те, що наноматеріали можуть бути токсичними. Тому перспективи широкого застосування зумовлюють необхідність продовження досліджень щодо особливостей їх впливу на здоров'я людини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: наночастинки, вуглецеві нанотрубки, токсичність.

Теперішній етап розвитку науки характеризується подальшою мініатюризацією технологічних процесів, що приводить до формування принципово нового напрямку – нанотехнологій [1, 3, 6]. Інтенсивне вивчення структур органічного й неорганічного походження, розмір яких хоча б в одному вимірі менший за 100 нм, у світі розпочалося ще наприкінці ХХ ст. Сьогодні майже в усіх країнах світу проводять теоретичні та практичні дослідження в галузі нанонауки, розробляють нові нанотехнології. Широке впровадження нанотехнологій у різні сфери людської діяльності перевершує такі досягнення людства, як освоєння космосу, комп'ютеризація, створення мережі "Інтернет" і мобільного зв'язку в другій половині ХХ ст. [13].

На сьогодні існує близько 2000 різних продуктів, виготовлених на основі нанотехнологій, які успішно використовують у медицині, косметології, фармакології, електроніці, космічній, авіаційній та військовій промисловості [2]. За допомогою нанотехнологій науковці мають можливість працювати з такими матеріалами, які ще півстоліття тому здавалися зі сфери наукової фантастики. Сучасні технології дозволяють оперувати речовинами не тільки мікрометрового, а й нанометрового розміру, що дає змогу впливати на молекулярний рівень організації живої тканини та здійснювати контроль над будовою

органів, використовуючи атом як складову частину [9, 15].

Згідно з рекомендаціями 7-ї Міжнародної конференції з нанотехнологій (Вісбаден, 2004), виділяють такі типи наноматеріалів: нанопористі структури; наночастинки; нанотрубки і нановолокна; нанодисперсії (колоїди); нанокристали і нанокластери [4].

Однією з найважливіших подій в історії розвитку нанобіотехнології стало відкриття у 1991 р. нової форми нановуглецю – нанотрубок. Вуглецеві нанотрубки (ВНТ) – мультифункціональні матеріали, які активно досліджують у зв'язку з їх унікальними властивостями [7, 9]. Вони існують у різноманітних формах та можуть бути хімічно модифіковані функціональними групами біомолекул. Поєднання унікальних фізичних та хімічних властивостей вуглецевих нанотрубок відкрило широкі перспективи застосування їх у біології й медицині, зокрема для вирощування нейронів і кісток, виявлення антитіл до людських автоімунних хвороб, а також транспортування лікарських речовин усередину клітин [11, 14].

На сьогодні ВНТ вважають одним із найперспективніших матеріалів у нанотехнології, що викликає підвищений інтерес серед представників різних медичних напрямків [15]. Нанотрубки є міцнішими, гнучкішими і термостабільнішими, ніж пластмаси та кераміка; їх важко зруйнувати, при розрізуванні можуть самостійно

“заліковуватися”. Вони можуть гнутися, як соломинка, і при цьому розпрямитися без ушкодження, до того ж у 20 разів міцніші за сталь [27].

Розвиток фундаментальних уявлень про вуглецеві нанотрубки вже в найближчі роки приведе до кардинальних змін у медицині, біології та екології. Нанотрубки в найближчому майбутньому стануть незамінними скрізь, де необхідне поєднання міцності з гнучкістю і малою масою. Прогрес у нанотехнології обіцяє значні переваги в ранній діагностиці та лікуванні онкологічних захворювань [11, 23, 26].

Вуглецеві нанотрубки – це штучно отримана атомарна структура, що є сукупністю атомів у вигляді трубок з порожниною всередині довжиною до 100 нм і діаметром 1–2 нм. Вони складаються з одного або декількох шарів, кожен з яких являє собою гексагональну сітку графіту [9]. Кінці трубок закриті напівсферичними кришечками, складеними із шестикутників і п'ятикутників. Виділяють нанотрубки одностінні (ОВНТ), які становлять пласт вуглецевих атомів, згорнутих у трубку (рис. 1, А), та багатостінні (БВНТ), що складаються з укладених один в один коаксіальних циліндрів ОВНТ, відстань між стінками яких близька до міжплощинної відстані у графіті (0,34 нм). Кількість стінок може варіювати від 2 до 50 (рис. 1, В).

Багатостінні нанотрубки мають діаметр 2–100 нм, із внутрішнім діаметром 2–10 нм, тоді як в одностінних внутрішній діаметр становить 0,2–2 нм. Довжина ВНТ може бути від кількох мікрометрів до сантиметра [15, 20]. Також нанотрубки мають внутрішню та зовнішню поверхні, що забезпечує простір для розміщення деякої кількості певної речовини, наприклад лікарських засобів, а їх відкриті кінці можуть слугувати воротами для входу і виходу лікарських засобів. Саме завдяки цій властивості ВНТ, порівняно зі сферичними наночастинками, є ідеальним вектором у нанофармакології [8].

У первинній формі нанотрубки є ліпофільними за своєю природою і повністю не розчинні у воді [9]. Тому для розчинності ВНТ використовують різноманітні методи хімічної модифікації (окиснення, нековалентна та ковалентна функціоналізація) і проводять обробку ультразвуком [4]. Функціоналізовані ВНТ, порівняно з нефункціоналізованими, характеризуються кращою біосумісністю, що дозволяє застосовувати їх як системи для транспортування ліків, вакцин і генів. Нанотрубки є перспективним наноматеріалом для використання в медицині завдяки надзвичайно високому рівню біосумісності їх із кров'ю, кістками, хрящами й м'якими тканинами. Це дозволяє застосовувати ВНТ як мікрокатетери, що характеризуються високою механічною

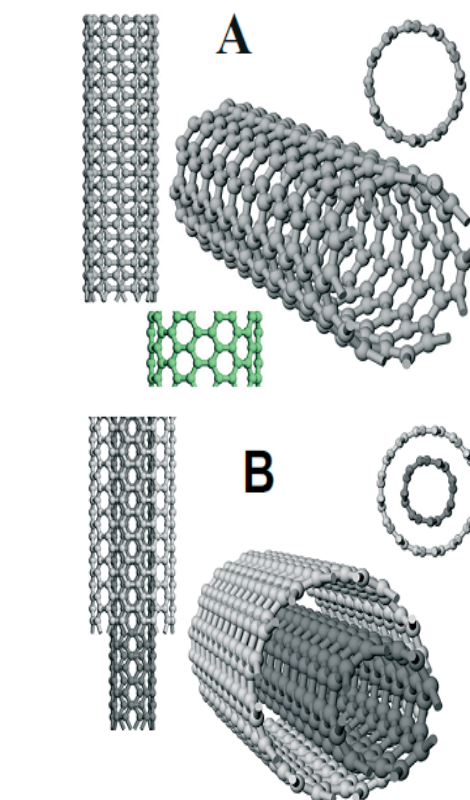


Рис. 1. Схематичні зображення вуглецевих нанотрубок: А – одностінні; В – багатостінні.

міцністю [11]. Також вуглецеві нанотрубки використовують для створення штучних серцевих клапанів та діагностики і терапії ракових захворювань [17].

Здатність нанотрубок проникати крізь клітинні мембрани уможливує застосування їх для транспортування протеїнів, антигенів та генів у клітину [25]. ОВНТ використовують для профілактики остеопорозу, оскільки вони є центрами кристалізації гідроксіапатиту [16]. Вуглецеві нанотрубки планують також застосовувати для регенерації центральної нервової системи. Плівки, які містять ВНТ, слугують поверхнею для росту нервових клітин. Такі плівки можуть бути засобом зв'язку між живою тканиною і протезними механізмами чи біомедичними інструментами. Завдяки своїй міцності нанотрубки можуть замінити мікрокапіляри [3, 6, 30]. Застосування в імунологічних, генно-терапевтичних експериментах і технологіях зумовлене здатністю нанотрубок проникати в клітини та при тому не ушкоджувати їх [12]. Перспективним є створення такої комбінації нанотрубок з різноманітними полімерами, яка б за своїми властивостями відповідала м'яким тканинам людини, що дозволить проводити трансплантацію тканин без ризику відторгнення [13, 24].

Використання ВНТ як речовини дасть можливість отримати зображення тканини на достат-

ній глибині, що дозволить відстежувати уражені лімфатичні вузли для розпізнавання і видалення пухлино-позитивних лімфовузлів за рахунок агрегації магнітних частинок в осередках метастазування [1].

Унікальні властивості роблять використання наноматеріалів майже необмеженим у широкому спектрі виробництва, але ці ж властивості означають і те, що наноматеріали можуть бути потенційно небезпечними для людського організму [12, 15]. Наявна на сьогодні незначна кількість досліджень у цьому напрямку вказує на те, що наноматеріали можуть бути токсичними, тоді як їх еквівалент у звичайній формі в цій же концентрації безпечний.

Малий розмір, структура, велика площа поверхні, хімічний склад насторожують щодо можливого токсичного впливу на організм людини. Чим менший розмір, тим більша проникаюча здатність (аж до альвеолярного дерева). Вдихання таких частинок викликає запальні процеси в легенях, де в основі uszkodження лежить оксидативний стрес [4, 27]. Доведено достовірну кореляцію між площею поверхні наночастинок, їх розміром, зв'язуванням з металами і посиленою генерацією активних форм кисню та активацією апоптозу. Нанотрубки потрапляють у кровеносне чи лімфатичне русло, уникаючи фагоцитозу альвеолоцитами другого порядку, з течією крові потрапляють у легені, серце, печінку, мозок та інші органи [18]. Доведено, що навіть одноразова інгаляція вуглецевих нанотрубок і наночастинок деяких інших типів, крім погіршення симптомів респіраторних інфекцій, бронхіальної астми та хронічних захворювань дихальних шляхів, провокує перебіг також стійких запальних процесів у легенях з наступним некрозом клітин і розвитком фіброзу, що здатний призвести до канцерогенезу [20, 29]. Є окремі відомості про те, що наночастинки несприятливо впливають на систему згортання крові.

Вуглецеві нанотрубки володіють більш вираженою токсичністю порівняно зі звичайними мікрочастками, здатні проникати в незміненому вигляді через клітинні бар'єри, а також через гематоенцефалічний бар'єр у центральну нервову систему, циркулювати й накопичуватися в органах і тканинах, викликаючи більш виражені патобіохімічні зміни у внутрішніх органах, а також мають тривалий період напіввиведення. Відомо, що токсична дія ВНТ залежить від їх типу (одночислені багатостінні), розміру, концентрації в середовищі, способів функціоналізації та домішок металів у суспензії [14].

Дослідження поведінки нанотрубок у клітинах організму людини показали, що вони проникають крізь мембрану, накопичуються в цитоплазмі та ядрі й, зрештою, призводять до загибелі клітини. Оpubліковано результати, які свідчать про те, що довгі й товсті карбонові нанотрубки зумовлюють більш значні uszkodження ДНК порівняно з короткими і тонкими [19, 28]. Також доведено, що довгі багаточислені карбонові нанотрубки можуть негативно впливати на живі організми аналогічно азбестовим матеріалам: нанотрубки потрапляють у мозок через нюховий нерв, лімфу та кровообіг, активують тромбоцити та посилюють тромбоз судин. Крім того, вуглецевим нанотрубкам притаманна властивість проникати в мітохондрії та блокувати мітохондріальну дихальну активність [7, 12].

Результати вивчення властивостей карбонових нанотрубок *in vitro* свідчать про те, що ці наноматеріали здатні ушкоджувати структури клітинної мембрани, клітинні органели та ДНК завдяки сприянню утворенню реактивних різновидів кисню [22].

Отже, спираючись на велику кількість даних, можна стверджувати, що нові типи структурних нанорозмірних матеріалів, завдяки своїм унікальним властивостям, відкривають нові горизонти для застосування їх у різних галузях промисловості, в медицині та інших сферах людської діяльності [27]. Проте слід зазначити, що на сьогодні існують значні розбіжності у відомостях щодо токсичної дії наноматеріалів і, зокрема, вуглецевих нанотрубок на клітинному, органному та організменому рівнях [5, 6]. Такі розбіжності пов'язані насамперед з тим, що механізми взаємодії карбонових нанотрубок з біомолекулами досі залишаються нез'ясованими [8, 11, 15]. Зважаючи на значне розповсюдження наноматеріалів і стрімкий розвиток наноіндустрії, можна з упевненістю констатувати, що в недалекому майбутньому людство буде стикатися з наночастинками мало не щодня, як у виробництві, так і в побуті. Перспективи широкого застосування карбонових нанотрубок у промисловості й медицині, інтенсивне виробництво в усьому світі зумовлюють необхідність продовження досліджень щодо особливостей їх впливу на здоров'я людини та навколишнє середовище [10, 14]. У різних галузях науки перед ученими стоїть важливе наукове і соціальне завдання – ґрунтовно вивчити можливий токсичний вплив наноструктур на живі клітини і довкілля, а також розробити ефективні методи зменшення їх негативної дії та заходи щодо безпеки використання [7, 9, 21].

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дурнев А. Д. Токсикология наночастиц / А. Д. Дурнев // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2008. – **145**, № 1. – С. 72–74.
2. Проблеми гігієни праці та безпеки у виробництві та використанні наночастинок і нанотехнологій / І. В. Загородній, Т. М. Дмуховська, М. О. Сидоренко, Н. В. Семенова // Медицина сьогодні і завтра. – 2013. – № 3 (60). – С. 52–56.
3. Микитюк М. В. Наночастинки та перспективи їх застосування в біології і медицині / М. В. Микитюк // Проблеми екології та медицини. – 2011. – **15**, № 5–6. – С. 41–49.
4. Возможности биомедицинского применения углеродных нанотрубок / И. В. Митрофанова, И. В. Мильто, И. В. Суходоло, Г. Ю. Васюков // Бюлл. сибирской медицины. – 2014. – **13**, № 1. – С. 135–144.
5. Москаленко В. Ф. Екологічні і токсикологічні аспекти біологічної безпеки нанотехнологій, наночастинок та наноматеріалів / В. Ф. Москаленко, О. П. Яворовський // Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця. – 2009. – № 3. – С. 25–35.
6. Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації / В. Ф. Москаленко, В. М. Лісовий, І. С. Чекман [та ін.] // Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця. – 2009. – № 2. – С. 17–31.
7. Нанотехнологии и перспективы их использования в медицине и биотехнологии / В. М. Лахтин, С. С. Афанасьев, М. В. Лахтин [и др.] // Вестн. РАМН. – 2008. – № 4. – С. 50–55.
8. Нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія: стан, перспективи наукових досліджень, впровадження в медичну практику / [В. Ф. Москаленко, Л. Г. Розенфельд, Б. О. Мовчан, І. С. Чекман] // Человек и лекарство – Украина : матеріали І нац. конгр., 26–28 берез. 2008 р. – К., 2008. – С. 167–168.
9. Прилуцька С. В. Вуглецеві нанотрубки як новий клас матеріалів для біонанотехнології / С. В. Прилуцька, О. В. Ременяк, Ю. В. Гончаренко // Біотехнологія. – 2009. – № 2. – С. 13–24.
10. Радилов А. С. Обеспечение безопасности разработки нанотехнологий, оборота наноматериалов и продукции на их основе / А. С. Радилов // Rusnano-tech'08 : докл. на II Междунар. форуме по нанотехнологиям, 3–5 дек. 2008 г. – СПб., 2008. – 34 с.
11. Вуглецеві нанотрубки як новітні матеріали для нейроінженерії / Д. М. Ротко, С. В. Прилуцька, К. І. Богущька, Ю. І. Прилуцький // Біотехнологія. – 2011. – **4**. – С. 9–24.
12. Застосування наночастинок у біомедицині / П. Г. Телегєєва, Д. С. Єфременко, Г. Д. Телегєєв, С. С. Мальюта // Біотехнологія. – 2013. – **6**, № 2. – С. 21–32.
13. Нанотоксикологія: напрямки досліджень (огляд) / І. С. Чекман, А. М. Сердюк, Ю. І. Кундієв [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2009. – № 1 (48). – С. 3–7.
14. Наночастинки: впровадження у медичну практику / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, О. О. Нагорна, Т. І. Нагорна // Вісн. фармакології та фармації. – 2010. – № 10. – С. 2–11.
15. Шаторна В. Ф. Нанотехнології, наномедицина, нанобіологія: погляд на проблему / В. Ф. Шаторна // Вісн. проблем біології і медицини. – 2013. – **2** (99), вип. 1. – С. 40–44.
16. Targeted killing of cancer cells in vivo and in vitro with EGF-directed carbon nanotube-based drug delivery / A. A. Bhirde, V. Patel, J. Gavard [et al.] // ACS Nano. – 2009. – **2**, № 3. – P. 307–316.
17. Carbon nanotubes in cancer theragnosis // Nanomedicine. – 2010. – № 5. – P. 1277–1301.
18. Poly (ethylene glycol)-conjugated multi-walled carbon nanotubes as an efficient drug carrier for overcoming multidrug resistance / J. Cheng, M. J. Mezziani, Y.-P. Sun, S. H. Cheng // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2011. – № 250. – P. 184–193.
19. Oxidatively damaged DNA in rats exposed by oral gavage to C60 fullerenes and single-walled carbon nanotubes / L. Risom, N. Jacobsen, H. Wallin [et al.] // Environmental Health Perspectives. – 2009. – **117**, № 5. – P. 1557–1566.
20. Carbon nanotubes in cancer diagnosis and therapy / S. Ji, C. Liu, B. Zhang, F. Yang // Biochimica et Biophysica Acta. – 2010. – № 1806. – P. 1121–1122.
21. Multi-walled carbon nanotube (MWCNT) synthesis, reperation, labeling, and functionalization / B. Kateb, V. Yamamoto, D. Alizadeh [et al.] // Immunotherapy of Cancer, Methods in Molecular Biology. – 2010. – № 651. – P. 307–317.
22. Supramolecular stacking of doxorubicin on carbon nanotubes for in vivo cancer therapy / Z. Liu, A. C. Fan, K. Rakhra [et al.] // Angew. Chem. Int. Ed Engl. – 2009. – **41**, № 48. – P. 7668–7672.
23. Mahmood M. Cytotoxicity and biological effects of functional nanomaterials delivered to various cell lines / M. Mahmood // J. Appl. Toxicol. – 2010. – № 30. – P. 74–83.
24. Synergistic enhancement of cancer therapy using a combination of carbon nanotubes and antitumor drug / M. Mahmood, A. Karmakar, A. Fejleh [et al.] // Nanomedicine (London). – 2009. – № 4. – P. 883–893.
25. Mercer R. R. Alteration of deposition pattern and pulmonary response as a result of improved dispersion of aspirated single-walled carbon nanotubes in a mouse model / R. R. Mercer, J. Scabilloni, L. Wang [et al.] // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. – 2008. – № 294. – P. 87–97.
26. Reilly R. M. Carbon nanotubes: potential benefits and risks of nanotechnology in nuclear medicine / R. M. Reilly // The J. of Nuclear Medicine. – 2007. – **48**, № 7. – P. 1039–1042.
27. Shvedova A. A. Mechanism of pulmonary toxicity and medical applications of carbon nanotubes: two faces of Janus? / A. A. Shvedova, E. R. Kisin, P. Porter [et al.] // Pharmacology & Therapeutics. – 2009. – № 121. – P. 192–204.
28. Structural and biological evaluation of a multi-functional SWCNT-AgNPs-DNA/PVA bio-nanofilm / R. P. Subbiah, M. Veerapandian, S. Sadhasivam, K. Yun // Electronic supplementary material. – 2011. – № 4. – P. 547–560.
29. Toxicology of engineered nanomaterials – a review of carcinogenic potential / H. Tsuda, J. Xu, Y. Sakai [et al.] // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2009. – **10**. – P. 975–980.
30. Yamashita K. Carbon nanotubes elicit DNA damage and in-flammatory response relative to their size and shape / K. Yamashita // In-flammation. – 2010. – **33**, № 4. – P. 276–280.

## УГЛЕРОДНЫЕ НАНОТРУБКИ – ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ И РИСКИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ

### Резюме

В статье проведен анализ имеющихся литературных данных относительно основных свойств углеродных нанотрубок как одного из важнейших наноматериалов. Акцентировано внимание на том, что углеродные нанотрубки открывают новые возможности для биологического и медицинского применения: визуализация молекулярных, клеточных и тканевых структур; создание биосенсоров и электродов на их основе; целевая доставка различных веществ; лучевая и фототермическая терапия.

Показано, что в зависимости от пути введения в организм и дозы углеродные нанотрубки являются потенциально опасными для человеческого организма. Имеющееся на сегодня незначительное количество исследований в этом направлении указывает на то, что наноматериалы могут быть токсичными. Поэтому перспективы широкого применения обуславливают необходимость продолжения исследований относительно особенностей их влияния на здоровье человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наночастицы, углеродные нанотрубки, токсичность.

N. Ya. Letniak, M. M. Korda

I. HORBACHEVSKY TERNOPII STATE MEDICAL UNIVERSITY

## CARBON NANOTUBES, THEIR USES AND HEALTH RISKS

### Summary

The study analyzes the published literature data on key properties of one of the most important nanomaterials, carbon nanotubes. This material has a wide range of applications for biological and medical use. Among them there are visualization of molecular, cellular and tissue structures; construction of biosensors and electrodes; targeted delivery of various substances; and the use in radiation and photothermal therapies.

It was demonstrated that depending on the route of administration and the dose, body carbon nanotubes can be harmful to human body. At the same time, increasing use of this material suggests that further research of its characteristics and their impact on human health is needed.

KEY WORDS: nanoparticles, carbon nanotubes, toxicity.

Отримано 11.07.16

Адреса для листування: М. М. Корда, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: korda@tdmu.edu.ua.