

В.Н. Алдобаев¹, Л.А. Еременко¹, А.А. Мазанова¹, Д.Х. Бикетова¹, Н.Р. Дядищев¹, С.П. Рыбалкин¹, Л.Д. Квачева², Г.А. Бадун³, С.П. Червонобродов⁴, В.Е. Мурадян⁵, А.А. Масликов⁶

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ И ОСНОВНЫХ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ОКИСЛЕННЫХ ОДНОСТЕННЫХ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК

¹*ФГУН Научно-исследовательский институт токсикологии и гигиенической регламентации биопрепаратов ФМБА России, Серпухов, Московская обл.*

²*Институт элементоорганических соединений РАН, Москва*

³*Химический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва*

⁴*ООО «Карбонлайт»*

⁵*Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка Московской области*

⁶*Международный Университет природы, общества и человека «Дубна», филиал «Протвино», Московская область*

V.N. Aldobaev¹, L.A. Eremenko¹, A.A. Mazanova¹, D.H. Biketova¹, N.R. Dyadishchev¹, S.P. Rybalkin¹, L.D. Kvacheva², G.A. Badun³, S.P. Chervonobrodov⁴, V.E. Muradyan⁵, A.A. Maslikov⁶

STUDY OF DISTRIBUTION AND PHARMACOKINETICS OF OXIDIZED SINGLE-WALLED CARBON NANOTUBES

¹*SFES “Research Centre for Toxicology and Hygienic Regulation of Biopreparations” at FMBA of Russia, Serpukhov, Moscow region*

²*Institute of Organoelement Compounds RAS, Moscow*

³*Department of Chemistry, Moscow State University, Moscow*

⁴*“Carbonlight” Ltd.*

⁵*Institute of Problems of Chemical Physics RAS, Chernogolovka, Moscow region*

⁶*International Institute of Nature, Society, and Man “Dubna”, Protvino branch, Moscow region*

Ключевые слова: *одностенные углеродные нанотрубки (ОУНТ), ^3H – метка, распределение, фармакокинетические параметры, проксанол-268 .*

Keywords: *single-walled carbon nanotubes (SWCNT), ^3H - labeling, distribution, pharmacokinetic parameters, proxanol-268.*

Цель работы: *Изучить распределение и получить основные фармакокинетические параметры на модели аутбредных крыс одного из очищенных продуктов электродугового производства одностенных углеродных нанотрубок (ОУНТ-СООН).*

Материалы и методы: *ОУНТ отечественного электродугового производства для исследований были на контрактной основе предоставлены ООО "Карбон-лайт".*

Для количественного определения одностенных углеродных нанотрубок в биологических образцах впервые были отработаны условия включения ^3H - метки в ОУНТ-СООН.

Определение ^3H -ОУНТ-СООН в образцах тканей и мочи экспериментальных животных проводились щелочных минерализатах на жидкостном сцинтилляционном β,γ -счетчике.

Результаты: *Были получены параметры распределения и почечной экскреции, а также основные фармакокинетические параметры ОУНТ-СООН на модели аутбредных крыс при трех способах введения внутривенном, внутрижелудочном и эндотрахеальном.*

Выводы: *Исходя из картины распределения нанотрубок по организму при поступлении ОУНТ-СООН в системный кровоток теплокровных животных в виде стабилизированных суспензий, можно предположить, что основными потенциальными органами-мишенями являются печень, селезенка и легкие.*

При естественных способах поступления ОУНТ-СООН (L-1,5-3,0 мкм) через желудочно-кишечный тракт и дыхательные пути биологические барьеры этих систем оказываются практически непроницаемыми для ОУНТ-СООН, что свидетельствует в пользу потенциально малой токсичности этого вида нанотрубок для теплокровных животных.

Aim: *To study distribution and evaluate on outbred rat model the main pharmacokinetic parameters of a purified product of SWCNT-COOH arc discharge production*

Materials and methods: SWCNT for the studies produced by electric arc method were supplied by contract with Carbonlight Ltd. (Russia). For quantitative evaluation of SWCNT-COOH in biological samplers the conditions for ^3H - labeling of SWCNT-COOH were first selected.

The level of ^3H - SWCNT-COOH in samples of tissues and urine of experimental animals was evaluated on alkaline mineralizates using liquid scintillation β,γ -counter.

Results: Parameters of distribution and renal excretion, as well as the main pharmacokinetic parameters of SWCNT-COOH were evaluated on outbred rat model at intravenous, intragastric and endotracheal routes of administration.

Conclusions: The pattern of SWCNT-COOH distribution in the organism when administered in systemic blood stream of warm-blooded animals in the form of stabilized suspensions suggests that the main target organs are liver, spleen and lungs.

At natural delivery of SWCNT-COOH (L-1.5-3.0 μm) via gastrointestinal and respiratory tracts biological barriers of these systems appear impenetrable for SWCNT-COOH thus confirming potentially low toxicity of these types of nanotubes for warm-blooded animals.

Введение

Развитие и внедрение в различные производства нанотехнологий существенно опережает знания в области токсикологии наноматериалов, а также рисков для здоровья человека, связанных с применением нанотехнологий.

В процессе производства наноматериалов, их использования в технологических циклах других производств, при транспортировке, ремонте оборудования, производственных авариях, при утилизации объектов, содержащих наноматериалы, персонал и люди, не связанные с производством, могут подвергаться опасности контакта.

Наночастицы, попадая внутрь организма, оказывают токсическое действие по совершенно иным механизмам, чем крупные частицы микрометрового диапазона или молекулы химических веществ, из которых состоят наноструктуры.

Проведенные многочисленные эксперименты четко указывают на то, что благодаря своим малым размерам, наночастицы могут преодолевать биологические барьеры, попадая внутрь клеток макроорганизмов. Есть данные о проникновении

наночастиц через кожные покровы, преодолении барьера желудочно-кишечного тракта, гемато-энцефалического, гемато-ликворного и других биологических барьеров.

Большинство исследований в области нанотоксикологии к настоящему моменту выполнено *in vitro* на клеточных культурах; на лабораторных животных проведены лишь фрагментарные исследования [1-5].

Комплексная оценка токсичности новых наноматериалов на лабораторных животных является ключевым этапом оценки рисков при использовании нанотехнологий.

Одним из наиболее востребованных видов современных наноматериалов являются наноструктурированные формы углерода, а именно углеродные нанотрубки. Многим исследователям в области фармакологии одностенные углеродные нанотрубки (ОУНТ) представляются одним из удачных решений для создания универсальной транспортной системы доставки лекарственных средств с широкой перспективой использования их в наномедицине. Поэтому задача всесторонней токсикологической оценки ОУНТ приобретает сегодня особую актуальность. Кроме того, важным является оценка токсичности промежуточных продуктов и санитарно-гигиеническое нормирование условий производства ОУНТ.

На первой стадии производства ОУНТ при электродуговом способе синтеза в реакторе образуется большое количество технического продукта («as produced» по терминологии производителя), который в качестве примесей содержит в основном аморфный углерод (сажу), частицы металлов-катализаторов (никель и иттрий) в свободном виде и заключенных в графитовую оболочку, а также собственно графитовые наночастицы. С точки зрения промышленной токсикологии этот продукт наиболее важен для исследования. Он попадает во все последующие производственные циклы для дальнейшей очистки, поэтому является основным загрязнителем воздуха рабочей зоны и потенциальным загрязнителем объектов окружающей среды.

На сегодняшний день по информации от производителей наиболее востребованным продуктом производства ОУНТ является продукт первой стадии очистки - длинные окисленные одностенные углеродные нанотрубки (ОУНТ-СООН). Этот промежуточный продукт уже является максимально чистым и все возможные дальнейшие производственные процедуры («отжиг», модификация, «резка» и проч.) увеличивают себестоимость без принципиального увеличения чистоты.

Кроме того, ОУНТ-СООН являются удобной заготовкой для дальнейшей химической модификации по усмотрению заказчика.

Поэтому оценка ADME параметров с учетом рекомендаций по доклиническому изучению новых фармакологических веществ [6] была начата с этого продукта. Результаты экспериментов по изучению общей токсичности технического продукта не являются темой рассмотрения данной статьи, и планируются к отдельной публикации.

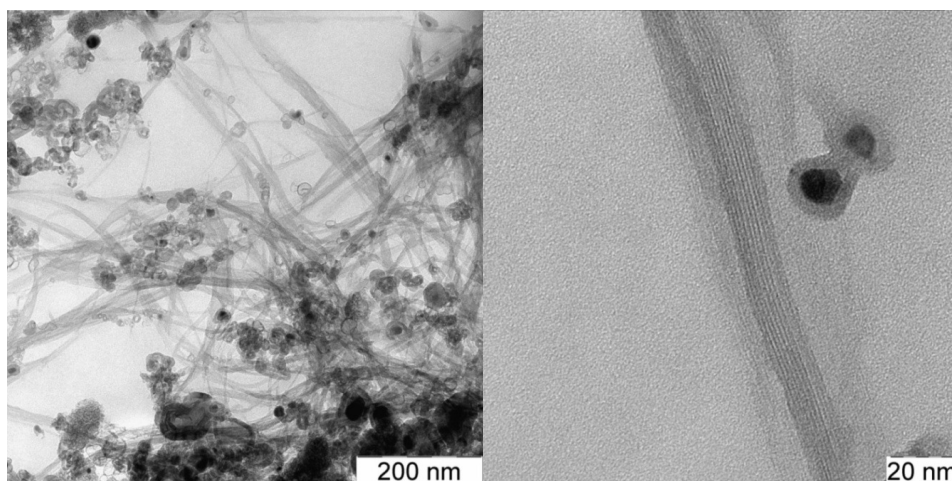
Материалы и методы исследований

ОУНТ отечественного производства для исследований были на контрактной основе предоставлены ООО "Карбонлайт".

Были исследованы ОУНТ-СООН, со следующими характеристиками: диаметр ОУНТ-СООН – 0,9 -1,5 нм; длина – 0,5 - 3 микрон; степень очистки – 80-85 % по углероду (рис. 1), 1-2 % по металлам; в сухом виде ОУНТ-СООН агрегированы в пучки диаметром 20-50 нм; по данным термогравиметрического анализа (ТГА) температура горения ОУНТ-СООН в атмосфере воздуха составляет 600 - 750 °С; на графеновой поверхности и фуллереновых полусферах имеются атомы углерода, несущие гидроксильные и карбоксильные группы, количество «дефектных» атомов $\leq 5\%$ от общего количества структурообразующих атомов углерода; метод синтеза - электродуговой, с использованием никеля и иттрия в качестве катализаторов; методы очистки – обработка кислотами и высокотемпературный отжиг на воздухе.

Рисунок 1

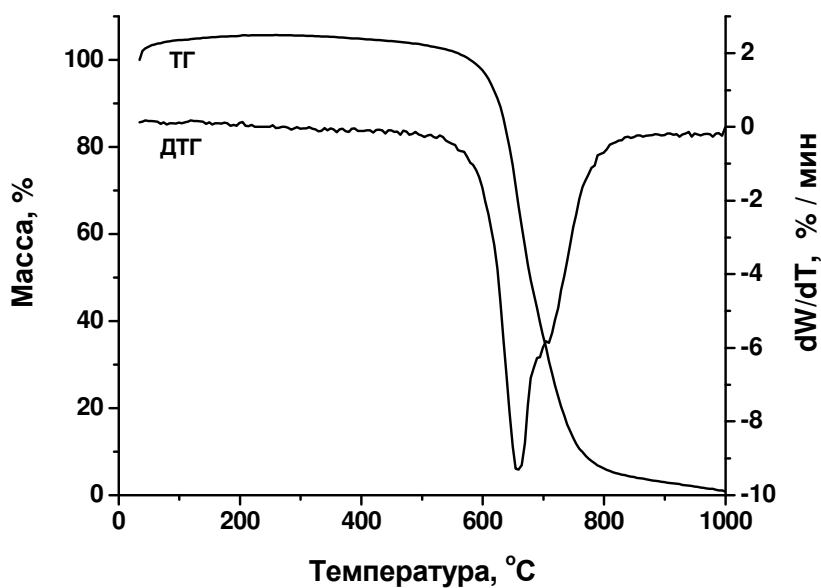
Микрофотографии образца ОУНТ-СООН, 80-85 % чистоты



На рис. 2 представлены результаты термогравиметрического анализа ОУНТ-СООН. Кривые ТГ и ДТГ характеризуют равномерное окисление образца с началом окисления при ~ 500 °С и максимальной скоростью горения при 620 °С. Форма кривых свидетельствует об отсутствии в образце аморфного углерода, который сгорает при более низких температурах нагрева. Образец ОУНТ-СООН демонстрирует в данном случае высокую устойчивость к окислению а также отсутствие значительного числа нанотрубок малого диаметра (0,8-1 нм) и "дефектных" нанотрубок.

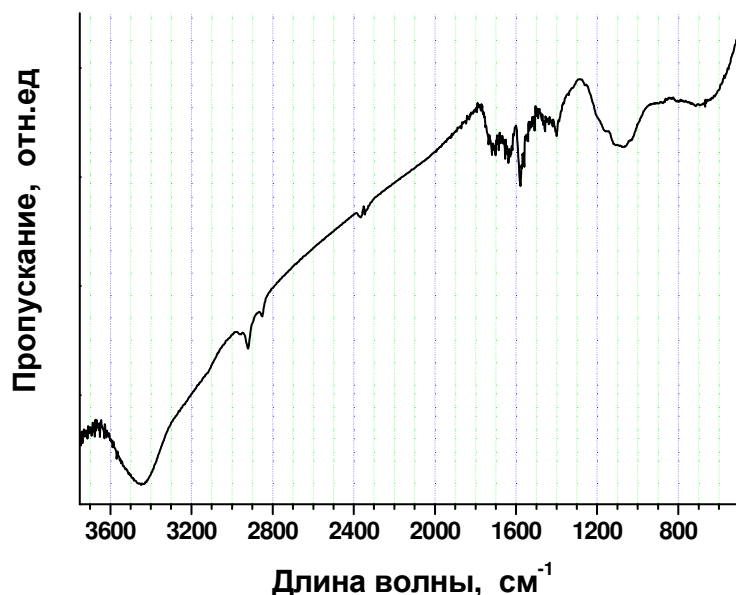
Рисунок 2

Диаграмма получена на приборе STA 409 Luxx фирмы "Netzsch" в потоке сухого воздуха 100 мл/мин при линейной скорости нагревания 10 °С/мин.



На рис. 3 представлен ИК-спектр ОУНТ-СООН.

ИК-спектр на пропускание ОУНТ-СООН, разбавление – 0,2 мг трубок на 300 мг KBr; Прибор - Nicolet 380, Thermo Electron Corp., USA; график построен программой Origin 7.0



В спектре присутствуют характерные линии валентных колебаний С=О карбоксильных групп 1700-1725 см⁻¹, О-Н спиртовых групп 3600-3650 см⁻¹.

Для изучения распределения, экскреции и оценки основных фармакокинетических параметров на животных тест-системах были отработаны условия включения ³Н - метки в ОУНТ. Радиоактивную метку включали в препараты методом термической активации [7].

Истинная удельная активность полученного таким способом меченого препарата, определяемая при их полном разложении, составила 1,45-1,80 мКи/мг.

Количественное определение меченых препаратов в тканях экспериментальных животных проводили с учетом оценки уровней сцинтилляции минерализатов биологических образцов.

Были выбраны оптимальные условия минерализации: биологический образец полностью растворяли 3М КОН на кипящей водяной бане (в случае цельной крови или образцов ткани с высоким содержанием крови добавляли к щелочному раствору 50% перекиси водорода). Затем аликвоты охлажденных минерализатов

переносили в сцинтилляционную жидкость “Optiphase HiSafe” оптимизированную для определения трития. Измерение уровня сцинтилляции проводили на жидкостном β,γ -счетчике «THRIATHLER».

Для последующего количественного определения меченых препаратов ^3H -ОУНТ-СООН в минерализатах тканей экспериментальных животных строили градуировочные характеристики зависимости уровня сцинтилляции от количества ^3H -ОУНТ-СООН в сцинтилляционном флаконе в условиях добавки оптимальных объемов щелочных минерализатов крови, тканей внутренних органов и мочи взятых у интактных крыс.

При построении градуировочных характеристик и позже при введении животным для получения стабилизированных водных суспензий ^3H -ОУНТ-СООН применялся неионогенный ПАВ - проксанол-268, солюбилизующий компонент препарата «Перфторан», используемого в качестве кровезаменителя [8].

Суспензии ^3H -ОУНТ-СООН для построения калибровочных зависимостей и введения экспериментальным животным готовили в 4 % «вес/объем» проксаноле-268 с обработкой ультразвуком с помощью ультразвукового диспергатора Ultrasonic Processor «Cole Parmer» в течение 30 мин при выходной мощности излучателя 600 Вт и внешним охлаждением емкости с суспензиями при $4\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$.

Эксперименты по оценке ADME параметров проводили на аутбредных крысах массой до 200 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария, на рационе, соответствующем действующим нормам [9]. Фармакокинетические характеристики ^3H -ОУНТ-СООН изучали при трех различных способах введения, а именно, внутривенном, эндотрахеальном и внутрижелудочном.

Для внутривенного введения аутбредные крысы самцы были распределены на несколько весовых групп. Всего с учетом разброса весов экспериментальных животных было создано 4 опытных группы, в каждой группе доза ^3H -ОУНТ-СООН составляла 0,35 мг/кг. Объем введения для всех животных во всех группах был одинаков и составлял 0,3 мл. Местом введения традиционно была выбрана латеральная хвостовая вена. После введения препарата через фиксированные промежутки времени (5, 10, 30 мин, 1, 2, 4 часа, 1, 6, 14 и 30 суток) животных умерщвляли путем цервикальной дислокации и вскрывали с помощью стандартных хирургических инструментов с целью отбора проб: крови (из полостей сердца), головного мозга, легких, сердца, печени, почек, мышцы (бедр), селезенки, тимуса и семенников. На каждую временную точку приходилось по шесть экспериментальных крыс, данные от которых усреднялись.

В качестве предварительных были проведены эксперименты для оценки проницаемости барьеров желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей для ОУНТ-СООН. Для эндотрахеального введения было взято 12 аутбредных крыс весом 200-250 г. Вводимый объем суспензии ^3H -ОУНТ-СООН (3 мг/мл в 4% «вес/объем» проксаноле-268) составил 0,02 мл. Доза ^3H -ОУНТ-СООН и соответственно активность, отнесенные на килограмм веса животного, в этом опыте соответствовали таковым в эксперименте по внутривенному введению. Было исследовано несколько реперных временных точек – 2, 5, 24 и 48 часов с момента эндотрахеального введения. На каждую временную точку приходилось по три животных. К набору органов и тканей, описанному выше, были добавлены: трахея, бронхи, бронхиально-альвеолярный лаваж и моча из мочевого пузыря (по возможности), каловые массы из толстого кишечника.

Для внутрижелудочного введения было взято 9 аутбредных крыс весом 200-230 г. Вводимый объем суспензии ^3H -ОУНТ-СООН (0,045 мг/мл в 4% «вес/объем» проксаноле -268) составил 2 мл. Доза ^3H -ОУНТ-СООН и соответственно активность, отнесенные на килограмм веса животного, в этом опыте соответствовали таковым в эксперименте по внутривенному введению. За 12 часов до введения животные были ограничены в еде и не ограничены в питье. Непосредственно после введения часть животных оставляли ограниченными в еде, часть содержали на нормальном рационе вплоть до момента вскрытия.

Были исследованы три реперные временные точки – 3, 5 и 24 часов с момента внутрижелудочного введения. К стандартному набору органов и тканей, описанному выше, были добавлены: биоптаты толстого и тонкого кишечника, каловые массы из толстого кишечника.

В экспериментах по внутрижелудочному и эндотрахеальному введению препаратов ^3H -ОУНТ-СООН эвтаназию экспериментальных животных перед вскрытием проводили в атмосфере углекислого газа.

Кроме того, была проведена серия экспериментов по сравнительной оценке почечной экскреции ^3H -ОУНТ-СООН. Суспензии ^3H -ОУНТ-СООН вводили крысам внутривенно, внутрижелудочно и эндотрахеально в дозе 0,35 мг/кг, объемы введения составляли 0,3; 5,0 и 0,02 мл соответственно. В эксперименте использовали самцов аутбредных крыс массой 200-250 г. Непосредственно после введения животных помещали в метаболические клетки компании «Techniplast» из расчета одно животное на клетку. Экспериментальные группы по каждому виду введения состояли из шести животных. В первые восемь часов после введения мочу соби-

рали по возможности подробно через каждые два часа, далее в течение месяца собирали суточную мочу при внутривенном введении и 10 суток в случае внутрижелудочного и эндотрахеального введений. В последних двух случаях дальнейший суточный сбор мочи не имел значения, поскольку уровни активности суточных порций мочи к 10 суткам с момента введения выходили на фоновые значения.

Для каждой пробы мочи фиксировали объем, часть пробы подвергали щелочной минерализации и, измеряя активность каждого минерализованного образца, определяли диурез активности. Диурез активности в соответствии с градуировочной характеристикой пересчитывали на абсолютное содержание $^3\text{H-OУНТ-COОН}$ в пробах без учета возможных метаболических процессов.

Данные по содержанию $^3\text{H-OУНТ-COОН}$ в различных тканях и других биологических материалах лабораторных животных, полученные в различные моменты времени после введения суспензии, обрабатывали специализированной программой для оценки фармакокинетических и токсикокинетических параметров - WINNONLIN NONLINEAR ESTIMATION PROGRAM Version 5.2 Build 200701231637 Core Version 19 Dec 2006. Программа была приобретена у компании разработчика Pharsight Corporation (США) специально для этих целей.

Результаты и обсуждение

При внутривенном введении из обследованного набора тканей и органов наибольшие концентрации $^3\text{H-OУНТ-COОН}$ были обнаружены в трех органах: печени, легких и селезенке. Эти органы выступают в качестве активных накопителей $^3\text{H-OУНТ-COОН}$ в силу особенностей строения их гистогематических барьеров, интенсивности кровоснабжения, основных физиологических функций и демонстрируют сходные максимальные концентрации аналита. Остальные органы показали уровни накопления $^3\text{H-OУНТ-COОН}$ на порядок и два порядка ниже, чем в печени, легких и селезенке.

Данные по основным параметрам распределения $^3\text{H-OУНТ-COОН}$ по органам после однократного внутривенного введения крысам представлены в табл.1.

Таблица 1

Основные системные параметры препарата ^3H -ОУНТ-СООН определенные на модели самцов аутбредных крыс при однократном внутривенном введении.

Кровь	
$T_{1/2}$, сут.	5,4
Cl , л/час	0,004
V_{ss} , л	0,78
V_d , л/кг	3,1
Печень	
$T_{1/2}$, сут.	13,4
C_{max} , мг/кг	4,98
T_{max} , мин.	45
AUC, мин*мкг/г	139051
Легкие	
$T_{1/2}$, сут.	3,5
C_{max} , мг/кг	2,8
T_{max} , мин.	24
AUC, мин*мкг/г	20266
Селезенка	
$T_{1/2}$, сут	29,3
C_{max} , мг/кг	5,4
T_{max} , мин	70
AUC, мин*мкг/г	331637
Головной мозг	
$T_{1/2}$, сут	11
C_{max} , мг/кг	0,04

T_{\max} , мин	10 мин
AUC, мин*мкг/г	812
Семенники	
$T_{1/2}$, сут	23
C_{\max} , мг/кг	0,03
T_{\max} , мин	11
AUC, мин*мкг/г	1244
Почки	
$T_{1/2}$, сут	1,6
C_{\max} , мг/кг	0,4
T_{\max} , мин	7,0
AUC, мин*мкг/г	2305
Мышцы	
$T_{1/2}$, сут.	11,0
C_{\max} , мг/кг	0,04
T_{\max} , мин	15
AUC, мин*мкг/г	993
Сердце	
$T_{1/2}$, сут	1,6
C_{\max} , мг/кг	0,25
T_{\max} , мин	7
AUC, мин*мкг/г	1015
Тимус	
$T_{1/2}$, сут	1,9
C_{\max} , мг/кг	0,22
T_{\max} , мин	1,0
AUC, мин*мкг/г	1622

Примечание. C_{\max} - максимальная концентрация вещества (расчетное значение); T_{\max} - время достижения C_{\max} (расчетное значение); V_{ss} - квазистационарный объем распределения; V_d - относительный объем распре-

деления; Cl – общий клиренс крови; $T_{1/2}$ – период полувыведения; AUC - площадь под фармакокинетической кривой “концентрация (C) – время (t)” в крови при внутривенном введении

При эндотрахеальном введении во всех временных точках в тканях основных органов обнаруживалась активность, превышающая фоновые значения только в 2-2,5 раза. Исключения составил образец трахеи через 2 часа после введения, в нем содержание 3H -ОУНТ-СООН соответствовало таковому в образце ткани легких через 2 часа после внутривенного введения и составляло ≈ 2 мг/кг. В последующие моменты времени трахея очищалась, и в ней обнаруживались фоновые значения активности. В точках 2 и 5 часов в моче, взятой из мочевого пузыря, обнаруживались значимые количества активности, а у «48-часовой» крысы была обнаружена высокая активность в каловых массах.

Учитывая все эти данные, можно предположить, что препарат обладает крайне низкой резорбцией при эндотрахеальном введении. Вероятно, относительно крупные частицы (L-1,5-3,0 мкм) 3H -ОУНТ-СООН, естественно не растворимые в секрете трахеобронхиальных желез, в течение 5 часов удаляются по механизму мукоцилиарного транспорта (важнейший механизм освобождения дыхательных путей от ингалированных частиц аэрозолей) из верхних дыхательных путей животного. Далее препарат попадает из ротовой полости с водой и пищей в желудочно-кишечный тракт, откуда в свою очередь резорбция тоже очень невысока. Из желудочно-кишечного тракта экскреция 3H -ОУНТ-СООН происходит естественным путем с каловыми массами.

При внутрижелудочном введении во всех временных точках в тканях основных органов обнаруживалась активность, также превышающая фоновые значения только в 2-2,5 раза. У «24-часовой» крысы была обнаружена высокая активность в каловых массах.

Учитывая все эти данные, можно предположить, что препарат обладает крайне низкой резорбцией и при внутрижелудочном введении. Вероятно, сильная сорбция ОУНТ-СООН на остатках пищи в кишечнике и характеристики проницаемости таких биологических барьеров как эпителий тонкой и толстой кишки организма теплокровных (липидная мембрана с порами малого диаметра 0,3 - 0,8 нм) не позволяют крупным частицам (L-1,5-3,0 мкм) 3H -ОУНТ-СООН проникать в кровотоки. Из желудочно-кишечного тракта экскреция 3H -ОУНТ-СООН происходит естественным путем с каловыми массами.

Данные по основным параметрам почечной экскреции для 3H -ОУНТ-СООН при различных способах введения представлены в табл. 2.

Таблица 2

Основные параметры почечной экскреции определенные на модели самцов аутбредных крыс при однократных в/в, в/ж и э/т введениях за период 10 суток.

	³ H-ОУНТ-СООН, в/в	³ H-ОУНТ-СООН, в/ж	³ H-ОУНТ-СООН, э/т
$T_{1/2}$, сут	3,3	3,7	3,6
V_{max} , мкг/сут	4,0	1,0	3,2
AR_{10} сут, мкг	5,5	4,3	4,1
$AR_{10 \text{ сут}}$ /D, %	6,1	4,7	4,6

Примечание. в/в – внутривенное введение; в/ж – внутрижелудочное введение; э/т – эндотрахеальное введение; $T_{1/2}$ – период полувыведения; V_{max} – максимальная скорость экскреции; $AR_{10 \text{ сут}}$ – общее экскретированное количество за 10 суток; D - введенная доза; $AR_{10 \text{ сут}}/D$ – отношение общего экскретированного количества к введенной дозе.

Сравнивая основные параметры почечной экскреции ³H-ОУНТ-СООН для различных способов введения на сопоставимых отрезках времени (10-суток), можно заключить о равенстве этих параметров для в/ж и э/т способов введений. При внутривенном способе введения мы получали несколько большие скорости экс-

креции и соответственно величины экскреции за период наблюдения при сохранении общей кинетики процесса на том же уровне что и в случае внутрижелудочного и эндотрахеального поступлений ^3H -ОУНТ-СООН. Если исходить из того, что кинетика экскреции определяется химической природой препарата ^3H -ОУНТ-СООН и путями его метаболизма, полученные результаты совпадают с ожидаемыми.

Выводы

1. Исходя из картины распределения нанотрубок по организму при поступлении ОУНТ-СООН в системный кровоток теплокровных животных, можно предположить, что основными потенциальными органами-мишенями являются печень, селезенка и легкие.

2. При естественных путях поступления ОУНТ-СООН (L-1,5-3,0 мкм) через желудочно-кишечный тракт и дыхательные пути биологические барьеры этих систем оказываются практически непроницаемыми для ОУНТ-СООН, что свидетельствует в пользу потенциально малой токсичности этого вида нанотрубок для теплокровных животных.

3. Из анализа кинетических параметров можно сделать предварительные выводы о медленных метаболических процессах в организме лабораторных животных, направленных на выведение ОУНТ-СООН. Предполагается что в основе этих процессов лежит окислительное разрушение графеновой поверхности в местах случайных радиальных скоплений дефектов с последующей фрагментацией ОУНТ-СООН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smart S.K., Cassady A.I., Lu G.Q., Martin D.J. The biocompatibility of carbon nanotubes, Carbon 44, (2006), 1034-1047.
2. Muller J., Huaux F., Lison D. Respiratory toxicity of carbon nanotubes: How worried should we be? Carbon 44, (2006), 1048-1056.

3. Grubek-Jaworska H., Nejman P., Czuminska K., et al, Preliminary results on the pathogenic effects of intratracheal exposure to one-dimensional nanocarbons, Carbon 44, (2006), 1057-1063.
4. Monteiro-Riviere N.A., Inman A.O., Challenges for assessing carbon nanomaterial toxicity to the skin, Carbon 44, (2006), 1070-1078.
5. Wang H., Wang J., Deng X., et al, Biodistribution of carbon single-wall nanotubes in mice, J. Nanoscience and Nanotechnology Vol.4, N8, (2004), 1019-1024.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – С. 41-54.
7. Алдобаев В.Н., Еременко Л.А., Мазанова А.А. и др. Изучение распределения, экскреции и оценка основных фармакокинетических параметров одностенных углеродных нанотрубок (ОУНТ) в организме мелких лабораторных животных при различных способах введения // Сборник тезисов докладов научно-технологических сессий Международного форума по нанотехнологиям «Rusnanotech'08», Москва, 2008. – т. 2. – С. 314-315.
8. Иваницкий Г.Р., Воробьев С.И. Кровезаменитель “Перфторан” // Вестник РАН., 1997. – Т. 67. - № 11. – С. 998-1013.
9. Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения. Приказ Минздрава СССР от 14.10.83 года № 1179.