

ЧЕКМАН

Іван Сергійович – член-кореспондент НАН України та НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

ГОРЧАКОВА

Надія Олександрівна – доктор медичних наук, професор кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

РАСПІН

Костянтин Борисович – студент фармацевтичного факультету Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

УДК 539.2

НАНОКАРБОН: ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА ТОКСИКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

У статті наведено перелік деяких різновидів алотропних модифікацій вуглецю, проаналізовано їх характеристики і властивості. Узагальнено відомості про раціональне використання нанокарбонових структур у науці й техніці. Викладено історію їх відкриття і перспективні шляхи подальшого розвитку. Особливу увагу приділено біомедичному застосуванню нанокарбонових сполук та обґрунтовано необхідність евалюації їх токсичного впливу на живі системи.

Ключові слова: нанокарбон, графен, фулерени, карбонові нанотрубки, на-нокомпозити карбону з металами, токсичність нанокарбонових сполук.

Вступ

Наприкінці ХХ ст. у світі розпочалося інтенсивне вивчення структур органічного й неорганічного походження, розмір яких хоча б в одному вимірі менший за 100 нм. Об'єктами досліджень учених стали наноструктурні матеріали, нанокластери, нанокристали, нанотрубки, наносистеми, на-нокомпозити, на-нопористі матеріали, нанопорошки, наносуспензії, наноемульсії, нанометали. Сьогодні майже в усіх країнах світу проводять теоретичні та практичні дослідження в галузі нанонауки, розробляють нові нанотехнології, впроваджують їх у різні сфери діяльності людини. Зацікавленість учених у вивченні наноматеріалів зумовлена тим, що зменшення розмірів системи спричинює зміни механічних, фізичних, хімічних, біологічних, фармакологічних властивостей наноматеріалів [1, 2].

На кафедрі фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця спільно з інститутами НАН України, НАМН України, а також кафедрами медичних вузів проводяться дослідження з вивчення фармакологічних і токсикологічних властивостей нанорозмірних матеріалів органічного й неорганічного походження [3–5]. У плані продовження досліджень з нанофармакології та наномедицини доцільним є вивчення властивостей нанокарбону.

Тривалий час карбон (вуглець) був відомий як основний хімічний компонент різних біологічних, хімічних та фізичних систем. Його сполуки становлять основу всіх живих організмів. Карбон утворює ковалентні зв'язки, його атоми в одній і тій самій сполуці можуть виконувати роль і акцептора, і донора електронів. З біохімічної точки зору важливо те, що хімічні зв'язки, які утворює карбон, достатньо міцні і разом з тим здатні легко розриватися під час біохімічних реакцій. Карбон входить до складу всіх тканин і клітин живих організмів у вигляді біологічно важливих сполук: білків, вітамінів, гормонів, ферментів тощо [5, 6].

Серед досягнень у виявленні властивостей сполук вуглецю одним із найвизначніших було відкриття нанорозмірних карбонових структур, таких як графен, фулерени, вуглецеві нанотрубки та інші споріднені матеріали. Завдяки впровадженню трансмісійної електронної мікроскопії з високою роздільною здатністю виникла можливість вивчати ці структури з високою точністю [7].

Графен

Графен — одна з алотропних модифікацій карбону, одноатомний шар атомів вуглецю з гексагональною будовою. Графен, отриманий у 2004 р. Андрієм Геймом та Костянтином Новосьоловим, схожий за своєю будовою на окремий атомний шар у структурі графіту — атоми вуглецю утворюють плоску структуру з міжатомною відстанню 0,142 нм. Без опори графен має тенденцію згортатися, але може бути стійким на підкладці. Однак графен вдалося отримати і без підкладки, у вільному підвішеному стані, розтягнутий на опорах [8].

Графенові плівки вирощують на поверхні карбиду кремнію. При взаємодії графітоподібних вуглецевих шарів з твердими підтримуючими основами одержують структури типу карбон—метал. На відміну від структур графен—SiC, продукція яких не викликає жодних проблем, синтез структур карбон—метал пов'язаний з певними труднощами внаслідок того, що вуглець легко розчиняється в рідких

металах, утворюючи тверді сплави або в разі більших концентрацій — карбіди металів [9].

Графен, як винятково тонкий двовимірний матеріал, має велику рухливість носіїв, високу електро- і теплопровідність, що в комбінації з гнучкістю й прозорістю забезпечує величезний потенціал для прикладного використання [2, 10]. Синтезовано також мультиграфен, який налічує до 10–20 шарів графену, завтовшки менш як 10 нм. Мультиграфен має всі якості графену, крім лінійної дисперсії, а також додаткові можливості для його функціоналізації, що розширює спектр його застосування [11, 12]. Фторграфен є хімічно і термічно стабільним діелектриком ($R \sim 10^{12}$ Ом/с) з відносно широкою забороненою зоною (~3 eV) [8, 13].

Завдяки своїм унікальним властивостям графен приваблює науковців усього світу, але в біомедицині його використовують порівняно рідко. Цей матеріал можна застосовувати для цільової доставки ліків, генів у терапії онкозахворювань, у виробництві біосенсорів. Однією з переваг графену є низька реакційна здатність по відношенню до органічних молекул, що відкриває перспективу його використання там, де потрібна висока біосумісність (наприклад, в імплантатах) [14].

Одним із недавніх проривів у галузі фармакологічних досліджень, спрямованих на оптимізацію терапії раку, стало використання новітніх систем доставки ліків, а також застосування моноклональних антитіл і олігонуклеотидів. Функціоналізований нанорозмірний графен використовують для внутрішньоклітинної *in vitro* доставки протипухлинних хімотерапевтичних засобів. Встановлено, що нанографен з біосумісним поліетиленгліколевим (ПЕГ) покриттям захоплюється пухлинами і тому може використовуватися для ефективної фототермічної візуалізації пухлин передміхурової залози у мишей [8]. Розроблено також біосенсори на основі графену для виявлення різних біомолекул, задіяних у багатьох біомеханізмах [12].

Крім того, графен, оксид графену (GO) і відновлений оксид графену (rGO) завдяки своїм унікальним характеристикам є перспективни-

ми матеріалами для застосування в наноелектроніці, сенсорах, нонокомпозитах, енергоощадних технологіях тощо [2, 15].

Графен можна використовувати для виробництва бронезилетів, бронешитів та іншого захисного спорядження. Раніше механічні властивості графену вивчали в статичних умовах, однак команда дослідників під керівництвом професора Джей-Хванг Лі з Массачусетського університету (США) вирішила розглянути поведінку цього матеріалу в динамічних умовах. Вони опублікували дослідження, в якому на специфічному балістичному тесті було продемонстровано високу ударостійкість графену. Вчені використовували лазерний імпульс, за допомогою якого розігрівали золоті нитки, атоми з яких, подібно кулям, зі швидкістю близько 1000 м/с спрямовувалися на матеріал з багат шарового (до 100 листів) графену товщиною від 10 до 100 нм. Дослідники виявили, що графенові листи розсіювали кінетичну енергію атомів золота. Деформації в графені мали вигляд конуса, від якого радіально розходилися тріщини в напрямках, що приблизно відповідали кристалографічним напрямкам. Фахівці з'ясували, що питома енергія, необхідна для проникнення всередину багат шарового графену, в 10 разів вища, ніж для макроскопічних сталевих листів за швидкості 600 м/с. Інакше кажучи, графен приблизно в 10 разів міцніший за сталь і вдвічі міцніший за кевлар [6].

Нанонаука — відносно молода галузь, і оскільки вплив наноматеріалів на організм ссавців до кінця ще не встановлено, зростає стурбованість з приводу того, що наночастинки можуть мати негативну дію, потрапляючи в організм людини, і створювати проблеми для навколишнього середовища. Повна перевірка нового матеріалу чи лікарського препарату потребує багато часу, від винаходу до застосування в практичній діяльності може минути 20—30 років [16]. Серед науковців не вщухають дебати щодо токсичності нанополук карбону взагалі і графену зокрема. Дослідники з Індії довели, що при смаженні м'яса на відкритому вогні (шашлики, барбекю) утворюється оксид графену та інші вуглецеві наноматеріали. Вче-

ні припустили, що, оскільки людство ще з часів оволодіння вогнем споживає з їжею ці наноматеріали, вони безпечні для людей [17]. Як зазначає Сабіясахі Саркар (Sabyasachi Sarkar) з індійського Інституту інженерії і технології Західного Бенгалу, наноматеріали на основі вуглецю споживаються людиною протягом усього часу розвитку цивілізації, тому можна вважати, що ці матеріали витримали перевірку часом [18]. Оксид графену може утворюватися і в процесі коксування рослинного матеріалу. Попіл рослин є компонентом багатьох рецептів народної медицини, наприклад кропової води, за допомогою якої лікують розлади травлення у дітей, а також активованого вугілля, сфери застосування якого добре відомі. Сабіясахі Саркар з колегами підтвердили наявність оксиду графену в кроповій воді [17]. Проте наведену аргументацію аж ніяк не можна трактувати так, що всі вуглецеві наносистеми не є токсичними, і моніторинг вмісту наночастинки у навколишньому середовищі, безумовно, необхідний.

Фулерени

Іншим різновидом вуглецю є фулерени — замкнені багатогранні молекули чистого карбону, що мають п'яти- і шестикутні грані. Відкриття молекули фулерену C_{60} (бакмінстерфулерену, бакіболу), яка нагадує футбольний м'яч (футболен), певною мірою було випадковим, але стало своєрідним «золотим ключиком» у новий чарівний світ нанометрових структур з чистого вуглецю [3]. Ці дивовижні структури назвали на честь американського архітектора, математика, картографа, філософа і поета Річарда Бакмінстера Фуллера, який свого часу дійшов надзвичайно цікавого і важливого висновку: природа за мільйони років еволюції розробила економний принцип векторної системи побудови біологічних структур, що забезпечує оптимальне, ефективне і найдодільніше співвідношення у конструюванні атомів, молекул, клітин, органів, мікро- та макроорганізмів, а отже, і міцність, силу, стійкість, можливість взаємодії з іншими об'єктами, по-

стійне функціонування величезної кількості не лише органічних, а й неорганічних структур. Р.Б. Фуллер запропонував впровадити у будівельні технології векторну геометрію, яку назвав енергетично-синергетичною (energetic-synergetic geometry) [4, 19].

Система міжатомних зв'язків у фулеренах і графені дуже схожа, тому їх розглядають як сферичну форму останнього. Найменшим за розміром у цій групі сполук є C_{20} , найбільшими — C_{1500} , C_{2160} та ін. [7, 19]. Геометрія і стабільність фулеренів здебільшого визначаються правилом ізольованих п'ятикутників, за яким у стабільних фулеренах п'ятикутники оточені п'ятьма шестикутниками і як результат — ізольовані один від одного. Тільки фулерен C_{60} та члени групи не менші за C_{70} можуть задовольнити це правило. Для різних ізомерів однієї молекули, які не відповідають цьому правилу, відносна стабільність обернено пропорційна кількості суміжних п'ятикутників, тобто ізомер з найменшою кількістю суміжних п'ятикутників має найсприятливіший енергетичний стан [20, 21]. Фулерени є діелектриками і діаманетиками. У різних умовах такі структури набувають властивостей напівпровідника, феромагнетика, магнетика тощо [3].

Учені з Китаю та США спрогнозували існування стабільної фулереноподібної сполуки, що складається з 40 атомів бору [22]. Геометричні елементи, які формують об'ємну структуру такої молекули, — це трикутники, шестикутники і семикутники. До свого відкриття науковці прийшли, розглядаючи графеноподібні модифікації сполук бору. Їм вдалося отримати дві стійкі форми: одну, майже плоску, схожу на графен, а іншу — кулясту і порожнисту всередині, що нагадує будовою молекулу фулерену. Раніше вже було отримано фулереноподібні структури з кремнію та урану з додаванням атомів металів для забезпечення стійкості конструкції молекули. У таблиці Менделєєва бор є близьким до вуглецю хімічним елементом — їхні атомні числа відрізняються на одиницю. Учені вважають, що структури бору здатні найповніше відтворити основні властивості фулерену [4, 22]. Взагалі молекула фулере-

ну — це алотропна модифікація карбону, але на сьогодні ще немає спільної думки про те, чи можна називати фулеренами тільки сполуки вуглецю. Автори [22] вважають, що отримані ними фулереноподібні структури бору, зважаючи на хімічні властивості цього елемента, здатні взаємодіяти з воднем, і не виключають можливість використання нового матеріалу як конструктивного елемента електричних ланцюгів.

Фулерени мають біологічну активність, виявляючи, зокрема, антиоксидантні властивості, їх вважають перспективними потенційними носіями лікарських засобів. Фулерени малотоксичні, мають усередині молекули порожнину, в яку можна поміщати лікарські засоби, радіоактивні частинки, маленькі сенсори тощо [23]. Властивість фулеренів пригнічувати ВІЛ-1 протеази та ВІЛ-оборотні транскриптази зумовлює використання цих наночастинок для лікування ВІЛ/СНІДу, в тому числі і в разі хронічно інфікованих клітин. При застосуванні композиту C_{60} з полівінілпіролідом у хворих на грип виявлено інгібування реплікації вірусу [24]. Антиоксидантні властивості фулеренів застосовують у терапії нейродегенеративних захворювань — хвороб Альцгеймера, Паркінсона, аміотрофічного латерального склерозу, оскільки вони можуть захоплювати електрони активних форм кисню, тим самим інактивуючи їх. Це зменшує оксидантний стрес, перекисне окиснення ліпідів та деструкцію мембрани нейронів [23].

За результатами проведеного дослідження з токсичності фулеренів міжнародна група під керівництвом професора Паризького університету Фаті Муси (Fathi Moussa) припустила, що токсичний ефект молекул фулеренів виникає в полярних органічних розчинниках [25]. У цій роботі фулерени були модифіковані в такий спосіб, щоб вони могли розчинятися у воді без використання полярних органічних розчинників. Спочатку вчені дослідили поведінку отриманих «карбоксильованих» молекул C_{60} на лабораторних тваринах. Експеримент показав, що хоча фулерени і накопичувалися в печінці, вони не спричиняли токсичного

ефекту, як це було в попередніх дослідженнях. Натхнені цими результатами, дослідники вирішили перевірити гіпотезу про те, що фулерени є антиоксидантами, які захищають печінку від хімічного впливу. У новому експерименті мишей спочатку піддавали впливу молекул C_{60} , а потім — чотирихлористого вуглецю, який, як відомо, руйнує гепатоцити. Як і очікувалося, тварини, що зазнали впливу фулеренів, не мали ушкоджень печінки від CCl_4 , на відміну від контрольної групи тварин. Однак максимальний захисний ефект проявлявся зовсім не тоді, коли кількість C_{60} в печінці була найбільшою. На думку вчених, можливим поясненням такої невідповідності є те, що фулерени здатні «злипатися» в печінці, що впливає на їх протиокисні властивості. Проте інші дослідники запропонували альтернативну гіпотезу, засновану на огляді наукової літератури. На їхню думку, справа не в антиоксидантній дії фулеренів, а в тому, що вони руйнують у печінці клітини Купфера (Kupffer cells), які, як вважається, відповідають за токсичний ефект CCl_4 . Отже, незважаючи на оптимістичні заяви про те, що результати, отримані командою Фаті Муси [25], поставили остаточну крапку в дискусії про токсичність фулеренів, необхідні подальші дослідження, які мають довести, що молекула C_{60} не ушкоджує клітини Купфера, оскільки ці клітини відіграють важливу роль у боротьбі з інфекціями [26].

Вуглецеві нанотрубки

До різновидів нанокарбону належать вуглецеві нанотрубки. Історія їх відкриття пов'язана з роботами японського дослідника Суміо Іджіма (Sumio Iijima), який вивчав осад, що утворюється на катоді при розпиленні графіту в електричній дузі. Його увагу привернула незвичайна структура цього осаду, який складається з мікроскопічних ниток і волокон. Вимірювання, виконані за допомогою електронного мікроскопа, показали, що діаметр таких ниток не перевищує кількох нанометрів, а їх довжина коливається від одного до кількох мікронів. Розрізавши тонку трубочку по поздовжній осі,

вчені виявили, що вона складається з одного або декількох шарів, кожен з яких є гексагональною сіткою графіту [4, 5].

Отже, нанотрубки — це протяжні структури, що складаються зі скручених гексагональних сіток з атомами вуглецю у вузлах. На сьогодні найпоширенішим способом їх отримання є метод термічного розпилення графітових електродів у плазмі дугового розряду. Синтез здійснюють у камері, заповненій гелієм, під тиском близько 500 мм рт. ст. При горінні плазми відбувається інтенсивне термічне випаровування анода, при цьому на торцевій поверхні катода утворюється осад, у якому формуються нанотрубки вуглецю. Найбільша їх кількість утворюється за мінімального току плазми густиною близько 100 А/см². Отримані нанотрубки мають довжину порядку 40 мкм [5].

Ідеальна нанотрубка — це циліндр, отриманий при скручуванні плоскої гексагональної сітки графіту без швів [27]. Є дві основні форми вуглецевих нанотрубок — одностінні (одношарові), циліндрична стінка яких формується за типом графітового шару з одинарною сіткою атомів карбону, та багатостінні (багатошарові), що складаються з кількох одностінних нанотрубок, вставлених одна в одну. Багатошарові нанотрубки можуть мати структуру типу російської матрьошки, шестигранної призми та сувою. Особливості будови нанотрубок поєднують структурні елементи фулеренів і графіту [28].

Нанотрубки не розчиняються у воді. Насправді, гідрофобність є одним із головних їхніх недоліків [29]. Для його подолання нанотрубки намагаються різними способами перевести з гідрофобних у гідрофільні структури, наприклад хімічним, електрохімічним, термальним методом та окисненням [30]. Щоб можна було скористатися біомедичним потенціалом нанотрубок, їх поверхню функціоналізують або покривають амфіфільними молекулами, такими як поліетиленгліколь (ПЕГ), фосфоліпіди, полімери [31].

Спектр практичного застосування нанотрубок у біомедицині та біотехнологіях охоплює їх використання як каналів для біосенсорів, сис-

тем для доставки ліків, оболонок для ензимів і ДНК-трансфекторів [14]. Оскільки нанотрубки мають внутрішню та зовнішню поверхні, є можливість розміщувати всередині цих наноструктур, скажімо, лікарські засоби, а їх відкриті кінці можуть бути воротами для входу та виходу цих препаратів, що зумовлює їх потенційне використання для цільової доставки препаратів до вогнища патологічного процесу. Завдяки своїй полімерній і катіонній природі розчинні функціоналізовані нанотрубки можуть проходити через клітину, не змінюючи її форму та структуру [32, 33]. Цільова доставка ліків поліпшує терапевтичну ефективність і зменшує системну токсичність. Фактично, про нанотрубки можна говорити як про системи доставки ліків нового покоління завдяки їх водорозчинності, високостабільній дисперсії, відсутній або дуже незначній алергогенності, значній переносній здатності [34]. Розширення використання нанотрубок зумовлює збільшення виробництва устаткування для клітинної і тканинної інженерії, сенсорів для спостереження та перевірки здоров'я людини [27].

Нанотрубки значно краще проводять електричний струм, ніж алюміній, мідь, сталь. Електропровідність цих структур є ключовим параметром, від величини якого залежить використання його в різних сферах діяльності людини. Для нанотрубок характерні також емісійні властивості — здатність інтенсивно випромінювати електрони в холодному стані, тобто без затрат додаткової теплової енергії [35]. Властивості цих структур добре переносити електрони і проводити електричний струм роблять їх невід'ємною складовою майбутньої наноелектроніки. Крім того, нанотрубки вже почали використовувати для пошиття надлегкого і надміцного одягу, мініатюризації електроніки, конструювання оптичних пристроїв, створення датчиків для різних приладів [27].

Наноструктуровані композити

Молекулярні наноструктури карбону (нанотрубки, графен, фулерени) мають унікальні

оптичні та електричні властивості, які можуть бути модифіковані введенням атомів металів [35]. Далеко не останнє місце в практиці посідають наноструктуровані композити на основі наночастинок металів, вміщених в інертну оболонку (матрицю). Отримання нанорозмірних металів, їх оксидів і гідроксидів у різних органічних і неорганічних матрицях, дослідження їх фізико-хімічних властивостей є актуальним завданням сучасного матеріалознавства. Завдяки сукупності унікальних каталітичних, магнітних та електронних характеристик наноструктуровані композити перевершують індивідуальні порошки металів та їх сполук. Це пов'язано з синергетичним ефектом між активною речовиною і субстратом, що підсилює функціональні властивості речовини. Використання носія дозволяє також уникнути високої (сильної) агломерації та контролює зростання фази активної речовини [3, с. 187]. Композити на основі перехідних металів, їх оксидів або гідроксидів широко застосовують як каталізатори [5], у пристроях для запису і зберігання інформації [3], як електроди для суперконденсаторів [10]. Основною проблемою в цій галузі є пошук технологічно простішого, дешевшого та екологічно чистішого способу отримання наноструктурованих композитів з високими експлуатаційними характеристиками. Для досягнення цієї мети як субстрат використовують різні вуглецеві матеріали (нанотрубки, нановолокна, графен, аморфний вуглець тощо). Властивості отриманих композитів багато в чому залежать від властивостей використовуваної матриці, тому вкрай важливо вивчати механізми утворення фази активної речовини на різних за морфологією і складом носіях [36].

Є багато різних методик синтезу нанокарбонінкапсульованих наночастинок: дуговий розряд карбонової плазми, високотемпературний відпал сумішей карбону та металевих порошоків, піроліз органометалічних сполук, процес каталітичної карбонізації [29], піроліз, індукований лазером [37], і нарешті високотемпературний синтез (combustion synthesis) [38], який на сьогодні вважається найперспектив-

нішим методом. У сучасних публікаціях стверджується, що саме цей швидкий, ефективний і легковідтворюваний спосіб здатен забезпечити необхідні обсяги масового виробництва. Потенційно ця методика дозволяє отримувати продукти майже без домішок, оскільки всі побічні продукти є високореакційними іонними сполуками, і їх легко можна видалити протравлюванням у кислотах з подальшим промиванням дистильованою водою. А хімічна чистота особливо важлива у медицині.

Нанокompозити утворюють матеріали нового типу, які поєднують фізичні властивості металів з хімічною стійкістю карбону [9]. Наночастинки металів, поміщені в інертні матриці, широко використовують як магнітні матеріали, зокрема в медицині, наприклад як засоби лікування раку чи магнітні біомаркери [4].

Матеріали з магнітними наночастинками, інкапсульованими в структури нанокорбону, спричинили новий виток розвитку нанотехнологій. Те, що починалося виключно як сфера дослідження нанокорбонівих сполук, переросло у більш витончений дизайн — комбінацію металу й карбону. Зараз у науковій літературі широко обговорюється використання нанокompозитів типу карбон+метал у медичних цілях. Змінюючи розміри, форму, склад і будову наночастинок, можна в певних межах керувати магнітними характеристиками композитів.

Розроблення магнітокерованих фармацевтичних препаратів потребує вирішення низки завдань, пов'язаних із синтезом ефективних нанорозмірних носіїв (графіту, нанотрубок тощо), модифікуванням їхньої поверхні, іммобілізацією лікарських препаратів, капсулюванням і т.ін., а також із теоретичним оцінюванням умов транспорту і розрахунку параметрів носіїв з метою їх оптимізації. Так, при модифікуванні поверхні носіїв біосумісними полімерами, в основі яких лежить карбон, необхідно оптимізувати функції полімерної складової. Полімерні молекули можуть відігравати роль утримувача терапевтичного або діагностичного препарату і визначати важливі характеристики ліків: розчинність, біодоступність, пролонгованість дії завдяки повільній десорбції

лікарських препаратів з полімерної матриці, термін зберігання та ін. Способи закріплення фармакологічно активних речовин на поверхні полімеру також можуть бути різними, що визначається призначенням ліків і клінічною патологією, в умовах якої їх застосовують [39].

Зараз великий інтерес викликають такі напрями використання магнітних наночастинок, інкапсульованих у карбон, як контраст у магнітно-резонансній томографії (МРТ) [39] та адресне ініціювання контрольованого теплового ефекту (гіпертермії) з метою впливу на уражену ділянку організму, наприклад злоякісну пухлину [40]. Ідея полягає у введенні в потрібну ділянку магнітних наночастинок з певною коерцитивною силою і подальшим впливом змінного магнітного поля певної частоти, що спричинює їх розігрів, який або знищує шкідливі клітини, або, за меншого ступеня нагрівання, посилює ефективність хіміо- чи радіотерапії і зменшує шкоду для організму від традиційних методів лікування. Саме інкапсуляція наночастинок у нанокорбон відкриває широкі можливості в цьому аспекті [41].

Іншим напрямом застосування магнітних наночастинок є адресна доставка ліків і генів [42]. Завдання з реалізації цільової доставки і депонування лікарських препаратів у клітинах та органах-мішенях за допомогою медико-біологічних магніточутливих нанокompозитів (нанороботів) полягає у створенні у відповідному місці організму необхідної для терапевтичного ефекту концентрації лікарського препарату та пролонгації його дії. Способом розв'язання цієї проблеми може бути магнітокерована адресна доставка, і тому останніми роками вивченню можливості використання магнітних носіїв як засобів транспорту лікарських препаратів приділяється значна увага. Передусім це пов'язано з очікуваним істотним розширенням сфер застосування хіміотерапії, зокрема завдяки зведенню до мінімуму небажаних токсикоалергічних ефектів. Оскільки магнітокерована терапія здійснюється в локалізованій ділянці організму, загальна доза препарату при цьому може бути мінімальною, а зовнішнє статичне магнітне поле, впливаючи

на рух частинок, може запобігати вимиванню носіїв з органу-мішені. Однак цей метод поки що не набув широкого застосування через труднощі, що виникають при його практичній реалізації [43]. Експерименти на мишах з використанням наночастинок оксиду заліза діаметром ~20 нм, вкритих полімерною карбоновою оболонкою, показали їх хорошу біосумісність, а результати модельних експериментів, близьких до умов людського організму, свідчать, що такі носії здатні до 3 днів підтримувати подачу лікарських засобів у ділянки ушкодженого спинного мозку [44].

Одним із цікавих напрямів застосування магнітокерованих наноконструктивів є розроблення адсорбентів для очистки крові від вірусів, онкоклітин, при імуноаналізі, сепарації клітин. Магнітні наноконструктиви в парі із селективними абсорбентами (силікагелями, оксидами алюмінію, цеолітами) здатні забезпечити сепарацію біологічних об'єктів (вірусів, бактерій тощо) або речовин, що забруднюють навколишнє середовище [28]. Застосовуючи відповідну попередню підготовку поверхні магнітних носіїв з метою збільшення їх сорбційної місткості (наприклад, модифікуванням SiO_2), можна збирати продукти клітинного розкладу і виводити їх з організму за допомогою магнітного поля. Порівняно з традиційними адсорбентами ці матеріали мають такі переваги, як швидке осадження в магнітному полі частинок наноконструктивів з іммобілізованим на поверхні адсорбатом, а також можливість спрямованого транспорту лікарського препарату в задане місце живого організму [3].

Карбонова інкапсуляція надає наночастинкам металів стабільності, стійкості та робить їх значно безпечнішими у застосуванні. Металеві наночастинки зберігають свої унікальні властивості протягом дуже тривалого часу, навіть у надзвичайно жорстких умовах, за високих температур. У поєднанні малих розмірів і можливості контролю за допомогою магнітного поля відкривається перспектива застосування цих наноконструктивів у магнітних пристроях для збереження даних, ксерографії, в електроніці, магнітно-резонансній томографії, каталізі. Не

останню роль, як уже зазначалося, ці сполуки відіграють у наномедицині для транспорту протипухлинних лікарських засобів, при проведенні найскладніших хірургічних операцій з використанням мікроскопічної техніки [9]. Однак реалізація медичного потенціалу нанокарбонових структур стикається з цілою низкою ще не вирішених питань, які пов'язані насамперед з проблемами біосумісності та евалюації їх токсичності перед введенням у біологічні субстрати [34].

Завдання нанотоксикології

У ХХІ ст. контакт людини з наночастинками стає дедалі помітнішим [45], а нестача знань щодо безпеки і токсичності наноматеріалів може коштувати людству надзвичайно дорого. Показано, що наночастинки не розпізнаються захисними системами організму, що призводить до їх накопичення в рослинах і організмах тварин, а отже, збільшується потенційна можливість їх надходження в організм людини, при цьому негативний вплив може мати і відстрочений характер [46]. Перш ніж впроваджувати наночастинки в практику, необхідно прораховувати всі можливі ризики. Ці завдання має вирішувати новий напрям у токсикології – нанотоксикологія.

Важливим, але й досі відкритим питанням є оцінка ступеня мутагенності нанотрубок. Так, у ряді публікацій зазначається, що «... без сумнівів, наночастинки взаємодіють з ДНК і таким чином втручаються в генетичні процеси організму» [47]. При біотестуванні вуглецевого наноматеріалу «Таун» (багатошарові нанотрубки) з використанням бактерій і гідробіонтів з'ясувалося, що за прийнятою в екотоксикології шкалою матеріал можна віднести до 3–4 класу небезпеки [48]. Проте інше джерело стверджує, що матеріал належить до помірно небезпечних речовин, але все ж підкреслюється, що прямий контакт з нанотрубками може призвести до пошкодження клітинних мембран і викликати загибель бактерій *E. coli* [49].

У токсикологічному плані найбільш імовірними і найчастішими шляхами потрапляння

наночастинок в організм людини є інгаляційний і через шлунково-кишковий тракт [50]. Наприклад, автори дослідження [51] наводять цікаві висновки щодо впливу наночастинок на організм при інгаляційному способі надходження. Так, після інгаляції вуглецеві наночастинки в крові піддослідних тварин визначалися вже через 1 хв, спричиняючи агрегацію тромбоцитів, стимулюючи судинний тромбоз у коронарних артеріях. Крім того, одностінні вуглецеві нанотрубки здатні викликати збільшення атеросклеротичних бляшок у великих судинах. Результати досліджень указують також на високий рівень затримки наночастинок у легенях і можливість їх проникнення через аерогематичний бар'єр [52], хоча інші автори описують, що в крові добровольців, які вдихали наноаерозоль протягом 6 год, вуглецеві нанотрубки не виявлено [53]. Деякі автори висловлюють гіпотезу про етіологію хвороби Крона і неспецифічного виразкового коліту, зокрема пов'язуючи її з потраплянням карбонових наночастинок у кишечник людини [50].

Отже, на сьогодні є багато наукових праць, які підтверджують, що нанокарбонові сполуки можна використовувати як системи доставки ліків, антигенів, генів у клітини без найменших слідів цитотоксичності [27, 54]. Однак питання про їх потенційну токсичність залишається недостатньо вивченим. Результати досліджень *in vitro* та *in vivo*, які ми маємо сьогодні, не є переконливими через суперечливість даних [55]. Основні труднощі пов'язані з різноманітністю поверхневих і фізіологічних властивостей вуглецевих нанооб'єктів, їх розмірів, великою кількістю приєднаних лігандів, біоаккумуляцією наночастинок після доставки в клітини, а також з можливими реакціями гіперчутливості. Ризики для здоров'я можуть бути зумовлені також наявністю металевих компонентів або каталізаторів, які використовували при синтезі нанокарбонових сполук [34]. Насправді,

вільне залізо чи нікель, так само як і перехідні комплекси з металами, є каталізаторами вільнорадикальних реакцій, що є небезпечним для живих систем [20, 54].

Однак, спираючись на велику кількість даних, можна стверджувати, що новітні типи структурних нанорозмірних матеріалів завдяки своїм унікальним властивостям відкривають нові горизонти для застосування їх у різних галузях промисловості, в медицині та інших сферах людської діяльності [27].

Висновки

Сьогодні в усіх країнах світу проводяться інтенсивні дослідження зі створення нових магнітних супрамолекулярних композитів і карбонових наноструктурних матеріалів з ієрархічною архітектурою, різноманітним дизайном поверхні. Комплекс поліфункціональних властивостей таких матеріалів зумовлює перспективність їх практичного застосування в мікроелектроніці, сенсорних системах, каталізі, біології, медицині та фармакології. Вітчизняні й зарубіжні вчені активно вивчають фізико-хімічні, біологічні, біохімічні, фармакологічні, токсикологічні механізми дії нанорозмірних структур, що сприяє синтезу нових нанопрепаратів для профілактики, діагностики і лікування різних захворювань, а також розробленню сучасних економічно вигідних та екологічно безпечних технологій одержання наноструктур.

Особливої уваги потребують дослідження з усебічного вивчення токсичності наноматеріалів. У різних галузях науки перед ученими стоїть важливе наукове і соціальне завдання — ґрунтовне вивчення можливого токсичного впливу наноструктур на живі клітини і довкілля, а також розроблення ефективних методів зменшення їх негативної дії та заходів щодо безпеки використання наноматеріалів.

REFERENCES

1. Chekman I.S., Ulberg Z.R., Malanchuk V.O. *Nanoscience, Nanobiology, Nanopharmacy*. Kyiv, Poligraf+, 2012 (in Ukrainian).
[Чекман І.С., Ульберг З.Р., Маланчук В.О. *Нанонаука, нанобіологія, нанофармація*. К.: Поліграф плюс, 2012].
2. Nebogatikova N.A., Antonova I.V., Prinz V.Ya., Volodin V.A., Zatsepin D.A., Kurmaev E.Z., Zhidkov I.S., Cholakh S.O. *Nanotechnologies in Russia*. 2014. **9**(1–2): 51–59.
[Небогатикова Н.А., Антонова І.В., Принц В.Я. и др. Функционализация пленок графена и мультиграфена в водном растворе плавикової кислоти. *Российские нанотехнологии*. 2014. Т. 9, № 1–2. С. 42–48].
3. Shpak A.P., Chekhun V.F. (eds.). *Nanomaterials and Nanocomposites in Medicine, Biology, Ecology*. Kyiv: Naukova dumka, 2011 (in Russian).
[Наноматериалы и нанокompозиты в медицине, биологии, экологии (под ред. А.П. Шпака, В.Ф. Чехуна). К.: Наук. думка, 2011].
4. Chekman I.S., Malanchuk V.O., Rybachuk A.V. *Basic Nanomedicine*. Kyiv: Logos, 2011 (in Ukrainian).
[Чекман І.С., Маланчук В.О., Рибачук А.В. *Основи наномедицини*. К.: Логос, 2011].
5. Chesnokov V.V., Буянов R.A. *Membrany*. 2005. **4**: 75–79 (in Russian).
[Чесноков В.В., Буянов Р.А. Особенности механизма образования углеродных нанонитей с различной кристаллографической структурой из углеводов на катализаторах, содержащих металлы подгруппы железа. *Мембраны*. 2005. № 4. С. 75–79].
6. Lee J.H., Loya P.E., Lou J., Thomas E.L. Dynamic mechanical behavior of multilayer graphene via supersonic projectile penetration. *Science*. 2014. **346**(6213): 1092–96.
7. Novoselov K.S., Falco V.I., Colombo L., Gellert P.R., Schwab M.G., Kim K. A roadmap for graphene. *Nature*. 2012. **490**(192): 192–200.
8. Nair R.R., Ren W., Jalil R., Riaz I., Kravets V.G., Britnell L., Blake P., Schedin F., Mayorov A.S., Yuan S., Katsnelson M.I., Cheng H.M., Strupinski W., Bulusheva L.G., Okotrub A.V., Grigorieva I.V., Grigorenko A.N., Novoselov K.S., Geim A.K. Fluorographene: A two-dimensional counterpart of teflon. *Small*. 2010. **6**(24): 2877–84.
9. Bendjemil B., Lankar A., Messadi D., Vrel D. Pharmacological molecule based on nanocarbon container encapsulated ferromagnet by combustion synthesis for cancer therapy. *Univ. J. Chem*. 2014. **2**(3): 30–39.
10. Chen S., Zhu J.W., Wang X. One-step synthesis of graphene-cobalt hydroxide nanocomposites and their electrochemical properties. *J. Phys. Chem. C*. 2010. **114**: 11829–34.
11. Antonova I.V., Mutilin S.V., Seleznev V.A., Soots R.A., Volodin V.A., Prinz V.Y. Extremely high response of electrostatically exfoliated few layer graphene to ammonia adsorption. *Nanotechnology*. 2011. **22**(28): 285502.
12. Baby T.T., Aravind S.S.J., Arockiadoss T., Rakhi R.B., Ramaprabhu S. Metal decorated graphene nanosheets as immobilization matrix for amperometric glucose biosensor. *Sens. Actuators B*. 2010. **145**: 71–77.
13. Cheng S.-H., Zou K., Okino F., Gutierrez H.R., Gupta A., Shen N., Eklund P.C., Sofo J.O., Zhu J. Reversible fluorination of graphene: evidence of a two-dimensional wide bandgap semiconductor. *J. Phys. Rev. B*. 2010. **81**: 205435.
14. Tyagi M.G., Albert A.P., Tyagi V., Hema R. Graphene nanomaterials and applications in bio-medical sciences. *World J. Pharm. Pharm. Sci*. 2013. **3**(1): 339–45.
15. Li D., Muller M.B., Gilje S., Kaner R.B., Wallace G.G. Processable aqueous dispersions of graphene nanosheets. *Nat. Nanotechnol*. 2008. **3**: 101–105.
16. Chng E.L.K., Pumer M. Toxicity of graphene related materials and transition metal dichalcogenides. *RSC Advances*. 2015. **5**(4): 3074–80.
17. Saxena M., Sarkar S. Involuntary graphene intake with food and medicine. *The Royal Society of Chemistry*. 2014. **4**: 30162–67.
18. Saxena M., Maitya S., Sarkar S. Carbon nanoparticles in 'biochar' boost wheat (*Triticum aestivum*) plant growth. *RSC Advances*. 2014. **4**(75): 39948–54.
19. Chekman I.S. *Nanopharmacology*. Kyiv: Zadruga, 2011 (in Ukrainian).
[Чекман І.С. *Нанофармакологія*. К.: Задруга, 2011].
20. Donaldson K., Aitken R., Tran L. Carbon nanotubes: a review of their properties in relation to pulmonary toxicology and workplace safety. *Toxicol. Sci*. 2006. **92**(1): 5–22.
21. Guldi D.M., Prato M. Excited-state properties of C₆₀ fullerene derivatives. *Acc. Chem. Res*. 2000. **33**(10): 695–703.
22. Zhai H.J., Zhao Y.F., Li W.L., Chen Q., Bai H., Hu H.-S., Piazza Z.A., Tian W.-J., Lu H.-G., Wu Y.-B., Mu Y.-W., Wei G.-F., Liu Z.-P., Li J., Li S.-D., Wang L.-S. Observation of an all-boron fullerene. *Nature Chemistry*. 2014. **6**: 727–31.
23. Satoh M., Takayanagi I. Pharmacological studies on fullerene [C₆₀], a novel carbon allotrope and its derivatives. *J. Pharmacol. Sci*. 2006. **100**(5): 513–18.

24. Nakamura F., Isebe H. Functionalized fullerenes in water. The first 10 years of their chemistry, biology, and nanoscience. *Acc. Chem. Res.* 2003. **3**(11): 807–15.
25. Gharbi N., Pressac M., Hadchouel M., Szwarc H., Wilson S.R., Moussa F. [60] Fullerene is a powerful antioxidant in vivo with no acute or subacute toxicity. *Nano Lett.* 2005. **5**(12): 2578–85.
26. Manzetti S., Behzadi H., Andersen O., van der Spoe D. Fullerenes toxicity and electronic properties. *Environ. Chem. Lett.* 2013. **11**: 105–18.
27. Simate G.S., Yah C.S. The use of carbon nanotubes in medical applications — is it a success story? *Occup. Med. Health.* 2014. **2**(1): 146–47.
28. Lacerda L., Bianco A., Prato M. Carbon nanotubes as nanomedicines: from toxicology to pharmacology. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2006. **58**(14): 1460–70.
29. Bendjemil B. Electronic and optical properties of the express purified SWCNTs produced by HiPCO process. *Int. J. Nanoelectr. Mater. Sci.* 2009. **2**: 173–82.
30. Banerjee S., Khan M.G., Wong S.S. Rational chemical strategies for carbon nanotube functionalization. *Chem. Eur. J.* 2003. **9**(9): 1898–908.
31. Kam N.W., Liu Z., Dai H. Functionalization of carbon nanotubes via cleavable disulfide bonds for efficient intracellular delivery of siRNA and potent gene silencing. *J. Am. Chem. Soc.* 2005. **127**: 12492–93.
32. Hillebrenner H., Buyukserin F., Stewart J.D., Martin C.R. Template synthesized nanotubes for biomedical delivery applications. *Nanomedicine.* 2006. **1**(1): 39–50.
33. Jain K.K. Nanomedicine: application of nanobiotechnology in medical practice. *Med. Princ. Pract.* 2008. **17**(2): 89–101.
34. Pastorin G., Kostarelos K., Prato M., Bianco A. Functionalized carbon nanotubes: towards the delivery of therapeutic molecules. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2005. **1**: 1–10.
35. Charlier J.C., Blasé X., Roche S. Electronic and transport properties of nanotubes. *Rev. Modern Phys.* 2007. **79**(2): 677–732.
36. Qiang Y., Antony J., Sharma A., Nutting J., Sikes D., Meyer D. Iron/iron oxide core-shell nanoclusters for biomedical applications. *J. Nanoparticle Res.* 2006. **8**: 489–96.
37. Dąbrowska A., Huczko A., Soszyński M., Bendjemil B., Micciulla F., Sacco I., Coderoni L., Bellucci S. Ultra-fast efficient synthesis of one-dimensional nanostructures. *Phys. Status Solidi B.* 2011. **248**(11): 2704–07.
38. Wen W., Wu J. Nanomaterials via solution combustion synthesis: a step nearer to controllability. *RSC Advances.* 2014. **4**(101): 58090–100.
39. Chekhun V., Gorobets S., Gorobets O., Demyanenko I. Magnetic nanostructures in neoplasm cells. *Herald of the National Academy of Sciences of Ukraine.* 2011. **11**: 13–20 (in Ukrainian).
[Чехун В., Горобець С., Горобець О., Дем'яненко І. Магнітні наноструктури в пухлинних клітинах. *Вісн. НАН України.* 2011. № 11. С. 13–20].
40. Chen S., Li Y., Guo C., Wang J., Ma J., Liang X., Yang L.R., Liu H.Z. Temperature-Responsive Magnetite / PEO–PPO–PEO block copolymer nanoparticles for controlled drug targeting delivery. *Langmuir.* 2007. **23**: 12669–76.
41. Shin T.H., Choi Y., Kim S., Cheon J. Recent advances in magnetic nanoparticles-based multi-modal imaging. *Chem. Soc. Rev.* 2015. **10**: 315–56.
42. Madani S.Y., Naderi N., Dissanayake O., Tan A., Seifalian A.M. A new era of cancer treatment: carbon nanotubes as drug delivery tools. *Int. J. Nanomedicine.* 2011. **6**: 2963–79.
43. Al Faraj A., Shaik A.P., Shaik A.S. Magnetic single-walled carbon nanotubes as efficient drug delivery nanocarriers in breast cancer murine model: noninvasive monitoring using diffusion-weighted magnetic resonance imaging as sensitive imaging biomarker. *Int. J. Nanomedicine.* 2015. **10**: 157–68.
44. Drake P., Cho H.J., Shih P.S. Gd-doped iron-oxide nanoparticles for tumor therapy via magnetic field hyperthermia. *J. Mater. Chem.* 2007. **17**: 4914–18.
45. Abaeva L.F., Shumskiy V.I., Petritskaya E.N. *Almanakh klinicheskoy meditsiny (Medical Almanac).* 2010. **22**: 10 (in Russian).
[Абаева Л.Ф., Шумский В.И., Петрицкая Е.Н. и др. Наночастицы и нанотехнологии в медицине сегодня и завтра. *Альманах клинической медицины.* 2010. № 22. С. 10–16].
46. Latyshevskaya N.I., Strekalova A.S. *Vestnik Volgogradskogo Universiteta.* Ser. 3. 2011. **3**(1): 224 (in Russian).
[Латышевская Н.И., Стрекалова А.С. Экологические проблемы развития нанотехнологий. *Вестн. Волгоград. гос. ун-та.* Серия 3. 2011. Т. 3, № 1. С. 224–30].
47. Karkishchenko N.N. *Biomeditsina (Biomedicine).* 2009. **1**(1): 5 (in Russian).
[Каркищенко Н.Н. Нанобезопасность: новые подходы к оценке рисков и токсичности наноматериалов. *Биомедицина.* 2009. Т. 1, № 1. С. 5–27].

48. Rybalkin S.P., Mikhina L.V., Onatskiy N.M. *Prikladnaya toksikologiya*. 2013. 4(1): 32 (in Russian). [Рыбалкин С.П., Михина Л.В., Онацкий Н.М. и др. Изучение токсичности наноструктурированного углерода в форме одностенных углеродных нанотрубок и укороченных одностенных углеродных нанотрубок при ингаляционном пути поступления крысам. *Прикладная токсикология*. 2013. Т. 4, № 1. С. 32–39].
49. Gusev A.A., Rodayev V.V., Vasyukova I.A. *Vestnik Tambovskogo Universiteta*. 2013. 18(1): 299 (in Russian). [Гусев А.А., Родаев В.В., Васюкова И.А. и др. Исследование содержания аэрозольных наночастиц в воздухе рабочей зоны нанотехнологического производства и оценка воздействия наноматериала на бактерии на примере углеродного наноматериала «ТАУНИТ». *Вестн. Тамбовского ун-та*. 2013. Т. 18, № 1. С. 299–303].
50. Ziganshin A.U., Ziganshina L.E. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008. 89(1): 1 (in Russian). [Зиганшин А.У., Зиганшина Л.Е. Наночастицы: фармакологические надежды и токсикологические проблемы. *Казанский мед. журн.* 2008. Т. 89, № 1. С. 1–7].
51. Fatkhutdinova L.M., Zalyalov R.R., Osloпов V.N. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009. 90(4): 578 (in Russian). [Фатхутдинова Л.М., Залялов Р.Р., Ослопов В.Н. Токсичность искусственных наночастиц. *Казанский мед. журн.* 2009. Т. 90, № 4. С. 578–84].
52. Velichkovskiy V.T. *Bull. VSNC SO RAMN*. 2009. 4: 72 (in Russian). [Величковский В.Т. Об экспресс-методе прогнозирования возможного патологического влияния наночастиц на организм. *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. 2009. № 4. С. 72–76].
53. Khaliullin T.O., Kisin Ye.R., Zalyalov R.R. *Toksikologicheskiy vestnik*. 2013. 4: 17 (in Russian). [Халиуллин Т.О., Кисин Е.Р., Залялов Р.Р. и др. Биологические эффекты многослойных углеродных нанотрубок при легочной экспозиции *in vivo*. *Токсикологич. вестн.* 2013. № 4. С. 17–21].
54. Galano A. Carbon nanotubes: promising agents against free radicals. *Nanoscale*. 2010. 2: 373–80.
55. Erdely A., Dahm M., Chen B.T. et al. Carbon nanotube dosimetry: from workplace exposure assessment to inhalation toxicology. *Particle and Fibre Toxicology*. 2013. 10: 53.

Стаття надійшла 09.04.2015.

И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, К.В. Раслин

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца
проспект Победы, 34, Киев, 03151, Украина

НАНОКАРБОН: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

В статье приведен перечень некоторых разновидностей аллотропных модификаций углерода, проанализированы их характеристики и свойства. Обобщены сведения о рациональном использовании нанокарбоновых структур в науке и технике. Особое внимание уделяется биомедицинскому применению нанокарбоновых соединений. Изложена история их открытия и перспективные пути дальнейшего развития, обоснована необходимость эвалюации их токсического воздействия на живые системы.

Ключевые слова: нанокарбон, графен, фуллерены, карбоновые нанотрубки, наноконпозиты карбона с металлами, токсичность нанокарбоновых соединений.

I.S. Chekman, N.A. Gorchakova, K.V. Raslin

Bogomolets National Medical University
34 Peremohy Ave., Kyiv, 03151, Ukraine

NANOCARBON: PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL PROPERTIES

This article lists some of the allotropes of carbon, presents their descriptions and analyzes their properties. The data about the rational use of nanocarbon in scientific and technical applications is summarized. Special attention is paid to the aspects of biomedical use of the nanocarbon compounds. The history of their discovery and the ways of further development are also presented. The article also touches upon the issue of the necessity of the evaluation of the nanocarbon compounds toxicity for living systems.

Keywords: nanocarbon, graphene, fullerenes, carbon nanotubes, nanocomposites of carbon with metals, toxicity of the nanocarbon compounds.