

Противоопухолевая активность производных фуллерена и возможности их использования для адресной доставки лекарств

М.А. Орлова¹, Т.П. Трофимова¹, А.П. Орлов², О.А. Шаталов³,
Ю.К. Наполов³, А.А. Свистунов³, В.П. Чехонин²

¹Химический факультет, кафедра радиохимии ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;

²медико-биологический факультет, кафедра медицинских нанобиотехнологий ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

³фармацевтический факультет, кафедра фармакологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Контакты: Марина Алексеевна Орлова orlova.radiochem@mail.ru

Antitumor activity of fullerene derivatives and their possible use for target drug delivery

M.A. Orlova¹, T.P. Trofimova¹, A.P. Orlov², O.A. Shatalov³, Yu.K. Napolov³, A.A. Svistunov³, V.P. Chekhonin²

¹M.V. Lomonosov Moscow State University;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³I.M. Sechenov Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

Из-за способности вызывать в определенных условиях гибель клеток фуллерены являются потенциальными противоопухолевыми агентами. Однако прогнозирование про- и антиапоптотических свойств различных производных фуллерена, тем более для различных типов клеток, пока еще затруднено. В связи с этим активно используют компьютерные подходы и метод теории функционала плотности (density functional theory, DFT) для расчета физико-химических свойств производных фуллерена [1]. Было показано, что использование $C_{60}(OH)_x$ активизирует перитонеальные макрофаги в результате воздействия на лизосомальные ферменты аргиназу и кислую фосфатазу и может ингибировать рост опухоли. Эффект зависел от дозы и размера частиц. При воздействии $C_{60}(OH)_x$ в диапазоне доз 0,2–2 мг/кг продукция TNF- α фуллерол-стимулируемыми макрофагами значительно увеличивалась, при этом острой токсичности не наблюдалось до дозы 5 мг/кг. При исследовании противоопухолевого и антиметастатического эффекта фуллерола $C_{60}(OH)_{20}$ на метастатической модели рака груди ЕМТ-6 использовали дозы 0,08 и 0,4 мг/мл в день [2]. Помимо ожидаемой модуляции оксидативного стресса наблюдалось снижение экспрессии нескольких факторов ангиогенеза опухолевыми тканями, в частности, экспрессии CD31 (PECAM-1 – молекула адгезии эндотелиальных клеток и тромбоцитов (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1)) и снижение сосудистой плотности. Таким способом $C_{60}(OH)_{20}$ ингибирует рост опухоли и подавляет метастазирование через сигнальный путь, связанный с тирозинкиназой. Цитотоксичность по отношению к клеткам линии проми-

елоцитарного лейкоза (HL-C60) продемонстрировал и бис-(N,N-диметил-пирролидин йодид)- C_{60} [3].

Особый интерес для терапии рака представляют эндофуллерены. В настоящее время *in vivo* достаточно подробно изучен противоопухолевый эффект гидроксидированного металлофуллерена, содержащего гадолиний $[Gd@C_{82}(OH)_x]$, действие которого связано со стимуляцией и пролиферацией лимфоцитов. Однако *in vitro* это соединение практически отсутствовало в опухолевых клетках, что предполагает взаимосвязь ингибирования роста опухоли с активацией противоопухолевого иммунитета [4]. Такое стимулирование иммунного ответа *in vivo* является желательной стратегией для лечения рака. Показано, что $Gd@C_{82}(OH)_{22}$, имеющий размер 2 нм и средний размер агрегатов 100 нм, обладает иммуномодулирующим действием *in vivo* и *in vitro* [5, 6]. Он стимулирует макрофаги и Т-клетки к синтезу нескольких цитокинов: IL-2, IL-4, IL-5, TNF- α и IFN- γ , которые способствуют ингибированию роста опухоли *in vivo*. Специфическое иммуномодулирующее влияние на Т-клетки и макрофаги включают в себя смещение цитокинового баланса в сторону Th1 (Т-хелперы I типа) цитокинов за счет снижения продукции Th2 цитокинов (IL-4, IL-5 и IL-6), что зависит от дозы препарата. В низких концентрациях наночастицы $Gd@C_{82}(OH)_{22}$ слабо влияют на активность иммунных клеток *in vitro*, при высокой концентрации они заметно усиливают иммунный ответ и стимулируют секрецию цитокинов, способствуя устранению аномальных клеток. В частности, наблюдается увеличение уровня TNF- α , который играет ключевую роль в иммунных процессах. При введении

мышам $[Gd@C_{82}(OH)_{22}]$ было отмечено увеличение активированного частичного тромбопластинового времени и уменьшение протромбинового времени по сравнению с контрольной группой, а также повышенное содержание фибриногена [4]. Таким образом, препарат *in vivo* уменьшал кровоснабжение опухоли [7].

Эксперименты на мышинных моделях показали эффективность применения C_{60} для подавления роста различных опухолей [8]. Это было связано не только с антиоксидантной активностью C_{60} , но и с блокировкой специфических клеточных рецепторов, в частности рецептора эндотелиального фактора роста. В обзоре [9] проанализированы перспективы возможного фармакологического применения C_{60} и C_{70} -фуллеропирролидинов, среди которых есть как противоопухолевые, так и антиоксидантные препараты. Что касается биораспределения металлосодержащих фуллеролов, то после внутривенного введения мышам $Gd@C_{82}(OH)_{40}$ накапливается главным образом в почках, печени, легких и селезенке [10], а $[Gd@C_{82}(OH)_{22}]$ -наночастицы аккумулировались в костной ткани, поджелудочной железе, почках, селезенке и печени, небольшое количество обнаружено в легких [4].

Широкое распространение в последнее время получили исследования действия конъюгатов фуллеренов с известными лекарствами. Примером может служить доксорубин-фуллерен C_{60} [11]. Однако биораспределение конъюгатов, включающих фуллерены, часто существенно отличается от такового для свободных молекул препарата. Например, если доксорубин распределяется в ядро клетки, то его конъюгат с фуллереном находится в цитоплазме. Поэтому каждый новый конъюгат требует тщательного исследования в этом направлении.

Наночастицы C_{60} повышают восприимчивость раковых клеток к химиотерапевтическим агентам в эксперименте *in vitro*. Предполагается, что механизм включает не только обычную для nC_{60} атаку активных форм кислорода (АФК), но и усиление аутофагии.

В последние годы особое внимание привлекает использование фуллеренов для транспорта лекарств. Пока это еще сравнительно новое, хотя и бурно развивающееся направление в химии фуллеренов и их применения, которое требует новых идей и тщательных исследований. Описаны некоторые современные примеры drug delivery, а также общая стратегия применения наночастиц в качестве транспортеров [12].

Наиболее привлекательная концепция состоит в том, чтобы иметь мультиединицу со свойствами транспортера и несколькими «пришитыми» лекарственными частями (например, фотосенсибилизаторами), а также адресующую единицу, обладающую высокой селективностью к целевым клеткам [13].

В другом варианте наноконтейнерной функции фуллереновых аддуктов в качестве структурного элемента «транспортера» может использоваться дополнительный сенсibilизатор. При этом наночастицы

должны быть гидро- и липофильными и не обладать острой токсичностью [14]. Одним из перспективных путей в этом направлении является использование порфирин-фуллеренов.

Порфирины обладают рецепторными свойствами, т. е. способны вступать в реакции комплексообразования с катионами металлов с выходом металлопорфиринов. Класс дендритных порфиринов, содержащих центральный атом цинка и 32 аммонийные группы, оказался сильнейшим цитотоксическим агентом, индуцирующим синглетный кислород [15].

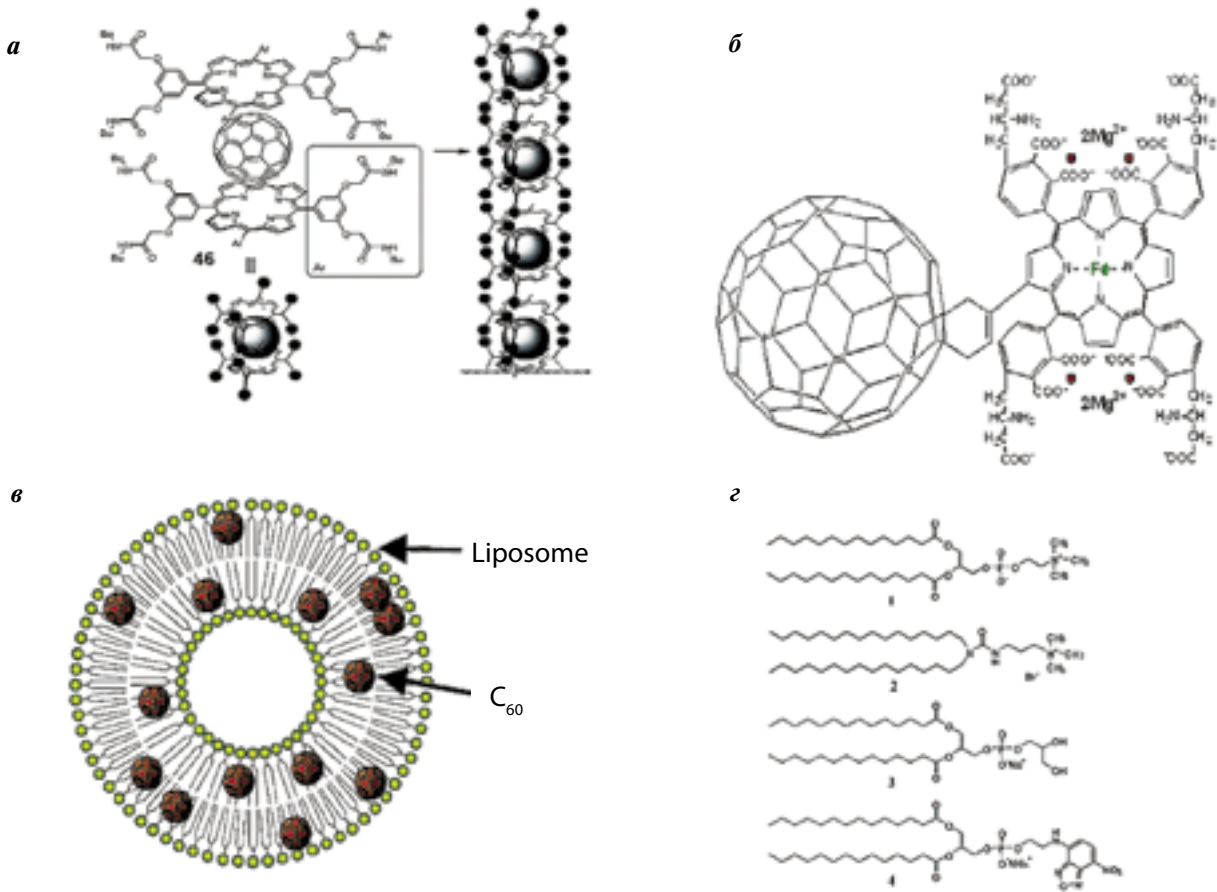
Оказалось возможным образование различных супрамолекулярных комплексов фуллеренов и металлопорфиринов (рис. а).

Такие супрамолекулы, помимо собственного модулирующего влияния на клетки, могут служить транспортерами при адресной доставке фуллеренконъюгатов (и самих фуллеренов) к биологическим мишеням в организме.

Порфирин-фуллерен РМС16 (рис. б) [16] использовали для доставки магнитных ядер ^{25}Mg , которые способны увеличивать более чем в 2 раза выход аденозинтрифосфата [17] и уменьшать последствия ацидоза, возникающего при химиотерапии, не проявляя токсичности в широком диапазоне концентраций. При введении в организм РМС16 предпочтительно аккумулируется в сердечной мышце, меньше в лимфоцитах и мозге. Для сравнения: накопление nC_{60} наблюдается в основном в печени и селезенке и значительно меньше в других органах [18]. Являясь катионообменником, РМС16 пролонгирует выделение ионов металлов только в условиях ацидоза. РМС16 использовался также для доставки изотопов цинка в лимфоциты здоровых доноров и больных острыми лимфобластными и миелобластными лейкозами, что приводило в ряде случаев к увеличению апоптоза бластных клеток.

Новую систему лекарственной доставки представляют амфифильные производные C_{70} , в частности малонил-фуллерены- C_{70} , рациональным образом упакованные в липидные бислои, эффективно «тушили» супероксид- и гидроксил-радикалы и ингибировали перекисное окисление липидов, поддерживая целостность структуры липидного бислоя [19].

Для терапии злокачественных новообразований разработаны конъюгаты фуллерола с доксорубином — $(C_{60}(OH)_8)$ -DOX, способные *in vitro* подавлять пролиферацию злокачественных клеток, блокируя G_2/M -фазу клеточного цикла [20]. Фуллеролы могут служить транспортерами радиоактивных нуклидов *in vivo*. $C_{60}(OH)_{20}$, меченый $^{99m}Tc(CO)_3$ [21], в виде комплекса быстро доставлялся ко всем тканям, за исключением мозга, и сохранялся там, не теряя активности, в течение 3 ч. Скорость очистки от радиоактивности составляла 24 ч. В будущем аналогично предлагается использовать фуллероловую платформу для доставки цисплатина. Для транспорта через офтальмологический барьер используются фуллеролы $C_{60}(OH)_{22-26}$,



Супрамолекулярные комплексы фуллеренов и металлопорфиринов

однако водорастворимые фуллерены оказались токсичны по отношению к эпителиальным клеткам человеческого хрусталика (HLE-B-3) [22]. При этом наночастицы $C_{60}(OH)_{22-24}$ рассматриваются в качестве транспортера фотосенсибилизаторов в глазные (и кожные) клетки при фотодинамической терапии опухолей в офтальмологии и дерматологии [23–25].

При поглощении света фуллерены могут усиленно генерировать АФК, что делает их возможным агентом при фотодинамической терапии. В настоящее время фотосенсибилизаторы на основе углеродных наноструктур не прошли клинические испытания и пока не разрешены к практическому применению [26]. Тем не менее широко ведутся исследования с целью последующего их использования в практике.

В зависимости от функциональных групп, введенных в молекулу, фуллерены способны эффективно инактивировать патогенные микробные и злокачественные клетки. Однако при определенных условиях многие из аддуктов фуллерена способны, наоборот, защищать клетки от ультрафиолетового и других облучений. Для определения роли фуллеренов в фотодинамической терапии большое значение имеют как физико-химические свойства конкретного производного, так и условия проведения эксперимента: время и интенсивность облучения, концентрация препарата, размеры наночастиц, способность к самоагрегированию.

Различают 2 типа воздействия при фотодинамической терапии [27], где действующими агентами предпочтительно являются либо супероксидрадикалы, либо синглетный кислород. Для фуллеренов метод основан на избирательном накоплении фотосенсибилизатора в опухолевых клетках и его способности генерировать в результате облучения светом с определенной длиной волны оба эти агента. Была показана способность генерации фуллереном в этих условиях радикальных форм кислорода со скоростью 10 нмоль/мл мин [28].

Инкубация опухолевых клеток с фуллеренами с последующим облучением белым светом вызывает апоптоз при различных типах рака через 4–6 ч после облучения [29]. При этом моно-аддукты C_{60} (по сравнению с бис- и трис-аддуктами) проявили наибольшую активность по отношению к раковым клеткам за счет активного поглощения клеткой и преимущественной локализации в митохондриях. C_{60} с несколькими полиэфирными цепями аккумулируются в раковых клетках и при облучении ($\lambda = 400–505$ нм) вызывают некроз опухоли [30].

Селективностью к опухолевым клеткам (HeLa) обладают и производные фенилаланин- C_{60} , фолиевая кислота- C_{60} , L-аргинин- C_{60} в концентрации 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ [31]. При облучении видимым светом наблюдалось снижение митохондриального мембранного потенциала,

жизнеспособности клеток, активности супероксид-дисмутазы, каталазы, глутатион-пероксидазы, а также увеличение апоптоза за счет повышения активности каспазы-3.

PEG-сопряженные фуллерены, содержащие ион гадолиния (Gd^{3+}), использовали в фотодинамической терапии, успешно сочетая этот подход с магнитно-резонансной томографией [32]. Высокую фоточитотоксичность показали сополимеры C_{60} -N-винилпирролидон по отношению к клеткам HeLa и клеткам остеогенной саркомы [33]. Апоптоз клеток наблюдался уже при низких концентрациях (5 $\mu\text{g}/\text{мл}$) такого сополимера, а при концентрации 100 $\mu\text{g}/\text{мл}$ погибает более 30 % клеток. Мишенью для повреждения являлась клеточная мембрана.

Фуллерол $C_{60}(\text{OH})_{24}$ является мощным фотосенсибилизатором [34] за счет генерации супероксидрадикалов и синглетного кислорода [35] и используется при фотодинамической терапии в офтальмологии, так как способен преодолевать глазные барьеры. Наблюдается некоторая корреляция между его внутриклеточным распределением и прогрессией в повреждение линзы и сетчатки человека *in vivo* [36].

Фотосенсибилизирующая и фотопротекторная роли фуллеренов переплетаются. Ряд работ посвящен совокупной роли фуллерена как и про-окислителя, и антиоксиданта при ультрафиолет-индуцированных повреждениях различных тканей, т. е. синергическому или кумулятивному действию эффектов при фотодинамической терапии. Этот эффект особенно важен при производстве косметических противозагарных средств, а также при некоторых заболеваниях кожи. Известно, что при ультрафиолетовом облучении на клеточном уровне наблюдается ряд событий, ведущих к апоптозу [37]. У мышей роль главной мишени для образования АФК при ультрафиолетовом облучении играют сальные железы [38]. Использование в этих условиях C_{60} не приводило к токсичности, зато индекс образования АФК и индекс апоптоза снижались. Еще более значительное их уменьшение фиксировали при одновременном использовании аскорбиновой кислоты (АА) и фуллерена, что, возможно, обусловлено связыванием фуллерена с АА. Использование конструкции фуллерен + АА при ультрафиолетовом облучении является эффективным средством против окислительного повреждения кожи.

Карбоксифуллерены значительно уменьшали блок пролиферации кератиноцитов человека под действием ультрафиолетового облучения [39], одновременно уменьшая содержание клеток с деполаризованными митохондриями. Механизм действия включал вмешательство препарата в генерацию АФК деполаризованными митохондриями. В то же время катионный аддукт C_{60} (рис. в, г), встроенный в липосому, в клетках HeLa показал высокую эффективность их поражения при фотодинамической терапии [18].

Водорастворимое производное фуллерена $(\gamma\text{-CD})_2/C_{60}$ применялось в двойном качестве: транспортера лекарственного средства через глазные барьеры и фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии опухолей [40]. Фотодинамическая активность C_{70} - $\gamma\text{-CD}$ комплекса оказалась намного выше, чем в случае с C_{60} .

Некоторые фуллеролы вызывают фототоксичность пигментных эпителиальных клеток сетчатки человека. Апоптоз происходит уже при концентрации > 5 $\mu\text{mol}/\text{l}$ и дозе 8,5 Дж/см² видимого света (при этом квантовый выход синглетного кислорода составляет 0,05). Для селективной деградации белка-мишени, протеазы ВИЧ-1, при ультрафиолетовом или видимом фотооблучении использовали фуллерен-углеводный гибрид, который не требовал каких-либо добавок. Углевод- C_{60} действует через образование синглетного кислорода при лазерном облучении с $\lambda = 355 \text{ nm}$ [41]. При фотодинамической терапии не наблюдалось цитотоксичности в присутствии гликоконъюгатов фуллерена в отношении нормальных фибробластов, а мишенью служили именно раковые клетки [42].

Одновременное действие коллоидного раствора C_{60} (12–50 нм, 50 $\mu\text{mol}/\text{l}$) и облучения в ультрафиолетовом и видимом диапазоне вызывало цитотоксический эффект на лейкоэмические Т-клетки и клетки линии Jurkat (но не на тимоциты) [43]. Процесс проходил с увеличением активации каспазы-3 и зависел от концентрации C_{60} .

Таким образом, фотосенсибилизирующее действие производных фуллерена может осуществляться за счет $^1\text{O}_2$ (примером является C_{60}) и усиления образования АФК (например, в случае $C_{60}(\text{OH})_{18}$). При этом следует учитывать результат дифференциального взаимодействия с различными структурами, например связывания молекул липидной мембраны, усиления ОН-генерации и др. Эффект можно дополнительно усиливать, используя светособирающую липосомальную систему за счет введения светособирающей антенной молекулы [30]. В последних работах [44] рассматривается идея ассоциации фуллерена с порфириновыми структурами с целью создания новых фотосенсибилизаторов с увеличенной генерацией синглетного кислорода и улучшенным проникновением в опухоли. Некоторые современные аспекты фуллерен-опосредованной фотодинамической терапии, в частности перспективы использования, рассмотрены в обзоре [45].

Поражающее действие радиации в значительной степени определяется возникновением большого количества АФК и активации протеаз. Цитотоксическое или, наоборот, антиоксидантное действие фуллеренов может играть в этих случаях существенную роль, усиливая или дезавуируя воздействие ионизирующего излучения на организм. Помимо этого, свойства самих фуллеренов могут изменяться при воздействии ионизирующего излучения. Известно, что нано- C_{60} при определенных условиях подавляет рост опухолевых

клеток, проявляя свойства сенсibilизатора при радиотерапии, усиливая апоптоз [46].

С другой стороны, известна радиопротекторная (антирадикальная) активность гидратированного фуллерена $C_{60}H_{12}F_n$ и его лабильных наноразмерных кластеров при определенных условиях [47].

Лизин- C_{60} , не проявлявший видимой токсичности по отношению к лимфобластным клеткам человека АНН-1, использовали для предобработки клеток перед γ -облучением. Это значительно увеличивало выживаемость клеток после облучения, снижая уровень апоптоза дозозависимым образом [48].

Наблюдаемое защитное действие полигидроксилированных производных фуллерена от ионизирующего излучения вызывает большой интерес, однако механизм его действия пока не ясен, если не считать антиоксидантных свойств [49].

Поскольку известно, что производные фуллерена преимущественно связываются с митохондриями, возможно, что наноразмерные частицы могут захватываться ретикуло-эндотелиальными клетками [50, 51]. Именно локализация тех или иных фуллеренов-производных может быть решающим фактором их эффекторного действия. Использование $C_{60}(OH)_{24}$ в дозе 40 мг/кг в течение 2 нед перед облучением всего тела мышей смертельной дозой γ -излучения (^{60}Co) [52] привело к уменьшению смертности за счет повышения иммунитета, снижения окислительных повреждений и улучшения функции митохондрий (наблюдалось восстановление митохондриального мембранного потенциала). Фуллеролы, проявляя защитное действие на сердце и ткани печени против хронической токсичности, индуцированной доксорубицином [53], обладали и радиозащитным эффектом при X-облучении животных в дозе 8 Гр [54].

C_{60} -PVP и γ -CD- C_{60} , действуя как антиоксиданты, способны выступать стабилизаторами радиопротекторных свойств β -каротина, предотвращая его окисление [55], что повышает интерес к ним как к компенсационным препаратам при использовании радиотерапии. Совместное действие сульфосодержащих препаратов-радиопротекторов и производных фуллерена C_{60} в ряде случаев приводит к уменьшению побочных эффектов исходного препарата (например, амифостина) [56].

Таким образом, для фармацевтического использования фуллеренов нужно иметь полное представление об их влиянии на процессы производства/поглощения АФК, так как они являются в большинстве случаев основой биологических эффектов фуллеренов, включая их воздействие на соответствующие сигнальные пути апоптоза. Следует также учитывать те факторы, которые модифицируют эти процессы и меняют их соотношение. К ним относятся способы получения и условия действия фуллеренов, а также спонтанные процессы их модификации в некоторых условиях, например при облучении ионизирующим излучением.

Полное исследование этих взаимоотношений необходимо для того, чтобы четко контролировать АФК-зависимые биологические эффекты различных фуллеренов и представлять их потенциал для терапевтического использования. Очевидно, первоначально следует провести теоретический анализ препаратов. Для этого разработан метод QNAR, который заключается в анализе взаимосвязи наноструктура – активность [57], а также активно используется докинг.

Выбор размера наночастиц является одним из наиболее важных параметров, отвечающих за их цитотоксичность или, наоборот, ее отсутствие. Совокупная оценка всех параметров, способных воздействовать на сигнальные пути апоптоза, является серьезной проблемой нанотехнологии.

Один из важных аспектов нанобиотехнологии связан с иммунореактивностью организма на наноматериалы. Являясь мощным антиоксидантом, фуллерен способен непосредственно вмешиваться в клеточные процессы, в частности, связанные с воспалением.

Пока нет точного ответа на вопрос – способна ли иммунная система распознавать чисто углеродный каркас фуллерена. Некоторые исследования показали, что ни фуллерен, ни его производные не способны генерировать C_{60} -специфические антитела и не являются аллергенами, а выраженность системной анафилаксии у сенсibilизированных мышей, обработанных папо- C_{60} , достоверно ниже по сравнению с контрольной группой. Однако однозначного ответа нет.

Другим фактором, который следует учитывать, является то, что при каждом последующем удвоении дозы лекарств на основе нановеществ их позитивный эффект может быть менее ощутимым, а цитотоксический эффект способен значительно возрастать. В то же время несомненно, что фуллерены в качестве лекарственных транспортеров [58] гораздо предпочтительней в ряде случаев, чем углеродные нанотрубки, обладающие различной (в зависимости от формы и размеров), но значительной и устойчивой токсичностью, в частности легочной [58].

При участии фуллеренов возможно создание такой системы, когда в одной молекуле имеется и действующее начало, и система его направленной доставки к молекуле-мишени, а иногда и пролонгированность действия. Очевидно, что надо развивать новые подходы к дизайну как конъюгатных препаратов-транспортеров, так и расширять возможности экспериментов по оценке наноматериалов на животных.

Весьма перспективным кажется применение фуллеренов в фото- и радиотерапии рака. Продолжается успешный поиск антиопухолевых препаратов среди самих фуллеренов. Описано много возможностей применения производных фуллерена в медицине [59]. К настоящему времени имеются патенты по лечению конкретных заболеваний [60].

В целом, активное применение любых наночастиц в медицине должно быть под пристальным кон-

тролем, пока не будут досконально выяснены все их возможные последствия (включая отдаленные) для организма [61].

Одним из наиболее перспективных направлений дальнейшего изучения фуллеренов как фармакофоров представляется выяснение влияния этих агентов на сигнальные пути апоптоза. На сегодняшний день имеются сведения как о безусловно положительных возможностях фуллереновых наночастиц, так и об их потенциально опасных свойствах [62]. Фуллерены при некоторых условиях *in vitro* высокотоксичны [63]. Опасно накопление наночастиц в клеточной среде при биодegradации, что может приводить к нарушению

целостности органелл и геномным изменениям. В то же время при терапии таких тяжелых заболеваний, как рак, ВИЧ-инфекция, латеральный амиотрофический склероз, болезни Альцгеймера и Паркинсона, применение фуллереновых наночастиц может принести серьезный успех уже сегодня.

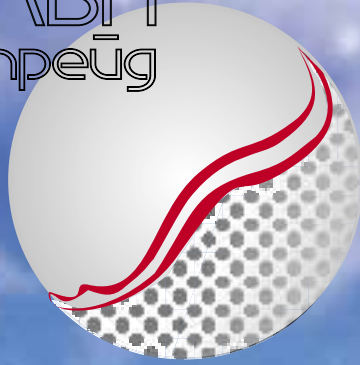
По-видимому, наибольший прогресс в ближайшем будущем будет заключаться в создании супрамолекулярных нанолатформ с наполнением разнодействующими лекарствами и с их адресной доставкой для разработки таргетной терапии (targeted delivery of drugs) в контексте персонифицированной, пациент-ориентированной медицины.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Jalbout A.F., Hameed A.J., Trzaskowski B. Study of the structural and electronic properties of 1-(4, 5 and 6-selenenyl derivatives-3-formyl-phenyl) pyrrolidinofullerenes. *J Organometal Chem* 2007;692:1039–47.
- Jiao F., Liu Y., Qu Y. et al. Studies on anti-tumor and antimetastatic activities of fullereneol in a mouse breast cancer model. *Carbon* 2010;48:2231–43.
- Nishizawa C., Hashimoto N., Yokoo S. et al. Pyrrolidinium-type fullerene derivative-induced apoptosis by the generation of reactive oxygen species in HL-60 cells. *Free Radic Res* 2009;43:1240–7.
- Wang J., Chen C., Li B. et al. Antioxidative function and biodistribution of [Gd@C₈₂(OH)₂₂]_n nanoparticles in tumor-bearing mice. *Biochem Pharmacol* 2006;71:872–81.
- Liu Y., Jiao F., Qiu Y. et al. Immunostimulatory properties and enhanced TNF- α mediated cellular immunity for tumor therapy by C₆₀(OH)₂₀ nanoparticles. *Nanotechnology* 2009;20:415102–11.
- Liu Y., Jiao F., Qiu Y. et al. The effect of Gd@C₈₂(OH)₂₂ nanoparticles on the release of Th1/Th2 cytokines and induction of TNF- α mediated cellular immunity. *Biomaterials* 2009;30:3934–45.
- Meng H., Xing G., Sun B. et al. Potent angiogenesis inhibition by the particulate form of fullerene derivatives. *ACS Nano* 2010;4:2773–83.
- Prylutka S., Burlaka A.P., Klymenko P.P. et al. Using water-soluble C₆₀ fullerenes in anticancer therapy. *Cancer Nanotechnol* 2011;2:105–10.
- Kharisov B.I., Kharisova O.V., Gomez M.J., Mendez U.O. Recent advances in the synthesis, characterization, and applications of fulleropyrrolidines. *Ind Eng Chem Res* 2009;48:545–71.
- Mikawa M., Kato H., Okumura M. et al. Paramagnetic water-soluble metallofullerenes having the highest relaxivity for MRI contrast agents. *Bioconjug Chem* 2001;12:510–4.
- Liu J.H., Cao L., Luo P.G. et al. Fullerene-conjugated doxorubicin in cells. *ACS Appl Mater Interf* 2010;2:1384–9.
- Montellano A., Da Ros T., Bianco A., Prato M. Fullerene C₆₀ as a multifunctional system for drug and gene delivery. *Nanoscale* 2011;3:4035–44.
- Rancan F., Helmreich M., Molich A. et al. Fullerene-pyropheophorbide a complexes as sensitizer for photodynamic therapy: uptake and photo-induced cytotoxicity on Jurkat cells. *J Photochem Photobiol B* 2005;80:1–7.
- Boyd P.D., Hodgson M.C., Rickard C.E.F. et al. Selective supramolecular porphyrin/fullerene interactions. *J Am Chem Soc* 1999;121:10487–95.
- Nishiyama N., Stapert H.R., Zhang G.D. et al. Light-harvesting ionic dendrimer porphyrins as new photosensitizers for photodynamic therapy. *Bioconjugate Chem* 2003;14:58–66.
- Rezayat S.M., Boushehri S.V.S., Salmanian B. et al. The porphyrin-fullerene nanoparticles to promote the ATP overproduction in myocardium: ²⁵Mg²⁺-magnetic isotope effect. *Eur J Med Chem* 2009;44:1554–69.
- Buchachenko A.L., Kuznetsov D.A., Breslavskaya N.N., Orlova M.A. Magnesium isotope effect in enzymatic phosphorylation. *J Phys Chem B* 2008;112:2548–56.
- Nikolić N., Vranjes-Ethurić S., Janković D. et al. Preparation and biodistribution of radiolabeled fullerene C₆₀ nanocrystals. *Nanotechnol* 2009;20:385102.
- Zhou Z., Lenk R.P., Dellinger A. et al. Liposomal formulation of amphiphilic fullerene antioxidants. *Bioconjug Chem* 2010;21:1656–61.
- Chaudhuri P., Paraskar A., Soni S. et al. Fullereneol-cytotoxic conjugates for cancer chemotherapy. *ACS Nano* 2009;3:2505–14.
- Song H., Luo S., Wei H. et al. *In vivo* biological behavior of ^{99m}Tc(CO)₃ labelled fullerol. *J Radioanal Nucl Chem* 2010;285:635–9.
- Roberts J.E., Wielgus A.R., Boyes W.K. et al. Phototoxicity and cytotoxicity of fullerol in human lens epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;228:49–58.
- Zhao B., Yin J.J., Bilski P. et al. Enhanced photodynamic efficacy towards melanoma cells by encapsulation of Pc4 in silica nanoparticles. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;241:163–72.
- Prow T.W., Bhutto I., Kim S.Y. et al. Ocular nanoparticle toxicity and transfection of the retina and retinal pigment epithelium. *Nanomedicine* 2008;4:340–9.
- Bejjani R.A., Benezra D., Cohen H. et al. Nanoparticles for gene delivery to retinal pigment epithelial cells. *Mol Vis* 2005;17:124–32.
- Мешалкин Ю.П., Братова Н.Р. Перспективы и проблемы использования неорганических материалов в онкологии. *Ж Сиб Фед Ун-та В* 2008;3:248–68.
- Mroz P., Tegos G.P., Gali H. et al. Photodynamic therapy with fullerenes. *Photochem Photobiol Sci* 2007;6:1139–49.
- Burlaka A.P., Sidorik U.P., Prylutka S.V. Catalytic system of the reactive oxygen species on the C₆₀ fullerene basis. *Exp Oncol* 2004;26:326–7.
- Mroz P., Pawlak A., Satti M. Functionalized fullerenes mediate photodynamic killing of cancer cells: Type I versus Type II photochemical mechanism. *Free Radical Biol Med* 2007;43:711–9.
- Yano S., Hirohara S., Obata M. et al. Current states and future views in photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol C* 2011;12:46–67.
- Hu Z., Zhang C., Huang Y. et al. Photodynamic anticancer activities of water-

- soluble C₆₀ derivatives and their biological consequences in a HeLa cell line. *Chem Biol Inter* 2012;195:86–94.
32. Liu J., Ohta S., Sonoda A. Preparation of PEG-conjugated fullerene containing Gd³⁺ ions for photodynamic therapy. *J Controlled Release* 2007;117:104–10.
33. Jiang G., Li G. Preparation, characterization, and properties of fullerene-vinylpyrrolidone copolymers. *Biotechnol Prog* 2012;28:215–22.
34. Vileno B., Jeney S., Sienkiewicz A. et al. Evidence of lipid peroxidation and protein phosphorylation in cells upon oxidative stress photo-generated by fullerenols. *Biophys Chem* 2010;152:164–9.
35. Badireddy A.R., Hotze E.M., Chellam S. et al. Inactivation of bacteriophages via photosensitization of fullerol nanoparticles. *Environ Sci Technol* 2007;41:6627–32.
36. Taroni P., D'Andrea C., Valentini G. et al. Fullerol in human lens and retinal pigment epithelial cells: time domain fluorescence spectroscopy and imaging. *Photochem Photobiol Sci* 2011;10:904–10.
37. Straface E., Santini M.T., Donelli G. et al. Vitamin E prevents UVB-induced cell blebbing and cell death in A431 epidermoid cells. *Int J Rad Biol* 1995;68:579–87.
38. Ito S., Itoga K., Yamato M. et al. The co-application effects of fullerene and ascorbic acid on UV-B irradiated mouse skin. *Toxicology* 2010;267:27–38.
39. Fumelli C., Marconi A., Salvioli S. et al. Carboxyfullerenes protect human keratinocytes from ultraviolet-B-induced apoptosis. *J Invest Dermatol* 2000;115:835–41.
40. Zhao B., He Y.Y., Chignell C.F. et al. Difference in phototoxicity of cyclodextrin complexed fullerene [(γ -CyD)₂/C₆₀] and its aggregated derivatives toward human lens epithelial cells. *Chem Res Toxicol* 2009;22:660–7.
41. Mikata Y., Takagi S., Tanahashi M. et al. Detection of 1270 nm emission from singlet oxygen and photocytotoxic property of sugar-pendant 60 fullerenes. *Bioorg Med Chem Lett* 2003;13:3289–92.
42. Otake E., Sakuma S., Torii K. et al. Effect and mechanism of a new photodynamic therapy with glycoconjugated fullerene. *Photochem Photobiol* 2010;86:1356–63.
43. Palyvoda K.O., Grynyuk I.I., Prylutska S.V. et al. Apoptosis photoinduction by C₆₀ fullerene in human leukemic T cells. *Ukr Biochem J* 2010;82:121–7.
44. Constantin C., Neagu M., Ion R. et al. Fullerene-porphyrin nanostructures in photodynamic therapy. *Nanomedicine* 2010;5:307–17.
45. Sharma S.K., Chiang L.Y., Hamblin M.R. Photodynamic therapy with fullerenes *in vivo*: reality or a dream? *Nanomedicine* 2011;6:1813–25.
46. Ni J., Wu Q.Y., Li Y.G. et al. Cytotoxic and radiosensitizing effects of nano-C₆₀ on tumor cells *in vitro*. *J Nanoparticle Res* 2008;10:643–51.
47. Andrievsky G., Bruskov V.I., Tykhomyrov A.A., Gudkov S.V. Peculiarities of the antioxidant and radioprotective effects of hydrated C₆₀ fullerene nanostructures *in vitro* and *in vivo*. *Free Radic Biol Med* 2009;47:786–93.
48. Huang S.Q., Gao Y., Li F. et al. Synthesis of fullerene derivative C₍₆₀₎-Lys and its radioprotection effects in AHH-1 cell. *J Rad Res Rad Proces* 2010;1:37–41.
49. Theriot A.C., Casey R.C., Moore V.C. et al. Dendro[C₆₀]fullerene DF-1 provides radioprotection to radiosensitive mammalian cells. *Rad Envir Biophys* 2010;49:437–45.
50. Chirico F., Fumelli C., Marconi A. et al. Carboxyfullerenes localize within mitochondria and prevent the UVB-induced intrinsic apoptotic pathway. *Exp Dermatol* 2007;16:429–36.
51. Dobrovolskaia M.A., McNeil S.E. Immunological properties of engineered nanomaterials. *Nat Nanotechnol* 2007;2:469–78.
52. Cai X., Hao J., Zhang X. et al. The polyhydroxylated fullerene derivative C₆₀(OH)₂₄ protects mice from ionizing-radiation-induced immune and mitochondrial dysfunction. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;243:27–34.
53. Injac R., Perse M., Cerne M. et al. Protective effects of fullereneol C₆₀(OH)₂₄ against doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats with colorectal cancer. *Biomaterials* 2009;30:1184–96.
54. Dordević A., Bogdanović G. Fullereneol – a new nonpharmaceutical? *Arch Oncol* 2008;16:42–5.
55. Takada H., Kokubo K., Matsubayashi K., Oshima T. Antioxidant activity of supramolecular water-soluble fullerenes evaluated by β -carotene bleaching assay. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006;70:3088–93.
56. Vávrová J., Řezáčová M., Pejchal J. Fullerene nanoparticles and their anti-oxidative effects: a comparison to other radioprotective agents. *J Appl Biomed* 2012;10:1–8.
57. Fourches D., Pu D., Tassa C. et al. Quantitative nanostructure-activity relationship modeling. *ACS Nano* 2010;4:5703–12.
58. Kayat J., Gajbhiye V., Tekade R.K., Jain N.K. Pulmonary toxicity of carbon nanotubes: a systematic report. *Nanomed Nanotechnol Biol Med* 2011;7:40–9.
59. Miller J., Lam M., Lebovitz R. Derivatized fullerenes: a new class of therapeutics and imaging agents. *HeinOnline. Nanotech. L. & Bus.*, 2007.
60. Kepley C. Use of fullerenes for the treatment of mast cell and basophil-mediated disease. US Patent, № 7947262, 2006.
61. Kateb B., Chiu K., Black K.L. et al. Nanoplatforams for constructing new approaches to cancer treatment, imaging, and drug delivery: What should be the policy? *NeuroImage*, 2011;54:106–24.
62. Bystrzejewska-Piotrowska G., Golimowski J., Urban P.L. Nanoparticles: Their potential toxicity, waste and environmental management. *Waste Management* 2009;29:2587–95.
63. Lewinski N., Colvin V., Drezek R. Cytotoxicity of nanoparticles. *Small* 2008;4:26–49.

АВН
трейд




ОБУВЬ И ОДЕЖДА ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ СВОЕГО ДЕЛА

Анатомические сабо изготовлены из натуральных материалов (деревянная колодка, натуральная кожа) с использованием новейших технологий.

Разнообразная цветовая гамма не только поднимет Вам настроение, но и придаст Вашему внешнему виду особую привлекательность как на работе, так и вне работы. Удачно подобранный цвет обуви из натуральных материалов придаст Вам солидности и индивидуальности.

Компания АВН-трейд

 **8 (985) 975-10-10**

www.avntrade.ru

www.klomps.ru
info@avntrade.ru



ТЕПЕРЬ ВЫ МОЖЕТЕ СДЕЛАТЬ БОЛЬШЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХМЛ!

СПРАЙСЕЛ® в дозе 100 мг в сутки.*

- способствует достижению более быстрого и глубокого ответа, чем иматиниб
- отличается благоприятным профилем безопасности, подходящим для многолетнего приема

СПРАЙСЕЛ®


**ПРЕВОСХОДСТВО И
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
с самого начала!**

1-я линия терапии ХМЛ в ХФ

*по сравнению с иматинибом в дозе 400 мг в сутки
(1) Kantarjian H et al. N Engl J Med. 2010;362(24):2260-2270
(2) СПРАЙСЕЛ® Инструкция по медицинскому применению, ноябрь 2012

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:²

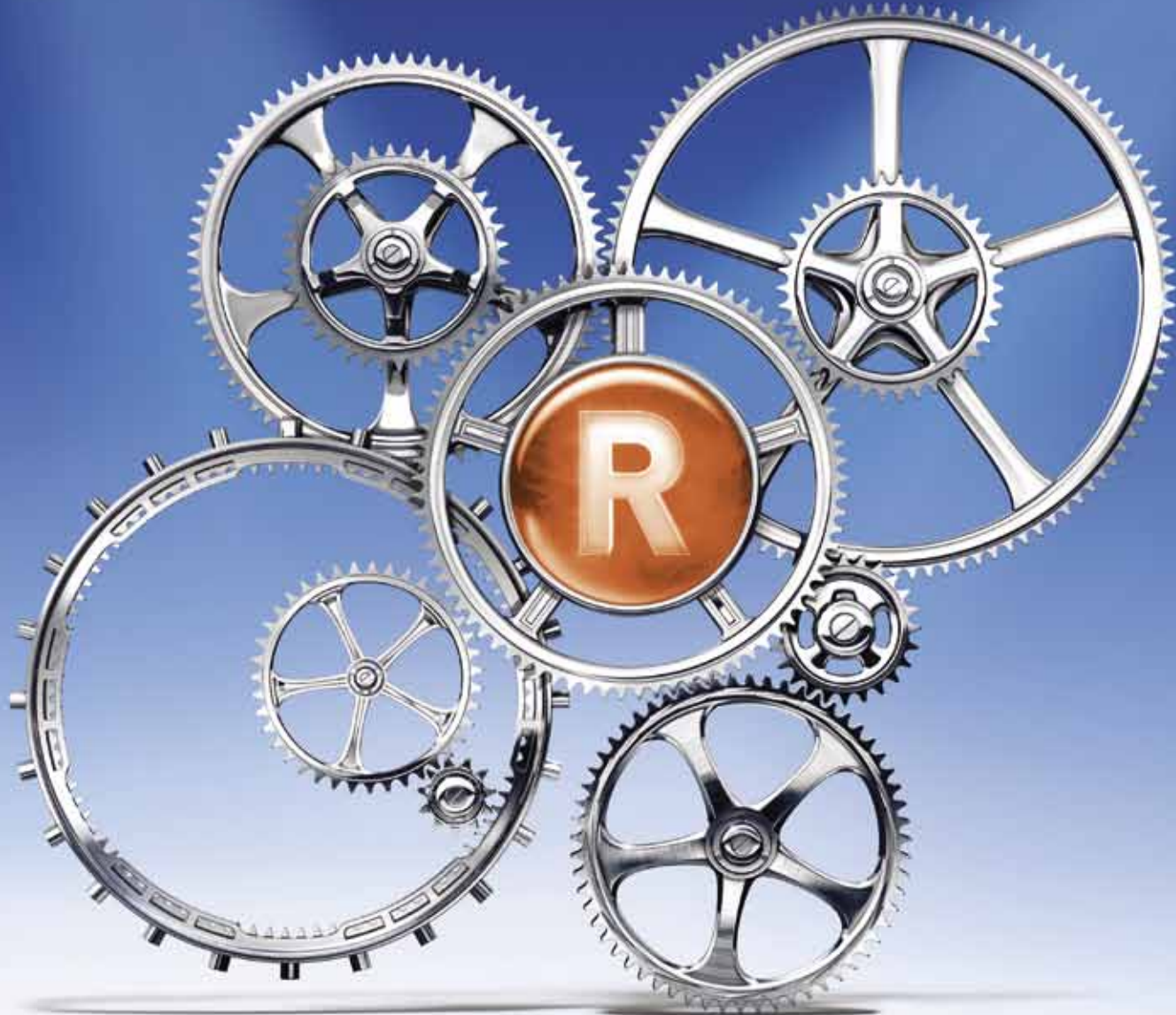
- Впервые выявленный хронический миелолейкоз в хронической фазе;
- Хронический миелолейкоз в хронической фазе, фазе акселерации или фазе миелоидного или лимфоидного бластного криза при резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая иматиниб;
- Острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой при резистентности или непереносимости предыдущей терапии.

 **Bristol-Myers Squibb**
На правах рекламы

Россия, 105064, Москва, ул. Земляной Вал, д. 9
Тел.: +7 (495) 755-92-67, факс: +7 (495) 755-92-62

SPRYCEL®
dasatinib

ТЕРАПИЯ ВЫСОКИХ ДОСТИЖЕНИЙ



Показания. *Неходжкинская лимфома* Рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD20-положительная неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная. Фолликулярная лимфома III-IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов. Фолликулярная лимфома в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию. CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР. *Хронический лимфолейкоз* в комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию. Рецидивирующий или химиоустойчивый хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией. *Ревматоидный артрит* (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО- α). Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к ритуксимабу, любому компоненту препарата или к белкам мыши, острые инфекционные заболевания, выраженный первичный или вторичный иммунодефицит. **Правила приготовления и хранения раствора.** Необходимое количество препарата набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации (1-4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0.9% раствором натрия хлорида для инфузий или 5% раствором декстрозы (растворы должны быть стерильными и апиrogenными). Приготовленный инфузионный раствор Мабтеры физически и химически стабилен в течение 12 ч при комнатной температуре или в течение не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °С. Мабтеру вводят внутривенно, инфузионно (медленно), через отдельный катетер. Нельзя вводить в/в болюсно или в виде в/в инъекций. **Дополнительная информация в инструкции по применению.**

МабТера
Ритуксимаб
В ЦЕНТРЕ УСПЕХА

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: + 7 (495) 229-29-99
Факс: + 7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

