

ORGANIC DERIVATIVES OF FULLERENE – A NEW CLASS OF COMPOUNDS WITH THE PROSPECT USING IN THE MEDICINE

S.D.Fazylov
iosu8990@mail.ru

Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the Republic of Kazakhstan,
Karaganda, Kazakhstan

Key words: fullerenes, fullerene pharmacokinetics, anti-oxidants, photosensitizers, fullerene pharmacodynamics, diagnosis.

Abstract. Fullerenes and its derivatives are fundamentally interesting objects of research, promising for creation a new generation of biologically active compounds. Features of the structure and properties of fullerenes show unusual spatial and electronic structure, and open up entirely unusual opportunities for basic and applied biomedical research.

ОРГАНИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ФУЛЛЕРЕНА – НОВЫЙ КЛАСС СОЕДИНЕНИЙ С ПЕРСПЕКТИВОЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ

С.Д. ФАЗЫЛОВ
iosu8990@mail.ru

Институт органического синтеза и углехимии РК, Караганда

Аннотация. Принципиально интересным объектом исследования, перспективным для создания нового поколения биологически активных препаратов, являются фуллерены и их производные. Особенности структуры и свойств фуллеренов показывают необычность пространственной и электронной структуры, и открывают совершенно необычные перспективы для фундаментальных и прикладных медико-биологических изысканий.

Ключевые слова: фуллерены, фармакокинетика фуллеренов, антиоксиданты, фотосенсибилизаторы, фармакодинамика фуллеренов, диагностика.

Благодаря уникальным физико-химическим свойствам, фуллерены и их производные становятся функциональными материалами электроники и оптики, водородной энергетики, биохимии и молекулярной медицины. Нобелевский лауреат Г. Крото образно сравнил открытие фуллере́на с открытием Колумбом Америки: “Подобно тому, как Земля 500 лет назад перестала казаться плоской, в наши дни внимание химиков привлечено к сферическому углероду”. Со времен открытия фуллере́на C₆₀ (1985 г.) [1] и разработки методов получения его в макроколичествах органическая химия и фармакология фуллере́на стала приобретать популярность и превратилась в самостоятельную ветвь органической химии. Своеобразие структуры фуллеренов, выражающееся в ненасыщенности всех связей и отсутствии заместителей, делает для них возможными только два типа первичных реакций: отнятие электронов и присоединение электронов или групп. Замещение уже введенных групп или их отщепление относится к вторичным реакциям производных. Как следует из вышесказанного, фуллерены электрофильны и являются хорошими акцепторами электронов. Будучи электронодефицитным полиеном, они склонны к присоединению

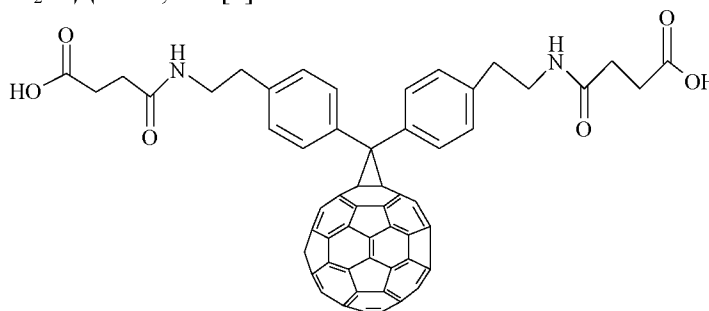
нуклеофильных реагентов, а также свободно-радикальных и карбеноидных частиц. Почти все реакции, известные для фуллеренов, осуществлены для C_{60} или его смесей с C_{70} . О химических свойствах высших фуллеренов ничего не известно. Все эти виды химических процессов в настоящее время используются для целенаправленной модификации ядра C_{60} с целью получения новых соединений с прогнозируемыми фотоэлектрическими, электрофизическими, каталитическими, адсорбционными, биологическими и другими полезными свойствами. Синтез производных фуллерена с теми или иными полезными свойствами каждый раз ставит перед исследователями конкретные структурные задачи [2, 3].

Внешне фуллерены представляют собой мелкокристаллические порошки черного цвета, лишенные запаха. В воде, этаноле, ацетоне и других полярных растворителях они практически нерастворимы, в толуоле, фенилхлориде незначительно растворяются с образованием окрашенных в красно-фиолетовый цвет растворов. Энтальпия образования фуллерена C_{60} составляет приблизительно 42.5 кДж/моль, а C_{70} – 40.3 кДж/моль. Это говорит о том, что они менее стабильны, чем графит и алмаз (1.67 кДж/моль), причем с увеличением размеров сферы (то есть по мере увеличения числа атомов углерода) энтальпия образования асимптотически стремится к энтальпии графита, так как сфера будет все больше напоминать плоскость.

Интерес к исследованиям фуллеренов обусловлен необычайным разнообразием новых физико-химических явлений, происходящих при участии фуллеренов. Имеющиеся к настоящему времени данные демонстрируют значительный потенциал фуллерена C_{60} в химии и биомедицине, перспективу использования фуллерена в фармакокинетике и фармакодинамике различных биосред [3-5].

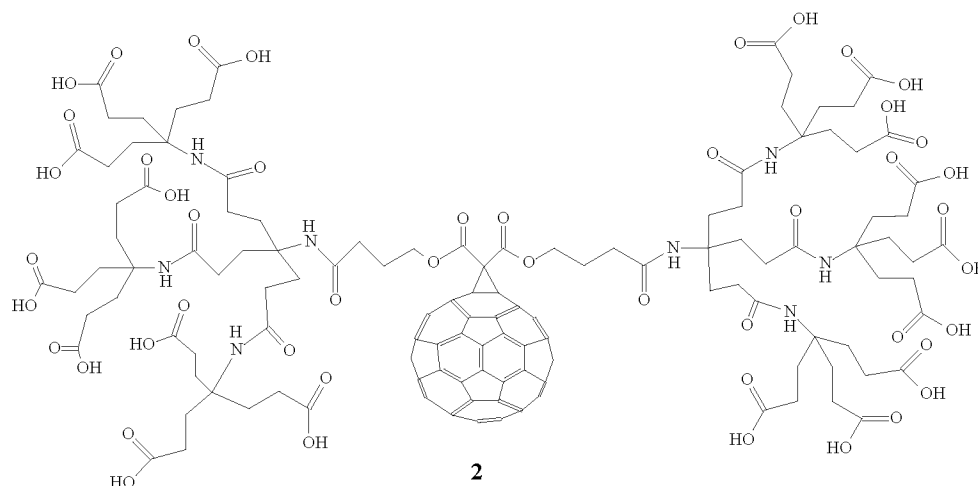
Фармакокинетические данные. В обзоре S. Vosi и соавт. [6] констатируется, что фуллерены и особенно фуллерен C_{60} , имеет очень привлекательные фото-, электрохимические и физические свойства, которые могут использоваться при решении множества биологических задач. В первую очередь – это поглощение свободных радикалов и защита от окислительного стресса. Во-вторых, фуллерены могут выполнять функцию переносчиков, например, для HIV протеаз, препятствуя доступу к субстрату каталитического участка. Наконец, фуллерены могут производить синглетный кислород и вызывать повреждение ДНК трансформированных (опухолевых) клеток.

Основной проблемой, затрудняющей биологические исследования производных фуллерена, является его природное «отвращение» к воде. Одним из возможных вариантов преодоления этой трудности служит химическая модификация сферы с введением солубилизирующих довесков. Именно этот прием наиболее распространен в целенаправленном синтезе биологически активных фуллереновых циклоаддуктов. Можно привести несколько примеров таких водорастворимых производных фуллерена. Среди них соединение (1) позволяет достичь максимальной концентрации 1.5×10^{-5} моль/л в смеси H_2O -DMCO, 9:1 [7].

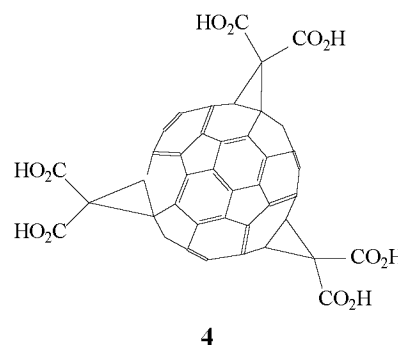
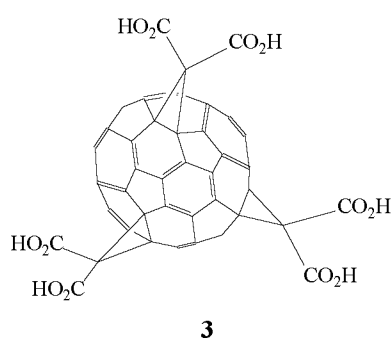


1

Хорошая растворимость достигнута для дендромера (2) – его растворимость в воде 34 мг/мл при pH 7-10 [8], т.е. введение в сферу C_{60} гидрофильных заместителей позволяет достичь достаточной растворимости в воде. Основанием для синтеза такой структуры послужило предположение о том, что уникальная способность производных фуллерена C_{60} улавливать радикалы – идеальная предпосылка для терапевтического использования при лечении нейродегенеративных заболеваний. Синтезы таких соединений характеризуются многостадийностью с относительно низкими общими выходами (10-20%) конечных продуктов.



Как известно, многие нейродегенеративные заболевания порождаются избыточным продуцированием радикалов NO , которые возникают из-за гипервозбуждения рецепторов глутаминовой кислоты, поэтому соединения, которые действуют как ловушки радикалов, например, гидроксильный радикал (OH^\cdot) и супероксидный анион ($\text{O}_2^{\cdot-}$), способны предотвращать гибель нейронов [9]. Подобная активность производных C_{60} известна. Действительно, два региоизомерных трисциклопропановых аддукта (**3**) и (**4**), достаточно хорошо растворимые в воде и являющиеся отличными ловушками радикалов, в опытах *in vitro* показали дозозависимое уменьшение гибели нейронов, причем соединение (**3**) оказалось более активным.



При описании фармакокинетики фуллеренов пока радиография и радиометрия остаются основными методами. Так, фармакокинетическое изучение C_{60} , меченного технецием 99, показало, что это соединение распределяется в организме по всем тканям и органам, накапливаясь в почках, костях, селезенке и печени. Снижение концентрации во всех тканях идет после 24 часов. Исключение составляют кости, где уровень концентрации фуллерена нарастает и после 24 часов. Удерживаются фуллерены примерно в течение 48 часов после однократного введения [10]. Распределение водорастворимого радиоактивно меченного металлофуллерена описано у крыс по той же методике [11]. Найдено, что для фуллерена типичен медленный клиренс – 20% экскреция в течение 5 дней.

При описании клеточной фармакокинетики фуллерена определено, что фуллерены легко проникают через клеточные мембраны изолированных клеток и накапливаются на митохондриях [12]. Это обстоятельство позволило авторам предполагать вероятность использования фуллеренов в качестве переносчиков для лекарственных веществ, подобных клатрину (*clathrin*), известному медиатору эндоцитоза.

Кроме того, известно, что высокоэффективная жидкостная хроматография с детекторами *photodiode-array detection* или масс-спектрометрия позволяет изучать фармакокинетику фуллерена в биосредах [13]. Однако полноценных количественных фармакокинетических данных этим методом пока не получено. Подводя итоги первых десятилетий исследования химии и биологии

фуллеренов, Е. Nakamura и Н. Isobe [5] указывают, что хотя фуллерены нерастворимы в воде, но наличие функциональных групп в структуре производных позволяет обеспечивать взаимодействие их с ДНК, белками, живыми клетками. Создание новых живых молекул с заданными свойствами – перспектива достижимая с помощью фуллеренов.

Фармакодинамические данные. Сама по себе молекула фуллерена способна проявлять свойства сильного окислителя, поскольку обладает высокой электроотрицательностью и может присоединять к себе до шести свободных электронов. Ещё в 1991 г. P.J. Krustic и соавт. [14] охарактеризовали фуллерен как губку, способную впитывать свободные радикалы. Одна молекула фуллерена способна присоединять 34 метильных радикала. Установлено, что полигидроксированные производные фуллерена $[C_{60}(OH)_{(7\pm 2)}]$ защищают клетки в клеточной культуре RAW 264.7 от последствий окислительного стресса, вызванного введением в суспензию натрия нитропрусида (SNP, 1 mM) и перекиси водорода (400 μ M). Однако высокие концентрации фуллерена (1 и 1.5 mM) могут вызывать клеточную гибель [15]. В экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* доказано, что водорастворимые производные фуллерена C_{60} -мономалонат и ди(карбоксипропан-3-ол)-метано-[60]-фуллерен – сильные антиоксиданты. Причем установлена способность этих производных избирательно подавлять нейрональную NO-синтазу [16].

Антиоксидантные эффекты хорошо описаны для водорастворимых производных фуллерена $[C_{60}(ONO_{(2)}(7\pm 2))]$. Установлено, что антиоксидативная активность этого фуллерена способна уменьшать повреждения перфузируемого легких крыс, возникающих после 45 минутной ишемии и 60 минут реперфузии [17]. Показано, что фуллерен кроме антиоксидантных свойств, обладает способностью освобождать оксид азота, проявляя эффекты, подобные нитроглицерину. Введение фуллерена приводит по данным авторов к снижению тканевого уровня диеновых конъюгатов и малонового альдегида, кроме того установлен факт профилактики истощения глутатиона при ишемии, вызываемой реперфузией кишки [18]. Так, определено, что гексасульфат C_{60} при его интраперитонеальном введении в дозах 0,5 и 5 мг/кг/сутки в течение 2 недель экспериментальным животным с субарохноидальным кровоизлиянием, уменьшал зону инфаркта на 42% и 68%, соответственно, по сравнению с контрольной группой [19]. Авторы считают это доказательством наличия у фуллерена способности защищать от окислительного стресса и повреждения ткань головного мозга при ишемии. Следует указать, что через 2 недели после введения фуллерена авторы зафиксировали снижение массы тела животных, что может косвенно свидетельствовать о наличии токсического действия.

Один из современных методов лечения паркинсонизма – пересадка хромаффинных клеток надпочечников. Но известное, что последующее применение левадопы ведет к повреждению и гибели трансплантата. Водорастворимые производные фуллерена, как полагают авторы работы [20], с помощью антиоксидантного эффекта предотвращают гибель пересаженных клеток и снижают нейротоксичность левадопы.

Нейропротекторный эффект растворимого в воде производного фуллерена – карбоксифуллерена был исследован на мозге крыс. Внутривенное введение эффекта не давало, но введение в желудочки мозга уменьшало зону инфаркта в головном мозге, видимо, за счет антиоксидантного действия при ишемии. Эффективными были дозы 0,21 и 0,3 мг/кг, в больших дозах (0,3 мг) отмечены судороги [21].

Сходные результаты опубликовали S.S. Huang и соавт. [22]. Установлено, что гексасульфобутилфуллерен C_{60} (как ингибитор свободных радикалов кислорода) оказывает нейропротекторное действие при ишемии головного мозга. Гексасульфобутилфуллерен вводили в различных дозах – 0,1, 1, 10, 100 мкг/кг внутривенно в профилактическом (за 15 минут до окклюзии средней мозговой артерии) и терапевтическом (после снятия зажимов с сонных артерий) режимах. При этом введение фуллерена в больших дозах вызывало уменьшение размера инфаркта мозга (и профилактическое введение и терапевтическое). Определено также снижение в крови уровня лактатдегидрогеназы и повышение содержания NO, дополняющие нейропротекторный эффект. Также определено, что и другое производное фуллерена – гексабутилфуллерен защищает от ишемических повреждений ткань почек. Исследователи считают, что фуллерен предотвращает запуск механизмов апоптоза в ткани почек крыс при гипоксии [23].

Водорастворимые производные фуллерена C(3)-трис-малонил- C_{60} -фуллерен и D(3)-трис-

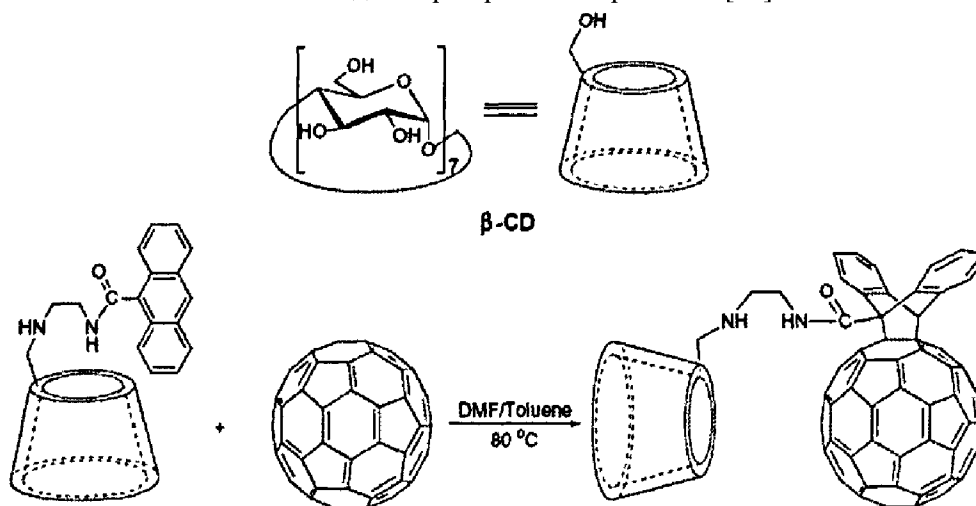
малонил- C_{60} -фуллерен являются ингибиторами NO-синтазы за счет блокады субъединичного внутреннего транспорта электронов [24]. Ещё одно свойство водорастворимых соединений фуллерена описано Y.T. Lee [25], гексасульфобутил[60]фуллерен (C_{60} -($CH_2CH_2CH_2CH_2-SO_3Na$)₆) блокирует окислительную модификацию липопротеинов низкой плотности, играющих ключевую роль в развитии атеросклероза. Кроме того, установлено, что фуллерены снижают пролиферативную активность сосудистых миоцитов и мононуклеарных клеток, включая гладкомышечные клетки аорты крысы, гладкомышечные клетки коронарных артерий человека и лимфоциты человека [23]. Одним из механизмов антипролиферативного эффекта фуллерена можно считать ингибирование тирозинкиназы, установленное Y.T. Lee и соавт [26].

D.J. Wolff и соавт. [28] нашли, что трисаминовые производные фуллерена – D(3)-трисамин и C(3)-симамин угнетают нейрональную синтазу оксида азота и фосфатазу. Одновременно трисаминовые производные фуллерена являются мощными антагонистами кальмодулина в клеточных системах.

Исследованы эффекты гексасульфобутилфуллерена C_{60} и комплекса мономалоновой кислоты с фуллереном C_{60} на изолированной полоске аорты морской свинки, содержащей и лишенной эндотелия, и определен вазодилатирующий эффект [28, 29]. Сосудорасширяющий эффект авторы объясняют влиянием фуллерена на синтез оксида азота или активность NO-синтазы сосудистого эндотелия.

Фуллерены липофильны и, как установлено, вследствие этого способны локализоваться *in vitro* в плазматических мембранах изолированных клеток и активно вмешиваться в окислительно-восстановительные процессы. В работе [30] исследована вероятность вызванных перекисным окислением липидов повреждений белка и изменение уровня глутатиона. Определено, что фуллерены без поверхностного покрытия могут вызывать оксидативное повреждение и истощение запасов глутатиона *in vivo*.

В медицинских исследованиях используют, кроме водорастворимых производных нативного фуллерена, и фуллерены, обработанные сурфактантом. В последнем случае особенно интересны для исследования комплексы белков, аминокислот и др. с фуллеренами, например, получение конъюгатов с циклодекстрином. Полученное соединение растворимо в воде, однако его раствор стабилен только в течение нескольких недель при хранении при $-10^{\circ}C$ [31].



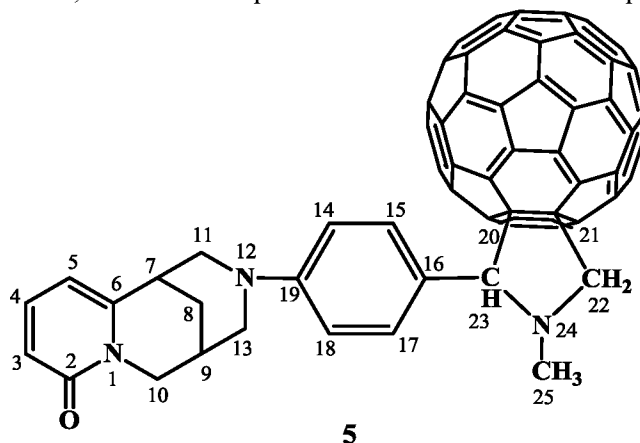
Ещё продемонстрирована возможность образования комплексов с инсулином [32]. Прикладные перспективы использования этого факта очевидны для создания пероральных форм инсулина.

Металлофуллерены составляют значительную часть получаемых традиционным способом синтеза в дуге фуллеренов. Металлофуллерены $GdC_{60}[C(COOH_{(2)}CH_{(3)}_{(2)})_{(10)}$ и $GdC_{60}[C(COOH)_{(2)}]_{(10)}$ являются растворимыми производными, распределяющимися в основном в ретикуло-эндотелиальной системе, что открывает дополнительные возможности их использования с фармацевтическими целями [33].

Достаточно изучен и противомикробный аспект фармакодинамики фуллеренов. Так, установлено, что водорастворимый дериват фуллерена – карбоксифуллерен при внутривенном введении мышам с сепсисом, вызванном *S. pyogenes* защищает от гибели 33%

животных. Эффект осуществляется за счет увеличения бактерицидной активности нейтрофилов. Кроме того, карбоксифуллерен способен непосредственно угнетать рост *S. Pyogenes in vivo*. Эти данные позволяют считать карбоксифуллерен противомикробным препаратом при стрептококковых инфекциях [34]. Близкие результаты относительно антибактериального эффекта фуллеренов приводят и Tsao N. и соавт. [35]. Эти авторы считают, что производное малоновой кислоты и карбоксифуллерена защищает мышей при менингите, вызванном *Escherichia coli*.

Наличие фуллеренового фрагмента в структуре природного биоактивного вещества – алкалоида цитизина (5) должно обеспечивать существенное улучшение или появление качественно новых, биологических и других свойств, связанных с проявлением наномасштабных факторов [36].



Известно, что фуллереноподобная симметрия типична для организации HIV частиц. Это свойство фуллерена пытаются использовать при исследовании вероятности блокады ретровирусов при СПИДе и создании в перспективе противовирусных препаратов [37]. Бис-(моносукцинимид)ное производное фуллерена C_{60} проявляет антивирусную (вирусоцидную) активность против вируса человеческого иммунодефицита первого и второго типа [38].

Интересны возможности использования фуллерена в экспериментальной и клинической онкологии. Известно, что фуллерены C_{60} и C_{70} являются эффективными фотосенсибилизаторами. Композиция фуллерена с поливинилпирролидоном изучена в качестве фотосенсибилизатора для проведения нового метода лечения рака – фотодинамической терапии. Определено, что фуллерены обеспечивают резкий выброс свободных форм кислорода и могут использоваться для фотодинамической терапии рака [39].

Фуллерен C_{60} активно генерирует синглетный кислород при облучении и это является основанием для использования при фотодинамической терапии рака, поскольку это соединение накапливается в опухолевой ткани. Водорастворимое соединение фуллерена с полиэтиленгликолем обладает тем же свойством и обладает противораковым эффектом в дозе 424 мкг/кг при облучении 107 J/cm^2 . В этом отношении фуллерен превосходит стандартный препарат для фотодинамической терапии рака «Фотофрин» [40].

Предполагают, что в качестве переносчиков лекарственных веществ фуллерены, могут использоваться как в нативном виде, так и в трансформированной форме, скорее всего, после нанесения биосовместимого покрытия. Например, в силу своих мембранотропных свойств фуллерен модифицирует взаимодействие с рецепторами изопреналина (изменяется инотропный и хронотропный эффект), норадреналина и окситоцина, атропина и ацетилхолина [41]. Модуляция эффекта основных медиаторов может послужить основой для разработки нового класса лекарственных препаратов.

Способность фуллерена образовывать новые структуры в виде трубочек может рассматриваться и в биологическом аспекте. Известно, что фуллерены не только в чистом виде, но и в виде нанотрубочек способны проникать через плазматические мембраны и достигать ядра клеток [42]. *In vitro* и *in vivo* нанотрубочки способны, как и биологические волокна, спонтанно формировать сложные структуры, например, в виде переплетения струн теннисной ракетки [43]. Этим свойством в принципе можно управлять и формировать заданные формы.

Нанотрубочки фуллерена можно рассматривать как новый класс блокаторов ионных каналов в

клеточных мембранах. Определена дозозависимая возможность изменения функционирования K^+ каналов с помощью нанотрубочек фуллерена C_{60} диаметром 0,9–1,3 нм [44]. Как сообщает J. Wang и соавт. [45] нанотрубочки фуллерена способны вызывать гибридизацию ДНК в локусах нуклеиновой кислоты, контролируемых геном BRCA1 – рака молочной железы. Эти данные могут иметь существенное значение для экспериментальной и клинической онкологии.

Интересно сообщение, опубликованное в журнале «Biomaterials» [46]. Фуллереновые нановолокна (диаметром около 100 нм или ниже) обладают превосходной проводимостью и могут использоваться в качестве протеза нервного волокна. Как установлено, они способны взаимодействовать с прилипающими нейронами и одновременно ограничивать функцию астроцитов по формированию шрама из нейроглии. Токсичность C_{60} в форме нанотрубочек оценивалась при интратрахеальном введении крысам в дозе 1-5 мг/кг [47]. Определено, что доза 5 мг/кг (ингаляционное введение) вызывает гибель 15% крыс в течение первых суток вследствие механического блока дыхательных путей. Дозы ниже 5 мг/кг при длительном применении (в течение 3 месяцев) вызывали появление гранулем в ткани легкого.

Токсичность фуллерена изучена далеко не полностью. Известна работа Н.Н. Chen и соавт. [48] по токсичности (50мг/мл, крысы) полиалкилсульфоната C_{60} , являющегося антиоксидантом в биологических системах. Средняя смертельная доза DL_{50} определена в 600 мг/кг при интраперитонеальном введении. В токсических дозах препарат накапливался преимущественно в почках, а именно в лизосомах. Авторы констатируют фаголизосомальную нефропатию при введении 100 мг/кг. В печени подавляются цитохромы P-450 при введении этой дозы. Инкубация фуллерена с макрофагами показала отсутствие выраженной цитотоксичности в этой системе, кроме того доказывалась способность фуллерена стимулировать хемотаксис [49]. Иммунотоксичность фуллерена изучалась также В.Х. Chen и соавт. [50]. Иммунизация мышей фуллереном C_{60} (конъюгат с бычьим тиреоглобулином) имеет своим результатом появление подтипа IgG. При исследовании острой и подострой токсичности фуллеренов, растворенных в бензоле в тесте на коже мышей, в целом был получен отрицательный результат.

Таким образом, проведенный анализ современного состояния исследований в области перспектив применения производных фуллерена C_{60} в фармакологии позволяет сделать следующие выводы:

1. Особенности электронного строения ковалентных производных фуллерена являются решающим фактором, определяющим возможность их практического использования.

2. Появление возможности проведения исследований с образцами фуллеренов открывает совершенно необычные перспективы для фундаментальных и прикладных медико-биологических изысканий.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Kroto H.W. // *J. Mol. Graph. Model.* 2001. 19(2). P. 187-188.
- [2] Tagmatarchis N., Shinohara H. // *Mini Rev. Med. Chem.* 2001. 1(4). P. 339-348.
- [3] Hirsch A., Li Q., Wudl F. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1991. Vol. 30. P. 1309-1310.
- [4] Jensen A.W., Wilson S.R., Schuster D.I. // *Bioorg. Med. Chem.* 1996. 4(6). P.767-779.
- [5] Nakamura E., Isobe H. // *Acc. Chem. Res.* 2003. 36(11). P. 807-815.
- [6] Bosi S., Da Ros T., Spalluto G., Prato M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2003. 38. P. 913-923.
- [7] Sijbesma R., Srdanov G., Wudl F., Castoro J.A., Wilkins C., Friedman S.H., DeCamp D.L., Kenyon G.L. // *J. Am. Chem. Soc.* 1993. 115. P.6510-6512.
- [8] Brettreich M., Hirsch A. // *Tetrahedron Lett.* 1998. 39. P.2731-2734.
- [9] Dugan L.L., Turelsky D.M., Du C., Lobner D., Wheeler M., Almlı R., Shen C.K.F., Luh T.Y., Choi D., Lin T.S. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* // 1997. 94. P. 9434-9439.
- [10] Qingnuan L., Yan X., Xiaodong Z., Ruili L., Qieqie D., Xiaoguang S., Shaoliang C., Wenxin L. // *Nucl. Med. Biol.* 2002. 29(6). P. 707-710.
- [11] Cagle D.W., Kennel S.J., Mirzadeh S., Alford J.M., Wilson L.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. 96(9). P. 5182-5187.
- [12] Foley S., Crowley C., Smailhi M., Bonfils C., Erlanger B.F., Seta P., Larroque C. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. 294(1). P. 116-119.
- [13] Moussa F., Pressac M., Genin E., Roux S., Trivin F., Rassat A., Ceolin R., Szwarc H. // *J. Chromatogr. B Biomed. Sci.* 1997. 696(1). P. 153-159.
- [14] Krustic P.J., Wasserman E., Keizer P.N. et al. // *Science.* 1991. 254. P. 1183-1185.
- [15] Chen Y.W., Hwang K.C., Yen C.C., Lai Y.L. // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. 287(1). P. R21-26.
- [16] Wolff D.J., Mialkowski K., Richardson C.F., Wilson S.R. // *Biochemistry.* 2001. 40(1). P. 37-45.

- [17] Lai Y.L., Murugan P., Hwang K.C. // *Life Sci.* 2003. 72(11). P.1271-1278.
- [18] Lai H.S., Chen Y., Chen W.J. et al. // *Transplant. Proc.* 2000. 32. P. 1271-1274.
- [19] Yang D.Y., Wang M.F., Chen I.L., Chan Y.C., Lee M.S., Cheng F.C. // *Neurosci Lett.* 2001. 311(2). P. 121-124.
- [20] Corona-Morales A.A., Castell A., Escobar A., Drucker-Colin R., Zhang L. // *J. Neurosci Res.* 2003. 71(1). P. 121-126.
- [21] Lin A.M., Fang S.F., Lin S.Z., Chou C.K., Luh T.Y., Ho L.T. // *Neurosci Res.* 2002. 43(4). P. 317-321.
- [22] Huang S.S., Tsai S.K., Chih C.L., Chiang L.Y., Hsieh H.M., Teng C.M., Tsai M.C. // *Free Radic. Biol. Med.* 2001. 30(6). P. 643-649.
- [23] Chien C.T., Lee P.H., Chen C.F., Ma M.C., Lai M.K., Hsu S.M. // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. 12(5). P. 973-982.
- [24] Wolff D.J., Papoiu A.D., Mialkowski K., Richardson C.F., Schuster D.I., Wilson S.R. // *Arch Biochem. Biophys.* 2000. 378(2). P. 216-223.
- [25] Lee Y.T., Chiang L.Y., Chen W.J., Hsu H.C. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000. 224(2). P. 69-75.
- [26] Lu L.H., Lee Y.T., Chen H.W. // *Br. J. Pharmacol.* 1998. 123. P. 1097-1102.
- [27] Lee Y.T., Chiang L.Y., Chen W.J., Hsu H.C. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000. 224. P. 69-75.
- [28] Wolff D.J., Barbieri C.M., Richardson C.F., Schuster D.I., Wilson S.R. // *Arch Biochem. Biophys.* 2002. 399(2). P. 130-141.
- [29] Huang S.S., Mashino T., Mochizuki M., Chiang L.Y., Chih L.H., Hsieh H.M., Teng C.M., Okuda K., Hirota T., Tsai M.C. // *Pharmacology.* 2002. 64(2). P. 91-97.
- [30] Oberdorster E. // *Environ Health Perspect.* 2004. 112(10). P. 1058-1062.
- [31] Liu Y., Zhao Y.-L., Chen Y., Liang P., Li L. // *Tetrahedron Lett.* 2005. 46. P.2507-2511.
- [32] Bianco A., Da Ros T., Prato M., Toniolo C. // *J. Pept. Sci.* 2001. 7(4). P. 208-219. 33.
- [33] Tsao N., Luh T.Y., Chou C.K., Wu J.J., Lin Y.S., Lei H.Y. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001. 45(6). P. 1788-1793.
- [34] Tsao N., Kanakamma P.P., Luh T.Y., Chou C.K., Lei H.Y. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999. 43(9). P. 2273-2277.
- [35] Fazylov S., Nurkenov O., Zhivotova T., Bakirova R., Muldachmetov M., Arinova A., Satpaeva Zh., Achmetova S. // 10th Nanoscience and Nanotechnology Conference. Turkey, 2014. P.277.
- [36] Nermut M.V., Hockley D.J., Bron P., Thomas D., Zhang W.H., Jones I.M. // *J. Struct. Biol.* 1998. 123(2). P. 143-149.
- [37] Rajagopalan P., Wudl F., Schinazi R.F., Boudinot F.D. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996. 40(10). P. 2262-2265.
- [38] Miyata N., Yamakoshi Y., Nakanishi I. // *Yakugaku Zasshi.* 2000. 120(10). P. 1007-1016.
- [39] Tabata Y., Murakami Y., Ikada Y. // *Jpn. J. Cancer Res.* 1997. 88(11). P. 1108-1116.
- [40] Satoh M., Matsuo K., Takanashi Y., Takayanagi I. // *Gen. Pharmacol.* 1995. 26(7). P. 1533-1538.
- [41] Pantarotto D., Briand J.P., Prato M., Bianco A. // *Chem. Commun.* 2004. 7(1). P. 16-17.
- [42] Cohen A.E., Mahadevan L. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. 100(21). P. 121-124.
- [43] Park K.H., Chhowalla M., Iqbal Z., Sesti F. // *J. Biol. Chem.* 2003. 278(50). P. 50212-50216.
- [44] Wang J., Kawde A.N., Musameh M. // *Analyst.* 2003. 128(7). P. 912-916.
- [45] McKenzie J.L., Waid M.C., Shi R., Webster T.J. // *Biomaterials.* 2004. 25(7-8). P. 1309-1317.
- [46] Warheit D.B., Laurence B.R., Reed K.L., Roach D.H., Reynolds G.A., Webb T.R. // *Toxicol Sci.* 2004. 77(1). P. 117-125.
- [47] Chen H.H., Yu C., Ueng T.H., Chen S., Chen B.J., Huang K.J., Chiang L.Y. // *Toxicol Pathol.* 1998. 26(1). P. 143-151.
- [48] Bailer T., Drosselmeyer E., Seidel A., Happeli S. // *Exp. Toxicol Pathol.* 1996. 48(6). P. 508-511.
- [49] Chen B.X., Wilson S.R., Das M., Coughlin D.J., Erlanger B.F. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998. 95(18). P. 10809-10813.

REFERENCES

- [1] Kroto H.W. // *J. Mol. Graph. Model.* 2001. 19(2). P. 187-188.
- [2] Tagmatarchis N., Shinohara H. // *Mini Rev. Med. Chem.* 2001. 1(4). P. 339-348.
- [3] Hirsch A., Li Q., Wudl F. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1991. Vol. 30. P. 1309-1310.
- [4] Jensen A.W., Wilson S.R., Schuster D.I. // *Bioorg. Med. Chem.* 1996. 4(6). P.767-779.
- [5] Nakamura E, Isobe H. // *Acc. Chem. Res.* 2003. 36(11). P. 807-815.
- [6] Bosi S., Da Ros T., Spalluto G., Prato M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2003. 38. P. 913-923.
- [7] Sijbesma R., Srdanov G., Wudl F., Castoro J.A., Wilkins C., Friedman S.H., DeCamp D.L., Kenyon G.L. // *J. Am. Chem. Soc.* 1993. 115. P.6510-6512.
- [8] Brettreich M., Hirsch A. // *Tetrahedron Lett.* 1998. 39. P.2731-2734.
- [9] Dugan L.L., Turelsky D.M., Du C., Lobner D., Wheeler M., Almlı R., Shen C.K.F., Luh T.Y., Choi D., Lin T.S. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* // 1997. 94. P. 9434-9439.
- [10] Qingnuan L., Yan X., Xiaodong Z., Ruili L., Qieqie D., Xiaoguang S., Shaoliang C., Wenxin L. // *Nucl. Med. Biol.* 2002. 29(6). P. 707-710.
- [11] Cagle D.W., Kennel S.J., Mirzadeh S, Alford J.M., Wilson L.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. 96(9). P. 5182-5187.
- [12] Foley S., Crowley C., Smaihı M., Bonfils C., Erlanger B.F., Seta P., Larroque C. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. 294(1). P. 116-119.
- [13] Moussa F., Pressac M., Genin E., Roux S., Trivin F., Rassat A., Ceolin R., Szwarc H. // *J. Chromatogr. B Biomed. Sci.* 1997. 696(1). P. 153-159.
- [14] Krustic P.J., Wasserman E., Keizer P.N. et al. // *Science.* 1991. 254. P. 1183-1185.
- [15] Chen Y.W., Hwang K.C., Yen C.C., Lai Y.L. // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. 287(1). P. R21-26.
- [16] Wolff D.J., Mialkowski K., Richardson C.F., Wilson S.R. // *Biochemistry.* 2001. 40(1). P. 37-45.
- [17] Lai Y.L., Murugan P., Hwang K.C. // *Life Sci.* 2003. 72(11). P.1271-1278.
- [18] Lai H.S., Chen Y., Chen W.J. et al. // *Transplant. Proc.* 2000. 32. P. 1271-1274.

