



УДК 57.08:546.26-022.532

## ВОЗМОЖНОСТИ БИМЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК

Митрофанова И.В., Мильто И.В., Суходоло И.В., Васюков Г.Ю.

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

*НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово*

*Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск*

### РЕЗЮМЕ

Наноматериалы – материалы, содержащие структурные элементы, размеры которых в одном из измерений не превышают 100 нм. При переходе в ультрадисперсное состояние вещества приобретают качественно новые свойства. В последнее десятилетие наиболее популярным типом наноматериалов являются углеродные нанотрубки, которые привлекают внимание представителей различных научных направлений. Развитие фундаментальных и прикладных представлений об углеродных нанотрубках уже в ближайшие годы может привести к кардинальным изменениям в материаловедении, электронике, биологии, медицине и экологии.

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 разнообразных веществ; лучевая и фототермическая терапия. Наиболее перспективным свойством углеродных нанотрубок в контексте биомедицинского применения является их способность проникать в различные ткани организма и переносить большие дозы агентов, оказывая терапевтический и диагностический эффекты. Кроме того, функционализированные углеродные нанотрубки являются биodeградируемыми. Благодаря этим преимуществам нанотрубки являются перспективной основой для систем целевой доставки различных веществ. Другим актуальным направлением использования углеродных нанотрубок в медицине и биологии является визуализация объектов на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. Связанные с углеродными нанотрубками контрастирующие вещества улучшают визуализацию клеток, что позволяет выявлять новые закономерности развития патологического процесса. В связи с неясностью вопроса биосовместимости и цитотоксичности углеродных нанотрубок возможность их практического применения тормозится. Перед внедрением углеродных нанотрубок в практическое здравоохранение необходимо предусмотреть все возможные последствия их использования. Высокие темпы изучения свойств и разработка новых наноконструкций на основе углеродных нанотрубок в ближайшее время приведут к новым успехам, связанным с применением и разработкой новых параметров, которые будут определять их свойства и эффекты. В обзоре рассматривается строение, физико-химические свойства нанотрубок, их функционализация, фармакокинетика и основные аспекты использования углеродных нанотрубок.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ультрадисперсные материалы, наночастицы, клеточная биология, нанотоксикология, наноматериалы на основе углерода.

### Введение

В течение последнего десятилетия пристальный интерес исследователей всех отраслей прикован к созданию и изучению свойств наноматериалов. Наиболее

перспективным является применение наноматериалов в терапевтических и диагностических целях, а также их использование для изготовления изделий медицинского назначения [1].

К наноматериалам относят материалы, содержащие структурные элементы, размеры которых в одном из измерений не превышают 100 нм, обладающие качественно новыми свойствами.

✉ Васюков Георгий Юрьевич, тел.: 8-906-958-8274;  
e-mail: v.georgiy@mail.ru

На 7-й Международной конференции по нанотехнологиям (Висбаден, 2004) была принята классификация, согласно которой наноматериалы подразделяются на следующие типы:

- нанопористые структуры;
- наночастицы;
- нанотрубки и нановолокна;
- нанодисперсии (коллоиды);
- нанокристаллы и нанокластеры.

На сегодняшний день углеродные нанотрубки (УНТ) являются наиболее популярным типом наноматериалов, который вызывает повышенный интерес среди представителей разных медицинских направлений. Развитие фундаментальных и прикладных представлений об углеродных нанотрубках уже в ближайшие годы может привести к кардинальным изменениям в материаловедении, электронике, биологии, медицине и экологии [2].

### Строение и классификация УНТ

Нанотрубки – это класс наноматериалов, имеющих уникальные геометрические, оптические и механические свойства в сочетании с химической стабильностью [3]. УНТ имеют ультралегкий вес и развитую удельную поверхность, что определяет высокое отношение их площади к массе [4, 5]. УНТ обладают высокой теплопроводностью и необычными электрическими свойствами, которые варьируют от металлических до полупроводниковых. УНТ имеют большую площадь поверхности, что делает их способными поглощать и включать в свой состав большое количество веществ (например, лекарственных препаратов).

Идеальная нанотрубка представляет собой свернутую в цилиндр графеновую плоскость, т.е. поверхность, образованную правильными шестиугольниками, в вершинах которых расположены атомы углерода. Одной из особенностей нанотрубок является то, что их свойства в большой мере зависят от их геометрии.

Одностенные углеродные нанотрубки (ОУНТ) представляют собой листы графена, построенные из  $sp^2$ -гибридизированных атомов углерода, и имеют диаметр около 0,4 нм. Вершина идеальной нанотрубки представлена полусферой.

Многостенные углеродные нанотрубки (МУНТ) отличаются от одностенных значительно более широким разнообразием форм и конфигураций. Они представляют собой 2–30 концентрически расположенных трубок с наружным диаметром от 5 до 100 нм. Разнообразие структур проявляется как в продольном, так и в поперечном направлении.

Структура типа матрешки представляет собой совокупность коаксиально вложенных друг в друга цилиндрических трубок или призм. Другая разновидность структуры многослойной нанотрубки представлена в виде единой графеновой плоскости, свернутой в свиток.

Структура типа папье-маше – многослойная цилиндрическая структура, составленная из небольших графитовых фрагментов.

Для всех приведенных структур расстояние между соседними графеновыми слоями близко к 0,34 нм, что соответствует расстоянию между соседними плоскостями кристаллического графита [6].

### 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 ОУНТ может вызвать повышенную гибель нормальных клеток, повреждение ДНК, фосфорилирование H2AX и активирование PARP, AP-1, NF- $\kappa$ B, p38 в зависимости от дозы. На основе клеточных и молекулярных данных действительно можно предположить, что УНТ способны вызывать неблагоприятные клеточные реакции, связанные с окислительным стрессом [7].

Применение ОУНТ на животных показывает, что они плохо распознаются макрофагами, и легочный воспалительный ответ на ОУНТ является непостоянным [8]. R.R. Mercer и соавт. [9] сообщили об осаждении меченых ОУНТ в альвеолярном интерстиции, в том числе субплевральных областях и мезотелии, после ингаляционного введения ОУНТ.

D.B. Wahrheit и соавт. сообщили, что ингаляционное воздействие ОУНТ на крыс приводит к дозозависимым мультифокальным гранулемам в легких. C.W. Lam и соавт. определили, что все ОУНТ вызывают дозозависимую гранулему и воспаление в легких [8]. Токсикологические исследования, проведенные на мышцах J. Folkmann, дали неоднозначные результаты: от отсутствия токсичности до воспаления с формированием гранулем в легких [10] и смерти экспериментальных животных [11] из-за введения ОУНТ интратрахеально. Исследования *in vivo* и *in vitro* M. Racurari и соавт. на токсичность и патогенность ОУНТ продемонстрировали клеточные реакции, включающие воспалительный ответ, окислительный стресс и разрастание фиброзной ткани [7]. 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 МУНТ небольшие грануляции были обнаружены в бронхиолах и межальвеолярных перегородках [12]. 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 [13]. Воздействие УНТ длиной 220 и 825 нм на моноциты человека *in vitro* вызвало их активацию вне зависимости от длины УНТ [14].

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 [15].

А.А. Шведова и соавт. показали 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 [16].

УНТ вызывают легочную токсичность, подобно асбестовым волокнам [7]. Как 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 [17].

## 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 [18]. 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 [19, 20].

Прежде чем использовать ОУНТ, необходимо превратить их в стабильные в водных растворах структуры [21]. Это может быть достигнуто путем нековалентного покрытия ОУНТ поверхностно-активными 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 [22].

Функционализация УНТ может проводиться дополнительной реакцией присоединения к ненасыщенной π-электронной системе карбенов, нитрилов, радикалов или солей диазония [16, 23]. Покрытие поливинилацетатом предотвращает агрегацию между поверхностно-модифицированными УНТ и препятствует осаждению УНТ в водном растворе за счет гидрофобных взаимодействий [24]. 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 [25].

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 [26]. Токсичность УНТ не зависит от присутствия примесей и, вероятно, определяется геометрией, степенью функционализации, агрегацией и другими параметрами [27].

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 [26]. Токсичность УНТ не зависит от присутствия примесей и, вероятно, определяется геометрией, степенью функционализации, агрегацией и другими параметрами [27].

Функционализация полиэтиленгликолем (ПЭГ) является признанной платформой для разработки систем адресной доставки [2]. 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 обнаружи-

вать

В-лимфоциты при лимфомах [28]. Покрытие наночастиц гидрофильными молекулами, такими как ПЭГ, обычно используется для инициации быстрого поглощения системой мононуклеарных фагоцитов [29, 30]. Полимеросновные наночастицы имеют много преимуществ, таких как высокая биодоступность и растворимость. Пэгиллированные ОУНТ могут переносить широкий спектр гидрофобных лекарств.

Кроме того, функционализированные УНТ могут проходить через клеточную мембрану млекопитающих путем эндоцитоза и другими механизмами [27, 31] 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 [32, 33].

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 [34]. Эксперименты с бактериальными культурами также продемонстрировали снижение цитотоксичности при функционализации УНТ [23]. ОУНТ, покрытые фенил-SO<sub>3</sub>H и фенил-(COOH)<sub>2</sub>, обеспечивают лучшую жизнеспособность клеток [34].

M.R. McDevitt и сопр. [35] создали наноструктуры, состоящие из биопрепаратов, радионуклидов, флюорохромов и УНТ, которые предназначены для опухолевых клеток-мишеней. 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 получают после нанесения наноматериалов на поверх-

ность. 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 [30].

### 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) [36]. Фотоакустический сигнал ОУНТ находится в линейной зависимости от их концентрации. Использование ОУНТ в качестве контрастного вещества позволяет получить изображение ткани на достаточной глубине [37].

Магнитные МУНТ также могут стать основой технологии отслеживания пораженных лимфатических узлов для распознавания и удаления опухолеположительных лимфоузлов за счет агрегации магнитных частиц в очагах метастазирования [4].

Для выявления лимфатических метастазов были разработаны МУНТ, которые успешно доставляют гемцитобин в лимфатические узлы [38], и МУНТ, растворяющиеся в воде путем полимеризации акриловой кислотой *in situ* [27].

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

Существует три подхода к доставке лекарственных и диагностических препаратов с помощью нанотрубок [33]: 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 опухоляраспознающих модулей к поверхности нанотрубок.

ОУНТ могут использоваться в качестве транспортного средства для доставки малых интерферирующих РНК в клетки млекопитающих [25]. УНТ широко применяются в противоопухолевой терапии, существует множество работ по их применению в качестве генных и лекарственных средств доставки [39].

Высокоочищенные (чистота 99% и более) и функционализированные УНТ считаются практически не-

токсичными, если используются в низких концентрациях и локально. Кроме того, слабая цитотоксичность делает их универсальным средством доставки [39].

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 [40]. 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. [41] разработали конъюгаты УНТ-метатрексат с помощью ковалентного взаимодействия для использования в качестве мультимодальных систем по доставке лекарств. Исследовалась способность доксорубина 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 доксорубином, о чем свидетельствует резкое снижение интенсивности спектра флюоресценции предположительно из-за  $\pi$ - $\pi$ -сопряжения с МУНТ.

M. Mahmood и соавт. [42] 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 увеличением концентрации этих структур. Более того, когда наноматериалы доставлялись к клеткам с широко используемыми химиотерапевтическими средствами, такими как эпозид и дексаметазон, число погибших клеток значительно возрастало (100–300%) по сравнению с отдельной доставкой этих средств и нанотрубок, т.е. клетки подверглись апоптозу при совместном введении наноматериалов с агентами.

Также было показано, что наличие противоопухолевых агентов на поверхности УНТ может значительно усилить эффективность химиотерапевтических препаратов [42]. Кроме того, функционализированные УНТ не нарушают функциональные свойства иммунных клеток [43].

Пегелированные 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 [2]. 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 [44].

Изучен транспорт рекомбинантного белка рицина в клетки при помощи МУНТ [45]. Риксин 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  $\pi$ - $\pi$ -укладки доксорубина на УНТ-ПЭГ для применения в качестве транспортного средства. Новый препарат обладает более высокой эффективностью, при этом отмечалось снижение токсичности по сравнению со свободным доксорубином. Несмотря на то что большая часть комплекса оставалась в связанной форме в первые несколько минут после приема, постепенно доксорубин отделялся от нанотрубок и выводился через почки с мочой [46].

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* [39].

## 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.

#### Литература

1. *Mahmood M.* Cytotoxicity and biological effects of functional nanomaterials delivered to various cell lines // *J. Appl. Toxicol.* 2010. No. 30. P. 74–83.
2. *Cheng J., Mezziani M.J., Sun Y.-P., Cheng S.H.* Poly(ethylene glycol)-conjugated multi-walled carbon nanotubes as an efficient drug carrier for overcoming multidrug resistance // *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2011. No. 250. P. 184–193.
3. *Bi S., Zhou H., Zhang S.* Multilayers enzyme-coated carbon nanotubes as biolabel for ultrasensitive chemiluminescence immunoassay of cancer biomarker // *Biosensors and Bioelectronics.* 2009. No. 24. P. 2961–2966.
4. *Yang F., Hu J., Yang D., Long J., Luo G., Jin C., Yu X., Xu J., Wang C., Ni Q., Fu D.* Pilot study of targeting magnetic carbon nanotubes to lymph nodes // *Nanomed.* 2009. No. 4. P. 317–330.
5. *Yinghuai Z., Peng A.T., Carpenter K., Maguire J.A., Hosmane N.S., Takagaki M.* Substituted carborane-appended water-soluble single-wall carbon nanotubes: new approach to boron neutron capture therapy drug delivery // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. № 127. P. 9875–9880.
6. *Vivek S.T., Manasmita D., Amit K.J., Swapnil P., Sanyong J.* Carbon nanotubes in cancer theragnosis // *Nanomedicine.* 2010. No. 5. P. 1277–1301.
7. *Pacurari M., Yin X., Zhao J., Ding M., Leonard S., Schwegler-Berry D., Ducatman B., Sbarra D., Hoover M., Castranova V., Vallyathan V.* Raw single-wall carbon nanotubes induce oxidative stress and active MAPKs, AP-1, NF-KappaB, and AKT in normal and malignant human mesothelial cells // *Environmental Health Perspectives.* 2008. V. 116, no. 9. P. 1211–1217.
8. *Lam C.W., James J.T., McCluskey R., Hunter R.L.* Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days intratracheal instillation // *Toxicol. Sci.* 2004. No. 77. P. 126–134.
9. *Mercer R.R., Scabilloni J., Wang L., Kisin E., Murray A.R., Schwegler-Berry D.* Alteration of deposition pattern and pulmonary response as a result of improved dispersion of aspirated single-walled carbon nanotubes in a mouse model // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2008. No. 294. P. 87–97.
10. *Folkmann J., Risom L., Jacobsen N., Wallin H., Loft S., Meller P.* Oxidatively damaged DNA in rats exposed by oral gavage to C60 fullerenes and single-walled carbon nanotubes // *Environmental Health Perspectives.* 2009. V. 117, no. 5. P. 1557–1566.
11. *Ma Y., Zheng Y., Huang X., Xi T., Lin X., Han D., Song W.* Mineralization behavior and interface properties of BG-PVA/bone composite implants in simulated body fluid // *Biomater.* 2010. V. 2, no. 5. P. 25003.
12. *Tsuda H., Xu J., Sakai Y., Futakuchi M., Fukamachi K.* Toxicology of engineered nanomaterials – a review of carcinogenic potential // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2009. V. 10. P. 975–980.
13. *Reilly R.M.* Carbon nanotubes: potential benefits and risks of nanotechnology in nuclear medicine // *The J. of nuclear medicine.* 2007. V. 48, no. 7. P. 1039–1042.
14. *Sato Y., Yokoyama A., Shibata K. and al.* Influence of length on cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes against human acute monocytic leukemia cell line THP-1 *in vitro* and subcutaneous tissue of rats *in vivo* // *Mol. BioSyst.* 2005. no. 1. P. 176–182.
15. *Yamashita K.* Carbon nanotubes elicit DNA damage and inflammatory response relative to their size and shape // *Inflammation.* 2010. V. 33, no. 4. P. 276–280.
16. *Shvedova A.A., Fabisiak J.P., Kisin E.R., Murray A.R., Roberts J.R., Tyurina Y.Y.* Sequential exposure to carbon nanotubes and bacteria enhances pulmonary inflammation and infectivity // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2008. V. 5, no. 38. P. 579–590.
17. *Carter A.* Learning from history: understanding the carcinogenic risks of nanotechnology // *News JNCI.* 2008. V. 100, no. 23. P. 1664–1665.
18. *Pan B., Cui D., Xu P., Ozkan C., Feng G., Ozkan M., Huang T., Chu B., Li Q., He R., Hu G.* Synthesis and characterization of polyamidoaminedendrimer-coated multi-walled carbon nanotubes and their application in gene delivery systems // *Nanotechnology.* 2009. No. 20. P. 10–33.
19. *Benito J.M., Garcia M.G., Mellet C.O., Baussanne I., Defaye J., Fernandez M.G.* Optimizing saccharide-directed molecular delivery to biological receptors: design, synthesis, and biological evaluation of glycodendrimer-cyclodextrin conjugates // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. No. 126. P. 1035–1040.
20. *Cui D., Tian F., Ozkan C.S., Wang M., Gao H.* Effect of single wall carbon nanotubes on human HEK293 cells // *Toxicol. Lett.* 2005. V. 1, no. 155. P. 73–85.
21. *Bartholomeusz J., Cherukuri P., Kingston J., Cognet L., Lemos R., Leeuw T.K., Russo G., Weisman R., Powis G. In*

- vivo* therapeuticsilencing of Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha (HIF-1 $\alpha$ ) using single walled carbon nanotubes noncovalently coated with siRNA // *Nano Res.* 2009. V. 4, no. 2. P. 279–291.
22. Zheng M., Jagota A., Semke E.D., Diner B.A., Mclean R.S., Lustig S.R., Richardson R.E., Tassi N.G. DNA-assisted dispersion and separation of carbon nanotubes // *Nat. Mater.* 2003. No. 2. P. 338–342.
  23. Coccinia T., Rodab E., Sarigiannisc D.A., Mustarellid P., Quartaroned E., Profumoe A., Manzoa L. Effects of water-soluble functionalized multi-walled carbon nanotubes examined by different cytotoxicity methods in human astrocyte D384 and lung A549 cells // *Toxicology.* 2010. No. 269. P. 41–53.
  24. Shvedova A.A., Kisin E.R., Porter P., Schulte P., Kagan V.E., Fadeel B., Castranova V. Mechanism of pulmonary toxicity and medical applications of carbon nanotubes: two faces of Janus? // *Pharmacology & Therapeutics.* 2009. No. 121. P. 192–204.
  25. Bhirde A.A., Patel V., Gavard J., Zhang G., Sousa A.A., Masedunskas A., Leapman R.D., Weigert R., Gutkind J. Targeted killing of cancer cells in vivo and *in vitro* with EGF-directed carbon nanotube-based drug delivery // *ACS Nano.* 2009. V. 2, no. 3. P. 307–316.
  26. Singh R., Pantarotto D., McCarthy D. Binding and condensation of plasmid DNA onto functionalized carbon nanotubes: toward the construction of nanotube No. 127. P. 4388.
  27. Ji S., Liu C., Zhang B., Yang F. Carbon nanotubes in cancer diagnosis and therapy // *Biochimica et Biophysica Acta.* 2010. No. 1806. P. 1121–112.
  28. McDevitt M.R., Chattopadhyay D., Jaggi J.S., Finn R.D., Zanzonico P.B., Villa C., Rey D., Mendenhall J., Batt C.A., Njardarson J.T., Scheinberg D.A. PET imaging of soluble yttrium-86-labeled carbon nanotubes in mice // *PLoS ONE.* 2007. No. 2. P. 145–167.
  29. Kaul G., Amiji M. Biodistribution and targeting potential of poly(ethylene glycol)-modified gelatin nanoparticles in subcutaneous murine tumor model // *J. Drug Target.* 2004. V. 9–10, no. 12. P. 585–591.
  30. Otsuka H., Nagasaki Y., Kataoka K. PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2003. № 55. P. 403–419.
  31. Duong H.M., Papavassiliou D.V., Mullen K.J. et al. Computational modeling of the thermal conductivity of single-walled carbon nanotube-polymer composites // *Int. J. Heat Mass Transfer.* 2009. V. 23–24, no. 52. P. 5591–5597.
  32. Bianco A., Kostarelos K., Partidos C.D., Prato M. Biomedical applications of functionalized carbon nanotubes // *Chem. Commun. (Cambridge, UK).* 2005. № 5. P. 571–577.
  33. Chen J., Chen S., Zhao X., Kuznetsova L.V., Wong S.S., Ojima I. Functionalized single-walled carbon nanotubes as rationally designed vehicles for tumor-targeted drug delivery // *J. Am. Chem. Soc.* 2008. V. 49, no. 130. P. 16778–16785.
  34. Sayes C., Liang F., Hudson J., Mendez J., Guo W., Beach J., Moore V., Doyle C., West J., Billups W., Ausman K., Colvin V. Functionalization density dependence of single-walled carbon nanotubes cytotoxicity *in vitro* // *Toxicol. Lett.* 2006. No. 161. P. 135–42.
  35. McDevitt M.R. Tumor targeting with antibody-functionalized, radiolabeled carbon nanotubes // *The J. of nuclear medicine.* 2007. V. 48, no. 7. P. 1180–1189.
  36. Bianco A., Kostarelos K., Prato M. Applications of carbon nanotubes in drug delivery // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2005. No. 9. P. 674–679.
  37. De La Zerda A., Zavaleta C., Keren S. Carbon nanotubes as photoacoustic molecular imaging agent in living mice // *Nat. Nanotechnol.* 2008. V. 9, no. 3. P. 557–562.
  38. Yu X., Zhang Y., Chen C., Yao Q., Li M. Targeted drug delivery in pancreatic cancer // *Biochimica et Biophysica Acta.* 2010. No. 1805. P. 97–104.
  39. Kateb B., Yamamoto V., Alizadeh D., Zhang L., Manohara H.M., Bronikowski M.J., Badie B. Multi-walled carbon nanotube (MWCNT) synthesis, preperetion, labeling, and functionalization // *Immunotherapy of Cancer, Methods in Molecular Biology.* 2010. No. 651. P. 307–317.
  40. Ting G., Chang C.-H. and Wang H. Cancer nanotergeted radiopharmaceutical for tumor imaging and therapy // *Anti-cancer Research.* 2009. No. 29. P. 4107–4118.
  41. Pastorin G., Wu W., Wieckowski S., Briand J.P., Kostarelos K., Prato M., Bianco A. Double functionalization of carbon nanotubes for multimodal drug delivery // *Chem. Commun.* 2006. No. 11. P. 1182–1184.
  42. Mahmood M., Karmakar A., Fejleh A., Mocan T., Iancu C., Mocan L., Iancu D.T., Xu Y., Dervishi E., Li Z., Biris A.R., Agarwal R., Ali N., Galanzha E.I., Biris A.S., Zharov V.P. Synergistic enhancement of cancer therapy using a combination of carbon nanotubes and anti-tumor drug // *Nanomedicine. (London).* 2009. No. 4. P. 883–893.
  43. Dumortier H., Lacotte S., Pastorin G., Marega R., Wu W., Bonifazi D., Briand J.P., Prato M., Muller S., Bianco A. Functionalized carbon nanotubes are non-cytotoxic and preserve the functionality of primary immune cells // *Nano Lett.* 2006. No. 6. P. 1522–1528.
  44. Liu Z., Davis C., Cai W., He L., Chen X., Dai H. Circulation and long-term fate of functionalized, biocompatible single-walled carbon nanotubes in mice probes by Raman spectroscopy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. No. 105. P. 1410–1415.
  45. Weng X., Wang M., Ge J., Yu S., Liu B., Zhong J., Kong J. Carbon nanotubes as a protein toxin transporter for selective HER2-positive breast cancer cell destruction // *Mol. BioSyst.* 2009. № 5. P. 1224–1231.
  46. Liu Z., Fan A.C., Rakhra K., Sherlock S., Goodwin A., Chen X., Yang Q., Felsher D.W., Dai H. Supramolecular stacking of doxorubicin on carbon nanotubes for *in vivo* cancer therapy // *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* 2009. V. 41, no. 48. P. 7668–7672.
  47. Subbiah R.P., Veerapandian M., Sadhasivam S., Yun K. Structural and biological evaluation of a multifunctional SWCNT-AgNPs-DNA/PVA bio-nanofilm // *Electronic supplementary material.* 2011. No. 4. P. 547–560.

Поступила в редакцию 03.12.2013 г.

Утверждена к печати 24.01.2014 г.

**Митрофанова Ирина Валерьевна** – студентка 5-го курса медико-биологического факультета СибГМУ (г. Томск).

**Мильто Иван Васильевич** – канд. биол. наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ, ст. преподаватель кафедры биотехнологии и органической химии НИ ТПУ (г. Томск).

**Суходоло Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск).

**Васюков Георгий Юрьевич** (✉) – аспирант кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск), лаборант исследователь лаборатории ультраструктурных исследований НИИ КПССЗ СО РАМН (г. Кемерово).

✉ **Васюков Георгий Юрьевич**, тел. 8-906-958-8274; e-mail: v.georgiy@mail.ru

## OPPORTUNITIES OF BIOMEDICAL USE OF CARBON NANOTUBES

**Mitrofanova I.V., Milto I.V., Suhodolo I.V., Vasyukov G.Yu.**

*Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

*Institute of Complex Problems of Cardio-Vascular Diseases, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Science, Kemerovo, Russian Federation*

*National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

Nanomaterials – materials, whose structure elements has proportions doesn't exceed 100 nm. In superdispersed state matter acquire new properties. In the last decade, carbon nanotubes become the most popular nanomaterials, that cause attention of representatives of various scientific field. The carbon nanotubes offer new opportunities for biological and medical applications: imaging at the molecular, cellular and tissue levels, biosensors and electrodes based on carbon nanotubes, target delivery of various substances, radiation and photothermal therapy. The most promising of carbon nanotubes in the context of biomedical applications is their ability to penetrate the various tissues of the body and carry large doses of agents, providing diagnostic and therapeutic effects. Functionalized nanotubes are biodegradable. Other current direction of using carbon nanotubes in medicine and biology is to visualize objects on the molecular, cellular and tissue level. Associated with carbon nanotubes contrasting substances improve the visualization of cells and tissues, which can detected new patterns of development of the pathological process. Due to the vagueness of the question of biocompatibility and cytotoxicity of carbon nanotubes possibility of their practical application is hampered. Before the introduction of carbon nanotubes into practical health care is necessary to provide all the possible consequences of using nanotubes. High rates of properties and development of new nanostructures based on carbon nanotubes in the near future will lead to new advances related to the application and development of new parameters that will determine their properties and effects. In these review attention is paid to the structure, physico-chemical properties of nanotubes, their functionalization, pharmacokinetics and pharmacodynamics and all aspects of using of carbon nanotubes.

**KEY WORDS:** ultradisperse materials, nanoparticles, cell biology, nanotoxicology, carbon-based nanomaterials.

*Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 1, pp. 135–144*

### References

1. Mahmood M. Cytotoxicity and biological effects of functional nanomaterials delivered to various cell lines. *J. Appl. Toxicol.*, 2010, no. 30, pp. 74–83.
2. Cheng J., Meziani M.J., Sun Y.-P., Cheng S.H. Poly(ethylene glycol)-conjugated multi-walled carbon nanotubes as an efficient drug carrier for overcoming multidrug resistance. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2011, no. 250, pp. 184–193.
3. Bi S., Zhou H., Zhang S. Multilayers enzyme-coated carbon nanotubes as biolabel for ultrasensitive chemiluminescence immunoassay of cancer biomarker. *Biosensors and Bioelectronics*, 2009, no. 24, pp. 2961–2966.
4. Yang F., Hu J., Yang D., Long J., Luo G., Jin C., Yu X., Xu J., Wang C., Ni Q., Fu D. Pilot study of targeting magnetic carbon nanotubes to lymph nodes. *Nanomed.*, 2009, no. 4, pp. 317–330.
5. Yinghuai Z., Peng A.T., Carpenter K., Maguire J.A., Hosmane N.S., Takagaki M. Substituted carborane-appended water-soluble single-wall carbon nanotubes: new approach to boron neutron capture therapy drug delivery. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, no. 127, pp. 9875–9880.
6. Vivek S.T., Manasmita D., Amit K.J., Swapnil P., Sanyong J. Carbon nanotubes in cancer theragnosis. *Nanomedicine*, 2010, no. 5, pp. 1277–1301.
7. Pacurari M., Yin X, Zhao J., Ding M., Leonard S., Schwegler-Berry D., Ducatman B., Sbarra D., Hoover M., Castranova V., Vallyathan V. Raw single-wall carbon nanotubes induce oxidative stress and active MAPKs, AP-1, NF-KappaB, and AKT in normal and malignant human mesothelial cells. *Environmental Health Perspectives*, 2008, vol. 116, no. 9, pp. 1211–1217.
8. Lam C.W, James J.T, McCluskey R., Hunter R.L. Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days intratracheal instillation. *Toxicol. Sci.*, 2004, no. 77, pp. 126–134.
9. Mercer R.R., Scabilloni J., Wang L., Kisin E., Murray A.R.,



- Schwegler-Berry D. Alteration of deposition pattern and pulmonary response as a result of improved dispersion of aspirated single-walled carbon nanotubes in a mouse model. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2008, no. 294, pp. 87–97.
10. Folkmann J., Risom L., Jacobsen N., Wallin H., Loft S., Meller P. Oxidatively damaged DNA in rats exposed by oral gavage to C60 fullerenes and single-walled carbon nanotubes. *Environmental Health Perspectives*, 2009, vol. 117, no. 5, pp. 1557–1566
  11. Ma Y., Zheng Y., Huang X., Xi T., Lin X., Han D., Song W. Mineralization behavior and interface properties of BG-PVA/bone composite implants in simulated body fluid. *Bio-med Mater.*, 2010, vol. 2, no. 5, pp. 25003
  12. Tsuda H., Xu J., Sakai Y., Futakuchi M., Fukamachi K. Toxicology of engineered nanomaterials – a review of carcinogenic potential. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2009, vol. 10, pp. 975–980.
  13. Reilly R.M. Carbon nanotubes: potential benefits and risks of nanotechnology in nuclear medicine. *The J. of nuclear medicine*, 2007, vol. 48, no. 7, pp. 1039–1042.
  14. Sato Y., Yokoyama A., Shibata K. and al. Influence of length on cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes against human acute monocytic leukemia cell line THP-1 *in vitro* and subcutaneous tissue of rats *in vivo*. *Mol. BioSyst.*, 2005, no. 1, pp. 176–182.
  15. Yamashita K. Carbon nanotubes elicit DNA damage and inflammatory response relative to their size and shape. *Inflammation*, 2010, vol. 33, no. 4, pp. 276–280.
  16. Shvedova A.A., Fabisiak J.P., Kisin E R., Murray A.R., Roberts J.R., Tyurina Y.Y. Sequential exposure to carbon nanotubes and bacteria enhances pulmonary inflammation and infectivity. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2008, vol. 5, no. 38, pp. 579–590.
  17. Carter A. Learning from history: understanding the carcinogenic risks of nanotechnology. *News JNCI*, 2008, vol. 100, no. 23, pp. 1664–1665.
  18. Pan B., Cui D., Xu P., Ozkan C., Feng G., Ozkan M., Huang T., Chu B., Li Q., He R., Hu G. Synthesis and characterization of polyamidoaminodendrimer-coated multi-walled carbon nanotubes and their application in gene delivery systems. *Nanotechnology*, 2009, no. 20, pp. 10–33.
  19. Benito J.M., Garcia M.G., Mellet C.O., Baussanne I., Defaye J., Fernandez M.G. Optimizing saccharide-directed molecular delivery to biological receptors: design, synthesis, and biological evaluation of glycodendrimer-cyclodextrin conjugates. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, no. 126, pp. 1035–1040.
  20. Cui D., Tian F., Ozkan C.S., Wang M., Gao H. Effect of single wall carbon nanotubes on human HEK293 cells. *Toxicol. Lett.*, 2005, vol. 1, no. 155, pp. 73–85.
  21. Bartholomeusz J., Cherukuri P., Kingston J., Cognet L., Lemos R., Leeuw T.K., Russo G., Weisman R., Powis G. *In vivo* therapeuticsilencing of Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha (HIF-1 $\alpha$ ) using single walled carbon nanotubes noncovalently coated with siRNA. *Nano Res.*, 2009, vol. 4, no. 2, pp. 279–291.
  22. Zheng M., Jagota A., Semke E.D., Diner B.A., Mclean R.S., Lustig S.R., Richardson R.E., Tassi N.G. DNA-assisted dispersion and separation of carbon nanotubes. *Nat. Mater.*, 2003, no. 2. P. 338–342.
  23. Coccinia T., Rodab E., Sarigiannisc D.A., Mustarellid P., Quartaroned E., Profumoe A., Manzoa L. Effects of water-soluble functionalized multi-walled carbon nanotubes examined by different cytotoxicity methods in human astrocyte D384 and lung A549 cells. *Toxicology*, 2010, no. 269, pp. 41–53.
  24. Shvedova A.A., Kisin E.R., Porter P., Schulte P., Kagan V.E., Fadeel B., Castranova V. Mechanism of pulmonary toxicity and medical applications of carbon nanotubes: two faces of Janus? *Pharmacology & Therapeutics*, 2009, no. 121, pp. 192–204.
  25. Bhirde A.A., Patel V., Gavard J., Zhang G., Sousa A.A., Masedunskas A., Leapman R.D., Weigert R., Gutkind J. Targeted killing of cancer cells *in vivo* and *in vitro* with EGF-directed carbon nanotube-based drug delivery. *ACS Nano*, 2009, vol. 2, no. 3, pp. 307–316.
  26. Singh R., Pantarotto D., McCarthy D. Binding and condensation of plasmid DNA onto functionalized carbon nanotubes: toward the construction of nanotube-based gene delivery vectors. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, no. 127, pp. 4388.
  27. Ji S., Liu C., Zhang B., Yang F. Carbon nanotubes in cancer diagnosis and therapy. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2010, no. 1806, pp.1121–112.
  28. McDevitt M.R., Chattopadhyay D., Jaggi J.S., Finn R.D., Zanzonico P.B., Villa C., Rey D., Mendenhall J., Batt C.A., Njardarson J.T., Scheinberg D.A. PET imaging of soluble yttrium-86-labeled carbon nanotubes in mice. *PLoS ONE*, 2007, no. 2, pp. 145–167.
  29. Kaul G., Amiji M. Biodistribution and targeting potential of poly(ethylene glycol)-modified gelatin nanoparticles in subcutaneous murine tumor model. *J. Drug Target.*, 2004, vol. 9–10, no. 12, pp. 585–591.
  30. Otsuka H., Nagasaki Y., Kataoka K. PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 2003, no. 55, pp. 403–419.
  31. Duong H.M., Papavassiliou D.V., Mullen K.J. et al. Computational modeling of the thermal conductivity of single-walled carbon nanotube-polymer composites. *Int. J. Heat Mass Transfer*, 2009, vol. 23–24, no. 52, pp. 5591–5597.
  32. Bianco A., Kostarelos K., Partidos C.D., Prato M. Biomedical applications of functionalized carbon nanotubes. *Chem. Commun. (Cambridge, UK)*, 2005, no. 5, pp. 571–577.
  33. Chen J., Chen S., Zhao X., Kuznetsova L.V., Wong S.S., Ojima I. Functionalized single-walled carbon nanotubes as rationally designed vehicles for tumor-targeted drug delivery. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, vol. 49, no. 130, pp. 16778–16785.
  34. Sayes C., Liang F., Hudson J., Mendez J., Guo W., Beach J., Moore V., Doyle C., West J., Billups W., Ausman K., Colvin V. Functionalization density dependence of single-walled carbon nanotubes cytotoxicity *in vitro*. *Toxicol. Lett.*, 2006, no. 161, pp. 135–42.
  35. McDevitt M.R. Tumor targeting with antibody-functionalized, radiolabeled carbon nanotubes. *The J. of nuclear medicine*, 2007, vol. 48, no. 7, pp. 1180–1189.
  36. Bianco A., Kostarelos K., Prato M. Applications of carbon nanotubes in drug delivery. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2005, no. 9, pp. 674–679.
  37. De La Zerda A., Zavaleta C., Keren S. Carbon nanotubes as photoacoustic molecular imaging agent in living mice. *Nat. Nanotechnol.*, 2008, vol. 9, no. 3, pp. 557–562.
  38. Yu X., Zhang Y., Chen C., Yao Q., Li M. Targeted drug delivery in pancreatic cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2010, no. 1805, pp. 97–104.
  39. Kateb B., Yamamoto V., Alizadeh D., Zhang L., Manohara H.M., Bronikowski M.J., Badie B. Multi-walled carbon nanotube (MWCNT) synthesis, preperetion, labeling, and functionalization. *Immunotherapy of Cancer, Methods in Molecular Biology*, 2010, no. 651, pp. 307–317.
  40. Ting G., Chang C.-H., Wang H. Cancer nanotargeted radio-pharmaceutical for tumor imaging and therapy. *Anticancer Research*, 2009, no. 29, pp. 4107–4118.
  41. Pastorin G., Wu W., Wieckowski S., Briand J.P., Kostarelos K.,

- Prato M., Bianco A. Double functionalization of carbon nanotubes for multimodal drug delivery. *Chem. Commun.*, 2006, no. 11, pp. 1182–1184.
42. Mahmood M., Karmakar A., Fejleh A., Mocan T., Iancu C., Mocan L., Iancu D.T., Xu Y., Dervishi E., Li Z., Biris A.R., Agarwal R., Ali N., Galanzha E.I., Biris A.S., Zharov V.P. Synergistic enhancement of cancer therapy using a combination of carbon nanotubes and anti-tumor drug. *Nanomedicine. (London)*, 2009, no. 4, pp. 883–893.
43. Dumortier H., Lacotte S., Pastorin G., Marega R., Wu W., Bonifazi D., Briand J.P., Prato M., Muller S., Bianco A. Functionalized carbon nanotubes are non-cytotoxic and preserve the functionality of primary immune cells. *Nano Lett.*, 2006, no. 6, pp. 1522–1528.
44. Liu Z., Davis C., Cai W., He L., Chen X., Dai H. Circulation and long-term fate of functionalized, biocompatible single-walled carbon nanotubes in mice probed by Raman spectroscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, no. 105, pp. 1410–1415.
45. Weng X., Wang M., Ge J., Yu S., Liu B., Zhong J., Kong J. Carbon nanotubes as a protein toxin transporter for selective HER2-positive breast cancer cell destruction. *Mol. BioSyst.*, 2009, no. 5, pp. 1224–1231.
46. Liu Z., Fan A.C., Rakhra K., Sherlock S., Goodwin A., Chen X., Yang Q., Felsher D.W., Dai H. Supramolecular stacking of doxorubicin on carbon nanotubes for *in vivo* cancer therapy. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.*, 2009, vol. 41, no. 48, pp. 7668–7672.
47. Subbiah R.P., Veerapandian M., Sadhasivam S., Yun K. Structural and biological evaluation of a multifunctional SWCNT-AgNPs-DNA/PVA bio-nanofilm. *Electronic supplementary material*, 2011, no. 4, pp. 547–560.

**Mitrofanova I.V.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Milto I.V.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Suhodolo I.V.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Vasyukov G.Yu.** (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Vasyukov Georgiy Yu.**, Ph. +7-906-958-8274, e-mail: v.georgiy@mail.ru

## Уважаемые рекламодатели!

На страницах журнала можно разместить рекламу о медицинских и оздоровительных организациях и учреждениях, информацию о новых лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники, продуктах здорового питания. Приглашаем вас разместить информацию о деятельности вашего учреждения на страницах журнала в виде научной статьи, доклада или в форме рекламы.

### Тарифы на размещение рекламного материала

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.	Полноцветная печать, руб.
1/1 210 × 280 мм (A4)	4000	10000
1/2	2500	7500
1/4	1500	5000
1/8	1000	2500
1/16	800	1000
Текстовая реклама	50 руб. за 1 кв. см	

Скидки: 2 публикации — 5%, 4 публикации — 10%, 6 публикаций — 15%.