СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ОДНОСТЕННЫХ УГЛЕРОДНЫХ НАНОХОРНОВ (SWCNH)

УДК 615.3+577.1
https://doi.org/10.7816/RCF183185-195

© *Л.Б. Пиотровский, Т.А. Кудрявцева, Е.В. Литасова*

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Пиотровский Л.Б., Кудрявцева Т.А., Литасова Е.В. Свойства и биологический потенциал одностенных углеродных нанохорнов (SWCNH) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т. 18. – № 3. – С. 185–195. https://doi.org/10.7816/RCF183185-195

Поступила: 21.07.2020 Одобрена: 12.08.2020 Принята: 25.09.2020

Нанохорны (или наноконы) образуются при накоплении в вершине образующейся наноуглеродной структуры пентагонов. Они представляют собой конус, образованный одним слоем графена диаметром от 2–4 нм и длиной 40–50 нм. В обзоре рассмотрены вопросы строения этих структур и их свойства. Подробно освещены возможности использования этих структур в биологии.

◆ **Ключевые слова:** нанохорны; наноуглерод; биологические свойства.

PROPERTIES AND BIOLOGICAL POTENTIAL OF SINGLE WALL CARBON NANOHORNS (SWCNH)

© *L.B. Piotrovskiy, T.A. Kudryavtseva, E.V. Litasova*

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Piotrovskiy LB, Kudryavtseva TA, Litasova EV. Properties and biological potential of single wall carbon nanohorns (SWCNH). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2020;18(3):185-195. https://doi.org/10.17816/RCF183185-195

Received: 21.07.2020 Revised: 12.08.2020 Accepted: 25.09.2020

Nanohorns (or nanocons) are formed when pentagons are accumulated at the top of the formed nanocarbon structure. hey are a cone formed by one layer of graphene with a diameter of 2–4 nm and a length of 40–50 nm. The review considers the structure of these structures and their properties. The possibilities of using these structures in biology are described in detail.

◆ **Keywords:** nanohorns; nanocarbon; biological properties.

Углерод является основным элементом во всех формах жизни на Земле. По процентному содержанию в теле человека он второй после кислорода. Мы давно привыкли к тому, что в природе он существует в виде трех аллотропных модификаций: графита, алмазов и аморфной формы. Однако отличие углерода от всех остальных элементов заключается в том, что он способен давать множество наноструктур. Большая часть из них образована атомами углерода в sp^2-гибридизации, и только наноалмазы образованы атомами в sp^3-гибридизации. К наноструктурам в sp^2-гибридизации относятся фуллерены, одно- и многослойные углеродные нанотрубки, наноконы, нанохорны, графен и др. Все эти структуры построены из конденсированных ненасыщенных углеродных циклов, а их форма зависит от размера составляющих их циклов (рис. 1, 2). Наличие в структуре только гексагонов приводит к образованию плоской структуры (графен), которая может быть свернутой в трубку (открытые нанотрубки). Включение пентагонов или гептагонов приводит к положительному или отрицательному искривлению поверхности.

Замена в графене одного гексагона на пентагон приводит к образованию конической структуры. Такая структура обычно называется наноконом (угол примерно 120°). Так как замена гексагона на циклобутановый фрагмент энергетически невыгодна, то гексагоны заменяются последовательно на серию пентагонов. Включение каждого нового пентагона приводит к еще большему увеличению угла искривления поверхности. Максимально возможное число конденсированных пентагонов — пять (рис. 2). И это приводит к образованию структуры с углом около 20°, то есть к структуре, называемой нанохорном, «острие» которых образовано пятью пентагонами [1].

Одностенные углеродные нанохорны (SWCNH) (или наноконы) (рис. 3) впервые были обнаружены S. Iijima в 1999 г. [2]. Они относятся к семейству одностенных углеродных нанотрубок (SWCNT) и представляют собой нанотрубки, закрытые с одной стороны конусом с углом около 20°, средним диаметром 2–4 нм (что несколько больше, нежели диаметр типичных SWCNT, равный 1,4 нм) и длиной около

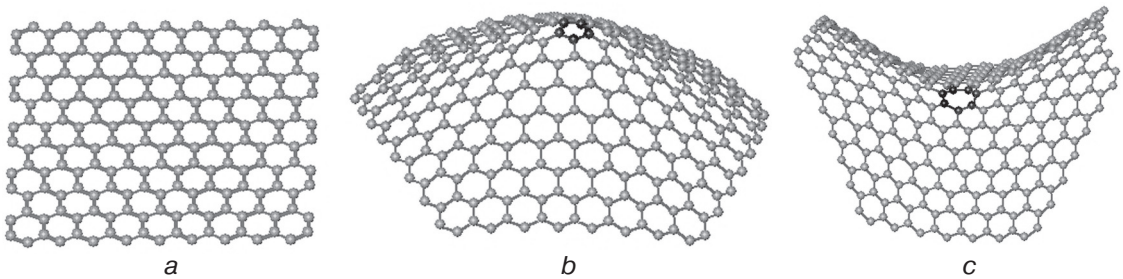


Рис. 1. Графен (*a*), коническая (*b*) и седлообразная (*c*) структуры, образуемые атомами углерода. Полужирным цветом отмечены атомы углерода, входящие в состав пентагона и гептагона. Расчеты выполнены в программе HyperChem 6.01

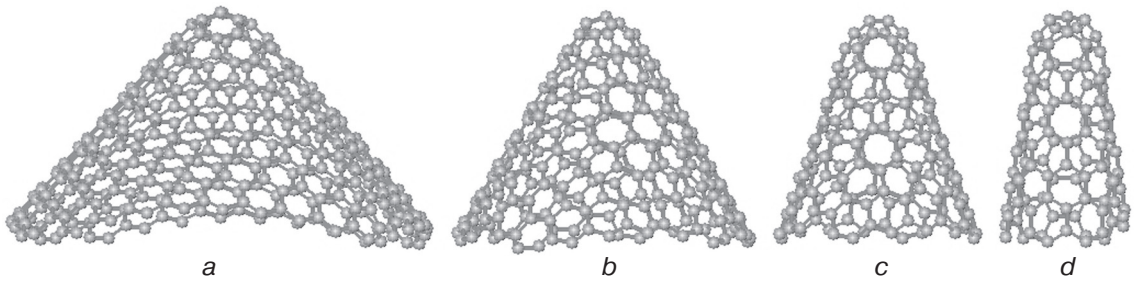


Рис. 2. Искривление структуры углеродного монослоя при увеличении числа конденсированных пентагонов в вершине: *a*, *b*, *c* и *d* — 2-, 3-, 4- и 5-пентагоны соответственно. Расчеты выполнены в программе HyperChem 6.01

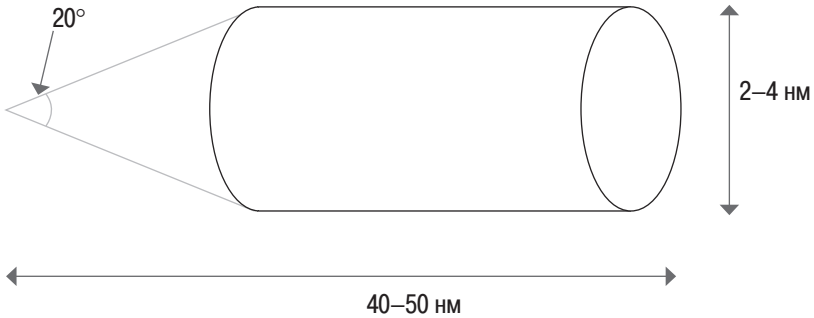
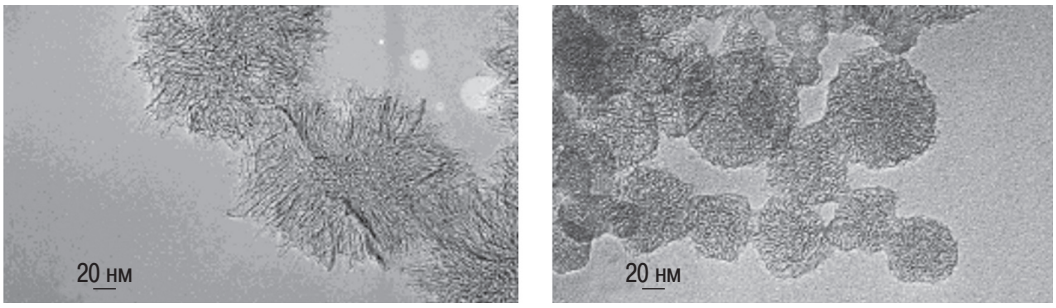


Рис. 3. Схема строения одностенных углеродных нанохорнов (SWCNH) [3]

40–50 нм [3]. Таким образом, одностенные углеродные нанохорны (SWCNH) представляют собой конус, образованный одним слоем графена диаметром от 2–4 нм и длиной 40–50 нм. Примерно 2000 нанохорнов образуют агрегаты 80–100 нм в диаметре, представляющие собой сферические структуры, похожие на георгин или бутон, так как закрытые концы (рога) SWCNH выступают из сферических агрегатов, а нижние части сходятся к центру сферических агрегатов [4]. Внутри этих образований находятся беспорядочно ориентированные слои графена размером около 10 нм и расстоянием между плоскостями примерно 4–5 нм [5]. В целом они представляют собой прочные образования и не могут быть разделены на отдельные нанохорны.

Все современные методы синтеза нанохорнов включают в себя достаточную подачу энергии для испарения и реструктуризации углеродной мишени (обычно графита) с последующим быстрым охлаждением, обычно в инертном газе. Известно три таких основных метода [6]: синтез в дуговом разряде, импульсной лазерной абляцией графита и метод индукционного нагрева (так называемый нагрев Джоуля). Синтез нанохорнов отличается от производства нанотрубок, особенно в отсутствие металлических катализаторов. Выращенные образцы нанохорнов также демонстрируют высокую чистоту, обычно максимум 5–15 % побочных продуктов, состоящих в основном из частиц микрометрического графита, фуллеренов и гигантских углеродных онионов, с небольшим количеством аморфного углерода [7], опять же в зависимости от пути синтеза. Некоторые примеси, такие как гигантские графитовые шарики, могут быть в значительной степени удалены путем предварительного нагрева источника углерода перед синтезом [8]. Таким образом, для многих применений не требуется стадия очистки или, самое большее, простой термический отжиг. Обзор по



a *b*

Рис. 4. Георгиноподобные (dahlia-like) (*a*) и бутоноподобные (bud-like) (*b*) нанохорны [4]

структуре, синтезу, топологии, физическим и химическим свойствам нанохорнов см. [6].

На сегодня известно три типа агрегатов нанохорнов, названных по их внешнему виду — это уже упоминавшиеся выше «георгины» (dahlia), «бутоны» (bud) и «семена» (seed) (рис. 4) [2, 4, 9].

Георгиноподобные одностенные углеродные нанохорны (SWCNH) получают лазерной абляцией углерода [2, 3, 10]. В опубликованной недавно работе предлагается получение нанохорнов абляцией графита с помощью CO_2-лазера [11]. Этим методом удается получать около 1 кг нанохорнов в день с чистотой 92–95 %. Очень важным отличием метода получения нанохорнов от, например, методов получения углеродных нанотрубок является отсутствие металлических катализаторов.

Нанохорны могут рассматриваться также как потенциальные реакционные нанокамеры. Методом Монте-Карло было показано, что геометрические параметры нанохорнов CNH (угол вершины, диаметр и длина) влияют на равновесие реакций, в частности, димеризации оксида азота. Для увеличения выхода предпочтительными являются короткие и узкие CNHs, однако ключевым фактором, влияющим на равновесие реакции, является наличие конической части [12].

Одним из наиболее важных для биологического применения свойств однослойных нанохорнов является высокоразвитая поверхность и наличие пустого пространства внутри рога, что позволяет им адсорбировать большие количества других молекул и атомов [13]. Площадь поверхности может быть увеличена окислением, приводящим к образованию «нанооокон» в стенках нанохорнов [14]. Для получения окисленной формы, oxSWCNH, исходные SWCNH окисляют в течение 10 мин в чистом кислороде при температурах 550–700 °C в высоком вакууме. Затем для удаления кислородсодержащих функциональных групп (получения «oxSWCNH-H_2») ox-SWCNH нагревают 3 ч при 1200 °C в токе H_2 [15]. Сами нанохорны (as such SWCNH) представляют собой замкнутые структуры. Однако при окислении (и последующем восстановлении) на поверхности нанохорнов возникают «нанооокна» размером до 2 нм, через которые могут проникать во внутреннее пространство некоторые небольшие молекулы (например, He, N_2, Ar, CH_4, SF_6 и даже фуллерен C_{60}) [11] (рис. 4). Существенным является также то, что размер этих пор может контролироваться условиями окисления, и поэтому могут быть получены разные окисленные одностенные нанохорны, обладающие свойствами молекулярных сит [11, 14, 16]. Механизм образования «нанооокон» в нанохорнах см. [17].

В результате площадь поверхности, способной к адсорбции, примерно учетверяется и в окисленных нанохорнах (oxSWNH) может достигать 1420 $м^2$/г, а внутренний объем нанопор для чистых нанохорнов равен 0,49 мл/г [17].

Таким образом, одностенные углеродные нанохорны могут быть использованы в трех видах: интактные нанохорны (as grown SWCNH), окисленные нанохорны (oxSWCNH), на поверхности которых имеются кислородсодержащие функциональные группы, и восстановленные нанохорны (oxSWNH-H_2).

Было проведено несколько исследований по взаимодействию фуллерена C_{60} и нанохорнов с различными углами острия. Как вариант рассматривается прикрепление C_{60} к внутренней и наружной части рога. Фуллерены слабо связываются с внешней стенкой нанохорна, но связывание с фуллереном внутри нанохорнов значительно сильнее (>3 эВ), в основном благодаря сильному взаимодействию дисперсионных сил. Для интактных нанохорнов и фуллеренов фуллерены будут испытывать движущую силу к кончику нанохорна, находясь внутри него [7].

Изучено влияние размера пор в ox-SWCNH на включение или выделение молекул фуллерена C_{60} [18]. Для получения пор различного размера SWCNH окисляли в токе воздуха при различных температурах [19]. Было установлено, что фуллерен C_{60} включается в oxSWCNH только в том случае, если температура окисления была выше 475 °C. При этой температуре размер пор соответствует кинетическому диаметру молекулы C_{60} (0,92 нм). Однако скорость выделения C_{60} из внутренней полости oxSWCNH не зависит от температуры окисления (в пределах 475–550 °C), то есть размер пор не влияет на скорость выделения. Это может свидетельствовать, что между краями пор и молекулой C_{60} нет сил притяжения [18].

«Наноэкстрация» C_{60} с помощью SWCNH осуществляется при простой инкубации смеси в растворителях, плохо растворяющих как сам C_{60}, так

и SWCNH [20]. Так как молекулы C_{60} гидрофобны, они в этих условиях входят во внутреннее пространство SWCNH. Следовательно, хотя и нет взаимодействия фуллеренов с краями «окон», взаимодействие возможно с поверхностью SWCNH, причем при попадании молекул C_{60} внутрь гидрофобные взаимодействия значительно сильнее. Однако выделение фуллерена из SWCNH может происходить и под действием близкого инфракрасного излучения (1064 нм) [21].

Введение при окислении на края пор окисленных нанохорнов (ox-SWCNH) функциональных групп типа карбоксильных придает им новые свойства [22]. Например, показано, что кислородсодержащие функциональные группы регулируют стерически проникновение ксенона во внутреннее пространство oxSWCNH [23].

Химические свойства нанохорнов не так уж хорошо изучены. Для них показаны ковалентное присоединение фрагментов органических молекул и нековалентное присоединение на основе π-π-стекинг-взаимодействия между замкнутым графеновым слоем и ароматическими органическими соединениями.

Наряду с этим, как уже обсуждалось выше, возможно и окисление нанохорнов с образованием окон. Но описанные выше примеры касались окислительного действия самого кислорода. Однако образование окон может происходить и под действием других окислителей, например перекиси водорода при освещении [24].

Широкие возможности в получении новых гибридных материалов на основе нанохорнов открывает также возможность удаления конического концевого участка и химическая модификация нанохорнов введением концевых карбоксильных групп, причем без существенного изменения их уникальной структуры [25] (рис. 5):

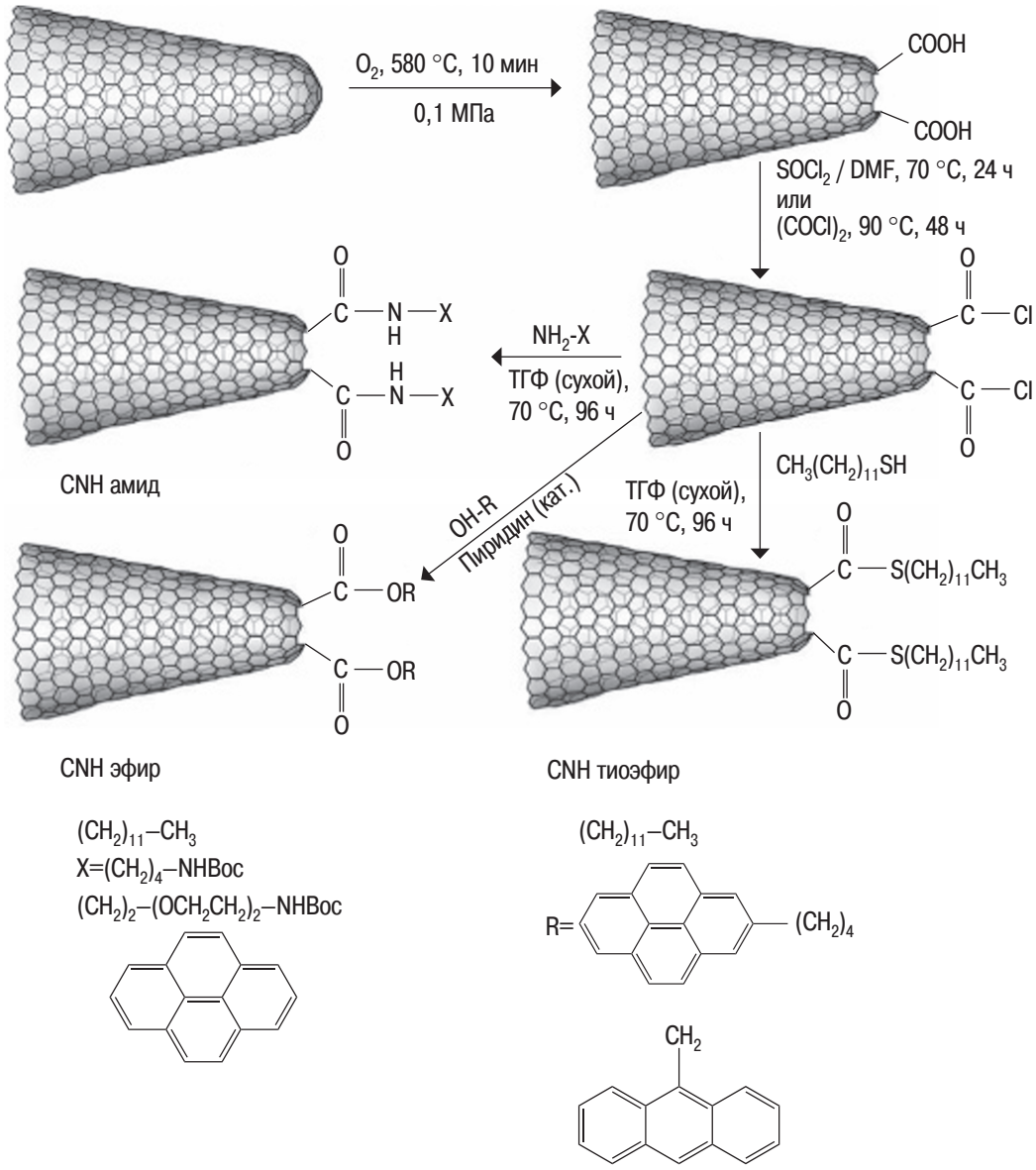


Рис. 5. Модификация нанохорнов введением концевых карбоксильных групп с образованием «открытого острия»

В качестве общего замечания следует отметить, что во многих реакциях нанохорнов наибольшую реакционную способность проявляют атомы в области острия [26]. Это связано с тем, что в области конического конца существуют наибольшие стерические напряжения, что и повышает способность атомов к различным взаимодействиям. Тем не менее возможно введение амино- и карбоксильных групп к поверхностным атомам без нарушения целостности графеновой оболочки [27] (рис. 6).

Так же как в случае фуллеренов и нанотрубок, нанохорны вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинилидами (реакция Прато) [28–30]. Функционализация нанохорнов возможна также с помощью хорошо известной для фуллеренов реакции Бингеля — взаимодействия с маловыми эфирами [31] (рис. 7).

Описана также ковалентная функционализация поверхности углеродных нанохорнов полиизопреновым гомополимером, а также полиизопрен-полистирольным блок-сополимером (рис. 8) [32].

Отметим еще несколько методов ковалентной функционализации нанохорнов, а именно: порфиринами [33], пиреном [33], солями диазония [34] и т. д. [см. 35]. Ковалентная функционализация нанохорнов придает им растворимость как в органических

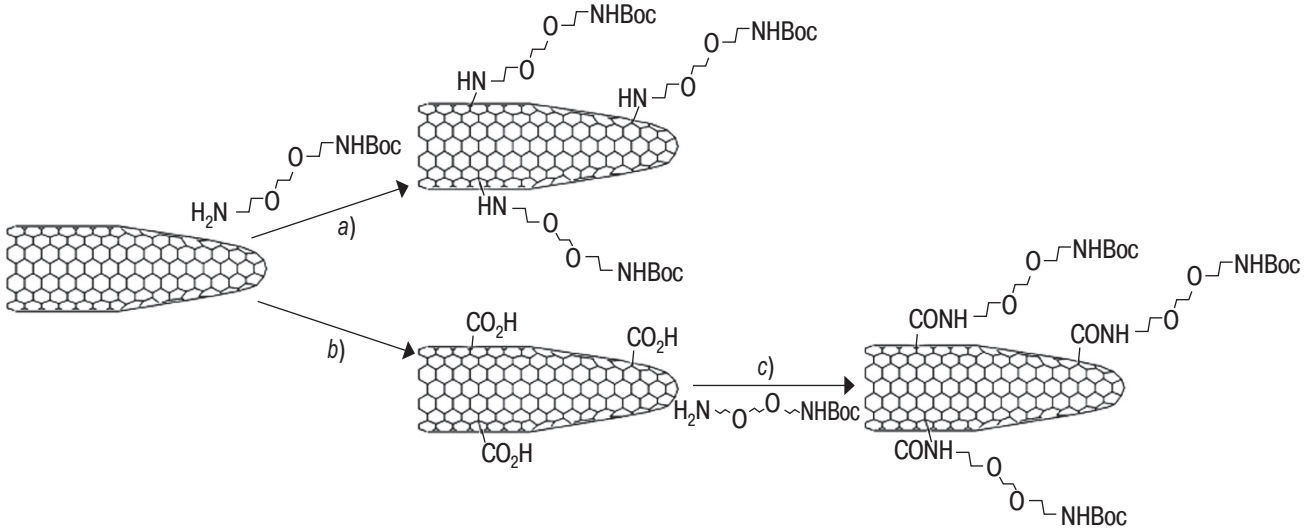


Рис. 6. Введение амино- и карбоксильных групп к поверхностным атомам нанохорнов

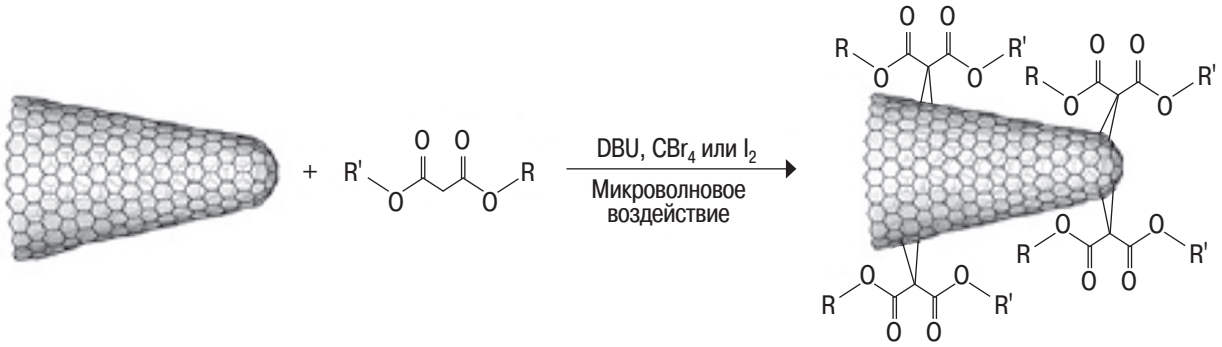


Рис. 7. Реакция Бингеля с нанохорнами

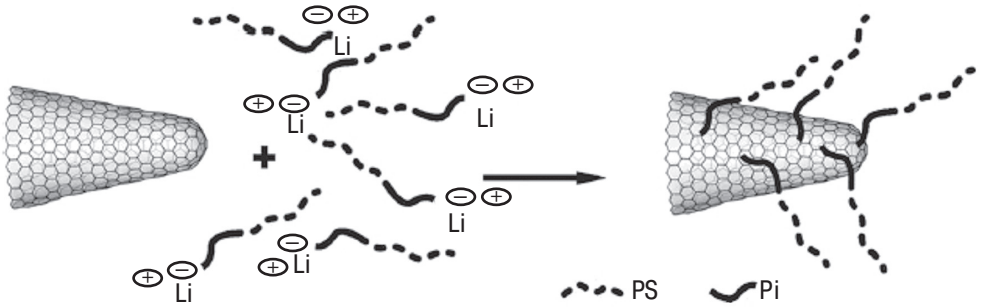


Рис. 8. Функционализация поверхности нанохорнов полимерами

растворителях, так и в воде. Последнее имеет существенное значение для изучения биологических свойств нанохорнов.

Возможна также нековалентная функционализация нанохорнов, то есть создание их супрамолекулярных комплексов с ароматическими структурами за счет образования π-π-комплексов, подход, широко использующийся для модификации и растворения нанотрубок [36]. Например, остатки пирена связываются за счет нековалентных π-π-стекинг-взаимодействий с гексагонами в боковой стенке нанохорнов [33, 37]. О нековалентной функционализации нанохорнов см. также [35].

Несколько свойств нанохорнов делают их перспективными материалами для использования в биологии и медицине. Способность нанохорнов диспергироваться и эмульгироваться в воде снижает вероятность образования пыли и аэрозолей, а также уменьшается потребность в токсичных органических растворителях при работе с ними. Сферические георгиноподобные структуры нанохорнов создают менее стабильные аэрозоли, чем другие наноуглероды. А отсюда следует, что нанохорны в работе будут в целом безопаснее, чем другие наноматериалы [38, 39].

Во-первых, синтез нанохорнов не требует применения металлов-катализаторов, они могут быть получены в высокочистом виде, что сразу же снимает вопрос о токсичности, вызванной примесями [40]. И действительно, токсикологические тесты с использованием нанохорнов не показали каких-либо нежелательных побочных эффектов [38]. Исследования токсичности нанохорнов в тестах *in vitro* и *in vivo* показали, что они не обладают раздражающим действием и не вызывают сенситизацию кожи. Полученные данные позволяют также высказать предположение об отсутствии у нанохорнов канцерогенных свойств. При пероральном введении (вплоть до дозы 2000 мг/кг) острой токсичности установить не удалось. Данные по ингаляционному введению показали отсутствие острых эффектов. Функционализированные нанохорны быстро интернализуются клетками фибробластов и при этом, в отличие от таких неорганических наночастиц, как кварц и TiO_2, не влияют на жизнеспособность клеток [41]. Водная гомогенная дисперсия функционализированных нанохорнов, полученная без использования сурфактантов, не вызывает гибель первичных фагоцитирующих клеток, что указывает на то, что даже после проникновения в клетки они не оказывают летального действия (как минимум в течение 3 сут) [42]. Следовательно, уже накоплено достаточно данных, позволяющих утверждать, что нанохорны не токсичны и могут успешно использоваться как носители биологически активных веществ при создании наномедицинских препаратов.

Во-вторых, вполне определенная структура SWNHs придает им существенные преимущества перед обычными наночастицами, наностержнями и нанотрубками для использования в системах доставки веществ внутрь клеток. Например, не нужна процедура тщательного разделения, поскольку они и так имеют необходимые размеры (обычно <100 нм). Более того, сферические наночастицы определенного размера легче захватываются клетками, нежели их двойники, имеющие форму палочек [43]. В сравнении с обычными наночастицами, SWNHs обладают большей поверхностью и большой внутренней полостью [2, 3], что, естественно, способствует абсорбции и удерживанию терапевтических агентов, генов и белков. Диаметр SWNHs, равный 2–5 нм, также удобен для использования этих структур как для включения [10, 44, 45], так и для медленного выделения различных материалов [46] и лекарственных веществ [47], что очень важно особенно в последнем случае лекарственных веществ, так как позволяет снизить количество используемого препарата. Для создания систем доставки лекарственных веществ на основе нанохорнов исследовано влияние функционализации нанохорнов на их способность проникать в клетки [48], а также созданы система нанохорны/липосомы и исследованы их различные характеристики [49].

В-третьих, упомянутые выше «окна» в нанохорнах позволяют сорбировать препарат внутри нанохорна. Существенное преимущество в этом случае заключается в том, что сам препарат защищен углеродными стенками от внешней среды. В результате повышается устойчивость препарата к действию метаболизирующих ферментов и снижается его токсичность. Проблема лишь заключается в целенаправленности доставки к биологическим мишеням в организме. Но здесь большую роль может сыграть внешняя поверхность нанохорнов, которая легко может быть функционализирована биологическими молекулами, тропными к определенным тканям или клеткам. Например, мультивалентность, проявляемая пептидными аптамерами, резко повышает сродство конъюгата к мишени [50], а в некоторых случаях мультивалентность увеличивает сорбцию конъюгата [51]. В работе [52] был использован пептидный аптамер, имеющий сродство к нанохорнам (peptide aptamer against SWNHs) (NHBP-1) [53]. Этот конъюгат обеспечивает удовлетворительную дисперсность oxSWCNH даже в присутствии солей, которые, как известно, вызывают агломерацию наночастиц [54].

Отсутствие у нанохорнов цитотоксического действия тем более делает их приемлемыми кандидатами для создания на их основе систем доставки [47, 55]. Уже показана возможность использования нанохорнов и их функционализированных производных (как ковалентных, так и нековалентных) для создания систем доставки дексаметазона, доксорубицина и цисплатина [47, 54]. В этих экспериментах использовались окисленные SWNHs (oxSWNH), которые имеют на поверхности «нанооокна» размером примерно 2 нм [14].

Еще одним преимуществом нанохорнов в биологических и медицинских исследованиях является то, что дезагрегированные нанохорны, благодаря большому диаметру их внутренней полости (по сравнению с нанотрубками) и их иглоподобной структуре, легче могут проникать через клеточные мембраны [56].

Предполагается, что oxSWCNH могут использоваться как контрастирующие вещества для магнитно-резонансной томографии (MRI) [57]. Недавно было показано, что oxSWCNH могут захватывать один атом Gd(III) на каждый открытый конец, причем размер пор составляет 0,92 нм [40]. Правда, при этом методе атомы гадолиния не заключаются в оболочку, как это происходит в случае эндоэральных фуллеренов, и, следовательно, могут контактировать со средой и, в частности, проявлять токсические эффекты [36]. Но авторы и не претендуют на создание контрастирующего препарата, они просто отрабатывают методологию включения.

Возможно использование нанохорнов и для фотодинамической терапии [58]. Описано применение комплексов нанохорнов для фототермического лечения рака [59, 60]. При этом есть указания на то, что большой интерес представляют нанохорны, позволяющие объединять неинвазивные фототермическую и фотодинамическую терапии в единую систему. В частности, показано, что в этой роли могут выступать нековалентные π-π-супрамолекулярные комплексы нанохоронов с фталоцианином [61].

Функционализация поверхности нанохорна позволяет также создать на их основе препараты-тераностики (препараты, сочетающие в себе терапевтический и диагностический фрагменты). Приближением к таким препаратам на основе нанохорнов является производное, содержащее в себе флуоресцентную метку, что позволяет изучать, в частности, биосовместимость нанохорнов [42] (рис. 9).

В этой работе показано, что количество функциональных групп равно примерно 1 группе на 1000 атомов С или примерно 70–80 ммоль функциональных групп на 1 г. Следовательно, соотношение атомов составляет примерно 1100/38~29, то есть 29 атомов основы на 1 атом функциональной группы, что вообще-то не так уж и мало. К тому же не учитывается стерика, а это немаловажно для биологии.

Существенным осложнением при работе с нанохорнами, равно как и с другими углеродными наноструктурами, является их высокая склонность к ассоциации. Для клинического использования SWCNHs необходимо иметь в водных средах частицы с удовлетворительной степенью дисперсности, так как в противном случае нежелательная агломерация в капиллярах может привести к их закупорке и, как следствие, серьезному повреждению органов. Обычно для диспергирования наночастиц их модифицируют с помощью полиэтиленгликоля (PEG). Такая модификация поверхности (PEG ornamentation) не только предотвращает их слипание, но также предотвращает связывание с белками плазмы, что замедляет выведение наночастиц из крови [62, 63]. Было показано, что подобный подход можно использовать и для нанохорнов: конъюгаты PEG-доксорубицин придают oxSWNHs требуемую дисперсность [64]. Например, показано, что cPEG-$NHBP_3$ (cPEG — сополимер, состоящий из остатков ПЭГ и малеинового ангидрида) позволяет получить стабильные дисперсии oxSWCNH, причем как *in vitro*, так и *in vivo*. При этом было показано также, что, если *in vivo* сами oxSCWNHs образуют агломераты в легких, обработка oxSWCNHs сополимером cPEG-$NHBP_3$ резко снижает образование агломератов [52].

Весьма интересным направлением представляется доставка биологически активных веществ с использованием функционализированных нанохорнов, способных интернализоваться в клетки и одновременно вызывают активацию иммунной системы. Несомненно, это свойство было бы важно использовать при вакцинации, причем функционализированные нанохорны могут играть одновременно роли носителя антигена и адъюванта, как это было недавно предположено для других наночастиц [65]. Следовательно, функционализированные нанохорны могут быть новым и альтернативным инструментом для каких-либо биомедицинских применений, требующих активации иммунной системы [42].

Аналогично функционализированным углеродным нанотрубкам макрофаги интернализируют fSWCNHs даже после часовой инкубации, а после инкубации в течение 24 ч большинство макрофагов включает в себя fSWCNH, причем последние находятся в цитоплазме, а не в ядре; предполагается, что fSWCNH проникают в макрофаги по механизму эндоцитоза [42].

Одним из основных событий при воспалении, возникающем при захвате инородных тел, является

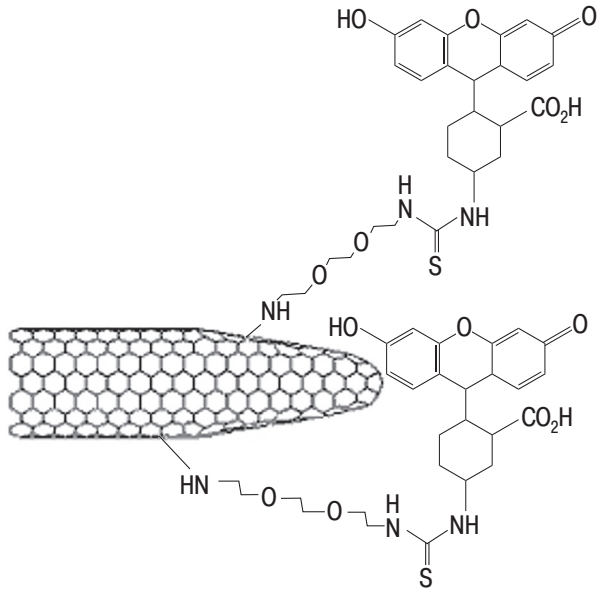


Рис. 9. Нанохорн с флуоресцентной меткой

образование активных форм кислорода (АФК). Этот окислительный взрыв рассматривается как маркер активации макрофагов. Измерения образования АФК как ответ на fSWCNH показали, что нанохорны вызывают образование АФК, однако по сравнению с контролем [phorbol myristate acetate (PMA)] эффект наступает позже, длится дольше, но менее выражен [42]. Эти данные подтверждаются недавно установленной способностью нанохорнов дезактивировать синглетный кислород, то есть проявлять антиоксидантные свойства [66].

Но применение нанохорнов не ограничивается созданием на их основе препаратов. Так как нанохорны не содержат металлов, они могут использоваться для создания электродов. Предложено использование нанохорнов в создании электродов для определения концентрации перекиси водорода [67], микроэлектродов на основе нанохорнов для определения дофамина [68], и в создании биосенсоров для глюкозы [69]. Другие примеры создания биосенсоров на основе нанохорнов см. [70, 71].

Сэндвичевый наногибрид состава нанохорн–TiO_2–порфирин проявляет превосходные электрокаталитические свойства, и может быть использован при создании амперометрического биосенсора для хлорамфеникола [72]. Более того, на основе модифицированного нанохорнами микроэлектрода из углеродного волокна создана миниатюрная ячейка на основе глюкозодегидрогеназы (biofuel cell, BFC), представляющая собой источник энергии, мощность которого достигает 140 мкВт/см^2 при 0,51 В. В качестве «топлива» для этой ячейки могут быть использованы различные прохладительные напитки, содержащие глюкозу (соки, холодный чай, газированная вода и т. п.). Так как топливо для такой ячейки является дешевым и легко доступным, такую ячейку можно рассматривать как портативный «зеленый» источник энергии [73]. О создании биотопливных элементов на основе нанохорнов см. также [74].

Оказалось также, что SWCNH обладают определенным потенциалом для применения в растениеводстве, и их можно использовать в качестве регуляторов роста растений [75]. На шести видах сельскохозяйственных культур (ячмень, кукуруза, рис, соя, просо, томат) и культуры табачных клеток было показано, что нанохорны активируют прорастание семян и ускоряют рост различных органов кукурузы, томатов, риса и сои. На клеточном уровне рост клеток табака увеличивался в ответ на воздействие SWCNH (увеличение на 78 % по сравнению с контролем). С помощью просвечивающей электронной микроскопии было показано, что эти культуры и клетки табака поглощают SWCNH. Показано также, что на генетическом уровне SWCNH способны влиять на экспрессию ряда генов томатов, в частности, участвующих в стрессовых реакциях, клеточных реакциях и метаболических процессах.

Одной из серьезных проблем применения любых веществ и материалов, в том числе и наноструктур углерода, в медицине является четкая стандартизация используемых образцов. С сожалением приходится отметить, что во многих работах этому вопросу уделяется мало внимания. В первом приближении нанохорны должны стандартизоваться по типу (георгиноподобный и т. д.), химической чистоте, размеру отдельных частиц, площади поверхности, наличию и размерам «окон», сорбционной емкости и т. п. Однако этот вопрос требует детальной проработки.

Еще одна проблема, с которой приходится сталкиваться при работе с наноструктурами углерода, будь то фуллерены, нанотрубки, нанохорны, графен, наноалмазы и т. п. — это отсутствие на сегодняшний день сведений по их метаболизму в организме. А это сильно ограничивает возможности их использования.

Но в заключение все-таки необходимо отметить, что вся совокупность свойств, присущая одностенным углеродным нанохорнам (SWCNH), позволяет считать их весьма перспективным синтоном для медицинской химии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ebbesen TW. Cones and Tubes: Geometry in the Chemistry of Carbon. *Acc Chem Res*. 1998;31(9):558-566. https://doi.org/10.1021/ar960168i.
2. Iijima S, Yudasaka M, Yamada R, et al. Nano-aggregates of single-walled graphitic carbon nano-horns. *Chem Phys Lett*. 1999;309(3-4):165-170. https://doi.org/10.1016/s0009-2614(99)00642-9.
3. Murata K, Kaneko K, Kokai F, et al. Pore structure of single-wall carbon nanohorn aggregates. *Chem Phys Lett*. 2000;331(1):14-20. https://doi.org/10.1016/s0009-2614(00)01152-0.
4. Kasuya D, Yudasaka M, Takahashi K, et al. Selective Production of Single-Wall Carbon Nanohorn Aggregates and Their Formation Mechanism. *J Phys Chem B.* 2002;106(19):4947-4951. https://doi.org/10.1021/jp020387n.
5. Xu J, Tomimoto H, Nakayama T. What is inside carbon nanohorn aggregates? *Carbon*. 2011;49(6):2074-2078. https://doi.org/10.1016/j.carbon.2011.01.042.
6. Karousis N, Suarez-Martinez I, Ewels CP, Tagmatarchis N. Structure, Properties, Functionalization, and Applications of Carbon Nanohorns. *Chem Rev*. 2016;116(8):4850-4883. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00611.
7. Suarez-Martinez I, Monthioux M, Ewels CP. Fullerene Interaction with Carbon Nanohorns. *J Nanosci Nanotechnol*. 2009;9(10):6144-6148. https://doi.org/10.1166/jnn.2009.1571.
8. Yamaguchi T, Bandow S, Iijima S. Origin of giant graphite balls produced together with carbon nanohorns prepared by pulsed arc-discharge and a method for their removal. *Carbon*. 2008;46(7):1110. https://doi.org/10.1016/j.carbon.2008.04.005.
9. Iijima S. Carbon nanotubes: past, present, and future. *Physica B Condens Matter*. 2002;323(1-4):1-5. https://doi.org/10.1016/s0921-4526(02)00869-4.

10. Ajima K, Yudasaka M, Suenaga K, et al. Material Storage Mechanism in Porous Nanocarbon. *Adv Mater*. 2004;16(5): 397-401. https://doi.org/10.1002/adma.200306142.
11. Azami T, Kasuya D, Yuge R, et al. Large-Scale Production of Single-Wall Carbon Nanohorns with High Purity. *The J Phys Chem C*. 2008;112(5):1330-1334. https://doi.org/10.1021/jp076365o
12. Furmaniak S, Gauden PA, Patrykiejew A, et al. Carbon Nanohorns as Reaction Nanochambers – a Systematic Monte Carlo Study. *Sci Rep*. 2018;8(1). https://doi.org/10.1038/s41598-018-33725-z.
13. Murata K, Hirahara K, Yudasaka M, et al. Nanowindow-Induced Molecular Sieving Effect in a Single-Wall Carbon Nanohorn. *J Phys Chem B*. 2002;106(49):12668-12669. https://doi.org/10.1021/jp026909g.
14. Murata K, Kaneko K, Steele WA, et al. Molecular Potential Structures of Heat-Treated Single-Wall Carbon Nanohorn Assemblies. *J Phys Chem B*. 2001;105(42):10210-10216. https://doi.org/10.1021/jp010754f.
15. Miyawaki J, Yudasaka M, Iijima S. Solvent Effects on Hole-Edge Structure for Single-Wall Carbon Nanotubes and Single-Wall Carbon Nanohorns. *J Phys Chem B*. 2004;108(30): 10732-10735. https://doi.org/10.1021/jp048970m.
16. Tanigaki N, Murata K, Hayashi T, Kaneko K. Mild oxidation-production of subnanometer-sized nanowindows of single wall carbon nanohorn. *J Colloid Interface Sci*. 2018;529:332-336. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.06.023.
17. Utsumi S, Miyawaki J, Tanaka H, et al. Opening mechanism of internal nanoporosity of single-wall carbon nanohorn. *J Phys Chem B*. 2005;109(30):14319-14324. https://doi.org/10.1021/jp0512661.
18. Fan J, Yuge R, Maigne A, et al. Effect of hole size on the incorporation of C_{60} molecules inside single-wall carbon nanohorns and their release. *Carbon*. 2008;46(13): 1792-1794. https://doi.org/10.1016/j.carbon.2008.06.056.
19. Fan J, Yudasaka M, Miyawaki J, et al. Control of Hole Opening in Single-Wall Carbon Nanotubes and Single-Wall Carbon Nanohorns Using Oxygen. *J Phys Chem B*. 2006;110(4): 1587-1591. https://doi.org/10.1021/jp0538870.
20. Yudasaka M, Ajima K, Suenaga K, et al. Nano-extraction and nano-condensation for C_{60} incorporation into single-wall carbon nanotubes in liquid phases. *Chem Phys Lett*. 2003;380(1-2):42-46. https://doi.org/10.1016/j.cplett.2003.08.095.
21. Miyako E, Nagata H, Hirano K, et al. Photodynamic release of fullerenes from within carbon nanohorn. *Chem Phys Lett*. 2008;456(4-6):220-222. https://doi.org/10.1016/j.cplett.2008.03.044.
22. Bekyarova E, Kaneko K, Yudasaka M, et al. Controlled Opening of Single-Wall Carbon Nanohorns by Heat Treatment in Carbon Dioxide. *J Phys Chem B*. 2003;107(19):4479-4484. https://doi.org/10.1021/jp026737n.
23. Kuznetsova A, Mawhinney DB, Naumenko V, et al. Enhancement of adsorption inside of single-walled nanotubes: opening the entry ports. *Chem Phys Lett*. 2000;321(3-4):292-296. https://doi.org/10.1016/s0009-2614(00)00341-9.
24. Zhang M, Yudasaka M, Ajima K, et al. Light-Assisted Oxidation of Single-Wall Carbon Nanohorns for Abundant Creation of Oxygenated Groups That Enable Chemical Modifications with Proteins To Enhance Biocompatibility. *ACS Nano*. 2007;1(4):265-272. https://doi.org/10.1021/nn700130f.
25. Pagona G, Tagmatarchis N, Fan J, et al. Cone-End Functionalization of Carbon Nanohorns. *Chem Mater*. 2006;18(17):3918-3920. https://doi.org/10.1021/cm0604864.
26. Petsalakis ID, Pagona G, Theodorakopoulos G, et al. Unbalanced strain-directed functionalization of carbon nanohorns: A theoretical investigation based on complementary methods. *Chem Phys Lett*. 2006;429(1-3):194-198. https://doi.org/10.1016/j.cplett.2006.08.014.
27. Cioffi C, Campidelli S, Sooambar C, et al. Synthesis, Characterization, and Photoinduced Electron Transfer in Functionalized Single Wall Carbon Nanohorns. *J Am Chem Soc*. 2007;129(13):3938-3945. https://doi.org/10.1021/ja068007p.
28. Tagmatarchis N, Maigné A, Yudasaka M, Iijima S. Functionalization of Carbon Nanohorns with Azomethine Ylides: Towards Solubility Enhancement and Electron-Transfer Processes. *Small*. 2006;2(4):490-494. https://doi.org/10.1002/smll.200500393.
29. Cioffi C, Campidelli Sp, Brunetti FG, et al. Functionalisation of carbon nanohorns. *Chem Comm*. 2006(20):2129. https://doi.org/10.1039/b601176d.
30. Pagona G, Rotas G, Petsalakis ID, et al. Soluble functionalized carbon nanohorns. *J Nanosci Nanotechnol*. 2007;7(10):3468-3472. https://doi.org/10.1166/jnn.2007.821.
31. Economopoulos SP, Pagona G, Yudasaka M, et al. Solvent-free microwave-assisted Bingel reaction in carbon nanohorns. *J Mater Chem*. 2009;19(39):7326. https://doi.org/10.1039/b910947a.
32. Mountrichas G, Pispas S, Tagmatarchis N. Grafting living polymers onto carbon nanohorns. *Chemistry*. 2007;13(27):7595-7599. https://doi.org/10.1002/chem.200700770.
33. Pagona G, Sandanayaka ASD, Araki Y, et al. Covalent Functionalization of Carbon Nanohorns with Porphyrins: Nanohybrid Formation and Photoinduced Electron and Energy Transfer. *Adv Funct Mater*. 2007;17(10):1705-1711. https://doi.org/10.1002/adfm.200700039.
34. Pagona G, Karousis N, Tagmatarchis N. Aryl diazonium functionalization of carbon nanohorns. *Carbon*. 2008;46(4):604-610. https://doi.org/10.1016/j.carbon.2008.01.007.
35. Zhu S, Xu G. Single-walled carbon nanohorns and their applications. *Nanoscale*. 2010;2(12):2538-2549. https://doi.org/10.1039/c0nr00387e.
36. Пиотровский Л.Б., Киселев О.И. Фуллерены в биологии. – СПб.: Росток, 2006. – 335 с. [Piotrovskiy LB, Kiselev OI. Fullereny v biologii. Saint Peterbsburg: Rostok; 2006. 335 p. (In Russ.)]
37. Pagona G, Fan J, Maignè A, et al. Aqueous carbon nanohorn-pyrene-porphyrin nanoensembles: Controlling charge-transfer interactions. *Diam Relat Mater*.

2007;16(4-7):1150-1153. https://doi.org/10.1016/j.diamond.2006.11.071.
38. Miyawaki J, Yudasaka M, Azami T, et al. Toxicity of single-walled carbon nanohorns. *ACS Nano*. 2008;2(2):213-226. https://doi.org/10.1021/nn700185t.
39. Lynch RM, Voy BH, Glass DF, et al. Assessing the pulmonary toxicity of single-walled carbon nanohorns. *Nanotoxicology*. 2009;1(2):157-166. https://doi.org/10.1080/17435390701598496.
40. Shvedova AA, Castranova V, Kisin ER, et al. Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells. *J Toxicol Environ Health A*. 2003;66(20):1909-1926. https://doi.org/10.1080/713853956.
41. Isobe H, Tanaka T, Maeda R, et al. Preparation, purification, characterization, and cytotoxicity assessment of water-soluble, transition-metal-free carbon nanotube aggregates. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2006;45(40):6676-6680. https://doi.org/10.1002/anie.200601718.
42. Lacotte S, García A, Décossas M, et al. Interfacing Functionalized Carbon Nanohorns with Primary Phagocytic Cells. *Adv Mater*. 2008;20(12):2421-2426. https://doi.org/10.1002/adma.200702753.
43. Chithrani BD, Ghazani AA, Chan WCW. Determining the Size and Shape Dependence of Gold Nanoparticle Uptake into Mammalian Cells. *Nano Lett*. 2006;6(4):662-668. https://doi.org/10.1021/nl052396o.
44. Hashimoto A, Yorimitsu H, Ajima K, et al. Selective deposition of a gadolinium(III) cluster in a hole opening of single-wall carbon nanohorn. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(23):8527-8530. https://doi.org/10.1073/pnas.0400596101.
45. Yuge R, Ichihashi T, Shimakawa Y, et al. Preferential Deposition of Pt Nanoparticles Inside Single-Walled Carbon Nanohorns. *Adv Mater*. 2004;16(16):1420-1423. https://doi.org/10.1002/adma.200400130.
46. Yuge R, Yudasaka M, Miyawaki J, et al. Controlling the incorporation and release of C_{60} in nanometer-scale hollow spaces inside single-wall carbon nanohorns. *J Phys Chem B*. 2005;109(38):17861-17867. https://doi.org/10.1021/jp052814d.
47. Murakami T, Ajima K, Miyawaki J, et al. Drug-loaded carbon nanohorns: adsorption and release of dexamethasone *in vitro*. *Mol Pharm*. 2004;1(6):399-405. https://doi.org/10.1021/mp049928e.
48. Zhang M, Yudasaka M. Effect of nanocarbon sizes on the cellular uptake. *Yakugaku Zasshi*. 2013;133(2):151-156. https://doi.org/10.1248/yakushi.12-00244-1.
49. Pippa N, Stangel C, Kastanas I, et al. Carbon nanohorn/liposome systems: Preformulation, design and in vitro toxicity studies. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;105:110114. https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110114.
50. Sano K, Ajima K, Iwahori K, et al. Endowing a ferritin-like cage protein with high affinity and selectivity for certain inorganic materials. *Small*. 2005;1(8-9):826-832. https://doi.org/10.1002/smll.200500010.
51. Kokubun K, Kashiwagi K, Yoshinari M, et al. Motif-programmed artificial extracellular matrix. *Biomacromolecules*. 2008;9(11):3098-3105. https://doi.org/10.1021/bm800638z.
52. Matsumura S, Sato S, Yudasaka M, et al. Prevention of carbon nanohorn agglomeration using a conjugate composed of comb-shaped polyethylene glycol and a peptide aptamer. *Mol Pharm*. 2009;6(2):441-447. https://doi.org/10.1021/mp800141v.
53. Kase D, Kulp JL, 3rd, Yudasaka M, et al. Affinity selection of peptide phage libraries against single-wall carbon nanohorns identifies a peptide aptamer with conformational variability. *Langmuir*. 2004;20(20):8939-8941. https://doi.org/10.1021/la048968m.
54. Matsumura S, Ajima K, Yudasaka M, et al. Dispersion of cisplatin-loaded carbon nanohorns with a conjugate comprised of an artificial peptide aptamer and polyethylene glycol. *Mol Pharm*. 2007;4(5):723-729. https://doi.org/10.1021/mp070022t.
55. Ajima K, Yudasaka M, Murakami T, et al. Carbon nanohorns as anticancer drug carriers. *Mol Pharm*. 2005;2(6):475-480. https://doi.org/10.1021/mp0500566.
56. Kostarelos K. The long and short of carbon nanotube toxicity. *Nat Biotechnol*. 2008;26(7):774-776. https://doi.org/10.1038/nbt0708-774.
57. Miyawaki J, Yudasaka M, Imai H, et al. *In Vivo* Magnetic Resonance Imaging of Single-Walled Carbon Nanohorns by Labeling with Magnetite Nanoparticles. *Adv Mater*. 2006;18(8):1010-1014. https://doi.org/10.1002/adma.200502174.
58. Zhang M, Murakami T, Ajima K, et al. Fabrication of ZnPc/protein nanohorns for double photodynamic and hyperthermic cancer phototherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(39):14773-14778. https://doi.org/10.1073/pnas.0801349105.
59. Whitney JR, Sarkar S, Zhang J, et al. Single walled carbon nanohorns as photothermal cancer agents. *Lasers Surg Med*. 2011;43(1):43-51. https://doi.org/10.1002/lsm.21025.
60. Whitney J, DeWitt M, Whited BM, et al. 3D viability imaging of tumor phantoms treated with single-walled carbon nanohorns and photothermal therapy. *Nanotechnology*. 2013;24(27):275102.https://doi.org/10.1088/0957-4484/24/27/275102.
61. Jiang BP, Hu LF, Shen XC, et al. One-step preparation of a water-soluble carbon nanohorn/phthalocyanine hybrid for dual-modality photothermal and photodynamic therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2014;6(20):18008-18017. https://doi.org/10.1021/am504860c.
62. Romberg B, Hennink WE, Storm G. Sheddable coatings for long-circulating nanoparticles. *Pharm Res*. 2008;25(1):55-71. https://doi.org/10.1007/s11095-007-9348-7.
63. Vonarbourg A, Passirani C, Saulnier P, Benoit JP. Parameters influencing the stealthiness of colloidal drug delivery systems. *Biomaterials*. 2006;27(24):4356-4373. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.03.039.
64. Murakami T, Fan J, Yudasaka M, et al. Solubilization of single-wall carbon nanohorns using a PEG-doxorubicin conjugate. *Mol Pharm*. 2006;3(4):407-414. https://doi.org/10.1021/mp060027a.

65. Uto T, Wang X, Sato K, et al. Targeting of antigen to dendritic cells with poly(gamma-glutamic acid) nanoparticles induces antigen-specific humoral and cellular immunity. *J Immunol*. 2007;178(5):2979-2986. https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.5.2979.
66. Yanagi K, Okazaki T, Miyata Y, Kataura H. Deactivation of singlet oxygen by single-wall carbon nanohorns. *Chem Phys Lett*. 2006;431(1-3):145-148. https://doi.org/10.1016/j.cplett.2006.09.078.
67. Zhu S, Fan L, Liu X, et al. Determination of concentrated hydrogen peroxide at single-walled carbon nanohorn paste electrode. *Electrochem Commun*. 2008;10(5):695-698. https://doi.org/10.1016/j.elecom.2008.02.020.
68. Puthongkham P, Yang C, Venton BJ. Carbon Nanohorn-Modified Carbon Fiber Microelectrodes for Dopamine Detection. *Electroanalysis*. 2018;30(6):1073-1081. https://doi.org/10.1002/elan.201700667.
69. Liu X, Shi L, Niu W, et al. Amperometric glucose biosensor based on single-walled carbon nanohorns. *Biosens Bioelectron*. 2008;23(12):1887-1890. https://doi.org/10.1016/j.bios.2008.02.016.
70. Shi L, Liu X, Niu W, et al. Hydrogen peroxide biosensor based on direct electrochemistry of soybean peroxidase immobilized on single-walled carbon nanohorn modified electrode. *Biosens Bioelectron*. 2009;24(5):1159-1163. https://doi.org/10.1016/j.bios.2008.07.001.
71. Yang F, Han J, Zhuo Y, et al. Highly sensitive impedimetric immunosensor based on single-walled carbon nanohorns as labels and bienzyme biocatalyzed precipitation as enhancer for cancer biomarker detection. *Biosens Bioelectron*. 2014;55:360-365. https://doi.org/10.1016/j.bios.2013.12.040.
72. Tu W, Lei J, Ding L, Ju H. Sandwich nanohybrid of single-walled carbon nanohorns–TiO_2 – porphyrin for electrocatalysis and amperometric biosensing towards chloramphenicol. *Chem Commun*. 2009;4227-4229. https://doi.org/10.1039/b906876g.
73. Wen D, Xu X, Dong S. A single-walled carbon nanohorn-based miniature glucose/air biofuel cell for harvesting energy from soft drinks. *Energy Environ Sci.* 2011;4:1358. https://doi.org/10.1039/C0EE00080A.
74. Wen D, Deng L, Zhou M, et al. A biofuel cell with a single-walled carbon nanohorn-based bioanode operating at physiological condition. *Biosens Bioelectron*. 2010;25;1544-1547. https://doi.org/10.1016/j.bios.2009.11.007.
75. Lahiani MH, Chen J, Irin F, Puretzky AA, et al. Interaction of carbon nanohorns with plants: uptake and biological effects. *Carbon.* 2015;81:607-619. https://doi.org/10.1016/j.carbon.2014.09.095.

◆ Информация об авторах

Левон Борисович Пиотровский — д-р биол. наук, руководитель лаборатории синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт Петербург. E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

Татьяна Анатольевна Кудрявцева — канд. хим. наук, научный сотрудник лаборатории синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт Петербург. E-mail: tatyana@kudryavcev.info.

Елена Викторовна Литасова — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт Петербург. E-mail: llitasova@mail.ru.

◆ Information about the authors

Levon B. Piotrovskiy — Dr. Biol. Sci., Professor, Head, Laboratory of Nanotechnology of Drugs, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

Tatiana A. Kudryavtseva — PhD (Chemistry), Scientific Researcher, Laboratory of Nanotechnology of Drugs, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tatyana@kudryavcev.info.

Elena V. Litasova — PhD (Pharmacology), Leading Researcher, Laboratory of Nanotechnology of Drugs, Dept of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: llitasova@mail.ru.