

УДК 621.762:615.009:66

І. В. Кононко, В. П. Сергєєв, О. В. Щербицька,
В. Д. Кліпов, Н. В. Кононко

ВУГЛЕЦЕВІ НАНОСТРУКТУРНІ МАТЕРІАЛИ: ТОКСИЧНІСТЬ ТА БІОСУМІСНІСТЬ

У статті узагальнено літературні дані та результати власних досліджень авторів щодо токсичної дії вуглецевих нанотрубок, фулеренів C₆₀, графену, вуглецевих нановолокон та їхніх модифікацій у системах in vivo та in vitro. Проаналізовано фізико-хімічні властивості, структурні особливості, характеристики та параметри наноматеріалів, які зумовлюють спрямованість та вираженість токсичних ефектів. Встановлено, що низка вуглецевих наноструктурних матеріалів виявляє високий рівень біосумісності з кров'ю та клітинами різних тканин, а це робить їх перспективними для застосування у медицині та біології.

Ключові слова: вуглецеві наноструктурні матеріали, токсичність, біосумісність.

Вступ

Завдяки розвитку нанотехнологій синтезовано значну кількість наноматеріалів: фулерени, нанотрубки, наноплівки, нанокомпозити тощо, чимало з яких має вуглецеву природу [1]. Їх швидке впровадження у виробництво та дедалі ширший і тісніший контакт із ними живих організмів (у т.ч. й людини) потребує ґрунтовних знань про їхній можливий токсичний вплив. Водночас, унікальні властивості цих матеріалів обмежують можливості прогнозування їхньої безпечності [2].

На сьогодні для більшості наноматеріалів (НМ) невідомі механізми надходження в організм, біосумісності, біотрансформації, транслокації в органах і тканинах, елімінації та, що найважливіше, – аспекти їхньої токсичності [3, 4]. Це питання покликана вивчати нова наука – нанотоксикологія. Вже стало відомо, що надмалі (10^{-9} м) розміри наночастинок (НЧ) уможливлюють їх проникнення в організм через легені, шлунково-кишковий тракт та шкіру, після чого шляхом накопичення в органах і тканинах вони здатні викликати несприятливі ефекти: зокрема, чинити цитотоксичний вплив, зумовлений їхніми високою поверхневою активністю, каталітичними властивостями та тривалим періодом напіввиведення [5]. Їх накопичення в організмі зумовлене тим, що його захисні системи не здатні розпізнати НЧ [6], причому класичними органами-мішенями для НЧ (який саме орган, залежить від шляхів потрапляння НЧ в організм) є легені, печінка, нирки, головний мозок, шлунково-кишковий тракт і лімфатичні вузли.

© Кононко Ірина Василівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник Інституту проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України; роб. тел. (044) 424-61-23; Сергєєв Володимир Петрович, кандидат технічних наук, провідний науковий співробітник того ж Інституту; роб. тел. (044) 424-61-23; моб. тел. (067) 447-34-25; Щербицька Олена Вікторівна (роб. тел. (044) 424-61-23), Кліпов Валерій Дмитрович (роб. тел. (044) 424-61-23) – наукові співробітники того ж інституту; Кононко Наталія Василівна, головний хімік того ж інституту; роб. тел. (044) 424-20-55; 03680, м. Київ, вул. Кржижанівського, 3

Методики експериментів. Результати досліджень

Методи та експериментальні моделі в токсикології. Зазвичай токсикологічні дослідження проводять на лабораторних тваринах-ссавцях (щурах, мишах, гвінейських свинках та кроликах). Разом з тим, останнім часом дедалі більше використовують також черв'яків, земноводних, рептилій, птахів, гідробіонтів (зоо- та фітопланктон), риб і донних безхребетних, а також вищі рослини, бактерії й водорості. У випадку, коли випробування на тваринах можна замінити дослідженнями з використанням клітинних культур (*in vitro*) та комп'ютерних моделей (*in silico*), отримуючи при цьому рівноцінну достовірну інформацію, саме ці останні є доцільнішими, бо дозволяють істотно зменшити обсяги дослідів на тваринах і скоротити час експерименту та витрати на нього [7]. Водночас, на жаль, культури клітин не можуть повністю відтворити біологічні процеси через низку обмежень і, на думку низки авторів [8], можуть слугувати лише в якості «скринінг-об'єкта» для отримання попередніх висновків – але з подальшим проведенням експерименту на тваринах.

Застосовуючи вищезазначені експериментальні моделі, треба брати до уваги, що токсичність НМ значною мірою залежить від типу та структури клітин-мішеней, а системна відповідь організму загалом може суттєво відрізнятись від результатів, отриманих під час дослідів на ізольованих клітинах. Крім того, біологічні випробування, які виконуються на тваринах, не можуть гарантувати ідентичність відповідних реакцій у людей, а індивідуальні відмінності між цими останніми уможливають появу побічних реакцій навіть на матеріали з добре визначеними властивостями.

Діапазон потенційного біологічного ризику НМ може охоплювати як короткотривалі ефекти (гостра токсичність, подразнення шкіри, очей, слизових оболонок, сенсibiлізація, гемоліз, тромбоутворення), так і довготривалі або специфічні токсичні ефекти (субхронічні й хронічні), генотоксичність, канцерогенез і вплив на репродуктивну функцію (включно з тератогенезом) [9]. У зв'язку з цим вивчення токсичності НМ доцільно проводити за загальноприйнятною методологічною схемою токсикологічних досліджень [10].

Успішно використовують у токсикології методи математичного моделювання. Існують шкали пріоритетів безпеки, що дозволяють на базі вже існуючої наукової інформації про властивості наночастинок та їхню біологічну дію завдяки використанню саме математичних моделей передбачати потенційний ступінь небезпеки НЧ для біосистем [11].

При розробці методології необхідно звертати увагу й на зразки та стандарти, які використовують в екотоксикологічному тестуванні. Матеріали, що надсилаються на токсикологічні дослідження, мають бути досліджені на предмет їх: хімічного складу (для всіх елементів із вмістом $>0,1\%$); питомої поверхні та її морфології (за результатами електронної мікроскопії); текстури й ступеню кристалічності. Екотоксикологам, щоб здійснити експозицію чи ввести дозу, зазвичай необхідно працювати з тестовим матеріалом у рідкому чи розчинному стані. Водночас, НЧ не завжди розчиняються, а можуть утворювати колоїдну суспензію: так, карбонові нанотрубки неможливо розчинити у воді з використанням таких фізичних методів, як обробка ультразвуком та розтирання, тож може знадобитися застосування диспергувальної речовини [12].

Біосумісність. Процеси дослідження токсичності та біосумісності взаємопов'язані, бо між ними існує зворотній причинно-наслідковий зв'язок.

При цьому поняття «біосумісність» не має чіткого визначення [13], будучи, в широкому сенсі, взаємним «співіснуванням» двох субстанцій (штучно створеної та природної). Складовими біосумісності є імунологічна, морфофункціональна та біомеханічна сумісність.

За сучасним визначенням, «біосумісність» – це здатність матеріалів, виробів або засобів виконувати свої функції та не викликати суттєвих негативних реакцій в організмі, й зокрема запальних реакцій і системних патологічних процесів. Про наявність же чи відсутність таких реакцій ми можемо дізнатися за допомогою токсикологічних досліджень, без проведення яких неможливо бути впевненими у біосумісності того чи іншого матеріалу.

Матеріали, які застосовуються у медицині (зокрема в стоматології, офтальмології, онкології, травматології та ортопедії) й контактують із тканинами живого організму, повинні мати високу ступінь біосумісності на клітинному й тканинному рівнях та для організму в цілому [14]. Одним з основних показників оцінки біосумісності матеріалів є гемосумісність (характер взаємодії крові зі стороннім предметом), причому аналізуються фізико-хімічні аспекти первинних стадій взаємодії сторонньої поверхні з білками та клітинами крові, процеси активації ферментних систем крові, молекулярні та клітинні механізми кальцифікації й біодеструкції імплантатів тощо. [15]. Іншою ознакою біосумісності є ступінь запальної реакції організму реципієнта на сторонній предмет, рівень якої можна оцінити за товщиною фіброзно-сполучної капсули, що утворюється довкола такого предмету, а також за гістологічними характеристиками стану оточуючих тканин та біохімічними показниками плазми крові [13].

Вуглецеві наноструктурні матеріали. Позаяк важливе місце серед матеріалів, які застосовуються у медицині та біології, посідають вуглецеві наноструктурні матеріали (ВНМ), саме їхніми бурхливими розвитком, синтезом та дослідженнями характеризувалися три останні десятиліття. Серед них – вуглецеві трубки та наносфери (фулерени), вуглецеві каркасні структури, які містять C60–C70 та багато інших. Поєднання унікальних фізичних та хімічних властивостей відкрило широкі перспективи їх застосування саме у біології та медицині. Водночас, дедалі частіше виникають питання, чи не шкідливі ці матеріали для здоров'я та навколишнього середовища.

Цю проблематику інтенсивно вивчають у багатьох країнах світу. Так, США, Японія, Великобританія (та інші країни-члени ЄС), а також Швейцарія, Китай, Республіка Корея, Австралія, Канада тощо створили низку міжнародних програм з виявлення потенційної небезпеки наноматеріалів. Спеціальний випуск журналу «Carbon» (2006, 44, № 6) був присвячений питанням токсичності та біосумісності вуглецевих наноматеріалів, причому як традиційних, що вже застосовуються у медицині (імплантатів), так і вуглецевих нанотрубок (ВНТ). В Україні ж нещодавно також розроблено Методичні рекомендації «Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів» [16] з системою експрес-тестів для оцінювання безпечності НМ штучного походження за ступенем їх впливу на показники життєдіяльності біологічних систем різних рівнів організації. Після таких тестів рекомендується проводити необхідний обсяг токсикологічних досліджень, виходячи з інших Методичних рекомендацій «Доклінічні випробування лікарських засобів», а також настанови МОЗ України «Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів» (ІСН МОЗ (R2)).

Наукові напрацювання з цього питання широко представлені у публікаціях останніх років. Встановлено, що мішенями для вуглецевих НЧ є біологічні макромолекули (ДНК, РНК, білки) і мембрани (зокрема гістогематичні), а також гематоенцефалічні та плацентарні бар'єри й системи окиснення/відновлення (включно з перекисним) [4]. Агрегати вуглецевих НЧ здатні накопичуватись в ендосомах, мітохондріях, цитоплазмі, ядрі та ядерці й викликати зміни енергетичного метаболізму і рівня вільних радикалів та ушкодження ДНК [17, 11].

Нині ВНТ є одним із трьох найдослідженіших нанотоксикологами об'єктів. Дані щодо їхніх біологічних ефектів суперечливі. Відкриті близько двох десятиріч тому, вони вважалися цілком безпечними, а сфера їх використання і нині залишається дуже широкою. Разом з тим, нещодавно з'ясувалося, що ВНТ, проникаючи через мембрану, накопичуються в цитоплазмі та ядрі, викликаючи загибель клітини [18, 19]. При цьому токсичний ефект пов'язують, зокрема, з дією залишків каталізаторів групи заліза на ВНТ [20].

Водночас, окрім рівня чистоти матеріалу, його токсичність залежить від багатьох інших чинників. Зокрема, мають значення спосіб отримання та кількість прошарків у стінці ВНТ: так, є дані про більший ступінь токсичності саме одностінних ВНТ [20]. Розмір та форма також впливають на прояви токсичності, причому пріоритетну роль у процесі розвитку токсичних ефектів за малих доз ВНТ відіграє саме форма частинки [21], тоді як рівень проникнення в клітину та цитотоксичність залежать від довжини ВНТ (короткі проникають активніше) [22]. Від розміру ВНТ залежить і реакція на них макрофагів [23]: останнім важко поглинути довгі (понад 20 нм) та жорсткі ВНТ і вони реагують лише викидом у відповідне середовище токсичних форм кисню (ТФК) та гідролітичних ферментів, що викликають хронічне запалення.

Як вказано вище, токсикологічний ефект матеріалу залежить від експериментальної моделі, типу та структури біологічних клітин, обраних в якості тест-об'єкта. Так, група вітчизняних вчених [24] встановила явище вибіркової токсичності багатостінних ВНТ відносно до клітин різних органів (печінки, нирок, серця та легенів) щурів і розглянула її причини, до яких відносять відмінності у гідрофільно-ліпофільному балансі досліджених тканин, взаємне відштовхування одноименно заряджених фосфоліпідів мембран та окиснених НТ і екрануючу дію сурфактантів на альвеолах легень. Вчені встановили, що хімічну модифікацію (окиснення) ВНТ слід розглядати як шлях до отримання НМ із мінімізованою токсичною дією на ізольовані клітини тканин певних органів. Так, при дослідженні біосумісності як одностінних (ОВНТ), так і багатостінних (БВНТ) нанотрубок під час 72-годинного культивування клітин нирок зеленої мавпи лінії *Vero* на ОВНТ та БВНТ, осаджених на поверхнях скляних підкладок, було встановлено відсутність токсичного ефекту [22].

Значну кількість робіт присвячено й вивченню антибактеріальної дії вуглецевих наноматеріалів: ОВНТ і БВНТ, фулерену C₆₀ у водній фазі, колоїдного графіту, нановолокон, аморфного вуглецю тощо. Дослідження їх цитотоксичності проводили на культурах *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus epidermis*, а також різних мікробних спільнотах річкових та стічних вод [25, 26, 27]. Встановлено вищу токсичність ОВНТ та залежність антибактеріального ефекту від діаметру, довжини, фізико-хімічної модифікації (окиснення, функціоналізації, прокалювання), а також ступеню диспергування ВНМ в розчині, причому рівень

пошкоджувальної дії був найвищим в аморфного вуглецю, а найнижчим – у БВНТ. Звідси зроблено висновок, що підвищення ступеню структурованості нановуглецю зменшує вираженість бактерицидного ефекту.

Протягом кількох років здійснювалось оцінювання токсичної дії ВНМ «Тауніт» (РФ) на основі БВНТ на показники чоловічої репродуктивної системи, а також вивчалися статеві розбіжності у вияві фізіологічного ефекту цього ВНМ (на мишах) і його генотоксичний вплив на таких гідробіонтів, як церіодафнії та одноклітинні зелені водорості й бактерії [20]. Встановлено, що досліджений наноматеріал належить до III класу небезпеки для навколишнього природного середовища (помірно небезпечні речовини).

Фулерени C_{60} , у свою чергу, вважаються малотоксичними (1200–2500 мг/кг), як і їхні сполуки з глутатионом, бета -аланіном, а також фтор-, бром- та аміномісткими радикалами [4]. Водночас, приєднання до C_{60} піридинів та піримідинів суттєво підвищує токсичність нових речовин. Відомо також, що і фулеренол $C_{60}(OH)_{24}$ викликає гепатотоксичний ефект. Припускається, що головними механізмами цитотоксичної дії фулеренів є викликані ними перекисне окиснення ліпідів і розвиток оксидативного стресу й пов'язані з цим наслідки: зокрема, генотоксичність та некроз [27].

Звідси випливають висновки, що немодифіковані фулерени C_{60} за низьких (близьких до фізіологічних) концентрацій не виявляють гострої токсичної дії у системах як *in vivo*, так і *in vitro* [28, 29].

Питання токсичності графену теж наразі залишається відкритим. Її прояви залежать від його дози: 25 мкг/мл – безпечна, тоді як 100 та 300 мкг/мл призводять до загибелі, відповідно, 50 та 60 % клітин лінії *Vero* за їх інкубації упродовж 24 годин [30]. Є дані й щодо суттєвих відмінностей у характері взаємодії з біосистемами чистого та функціоналізованого графенів: так, припускається, що функціоналізація карбоксильними групами має вирішальне значення для пригнічення цитотоксичних ефектів графену.

Вплив наноматеріалів на імунну систему також важливий для створення безпечних нанотехнологій. Даних про взаємодію ВНМ з імунною системою дуже мало, але є повідомлення про їхній вплив на макрофаги, лімфоцити та тимоцити експериментальних тварин [31, 23]: зокрема, помічено, що ВНТ спричиняють розвиток алергії, а фулерени – антиалергенні ефекти [32]. Є повідомлення і про негативний вплив ВНТ, що потрапили через легені, на клітини імунної системи, шляхом пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів (без зміни їх кількісного складу), а також сприяння розвитку алергічних реакцій у шурів через активацію В-лімфоцитів та підвищення продуктивності *IgE* [33]. Водночас, подразнюючі та алергічні ефекти впливу ВНТ на шкіру вивчені недостатньо [34]: так, під час проведення аплікаційного тестування 40 добровольців було встановлено, що однократний вплив сажі, яка містить ВНТ, не викликає подразнювальної або ж алергічної реакції [35].

Огляд зарубіжних публікацій [31, 36] свідчить про розбіжності у результатах токсикологічних експериментів. Так, поряд зі встановленим шкідливим впливом вуглецевих наноструктур на епідермальні кератиноцити, фібробласти, гепатоцити, астроцити, епітеліоцити бронхів, макрофаги, лімфоцити, клітини карциноми людини й легень, яйцеклітини, еритроцити та тимоцити експериментальних тварин, у багатьох експериментах (як *in vivo*, так й *in vitro*), водночас, зафіксовано відсутність токсикологічного впливу ВНМ. Зокрема, модифіковані гепарином БВНТ за концентрації 3мг/мл в умовах *in vitro* виявилися сумісними з кров'ю людини, а тижневий контакт фібробластів

щурів із функціоналізованими *COOH*-групами БВНТ не спричинив цитотоксичного ефекту.

Між тим, у літературі існують дані [37], згідно з якими функціоналізація БВНТ не є обов'язковою для біосумісності – достатньо того, що ВНТ є очищеними і не містять металевих або ж аморфних вуглецевих залишків на своїх поверхнях.

Ключем до вирішення питання розбіжності у результатах токсикологічних досліджень можуть стати рекомендації щодо ідентифікації методів досліджень та методологічних підходів [2, 9]. Так, автори роботи [23] радять застосовувати узагальнені підходи та вивчати глибинні механізми взаємодії нанооб'єкта та живого організму (біооб'єкта) з урахуванням не лише поверхні НЧ, але й її розміру, форми, площі та радіусу кривизни, хімічного складу, наявності на ній хімічних функціональних груп, поверхневого заряду, валентності, електропровідності, гетерогенності, пористості, гідрофільності, гідрофобності, кристалічності та наявності дефектів (це, безсумнівно, найважливіше), а також якості навколишнього середовища та безпосередньої області контакту. Так, навколишнє середовище може бути представлене молекулами води, кислотами й основами, солями та мультивалентними іонами, розчиненими органічними сполуками, сурфактантами і поліелектролітами. Для межі ж контакту «тверде-рідке» важливими є гідратація та дегідратація поверхонь НЧ, розчинність, агрегація та дисперсія, реструктуризація поверхонь та вивільнення вільної енергії, адсорбція зарядів та органічних молекул, утворення подвійного електричного поля, електрична й електростатична взаємодія та ізоелектрична точка. При контакті з мембраною живої клітини слід зважати і на взаємодію з біомолекулами (ліпіди, білки, ДНК), яка може викликати структурні та функціональні зміни, перенесення вільної енергії на біомолекули та їхнє окисне пошкодження, конфірмаційні зміни та ушкодження мітохондрій і лізосом.

Біосумісність вуглецевих наноматеріалів. Сполуки вуглецю (вуглеводи, білки, жири, ДНК, РНК, гормони, аміно- та карбонові кислоти) беруть участь у формуванні всіх тканин людського організму. Вуглець має високу біологічну сумісність. Саме біосумісність вуглецю і його фізико-хімічна та біохімічна спорідненості з усіма тканинами людського організму, й зокрема кістковою, сприяла застосуванню у клінічних умовах вуглецевих наноструктурних імплантатів (ВНІ). Попередні токсикологічні експерименти показали, що зразки ВНІ повністю відповідають вимогам до матеріалів, які контактують із внутрішнім середовищем та тканинами організму: вони нетоксичні, не мають подразнювальної та сенсibiliзуючої дії, не викликають реакції відторгнення, у них висока біологічна сумісність [20]. Частина цих імплантатів виготовляється з вуглецевого композиційного матеріалу «Углекон-М» (сплетення вуглецевих волокон та ниток «УКН-5000», піролітично зв'язаних вуглецевою матрицею), вуглець-вуглецевого композиційного матеріалу (ВВКМ) та високопористого вуглецю.

Автори роботи [22] теж рекомендують використовувати ВНТ в якості каркасного матеріалу для регенерації кісткової та хрящової тканин. Ці рекомендації обґрунтовані тим, що ВНТ мають структуру, геометрично близьку до притаманної для основного білка сполучної тканини тварин – колагену [38], і можуть бути вбудовані у клітинний каркас та входити до складу біосумісних композитних матеріалів.

На переконання цілої низки авторів, біосумісність матеріалів значною мірою зумовлена здатністю до біодеградації. Така здатність нещодавно була

виявлена у ВНТ, коли було зафіксовано явище окисно-ферментативного розщеплення нанотрубок протягом 8 тижнів завдяки використанню природних механізмів імунного захисту людини [39]. При цьому про здатність до біодеградації ВНМ інформують й інші автори: так, встановлено, що біодеградовані 12-годинною інкубацією з мієлопероксидазою людини ОВНТ викликали меншу запальну реакцію у щурів порівняно з недеградованими ВНМ [40].

Українські вчені не стоять осторонь у питаннях розробки нових вуглецевих наноматеріалів та вивчення їхніх властивостей. Вчених-токсикологів цікавлять теоретичні та практичні питання безпечності й біосумісності ВНМ [2, 9, 13, 16, 19, 24, 34, 36, 41].

Так, в Інституті проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України отримано вуглецевий наноструктурний волокнистий матеріал (АВВМ) «Днепр-МН», що містить такі наноформи, як нанографіт, нановолокна, нанотрубки і нанонитки, і має виразні сорбційні властивості [42]. Його хімічний склад представлений, переважно, вуглецем (92,2–99,9 %) та мікродобавками деяких хімічних елементів (SiO_2 , O, N, H). Кількість кисневмісних функціональних груп підвищено за рахунок рідинного окиснення [43]. Позаяк цей матеріал планується використовувати у медицині, й зокрема в якості сорбенту, було проведено низку досліджень його безпечності (біосумісності) або ж, навпаки, можливого негативного впливу на живі організми. Так, метою одного з таких експериментів було вивчення клітинних реакцій та деяких показників імунітету як маркерів біосумісності АВВМ при його застосуванні його в якості апікаційного сорбенту на рани щурів [44, 45].

Одержані результати свідчать про те, що апікаційна сорбція з використанням АВВМ запобігає розвитку ендогенної інтоксикації при механічній травмі (про що свідчить зниження коефіцієнту токсичності, лейкоцитарного індексу інтоксикації, цитотоксичного та цитолітичного індексів пошкоджених тканин) та чинить суттєвий терапевтичний ефект на перебіг ранового процесу, інтенсивність запалення, набряк і прискорення репаративної регенерації.

Слід також зазначити, що частина описаних вище наноструктур (зокрема ВНТ) входить до складу АВВМ у зв'язаному вигляді, надаючи йому своїх позитивних якостей та, одночасно, позбавляючи його негативних властивостей, притаманних вуглецевим часткам у вільному стані. Водночас, як відомо, закріплені на підкладках ВНТ не виявляють токсичного ефекту [22], як і ВНТ у складі біополімерних імплантатів (див. також вище у цьому розділі).

Висновки

Підсумовуючи дані наукової літератури та власних досліджень, можна зробити такі висновки.

Специфічні біологічні ефекти наноструктур, пов'язані з цим ризики для здоров'я людини та можливі шкідливі наслідки зумовлюють необхідність проведення досліджень, метою яких є гарантування безпечності застосування нанотехнологій та наноматеріалів.

Аналіз літературних даних показав, що цитотоксична дія ВНМ залежить насамперед від їхньої концентрації, стану агрегації та часу проведення досліджень.

Спрямованість та виразність токсичних ефектів ВНМ залежать від таких параметрів, як розмір, форма, ступінь диспергування у розчині, хімічна природа, наявність технологічних домішок, морфологічна організація, структурні особливості, вид функціональних груп, поверхневий заряд, валентність, електропровідність, електрокінетичний потенціал частинки у розчині, гідрофільність, гідрофобність, кристалічність, наявність дефектів тощо.

Фізико-хімічну модифікацію (окиснення, функціоналізацію, прокалювання) та підвищення ступеню структурованості слід розглядати як етапи на шляху до отримання НМ із мінімізованою токсичною дією на ізольовані клітини та клітини тканин певних органів.

Низка ВНМ виявляє високий рівень біосумісності з кров'ю, фібробластами, астроцитами та остеобластами, а також чинить суттєвий терапевтичний вплив на перебіг ранового процесу, тож може бути застосована у медицині й біології.

В статье обобщены литературные данные и результаты собственных исследований авторов относительно токсического действия углеродных нанотрубок, фуллеренов C60, графена, углеродных нановолокон и их модификаций в системах in vivo и in vitro. Проанализированы физико-химические свойства, структурные особенности, характеристики и параметры наноматериалов, которые определяют направленность и выраженность токсических эффектов. Установлено, что ряд углеродных наноструктурных материалов проявляют высокий уровень биосовместимости с кровью и клетками разных тканей, а это делает их перспективными для применения в медицине и биологии.

Ключевые слова: углеродные наноструктурные материалы, токсичность, биосовместимость.

The literature data and own results of the authors regarding to toxic effects of carbon nanotubes, C60 fullerenes, graphene, carbon nanofibers and their modifications in vivo and in vitro systems are summarized in the review. The physicochemical properties, structure peculiarities, characteristics and parameters of nanomaterials, which determine trend and intensity of toxic effects were analyzed. It is noted that the number of carbon nanostructured materials exhibit a high level of biocompatibility towards blood and cells of various tissues. This fact indicates to availability of their using in medicine and biology.

Keywords: carbon nanostructural materials, toxicity, biocompatibility.

1. Саяпина Н. В. Экологическая и токсикологическая опасность углеродных нанотрубок: обзор российских публикаций / Н. В. Саяпина, А. А. Сергеевич, Т. А. Баталова и др. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, № 5 (2). – С. 949–953.
2. Чекман І. С. Нанотоксикологія: напрямки досліджень / І. С. Чекман, А. М. Сердюк, Ю. І. Кундієв та ін. // Довідки та здоров'я. – 2009. – № 1 (48). – С. 3–7.
3. Демецька А. В. Проблема безпеки при використанні нанотехнологій // Там само. – 2010. – № 4. – С. 8–12.
4. Каркищенко Н. Н. Нанобезопасность: новые подходы к оценке рисков и токсичности наноматериалов // Биомедицина. – 2009. – № 1. – С. 5–27.
5. Глушкова А. В. Особенности проявления токсичности наночастиц (обзор) / А. В. Глушкова, А. С. Радилов, С. П. Дулов // Гигиена и санитария. – 2011. – № 2. – С. 81–85.
6. Русаков Н. В. Эколого-гигиенические проблемы отходов наноматериалов // Там же. – 2008. – № 6. – С. 20–21.

7. *Парфенова Н. П.* Оценка биосовместимости растворов для ухода за контактными линзами // Современная оптометрия. – 2007. – № 8. – С. 5–7.
8. *В. З. Сікора, М. В. Погорелов* // Мат. наук.-практ. конф. «Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів». – Ч. 1. – Суми: СумДУ, 2011. – С. 32–44.
9. *Сердюк А. М.* Нанотехнології та наноматеріали: екоотоксикологічний аспект / А. М. Сердюк, І. С. Чекман, В. Ф. Бабій // Довкілля та здоров'я. – 2009. – № 4 (51). – С. 3–6.
10. *Латишевская Н. И.* Экологические проблемы развития нанотехнологий / Н. И. Латишевская, А. С. Стрекалова // Вести Волгоградского гос. ун-та. – Сер. 3. – 2011. – № 1 (18). – С. 224–230.
11. *Гусев А. А.* Применение метода математического моделирования и электронной базы данных в экотоксикологической оценке потенциальной опасности углеродного наноструктурного материала / А. А. Гусев, Н. Е. Копылова, А. С. Дудов и др. // Научные ведомости Белгородского ун-та. – Серия «Естественные науки». – 2012. – Т. 19, вып. 9. – С. 140–146.
12. *Handy R. D.* The Ecotoxicology of Nanoparticles and Nanomaterials: Current Status, Knowledge Gaps, Challenges and Future Needs / R. D. Handy, R. Owen // Ecotoxicology. – 2008. – Vol. 17. – P. 315–325.
13. *Семенцов Ю. И.* Биосовместимость многостенных углеродных нанотрубок и их полимерных нанокомпозитов / Ю. И. Семенцов, Т. А. Алексеева, Н. А. Гаврилюк и др. // Химия, физика и технология поверхности. – 2007. – Вып. 13. – С. 224–233.
14. *Биосовместимость* / под ред. В. И. Севастьянова, М. П. Кирпичникова. – М.: Мед. информ. агенство, 2011. – 560 с.
15. *Биосовместимость* / под ред. В. И. Севастьянова. – М., 1999. – 368 с.
16. *Методичні рекомендації МОЗ України «Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів»*. – К., 2013. – 108 с.
17. *I. Papageorgiou, C. Brown, R. Schins R. et al.* // Biomaterials. – 2007. – Vol. 28, No 19. – P. 2946–2967.
18. *D. Cui, F. Tian, C. S. Ozkan et al.* // Toxicol. Lett. – 2005. – Vol. 155, No 3. – P. 73–79.
19. *В. М. Михайленко, О. А. Ковальова, Н. С. Степаненко, Л. І. Маковецька* // Довкілля та здоров'я. – 2014. – № 4 (71). – С. 19–29.
20. *Гусев А. А.* Экоотоксикологические исследования углеродного наноструктурного материала / А. А. Гусев, А. В. Емельянов, С. В. Шутова и др. // Научные ведомости Белгородского ун-та. – Серия «Естественные науки». – 2011. – № 15 (110). – Вып. 16. – С. 80–87.
21. *A. Magres, S. Kasas, V. Salicio et al.* // NanoLett. – 2006. – Vol. 6. – P. 1121–1143.
22. *И. И. Бобринецкий, Р. А. Морозов, А. С. Селезнев и др.* // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 85–99.
23. *Чугунов А. Н.* // Косметика и медицина. – 2010. – № 1. – С. 12–26.
24. *Картель Н. Т.* Оценка действия углеродных нанотрубок на митохондриальную активность клеток тканей различных органов методом спиновых зондов / Н. Т. Картель, Л. В. Иванов, О. А. Нардид и др. // Доповіді Національної академії наук України. – 2012. – № 3. – С. 138–144.
25. *Yang C. J.* Antimicrobial Activity of Single-Walled Carbon Nanotubes: Length Effect / C. Yang, J. Mamouni, Y. Tang, L. Yang // Langmuir. – 2010. – Vol. 26. – № 20. – P. 16013–16019.
26. *Алешина Е. С.* Оценка биологической активности углеродных наноматериалов в тесте бактерицидности / Е. С. Алешина, Д. Г. Дерябин, Л. В. Ефремова // Вестник ОГУ. – 2011. – № 12 (131). – С. 315–317.
27. *Kolosnjaj J.* Toxicity Studies of Fullerenes and Derivatives / J. Kolosnjaj, Y. Szwarc, F. Moussa // Adv. Exp. Med. Biol. – 2007. – Vol. 620. – P. 168–180.
28. *Aschberger K.* Review of Fullerenes Toxicity and Exposure-Appraisal of a Human Health Risk Assessment, Based on Opened Literature / K. Aschberger, H. Jonston, V. Stone et al. // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2010. – Vol. 58. – P. 455–473.
29. *Rouse J.* Fullerene-Based Amino Acid Nanoparticle Interactions with Human Epidermal Keratinocytes / J. Rouse, J. Yang, A. Barton, N. Monteiro-Reviere // Toxicol. – 2006. – Vol. 20. – P. 1313–1320.

30. Sasidharan A. Differential Nano-Bio-Interactions and Toxicity Effects of Pristine Versus Functionalized Graphene / A. Sasidharan, L. S. Panchakarla, P. Chandran et al. // *Nanoscale Res. Lett.* – 2011. – Vol. 3. – P. 2461–2464.
31. Прилуцька С. В. Токсичність вуглецевих наноструктур у системах *in vitro* та *in vivo* / С. В. Прилуцька, Д. М. Ротко, Ю. І. Прилуцький та ін. // *Сучасні проблеми токсикології*. – 2012. – № 3/4. – С. 49–57.
32. Hussain M. A. On the Cytotoxicity of Carbon Nanotubes / M. A. Hussain, M. A. Kabir, A. K. Sood // *Current Sci.* – 2009. – 96 (5). – P. 664–673.
33. Mitchell L. A. Mechanisms for How Inhaled Multiwalled Carbon Anotubes Suppress Systemic Immune Function in Mice / L. A. Mitchell, F. T. Lauer, S. W. Burchiel, J. D. McDonald // *Nat. Nanotechnol.* – 2009. – № 4. – P. 451–476.
34. Н. Г. Проданчук, Г. М. Балан // *Сучасні проблеми токсикології*. – 2009. – № 3/4. – С. 4–19.
35. Huczko A. Carbon Nanotubes: Experimental evidence for a null risk of skin irritation and allergy / A. Huczko, A. Lange // *Fullerene Sci. Tech.* – 2001. – Vol. 9, No 2. – P. 247–250.
36. Прилуцька С. В. Вуглецеві нанотрубки як новий клас матеріалів для нанобіотехнології / С. В. Прилуцька, О. В. Ременяк, Ю. В. Гончаренко та ін. // *Біотехнологія*. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 55–66.
37. Lobo A. O. Biocompatibility of Multi-Walled Carbon Nanotubes Grown on Titanium and Silicon Surfaces / A. O. Lobo, E. F. Antunes, M. B. Palma et al. // *Mater. Sci. Engineer.* – 2008. – Vol. 28, No 4. – P. 532–546.
38. Ma P. X. Biomimetic Materials for Tissue Engineering // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2008. – 60 (2). – P. 184–197.
39. Illen L. B. Star Mechanistic Investigations of Horseradish Peroxidase-Catalyzed Degradation of Single-Walled Carbon Nanotubes / L. B. Illen, G. P. Kotchey, Y. Chen et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – 131. – P. 17194–17199.
40. Panchapakesan B. Single-Wall Carbon Nanotubes with Adsorbed Antibodies Detect Live Breast Cancer Cells / B. Panchapakesan, G. Cesarone, S. Liu et al. // *NanoBioTech.* – 2005. – Vol. 1, No 4. – P. 353–348.
41. Белова О. Б. Функциональная активность клеток системы иммунитета интактных мышей при взаимодействии с наночастицами ферромагнетика в условиях *in vivo* и *in vitro* / О. Б. Белова, Ю. Д. Винничук, Н. М. Бережная // *Онкология*. – 2011. – № 3. – С. 192–196.
42. Щербицька О. В. Дослідження сорбційних властивостей активованих вуглеволоконистих матеріалів. – Ч. 2. Вплив окиснення на сорбцію металів / О. В. Щербицька, В. М. Клевцов, В. Д. Кліпов та ін. // *Наноструктурное материаловедение*. – 2009. – № 2. – С. 75–82.
43. Щербицька О. В. Дослідження процесів формування вуглецевих наноструктур при термодеструкції та карбонізації гідратцелюлозних волокон. – Ч. 2. Концентрація парамагнітних центрів і механічні властивості продуктів піролізу гідратцелюлозних волокон та ідентифікація вуглецевих нановолокон / О. В. Щербицька, В. В. Гарбуз, В. Д. Кліпов та ін. // *Наноструктурное материаловедение*. – 2010. – № 4. – С. 39–44.
44. Ерецкая Е. В. Клеточные реакции как показатель биосовместимости углеволокнистых сорбентов / Е. Ерецкая, Б. В. Гольдшмидт, А. К. Атах и др. // *Эфферентные методы в медицине: тез. докл. науч.-практ. конф.* – М., 1992. – С. 164–165.
45. Ерецкая Е. В. Иммунологическая оценка детоксицирующей способности углеродных сорбентов / Е. В. Ерецкая, Л. А. Сахно, В. М. Юдин и др. // *Доклады АН УССР*. – Сер. Б. – 1984. – № 3. – С. 755–767.

