

С.В. Прилуцька
О.В. Ременяк
А.П. Бурака
Ю.І. Прилуцький

Київський національний
університет ім. Тараса Шевченка

Інститут експериментальної
патології, онкології
і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: вуглецеві
нанотрубки, активні форми
кисню, гіпертермія.

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ВУГЛЕЦЕВИХ НАНОТРУБОК У ПРОТИРАКОВІЙ ТЕРАПІЇ

Резюме. Узагальнено літературні дані досліджень щодо здатності вуглецевих нанотрубок генерувати активні форми кисню у суспензіях нормальних та злоякісно трансформованих клітин, а також викликати селективну деструкцію пухлинних клітин унаслідок гіпертермічного ефекту, що відкриває реальні можливості їх практичного використання в онкології.

Відкриття вуглецевих нанотрубок (ВНТ) [1], дослідження їх унікальних фізико-хімічних властивостей [2, 3] створили реальні перспективи для їх практичного застосування у нанобіотехнологіях [4]. Однак існують значні розбіжності у відомостях щодо токсичної дії ВНТ на клітинному, організмовому та організмовому рівнях [5, 6], що перешкоджає їх цілеспрямованому використанню. Така розбіжність пов'язана насамперед з тим, що механізми взаємодії ВНТ з біомолекулами досі залишаються нез'ясованими [7–9]. Зокрема, існує думка, що цитотоксична дія ВНТ може бути пов'язана з їх здатністю генерувати активні форми кисню (АФК).

АФК — це похідні молекулярного кисню, які утворюються при його відновленні менше ніж чотирима електронами. Найбільш поширеними АФК у живій клітині є супероксидний радикал-аніон ($O_2^{\cdot-}$) та його похідні: гідроксильний радикал ($\cdot OH$), перекис водню (H_2O_2) і синглетний кисень (1O_2). АФК утворюються у клітині та беруть участь у регуляції окисно-відновлювального гомеостазу і передачі клітинних сигналів [10]. Однак при впливі на організм чинників хімічної та фізичної природи концентрація АФК у клітинах зростає, що призводить до цитотоксичних ефектів, які зумовлені окисним пошкодженням білків, ліпідів та ДНК, що в свою чергу посилює окисний стрес у клітинах і призводить до їх загибелі шляхом апоптозу/некрозу [11]. Саме таким стресорним фактором для клітин можуть виступати ВНТ через їх здатність збільшувати продукцію АФК у клітинах, що може бути використано для цілеспрямованого хіміотерапевтичного впливу на злоякісні новоутворення.

Відомо, що ВНТ мають високу адсорбційну здатність [12]. Оптично стимульоване збудження електронів швидко перетворюється в енергію коливань ВНТ, спричиняє їх нагрівання вздовж усієї довжини, що в свою чергу викликає нагрівання клітин, у яких вони наявні, у результаті чого клітини гинуть. Багатостінні ВНТ (БВНТ) виділяють тепла більше, ніж одностінні ВНТ (ОВНТ) (як з металевими, так

і напівпровідниковими властивостями) завдяки їх більшому розміру і відповідно розігрівають більшу кількість клітин. Явище гіпертермії дедалі ширше використовують в онкології для цілеспрямованого знищення злоякісних новоутворень.

Продукція активних форм кисню ВНТ. З'ясовуючи здатність ВНТ генерувати АФК у водній суспензії, автори роботи [13] з використанням методу електронного парамагнітного резонансу (ЕПР) та спінових уловлювачів (5,5-диметил-1-піролін-N-оксиду) показали, що очищені БВНТ (діаметр — $9,7 \pm 2,1$ нм, довжина — $5,9 \pm 0,05$ мкм) як поодинокі, так і агреговані у водній суспензії майже не продукували супероксидні радикал-аніони та гідроксильні радикали. Наступним кроком було оцінити поведінку ВНТ за наявності гідроксильних та супероксидних радикал-аніонів. Для цього гідроксильні радикали генерували шляхом реакції Фентона при ультрафіолетовому (УФ) опроміненні перекису водню, а супероксидні радикали — ксантин/ксантин оксидною системою та при УФ-опроміненні розчину рибофлавіну. Кількість утворених гідроксильних та супероксидних радикал-аніонів збільшувалася лінійно і досягала максимальної концентрації 1,3 та 13,0 мМ відповідно. Однак при додаванні 5 мг/мл БВНТ у середовище, яке містило гідроксильні радикали, відзначали зниження їх концентрації з 1,3 до 0,28 мМ. За наявності 5 мг/мл БВНТ у середовищі, яке містило супероксидні радикали, мало місце зниження концентрації аніон-радикалів з 13 до 6 мМ. Таким чином, очищені БВНТ можуть бути ефективними перехоплювачами АФК ($\cdot OH$ та $O_2^{\cdot-}$) незалежно від джерел їх генерування. Питання щодо молекулярного механізму нейтралізації АФК БВНТ залишилося відкритим. У дослідженні [14] з використанням 2',7'-дихлорогідрофлуоресцеїн діацетату (ДХФДА) встановлено, що неочищені БВНТ (діаметр — 10 нм; домішки заліза — 3,75%) та ОВНТ (діаметр — 1 нм; домішки заліза — 1,13%) у водній суспензії взагалі не продукували АФК ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , NO) упродовж 24 год. Отже, ВНТ незалежно від їх типу (ОВНТ чи БВНТ), ста-

ну агрегації та домішок металів не продукують АФК у водній суспензії, а, навпаки, проявляють здатність їх нейтралізувати [13, 14].

Досліджували також такі фізико-хімічні властивості ВНТ, як гідрофільність та наявність дефектів у їх структурі (вільні зв'язки на кінцях ВНТ) і вплив цих властивостей на здатність ВНТ генерувати АФК та/або пригнічувати їх утворення [15]. Для цього були використанні різні типи БВНТ: БВНТ₁ — гідрофільні, з дефектами у структурі; БВНТ₂ — менш гідрофільні, з дефектами; БВНТ₃ — повністю гідрофобні, без дефектів; БВНТ₄ — гідрофобні, з дефектами у структурі. Діаметр усіх зразків ВНТ — 20–50 нм, довжина — $0,70 \pm 0,07$ мкм. Методом ЕПР з використанням спінового уловлювача 5,5-диметил-1-піролін-N-оксиду було показано, що всі зразки БВНТ (концентрація — 5 мг/мл) не генерували гідроксильні радикали у водній суспензії за наявності перекису водню. При внесенні БВНТ₁, БВНТ₂ та БВНТ₄ (5 мг/мл) у водне середовище з гідроксильними радикалами, які утворювалися шляхом реакції Фентона і фотолізу перекису водню, відзначали повне пригнічення генерації гідроксильних радикалів. Проте за наявності БВНТ₃ продукція радикалів залишалася на такому ж рівні. На думку авторів, зниження рівня АФК за наявності БВНТ₁, БВНТ₂ та БВНТ₄ пов'язане з дефектами у їх структурі. Наведені результати суперечать думці, що цитотоксична дія ВНТ пов'язана зі здатністю продукувати АФК.

Водночас існують інші дані, згідно з якими за умов *in vitro* ВНТ здатні генерувати АФК, що може призводити до окисного стресу і загибелі клітин. Таку цитотоксичну дію ВНТ автори пов'язують з наявністю у їх складі великої кількості домішок заліза (як каталізатора при синтезі ВНТ), яке в результаті окислення чи відновлення може переходити як з двовалентного до тривалентного, так і навпаки, що спричиняє продукцію великої кількості АФК і призводить до загибелі клітин. Процес генерації АФК має часо- та дозозалежний характер. Так, з використанням ДХФДА було виявлено, що через 24 год інкубації альвеолярних макрофагів (АМФ) щурів NR8383 ($2 \cdot 10^5$ клітин/пробу) за наявності неочищених ОВНТ (діаметр — 1–2 нм) та БВНТ (діаметр — 10–20 нм) у концентрації 5, 10 та 50 мкг/мл мало місце збільшення продукції АФК ($O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , NO) в 1,8; 3,6 і 4,0 раза та в 1,8; 2,2 і 2,4 раза відповідно відносно контролю, а за наявності очищених ОВНТ процес генерації АФК ($O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , NO) не спостерігали взагалі [16]. Автори роботи [17] за допомогою 4,5-діамінофлуоресцеїну встановили, що після 6 год інкубації АМФ мишей RAW 264.7 ($3 \cdot 10^5$ клітин/пробу) за наявності 0,1 мг/мл очищених ОВНТ (діаметр — 1–4 нм, вміст заліза — 0,23%) продукування АФК ($O_2^{\cdot -}$, NO) відсутнє. На думку авторів розглянутих досліджень [16, 17], продукція АФК ($O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , NO) зумовлена наявністю значної кількості іонів металів у складі ВНТ.

Після 24 год інкубації кератиноцитів миші HEL-30 ($1,5 \cdot 10^5$ клітин/мл) за наявності неочищених ОВНТ (діаметр — 1 нм, домішки заліза — 1,13%) та БВНТ (діаметр — 10 нм, домішки заліза — 3,75%) у концентрації 5, 10 та 25 мкг/мл відзначали збільшення продукції АФК відносно контролю (H_2O_2) в 1,4; 2,0 і 4,0 раза та в 2,8; 4,0 і 7,0 раза відповідно [14]. Було відзначено, що із збільшенням концентрації ОВНТ та БВНТ генерація АФК збільшувалася, тобто ефект був дозозалежним. Встановлено також (з використанням ДХФДА), що після 12 год інкубації кератиноцитів людини HaCaT (10^4 клітин/пробу) з неочищеними ОВНТ у концентрації 0,1; 0,5; 1,0; 5,0 та 10,0 мкг/мл мало місце дозозалежне збільшення продукції АФК ($O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , NO) відносно контролю в 1,2; 1,3; 2,7; 2,9 та 4,0 раза відповідно [18].

Було виявлено (з використанням ДХФДА) дозозалежне збільшення продукції АФК ($O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , NO) при інкубації епітеліальних клітин легень щурів ($0,1 \cdot 10^5$ клітин/пробу) за наявності неочищених ОВНТ. Після 3 год інкубації клітин за наявності 2,5; 5 та 10 мкг/мл ОВНТ відзначали збільшення продукції АФК відносно контролю в 2,5; 4,5 та 6,5 раза відповідно. Генерації АФК мала часозалежний характер. При інкубації епітеліальних клітин за наявності 5 мкг/мл ОВНТ упродовж 30, 60, 120, 240 та 300 хв відзначали збільшення продукції АФК у 2, 3, 5, 10 та 13 разів відповідно. ОВНТ у концентрації від 0,1 до 1,0 мкг/мл викликали незначне збільшення продукції АФК. Зроблено висновок, що токсична дія неочищених ОВНТ на епітеліальні клітини легень щурів пов'язана зі збільшенням продукції АФК, що призводить до окисного пошкодження клітин та їх загибелі [19]. Також досліджено (з використанням ДХФДА) здатність неочищених ОВНТ (~95% C, 2% Fe, < 0,001% Co, Ni, Mn; діаметр — 0,9–1,7 нм, довжина — < 1 мкм) у концентрації 2,78; 8,33; 25,0 та 100,0 мкг/мл генерувати АФК ($O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , NO) у суспензії епітеліальних клітин легень мишей FE1-MML ($0,5 \cdot 10^5$ клітин/пробу) упродовж 3 год інкубації. Показано, що ОВНТ у концентрації < 25 мкг/мл у водній та клітинній суспензіях викликали дозозалежне збільшення продукції АФК (ОВНТ у безклітинному середовищі продукували АФК ефективніше, ніж за наявності клітин). Однак при концентраціях 25 та 100 мкг/мл мало місце зниження генерування АФК, що пов'язують з агрегацією ОВНТ [20].

Подібні дослідження були проведені й на ракових клітинах. Показано (з використанням ДХФДА), що після 6 год інкубації пухлинних епітеліальних клітин легень людини A549 ($0,5 \cdot 10^4$ клітин/пробу) за наявності 50 та 200 мкг/мл неочищених БВНТ мало місце зростання продукції АФК ($O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , NO) в 1,5 та 2,2 раза порівняно з контролем, тоді як після 12 год інкубації клітин з неочищеними БВНТ у згаданих концентраціях генерація АФК ($O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , NO) підвищувалася у 3,5 та 4,4 раза. Зроблено висновок, що генерація АФК клітинами A549 за наявності неочищених БВНТ прямо пропорційно

залежить від часу інкубації та концентрації останніх; індуковане БВНТ підвищення концентрації АФК призводить до окисного пошкодження та загибелі клітин [21]. Після 90 хв інкубації нормальних і ракових мезотеліальних клітин людини за наявності 500 мкг/мл неочищених ОВНТ (діаметр — 0,8–2 нм; домішки: нікель — 20,6%; залізо — 0,07%; ітрії — 6,2%) за допомогою методу ЕПР відзначали значне збільшення продукції гідроксильних радикалів ($\cdot\text{OH}$) відносно контролю, причому продукція $\cdot\text{OH}$ у суспензії нормальних клітин була в 1,6 раза вищою, ніж у суспензії пухлинних клітин [22]. Після 90 хв інкубації нормальних та ракових мезотеліальних клітин людини з 150 мкг/мл неочищених ОВНТ також мало місце зростання генерування супероксидних аніон-радикалів ($\text{O}_2^{\cdot-}$) в обох типах клітин, при цьому у нормальних клітинах продукція $\text{O}_2^{\cdot-}$ була значно вищою, ніж у пухлинних, хоча за відсутності ОВНТ нормальні клітини не продукували АФК узагалі.

Дані деяких авторів вказують також, що і очищені ВНТ за наявності клітин здатні генерувати АФК. Так, у роботі [23] встановлено (з використанням ДХФДА), що через 24 год інкубації фібробластів ембріона миші BALB/3T3 ($5,0 \cdot 10^5$ клітин/пробу) за наявності 5, 10, 20 та 50 мкг/мл очищених ОВНТ (>99%; діаметр — 8 нм; довжина — <5 мкм) мало місце збільшення продукції АФК ($\text{O}_2^{\cdot-}$, $\cdot\text{OH}$) в 1,0; 2,2; 2,5 та 4,0 раза відповідно.

Гіпертермічний ефект ВНТ. Дослідження свідчать, що ВНТ, проникаючи всередину клітин [24], за дії ближнього інфрачервоного (ІЧ) світла (700–1100 нм) здатні локально розігріватися і «вибухати», поводячи себе як нанобомби, ударна хвиля яких знищує як клітини, так і кровоносні судини, які їх забезпечують поживними речовинами. Після такого «вибуху» макрофаги ефективно утилізують залишки як ВНТ, так і клітин [25].

У роботі [26] виявлено, що ОВНТ (довжина — 150 нм), модифіковані одонитковою ДНК з флуоресцентно (флуоресцеїн ізотіоціанат) міченим цитозином (Су3 — ДНК), за дії лазерного випромінювання в діапазоні ІЧ-світла ($\lambda = 808$ нм) здатні нагріватися до 70°C упродовж 2 хв. У своїх подальших дослідженнях автори використали ОВНТ (діаметр — 1,2 нм), модифіковані залишками фолієвої кислоти, оскільки відомо, що ракові клітини на відміну від нормальних клітин містять рецептори фолієвої кислоти, які полегшують ендцитоз фолатвмісних речовин. Зокрема, клітини HeLa ($\sim 4 \cdot 10^5$ клітин/пробу) інкубували при наявності модифікованих фолієвою кислотою ($\sim 2,5$ –5 мг/л) ОВНТ упродовж 12–18 год. Після цього клітинну суспензію відмивали від ОВНТ, які не проникли всередину клітин, і опромінювали лазерним променем. Відзначали загибель пухлинних клітин, які містили рецептор фолієвої кислоти. Пошкоджень нормальних клітин у цьому випадку не відзначали.

Безтимусним мишам з трансплантованим раком нирки вводили в уражений орган 100 мкг БВНТ та опромінювали лазером ($\lambda = 1064$ нм, густина енергії — 3 Вт/см^2) упродовж 30 с. Встановлено, що у 80% мишей пухлини поступово зменшувалися у розмірах, а потім повністю зникали. Жодних пошкоджень внутрішніх органів та їх тканин не було виявлено [27].

У роботі [28] досліджено вплив оксаліплатину та мітоміцину С (300 мкМ) у комплексі з БВНТ (довжина — 2 мкм; 100 мкг/мл) на життєздатність клітин колоректального раку НСТ 116 та РКО (1 – $2 \cdot 10^4$ клітин/пробу). Суспензії піддавали дії лазерного випромінювання ($\lambda = 1064$ нм, потужність — 3 Вт та діаметр пучка — 1 см) протягом 8–11 с. За наявності оксаліплатину життєздатність клітин НСТ 116 та РКО знижувалася у 5 разів порівняно з контролем (клітини за наявності БВНТ та відсутності лікарських препаратів), а за наявності мітоміцину С — у 2 рази. Автори дійшли висновку, що поєднання хіміотерапевтичних препаратів з термічною дією ВНТ є ефективнішим, ніж їх окреме застосування. Наявність БВНТ у суспензії ракових клітин пришвидшує їх нагрівання та збільшує проникність клітинної мембрани для лікарських речовин.

Однак відомо, що ІЧ-випромінювання здатне проникати у тканини не глибше ніж на 4 см (менше ніж на 2 см при довжині хвилі 1064 нм) [29]. Тому застосування ІЧ-світла у протираковій терапії з метою нагрівання ВНТ/пухлин є обмеженим і може використовуватися лише для знищення поверхнево розміщених пухлин. Водночас електромагнітне випромінювання радіочастотного діапазону дозволяє розігрівати ВНТ/пухлини до потрібної температури на будь-якій глибині. ОВНТ, модифіковані препаратом Kentera (Zyvex Corp, Richardson, Tex), були використані для термічного ушкодження ракових клітин печінки (HepG2, Hep3B) та підшлункової залози (аденокарцинома Panc-1) у системі *in vitro* радіохвилями. Клітини інкубували за наявності ОВНТ у концентрації 5, 50, 125, 250 та 500 мг/л протягом 24 год при 37°C , після чого суспензію опромінювали радіохвилями (частота — 13,56 МГц, довжина хвилі — ~ 22 см, потужність — 600 Вт) протягом 2 хв. Загибель усіх типів ракових клітин відзначали за наявності у них суспензії максимальної концентрації ОВНТ [30]. Подібні дослідження також проведені в системі *in vivo*. Білим кроликам (3–3,5 кг) з раком печінки (VX2) внутрішньовенно вводили ОВНТ, після чого їх опромінювали радіохвилями (частота — 13,56 МГц, довжина хвилі — ~ 22 см, потужність — 600 Вт) протягом 2 хв. Через 48 год відзначали повний некроз злоякісних утворень. У тварин, яким вводили ОВНТ, але не піддавали їх дії радіохвиль, життєздатність клітин раку печінки не змінювалася.

Нарешті відзначимо, що було запропоновано використати ВНТ як транспортери лікарських засобів у протираковій терапії. Так, у роботі [31] показано,

що ВНТ можуть транспортувати протеїни, зокрема цитохром С, який володіє сильними окисними властивостями, і спричиняти загибель ракових клітин. Встановлено також, що ОВНТ транспортують ДНК олігонуклеотиди до ядра ракових клітин і таким чином викликають їх селективну деструкцію, не пошкодивши при цьому нормальних клітин [26].

Як бачимо, ВНТ є перспективними матеріалами щодо їх застосування у протираковій терапії, але це вимагає проведення подальших комплексних біофізичних та біохімічних експериментальних досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Як очищені, так і неочищені (з домішками металу-каталізатора) ВНТ за відсутності клітин майже не продукують АФК, а, навпаки, пригнічують їх утворення.

2. За присутності клітин (незалежно від типу останніх) неочищені ВНТ сприяють збільшенню генерації АФК, що в кінцевому результаті призводить до загибелі клітин.

3. За дії короткотривалого опромінення у ближньому ІЧ- та радіочастотному діапазонах ВНТ здатні викликати деструкцію клітин унаслідок гіпертермічного ефекту.

4. Такі властивості ВНТ можуть бути використані у розробці методів контрольованого продукування АФК та фототермії, направлених на індукцію окисного стресу та вибірккову загибель пухлинних клітин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Iijima S. Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature* 1991; **354**: 56–8.
2. Dresselhaus MS, Dresselhaus G, Eklund PC. *Science of Fullerenes and Carbon Nanotubes: Their Properties and Applications*. New York: Academic Press, 1996. 985 p.
3. Harri PJF. *Carbon Nanotubes and Related Structures*. Cambridge: University Press, 1999. 294 p.
4. Cataldo F, Da Ros T. Medicinal Chemistry and Pharmacological Potential of Fullerenes and Carbon Nanotubes. *Carbon Materials: Chem Phys* 2008; **1**: 283–316.
5. Прилуцька СВ, Ременяк ОВ, Гончаренко ЮВ та ін. Вуглецеві нанотрубки як новий клас матеріалів для біонанотехнології. *Біотехнологія* 2009; **2**: 13–24.
6. Prylutska SV, Grynyuk II, Matyshevska OP, et al. Estimation of multi-walled carbon nanotubes toxicity *in vitro*. *Phys Engin* 2008; **40**: 2565–9.
7. Matyshevska OP, Karlash AYU, Shtogun YaV, et al. Self-organizing DNA/carbon nanotube molecular film. *Mater Sci Engin* 2001; **15**: 249–52.
8. Buzaneva E, Karlash A, Yakovkin K, et al. DNA nanotechnology of carbon nanotube cells: physico-chemical models of self-organization and properties. *Mater Sci Engin* 2002; **19**: 41–5.
9. Gao H, Kong Y. Simulation of DNA-nanotube interactions. *Ann Rev Mater Res* 2004; **34**: 123–50.
10. Бурлака АП, Сидорик ЄП. Реактивні форми кисню та окис азоту при пухлинному процесі. Київ: Наукова думка, 2006. 146 с.
11. Зоров ДБ, Банникова СЮ, Белоусов ВВ. Друзья или враги. Активные формы кислорода и азота. *Биохимия* 2005; **70**: 265–72.

12. Prylutsky YuI, Durov SS, Ogloblya OV, et al. Molecular dynamics simulation of mechanical, vibrational and electronic properties of carbon nanotubes. *Comput Mater Sci* 2000; **17**: 352–5.

13. Fenoglio I, Tomatis M, Lison D, et al. Reactivity of carbon nanotubes: Free radical generation or scavenging activity? *Free Radical Biol Med* 2006; **40**: 1227–33.

14. Grabinski C, Hussain S, Lafdi K, et al. Effect of particle Dimension on Biocompatibility of Carbon Nanomaterials. *Carbon* 2007; **45**: 2828–35.

15. Fenoglio I, Greco G, Tomatis M, et al. Structural defects play a major role in the acute lung toxicity of multiwall carbon nanotubes: physicochemical aspects. *Chem Res Toxicol* 2008; **21**: 1690–7.

16. Pulskamp K, Diabat S, Krug HF. Carbon nanotubes show no sign of acute toxicity but induce intracellular reactive oxygen species in dependence on contaminants. *Toxicol Lett* 2007; **168**: 58–74.

17. Shvedova AA, Kisin ER, Mercer R. Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice. *Physiol: Lung Cell Mol Physiol* 2005; **289**: 698–708.

18. Manna SK, Sarkar S, Barr J. Single-Walled Carbon Nanotube Induces Oxidative Stress and Activates Nuclear Transcription Factor-B in Human Keratinocytes. *Nano Lett* 2005; **5**: 1676–84.

19. Sharma CS, Sarkar S, Peiyakaruppan A, et al. Single-walled carbon nanotubes induces oxidative stress in rat lung epithelial cells. *J Nanosci Nanotechnol* 2007; **7**: 2466–72.

20. Jacobsen NR, Pojana G, White P. Genotoxicity, Cytotoxicity, and Reactive Oxygen Species Induced by Single-Walled Carbon Nanotubes and C60 Fullerenes in the FE1-Muta™ Mouse Lung Epithelial Cells. *Environ Mol Mutagen* 2008; **49**: 476–87.

21. Zhong L, Ye S, Wu Y, Zhang Q. Heme oxygenase induction confers cellular adaptive response against multi-walled carbon nanotubes-induced cytotoxicity in A549 cell. *Bio Med Engin Inform* 2008; **2**: 624–8.

22. Pacurari M, Yin XJ, Zhao J. Raw Single-Wall Carbon Nanotubes Induce Oxidative Stress and Activate MAPKs, AP-1, NF-κB, and Akt in Normal and Malignant Human Mesothelial Cells. *Environ Health Perspect* 2008; **116**: 1211–7.

23. Yang H, Liu C, Yang D, et al. Comparative study of cytotoxicity, oxidative stress and genotoxicity induced by four typical nanomaterials: the role of particle size, shape and composition. *J Appl Toxicol* 2009; **29**: 69–78.

24. Ременяк ОВ, Прилуцька СВ, Бичко АВ та ін. Мембранотропна дія вуглецевих нанотрубок. Доп НАН України 2009; **2**: 163–7.

25. Sinha N, Yeow JT. Carbon Nanotubes for Biomedical Applications. *IEEE Trans Nanobiosci* 2005; **4**: 180–95.

26. Kam NWS, Dai H, O'Connell M, et al. Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near-infrared agents for selective cancer cell destruction. *Proc Natl Acad Sci* 2005; **102**: 11600–5.

27. Burke A, Ding X, Singh R. Long-term survival following a single treatment of kidney tumors with multiwalled carbon nanotubes and near-infrared radiation. *PNAS Early Edit* 2009; **106**: 1–6.

28. Levi-Polyachenko NH, Merkel EJ, Jones BT, et al. Rapid photothermal intracellular drug delivery using multiwalled carbon nanotubes. *Mol Pharmaceut* 2009; **6**: 1092–9.

29. Levi-Polyachenko NH, Carroll DL, Stewart JH. Applications of Carbon-Based Nanomaterials for Drug Delivery in Oncology. *Med Chem Pharmacol Potential Fulleren Carbon Nanotub* 2008; **1**: 223–66.

30. Gannon CJ, Cherukuri P, Jakobson BI. Carbon nanotube — enhanced thermal destruction of cancer cells in a noninvasive radiofrequency field. *Cancer* 2007; **110**: 2654–65.

31. Kam NWS, Dai H. Carbon Nanotubes as Intracellular Protein Transporters: Generality and Biological Functionality. J Am Chem Soc 2005; **127**: 6021–6.

PERSPECTIVE OF CARBON NANOTUBES APPLICATION IN CANCER THERAPY

S.V. Prylutska, O.V. Remeniak, A.P. Burlaka, Yu.I. Prylutskyu

Summary. *Generalized literary research data regarding the ability of carbon nanotubes generate reactive oxygen species in the suspensions of normal and malignant transformed cells and cause selective destruction of*

tumor cells by hyperthermia effect that opens real opportunities for their practical use in oncology.

Key Words: carbon nanotubes, reactive oxygen species, hyperthermia

Адреса для листування:

Прилуцька С.В.

01601, Київ, вул. Володимирська, 60

Київський національний університет

ім. Тараса Шевченка, хімічний факультет

E-mail: PSVit@bigmir.net