



УДК 544.165

## АМИНОКИСЛОТНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ФУЛЛЕРЕНА C<sub>60</sub>: СИНТЕЗ И БИМЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

© 2023 г. О. В. Ямскава\*, Д. В. Курилов\*\*, В. А. Волков\*\*\*, #,  
М. В. Воронков\*\*\*, И. В. Заварзин\*\*

\*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,  
Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 28

\*\*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,  
Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47

\*\*\*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,  
Россия, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4

Поступила в редакцию 22.12.2022 г.

После доработки 28.12.2022 г.

Принята к публикации 29.12.2022 г.

Водорастворимые формы фуллерена C<sub>60</sub> обладают многими уникальными физико-химическими и биологическими свойствами, что делает перспективными и многообещающими исследования по созданию на их основе различных препаратов для медицины и ветеринарии. Особенную актуальность приобретают работы по синтезу и изучению производных фуллерена с аддендами биогенного характера, в частности аминокислотами и пептидами. Обзор посвящен описанию различных подходов к синтезу аминокислотных производных фуллерена C<sub>60</sub> и перспектив их биомедицинского применения.

*Ключевые слова:* фуллерен, аминокислотные производные, органический синтез, водорастворимые производные, аминокислотные и пептидные производные фуллерена, физико-химические свойства, физико-химические методы анализа, биологическая активность, биомедицинское применение

DOI: 10.31857/S013234232305010X, EDN: UIKENS

### СОДЕРЖАНИЕ

|  |     |
|--|-----|
| ВВЕДЕНИЕ .....   | 455 |
| ТИПЫ РЕАКЦИЙ В ОРГАНИЧЕСКОЙ<br>ХИМИИ ФУЛЛЕРЕНА C <sub>60</sub> .....                     | 456 |
| ПОЛУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ<br>ФУЛЛЕРЕНА C <sub>60</sub> С АМИНОКИСЛОТАМИ<br>И ПЕПТИДАМИ ..... | 456 |
| Реакции [2 + 1]-циклоприсоединения .....   | 456 |
| Реакции [2 + 3]-циклоприсоединения .....   | 459 |
| Реакции [2 + 4]-циклоприсоединения .....   | 462 |
| Реакции радикального присоединения .....   | 465 |
| Реакции нуклеофильного присоединения .....   | 466 |
| Альтернативные методы синтеза .....  | 468 |

### ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

|   |     |
|---|-----|
| РАСТВОРОВ [60]ФУЛЛЕРЕНОВЫХ<br>ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ<br>И ПЕПТИДОВ ..... | 469 |
| БИМЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ<br>ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНА .....                   | 472 |
| Антиоксидантные свойства.....   | 472 |
| Противоопухолевое действие .....  | 474 |
| Противовирусная и антибактериальная<br>активности .....                   | 475 |
| Иммуногенные эффекты .....  | 476 |
| Нейротропная активность .....   | 477 |
| Системы направленной доставки<br>лекарственных веществ. Тераностики ..... | 478 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....  | 479 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....   | 480 |

### ВВЕДЕНИЕ

Перспективы эффективного использования фуллеренов и их производных в биомедицинской области и сельском хозяйстве в значительной степени определяются возможностью получения во-

Сокращения: АПФ – аминокислотное или пептидное производное фуллерена; АФК – активные формы кислорода; ГПФ – гибридные производные фуллерена; МДА – малоновый диальдегид; НДИ – нафталиндиимидные группы; ПОЛ – перекисное окисление липидов; ФДТ – фотодинамическая терапия; ФС – фотосенсибилизатор; ЦМВ – цитомегаловирус; ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция; ЭМФ – эндоэдральный металлофуллерен; НуFn (или ВДФ) – водная дисперсия фуллерена C<sub>60</sub>; MAO-A – моноаминоксидаза А; MAO-B – моноаминоксидаза В.

# Автор для связи: (эл. почта: vl.volkov@mail.ru).

дорастворимых форм этих соединений. Высокая гидрофобность фуллеренов в сочетании с тенденцией к образованию агрегатов затрудняет их непосредственное биомедицинское использование. Так, задача создания водорастворимых форм фуллерена позволяет решать ее в трех направлениях: 1) получением водной дисперсии (коллоидного раствора) фуллерена (ВДФ), 2) получением комплексов фуллерена с гидрофильными соединениями, 3) введением в фуллереновый кор гидрофильных групп и структурных фрагментов. В рамках настоящего обзора обсуждаются синтетические подходы к модификациям фуллерена, приводящие к получению фуллеренсодержащих аминокислотных и пептидных производных. Синтез таких производных фуллерена можно рассматривать как потенциальную возможность для создания его водорастворимой формы. Кроме того, в обзоре рассматриваются физико-химические факторы, обеспечивающие свойства биологической активности фуллеренсодержащих аминокислотных и пептидных производных, описываются возможности их эффективного биомедицинского применения. Так, описаны мембранотропные, антиоксидантные и фотосенсибилизирующие свойства этих соединений, обсуждаются полученные результаты по проявлению ими противовирусной, антибактериальной, нейротропной и иммуногенной активностей, а также перспективы их использования для фотодинамической противоопухолевой терапии и в системах направленной доставки лекарственных веществ. Следует отметить, что для полноты картины, обрисовывающей горизонты и возможности биомедицинского применения фуллереновых производных, в обзоре некоторое внимание уделено свойствам биологической активности и биомедицинскому применению ряда других важных в практическом отношении фуллереновых производных.

## ТИПЫ РЕАКЦИЙ В ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ФУЛЛЕРЕНА $C_{60}$

В силу того, что фуллерен  $C_{60}$  имеет более высокую симметрию и более доступен, чем  $C_{70}$ , а также обладает схожими физическими характеристиками (сродство к электрону и др.), он стал привлекательным объектом для химических превращений. Из всех фуллеренов именно  $C_{60}$  широко используется в качестве “строительного блока” для получения различного типа производных [1, 2].

Важное направление функционализации  $C_{60}$  – экзоэдральное присоединение к фуллереновому кору. Осуществить экзоэдральное ковалентное присоединение к фуллерену возможно для различных классов соединений. Для фуллерена  $C_{60}$  изучены следующие типы реакций:

- 1) нуклеофильного присоединения;
- 2) радикального присоединения;
- 3)  $[2 + 1]$ -,  $[2 + 2]$ -,  $[2 + 3]$ -,  $[2 + 4]$ -,  $[2 + 5]$ -,  $[2 + 6]$ - и  $[2 + 8]$ -циклоприсоединения;
- 4) полициклоприсоединения;
- 5) электрофильного присоединения;
- 6) электрохимические реакции (окисления и восстановления);
- 7) участие в процессах полимеризации.

## ПОЛУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНА $C_{60}$ С АМИНОКИСЛОТАМИ И ПЕПТИДАМИ

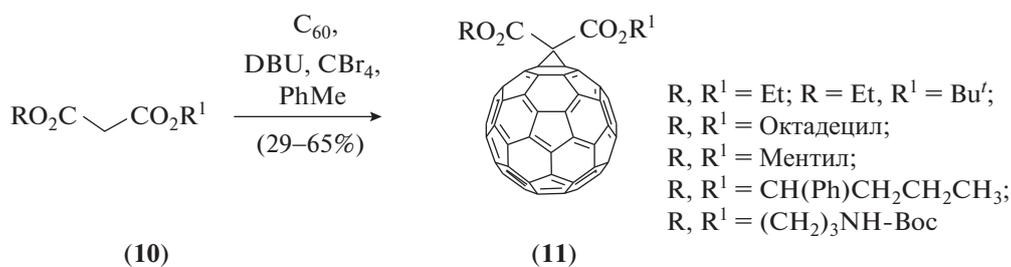
Фуллерен  $C_{60}$  – электронодефицитный полиен, проявляющий склонность к реакциям радикального, нуклеофильного и циклоприсоединения [3]. Среди разнообразных реакций, доступных для дериватизации фуллерена  $C_{60}$ , именно реакции циклоприсоединения являются наиболее многочисленными. В силу своей электронной природы фуллерен  $C_{60}$  способен принимать участие в реакциях  $[2 + n]$ -циклоприсоединения, причем наиболее характерны случаи, когда  $n = 1-4$ . Электронодефицитная фуллереновая система  $C_{60}$  представляет собой отличный диенофил и диполярофил, экзоэдральные реакции с которой приводят к получению широкого ряда стабильных циклоаддуктов [4–7].

### Реакции $[2 + 1]$ -циклоприсоединения

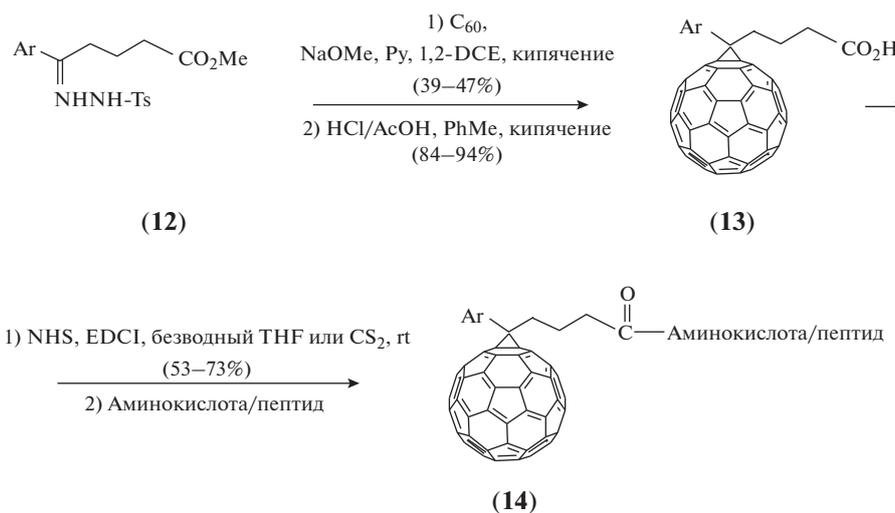
Присоединение к фуллерену  $C_{60}$  карбена или карбеноида, генерированного из [4-*трет*-бутоксикарбонилфенил]дiazометана (**1**), с последующим удалением защитной группы в полученном эфире (**2**) – пример получения фуллеренового производного, хорошо подходящего для дальнейшей пептидной функционализации (рис. 1). Конденсация деблокированной по карбоксильной группе карбоновой кислоты с пентапептидом  $H-(L-Ala-Aib)_2-L-Ala-OMe$  позволила Prato et al. [8] получить первое пептидное производное фуллерена (**3**).

Алкилдиазоацетаты оказались эффективными для получения другого универсального синтона – метано[60]фуллеренилкарбоновой кислоты (**5**) (рис. 2) [9, 10]. Так, реакцией с деблокированной карбоновой кислотой (**5**) (полученной из диазоацетатов (**4a**) и (**4b**) циклоприсоединением к фуллерену  $C_{60}$  и последующим удалением сложноэфирной группы) была осуществлена конденсация (по методу активированных эфиров, в присутствии DCC и HOBT) с метиловым эфиром *L*-фенилаланина и пентапептидом  $H-Thr-Thr-Asn-Tyr-Thr-OH$ , в результате которой получены соответствующие аминокислотное (**6**) [9] и олигопептидное (**7**) [10] производные фуллерена  $C_{60}$ . Примечательно, что олигопептид (**7**) явился первым примером водо-





**Рис. 4.** Реакция циклоприсоединения к фуллерену  $C_{60}$  по Бингелю–Хиршу. Взаимодействие фуллерена  $C_{60}$  с производными малоновой кислоты.



**Рис. 5.** Реакция циклоприсоединения к фуллерену  $C_{60}$  диазосоединений, генерируемых из гидразонов.

и их дальнейшей функционализации по карбоксильной группе (рис. 4).

В частности, посредством модифицированной реакции Бингеля–Хирша при использовании эфира 2-броммалоновой кислоты синтезировано производное фуллерена  $C_{60}$  с полиглицидилнитратом ( $C_{60}$ -PGN) [21]. На основе реакции Бингеля–Хирша также синтезированы аддукты фуллерена  $C_{60}$  с малонамидными производными L-аланина и ряда других природных и непротеиногенных аминокислот с выходом целевого продукта 20–26% [22].

Одним из методов генерирования нестабильных диазосоединений *in situ* может служить использование стабильных гидразонов и их производных (рис. 5). Полагают, что процесс циклопропанирования протекает через первоначальное 1,3-диполярное циклоприсоединение диазосоединения к фуллерену  $C_{60}$  с последующей экстружией азота из образовавшегося пиразолинового интермедиата [23]. В результате реакции возможно образование смеси [6,6]-закрытого (фуллеренового) и [5,6]-открытого (фуллероидного) аддуктов. Так, синтезированы различные аминокислот-

ные и пептидные производные (14) посредством конденсации (по методу активированных эфиров) с соответствующими аминокислотами и пептидами метано[60]фуллеренового производного карбоновой кислоты (13), полученного из тозилгидразона (12) [24].

Аналогично карбенам ведут себя в реакциях циклоприсоединения к фуллерену  $C_{60}$  и их азотистые аналоги – нитрены, генерируемые *in situ*, например, термическим разложением азидов [25]. Так, разработан эффективный метод диполярного присоединения к фуллерену  $C_{60}$  защищенных азидоаминокислот, таких как, например, производное фенилаланина (15) или соответствующее производное лизина. В процессе реакции образуются хроматографически разделяемые смеси производных фуллерена [26] –  $C_{60}$ -азиридин- $\alpha$ -Вос-Phe-OH (16a) или  $C_{60}$ -азиридин- $\alpha$ -Вос-Lys-OH ([6,6]-структуры), а также  $C_{60}$ -аза- $\alpha$ -Вос-Phe-OH (16b) или  $C_{60}$ -аза- $\alpha$ -Вос-Lys-OH ([5,6]-структуры) (рис. 6, приведен пример для производного фенилаланина).

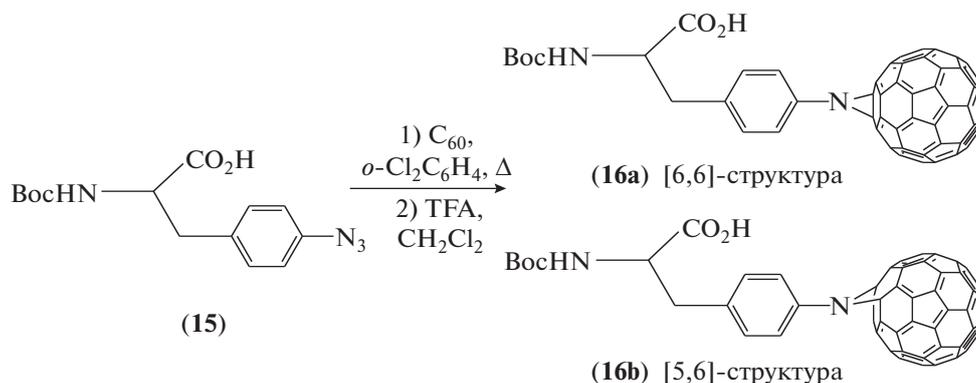


Рис. 6. Реакция циклоприсоединения к фуллерену C<sub>60</sub> нитренов, генерируемых при термоллизе азидов.

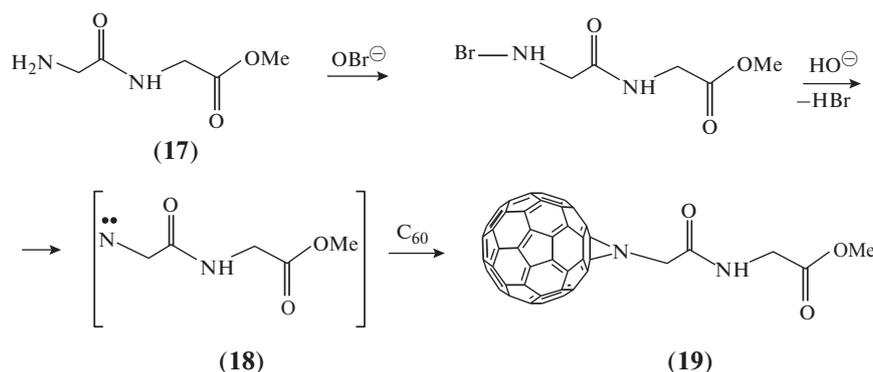


Рис. 7. Реакция циклоприсоединения к фуллерену C<sub>60</sub> нитрена, генерируемого в окислительном процессе из дипептида.

Разработан эффективный метод циклоприсоединения органических азидов к фуллерену под действием стехиометрических количеств Cu(OTf)<sub>2</sub> с получением индивидуальных азиридинофуллеренов, в частности азиридино[60]фуллерена с остатком метилового эфира масляной кислоты [27].

Продемонстрирована также возможность окислительного генерирования нитрена (18) из дипептида – метилового эфира глицилглицина (17). Такой подход позволил синтезировать фуллеренидный дипептид (19) (рис. 7) [28].

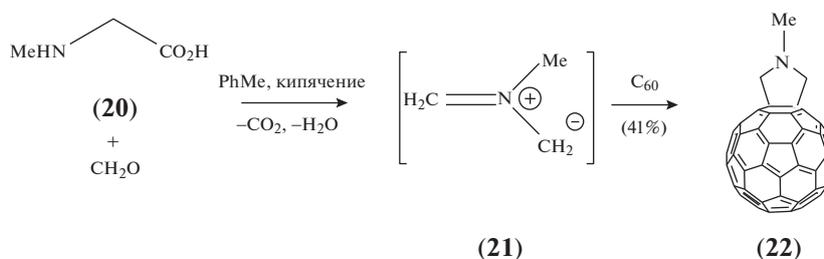
#### Реакции [2 + 3]-циклоприсоединения

Один из наиболее перспективных путей аннелирования к молекуле фуллерена C<sub>60</sub> пятичленных гетероциклических фрагментов связан с использованием реакций [2 + 3]-циклоприсоединения разнообразных 1,3-диполей. В работе [29] обобщены данные по реакциям 1,3-диполярного присоединения к фуллерену C<sub>60</sub>. Впервые о способности электронодефицитного полиена C<sub>60</sub> выступать в роли 1,3-диполярофила сообщено в 1991 г. на Симпозиуме по химии больших углеродных кластеров [30]. Среди успешных методологий функционализации наиболее широкое

применение получил подход с использованием 1,3-диполярного циклоприсоединения к фуллерену азометинилидов, приводящий к образованию фуллеропирролидинов [7]. Наиболее эффективный метод генерирования азометинилидов заключается в декарбосилировании иммониевых солей, образующихся при конденсации α-аминокислот с альдегидами. Этот метод в литературе называется реакцией Прато [3]. Классический пример реализации такого подхода – реакция между N-метилглицином (саркозином, (20)), формальдегидом и фуллереном C<sub>60</sub> в среде кипящего толуола, которая через циклоприсоединение промежуточного азометинилида (21) приводит к образованию N-метилированного фуллеропирролидина (22) (рис. 8) [7, 31].

Основные преимущества этой реакции состоят в следующем:

- 1) происходит образование индивидуальных [6,6]-закрытых изомеров;
- 2) возможно осуществление взаимодействия с широким рядом α-аминокислот, а также альдегидов или кетонов;
- 3) два заместителя могут быть введены в пирролидиновый цикл фуллеренового производного (23) одновременно [7, 31], как это показано на рис. 9.



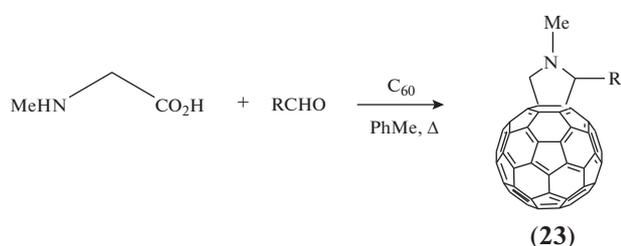
**Рис. 8.** Реакция циклоприсоединения к фуллерену  $C_{60}$  *N*-метилглицина (саркозина) при генерировании азометинида (реакция Прато). Получение *N*-метилированного 2,5-незамещенного фуллеропирролидина.

Использование для аналогичного генерирования 1,3-диполей вместо саркозина *N*-незамещенных аминокислот (**24**) приводит к получению *N*-незамещенных фуллеропирролидинов (**25**), функционализация которых по атому азота открывает новые синтетические возможности, причем в реакции Прато, как и в других реакциях 1,3-дипольного циклоприсоединения, оказалось эффективным применение микроволнового излучения (рис. 10) [32].

Важно отметить, что при участии неэтерифицированных аминокислот реакция Прато сопровождается декарбоксилированием. Так, получен целый ряд различным образом замещенных фуллеропирролидинов [33–36].

Изучены реакции фуллерена  $C_{60}$  с аминокислотами в среде *o*-дихлорбензола при отсутствии альдегида [35, 36]. Такой подход оказался эффективным, например, для синтеза *N*-незамещенных, но симметрично 2,5-дизамещенных (остатками аминокислот), а также 2,5-незамещенных (в реакции с Gly) фуллеропирролидинов (**26**) (рис. 11).

Исследованы также реакции фуллерена  $C_{60}$  с *N*-алкилглицинами в присутствии и при отсутствии альдегидов, проводившиеся без растворителя в условиях высокоскоростного вибрационного измельчения. При этом *N*-алкилированные 2-замещенные и незамещенные фуллеропирролидины получены с умеренными выходами (18–30%). Предложен механизм этой реакции, включающий процесс электронного переноса [37].



**Рис. 9.** Реакция циклоприсоединения к фуллерену  $C_{60}$  аминокислот (по Прато). Получение *N*-метилированных 2-замещенных фуллеропирролидинов.

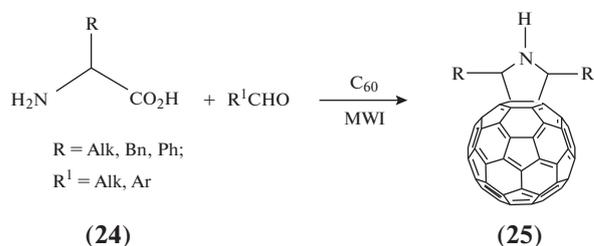
Водорастворимые [60]фуллеропирролидины (**28**) в виде аммонийных солей получены посредством *N*-метилирования иодистым метилом соответствующих *N*-моноалкилированных фуллеропирролидинов (**27**) (рис. 12) [38].

По реакции Прато получены 2,5-незамещенный фуллеропирролидин (**29**), непосредственно функционализированный аминокислотой (рис. 13а) [39], а также фуллеропирролидины (**30**) и (**31**), в которых возможно осуществлять дальнейшее наращивание пептидной цепи, связанной с пирролидиновым циклом через спейсер [40–42] (рис. 13б и 13в).

Разработан синтез класса ортогональнозащищенных бисфуллеропирролидиновых аминокислот (**32**) посредством двух [2 + 3]-циклоприсоединений азометинилов к фуллерену  $C_{60}$  (рис. 14). Так, производное (**32**) можно рассматривать как модель пептидомиметика, в котором фуллереновый кор встроен в структуру пептида [43].

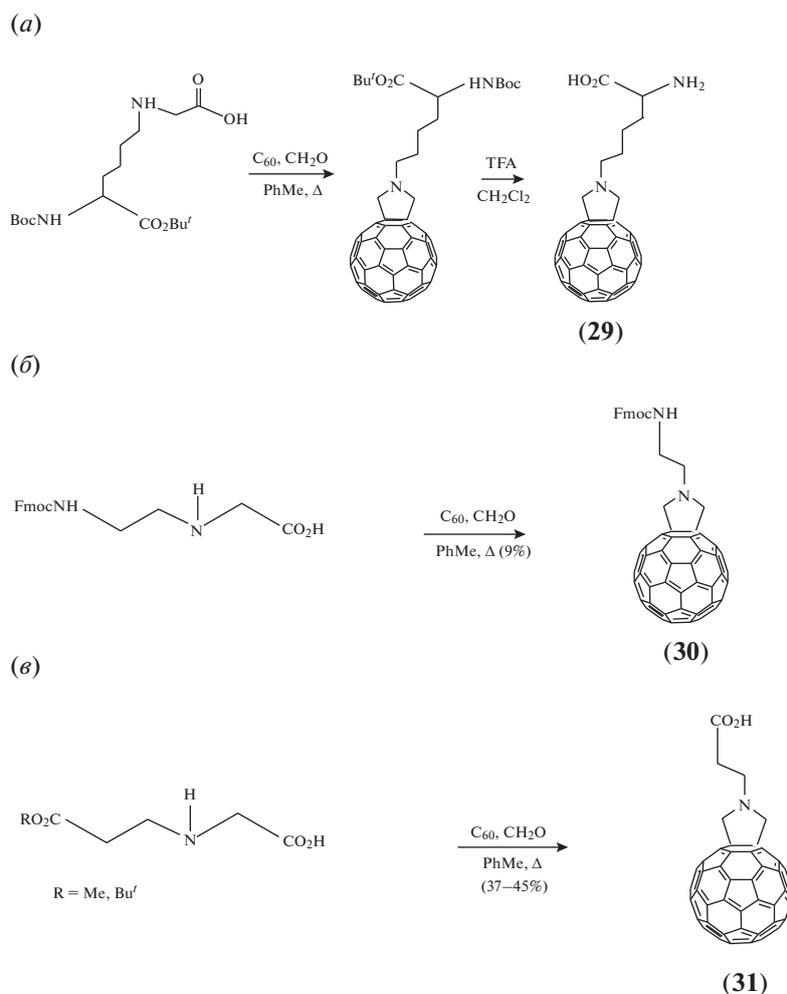
Ацилирование NH-фуллеропирролидина, например, Вос-защищенным глицилглициновым ангидридом, позволило получить соответствующее аминокислотное производное (**33**) и использовать его в дальнейшем пептидном синтезе (рис. 15) [44].

Синтез  $\alpha$ -замещенных фуллерениламинокислот (**37**) – фуллеропронинов (FPr) – возможно осуществить посредством присоединения азометиновых илидов к фуллерену  $C_{60}$  [7, 45, 46]. Интермедиат (**36**) – азометиновый илид – может быть генерирован двумя альтернативными путями: с одной стороны – при использовании таутомеризации

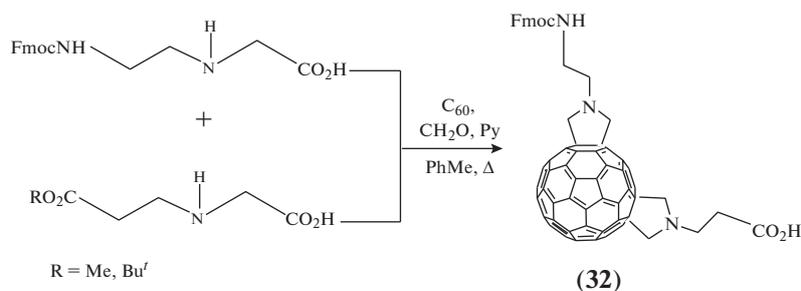


**Рис. 10.** Реакция циклоприсоединения к фуллерену  $C_{60}$  аминокислот (по Прато). Получение *N*-незамещенных, но 2,5-дизамещенных фуллеропирролидинов.





**Рис. 13.** Реакция циклоприсоединения аминокислот или пептидов к фуллерену  $C_{60}$  (по Прато) с получением *N*-функционализированных 2,5-незамещенных фуллеропирролидинов, связанных непосредственно с аминокислотой (а) или через спейсер: с возможностью наращивания цепи с *N*- (б) или *C*- (в) конца.



**Рис. 14.** Реакция циклоприсоединения к фуллерену  $C_{60}$  аминокислот или пептидов (по Прато) с получением ортогональнозащищенных бисфуллеропирролидиновых аминокислот.

хлорбензол–ДМСО вместо хлорбензола существенно улучшает эффективность реакции [55].

#### Реакции [2 + 4]-циклоприсоединения

Расширяет арсенал методов получения фуллереносодержащих синтонов реакция [2 + 4]-цикло-

присоединения (реакция Дильса–Альдера). Так, вторичный спирт (53) может быть получен посредством циклоприсоединения 2-[(триметилсилил)окси]-1,3-бутадиена (51) к фуллерену  $C_{60}$  при кипячении в растворе толуола с последующим гидролизом и дальнейшим восстановлением соответствующего, аннелированного к фуллерену

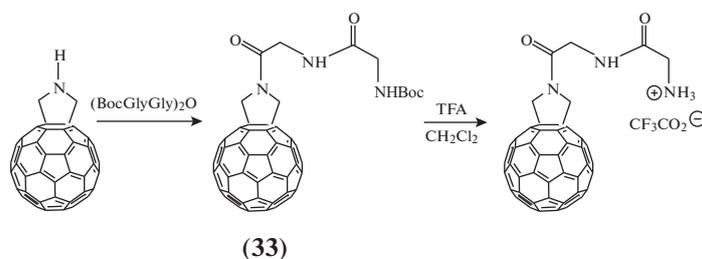


Рис. 15. Реакция ацилирования NH-[60]фуллеропирролидина Вос-защищенным глицилглициновым ангидридом.

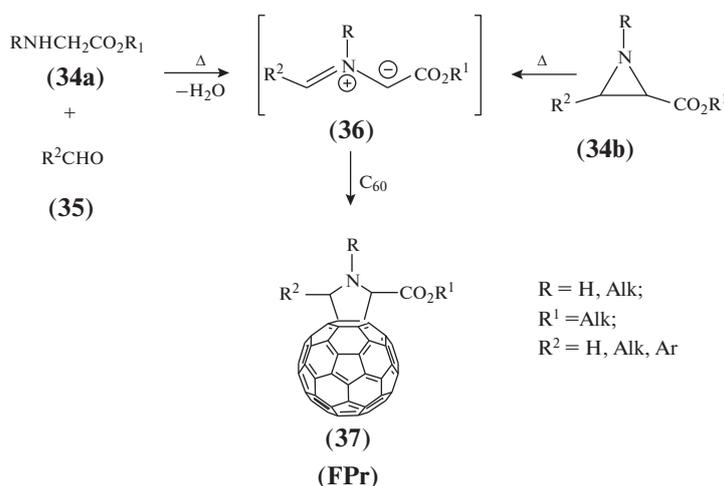


Рис. 16. Реакция присоединения азометиновых илидов к фуллерену C<sub>60</sub>, приводящая к получению α-замещенных фуллерениламинокислот (фуллеропролинов, FPr).

циклического кетона (52) диизобутилалюминий-гидридом (DIBAL-H) [56]. Конденсация синтона (53) с *N*-защищенными α-аминокислотами при участии реагентов DCC и DMAP позволяет с высокими выходами получать соответствующие этерифицированные аминокислотные производные (54) (рис. 22).

С другой стороны, наряду с этерифицированными производными, получены производные аминокислот, замещенные фуллеренсодержащим фрагментом, связь с которым осуществляется через периферический атом азота. Так, конденсацией кетона (56) с эфиром *N*<sup>α</sup>-защищенного *n*-аминофе-

нилаланина (55) получен соответствующий имин (57). После гидридного восстановления связи C=N фуллереновое производное (58) вводили в последующие реакции пептидного синтеза (рис. 23) [57].

Реакция Дильса–Альдера с успехом использована и для синтеза дикарбаанолага цистина. Так, конденсация диена (59) с фуллереном C<sub>60</sub> при кипячении в толуоле позволила получить стабильный циклоаддукт (60) (рис. 24) [58].

Термолиз сульфона (61) (получаемого конденсацией 4-хлорпиримидина с соответствующей α-аминокислотой), осуществляемый в присут-

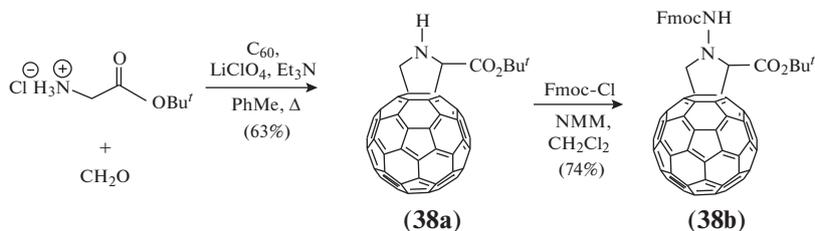


Рис. 17. Реакция циклоприсоединения к фуллерену C<sub>60</sub> аминокислот (по Прато). Получение фуллеропролинов с незащищенной или защищенной аминогруппой пирролидинового фрагмента.

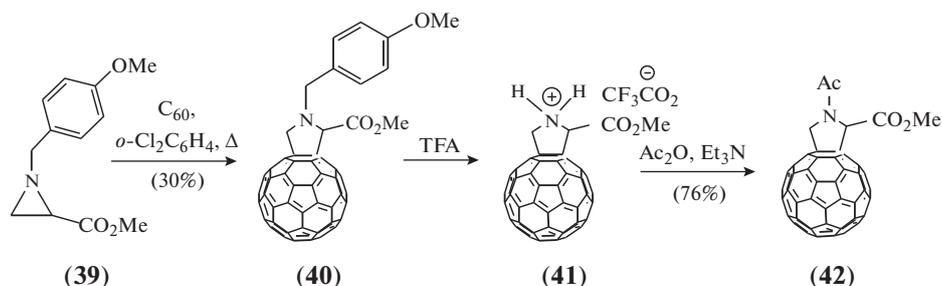


Рис. 18. Получение фуллеропропинов при присоединении к фуллерену  $C_{60}$  азиридиновых производных в условиях термолиза.

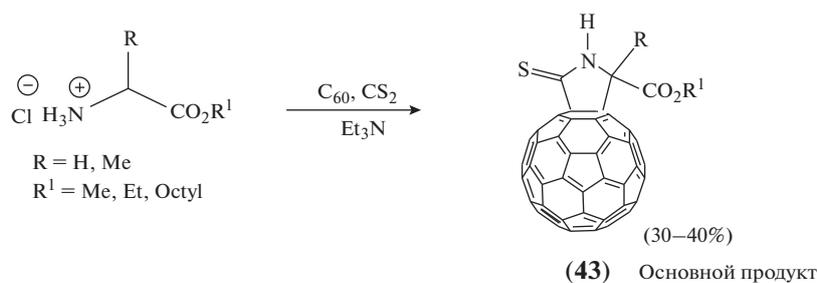


Рис. 19. Реакция получения тиолактамных фуллереновых производных при циклоприсоединении к фуллерену  $C_{60}$  эфиров  $\alpha$ -аминокислот в присутствии сероуглерода.

ствии фуллерена  $C_{60}$  в растворе 1,2,4-трихлорбензола в инертной атмосфере по реакции Дильса–Альдера, протекающей через промежуточное пиримидин-*o*-хинодиметановое производное аминокислоты, приводит к образованию соответствующего фуллереносодержащего аминокислот-

ного производного (62), содержащего аннелированные циклогексановый и пиримидиновые циклы, играющие роль спейсеров (рис. 25) [59].

Сообщается о синтезе бензаннелированных фуллереносодержащих аминокислотных производных (64), несущих индановый структурный фраг-

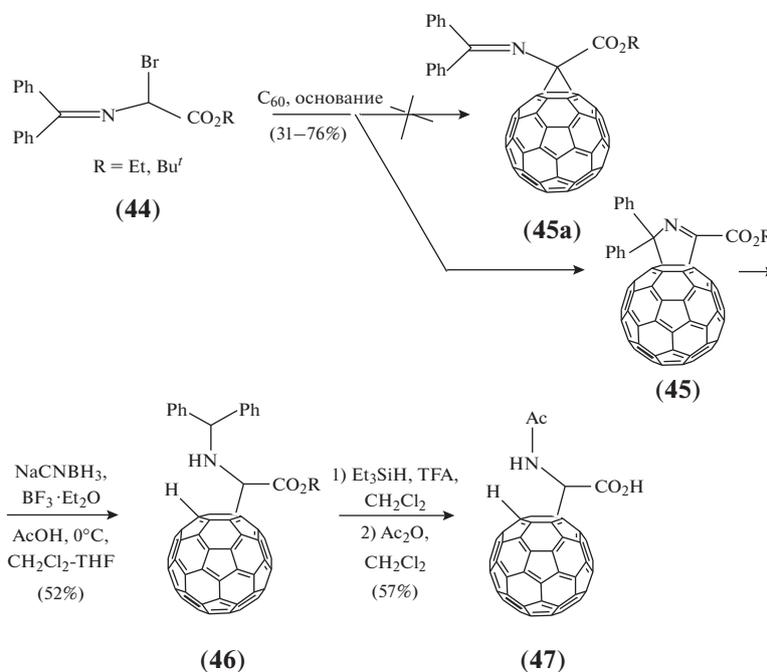


Рис. 20. Тандемная ретрореакция Бингеля–Хирша присоединения к фуллерену  $C_{60}$  дифенилиминоглицинатов.

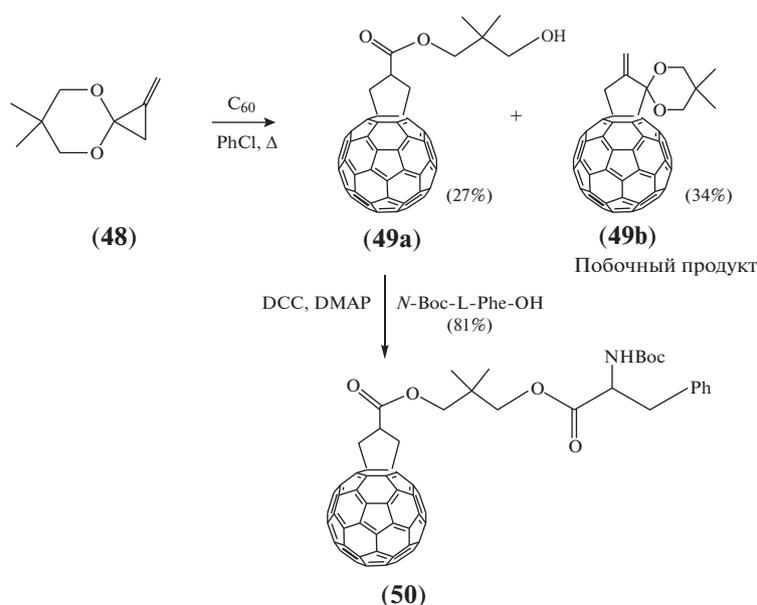


Рис. 21. Реакция циклоприсоединения к фуллерену C<sub>60</sub> кетала метиленициклопропанона.

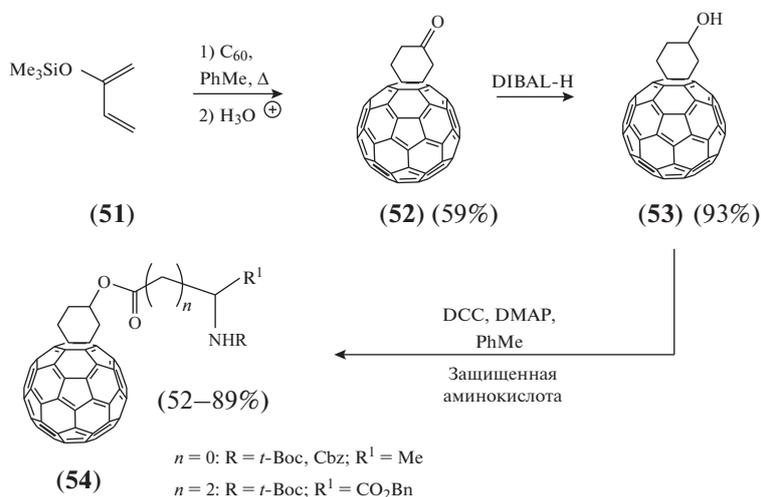


Рис. 22. Реакция циклоприсоединения (по Дильсу–Альдеру) с участием аннелированного к фуллерену C<sub>60</sub> циклического кетона и производного 1,3-бутадиена.

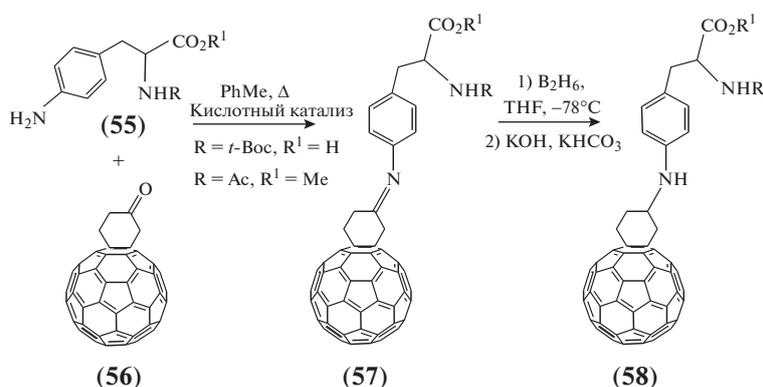
мент и получаемых с использованием сульфинового производного (**63**), выступающего в роли активного диенового компонента (рис. 26) [60].

#### Реакции радикального присоединения

Реакции фотолиза представляют собой альтернативный метод для получения фуллереносодержащих аминокислотных производных. Производные FPr образуются в результате фотолиза эфиров  $\alpha$ -аминокислот [61–64]. Присутствие кислорода в реакционной среде, по-видимому, способствует ускорению фотореакции. Например, в результате

фотохимической реакции при конденсации фуллерена C<sub>60</sub> с *N*-замещенными эфирами глицина (**65a**) и (**65b**) получены (с выходами до 35%) соответствующие ряды [60]фуллеропирролидинов (**66**) и (**67**), в которых представлены 2,5-симметрично дизамещенные аддукты (рис. 27) [61].

В числе других примеров реакций радикального присоединения  $\alpha$ -аминокислот к фуллерену C<sub>60</sub> можно упомянуть процессы, сопровождающиеся фотолитическим декарбоксилированием и приводящие к образованию 1,2-аддуктов [48, 65]. Так, фотохимическая реакция конденсации фуллерена C<sub>60</sub> с пиперидинуксусной и морфолинук-



**Рис. 23.** Получение замещенных [60]фуллеренсодержащим фрагментом производных аминокислот, связанных через периферическую аминогруппу.

сусной кислотами в смеси метанола и толуола приводит к декарбоксилированию с образованием 1,2-аддуктов (**69**) — соответствующих пиперидиновых (**68a**) и морфолиновых (**68b**) производных. Однако осуществление в тех же условиях фотохимической реакции фуллерена  $C_{60}$  с метиловыми эфирами пиперидинуксусной (**70a**) и морфолинуксусной (**70b**) кислот приводит к получению соответствующих фуллеропирролидиновых производных (**71**) (рис. 28) [65].

#### Реакции нуклеофильного присоединения

Благодаря высокой нуклеофильности первичные и вторичные алифатические амины легко присоединяются к электронодефицитному фуллерену  $C_{60}$ . Хотя присоединение первичных и вторичных аминов — один из первых описанных процессов модификации фуллерена, он значительно сложнее, чем присоединение  $C$ -нуклеофилов, а состав продуктов присоединения зависит от условий проведения реакции. Процесс присоединения аминов к фуллерену  $C_{60}$  многостадийный. Сначала имеет место одноэлектронный перенос от амина (**72**) к молекуле  $C_{60}$ . На следующем этапе происходит рекомбинация аммонийного катион-радикала (**72a**) и фуллеренового анион-радикала (**73**), приводящая к образованию

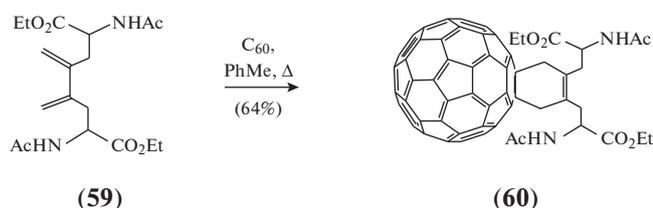
биполярного интермедиата (**74**). На заключительном этапе осуществляется перенос протона от азота к атому углерода фуллерена с образованием продукта присоединения (**75**) (рис. 29) [30, 66–68].

Впервые о присоединении аминокислот и дипептидов (**76**) к фуллерену  $C_{60}$  с образованием соответствующих моноаддуктов (**77**) сообщили В.С. Романова и соавт. (рис. 30) [69]. Показано, что реакция протекает при смешивании раствора фуллерена  $C_{60}$  и аминокислоты или дипептида при 50–100°C. Состав полученных аддуктов фуллерена  $C_{60}$  и аминокислоты или дипептида (АДФ) изучен методом аминокислотного анализа, проведенного после деструкции синтезированных соединений при нагревании в присутствии 6 н. HCl. Результаты анализа показали удовлетворительное соответствие стехиометрическому соотношению  $C_{60}$  : аминокислота (или дипептид) = 1 : 1 [69–71]. Обсуждаемый синтетический подход открыл широкие перспективы для получения водорастворимых физиологически активных производных фуллерена на основе аминокислотных (пептидных) аддуктов.

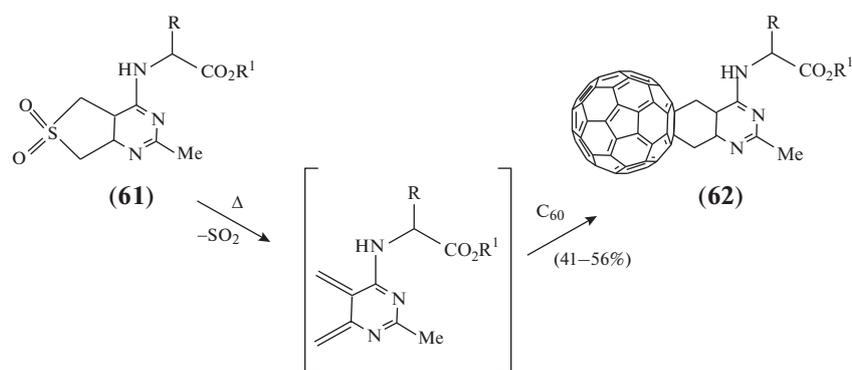
Эффективным физико-химическим методом доказательства строения полученных аминокислотных моноаддуктов фуллерена  $C_{60}$  оказалась спектроскопия твердотельного ЯМР [72].

Сообщалось также о получении аминокислотных производных (моноаддуктов) фуллерена  $C_{60}$  в присутствии ониевых солей, таких как тетрабутиламмонийбутоксид  $Bu_4N^+OBu^-$  или тетраэтилфосфонийхлорид  $Et_4P^+Cl^-$  [73, 74], краун-эфира 18-краун-6 [75], а также полиэтиленгликоля (PEG-400) [74, 76].

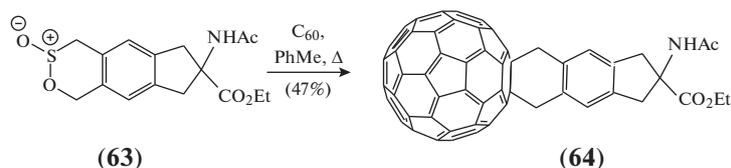
С другой стороны, имеются данные о том, что при реакции фуллерена  $C_{60}$  с аминокислотами в основной среде образуются только полиаддукты фуллерена, содержащие, кроме остатков аминокислот, гидроксильные и, вероятно, карбонильные группы. Продукты реакции выделены хрома-



**Рис. 24.** Реакция циклоприсоединения (по Дильсу–Альдеру), приводящая к получению [60]фуллеренсодержащего циклоаддукта — дикарбааналога цистина.



**Рис. 25.** Реакция циклоприсоединения (по Дильсу–Альдеру) к фуллерену C<sub>60</sub> производного сульфона, приводящая к получению фуллеренового аминокислотного производного, содержащего в качестве спейсеров аннелированные циклогексанный и пиримидиновый циклы.



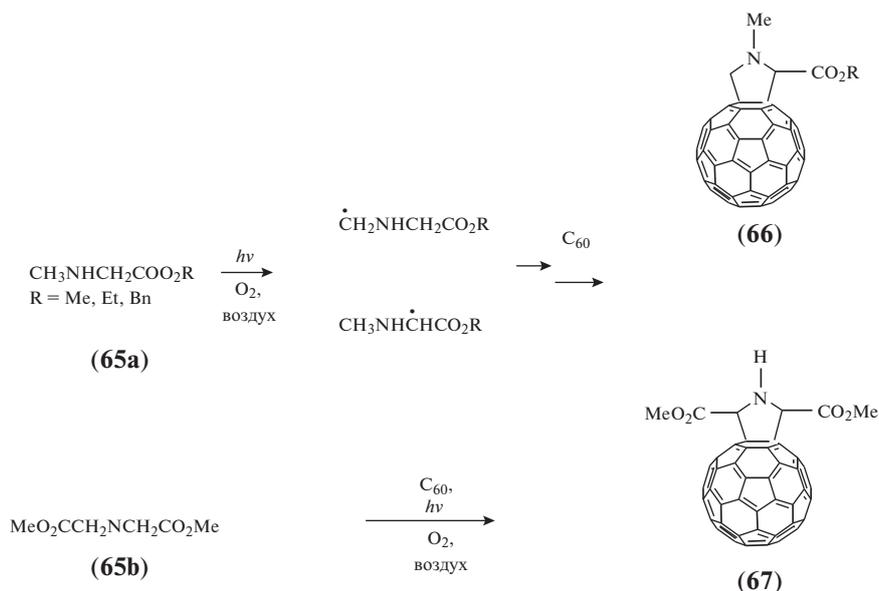
**Рис. 26.** Реакция циклоприсоединения (по Дильсу–Альдеру) к фуллерену C<sub>60</sub> сульфинового производного, приводящая к получению бензаннелированных фуллереносодержащих аминокислотных производных с индановой основой.

тографически и охарактеризованы посредством ЯМР, а также методами рентгеновской фотоэлектронной (РФЭ), УФ- и ИК-спектроскопий [77].

Примеры синтезов, дополняющие вышеизложенные методы получения АПФ (в частности, посредством образования связи углерод–азот при

присоединении *N*-нуклеофилов к фуллереновому кору), представлены в литературных источниках [78–80].

Предложен подход к дальнейшей модификации аминокислотных производных фуллерена [79, 81]. Существенно расширить разнообразие



**Рис. 27.** Реакция образования фуллеропрوليновых производных при радикальном присоединении к фуллерену C<sub>60</sub> эфиров α-аминокислот (в условиях их фотолиза).

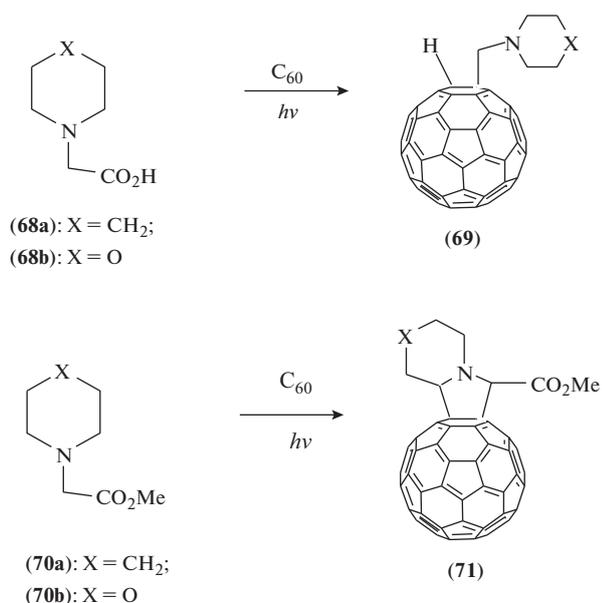


Рис. 28. Фотохимические реакции конденсации фуллерена C<sub>60</sub> с пиперидинуксусной и морфолинуксусной кислотами.

АПФ оказался возможным при создании на основе фуллерена гибридных структур, таких как соединения (79), получаемых за счет присоединения к АПФ (78) второго адденда (ADDEND-2) посредством замещения атома водорода, введенного в структуру фуллерена в процессе предшествующего присоединения аминокислоты (ADDEND-1) (рис. 31). Такие гибридные производные фуллерена (ГПФ) или гибридные соединения фуллеренов (ГСФ) открыли возможность создания широкого набора биосовместимых соединений с помощью комбинаций двух различных аддендов, один из которых, представленный фрагментом аминокислоты, придает фуллереновому ядру водорастворимость и мембранотропность, а второй — привносит дополнительные свойства биологической активности, в том числе усиление антиоксидантной активности, способность донировать оксид азота, выступать фотосенсибилизатором или ингибировать ключевые ферменты. Например, на основе

этого подхода было синтезировано ГПФ, представляющее собой аддукт фуллеренил-ε-аминокапроновой кислоты с комплексом кобальт—витамин В<sub>12</sub> (CN-Cbl-B<sub>12</sub>-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>60</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>COOCH<sub>3</sub>) [82].

На основании квантово-химических расчетных данных [83] сделан вывод о том, что присоединение α-аминокислот или пептидов к фуллерену C<sub>60</sub> происходит по двойной связи шестичленных циклов полиеновой системы с образованием 1,2-изомеров. Присоединенный к фуллереновому кору в аддукте атом водорода склонен к дальнейшему замещению [84], однако его замена на второй заместитель может быть стерически затруднена в вицинальных положениях 1 и 2, и такая ситуация способствует образованию изомерного 1,4-аддукта. Строение второго заместителя влияет не только на химические свойства получаемых соединений, но и на площадь контакта фуллеренового остова с водой и как следствие — на механизм сольватации [85].

#### Альтернативные методы синтеза

Следует также упомянуть и об альтернативных способах синтеза аминокислотных производных фуллерена C<sub>60</sub>. Так, Rh-катализируемое сочетание (по типу реакции Сузуки—Мияуры) фуллерена C<sub>60</sub> с производным бороновой кислоты (80), защищенным по амино- и карбоксильной группам фенилаланина, позволила получить арилированный 1,2-аддукт (81) (рис. 32) [86].

Описан метод связывания аминокислотных и пептидных производных с фуллереном C<sub>60</sub> при использовании гидрофосфинирования со вторичным фосфинбораном. Так, электрохимический процесс гидрофосфинирования фуллерена C<sub>60</sub> с втор-фосфин-борановыми производными (82) в условиях межфазного катализа в результате образования связи фосфор—углерод приводит к получению соответствующих фуллереновых аминокислотных и дипептидных производных (83), содержащих фосфинборановый линкер (рис. 33) [87].

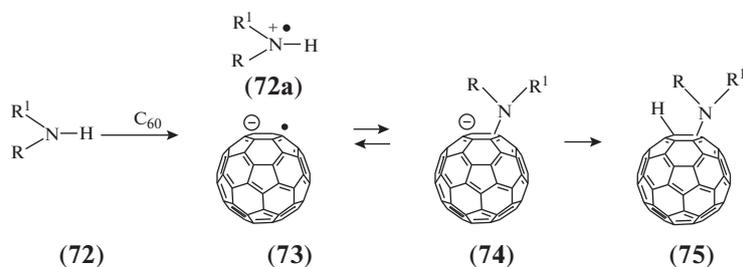


Рис. 29. Реакция нуклеофильного присоединения аминов к фуллерену C<sub>60</sub>.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА  
РАСТВОРОВ [60]ФУЛЛЕРЕНОВЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ  
И ПЕПТИДОВ

Фуллерены и их производные в дисперсных системах способны к образованию ассоциатов. Самоорганизующиеся ассоциаты производных фуллера C<sub>60</sub> – *N*-(моногидрофуллеренил)-производных аминокислот и пептидов (АПФ) – как в водных [71, 88–91], так и в неводных [90–92] растворах исследовались методом электронной микроскопии. Изучены *N*-(моногидрофуллеренил)-L-аланин (H-C<sub>60</sub>-L-Ala-OH), *N*-(моногидрофуллеренил)-L-аланил-L-аланин (H-C<sub>60</sub>-L-Ala-L-Ala-OH) и *N*-(моногидрофуллеренил)глицил-L-валин (H-C<sub>60</sub>-Gly-L-Val-OH). Способность АПФ к самоорганизации, т.е. к образованию ассоциатов, появляется в силу присутствия в молекуле гидрофобного (фуллеренового) фрагмента [88], в то время как гидрофильный (аминокислота или дипептид) фрагмент способствует термодинамической стабильности образующихся коллоидных частиц. Первоначально методом электронной микроскопии было установлено, что аминокислотные и дипептидные производные в водных растворах образуют анизодиаметрические мицеллы с размерами в пределах 0.5–10 мкм [88]. Однако более поздние исследования, осуществленные на основе диффузионного метода [89] и метода динамического рассеяния света [93], показали, что реальные размеры ассоциатов, хотя и могут достигать значений сотен нанометров и даже нескольких микрометров, но обычно находятся в диапазоне от единиц до нескольких десятков нанометров. В работе Белавцевой с соавт. [89] отмечено, что в ряде случаев в исследуемых объектах наблюдается изменение размеров ассоциатов при изменении концентрации раствора, однако у некоторых объектов изменение концентрации в диапазоне концентраций 75–150 мг/л не приводило к изменению коэффициента диффузии и, соответственно, размеров ассоциатов. Также в работе В.А. Волкова и соавт. [93] во флуоресцентной системе продемонстрировано, что антирадикальная активность, связанная отрицательной линейной взаимосвязью со средним размером наночастиц, находится в линейной зависимости от концентрации добавляемых соединений в диапазоне концентраций 10<sup>-7</sup>–10<sup>-6</sup> М, что указывает на сохранение размерных характеристик наночастиц при разбавлении раствора. Выдвинуто предположение о том, что в водных растворах АПФ самоорганизуются таким образом, что на поверхности мицелл находятся гидрофильные аминокислотные или пептидные фрагменты, а гидрофобная (фуллереновая) часть расположена внутри мицеллы. Сама мицелла может быть наполнена растворителем или представлять собой конгломерат аминокислотных (или пеп-

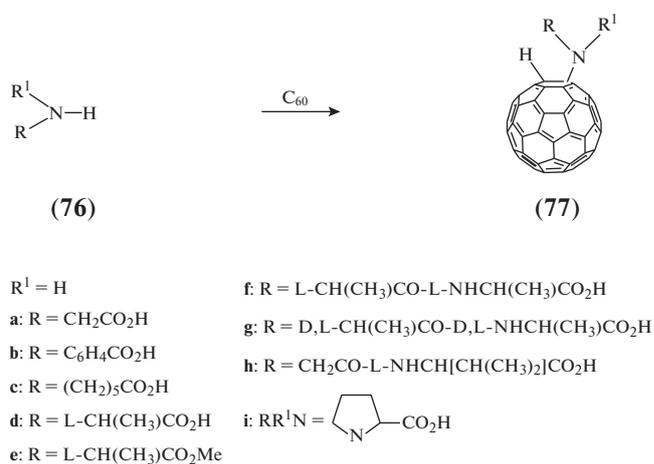


Рис. 30. Реакция нуклеофильного присоединения аминокислот и дипептидов к фуллерену C<sub>60</sub>.

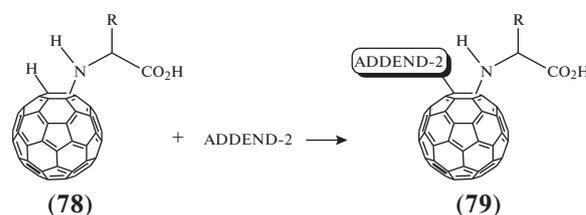


Рис. 31. Получение гибридных производных фуллера C<sub>60</sub> на основе последовательного взаимодействия с двумя различными аддендами.

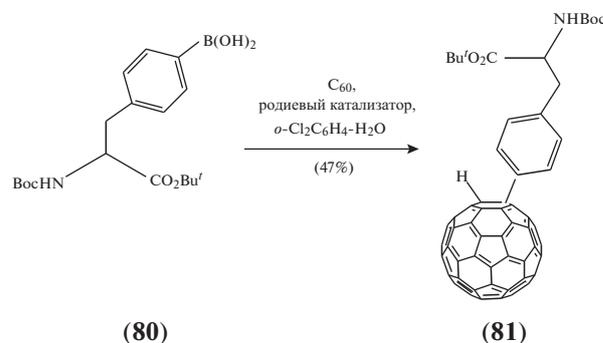
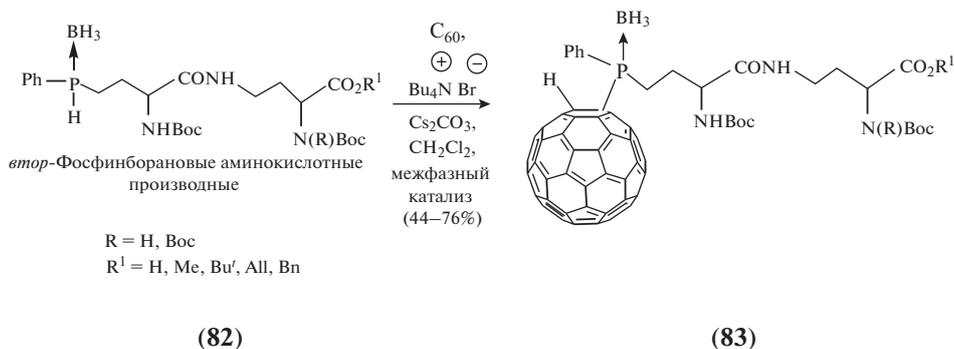


Рис. 32. Rh-катализируемое сочетание (по типу реакции Сузуки–Мияуры) фуллера C<sub>60</sub> с аминокислотным производным бороновой кислоты.

тидных) производных фуллера, в котором либо содержится небольшое количество растворителя, либо вовсе не содержится растворитель [89]. Методом электронной микроскопии установлено, что нерастворимые в воде АПФ (но растворимые в ДМСО и пиридине) также способны образовывать в растворах мицеллоподобные частицы, однако их строение отличается от строения ассоциатов в водных растворах: они плотнее и имеют бо-



**Рис. 33.** Связывание аминокислотных и пептидных производных с фуллереном  $C_{60}$  в электрохимическом процессе его гидрофосфинирования *втор*-фосфин-борановыми производными.

лее сферическую форму [92, 94]. Кроме того, удалось проследить структурообразование ассоциатов водонерастворимых АПФ в органических растворителях. На первом этапе происходит самосборка мицеллоподобных структур. Сначала образуются ассоциаты пластин произвольной формы, затем формируются мицеллоподобные структуры овальной формы с рыхлоупакованными пластинами. Далее пластины плотно упаковываются, количество растворителя и пустот в мицеллоподобной структуре уменьшается, и образуются компактные частицы овальной формы с гладкой поверхностью. Наряду с процессом структурирования, с течением времени в растворах наблюдается разрушение мицеллоподобных структур [90, 94].

Исследования диффузии АПФ (моно-, а также дизамещенных производных, в том числе их эфиров) в разбавленных водных растворах позволили установить, что эти соединения могут находиться в растворе как в виде изолированных молекул, так и в виде ассоциатов. Кроме того, показано, что степень ассоциации зависит от природы аминокислоты (дипептида), т.е. от гидрофильно-гидрофобного баланса молекулы, а также концентрации, рН раствора и его ионной силы. При этом в определенных случаях ассоциация отсутствует, и растворы являются истинными [85, 95–100].

Методом сканирующей дифференциальной калориметрии измерены концентрационные зависимости теплоемкости водных растворов некоторых АПФ при 298 К [101]. Показано, что теплоемкость растворенных в воде АПФ, таких как  $H-C_{60}-L-Arg-OH$ ,  $H-C_{60}-L-Ala-L-Ala-OH$  и  $H-C_{60}-Gly-L-Val-OH$ , слабо зависит от концентрации. Однако зависимость теплоемкости водных растворов АПФ, таких как  $H-C_{60}-L-Ser-OH$  и  $H-C_{60}-L-Ala-OH$ , описываются кривыми с экстремумами. Вычисленные значения вкладов гидратации в теплоемкость растворенных производных [60] фуллерена имеют как положительные, так и отрицательные значения. Следует отметить, что в случае отрицательных значений вкладов

гидратации преобладает гидрофильная гидратация. В ассоциатах АПФ ослабление гидрофобной гидратации, по-видимому, связано с тем, что фуллереновый фрагмент молекулы становится менее доступным для молекул воды. В то же время известно, что в составе фрагмента  $H-C_{60}$  алкильных фуллереновых производных атом водорода обладает протонной подвижностью [84] и образует водородные связи с водой, которые также образуются и с полярными группами самого заместителя [102]. По мере уменьшения гидрофобной гидратации доля гидрофильной гидратации увеличивается, и вклад гидратации в теплоемкость становится величиной, принимающей отрицательные значения. Возможно, что в этом случае имеет место конкуренция между процессами гидрофильной гидратации и гидрофобных взаимодействий с фуллереновым фрагментом.

Моноаддукты АПФ (в том числе их эфиры) изучены методом ИК-спектроскопии. Спектральные характеристики АПФ в области  $4000-400\text{ см}^{-1}$  сильно отличаются от таковых для исходных веществ. Так, в спектрах всех полученных соединений отсутствуют полосы поглощения исходного фуллерена  $C_{60}$  при  $1429, 1181, 577, 528\text{ см}^{-1}$  и присутствуют полосы поглощения аминокислотных или дипептидных остатков, в большинстве случаев находящихся в цвиттер-ионной форме. Характерная особенность спектральных характеристик этих производных – присутствие в спектрах группы, состоящей из трех полос:  $\sim 1108\text{ см}^{-1}$  (высокой интенсивности),  $960$  и  $840\text{ см}^{-1}$  (средней интенсивности), а также  $1250\text{ см}^{-1}$  (слабой интенсивности) [69, 71, 103].

С привлечением полуэмпирического квантово-химического метода, основанного на частичном пренебрежении дифференциальным перекрытием, исследованы структура и электронные УФ-спектры изомеров аминокислотных производных фуллерена  $C_{60}$ . Показано, что аддук-

ты-изомеры обладают C<sub>s</sub>-симметрией, и [6,6]-изомеры более устойчивы, чем [5,6]-изомеры [104].

Изучены спектры кругового дихроизма (КД) растворимых в воде солей продуктов взаимодействия фуллерена C<sub>60</sub> с оптически активными энантиомерами L-аланина и L-валина [105]. Характер полученных спектров однозначно указывает на сохранение стереохимии исходной аминокислоты в этих продуктах, т.е. на индукцию оптической активности аминокислотных фрагментов, ковалентно присоединенных к ахиральной сфере фуллеренового полиэдра. При сравнении спектров КД пептидных производных фуллерена C<sub>60</sub> продемонстрировано влияние строения пептидной цепи на величину асимметрической индукции. Например, спектральные характеристики (в водной среде) для пары аддуктов H-C<sub>60</sub>-L-Ala-OK и H-C<sub>60</sub>-Gly-L-Ala-OK (калиевые соли), в которой у дипептидного производного оптически активный фрагмент L-аланина отделен от каркаса фуллерена остатком глицина, показывают, что наблюдаются сдвиг полосы поглощения ( $\lambda_{\max}$ ) в коротковолновую область спектра (530–490 нм) и резкое снижение значений величины молярного дихроизма, причем замена в пептидном фрагменте оптически активного L-аланина на глицин (как в аддукте H-C<sub>60</sub>-Gly-Gly-OK) приводит к исчезновению в спектре максимумов, характеризующих эффект Коттона [106].

Представлены расчетные данные значений констант ионизации  $pK_a$  диссоциирующих групп аминокислотного производного фуллерена C<sub>60</sub> на примере аддукта H-C<sub>60</sub>-L-Ala-OH в водной среде. Полученные значения  $pK_a$  указывают на то, что при физиологических значениях pH в указанном аддукте группа  $\alpha$ -NH нейтральна. Группа –COOH имеет более высокую кислотность ( $pK_a = 4.2$ ) в сравнении с группой –SH ( $pK_a = 5.8$ ) в фуллереновом фрагменте. С одной стороны, отмечается, что в аддукте наряду с цвиттер-ионом, содержащим заряженные группы –NH<sub>2</sub><sup>+</sup> и –COO<sup>–</sup>, образование цвиттер-иона с заряженными группами –NH<sub>2</sub><sup>+</sup> и C<sub>60</sub><sup>–</sup> маловероятно, и такую альтернативу можно не принимать во внимание при анализе путей переноса протона. С другой стороны, проведенные расчеты свидетельствуют о том, что присоединенный к фуллерену протон в моноаддуктах АПФ достаточно подвижен и в водных средах (при физиологических значениях pH) может легко отрываться. В последнем случае фуллереновый каркас несет отрицательный заряд. Возможность существования подобного ионизированного состояния необходимо учитывать при изучении распределения этих соединений между биологическими средами и их связывания с биологическими мишенями [107].

Изучены водные растворы аддукта H-C<sub>60</sub>-L-Arg-OH, и получены физико-химические данные, касающиеся зависимости его растворимости от температуры, плотности и электропроводности раствора от концентрации, а также значения величин  $K_d$  и рефракции [108].

Методами флуориметрии и динамического светорассеяния показано, что наночастицы монозамещенных АПФ в водном растворе проявляют антирадикальные свойства [109], определяющее влияние на которые оказывает размер наночастиц, причем между этими параметрами наблюдается отрицательная корреляционная связь. Высказано предположение о том, что указанный эффект, вероятно, обусловлен стерическим фактором: при увеличении размеров наночастиц уменьшается величина отношения площади поверхности наночастицы к ее объему. Молекулы, заключенные внутри этого объема, оказываются труднодоступными для взаимодействия с радикалами, и соответствующее АПФ показывает меньшее значение величины относительной антирадикальной активности (ОАА). Результаты данных исследований, как и более ранние работы [110], подтверждают, что строение аминокислотного заместителя не оказывает существенного влияния на антирадикальные свойства АПФ. Показано [93], что механизм антиоксидантного действия аминокислотных производных фуллерена не связан с отдачей электрона либо переносом атома водорода. Эти соединения не обладают антипероксидной активностью и, по-видимому, ковалентно присоединяют радикалы по двойным связям.

Среди широкого ряда синтезированных к настоящему времени производных фуллерена C<sub>60</sub> выделяются ГПФ, содержащие, помимо аминокислотного или пептидного, дополнительный, например, малеимидный фрагмент. Оригинальную методику синтеза этих соединений предложили Жмак с соавт. [75]. Присутствие в аддуктах ГПФ малеимидной группы, способной ковалентно присоединять белки или нуклеиновые кислоты, позволяет использовать такие производные в качестве носителей лекарственных препаратов, а также в иммунологических тестах [111]. Кроме того, ГПФ можно применять в качестве эффективных модификаторов поверхности твердых тел для улучшения биосовместимости материалов биомедицинского назначения. Принципиальная возможность такой функциональности ГПФ обусловлена их способностью прочно адсорбироваться на твердой поверхности за счет аминокислотного остатка, регулировать гидрофобность поверхности материала благодаря своему бифильному строению, а также предотвращать (за счет фуллеренового кора) повреждение поверхности этого материала свободными радикалами. ГПФ, такие как Maleimide-C<sub>60</sub>-Gly-L-Val-OH (a), Maleimide-C<sub>60</sub>-

L-Val-L-Val-OH (б) и Maleimide-C<sub>60</sub>-L-Val-L-Val-L-Val-OH (в), охарактеризованы методом ИК-спектроскопии [112, 113]. В спектрах всех исследованных малеимидных ГПФ наблюдаются характеристические полосы, соответствующие валентным колебаниям фуллеренового каркаса (~527 см<sup>-1</sup>) и деформационным колебаниям амидной группы (1530, 1512 и 1515 см<sup>-1</sup> для вышеуказанных соединений (а), (б) и (в) соответственно). В спектрах присутствуют также полосы скелетных колебаний изопропильных групп L-валина (~1100–1200 см<sup>-1</sup>) и валентных колебаний двойной связи, сопряженной с карбонильной группой (~1630 см<sup>-1</sup>), относящиеся к малеимидному фрагменту. Посредством тензиометрического исследования также установлено, что уже при очень малых концентрациях водные растворы всех изучаемых малеимидных ГПФ являются коллоидными, и, кроме того, несмотря на отсутствие поверхностной активности на границе “раствор–воздух”, производные фуллерена C<sub>60</sub>, содержащие малеимидный и пептидные адденды, эффективно адсорбируются на границе “твердое тело–раствор” и при нейтральных рН ведут себя как ионогенные ПАВ [112, 113].

Сообщается о способности самоорганизующихся спиральных супрамолекулярных нанополостей, образованных аминокислотами, функционализированными нафталиндиимидными группами (НДИ), выступать в роли рецепторов для фуллеренов C<sub>60</sub> [114] или C<sub>70</sub> [115]. Например, полости НДИ, содержащие остатки лизина, формируют с фуллереном C<sub>60</sub> комплексы “хозяин–гость”, или комплексы включения (инклюзионные комплексы), а также смешанные комплексы включения в присутствии различных ионных пар при добавлении тетрабутиламмонийгалогенидов. Отмечено, что образование смешанных комплексов включения зависит от размера ионных пар [114]. Это объясняет природу полостей НДИ, которые, например, осуществляя инклюзию C<sub>60</sub> в среде СНCl<sub>3</sub>, увеличивают его растворимость в 16 раз. Спиральные супрамолекулярные нанополости НДИ – селективные рецепторы для ионных пар, причем селективность зависит от соответствия размера ионной пары размеру нанополости. Оптическая активность “гостя” проявляется в дисперсии вращения при λ ~ 593–660 нм.

Описано механохимическое инкапсулирование фуллеренов C<sub>60</sub> или C<sub>70</sub> в “контейнеры”, состоящие из аминокислотных или пептидных производных, ковалентно связанных с резорцин[4]-ареновыми структурными фрагментами через арилгидразоновые линкеры, и представляющие собой самоорганизующиеся за счет водородных связей “бочкообразные” структуры [116]. Капсулы имеют полость размером ~800 Å и показывают хорошую кинетическую стабильность. При этом они сохраняют свой динамический характер, что

позволяет эффективно осуществлять комплексообразование в растворе с объемными молекулами-“гостями”, такими как C<sub>60</sub> или C<sub>70</sub>.

Nashizume et al. [117] представили результаты экспериментов, касающиеся адсорбции аминокислот и олигопептидов на поверхности фуллеренового кора C<sub>60</sub> и фуллереновых нанотрубок.

Нековалентное взаимодействие аминокислот с фуллереном C<sub>60</sub> изучено квантово-химическими методами в рамках теории функционала плотности [118, 119].

## БИОМЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНА

В основе биологической активности фуллерена лежат, в первую очередь, три его важных свойства: 1) липофильность, определяющая его адгезивность к белкам, липидам и мембранотропные свойства; 2) электроноакцепторная активность, способствующая взаимодействию со свободными радикалами; 3) способность к фотовозбуждению, при котором в возбужденном состоянии происходит передача энергии молекуле обычного, триплетного, кислорода (<sup>3</sup>O<sub>2</sub>) и конвертация его в обладающий более высокой энергией синглетный (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) кислород.

### Антиоксидантные свойства

Результаты многочисленных экспериментов показали, что фуллерены и их производные проявляют антиоксидантные свойства не только в модельных химических системах, но и в экспериментах *in vivo*. Антиоксидантные свойства фуллеренов обусловлены наличием обширной системы частично сопряженных двойных связей, взаимодействующей с неспаренными электронами свободных радикалов [120, 121] и, вероятно, их способностью влиять на физико-химические свойства биологических мембран.

Эксперименты *in vivo* показали, что водная дисперсия фуллерена C<sub>60</sub> (HyFn), приготовленная без использования органических растворителей, не только не обладает острой токсичностью для подопытных животных, но и защищает их печень от повреждения свободными радикалами [122].

Методами иммунофлуоресцентного анализа и радиоактивных меток показано, что, например, малоновое производное фуллерена C<sub>60</sub>[C(COOH)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> способно проникать через клеточную мембрану и локализоваться преимущественно в мембранных фракциях клетки, в частности в мембранах митохондрий [123–125]. Поскольку именно в этих клеточных компартментах генерируется основная масса свободных радикалов и активных форм кислорода (АФК) в организме, то указанные выше производные представляются перспективны-

ми претендентами на роль антиоксидантных препаратов [126–128].

Фуллерены как акцепторы радикалов *in vitro* проявляют протекторную способность в отношении различных токсинов, способных вызывать апоптотические повреждения [129–133], что было исследовано на различных типах клеток, таких как, например, нейроны [128, 134] или эпителиальные клетки [135]. Водорастворимые производные фуллерена применяли также для защиты клеток от УФ-излучения [136].

Известно, что перекисное окисление липидов (ПОЛ) играет важную роль во многих физиологических процессах как в норме, так и при различных патологиях [137]. Нарушение антиоксидантного гомеостаза приводит к развитию оксидативного стресса, провоцирующего воспалительные, нейродегенеративные и онкологические заболевания, а также преждевременное старение организма [138]. Например, при болезни Альцгеймера ПОЛ является одним из преобладающих процессов, сопровождающих это заболевание [139]. Накопление продуктов ПОЛ приводит к изменению каталитической активности митохондриальных ферментов – моноаминоксидазы А (МАО-А) и моноаминоксидазы В (МАО-В), осуществляющих дезаминирование биогенных аминов [140].

Изучена стереоспецифическая избирательность влияния энантиомеров производных АПФ на основе L- и D-аргинина на процесс перекисного окисления липидов и активность МАО-А в митохондриях клеток головного мозга крыс. Показано, что H-C<sub>60</sub>-L-Arg-OH достоверно влияет на перекисное окисление липидов, ингибируя образование малонового диальдегида (МДА), тогда как H-C<sub>60</sub>-D-Arg-OH практически не оказывает воздействия на этот процесс [141, 142].

Методом динамического светорассеяния исследованы водные растворы ГПФ – Maleimide-C<sub>60</sub>-Gly-L-Val-OH, Maleimide-C<sub>60</sub>-L-Val-L-Val-OH и Maleimide-C<sub>60</sub>-L-Val-L-Val-L-Val-OH. Методом хемилюминесценции изучено влияние упомянутых ГПФ на процесс ПОЛ в водной среде. Показано, что коллоидная растворимость в воде, определяющая антиоксидантную активность производных ГПФ в процессе ПОЛ, зависит от химического строения аддендов, присоединенных к фуллерену C<sub>60</sub> [143].

Исследованы три амфифильных полизамещенных АПФ, такие как H<sub>7</sub>-C<sub>60</sub>-(β-Ala-OH)<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>-C<sub>60</sub>-(Arg-OH)<sub>8</sub> и H<sub>5</sub>-C<sub>60</sub>-(Cystine-OH)<sub>5</sub>. Показано, что они способны к самоагрегации с образованием сферических структур, превращающихся за счет водородных связей в многослойные везикулы (в случае аргинина и цистина). Обнаружено также влияние морфологии агрегатов АПФ на их за-

щитное действие при апоптозе клеток, индуцированном действием H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [144].

Исследованы антиоксидантные свойства ряда ГПФ по их влиянию на процесс ПОЛ. Оказалось, что антиоксидантные свойства усиливаются по мере введения в ГПФ нитрогрупп. Однако наибольший эффект продемонстрирован при использовании бинарного антиоксиданта на основе ГПФ с присоединенным к нему карнозином [111]. Так, в частности, Файнгольд и соавт. [110] провели сравнительное исследование ГПФ, таких как HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>60</sub>-L-Pro-OMe (а), O<sub>2</sub>NOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>60</sub>-L-Pro-OMe (б), O<sub>2</sub>NOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>60</sub>-L-Pro-ONO<sub>2</sub> (в) и Карнозин-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>60</sub>-L-Pro-OMe (г). Антиоксидантную активность исследовали по изменению интенсивности ПОЛ биологических мембран гепатоцитов в присутствии указанных ГПФ. Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию МДА *in vivo*. Показано, что под влиянием ГПФ в значительной степени замедляется накопление МДА. При этом наиболее эффективным действием обладает ГПФ (г), которое подавляет ПОЛ в 4 раза интенсивнее по сравнению с остальными производными (а)–(в). Этот эффект объясняется тем, что, с одной стороны, углеродный сфероид фуллерена C<sub>60</sub> выступает как акцептор свободных радикалов, а с другой стороны, карнозиновый адденд катализирует распад пероксидов и усиливает антиоксидантные свойства ГПФ. В то же время Волков и соавт. [93] на примере N-моногидрофуллеренил-D-аланина показали, что моноаминокислотные производные фуллерена не обладают свойствами катализаторов распада перекиси водорода.

Котельникова и соавт. [145] изучили антиоксидантные свойства ГПФ Карнозин-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>60</sub>-Pro-OMe в сравнении с АПФ H-C<sub>60</sub>-ABA-ONa (натриевой солью производного γ-аминомасляной кислоты) и H-C<sub>60</sub>-ACA-ONa (натриевой солью производного ε-аминокапроновой кислоты). Обнаружено, что все изученные водорастворимые АПФ снижают скорость накопления МДА в митохондриях и ингибируют процесс ПОЛ, однако наиболее эффективно как антиоксидант проявляет себя ГПФ Карнозин-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>60</sub>-Pro-OMe.

Изучена стереоселективность антиоксидантной активности АПФ на примере энантиомерных пар, таких как H-C<sub>60</sub>-L-Arg-OH и H-C<sub>60</sub>-D-Arg-OH, H-C<sub>60</sub>-L-Ser-OH и H-C<sub>60</sub>-D-Ser-OH, H-C<sub>60</sub>-L-Ala-OH и H-C<sub>60</sub>-D-Ala-OH, а также H-C<sub>60</sub>-L-Ala-L-Ala-OH и H-C<sub>60</sub>-D-Ala-D-Ala-OH [140, 145]. Показано, что L-энантиомеры аминокислотных производных фуллерена снижают концентрацию МДА в липидах митохондрий, в то время как D-энантиомеры не оказывают влияния на кинетику накопления МДА. Интересно отме-

титель, что АПФ, содержащие L-энантиомеры аминокислот, — являются более эффективными активаторами MAO-A, тогда как АПФ с D-энантиомерами значительно активнее активируют MAO-B [146].

Изучена антиоксидантная активность ГПФ на основе метилового эфира L-пролина, в структуру которого в качестве второго адденда введен 2-метил-5-бензил-8-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол (БД-2), относящийся к классу  $\gamma$ -карболинов [147–149]. В экспериментах *in vitro* получены оценки влияния ГПФ, такого как (БД-2)-C<sub>60</sub>-L-Pro-ОМе (в концентрации  $2 \times 10^{-5}$  М), на процесс ПОЛ, а также на каталитическую активность ферментов MAO-B и MAO-A. Показано, что ГПФ (БД-2)-C<sub>60</sub>-L-Pro-ОМе уменьшает концентрацию МДА в гомогенатах головного мозга крыс. При этом и сам  $\gamma$ -карболин (БД-2), и моноаддукт Н-C<sub>60</sub>-L-Pro-ОМе (без второго адденда) обладают антиоксидантной активностью. Однако эффективность ГПФ в процессе ПОЛ оказалась выше.

### Противоопухоловое действие

Многочисленные эксперименты показали, что фуллерены — эффективные фотосенсибилизаторы (ФС), конвертирующие кислород из триплетного (<sup>3</sup>O<sub>2</sub>) в синглетное (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) состояние [150]. Это свойство молекул фуллеренов позволяет использовать их в фотодинамической терапии (ФДТ) [151–154]. ФДТ представляет собой метод локальной активации светом доставляемого в опухоль ФС, что в присутствии тканевого кислорода приводит к протеканию фотохимических реакций, воздействующих на опухолевые клетки. При введении в организм молекул ФС они селективно накапливаются в клетках опухоли, и последующее облучение их светом низкоэнергетического лазера с соответствующей длиной волны приводит к генерации свободных радикалов и синглетного кислорода, разрушающих опухоль.

Одно из ограничений ФДТ — небольшая глубина проникновения света сквозь биологическую ткань вследствие использования относительно коротковолновой части спектра (~600–680 нм). Фуллерены и его производные проявляют сильное поглощение в УФ-диапазоне и более слабое (но все же значимое) — в видимой области и ближнем ИК-диапазоне. При облучении светом фуллерены легко переходят в возбужденное состояние и могут использоваться как эффективные ФС [155–157]. Ассоциаты фуллерена накапливаются преимущественно в клетках опухоли вследствие повышенной проницаемости кровеносных сосудов, питающих опухоль. Например, фотооблучение локального опухолевого участка кожи, обработанного фуллереном C<sub>60</sub>, модифицированным ПЭГ, приводит к некрозу опухоли без повреждения нормальной ткани [158, 159].

Фуллерены имеют свойства ФС не только в “свободном состоянии”, но и в составе сложных комплексов. Так, было показано, что немодифицированный фуллерен C<sub>60</sub> проявляет эти свойства при включении как в липосомы с катионной поверхностью, так и в простые липосомы [160].

Однако необходимо отметить, что применение фуллерена для ФДТ в качестве генератора синглетного кислорода наталкивается на существенные сложности из-за его чрезвычайно низкой растворимости в воде, в то время как распространенная водорастворимая полигидроксилированная фуллереновая форма C<sub>60</sub>(ОН)<sub>24</sub> имеет низкую эффективность генерации синглетной формы кислорода по сравнению с исходным (немодифицированным) фуллереном C<sub>60</sub> [161]. В то же время путем конъюгации *N*-моноаминокислотных производных фуллерена C<sub>60</sub> с красителем пиррофенфорбидом *a* удалось создать высокоэффективные ФС, хорошо растворимые в воде [162]. Фотохимическая активность полученных соединений, рассчитанная по отношению к одному кванту поглощенного света, до 10 раз превышала активность широко распространенного ФС, такого как хлорин. Между тем отмечается, что фототоксичность исследуемых соединений по отношению к клеточной линии HeLa оказалась ниже, чем у хлорина, поскольку полученные конъюгаты усиливают фотодинамические реакции I типа (генерация супероксида), в то время как клетки преимущественно повреждаются по механизму II типа (генерация синглетного кислорода). Несмотря на это, данные соединения могут представлять интерес в качестве недорогих ФС I типа, высокоэффективных для лечения гипоксических опухолей.

Противоопухоловая активность была также продемонстрирована на примерах использования олигомерных аддуктов АПФ с  $\epsilon$ -аминокапроновой кислотой [163, 164]. Изучена противоопухоловая активность полизамещенных производных фуллерена C<sub>60</sub>, полученных посредством реакции C<sub>60</sub>Cl<sub>6</sub> с *трет*-бутиловыми эфирами аминокислот и тиокислот [165]. Обнаружено, что исследуемые соединения проявляют противоопухоловую активность в отношении раковых клеток легких человека и при этом не оказывают токсического воздействия на эндотелиальные клетки. Отмечено, что механизм противоопухолового действия, в зависимости от структуры производного фуллерена C<sub>60</sub>, может быть реализован двумя путями: 1) индуцированием дисфункции митохондрий и аутофагии; 2) индукцией генерации активных форм кислорода и апоптоза.

Наноагрегаты водорастворимых производных фуллеренов — АПФ H<sub>*m*</sub>-C<sub>60</sub>-[L-Phe-OK]<sub>*n*</sub>, а также аддукты на основе кислот:  $\beta$ -тиопропионовой X<sub>*m*</sub>-C<sub>60</sub>-[S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOK]<sub>*n*</sub>,  $\gamma$ -фенилмасляной X<sub>*m*</sub>-C<sub>60</sub>-[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-COOK]<sub>*n*</sub> и X<sub>*m*</sub>-C<sub>70</sub>-

[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-COOK]<sub>n</sub>, β-фенилоксипропионово-вой X<sub>m</sub>-C<sub>60</sub>-[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOK]<sub>n</sub>, иминодиуксусной X<sub>m</sub>-C<sub>60</sub>-[N=(CH<sub>2</sub>COOK)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>, где X = H или Cl, m = 0 или 1; n = 5 или 8 – были предложены для снижения токсичности и усиления терапевтического действия противоопухолевого препарата, такого как рубоксил [166]. Отмечено, что фуллереновые наноагрегаты в растворах находятся в равновесии с соответствующими мономерными формами, и поэтому в таких системах производные фуллеренов могут проявлять как индивидуальные свойства отдельных молекул (например, связывание с молекулярными мишенями), так и свойства, присущие наночастицам, заключающиеся в их способности проникать через различные биологические барьеры и транспортировать другие химические вещества.

Kuzyma et al. [167] показали, что противоопухолевый эффект препаратов может быть усилен путем присоединения действующих соединений к наночастицам фуллеренов. В частности, осуществлено взаимодействие между фуллереном C<sub>70</sub> и алкалоидсодержащим препаратом на основе берберина, а при помощи различных физико-химических методов проведен структурно-морфологический анализ полученного комплекса.

Эндоэдральные металлофуллерены (ЭМФ, M<sub>m</sub>@C<sub>n</sub>, где M = Gd, La, Y и др.) – это класс углеродных наноматериалов, перспективных для практического применения в смежных областях химии, биологии и фармакологии [168–171]. Наиболее очевидна возможность использования ЭМФ в биологии в качестве спиновых меток [168, 172, 173]. Биомедицинские исследования направлены на применение ЭМФ, содержащих радиоактивные нуклиды, в качестве радиопрепаратов [168, 174].

Было показано, что на основе ЭМФ могут быть созданы противоопухолевые препараты. Так, полигидроксилированный эндоэдральный фуллерен Gd@C<sub>60</sub>(OH)<sub>22</sub> образует в физиологическом растворе частицы размером ~22 нм. Такие частицы проявляют высокую противоопухолевую активность *in vivo*, не оказывая токсического действия. Нетоксичность кардинально отличает эти соединения от большинства известных противоопухолевых препаратов, для которых характерно именно цитотоксическое действие [168]. Сообщается и об использовании ЭМФ в радиоиммунотерапии [175].

#### Противовирусная и антибактериальная активности

Трис-малоновое производное фуллерена C<sub>60</sub> – C<sub>60</sub>[C(COOH)<sub>2</sub>]<sub>3</sub> – оказалось способным при концентрации 10 мкМ ингибировать вирус Денге-2 при освещении, т.е. за счет генерации АФК по

фотохимическому механизму, однако это соединение при концентрации 40 мкМ полностью подавляло репликацию вируса даже в полной темноте. В отношении данного экспериментального факта было выдвинуто предположение о том, что инактивация вируса по светонезависимому механизму происходит на стадии сорбции в результате гидрофобного взаимодействия трис-малонового производного фуллерена C<sub>60</sub> с липидной оболочкой вируса [176, 177]. Биологическая активность трис-малонового производного фуллерена C<sub>60</sub> также была изучена на 20 видах бактерий. В частности, указанное соединение (при концентрации 50 мг/л) ингибировало рост всех грамм-положительных видов бактерий, тогда как рост грамотрицательных бактерий не подавлялся даже его 10-кратной дозой. Следует отметить, что высокая антибактериальная активность в случае грамположительных бактерий опосредована механизмом нарушения целостности клеточной мембраны [178].

Производное фуллерена C<sub>70</sub> с восемью остатками этилендиамина C<sub>70</sub>(EDA)<sub>8</sub> эффективно ингибировало рост устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий *E. coli* и *S. aureus*, при этом не оказывая токсического действия по отношению к эпидермальным кератиноцитам человека [179]. Минимальная ингибирующая концентрация полученного соединения при этом составляла 39.2 мкМ в случае *E. coli* и 14.1 мкМ в случае *S. aureus*, что оказалось более чем в 10 раз эффективнее по сравнению с полигидроксилированным фуллереном C<sub>70</sub>(OH)<sub>18</sub>. На основании данных электронной и флуоресцентной микроскопии, изменений значений ζ-потенциалов клеток *E. coli*, а также изометрической титрационной калориметрии авторами выдвинуто предположение, что механизм антибактериального действия C<sub>70</sub>(EDA)<sub>8</sub> связан с зарядом, который несут присоединяемые к фуллерену аминные группы. Структура C<sub>70</sub>(EDA)<sub>8</sub> позволяет присоединиться к отрицательно заряженной внешней мембране клетки *E. coli* за счет положительно заряженных аминогрупп и, в то же время, взаимодействовать с внутренней мембраной за счет гидрофобной части молекулы. Напротив, клетки млекопитающих мало взаимодействуют с C<sub>70</sub>(EDA)<sub>8</sub>. Отрицательные заряды бактерий распределяются в основном снаружи бактериальной мембраны, тогда как отрицательный заряд у клеток млекопитающих локализуется преимущественно внутри клеточной мембраны.

Дикатионные N,N-диметилзамещенные фуллеро[60]пирролидины активно ингибировали обратную транскриптазу вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и РНК-полимеразу вируса гепатита С (НСV). Причем в сравнении с указанными выше катионными производными цвиттер-ионные N-незамещенные фуллеро[60]пирролидины с карбок-

сильной, а также алкильной или фенильной группами в гетероциклическом фрагменте продемонстрировали увеличение активности в отношении ингибирования обратной транскриптазы HIV [180, 181].

Монокатионные *N,N*-дизамещенные [60]фуллеропирролидины показали результативность *in vitro* по антибактериальной активности в отношении ингибирования роста штаммов *Mycobacterium avium* и *M. tuberculosis* [38]. Сообщается также, что моно- и поликатионные *N,N*-диметилзамещенные [60]фуллеропирролидины оказались эффективными как антимикробные ФС широкого спектра действия [182].

Различные виды противовирусной активности (ВИЧ, герпес, грипп H1N1) продемонстрированы при использовании олигоаддуктов АПФ с  $\epsilon$ -аминокапроновой кислотой [163, 164].

Изучено противовирусное действие АПФ, такого как декагидрат *трис*-аддукта [60]фуллерена и  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты,  $H_3-C_{60}-[NH(CH_2)_5COOH]_3 \cdot 10H_2O$  (гидрат ФТАК), проявляемое в отношении респираторно-синцитиального вируса [183]. Проведенные исследования *in vitro* показали, что гидрат ФТАК (в культуре эпителиальных клеток аденокарциномы гортани человека HEp-2) обладает специфической противовирусной активностью, которая повышается с увеличением концентрации вещества и понижается с увеличением дозы вируса.

Испытаны водорастворимые АПФ для ингибирования специфических вирусных ферментов – протеазы и обратной транскриптазы ВИЧ – в литической и хронической инфекциях клеточных культур. Отмечается, что активность АПФ, таких как, например,  $H-C_{60}-ABA-ONa$  (а),  $H-C_{60}-ACA-ONa$  (б),  $H-C_{60}-Gly-ONa$  (в), а также  $H-C_{60}-L-Ala-L-Ala-ONa$  (г) и  $H-C_{60}-DL-Ala-DL-Ala-ONa$  (д), сравнима с показанной в случае литической инфекции клеточных культур для нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ азидотимидина. Субстанции обладают также выраженным вирулицидным эффектом. Кроме того, показано, что производные (а) и (б) конкурентно (селективно) ингибируют рекомбинантную протеазу ВИЧ и неконкурентно (неселективно) ингибируют рекомбинантную обратную транскриптазу ВИЧ [184, 185].

Исследована противовирусная активность АПФ, таких как гидраты олигоаддуктов,  $H_6-C_{60}-(Gly-ONa)_6 \cdot 10H_2O$  (а),  $H_8-C_{60}-(L-Lys-ONa)_4 \cdot 10H_2O$  (б),  $H_5-C_{60}-[(Gly-ONa)_3(L-Lys-ONa)_2] \cdot 10H_2O$  (в виде композита) (в),  $H_7-C_{60}-[(Gly-ONa)_3(L-Asp-ONa)_2(L-Asp-ONa)] \cdot 10H_2O$  (в виде композита) (г), проявляемая в отношении высоковирулентного штамма вируса А/Н5N1 птичьего гриппа *in vitro* на клеточной культуре [186, 187]. Показано,

что соединения (а)–(г) обладают способностью подавлять репликацию вируса, при этом максимальная вирулицидная активность обнаружена у композитного соединения (г). Важно отметить, что испытанные соединения активны только в профилактической схеме (при внесении их в клеточную культуру до заражения), тогда как в лечебной схеме (при внесении – после заражения) активности не проявляют.

Задача ингибирования цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) представляет собой серьезную проблему современной клинической медицины, т.к. цитомегаловирус (ЦМВ), являющийся одним из герпесвирусов, подавляет иммунитет и сопровождает ВИЧ-инфекцию в качестве наиболее распространенного оппортуниста. Большинство химиопрепаратов для ингибирования ЦМВИ требуют применения высоких доз в течение длительного времени, и, как правило, они высокотоксичны. Этими проблемами объясняется актуальность изучения физико-химических механизмов развития ЦМВИ и создания на основе полученных результатов биотестирования таких химических соединений, которые способны эффективно ингибировать ЦМВ. Изучено влияние водорастворимых АПФ, таких как  $H-C_{60}-ABA-OH$  (а),  $H-C_{60}-ABA-ONa$  (б),  $H-C_{60}-ACA-OH$  (в),  $H-C_{60}-ACA-ONa$  (г), а также  $H-C_{60}-ABA-OMe$  (д) и  $H-C_{60}-ACA-OMe$  (е), оказываемое на ЦМВИ *in vitro* в лечебной, профилактической и вирулицидной схемах воздействия [188–191]. Показано, что, в зависимости от дозы, все АПФ (а)–(е) обладают способностью подавлять развитие цитопатогенного действия ЦМВ в клеточной культуре. В частности, установлено, что соединения (а), (б), (д) и (е) оказывают выраженное противовирусное действие в профилактической схеме, тогда как соединения (в) и (г) ингибируют развитие ЦМВИ только при применении в лечебной схеме, причем наибольший противовирусный эффект продемонстрирован в случае соединения (б) [191].

В патентной публикации Куц и соавт. [192] сообщается об успешном применении поликарбоксылного производного фуллерена  $C_{60}$ , такого как  $Cl-C_{60}-[C_6H_4O-(CH_2)_3COOK]_5$ , использованного в качестве противовирусного средства для ингибирования процесса репродукции вируса простого герпеса, ЦМВ, а также экстренной профилактики, предотвращающей передачу этих вирусных инфекций.

#### Иммуногенные эффекты

Прогресс в нанотехнологиях, создание новых наноматериалов на основе фуллерена и углеродных нанотрубок неизбежно приводит к распространению этих веществ в окружающей среде, в том числе в живых организмах. Хотя фуллерены и

обладают низкой токсичностью, их иммуногенные свойства практически не изучены. Вопрос о том, способна ли иммунная система давать отклик на эти соединения, остается открытым. Важно отметить, что антитела к аллотропным модификациям углерода, таким как алмаз и графит, получить не удалось [193].

В конце 1990-х гг. были опубликованы данные о продуцировании специфических анти-C<sub>60</sub>-антител класса IgG, полученных при иммунизации *in vivo* производными фуллера [194]. Интересно отметить, что было проведено компьютерное моделирование взаимодействия фуллера с антителом [195]. Однако эта работа не получила последующего развития и реального практического применения в формате ИФА. В дальнейшем был осуществлен цикл исследований, в котором изучали иммуногенную и адьювантную активности как НуFn, или ВДФ, так и водорастворимых АПФ (в том числе конъюгатов с белками – модельными антигенами). Многочисленные эксперименты по иммунизации *in vivo* разнообразными фуллереновыми производными продемонстрировали отсутствие специфического иммунного ответа на фуллерен, причем показано, что основной вклад в регистрируемый иммунный ответ вносят присоединяемые адденды [196–198]. Для оценки антигенных свойств фуллеренового кора были предприняты попытки получить гипериммунную сыворотку с антителами к C<sub>60</sub> при иммунизации *in vivo* препаратами АПФ (например, с использованием Н-С<sub>60</sub>-L-Ala-ONa и Н-С<sub>60</sub>-L-Ser-ONa), эмульгированными в адьюванте Фрейнда, однако не удалось вызвать индукцию анти-C<sub>60</sub>-специфических антител даже при многократной иммунизации. Тестирование сывороток посредством твердофазного ИФА указало на полное отсутствие реактивности сывороток как с самим фуллереном C<sub>60</sub>, так и со всеми его производными [196]. Между тем была отмечена стимуляция иммунного ответа при иммунизации *in vivo* яичным альбумином (овальбумином, OVA) в присутствии АПФ Н-С<sub>60</sub>-L-Ser-ONa. Овальбумин представляет собой модельный антиген, стимулирующий выработку не только IgG, но и антител класса IgE, являющихся индукторами аллергических реакций. Более того, модифицированная форма модельного антигена OVA в виде его конъюгата с АПФ (Н-С<sub>60</sub>-АСА-OVA) показала увеличение его аллергенности. Проведенные исследования продемонстрировали, что АПФ эффективно стимулируют иммунный ответ на белковый антиген, обладая, таким образом, адьювантными свойствами [196, 198, 199].

Hendrickson et al. сообщили о возможности продуцирования C<sub>60</sub>-специфических поли- и моноклональных антител класса IgG, способных распознавать фуллерен [200]. Данные получены на основе

конкурентного поляризационного флуоресцентного иммуноанализа. Однако осталось неясным, какую форму фуллера детектируют эти антитела: одиночную молекулу фуллера или кластер, фуллерен, покрытый гидратной оболочкой, или комплекс фуллера с белком.

Из числа хорошо изученных представителей синтетических адьювантов можно упомянуть [4-О-(2-ацетиламино-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозил)-N-ацетилмурамил]-L-аланил-D-α-глутамиламид (N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-дипептид, ГМДП), представляющий собой фрагмент клеточных стенок бактерий [201].

Опубликованы данные об адьювантной активности гликопептидного фуллеренового производного – продукта присоединения АПФ, содержащего ε-минокапроновую кислоту, к лизинового производному гликопептида ГМДП, т.е. Н-С<sub>60</sub>-АСА-(ε-N)L-Lys-ГМДП [202]. В рамках обсуждаемого исследования проведены эксперименты, касающиеся сравнительного анализа иммуностимулирующей активности двух водорастворимых фуллереновых производных, таких как Н-С<sub>60</sub>-АСА-ONa (а) и Н-С<sub>60</sub>-АСА-(ε-N)L-Lys-ГМДП (б). Для сравнения выбраны два известных адьюванта – полный адьювант Фрейнда (ПАФ) и гидроксид алюминия (ГА), а в качестве антигена использован белок NS4 вируса гепатита С. На основании полученных оценок иммунного ответа и анализа антител, вырабатываемых на отдельных участках антигена, показано, что производные (а) и (б) обладают рядом преимуществ по сравнению с широко используемыми адьювантами ПАФ и ГА – водорастворимостью, длительностью действия, а также способностью к более быстрой генерации антител второго порядка (анти-идиотипических антител), образующихся в ответ на введенный антиген и оказывающих влияние на параметры иммунного ответа, подавляя или усиливая его и, кроме того, участвуя в поддержании длительной иммунной памяти. Экспериментальные результаты позволили сделать заключение о том, что вышеупомянутые фуллереновые производные (а) и (б) могут рассматриваться в качестве эффективных адьювантов при вакцинации различными антигенами, в том числе получаемых генно-инженерными методами.

#### Нейротропная активность

На экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro* была продемонстрирована способность фуллера предотвращать апоптоз нейронов, которые чувствительны к окислительному повреждению, вызываемому свободными радикалами и АФК [130, 203]. В частности, показана эффективность карбоксифуллеренов в роли нейропротекторов [129, 134, 204]. В экспериментах *in vivo* предвари-

тельное введение комплекса  $C_{60}$  с поли-*N*-винилпирролидоном (ПВП) в дорсальный гиппокамп при помощи микроинъекции полностью предотвращало нарушение пространственной памяти, вызываемое модельным ингибитором синтеза белка, таким как циклогексимид [205]. Установлено, что фуллерен  $C_{60}$  и его производные способны ингибировать ранние стадии агрегации  $\beta$ -амилоидных пептидов [206–211], которая, как предполагают, запускает процесс нейрональной дегенерации и вызывает патологические изменения, например, при болезнях Альцгеймера и Паркинсона [212].

Также показано, что антиамилоидную активность могут, в частности, проявлять гидратированный фуллерен (HyFn, или ВДФ) [209, 213–217] и фуллеренолы [218]. Посредством высокоразрешающей электронной микроскопии *in vitro* изучена антиамилоидная способность ГПФ [219]. Выяснено, что нитроксильные ГПФ, такие как  $O_2NOCH_2CH_2-C_{60}-L-Pro-OMe$  (а),  $O_2NOCH_2CH_2(ONO_2)CH_2-C_{60}-L-Pro-OMe$  (б) и  $O_2NOCH_2CH_2-C_{60}-L-Pro-OCH_2CH_2ONO_2$  (в), способны предотвращать образование амилоидных фибрилл  $A\beta(1-42)$ -пептидом мозга и X-белком, а также разрушать уже сформированные амилоидные структуры. Следует подчеркнуть, что электронная микроскопия оказалась исключительно важным методом для отбора эффективных антиамилоидных препаратов. Сделан многообещающий вывод о том, что обнаруженная антиамилоидная активность наноразмерных нитроксильных ГПФ открывает перспективы для разработки на их основе терапевтических подходов к лечению амилоидозов, в частности болезни Альцгеймера.

Показано также, что водорастворимая натриевая соль карбоксилсодержащего пентакис-производного фуллерена  $C_{60}$ , такая как  $Cl-C_{60}(C_6H_4CH_2COONa)_5$ , способна разрушать амилоидные фибриллы  $A\beta(1-42)$ -пептида и X-белка или предотвращать их образование [216, 217].

Изучено нейропротекторное действие АПФ  $H-C_{60}-L-Pro-OMe$  (а), а также ГПФ, таких как  $O_2NOCH_2CH_2-C_{60}-L-Pro-OMe$  (б),  $O_2NOCH_2CH_2(ONO_2)CH_2-C_{60}-L-Pro-OMe$  (в) и Карнозин- $OCH_2CH_2-C_{60}-L-Pro-OMe$  (г). Все указанные соединения, кроме соединения (а), ингибировали активность фермента MAO-B, при этом соединения (а)–(г) повышали активность MAO-A. Кроме того, все соединения (а)–(г) *in vitro* ингибировали глутамат-индуцированный захват ионов  $Ca^{2+}$  в выделенной фракции синапсомы коры головного мозга, причем наибольший эффект ингибирования продемонстрирован динитроксильным ГПФ (в). Соединение ГПФ (в) также вызывало достоверное увеличение амплитуды трансмембранных токов, связанных с активацией

AMPA-рецепторов, что свидетельствует об эффективном когнитивно-стимулирующем действии этого соединения [220].

Получены данные, касающиеся нейротропной активности ГПФ на основе метилового эфира L-пролина, в которое в качестве второго адденда (по 8-му положению гетероциклического фрагмента) введено когнитивно-стимулирующее соединение, такое как 5-бензил-2-метил-8-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиrido[4,3-*b*]индол (БД-2), относящееся к классу  $\gamma$ -карболинов. Отмечено, что ГПФ, такое как (БД-2)- $C_{60}-L-Pro-OMe$ , утрачивает побочное психостимулирующее действие, характерное для вышеупомянутого  $\gamma$ -карболина (БД-2), однако оно полностью сохраняет свойства когнитивного стимулятора [148, 149].

#### *Системы направленной доставки лекарственных веществ. Тераностика*

Важное направление химии лекарственных веществ и фармакологии – адресная доставка лекарственных препаратов, способствующая повышению эффективности их действия за счет оптимизации биораспределения. Одним из возможных носителей лекарственных веществ может служить фуллереновый модифицированный кор [150, 182, 221]. Размер, форма и высокая липофильность фуллерена позволяют этой молекуле довольно легко проникать в клетки, что представляет собой идеальное сочетание свойств для использования фуллерена и его производных в качестве вектора для адресной доставки лекарственных веществ [182, 221, 222]. Одна из первых работ по медицинской химии фуллеренов была посвящена целенаправленной доставке фуллерена-фотосенсибилизатора к мишени посредством олигонуклеотидной последовательности, ковалентно связанной с фуллереновым кором [223]. Для повышения эффективности действия синтезирован конъюгат фуллерена  $C_{60}$  с олигонуклеотидом. Такой конъюгат обеспечивает связь с одноцепочечной ДНК и фиксацию фотосенсибилизатора (фуллеренового фрагмента) вблизи ДНК, что значительно увеличивает эффективность действия. Для повышения специфичности связывания были также синтезированы соединения, содержащие в фуллереновом коре фрагменты, связывающиеся с малой бороздкой ДНК [224].

Так, например, для целенаправленной доставки препарата к рецепторам-мишеням в центральной нервной системе (с возможностью преодоления гематоэнцефалического барьера) получены комплексы производных фуллерена  $C_{60}$  с гексоном  $\{[(CH_3)_3N(CH_2)_6N(CH_3)_3]^{2+}\}$ . Комплексообразование осуществлено с аддуктами фуллерена  $C_{60}$ , образующимися при реакциях с  $\epsilon$ -аминокапроновой кислотой ( $H-C_{60}-ACA-OH$ ),  $\beta$ -алани-

ном (H-C<sub>60</sub>-β-Ala-OH), а также малоновой кислотой (C<sub>60</sub>[C(COOH)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>) [225]. Как показали эксперименты *in vivo*, комплексы, образуемые высокополярной молекулой периферического ацетилхолинового блокатора с аддуктами фуллера C<sub>60</sub>, при проникновении в центральную нервную систему снижают (по сравнению с контролем) длительность и интенсивность судорог, вызванных введением никотина, оказывают миорелаксирующий эффект, что характеризует их как соединения с ярким Н-холинолитическим действием.

На основе фуллера возможно создание модульных несущих “систем”, включающих в свой состав триаду компонентов: 1) терапевтический блок (собственно биологически активный компонент); 2) блок, обеспечивающий направленность действия; 3) блок, способный увеличивать количество биологически активных фрагментов, транспортируемых “системой” [182]. Например, в качестве такой “системы” предложена модульная “система” на основе *гексакис*-малонового производного фуллера C<sub>60</sub>, в которой еще имеется терапевтический блок с фрагментами феофорбида-а в качестве фотосенсибилизатора и дополнительный спейсер для связи с “адресующим” блоком-антителом [226]. Подобные модульные системы доставки с повторяющимися фрагментами могут использоваться в ФДТ и иметь применение в терапии, когда требуются высокие показатели избирательности и средства к мишени.

Липофильный характер фуллеренового кора можно использовать для создания композитных систем, проникающих через липофильные барьеры. Например, на основе *моно*-малонового производного C<sub>60</sub>C(COOH)<sub>2</sub> созданы “системы” для переноса пептидов, проникающих через двухслойные мембраны [227].

На основе фуллеренов можно создавать “векторные соединения” для трансфекции генов [228].

Тераностики – соединения, объединяющие в своей структуре два начала: терапевтическое и диагностическое (визуализирующее) [182]. В настоящее время создаются тераностики на основе объединения углеродных наноструктур и полимеров [229], а также на основе эндофуллеренов [230].

Фуллерены могут служить и в качестве терапевтических, и в качестве вспомогательных средств при создании тераностиков. Благодаря фуллерену тераностики могут быть не наночастицами, как обычно предполагается, а отдельными молекулами [182, 221]. Например, к дикарбоксиметанофуллерену посредством гидрофильных спейсеров были ковалентно присоединены две молекулы антрациклинового антибиотика доксорубина. Таким способом в одной молекуле (а

не в наночастице) удалось объединить и средство доставки, и действующее начало [231].

Противораковый препарат-тераностик создан на основе полигидроксилированного фуллера C<sub>60</sub>(OH)<sub>24</sub>. Опухоли, в которые вводили препарат, визуализировали с использованием фотоакустической томографии, а затем подвергали действию ИК-лазера. Примечательно, что после терапевтического воздействия препаратом развитие опухолевого процесса менее чем за сутки было полностью купировано [232].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных, изложенных в настоящем обзоре, показаны и систематизированы результаты и достижения, которые имеются по синтезу ковалентно связанных производных фуллера C<sub>60</sub>, содержащих в своем составе аминокислотные и пептидные остатки, а также возможности широкого биомедицинского применения таких соединений. Рассмотрены физико-химические факторы, обеспечивающие свойства их биологической активности. Описаны мембранотропные, антиоксидантные и фотосенсибилизирующие свойства этих соединений. Обсуждены полученные результаты по проявлению ими противовирусной, антибактериальной, нейротропной и иммуногенной активностей, а также перспективы их использования для фотодинамической противоопухолевой терапии и в системах направленной доставки лекарственных веществ. Кроме того, для полноты картины в обзоре некоторое внимание уделено свойствам биологической активности и биомедицинскому применению ряда других важных в практическом отношении фуллереновых производных.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в соответствии с программой исследований, утвержденной Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований, выполненных кем-либо из авторов данной работы с участием людей и использованием животных в качестве объектов.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Караулова Е.Н., Багрий Е.И. // Усп. химии. 1999. Т. 68. С. 979–998.  
<https://doi.org/10.1070/RC1999v068n11ABEH000499>
2. Трошин П.А., Любовская Р.Н. // Усп. химии. 2008. Т. 77. С. 323–369.  
<https://doi.org/10.1070/RC2008v077n04ABEH003770>
3. Сидоров Л.Н., Юровская М.А., Борщевский А.Я., Трушков И.В., Иоффе И.Н. // Фуллерены: учебное пособие. Москва: Экзамен, 2005. 688 с.
4. Hirsch A. // The Chemistry of the Fullerenes Thieme. Stuttgart: Germany, 1994. 203 p.
5. Diederich F., Isaacs L., Philp D. // Chem. Soc. Rev. 1994. V. 23. P. 243–255.  
<https://doi.org/10.1039/CS9942300243>
6. Hirsch A. // Synthesis. 1995. P. 895–913.  
<https://doi.org/10.1055/s-1995-4046>
7. Prato M., Maggini M. // Acc. Chem. Res. 1998. V. 31. P. 519–526.  
<https://doi.org/10.1021/ar970210p>
8. Prato M., Bianco A., Maggini M., Scorrano G., Toniolo C., Wudl F. // J. Org. Chem. 1993. V. 58. P. 5578–5580.  
<https://doi.org/10.1021/jo00073a004>
9. Isaacs L., Diederich F. // Helv. Chim. Acta. 1993. V. 76. P. 2454–2464.  
<https://doi.org/10.1002/hlca.19930760705>
10. Toniolo C., Bianco A., Maggini M., Scorrano G., Prato M., Marastoni M., Tomatis R., Spisani S., Palù G., Blair E.D. // J. Med. Chem. 1994. V. 37. P. 4558–4562.  
<https://doi.org/10.1021/jm00052a015>
11. Skiebe A., Hirsch A. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1994. P. 335–336.  
<https://doi.org/10.1039/C39940000335>
12. Eckert J.F., Bourgogne C., Nierengarten J.F. // Chem. Commun. 2002. P. 712–713.  
<https://doi.org/10.1039/B201122K>
13. Martín N., Sánchez L., Guldi D.M. // Chem. Commun. 2000. P. 113–114.  
<https://doi.org/10.1039/A908770B>
14. Pellicciari R., Annibali D., Constantino G., Marinozzi M., Natalini B. // Synlett. 1997. P. 1196–1198.  
<https://doi.org/10.1055/s-1997-980>
15. Quihia A., René L., Guilhem J., Pascard C., Badet B. // J. Org. Chem. 1993. V. 58. P. 1641–1642.  
<https://doi.org/10.1021/jo00059a001>
16. Pellicciari R., Natalini B., Amori L., Marinozzi M., Seraglia R. // Synlett. 2000. P. 1816–1818.  
<https://doi.org/10.1055/s-2000-8680>
17. Bingel C. // Chem. Ber. 1993. V. 126. P. 1957–1959.  
<https://doi.org/10.1002/cber.19931260829>
18. Camps X., Hirsch A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1997. № 11. P. 1595–1596.  
<https://doi.org/10.1039/A702055D>
19. Thilgen C., Herrmann A., Diederich F. // Helv. Chim. Acta. 1997. V. 80. P. 183–199.  
<https://doi.org/10.1002/hlca.19970800117>
20. Richardson C.F., Schuster D.I., Wilson S.R. // Org. Lett. 2000. V. 2. P. 1011–1014.  
<https://doi.org/10.1021/ol990312a>
21. Gong W.L., Jin B., Peng R.F., Deng N.M., Zheng R.Z., Chu S.J. // Ind. Eng. Chem. Res. 2015. V. 54. P. 2613–2618.  
<https://doi.org/10.1021/ie504876c>
22. Tanzi L., Rubes D., Bavaro T., Sollogoub M., Serra M., Zhang Y., Terreni M. // Molecules. 2022. V. 27. P. 2776.  
<https://doi.org/10.3390/molecules27092776>
23. Li Z.Z., Bouhadir K.H., Shevlin P.B. // Tetrahedron Lett. 1996. V. 37. P. 4651–4654.  
[https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00917-3](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00917-3)
24. Tsumoto H., Takahashi K., Suzuki T., Nakagawa H., Kohda K., Miyata N. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. V. 18. P. 657–660.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.11.065>
25. Banks M.R., Cadogan J.I.G., Gosney I., Hodgson P.K.G., Langridge-Smith P.R.R., Millar J.R.A., Parkinson J.A., Rankin D.W.H., Taylor A.T. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1995. P. 887–888.  
<https://doi.org/10.1039/C39950000887>
26. Strom T.A., Barron A.R. // Chem. Commun. 2010. V. 46. P. 4764–4766.  
<https://doi.org/10.1039/C003019H>
27. Халилов Л.М., Тулябаев А.Р., Ахметов А.Р., Туктаров А.Р. // Изв. РАН. Сер. хим. 2015. № 11. С. 2725–2730.
28. Wang N.X., Li J.S., Zhu D.B., Chan T.H. // Tetrahedron Lett. 1995. V. 36. P. 431–434.  
[https://doi.org/10.1016/0040-4039\(94\)02312-Y](https://doi.org/10.1016/0040-4039(94)02312-Y)
29. Юровская М.А., Овчаренко А.А. // Химия гетероциклич. соедин. 1998. № 3 (369). С. 291–297.
30. Wudl F., Hirsch A., Khemani K.C., Suzuki T., Allemand P.M., Koch A., Eckert N., Srdanov G., Webb H.M. // In: Fullerenes: Synthesis, Properties and Chemistry of Large Carbon Clusters / Eds. Hammons G.S., Kuck V.J. Washington: Am. Chem. Soc., 1992. P. 161–175.
31. Prato M., Maggini M., Giacometti C., Scorrano G., Sandona G., Farnia G. // Tetrahedron. 1996. V. 52. P. 5221–5234.  
[https://doi.org/10.1016/0040-4020\(96\)00126-3](https://doi.org/10.1016/0040-4020(96)00126-3)
32. Zhang J.M., Yang W., He P., Zhu S.Z., Wang S. // Synth. Commun. 2005. V. 35. P. 89–96.  
<https://doi.org/10.1081/SCC-200046505>
33. De la Hoz A., Díaz-Ortíz A., Moreno A., Langa F. // Eur. J. Org. Chem. 2000. P. 3659–3673.  
[https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200011\)2000:22<3659::AID-EJOC3659>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200011)2000:22<3659::AID-EJOC3659>3.0.CO;2-0)
34. Suárez M., Verdecia Y., Illescas B., Martínez-Alvarez R., Alvarez A., Ochoa E., Seoane C., Kayali N., Martín N. // Tetrahedron. 2003. V. 59. P. 9179–9186.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2003.09.047>
35. Jin B., Peng R.F., Shen J., Wang G.W., Tan B.S., Chu S.J. // Synth. Commun. 2012. V. 42. P. 1532–1541.  
<https://doi.org/10.1080/00397911.2010.541965>
36. Zhu S.E., Chen X., Li Y.J., Mai C.K., Huang Y.S., Wang G.W., Peng R.F., Jin B., Chu S.J. // Org. Biomol. Chem. 2012. V. 10. P. 8720–8729.  
<https://doi.org/10.1039/C2OB26066B>

37. Wang G.W., Zhang T.H., Hao E.H., Jiao L.J., Murata Y., Komatsu K. // *Tetrahedron*. 2003. V. 59. P. 55–60.  
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)01478-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)01478-3)
38. DaRos T., Spalluto G., Prato M. // *Croatica Chem. Acta*. 2001. V. 74. P. 743–755.
39. Watanabe L.A., Bhuiyan M.P.I., Jose B., Kato T., Nishino N. // *Tetrahedron Lett.* 2004. V. 45. P. 7137–7140.  
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.07.088>
40. Pellarini F., Pantarotto D., DaRos T., Giangaspero A., Tossi A., Prato M. // *Org. Lett.* 2001. V. 3. P. 1845–1848.  
<https://doi.org/10.1021/ol1015934m>
41. Sofou P., Elemes Y., Panou-Pomonis E., Stavrakoudis A., Tsikaris V., Sakarellos C., Sakarellos-Daitsiotis M., Maggini M., Formaggio F., Toniolo C. // *Tetrahedron*. 2004. V. 60. P. 2823–2828.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.01.064>
42. Zhang J., Wang Y.X., Kang F., Shao Y.Y., Li Z.J., Yang X.L. // *Chin. Chem. Lett.* 2008. V. 19. P. 1159–1162.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2008.06.035>
43. Milic D., Prato M. // *Eur. J. Org. Chem.* 2010. P. 476–483.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200900791>
44. DaRos T., Guldi D.M., Morales A.F., Leigh D.A., Prato M., Turco R. // *Org. Lett.* 2003. V. 5. P. 689–691.  
<https://doi.org/10.1021/ol0274110>
45. Maggini M., Scorrano G., Prato M. // *J. Am. Chem. Soc.* 1993. V. 115. P. 9798–9799.  
<https://doi.org/10.1021/ja00074a056>
46. Maggini M., Scorrano G., Bianco A., Toniolo C., Sijbesma R.P., Wudl F., Prato M. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994. P. 305–306.  
<https://doi.org/10.1039/C39940000305>
47. Ioutsi V.A., Zadorin A.A., Khavrel P.A., Belov N.M., Ovchinnikova N.S., Goryunkov A.A., Kharybin O.N., Nikolaev E.N., Yurovskaya M.A., Sidorov L.N. // *Tetrahedron*. 2010. V. 66. P. 3037–3041.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.02.057>
48. Bianco A., Maggini M., Scorrano G., Toniolo C., Marconi G., Villani C., Prato M. // *J. Am. Chem. Soc.* 1996. V. 118. P. 4072–4080.  
<https://doi.org/10.1021/ja9539249>
49. Wang G.W., Li J.X., Li Y.J., Liu Y.C. // *J. Org. Chem.* 2006. V. 71. P. 680–684.  
<https://doi.org/10.1021/jo052116p>
50. Burley G.A., Keller P.A., Pyne S.G., Ball G.E. // *Chem. Commun.* 1998. P. 2539–2540.  
<https://doi.org/10.1039/A806865H>
51. Burley G.A., Keller P.A., Pyne S.G., Ball G.E. // *Chem. Commun.* 2001. P. 563–564.  
<https://doi.org/10.1039/B100655J>
52. Ball G.E., Burley G.A., Chaker L., Hawkins B.C., Williams J.R., Keller P.A., Pyne S.G. // *J. Org. Chem.* 2005. V. 70. P. 8572–8574.  
<https://doi.org/10.1021/jo051282u>
53. Prato M., Suzuki T., Foroudian H., Li Q., Khemani K., Wudl F., Leonetti J., Little R.D., White T., Rickborn B., Yamago S., Nakamura E. // *J. Am. Chem. Soc.* 1993. V. 115. P. 1594–1595.  
<https://doi.org/10.1021/ja00057a065>
54. Yamago S., Tokuyama H., Nakamura E., Prato M., Wudl F. // *J. Org. Chem.* 1993. V. 58. P. 4796–4798.  
<https://doi.org/10.1021/jo00070a009>
55. Jin B., Shen J., Peng R.F., Chen C.D., Chu S.J. // *Eur. J. Org. Chem.* 2014. P. 6252–6262.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201402655>
56. An Y.Z., Anderson J.L., Rubin Y. // *J. Org. Chem.* 1993. V. 58. P. 4799–4801.  
<https://doi.org/10.1021/jo00070a010>
57. Yang J.Z., Barron A.R. // *Chem. Commun.* 2004. P. 2884–2885.  
<https://doi.org/10.1039/B411118D>
58. Kotha S., Mandal K., Banerjee S., Shaikh M.M. // *Eur. J. Org. Chem.* 2007. P. 1244–1255.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200600970>
59. Enes R.F., Tomé A.C., Cavaleiro J.A.S. // *Tetrahedron*. 2005. V. 61. P. 1423–1431.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.12.007>
60. Kotha S., Kumar G.A. // *Tetrahedron Lett.* 2004. V. 45. P. 2931–2934.  
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.02.060>
61. Gan L.B., Zhou D.J., Luo C.P., Tan H.S., Huang C.H., Lü M.J., Pan J.Q., Wu Y. // *J. Org. Chem.* 1996. V. 61. P. 1954–1961.  
<https://doi.org/10.1021/jo951933u>
62. Skanji R., Messaouda M.B., Zhang Y.M., Abderrabba M., Szwarc H., Moussa F. // *Tetrahedron*. 2012. V. 68. P. 2713–2718.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.01.049>
63. Zhou D.J., Tan H.S., Luo C.P., Gan L.B., Huang C.H., Pan J.Q., Lü M.J., Wu Y. // *Tetrahedron Lett.* 1995. V. 36. P. 9169–9172.  
[https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)02036-O](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)02036-O)
64. Gan L.B., Jiang J.F., Zhang W., Su Y., Shi Y.R., Huang C.H., Pan J.Q., Lü M.J., Wu Y. // *J. Org. Chem.* 1998. V. 63. P. 4240–4247.  
<https://doi.org/10.1021/jo971990i>
65. Zhang W., Su Y., Gan L.B., Jiang J.F., Huang C.H. // *Chem. Lett.* 1997. P. 1007–1008.  
<https://doi.org/10.1246/cl.1997.1007>
66. Hirsch A., Li Q.Y., Wudl F. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991. V. 30. P. 1309–1310.  
<https://doi.org/10.1002/anie.199113091>
67. Seshadari R., Govindaraj A., Nagarajan R., Pradeep T., Rao C.N.R. // *Tetrahedron Lett.* 1992. V. 33. P. 2069–2070.  
[https://doi.org/10.1016/0040-4039\(92\)88144-T](https://doi.org/10.1016/0040-4039(92)88144-T)
68. Skiebe A., Hirsch A., Klos H., Gotschy B. // *Chem. Phys. Lett.* 1994. V. 220. P. 138–140.  
[https://doi.org/10.1016/0009-2614\(94\)00124-3](https://doi.org/10.1016/0009-2614(94)00124-3)
69. Романова В.С., Цыряпкин В.А., Ляховецкий Ю.И., Парнес З.Н., Вольпин М.Е. // *Изв. РАН. Сер. хим.* 1994. № 6. С. 1154–1155.
70. Vol'pin M.E., Romanova V.S., Parnes Z.N. // *Mol. Cryst. Liquid Cryst. Sci. Technol. Sec. C Mol. Mater.* 1996. V. 7. P. 53–60.
71. Klemenkova Z.S., Romanova V.S., Tsyryapkin V.A., Muradan V.E., Parnes Z.N., Lokshin B.V., Vol'pin M.E. // *Mendeleev Commun.* 1996. V. 6. P. 60–62.
72. Ямскова О.В., Колягин Ю.Г., Романова В.С., Егоров А.С., Курилов Д.В., Ямсков И.А., Зубарева Н.Д.,

- Кустов Л.М.* // Журн. физ. химии. 2019. Т. 93. С. 78–80.  
<https://doi.org/10.1134/S0044453719110347>
73. *Раснецов Л.Д., Шварцман Я.Ю., Лялина И.К., Раснецова Б.Е., Карнацевич В.Л., Суворова О.Н., Кутырева В.В., Шупак Е.А., Базякина Н.Л., Макаров С.Г.* // Патент RU 2213049 С1, опубл. 27.09.2003.
  74. *Suvorova O.N., Kutureva V.V., Baziakina N.L., Karnatsevich V.L., Schupak E.A., Rasnetsov L.D., Makarov S.G.* // IX Int. Conference “Hydrogen materials science and chemistry of carbon nanomaterials” (ICHMS’2005), Crimea, Sevastopol, September 5–11, 2005: Book of heads of reports / Eds. Schur D.V., Zaginaichenko S.Y., Veziroglu T.N. Kiev: ANEU, 2005. P. 498–499.
  75. *Жмак М.Н., Вольпина О.М., Курпиянова М.А., Андроннова Т.М., Макаров Е.А., Романова В.С., Парнес З.Н., Вольпин М.Е., Иванов В.Т.* // Патент RU 2124022 С1, опубл. 27.12.1998.
  76. *Раснецов Л.Д., Шварцман Я.Ю., Лялина И.К., Раснецова Б.Е., Карнацевич В.Л., Суворова О.Н., Кутырева В.В., Шупак Е.А., Базякина Н.Л., Макаров С.Г.* // Патент RU 2213048 С1, опубл. 27.09.2003.
  77. *Думпис М.А., Литасова Е.В., Ильин В.В., Николаев Д.Н., Шукарев А.В., Пиотровский Л.Б.* // Изв. СПбГТИ (ТУ). 2014. № 24. С. 32–34.
  78. *Sun T., Xu Z.D., Jia Z.S.* // Chem. J. Chin. Univ. 2003. V. 24. P. 1231–1233.
  79. *Котельников А.И., Романова В.С., Богданов Г.Н., Коновалова Н.П., Писаренко О.И., Котельникова Р.А., Файнгольд И.И., Фрог Е.С., Бубнов Ю.Н., Давыдов М.И., Алдошин С.М.* // Патент RU 2462473 С2, опубл. 27.09.2012.
  80. *Андреев С.М., Башкатова Е.Н., Башкатова Ю.Н., Хаитов М.Р., Петрухина А.О.* // Патент RU 2462474 С2, опубл. 27.09.2012.
  81. *Котельников А.И., Котельникова Р.А., Богданов Г.Н., Коновалова Н.П., Алдошин С.М., Романова В.С., Бубнов Ю.Н.* // Междунаро. форум по нанотехнологиям “Rusnanotech’08” (Москва, 3–5 декабря 2008 г.): сб. тез. докл. Глава 4.3. Конструкционные наноматериалы и наноматериалы со специальными свойствами. Москва, 2008. С. 390–392.
  82. *Romanova V.S., Shepeta N.Yu., Buyanovskaya A.G., Takazova R.U.* // Processes of Petrochemistry and Oil Refining. 2019. V. 20. № 1. P. 14–24.
  83. *Долинина Т.Ю., Лужков В.Б.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2012. № 8. С. 1614–1617.
  84. *Taylor R., Walton D.R.M.* // Nature. 1993. V. 363. P. 685–693.  
<https://doi.org/10.1038/363685a0>
  85. *Тимофеева Г.И., Тепанов А.А., Лопанов В.А., Романова В.С.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2012. № 8. С. 1618–1620.
  86. *Nambo M., Segawa Y., Wakamiya A., Itami K.* // Chem. Asian J. 2011. V. 6. P. 590–598.  
<https://doi.org/10.1002/asia.201000583>
  87. *Minois P., Bayardon J., Meunier-Prest R., Jugé S.* // J. Org. Chem. 2017. V. 82. P. 11358–11369.  
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01737>
  88. *Vol’pin M.E., Belavtseva E.M., Romanova V.S., Lapshin A.I., Arefeva L.I., Parnes Z.N.* // Mendeleev Commun. 1995. V. 5. P. 129–131.
  89. *Белавцева Е.М., Киченко Е.В., Романова В.С., Парнес З.Н., Вольпин М.Е.* // Изв. РАН. Сер. хим. 1996. № 4. С. 876–878.
  90. *Белавцева Е.М., Романова В.С., Кулешова Е.Ф., Парнес З.Н., Вольпин М.Е.* // Биофизика. 2000. Т. 45. № 2. С. 257–259.
  91. *Белавцева Е.М., Парнес З.Н., Романова В.С., Щетнев Ю.Ф.* // XVIII Российская конференция по электронной микроскопии “ЭМ’2000” (5 июня–8 июля 2000 г.): сб. тез. докл. Черноголовка, 2000. С. 75.
  92. *Belavtseva E.M., Romanova V.S., Lapshin A.I., Kuleshova E.F., Parnes Z.N., Vol’pin M.E.* // Mendeleev Commun. 1996. V. 6. P. 171–173.
  93. *Волков В.А., Воронков М.В., Сажина Н.Н., Курилов Д.В., Вохмянина Д.В., Ямскова О.В., Мартиросян Ю.Ц., Антрошенко Д.Л., Мартиросян Л.Ю., Романова В.С.* // Кинетика и катализ. 2021. Т. 62. С. 343–353.  
<https://doi.org/10.31857/S0453881121030096>
  94. *Вольпин М.Е., Парнес З.Н., Романова В.С.* // Изв. РАН. Сер. хим. 1998. № 5. С. 1050–1054.
  95. *Тимофеева Г.И., Романова В.С., Лопанова Л.А.* // Изв. РАН. Сер. хим. 1996. № 4. С. 879–882.
  96. *Тимофеева Г.И., Кулешова Е.Ф., Романова В.С.* // Изв. РАН. Сер. хим. 1997. № 3. С. 493–496.
  97. *Timofeeva G.I., Kuleshova E.F., Romanova V.S.* // Mendeleev Commun. 1997. V. 7. P. 37–38.
  98. *Timofeeva G.I., Kuleshova E.F., Romanova V.S.* // Mendeleev Commun. 1997. V. 7. P. 182–184.
  99. *Тимофеева Г.И., Романова В.С.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2007. № 12. С. 2307–2311.
  100. *Тимофеева Г.И., Романова В.С.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2010. № 1. С. 277–280.
  101. *Даниленко А.Н., Романова В.С., Кулешова Е.Ф., Парнес З.Н., Браудо Е.Е.* // Изв. РАН. Сер. хим. 1998. № 11. С. 2202–2204.
  102. *Miller G.P., Millar J.M., Liang B.M., Uldrich S., Johnston J.E.* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1993. P. 897–899.  
<https://doi.org/10.1039/C39930000897>
  103. *Клеменкова З.С., Романова В.С., Цыряпкин В.А., Кулешова Е.Ф., Парнес З.Н., Локшин Б.В., Вольпин М.Е.* // Докл. Междунар. симп. “Аминокислоты и их производные” (Гродно, 23–25 октября 1996 г.). Весці АН Беларусі. Сер. хім. н. 1997. № 2. С. 48–54.
  104. *Shang Z.F., Teng Q.W., Pan Y.M., Zhao X.Z., Tang A.Q., Feng J.K.* // Huaxue Xuebao Acta Chim. Sin. 1997. V. 55. P. 417–422.
  105. *Романова В.С., Бабиевский К.К., Ямсков И.А.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2010. № 3. С. 650–652.
  106. *Бабиевский К.К., Романова В.С., Давидович Ю.А., Ямсков И.А.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2013. № 12. С. 2609–2611.
  107. *Лужков В.Б., Романова В.С., Котельников А.И.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2014. № 3. С. 567–571.

108. *Shestopalova A.A., Semenov K.N., Charykov N.A., Postnov V.N., Ivanova N.M., Sharoyko V.V., Keskinov V.A., Letenko D.G., Nikitin V.A., Klepikov V.V., Murin I.V.* // *J. Mol. Liq.* 2015. V. 211. P. 301–307.  
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.07.022>
109. *Волков В.А., Ямскова О.В., Шепель Н.Э., Романова В.С., Курилов Д.В., Трегубов А.В., Вышиванная О.В., Воронков М.В., Ямсков И.А., Мисин В.М., Зубарева Н.Д., Кустов Л.М.* // *Журн. физ. химии.* 2019. Т. 93. С. 1674–1680.
110. *Файнгольд И.И., Котельникова Р.А., Коновалова Н.П., Романова В.С., Мищенко Д.В., Поляева Д.А., Богданов Г.Н., Котельников А.И.* // *Рос. биотерапевтич. журнал.* 2010. Т. 9. С. 81.
111. *Котельников А.И., Котельникова Р.А., Богданов Г.Н., Коновалова Н.П., Файнгольд И.И., Мищенко Д.В., Баринев А.В., Рубцов А.Ю., Романова В.С.* // *Сб. докл. III Троицкой конференции “Медицинская физика и инновации в медицине” (Троицк, 3–6 июня 2008 г.). Альб. клин. мед.* Т. 17. Ч. 2. Москва, 2008. С. 340–343.
112. *Богданова Ю.Г., Должикова В.Д., Клеменкова З.С., Романова В.С., Тимофеева Г.И., Богданов Г.Н., Харлов А.Е.* // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия.* 2013. Т. 54. С. 102–111.
113. *Богданова Ю.Г., Романова В.С., Тимофеева Г.И., Клеменкова З.С., Мищенко Д.В., Рыбкин А.Ю., Богданов Г.Н., Котельникова Р.А., Котельников А.И.* // *Сб. статей “Структура и динамика молекулярных систем”, Йошкар-Ола–Москва–Уфа–Казань, 2012. Вып. 19. Т. 1. С. 105–107.*
114. *Tamanini E., Pantoş G.D., Sanders J.K.M.* // *Chemistry.* 2010. V. 16. P. 81–84.  
<https://doi.org/10.1002/chem.200902662>
115. *Wietor J.L., Pantoş G.D., Sanders J.K.M.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008. V. 47. P. 2689–2692.  
<https://doi.org/10.1002/anie.200704983>
116. *Szymanski M., Wierzbicki M., Gilski M., Jędrzejewska H., Sztylko M., Stoch P., Shkurenko A., Jaskólski M., Szumna A.* // *Chemistry.* 2016. V. 22. P. 3148–3155.  
<https://doi.org/10.1002/chem.201504451>
117. *Hashizume H., Hirata C., Fujii K., Miyazawa K.* // *Sci. Technol. Adv. Mater.* 2015. V. 16. № 6.  
<https://doi.org/10.1088/1468-6996/16/6/065005>
118. *Basiuk V.A., Gonzalez-Luciano E.* // *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures.* 2016. V. 24. P. 371–379.  
<https://doi.org/10.1080/1536383X.2016.1163687>
119. *DeLeon A., Jalbout A.F., Basiuk V.A.* // *Chem. Phys. Lett.* 2008. V. 452. P. 306–314.  
<https://doi.org/10.1016/j.cplett.2007.12.065>
120. *Krusic P.J., Wasserman E., Keizer P.N., Morton J.R., Preston K.F.* // *Science.* 1991. V. 254. P. 1183–1185.  
<https://doi.org/10.1126/science.254.5035.1183>
121. *Sergeeva V., Kraevaya O., Ershova E., Kameneva L., Malinovskaya E., Dolgikh O., Konkova M., Voronov I., Zhilenkov A., Veiko N., Troshin P., Kutsev S., Kostyuk S.* // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019. V. 2019. P. 4398695.  
<https://doi.org/10.1155/2019/4398695>
122. *Gharbi N., Pressac M., Hadchouel M., Szwarz H., Wilson S.R., Moussa F.* // *Nano Lett.* 2005. V. 5. P. 2578–2585.  
<https://doi.org/10.1021/nl051866b>
123. *Foley S., Crowley C., Smaih M., Bonfils C., Erlanger B.F., Seta P., Larroque C.* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. V. 294. P. 116–119.  
[https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00445-X](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00445-X)
124. *Youle R.J., Karbowski M.* // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2005. V. 6. P. 657–663.  
<https://doi.org/10.1038/nrm1697>
125. *Yu T., Zhen M., Li J., Zhou Y., Ma H., Jia W., Wang C.* // *Dalton. Trans.* 2019. V. 48. P. 7884.  
<https://doi.org/10.1039/c9dt00800d>
126. *Tsai M.C., Chen Y.H., Chiang L.Y.* // *J. Pharm. Pharmacol.* 1997. V. 49. P. 438–445.  
<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1997.tb06821.x>
127. *Lotharius J., Dugan L.L., O'Malley K.L.* // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. P. 1284–1293.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-04-01284.1999>
128. *Bisaglia M., Natalini B., Pellicciari R., Straface E., Malorni W., Monti D., Franceschi C., Schettini G.* // *J. Neurochem.* 2000. V. 74. P. 1197–1204.  
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.741197.x>
129. *Lin A.M.Y., Chyi B.Y., Wang S.D., Yu H.H., Kanakamma P.P., Luh T.Y., Chou C.K., Ho L.T.* // *J. Neurochem.* 1999. V. 72. P. 1634–1640.  
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.721634.x>
130. *Lin A.M.Y., Fang S.F., Lin S.Z., Chou C.K., Luh T.Y., Ho L.T.* // *Neurosci. Res.* 2002. V. 43. P. 317–321.  
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.721634.x>
131. *Chen Y.W., Hwang K.C., Yen C.C., Lai Y.L.* // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol.* 2004. V. 287. P. R21–R26.  
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00310.2003>
132. *Chen T., Li Y., Zhang J., Xu B., Lin Y., Wang C., Guan W., Wang Y., Xu S.* // *J. Appl. Toxicol.* 2011. V. 31. P. 255–261.  
<https://doi.org/10.1002/jat.1588>
133. *Hu Z., Guan W.C., Wang W., Huang L.Z., Xing H.P., Zhu Z.* // *Cell Biol. Int.* 2007. V. 31. P. 798–804.  
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2007.02.009>
134. *Dugan L.L., Turetsky D.M., Du C., Lobner D., Wheeler M., Almlı C.R., Shen C.K.F., Luh T.Y., Choi D.W., Lin T.S.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. V. 94. P. 9434–9439.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.94.17.9434>
135. *Straface E., Natalini B., Monti D., Franceschi C., Schettini G., Bisaglia M., Fumelli C., Pincelli C., Pellicciari R., Malorni W.* // *FEBS Lett.* 1999. V. 454. P. 335–340.  
[https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(99\)00812-1](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(99)00812-1)
136. *Xiao L., Takada H., Gan X.H., Miwa N.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. V. 16. P. 1590–1595.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.12.011>
137. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* // *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.* Москва: Наука, 1972. 252 с.
138. *Uno K., Nicholls S.J.* // *Biomark Med.* 2010. V. 4. P. 361–373.  
<https://doi.org/10.2217/bmm.10.57>
139. *Bonda D.J., Wang X.L., Perry G., Nunomura A., Tabaton M., Zhu X.W., Smith M.A.* // *Neuropharmacology.*

2010. V. 59. P. 290–294.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.04.005>
140. *Berry M.D., Juorio A.V., Paterson I.A.* // *Progress in Neurobiology*. 1994. V. 42. P. 375–391.  
[https://doi.org/10.1016/0301-0082\(94\)90081-7](https://doi.org/10.1016/0301-0082(94)90081-7)
141. *Жохова Д.А., Котельникова Р.А., Котельников А.И., Богданов Г.Н., Мищенко Д.В., Романова В.С., Андреев С.М., Куц А.А.* // Сб. тез. докл. Всероссийской школы-семинара “Нанобиотехнологии: проблемы и перспективы” (Белгород, 9–11 декабря 2008 г.). Белгород, 2008. С. 61.
142. *Богданов Г.Н., Котельникова Р.А., Фрог Е.С., Штолько В.Н., Романова В.С., Бубнов Ю.Н.* // Докл. РАН. 2004. Т. 396. С. 401–403.
143. *Богданова Ю.Г., Тепанов А.А., Иоутси В.А., Романова В.С., Богданов Г.Н., Котельникова Р.А., Мищенко Д.В., Рыбкин А.Ю., Котельников А.И.* // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2012. Т. 53. С. 241–245.
144. *Hu Z., Guan W.C., Wang W., Huang L.Z., Tang X.Y., Xu H., Zhu Z., Xie X.Z., Xing H.P.* // *Carbon*. 2008. V. 46. P. 99–109.  
<https://doi.org/10.1016/j.carbon.2007.10.041>
145. *Котельникова Р.А., Файнгольд И.И., Полетаева Д.А., Мищенко Д.В., Романова В.С., Штолько В.Н., Богданов Г.Н., Рыбкин А.Ю., Фрог Е.С., Смолина А.В., Куц А.А., Федорова Н.Е., Котельников А.И.* // Изв. АН. Сер. хим. 2011. № 6. С. 1146–1150.
146. *Фрог Е.С., Котельникова Р.А., Богданов Г.Н., Романова В.С.* // Сб. тез. докл. II Ежегодной молодежной конференции ИБХФ-ВУЗы “Биохимическая физика” (13–14 июня 2002 г.). Москва: ИБХФ РАН, 2002. С. 15–16.
147. *Котельникова Р.А., Полетаева Д.А., Смолина А.В., Файнгольд И.И., Мищенко Д.В., Григорьев В.В., Болкунов А.В., Ванькин Г.И., Замойский В.Л., Романова В.С., Бачурин С.О.* // В кн: Органические и гибридные наноматериалы: получение, исследование, применение. Глава 10 / Под ред. Разумова В.Ф., Ключева М.В. Иваново: Ивановский государственный университет, 2011. С. 238–251.
148. *Котельникова Р.А., Григорьев В.В., Смолина А.В., Файнгольд И.И., Мищенко Д.В., Ванькин Г.И., Замойский В.Л., Полетаева Д.А., Маркова Н.А., Романова В.С., Котельников А.И., Алиев Г., Бачурин С.О.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2014. С. 2375–2382.
149. *Смолина А.В., Григорьев В.В., Болкунов А.В., Ванькин Г.И., Замойский В.Л., Котельникова Р.А., Полетаева Д.А., Мищенко Д.В., Файнгольд И.И., Маркова Н.А., Романова В.С.* // Сб. тез. докл. VIII Международного и междисциплинарного конгресса “Нейронаука для медицины и психологии” (Крым, Судак, 2–12 июня 2012 г.). Судак, 2012. С. 380–381.
150. *DaRos T., Prato M.* // *Chem. Commun.* 1999. P. 663–669.  
<https://doi.org/10.1039/A809495K>
151. *Орлова М.А., Трофимова Т.П., Орлов А.П., Шаталов О.А., Наполов Ю.К., Свистунов А.А., Чехонин В.П.* // Онкогематология. 2013. Т. 8. С. 65–71.  
<https://doi.org/10.17650/1818-8346-2013-8-1-65-71>
152. *Serda M., Szewczyk G., Krzysztynska-Kuleta O., Korzuch J., Dulski M., Musioł R., Sarna T.* // *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2020. V. 6. P. 5930–5940.  
<https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c00932>
153. *Antoku D., Satake S., Mae T., Sugikawa K., Funabashi H., Kuroda A., Ikeda A.* // *Chemistry*. 2018. V. 24. P. 7335–7339.  
<https://doi.org/10.1002/chem.201800674>
154. *Li Z., Pan L.L., Zhang F.L., Wang Z., Shen Y.Y., Zhang Z.Z.* // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2014. V. 14. P. 4513–4518.  
<https://doi.org/10.1166/jnn.2014.8242>
155. *Tokuyama H., Yamago S., Nakamura E., Shiraki T., Sugiura Y.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1993. V. 115. P. 7918–7919.  
<https://doi.org/10.1021/ja00070a064>
156. *Guldi D.M., Prato M.* // *Acc. Chem. Res.* 2000. V. 33. P. 695–703.  
<https://doi.org/10.1021/ar990144m>
157. *Meshcheriakov A.A., Iurev G.O., Luttsev M.D., Podolsky N.E., Ageev S.V., Petrov A.V., Vasina L.V., Solovtsova I.L., Sharoyko V.V., Murin I.V., Semenov K.N.* // *Colloids. Surf. B. Biointerfaces*. 2020. V. 196. P. 111338.  
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111338>
158. *Tabata Y., Murakami Y., Ikada Y.* // *Jpn. J. Cancer Res.* 1997. V. 88. P. 1108–1116.  
<https://doi.org/10.1080/15363839708013312>
159. *Tabata Y., Ikada Y.* // *Pure Appl. Chem.* 1999. V. 71. P. 2047–2053.  
<https://doi.org/10.1351/pac199971112047>
160. *Ikeda A., Mae T., Ueda M., Sugikawa K., Shigetoh H., Funabashi H., Kuroda A., Akiyama M.* // *Chem. Commun.* 2017. V. 53. P. 2966–2969.  
<https://doi.org/10.1039/C7CC00302A>
161. *Zhao B.Z., He Y.Y., Bilski P.J., Chignell C.F.* // *Chem. Res. Toxicol.* 2008. V. 21. P. 1056–1063.  
<https://doi.org/10.1021/tx800056w>
162. *Belik A.Y., Rybkin A.Y., Goryachev N.S., Sadkov A.P., Filatova N.V., Vyayanovskaya A.G., Talanova V.S., Klemenkova Z.S., Romanova V.S., Koifman M.O., Terentiev A.A., Kotelnikov A.I.* // *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectroscopy*. 2021. V. 260. 119885.  
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.119885>
163. *Rasnetsov L.D., Shvartsman Ia.Yu., Suvorova O.N.* // Patent US 9096492 B2, publ. 04.08.2015.
164. *Rasnetsov L.D., Shvartsman Ia.Yu., Suvorova O.N.* // Patent US 9221746 B2, publ. 29.12.2015.
165. *Wong C.-W., Zhilenkov A.V., Kraevaya O.A., Mischenko D.V., Troshin P.A., Hsu S.* // *J. Med. Chem.* 2019. V. 62. P. 7111–7125.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00652>
166. *Корнев А.Б., Хакина Е.А., Иванчихина А.В., Коновалова Н.П., Разумов В.Ф., Трошин П.А.* // Патент RU 2550030 C2, опубли. 10.05.2015.
167. *Кузума О.А., Bashmakova N.V., Gorshkova Yu.E., Ivankov O.I., Mikheev I.V., Kuzmenko M.O., Kutovyy S.Yu., Nikolaienko T.Yu.* // *J. Mol. Liquids*.

2019. V. 278. P. 452–459.  
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.01.062>
168. Meng J., Liang X.J., Chen X.Y., Zhao Y.L. // *Integr. Biol.* 2013. V. 5. P. 43–47.  
<https://doi.org/10.1039/c2ib20145c>
169. Yang D., Zhao Y.L., Guo H., Li Y., Tewary P., Xing G.M., Hou W., Oppenheim J.J., Zhang N. // *ACS Nano.* 2010. V. 4. P. 1178–1186.
170. Murphy S.V., Hale A., Reid T., Olson J., Kidiyoor A., Tan J., Zhou Z., Jackson J., Atala A. // *Methods.* 2016. V. 99. P. 99–111.  
<https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2015.11.004>
171. Li J., Chen L., Yan L., Gu Z., Chen Z., Zhang A., Zhao F. // *Molecule.* 2019. V. 24. P. 2387.  
<https://doi.org/10.3390/molecules24132387>
172. Dellinger A., Olson J., Link K., Vance S., Sandros M.G., Yang J., Zhou Z., Kepley C.L. // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2013. V. 15. P. 7.  
<https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-7>
173. Тихонов А.Н. // *Соросовский образоват. журнал.* 1997. № 11. С. 8–15.
174. Wharton T., Wilson L.J. // *Bioorg. Med. Chem.* 2002. V. 10. P. 3545–3554.  
[https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00252-3](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00252-3)
175. Diener M.D., Alford J.M., Kennel S.J., Mirzadeh S. // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. V. 129. P. 5131–5138.  
<https://doi.org/10.1021/ja068639b>
176. Lin Y.L., Lei H.Y., Wen Y.Y., Luh T.Y., Chou C.K., Liu H.S. // *Virology.* 2000. V. 275. P. 258–262.  
<https://doi.org/10.1006/viro.2000.0490>
177. Li H., Chen S., Peng X., Sun J., Shu C., Jiang L., Wang C. // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2016. V. 16. P. 2504.  
<https://doi.org/10.1166/jnn.2016.10797>
178. Tsao N., Luh T.Y., Chou C.K., Chang T.Y., Wu J.J., Liu C.C., Lei H.Y. // *J. Antimicrob. Chemother.* 2002. V. 49. P. 641–649.  
<https://doi.org/10.1093/jac/49.4.641>
179. Zhang J., Xu J., Ma H., Bai H., Liu L., Shu C., Li H., Wang S., Wang, C. // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2019. V. 11. P. 14597–14607.  
<https://doi.org/10.1021/acsami.9b01483>
180. Mashino T., Shimotohno K., Ikegami N., Nishikawa D., Okuda K., Takahashi K., Nakamura S., Mochizuki M. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. V. 15. P. 1107–1109.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.12.030>
181. Nakamura S., Ikegami N., Harada M., Shimotohno K., Takahashi K., Mashino T. // *J. Kyoritsu Univ. Pharm.* 2006. № 1. P. 77–84.  
<https://doi.org/10.1272/jnms.79.248>
182. Думпис М.А., Николаев Д.Н., Литасова Е.В., Ильин В.В., Брусина М.А., Пиотровский Л.Б. // *Обз. по клин. фармакол. и лекарств. терапии.* 2018. Т. 16. С. 4–20.
183. Фалынскова И.Н., Ионова К.С., Дедова А.В., Ленева И.А., Махмудова Н.Р., Раснецов Л.Д. // *Хим.-фарм. журн.* 2014. Т. 48. С. 17–20.
184. Миллер Г.Г., Романова В.С., Покидышева Л.Н., Титова И.В., Калиберда Е.Н., Руми Л.Д., Андреева О.И., Рыбалкин Н.П. // *Антибиотики и химиотерапия.* 2004. Т. 49. С. 3–8.
185. Dąbrowska A., Pieńko T., Taciak P., Wiktorska K., Chilmoneczyk Z., Mazurek A.P., Stasiulewicz A. // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. P. 3231.  
<https://doi.org/10.3390/ijms19103231>
186. Халиков Ш.Х., Шарипова Д., Зафаров С.З., Умархон М., Алиева С.В. // *Химия природ. соединений.* 2017. № 1. С. 102–108.
187. Khalikov Sh.Kh., Sharipova D., Zafarov S.Z., Umarchon M., Jalalifar M. // *Int. J. Modern Chem.* 2016. V. 8. P. 1–18.
188. Котельникова Р.А., Файнгольд И.И., Богданов Г.Н., Фрог Е.С., Мищенко Д.В., Романова В.С., Куц А.А., Котельников А.И. // *Сб. тез. докл. VII Международ. конференции “Биоантиоксидант” (Москва, 25–26 октября 2006 г.). Москва: РУДН, 2006. С. 54–55.*
189. Федорова Н.Е., Адуева С.М., Меджидова А.А., Романова В.С., Парнес З.Н., Галегов Г.А., Куц А.А. // *Вопр. вирусол.* 2002. Т. 47. С. 30–34.
190. Миллер Г.Г., Куц А.А., Романова В.С. // *Патент RU 2196602 C1*, опубл. 20.01.2003.
191. Меджидова М.Г., Абдуллаева М.В., Федорова Н.Е., Романова В.С., Куц А.А. // *Антибиотики и химиотерапия.* 2004. Т. 49. С. 13–20.
192. Куц А.А., Климова Р.Р., Федорова Н.Е., Трошин П.А., Корнев А.Б. // *Патент RU 2533232 C2*, опубл. 20.11.2014.
193. Pinneo M. // In: *Prospects in Nanotechnology: Toward Molecular Manufacturing, Proceedings of the First General Conference on Nanotechnology: Development, Applications, and Opportunities, 11–14 November, 1992.* New York: John Wiley & Sons., 1995. P. 147–172.
194. Chen B.X., Wilson S.R., Das M., Coughlin D.J., Erlanger B.F. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998. V. 95. P. 10809–10813.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.18.1080>
195. Braden B.C., Goldbaum F.A., Chen B.X., Kirschner A.N., Wilson S.R., Erlanger B.F. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. V. 97. P. 12193–12197.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.21039619>
196. Андреев С.М., Бабахин А.А., Петрухина А.О., Романова В.С., Парнес З.Н., Петров Р.В. // *Докл. РАН.* 2000. Т. 370. С. 261–264.
197. Андреев С.М., Бабахин А.А. // *Сб. тез. докл. Международ. форума по нанотехнологиям “Rusnano-tech’08” (Москва, 3–5 декабря 2008 г.). Москва, 2008. Т. 2. С. 88–89.*
198. Андреев С.М., Петрухина А.О., Бабахин А.А., Германова А.В., Романова В.С., DuBuske L.V. // *Иммунология.* 2006. Т. 27. С. 343–348.
199. Парнес З.Н., Романова В.С., Андреев С.М., Петрухина А.О., Вольпин М.Е. // *Патент RU 2129436 C1*, опубл. 27.04.1999.
200. Hendrickson O., Fedyunina N., Zherdev A., Solopova O., Sveshnikov P., Dzantiev B. // *Analyst.* 2012. V. 137.

- P. 98–105.  
<https://doi.org/10.1039/C1AN15745K>
201. *Titov V.M., Meshcheryakova E.A., Balashova T.A., Andronova T.M., Ivanov V.T.* // *Int. J. Pept. Protein Res.* 1995. V. 45. P. 348–355.  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3011.1995.tb01048.x>
202. *Масалова О.В., Шепелев А.В., Атанадзе С.Н., Парнес З.Н., Романова В.С., Вольпина О.М., Семилетов Ю.А., Куц А.А.* // Докл. РАН. 1999. Т. 369. С. 411–413.
203. *Halliwel B.* // *J. Neurochem.* 1992. V. 59. P. 1609–1623.  
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb10990.x>
204. *Dugan L.L., Lovett E.G., Quick K.L., Lotharius J., Lin T.T., O'Malley K.L.* // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2001. V. 7. P. 243–246.  
[https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(00\)00064-X](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(00)00064-X)
205. *Подольский И.Я., Кондратьева Е.В., Щеглов И.В., Думнис М.А., Пиотровский Л.Б.* // *Физика твердого тела.* 2002. Т. 44. С. 552–553.
206. *Kim J.E., Lee M.* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. V. 303. P. 576–579.  
[https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)00393-0](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)00393-0)
207. *Бобылев А.Г., Шпагина М.Д., Бобылева Л.Г., Окунева А.Д., Пиотровский Л.Б., Подлубная З.А.* // *Биофизика.* 2012. Т. 57. С. 416–421.
208. *Makarova E.G., Gordon R.Y., Podolski I.Ya.* // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2012. V. 12. P. 119–126.  
<https://doi.org/10.1166/jnn.2012.5709>
209. *Gordon R., Podolski I., Makarova E., Deev A., Mugantseva E., Khutsyan S., Sengpiel F., Murashev A., Vorobyov V.* // *J. Alzheimer's Dis.* 2017. V. 58. P. 711–724.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-161182>
210. *Xie L.G., Luo Y., Lin D.D., Xi W.H., Yang X.J., Wei G.H.* // *Nanoscale.* 2014. V. 6. P. 9752–9762.  
<https://doi.org/10.1039/C4NR01005A>
211. *Нунь П.Д.О., Ли М.С.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2014. V. 16. P. 20030–20040.  
<https://doi.org/10.1039/C4CP02348J>
212. *Hashimoto M., Rockenstein E., Crews L., Masliah E.* // *Neuromol. Med.* 2003. V. 4. P. 21–36.
213. *Podolski I.Ya., Podlubnaya Z.A., Kosenko E.A., Mugantseva E.A., Makarova E.G., Marsagishvili L.G., Shpagina M.D., Kaminsky Yu.G., Andrievsky G.V., Klochkov V.K.* // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2007. V. 7. P. 1479–1485.
214. *Подлубная З.А., Подольский И.Я., Шпагина М.Д., Марсагишвили Л.Г.* // *Биофизика.* 2006. Т. 51. С. 795–799.
215. *Макарова Е.Г., Кордонец О.Л., Муганцева Е.А., Марсагишвили Л.Г., Шпагина М.Д., Подлубная З.А., Годухин О.В., Подольский И.Я.* // Сб. тез. докл. III Международ. и междисциплинар. конгресса “Нейронаука для медицины и психологии” (Крым, Судак, 12–20 июня 2007 г.). Судак, 2007. С. 149–150.
216. *Марсагишвили Л.Г., Бобылев А.Г., Шпагина М.Д., Трошин П.А., Подлубная З.А.* // *Биофизика.* 2009. Т. 54. С. 202–205.
217. *Бобылев А.Г., Марсагишвили Л.Г., Шпагина М.Д., Подлубная З.А.* // *Технол. жив. систем.* 2009. Т. 6. С. 46–53.
218. *Bednarikova Z., Нуу P.D.Q., Мосану М.М., Федупова Д., Ли М.С., Газова З.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016. V. 18. P. 18855–18867.  
<https://doi.org/10.1039/C6CP00901H>
219. *Бобылев А.Г., Марсагишвили Л.Г., Шпагина М.Д., Романова В.С., Котельникова Р.А., Подлубная З.А.* // *Биофизика.* 2010. Т. 55. С. 394–399.
220. *Григорьев В.В., Петрова Л.Н., Иванова Т.А., Котельникова Р.А., Боданов Г.Н., Полетаева Д.А., Файнгольд И.И., Мищенко Д.В., Романова В.С., Котельников А.И., Бачурин С.О.* // *Изв. АН. Сер. биол.* 2011. № 2. С. 163–170.
221. *Пиотровский Л.Б.* // *Рос. нанотехнологии.* 2007. Т. 2. С. 6–18.
222. *Пиотровский Л.Б.* // *Очерки о наномедицине.* СПб.: Европейский дом, 2013. 207 с.
223. *Boutorine A.S., Tokuyama H., Takasugi M., Isobe H., Nakamura E., Hélène C.* // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994. V. 33. P. 2462–2465.  
<https://doi.org/10.1002/anie.199424621>
224. *DaRos T., Vázquez E., Spalluto G., Moro S., Boutorine A., Prato M.* // *J. Supramol. Chem.* 2002. V. 2. P. 327–334.  
[https://doi.org/10.1016/S1472-7862\(03\)00089-3](https://doi.org/10.1016/S1472-7862(03)00089-3)
225. *Пиотровский Л.Б., Лутасова Е.В., Думнис М.А., Николаев Д.Н., Яковлева Е.Е., Драволлина О.А., Беспалов А.Ю.* // Докл. РАН. 2016. Т. 468. P. 108–110.
226. *Rancan F., Helmreich M., Mölich A., Ermilov E.A., Jux N., Röder B., Hirsch A., Böhm F.* // *Bioconjugate Chem.* 2007. V. 18. P. 1078–1086.  
<https://doi.org/10.1021/bc0603337>
227. *Nishihara M., Perret F., Takeuchi T., Futaki S., Lazar A.N., Coleman A.W., Sakai N., Matile S.* // *Org. Biomol. Chem.* 2005. V. 3. P. 1659–1669.  
<https://doi.org/10.1039/B501472G>
228. *Sitharaman B., Zakharian T.Y., Saraf A., Misra P., Ashcroft J., Pan S., Pham Q.P., Mikos A.G., Wilson L.J., Engler D.A.* // *Mol. Pharmaceutics.* 2008. V. 5. P. 567–578.  
<https://doi.org/10.1021/mp700106w>
229. *Liu Z., Liang X.J.* // *Theranostics.* 2012. V. 2. P. 235–237.  
<https://doi.org/10.7150/thno.4156>
230. *Cerón M.R., Maffei V., Stevenson S., Echegoyen L.* // *Inorg. Chim. Acta.* 2017. V. 468. P. 16–27.  
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.03.040>
231. *Liu J.H., Cao L., Luo P.J.G., Yang S.T., Lu F.S., Wang H.F., Meziani M.J., Haque S.A., Liu Y.F., Lacher S., Sun Y.P.* // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2010. V. 2. P. 1384–1389.  
<https://doi.org/10.1021/am100037y>
232. *Krishna V., Singh A., Sharma P., Iwakuma N., Wang Q., Zhang Q.Z., Knapik J., Jiang H.B., Grobmyer S.R., Koopman B., Moudgil B.* // *Small.* 2010. V. 6. P. 2236–2241.  
<https://doi.org/10.1002/sml.201000847>

**C<sub>60</sub> Fullerene Amino Acid Derivatives: Synthesis and Biomedical Applications****O. V. Yamskova\*, D. V. Kurilov\*\*, V. A. Volkov\*\*\*, #, M. V. Voronkov\*\*\*, and I. V. Zavarzin\*\***

#E-mail: vl.volkov@mail.ru

*\*Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 28, Moscow, 119991 Russia**\*\*Zelinskii Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp. 47, Moscow, 119991 Russia**\*\*\*Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, ul. Kosygina 4, 119334 Russia*

Water-soluble forms of fullerene C<sub>60</sub> possess unique physicochemical and biological properties, making them promising candidates for the development of various drugs in the fields of medicine and veterinary science. Of particular interest are studies on the synthesis and characterization of C<sub>60</sub> fullerene derivatives with biogenic additives such as amino acids and peptides. This review focuses on different approaches to the synthesis of amino acid derivatives of fullerene C<sub>60</sub> and their promising biomedical applications.

*Keywords: fullerene, amino acid derivatives, organic synthesis, water-soluble derivatives, amino acid and peptide derivatives of fullerene, physicochemical properties, analytical methods, biological activity, biomedical applications*