*Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова.*

**Реферат**

*По дисциплине:* «*Основы биотехнологии и нанотехнологии*»

Тема: “Применение углеродных нанотрубок в медицине”

Работу приняла:

Гаврюшина Ирина Александровна

Выполнил:

Студент 4 курса,

Группы 09-01,   
Факультета Фармации,

Гориченко И.,

Москва 2022

**Углеродные нанотрубки**

Углеродная нанотрубка (сокр. УНТ) — это аллотропная модификация углерода, представляющая собой полую цилиндрическую структуру диаметром от десятых до нескольких десятков нанометров и длиной от одного микрометра до нескольких сантиметров (при этом существуют технологии, позволяющие сплетать их в нити неограниченной длины), состоящие из одной или нескольких свёрнутых в трубку графеновых плоскостей.

Углеродную нанотрубку можно представить себе как лист графита, свернутый в цилиндр. УНТ может иметь несколько возможных структур, образованных сворачиванием графитового листа вокруг разных осей. Однослойная нанотрубка может иметь диаметр 2 нм и длину 100 микрон, что делает ее квазиодномерной структурой, способной служить нанопроволокой.

Идеальная нанотрубка это цилиндр, полученный при свёртывании плоской гексагональной сетки графита без швов. Взаимная ориентация гексагональной сетки графита и продольной оси нанотрубки определяет структурную характеристику нанотрубки хиральность. Хиральность - это стереохимическое свойство, означающее несовместимость объекта со своим зеркальным отображением. Хиральность характеризуется 2 целыми числами (m, n), которые указывают местонахождение того шестиугольника сетки, который в результате свёртывания должен совпасть с шестиугольником, находящимся в начале координат. Хиральность нанотрубки может быть также однозначно определена углом, образованным направлением сворачивания нанотрубки и направлением, в котором соседние шестиугольники имеют общую сторону. Имеется очень много вариантов свёртывания нанотрубок, но среди них выделяются те, в результате реализации которых не происходит искажения структуры гексагональной сетки.

Индексы хиральности однослойной нанотрубки определяют её диаметр D:

D= m2+n2-mn \* 3do/¦Р

где do=0,142 нм - расстояние между атомами углерода в гексагональной сетке графита. Приведённое выше выражение позволяет по диаметру нанотрубки определить её хиральность.

Среди однослойных нанотрубок особый интерес представляют нанотрубки с хиральностью (10, 10). Проведённые расчёты показали, что нанотрубки с подобной структурой должны обладать металлическим типом проводимости, а также иметь повышенную стабильность и устойчивость по сравнению с трубками других хиральностей. Справедливость этих утверждений была экспериментально подтверждена в 1996 году, когда впервые был осуществлён синтез нанотрубок с D=1,36 нм, что соответствует хиральности (10, 10).

**Классификация нанотрубок**

Для получения нанотрубки (n, m), графитовую плоскость надо разрезать и свернуть вдоль направления вектора АА’.



Графитовая плоскость

Как следует из определения, основная классификация нанотрубок проводится по способу сворачивания графитовой плоскости. Этот способ сворачивания определяется двумя числами n и m, задающими разложение направления сворачивания на вектора трансляции графитовой решётки.

По значению параметров (n, m) различают

· прямые (ахиральные) нанотрубки

· «кресло» или «зубчатые» (armchair) n=m

· зигзагообразные (zigzag) m=0 или n=0

· спиральные (хиральные) нанотрубки

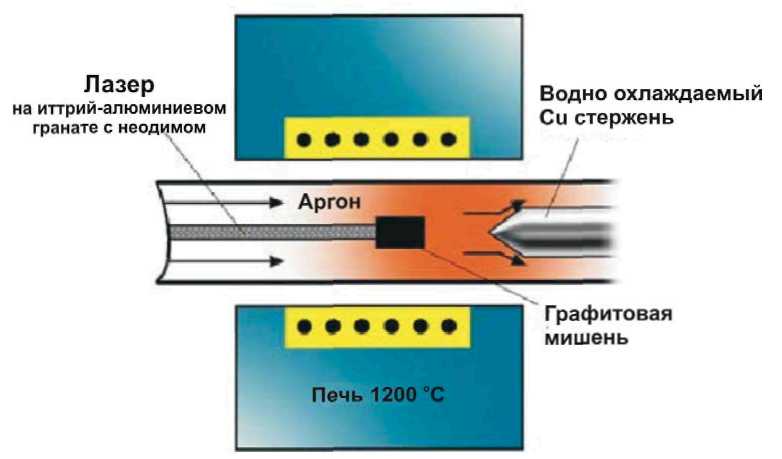
Как нетрудно догадаться, при зеркальном отражении (n, m) нанотрубка переходит в (m, n) нанотрубку, поэтому, трубка общего вида зеркально несимметрична. Прямые же нанотрубки либо переходят в себя при зеркальном отражении (конфигурация «кресло»), либо переходят в себя с точностью до поворота.

Различают металлические и полупроводниковые нанотрубки. Металлические нанотрубки проводят электрический ток даже при абсолютном нуле температур, в то время как проводимость полупроводниковых трубок равна нулю при абсолютном нуле и возрастает при повышении температуры. Технически говоря у полупроводниковых трубок есть энергетическая щель на поверхности Ферми. Трубка оказывается металлической, если (n-m), делённое на 3, даёт целое число. В частности, металлическими являются все трубки типа «кресло». Более подробно см. раздел про электронные свойства нанотрубок.

**Методы получения**

Углеродные нанотрубки можно получить лазерным испарением, углеродной дугой и химическим осаждением паров.

Лазерное испраение.

Кварцевая труба, содержащая газообразный аргон и мишень из графита, нагревается до 1200°С. Внутри трубки, но за пределами печи находится охлаждаемый водой медный коллектор. Графитовая мишень содержит небольшие количества кобальта и никеля, выступающие в качестве каталитических зародышей образования нанотрубок. При попадании высокоинтенсивного пучка импульсного лазера на мишень графит испаряется. Поток аргона выносит атомы углерода из высокотемпературной зоны к охлаждаемому медному коллектору, на котором и происходит образование нанотрубок. Таким методом можно получить трубки диаметром 10-20 нм и длиной 100 микрон.

Нанотрубки можно синтезировать, используя и углеродную дугу. К электродам из углерода диаметром 5-20мм, разнесенным на расстояние около 1 мм, в потоке гелия при давлении 500 Торр прикладывается напряжение 20 - 25 В. Атомы углерода вылетают из положительного электрода и образуют нанотрубки на отрицательном, при этом длина положительного электрода уменьшается, а на отрицательном электроде осаждается углеродный материал. Для получения однослойных нанотрубок в центральную область положительного электрода добавляют небольшие количества кобальта, никеля или железа в качестве катализаторов. Если не использовать катализаторы, получаются вложенные или многослойные нанотрубки, то есть нанотрубка внутри нанотрубки. Дуговым методом можно получить однослойные нанотрубки диаметром 1 - 5 нм и длиной порядка 1 мкм.

Метод химического осаждения из паровой фазы заключается в разложении газообразного углеводорода, например, метана (СН4), при температуре 1100°С. При разложении газа образуются свободные атомы углерода, конденсирующиеся затем на более холодной подложке, которая может содержать разнообразные катализаторы, такие как железо. Этот процесс позволяет получать продукт непрерывно и, возможно, является наиболее предпочтительным для увеличения масштабов при промышленном производстве.

Механизм роста нанотрубок до сих пор неясен. Так как для роста однослойных трубок необходим металлический катализатор, механизм должен объяснять роль атомов кобальта или никеля. Одно из предложений, называемое «механизмом скутера», состоит в том, что атомы металлического катализатора присоединяются к оборванным связям на открытом конце трубки и обегая ее по краю, способствуют захвату атомов углерода из паровой фазы и их встраиванию в стенку трубки.

Обычно при синтезе получается смесь нанотрубок разных типов с различным характером и величиной электропроводности. Группа из компании IBM разработала метод отделения полупроводящих нанотрубок от металлических. Для разделения смешанные пучки нанотрубок осаждают на кремниевую подложку, а затем на эти пучки напыляют металлические электроды. Используя подложку как электрод, на него подают небольшое напряжение смещения, запирающее полупроводниковые трубки и эффективно превращающее их в изоляторы. Затем между металлическими электродами прикладывается высокое напряжение, создающее большой ток в металлических нанотрубках, что приводит к их испарению, после чего на подложке остаются только полупроводниковые нанотрубки.

**Свойства углеродных нанотрубок**

Нанотрубки - одно из самых выдающихся открытий современной науки.

В специальной литературе приводится немало примеров уникальности их свойств. Нанотрубки в 50 тысяч раз тоньше человеческого волоса, в 1000 раз прочнее стали и намного легче пластика. Химическая стабильность, механическая прочность и меняющаяся (в зависимости от заданных параметров) электропроводность нанотрубок определяют широкий спектр их практического применения в наномасштабных материаловедении, электронике и прикладной химии.

Ученым из лаборатории IBM удалось, на основе нанотрубок, создать микросхему, которая в 500 раз меньше аналогичной кремниевой. Исследования ведущих специалистов в данной области показывают, что потенциал кремния, как основы интегральных схем будет исчерпан в течение ближайших 10-20 лет. Материалы из нанотрубок способны обеспечить новому поколению компьютеров практически неограниченные память и быстродействие.

Успехи применения нанотрубок в электронике позволяют говорить о грядущих революционных изменениях в компьютерных и телекоммуникационных технологиях.

**Электрические свойства**

Наиболее интересное свойство углеродных нанотрубок заключается в том, что они могут быть металлическими или полупроводящими в зависимости от их диаметра и хиральности. Термин хиральность относится к направлению сворачивания трубки относительно графитового листа, как описано выше. В результате синтеза обычно получается смесь трубок, две трети которых имеют полупроводящие свойства, и одна треть - металлические. Металлические трубки обычно имеют кресельную структуру.

При увеличении диаметра трубки щель полупроводящих нанотрубок уменьшается. Для исследования электронной структуры углеродных нанотрубок использовалась сканирующая туннельная микроскопия (СТМ) в режиме локальной электронной спектроскопии. В этих измерениях положение зонда фиксировалось над нанотрубкой, и регистрировалась зависимость туннельного тока от напряжения V, приложенного между зондом и нанотрубкой. Найденная таким образом проводимость G = I / V напрямую связана с локальной плотностью электронных состояний. Она является мерой того, насколько близко уровни энергии лежат друг к другу.

При больших напряжениях V наблюдаются острые пики в плотности состояний, называющиеся сингулярностями ван-Хоффа и характеризующие проводящие материалы низкой размерности. Пики появляются на дне и потолке множества подзон. Как уже обсуждалось выше, электроны в квантовой теории можно рассматривать как волны. Если длина волны электрона не укладывается целое число раз на длине окружности трубки, она интерферирует сама с собой с погашением, так что разрешены только такие длины волн электронов, которые укладываются целое число раз на периметре трубки. Это сильно ограничивает количество состояний, пригодных для проводимости вокруг цилиндра. Доминирующим направлением проводимости остается направление вдоль трубки, что функционально делает углеродную нанотрубку одномерной квантовой проволокой. Электронные состояния трубки не образуют одной широкой непрерывной энергетической зоны, а разбиваются на одномерные подзоны. Как будет показано далее, такие состояния можно моделировать квантовой ямой в виде колодца с глубиной, равной длине нанотрубки.

Исследования транспорта электронов на отдельных однослойных нанотрубках дали следующие результаты. Измерения при Т = 0.001 К на металлической нанотрубке, лежащей между двумя металлическими электродами, демонстрируют особенности в виде ступенек на вольтамперной характеристике. Ступеньки появляются при напряжениях, зависящих от напряжения, приложенного к третьему электроду, электростатически связанному с нанотрубкой. Это напоминает полевой транзистор на углеродной нанотрубке, обсуждаемый далее. Ступеньки на вольтамперной характеристике являются следствием одноэлектронного туннелирования и резонансного туннелирования через отдельные молекулярные орбитали. Одноэлектронное туннелирование происходит, когда емкость трубки настолько мала, что добавление одного электрона вызывает изменение электростатической энергии, большее, чем тепловая энергия kBT. Электронный перенос блокируется при низких напряжениях, что называется кулоновской блокадой. При постепенном увеличении напряжения на затворе электроны по одному могут проникать в трубку. Перенос электронов в трубке происходит посредством туннелирования между дискретными электронными состояниями. Изменение тока на каждой ступеньке связано с добавлением одной молекулярной орбитали. Это означает, что электроны в нанотрубке не являются сильно локализованными, а размазаны на большом расстоянии вдоль трубки. Обычно присутствие дефекта в одномерной системе вызывает локализацию электронов, однако дефект в нанотрубке не приводит к локализации из-за того, что его влияние усредняется по всему периметру трубки. Это происходит вследствие тороидальной формы волновой функции, напоминающей пончик.

В металлическом состоянии проводимость нанотрубок очень высока. Оценочно они могут пропускать миллиард ампер на квадратный сантиметр. Медный провод выходит из строя при миллионе ампер на квадратный сантиметр из-за того, что джоулев нагрев приводит к плавлению провода. Одной из причин высокой проводимости углеродных трубок является очень малое количество дефектов, вызывающих рассеяние электронов, а следовательно и очень низкое сопротивление. Поэтому большой ток не нагревает трубку так, как он разогревает медный провод. Этому также способствует высокая теплопроводность нанотрубок. Она почти вдвое превышает теплопроводность алмаза, что означает - трубки являются очень хорошими проводниками тепла.

Магнитосопротивлением называется явление, в котором электросопротивление вещества меняется при наложении постоянного магнитного поля. Углеродные нанотрубки при низких температурах демонстрируют магниторезистивный эффект. Отрицательный магниторезистивный эффект определяет то, что сопротивление уменьшается при увеличении магнитного поля, а обратная величина -проводимость G = \/R - увеличивается. Такой эффект является следствием того, что приложенное к трубке магнитное поле приводит к появлению новых энергетических уровней электронов, связанных с их спиральным движением в поле. Оказывается, что для нанотрубок эти уровни, называемые уровнями Ландау, находятся очень близко к наивысшему из заполненных уровней (уровню Ферми). Другими словами, появляется большее количество возможных состояний для увеличения энергии электронов, что повышает проводимость материала.

**Колебательные свойства**

Атомы в молекуле или наночастице участвуют в непрерывном тепловом движении. Каждая молекула обладает специфическим набором колебательных движений, называемых нормальными колебательными модами, определяющимися симметрией молекулы. Так, молекула двуокиси углерода СО2 со структурой О = С = О имеет четыре нормальные моды. Две моды связаны с изгибом молекулы в двух взаимно перпендикулярных плоскостях, еще одна, называемая симметричным растяжением, заключается в синфазном удлинении С = О связей. Асимметричное растяжение, заключающееся в противофазном изменении длин С = О связей, при котором одна связь растягивается, в то время как другая сжимается, является четвертой модой. Аналогично, углеродные нанотрубки имеют свои нормальные колебательные моды. Одна мода, обозначаемая Alg, состоит в осцилляции диаметра трубки. Другая мода, обозначаемая E]g, состоит в сплющивании трубки, при котором она сжимается в одном направлении, одновременно расширяясь в перпендикулярном ему, по существу, осциллируя между окружностью и эллипсом. Частоты этих двух мод рамановски активны и зависят от радиуса трубки. Зависимость частоты моды Alg от радиуса трубки обычно используется в настоящее время для измерения радиуса нанотрубок.

**Механические свойства**

Углеродные нанотрубки очень прочны. Если к концу тонкой проволоки, прикрепленной к потолку комнаты, присоединить вес W, то проволока растянется.

Механические напряжения S в проволоке определяются как отношение нагрузки, или веса, к поперечному сечению А проволоки:

Относительная деформация определяется как отношение удлинения проволоки к ее длине:

Закон Гука утверждает, что увеличение длины проволоки пропорционально силе, приложенной к концу проволоки.

В более общем виде говорят, что напряжение пропорционально относительной деформации.

Коэффициент пропорциональности называется модулем Юнга и является свойством конкретного материала, характеризующим его упругость. Чем больше значение модуля Юнга, тем материал менее податлив. Модуль Юнга стали примерно в 30000 раз больше, чем резины. Модуль Юнга углеродных нанотрубок колеблется от 1,28 до 1,8 ТПа. Один терапаскаль (ТПа) примерно в 107 раз больше атмосферного давления. Модуль Юнга стали составляет 0,21 ТПа, что означает - модуль Юнга углеродной нанотрубки почти в десять раз больше, чем у стали. Это подразумевает, что углеродная нанотрубка очень жесткая и трудно сгибаемая. Однако это не совсем так из-за того, что трубка очень тонка. Отклонение пустого цилиндрического стержня длиной L, внутренним радиусом ri- и внешним радиусом r0 под действием силы F, приложенной к его концу нормально к оси, дается выражением:

где I - момент инерции сечения стержня, равный в данном случае (r04 - ri4)/4. Так как толщина стенки однослойной нанотрубки составляет примерно 0.34 нм, значение r04 - ri4 очень мало, что отчасти компенсирует большое значение Е.

Углеродная нанотрубка очень упруга при изгибе. Она гнется как соломинка, но не ломается и может распрямиться без повреждений. Большинство материалов ломаются при изгибе из-за присутствия дефектов, таких как дислокации и границы зерен. Так как стенки углеродных нанотрубок имеют мало структурных дефектов, этого не происходит. Другая причина того, что они не ломаются, состоит в том, что углеродные кольца стенок в виде почти правильных шестиугольников при изгибе меняют свою структуру, но не рвутся. Это является уникальным следствием того факта, что углерод-углеродные связи sp2 гибридизированы и могут перегибридизироваться при изгибе. Степень изменения и коэффициенты s-p смешивания зависят от того, насколько изогнуты связи.

Разумеется, прочность и жесткость - не одно и то же. Модуль Юнга является мерой жесткости или упругости материала. Предел прочности характеризует необходимое для разрыва напряжение. Предел прочности однослойной углеродной нанотрубки составляет 45 ГПа, в то время как стальные сплавы разрушаются при 2 ГПа. Таким образом, углеродные нанотрубки примерно в 20 раз прочнее стали. Многослойные нанотрубки тоже имеют лучшие, чем у стали, механические характеристики, но они не так высоки, как у однослойных нанотрубок. Например, многослойная нанотрубка диаметром 200 нм имеет предел прочности 0,007 ТПа (7 ГПа) и модуль Юнга 0,6 ТПа.

**Химические свойства углеродных нанотрубок**

Адсорбцией называется физическое явление, проявляющиеся во взаимодействии атома либо молекулы одного вещества с поверхностью другого и фиксации этого атома на поверхности.

Если адсорбированное вещество не образует химической связи с поверхностью, а удерживается какими-либо силами, например, электростатическими, то адсорбция называется физической. Если химическая связь образуется - то это хемосорбция. Особенностью адсорбции на углеродной нанотрубке является изменение структуры электронных состояний трубки и ее свойств. Например, адсорбция кислорода приводит к изменению типа проводимости трубки с электронной на дырочную. Поэтому явление адсорбции можно использовать для создания датчиков концентрации различных веществ - хемосенсоров.

Водород является одним из источников энергии будущего. Высокими темпами ведутся исследования в области водородной энергетики. В связи с этим встает проблема хранения водорода. Заполнять водородом бак, как это делается с бензином, нельзя. Водород взаимодействует с кислородом воздуха, образуя воду. Эта химическая реакция протекает быстро и может сопровождаться сильным взрывом. Поэтому хранить его надо так, чтобы он не соприкасался с кислородом и выделялся очень медленно. Для этого хранилища можно заполнять пористыми веществами, которые адсорбируют водород. Одним из методов хранения этого ценного продукта является адсорбция на поверхности углерода, представленного различными аллотропическими формами. В этом отношении перспективными материалами для хранения водорода являются новые углеродные материалы: фуллерены и углеродные нанотрубки. Так, например, углеродные нанотрубки способны удерживать водород при температурах, близких к комнатной.

**Биомедецинское применение УНТ.**

**Немодифицированные углеродные нанотрубки.**

В настоящее время вопрос о механизмах токсичности немодифицированных нанотрубок остается открытым, имеются сведения как об их безвредности для организма животных, так и о разрушительном влиянии на клеточном уровне.

Воздействие одностенных углеродных нанотрубокок (ОУНТ) может вызвать повышенную гибель нормальных клеток, повреждение ДНК, фосфорилирование Н2АX и активирование PARP, AP-1, NF-B, p38 в зависимости от дозы. На основе клеточ-ных и молекулярных данных действительно можно предположить, что УНТ способны вызывать неблаго-приятные клеточные реакции, связанные с окисли-тельным стрессом.

Применение ОУНТ на животных показывает, что они плохо распознаются макрофагами, и легочный воспалительный ответ на ОУНТ является непостоянным. R.R. Mercer и соавт. Сообщили об осаждении меченых ОУНТ в альвеолярном интерстиции, в том числе субплевральных областях и мезотелии, по-сле ингаляционного введения ОУНТ. D.B. Wahrheit и соавт. Сообщили, что ингаляцион-ное воздействие ОУНТ на крыс приводит к недозоза-висимым мультифокальным гранулемам в легких.

C.W. Lam и соавт. Определили, что все ОУНТ вызы-вают дозозависимую гранулему и воспаление в легких. Токсикологические исследования, проведенные на мышах J. Folkmann, дали неоднозначные результаты: от отсутствия токсичности до воспаления с формированием гранулем в легких и смерти экспериментальных животных из-за введения ОУНТ интратрахеально. Исследования in vivo и in vitro M. Pacurari и соавт. На токсичноcть и патогенность ОУНТ продемонстрировали клеточные реакции, включающие воспалительный ответ, окислительный стресс и разрастание фиброзной ткани. H. Tsuda и соавт. Выявили, что наночастицы формируют агрегаты и агломераты и вызывают воспалительные реакции в тканях. При введении нанотрубок интратрахеально самкам мышей воспалительных процессов в трахее и бронхах не выявлено. Образование грануляций наблюдалось в бронхиолах и альвеолах. При использовании многостенных углеродных нанотрубкок (МУНТ) небольшие грануляции были обнаружены в бронхиолах и межальвеолярных перегородках. Исследования R.M. Reilly показали, что водонерастворимые УНТ обладают высокой токсичностью in vitro ко многим клеткам организма: кератиноцитам человека, нейронам крыс, гепатоцитам эмбрионов человека и клеткам рака легкого человека. Воздействие УНТ длиной 220 и 825 нм на моноциты человека in vitro вызвало их активацию вне зависимости от длины УНТ.

Следует отметить, что генерация активных форм кислорода (АФК) и развитие окислительного стресса является важным механизмом действия всех наночастиц. Опасное воздействие фуллерена и ОУНТ заключается в окислительном стрессе и повреждении ДНК, что может стать начальным этапом в развитии рака. Сравнение эффектов МУНТ и ОУНТ показывает, что длинные и толстые МУНТ вызывают значительные повреждения ДНК, в то время как аналогичные по длине ОУНТ оказывают меньший негативный эффект.

А.А. Шведова показала реакцию альвеолярных макрофагов мышей на ОУНТ, которые снижают активность фагоцитоза и производство NO.

Также было продемонстрировано, что использование ОУНТ снижает способность легких мышей восстанавливаться после бактериальных инфекций. Исследования in vitro выявили, что ОУНТ подавляет способность RAW-клеток продуцировать циклокиназу-2 в ответ на бактериальные липополисахариды.

УНТ вызывают легочную токсичность, подобно асбестовым волокнам. Kак и асбест, нанотрубки длиной более 20 мкм вызывают повреждения в брюшине мышей, что считается начальным этапом развития мезотелиомы, рака плевры и брюшины. Короткие нанотрубки не приводят к такому эффекту.

**Модифицированные углеродные нанотрубки.**

Для того чтобы нивелировать негативные эффекты немодифицированных нанотрубок, а также придать им ряд дополнительных свойств, существует возможность их модификации.

Показано, что углеродные нанотрубки могут связывать различные соединения: пептиды, белки (стрептавидин), углеводы, нуклеиновые кислоты, а также проникать через мембраны клеток в цитоплазму за счет функционализированных поверхностей. Тем не менее количество молекул, особенно высокомолекулярных соединений, сопряженных с каждой УНТ, существенно ограничено. Кроме того, молекулы, принятые УНТ, должны быть освобождены в клетке в неизменном состоянии, чтобы иметь возможность участвовать в метаболизме.

Прежде чем использовать ОУНТ, необходимо превратить их в стабильные в водных растворах структуры. Это может быть достигнуто путем нековалентного покрытия ОУНТ поверхностноактивными веществами или полимерами, либо ковалентной функционализацией их боковых стенок с подходящими гидрофильными группами. Нуклеиновые кислоты, в том числе одноцепочечные ДНК и РНК, способны стабилизировать ОУНТ в воде через нековалентные связи.

Функционализация УНТ может проводиться дополнительной реакцией присоединения к ненасыщенной π-электронной системе карбенов, нитрилов, радикалов или солей диазония. Покрытие поливинилацетатом предотвращает агрегацию между поверхностномодифицированными УНТ и препятствует осаждению УНТ в водном растворе за счет гидрофобных взаимодействий. Функционализированные УНТ способны одновременно связывать несколько структур, обеспечивающих нацеливание (белки, металлы), диагностику и лечение, тем самым улучшая терапевтический эффект. За счет сорбционных взаимодействий нанотрубки способны изменять структуру ДНК, ингибируя основные клеточные процессы (транскрипция, трансляция и репликация), что приводит к гибели клеток.

Функционализированные гидрофильные ОУНТ могут транспортировать пептиды, белки, гены и ДНК через клеточные мембраны и обладают низкой токсичностью. Функционализация делает УНТ гидрофильными и снижает их цитотоксичность и иммуногенность.

УНТ могут обеспечивать безопасную невирусную доставку молекул ДНК в клетки млекопитающих.

R. Singh и соавт. Обнаружили, что структура УНТ – ген приводит к более высокому уровню экспрессии генов по сравнению с нативной ДНК . Токсичность УНТ не зависит от присутствия примесей и, вероятно, определяется геометрией, степенью функционализации, агломерацией и другими параметрами.

Функционализация полиэтиленгликолем (ПЭГ) является признанной платформой для разработки систем адресной доставки. УНТ также функционализируют хелатом 1,4,7,10-тетраазациклододекан- 1,4,7,10-тетрауксусной кислоты (DOTA) для создания комплекса с иттрием-86 или индием-111 и моноклональными антителами анти-CD20, чтобы обнаруживать

В-лимфоциты при лимфомах. Покрытие наночастиц гидрофильными молекулами, такими как ПЭГ, обычно используется для инициации быстрого поглощения системой мононуклеарных фагоцитов.

Полимеросновные наночастицы имеют много преимуществ, таких как высокая биодоступность и растворимость. Пэгилированные ОУНТ могут переносить широкий спектр гидрофобных лекарств.

Кроме того, функционализированные УНТ могут проходить через клеточную мембрану млекопитающих путем эндоцитоза и другими механизмами за счет специальных пептидов или лигандов на их поверхности, взаимодействующими с опухолевыми рецепторами плазмолеммы.

Функционализированные УНТ проникают через клеточные мембраны и доставляют ассоциированные с ними материалы в клетку, что может быть использовано в системах генной доставки и молекулярной визуализации.

Однако большинство разработанных модифицированных нанотрубок не могут гарантировать опухолевую абляцию, доставку генов и лекарств к клеткам.

Карбоксилирование УНТ усиливает гидрофильность их поверхности, делая ее более доступной для сопряжения с транспортируемыми молекулами, и снижает токсичность нанотрубок. Эксперименты с бактериальными культурами также продемонстрировали снижение цитотоксичности при функционализации УНТ. ОУНТ, покрытые фенил-SO3H и фенил-(COOH)2, обеспечивают лучшую жизнеспособность клеток. M.R. McDevitt и сотр. создали наноструктуры, состоящие из биопрепаратов, радионуклидов, флюорохромов и УНТ, которые предназначены для опухолевых клетокмишеней. Структуры на основе УНТ для адресной доставки к опухолям были получены из гидрофильных УНТ путем ковалентного присоединения множественных копий опухолеспецифичных моноклональных антител, радиометаллических ионных хелатов и флюоресцентных зондов.

**Противомикробная активность УНТ**

Уникальная противомикробная активность УНТ положена в основу разработок по защите здоровья человека. УНТ могут оказаться полезными для дезинфекции воды, создания антимикробных покрытий и препаратов. Одним из направлений использования антимикробных свойств нанотрубок является создание бионанопленок.

Бионанопленки – это материалы, которые получаются после нанесения наноматериалов на поверхность. Они биосовместимы, имеют высокую антимикробную активность, инертны, гидрофильны и легко удаляются после нанесения. Наибольшее распространение получили наноструктуры на основе углеродных нанотрубок, функционализированных поливиниловым спиртом и серебряными наночастицами.

**Неинвазивная визуализация с помощью УНТ**

Среди важных задач, которые встают перед исследователями, – прижизненная визуализация опухолей in vivo. Одним из современных методов неинвазивной визуализации органов и тканей является фотоакустическая томография. Повысить контрастность опухоли можно введением контрастирующих агентов на основе УНТ, сопряженных с циклическим аргинилглициласпарагиновым пептидом (RGD-пептидом). Фотоакустический сигнал ОУНТ находится в линейной зависимости от их концентрации. Использование ОУНТ в качестве контрастного вещества позволяет получить изображе-ние ткани на достаточной глубине.

Магнитные МУНТ также могут стать основой технологии отслеживания пораженных лимфатических узлов для распознавания и удаления опухольположительных лимфоузлов за счет агрегации магнитных частиц в очагах метастазирования.

Для выявления лимфатических метастазов были разработаны МУНТ, которые успешно доставляют гемцитобин в лимфатические узлы, и МУНТ, растворяющиеся в воде путем полимеризации акриловой кислотой in situ.

**Целевая доставка лекарственных и диагностических препаратов с помощью УНТ**

Существует три подхода к доставке лекарственных и диагностических препаратов с помощью нанотрубок: а) использование функционализированных УНТ в качестве платформ для доставки препаратов; б) соединение УНТ с противоопухолевым пролекарством, которое активируется внутри опухолевых клеток при воздействии на нанотрубки извне; в) прикрепление опухольраспознающих модулей к поверхности нанотрубок.

ОУНТ могут использоваться в качестве транспортного средства для доставки малых интерферирующих РНК в клетки млекопитающих. УНТ широко применяются в противоопухолевой терапии, существует множество работ по их применению в качестве генных и лекарственных средств доставки.

Высокоочищенные (чистота 99% и более) и функционализированые УНТ считаются практически не токсичными, если используются в низких концентрациях и локально. Кроме того, слабая цитотоксичность делает их универсальным средством доставки.

Нанотрубки могут служить в качестве основы для систем целевой доставки лекарств и способны переносить большие дозы радионуклидов и химиотерапевтических агентов в опухолевые клетки без разрушения нормальных тканей, значительно снижая побочные эффекты, которые обычно сопровождают многие современные методы лечения. Основные преимущества нанотрубок заключаются в том, что они увеличивают селективность лекарственных препаратов через пассивное или активное нацеливание, обеспечивая минимальную потерю препаратов, содействуя поглощению их клетками. G. Pastorin и соавт. Разработали конъюгаты УНТ-метатрексат с помощью ковалентного взаимодействия для использования в качестве мультимодальных систем по доставке лекарств. Исследовалась способность доксорубицина нековалентно взаимодействовать с МУНТ в различном соотношении масс и оценивалась способность этого комплекса убивать опухолевые клетки рака молочной железы. Было показано, что МУНТ могут формировать нековалентные супрамолекулярные комплексы с доксорубицином, о чем свидетельствует резкое снижение интенсивности спектра флюоресценции предположительно из-за π-π-сопряжения с МУНТ.

М. Mahmood и соавт. Провели следующее исследование: золотые, серебряные наночастицы и ОУНТ были доставлены к двум линиям клеток (MLO-Y4 и

HeLa) в различных концентрациях. После поглощения наноматериала процент клеточной гибели был самым высоким для УНТ и повышался постепенно с увеличе

нием концентрации этих структур. Более того, когда наноматериалы доставлялись к клеткам с широко используемыми химиотерапевтическими средствами, такими как этопозид и дексаметазон, число погибших клеток значительно возрастало (100–300%) по сравнению с раздельной доставкой этих средств и нанотрубок, т.е. клетки подверглись апоптозу при совместном внедрении наноматериалов с агентами.

Также было показано, что наличие противоопухолевых агентов на поверхности УНТ может значительно усиливать эффективность химиотерапевтических препаратов. Кроме того, функционализированные УНТ не нарушают функциональные свойства иммунных клеток.

Пегилированные МУНТ проникают в клетки млекопитающих без повреждения клеточной мембраны, а их накопление не влияет на клеточную пролиферацию и клеточный цикл. Функционализированные УНТ гидрофильны и стабильны в сыворотке, проникают в опухолевые клетки млекопитающих, помогая транспортировать биологические молекулы без изменения их

активности. Такие УНТ имеют относительно длительный период циркуляции и низкое поглощение системой мононуклеарных фагоцитов без заметных побочных эффектов у мышей, что делает их пригодными для доставки лекарственных препаратов.

Изучен транспорт рекомбинантного белка рицина в клетки при помощи МУНТ. Рицин является одним из видов токсичных белков, который вызывает гибель клетки путем прохождения ретроградным транспортом из аппарата Гольджи в эндоплазматическую сеть. Токсичный комплекс белка с МУНТ помещали в цитоплазму различных клеток, где он выполнял свою биологическую функцию, о чем свидетельствовала значительная гибель клеток. Малые размеры МУНТ являются ключевым моментом для успешной доставки молекул терапевтических препаратов, так как они представляют собой идеальные устройства для селективного прохождения внутрь клетки: их форма позволяет им выборочно проникать через биологические барьеры неинвазивным путем.

Z. Liu и соавт. Исследовали возможность π-πукладки доксорубицина на УНТ-ПЭГ для применения в качестве транспортного средства. Новый препарат обладает более высокой эффективностью, при этом отмечалось снижение токсичности по сравнению со свободным доксорубицином. Несмотря на то что большая часть комплекса оставалась в связанной форме в первые несколько минут после приема, постепенно доксорубицин отделялся от нанотрубок и выводился через почки с мочой.

МУНТ используются для доставки генов (интерферирующих РНК), увеличивающих активность фагоцитов, стимулирующих иммунный ответ и предотвращающих рост опухоли. МУНТ захватываются микроглией и макрофагами, не вызывая значительных реакции со стороны иммунокомпетентных клеток как in vitro, так и in vivo.

**Заключение**

Открытие углеродных нанотрубок относится к наиболее значительным достижениям современной науки. Такие свойства УНТ, как небольшие размеры, хорошая электропроводность, высокие эмиссионные характеристики, высокая химическая стабильность и способность присоединять к себе различные химические соединения, позволяют надеяться на эффективное применение нанотрубок в различных областях – электронике, химической технологии, нанобиотехнологии и др.

Ключевым моментом прикладного использования УНТ в разнообразных биомедицинских приложениях является их способность проникать в ткани организма и переносить большие дозы агентов, оказывая терапевтический и диагностический эффекты.

Функционализированные УНТ проникают через клеточные мембраны и доставляют ассоциированные с ними вещества в клетку. Благодаря этим преимуществам, нанотрубки являются перспективной основой для систем целевой доставки различных веществ.

Другим актуальным направлением использования УНТ в медицине является визуализация объектов на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. Связанные с УНТ контрастирующие вещества улучшают визуализацию клеток и тканей, что позволяет выявлять новые закономерности развития патологического процесса.

В то же время практическое применение нанотрубок в медицине и биотехнологии тормозится из-за неясности вопроса об их токсичности на клеточном и организменном уровнях. Введение УНТ в организм экспериментальных животных в зависимости от строения и дозы наноматериала может вызывать широкий спектр эффектов: от положительных до резко негативных.

Механизм воздействия углеродных нанотрубок на клетки и организм остается неизученным. В ближайшее время ожидаются новые успехи, связанные с разработкой новых параметров УНТ, которые будут определять их свойства и эффекты. Перед внедрением УНТ в практическое здравоохранение необходимо предусмотреть все возможные последствия использования нанотрубок.