

Огляд:

УДК: 616-092.9+548.736

ФУЛЛЕРЕНИ. ЇХ РОЛЬ У СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ

Піжук А.В., Попадюк О.Я.

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна, andrii_pizhuk@ukr.net

Резюме. Останнє десятиліття характеризується значними здобутками в галузях нанотехнологій та наномедицини. Відкрита у 1985 році алотропна форма вуглецю, молекула фуллерена C₆₀, є нанорозмірною, а особливості будови обумовлюють її унікальні фізико-хімічні властивості. Численні дослідження довели, що фуллерен (C₆₀) і його похідні мають перспективу в застосуванні завдяки таким характеристикам, як специфічний захист від негативного впливу на ДНК, радіопротекторна дія, протівірусні властивості, антиоксидантний і анти-амілоїдний вплив, пригнічення ангіогенезу, імуностимулюючі та протипухлинні ефекти, позитивний ефект на відновлення росту аксонів, використання для доставки генів. Враховуючи широкий спектр застосування у медицині, C₆₀-фуллерен та його похідні потребують подальшого всебічного комплексного теоретичного та експериментального дослідження.

Ключові слова: фуллерени, нанотехнології, наномедицина.

Вступ. Останнім часом відбувся значний прорив у сфері дослідження властивостей наноматеріалів і можливості їх застосування в біології та медицині.

Згідно з визначенням нано – це частинки розміном від 1 до 100 нм. Особливий інтерес викликає представник карбонових наноструктур C₆₀-фуллерен. Відкрита у 1985 році алотропна форма вуглецю – молекула фуллерена C₆₀ є нанорозмірною, а особливості будови обумовлюють її унікальні фізико-хімічні властивості. Г. Крото, Р. Керлом і Р. Смоллі у 1985 році зробили відкриття, за яке вченим присуджена Нобелівська премія 1996 року. Це стало початком нового наукового напрямку – фуллеренового матеріалознавства – та поштовхом до масштабних досліджень властивостей нових матеріалів і можливостей їх застосування у різних галузях науки, техніки та виробництва. Щороку у світі реєструється понад 100 патентів, видається багато книг і статей про фуллерени [1,9].

З 1993 року численні дослідження показали, що фуллерен (C₆₀) і його похідні мають першочергове значення застосування в декількох сферах біології і медицини, таких як: специфічний захист від негативного впливу на

ДНК, ультрафіолетова і радіопротекторна дії, протівірусні властивості, антиоксидантний і анти-амілоїдний вплив, алергічні реакції, пригнічення ангіогенезу, імуностимулюючі та протипухлинні ефекти, позитивний ефект на відновлення росту аксонів, застосування для доставки генів. Хоча деякі з незалежних дослідницьких груп підтвердили нешкідливість C₆₀, токсичність цього фуллерену все ще є питанням обговорення [14,2].

Антиоксидантна дія є однією з основних та важливих властивостей фуллерену C₆₀. Дослідження інтенсивності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і кількості маркера астроцитів (гліального фібрилярного білка) в тканинах головного мозку щурів в умовах тривалого споживання (12 тижнів) етилового спирту, а також вивчення захисних ефектів пероральних гідратованих форм фуллерену C₆₀ (C₆₀H_уF_н) показали позитивний ефект у щурів, які отримували гідратовані форми фуллерену порівняно з контрольною групою [11]. Завдяки наявності системи кон'югованих подвійних зв'язків на поверхні молекула C₆₀ вловлює вільні радикали і проявляє властивості антиоксиданту. Так, вода із вбудованими фуллеренами нейтралізує вільні радикали, тобто є антиоксидантом, у багато разів ефективнішим, за звичайні антиоксиданти. Така діє обумовлена тим, що вода присутня практично в усіх тканинах організму та забезпечує доступ фуллерену до всього організму. Завдяки значній концентрації вуглецю фуллерени можуть функціонувати як стимулювальні антиоксиданти, які підтримують активність нейронів головного мозку, допомагають при лікуванні розсіяного склерозу [9].

Можливість застосування в онкології обумовлена властивістю фуллеренів за умови фотозбудження продукувати активні форми кисню і використати його в якості фотосенсибілізатора для антиракової фотодинамічної терапії [1].

На сьогодні активно обговорюється ідея створення протиракових медичних препаратів на основі водорозчинних ендоедральних сполук фуллеренів із радіоактивними ізотопами – молекул фуллеренів, усередині яких розміщений один або більше атомів іншого елемента [9].

Показано, що модифікація доксорубіцину водорозчинними похідними фуллерену C60 знижує його токсичність більш, ніж удвічі. Застосування C60 в терапевтичній дозі збільшує ефективність лікування до 113%, тоді як цей показник для доксорубіцину становить 58%. Також варто відзначити, що після 60 діб при терапії C60 живими залишалося 17% мишей, а при терапії доксорубіцином тварин, що вижили, не спостерігалося. Зниження токсичності і збільшення протипухлинної активності антрациклінового антибіотика доксорубіцину відзначається при його модифікації водорозчинними похідними фуллерену C60, що, ймовірно, пов'язано з їх антиоксидантними властивостями [4].

На базі фармацевтичних фірм США, Канади, Японії та Північної Кореї ще у 2000 році створено консорціум для розробки на основі фуллеренів нових сполук із керованою фармакокінетикою для застосування у терапії. Знайдено умови синтезу антибактеріальних, антигрибкових і противірусних препаратів [9].

Унікальні механічні властивості вуглецевих наноматеріалів дозволяють на порядок збільшити термін використання протезів у травматології та ортопедії та поліпшити їх зносостійкість [9].

Актуальною проблемою залишається застосування фуллеренів у різних формах та введення їх у нові матеріали. Одним з таких варіантів є полімеризація фуллеренів та введення їх у полімерні матеріали [3,10].

Новим напрямком у біомедицині є розробка способів адресної доставки ліків з використанням в якості векторів різних наноструктур. Показано, що нанорозмірні форми вуглецю (фуллерени, нанотрубки) мають високу проникаючу здатність у відношенню до біомембрани і, що дуже важливо, можуть долати гематоенцефалічний бар'єр і бути транспортерами для лікарських препаратів. У перспективі це може бути використано для розширення терапевтичних можливостей лікування онкологічних та нейродегенеративних захворювань, а також нейроінфекцій [6, 13].

Обмеженнями для такого застосування є висока ступінь гідрофобності молекул C60, агрегація у водному середовищі, утворення наночастинок різного розміру і, як наслідок, нестабільність водних дисперсій наночастинок C60. Той факт, що біологічна активність C60-фуллерену значною мірою залежить від діаметра утворених наночастинок, їх концентрації, поверхневого заряду, форми, розподілу за розміром, пояснює певну суперечливість даних щодо біосумісності і токсичності фуллерену C60 [1, 2, 11].

Унікальні властивості наночастинок обмежують можливості прогнозів, які можуть бути зроблені з наших знань про великі речовини. Необхідно збирати інформацію про розміри частинки, їх структуру і квантово-механічні механізми, а також про функції, здатності взаємодіяти з протеїнами і тканинами. Необхідні

тести *in vitro* для визначення безпеки або ризиків від використання наночастинок, з'ясування їх виборчої токсичності й токсикокінетики. Приєднання до фуллерену C60 піридинів і піримідинів посилювало їх виборчу нейротропну активність, але в 3-5 разів підвищувало їх загальну токсичність. Досліди *in vitro* повинні стати основою для кращого передбачення можливої токсичності наночастинок і зниження числа використаних тварин. Необхідні застосування гетерогенних і генномодифікованих ліній тварин, перехід від моделей-тварин до тваринних моделей і використання комп'ютерного моделювання в Нанобіотехнології.

Розглянуто дослідження, предметом яких були токсичність і вплив на стан здоров'я найбільш поширених видів техногенних наночастинок: вуглецевих нанотрубок, фуллеренів, металів або їх оксидів, квантових точок. Обговорено цито- і генотоксичність наночастинок, вплив їх на різні системи організму, основні напрямки профілактичних заходів при виробництві й застосуванні. Автори зробили висновок про те, що доказовість токсичних ефектів вуглецевих нанотрубок (пригнічення життєздатності та загибель клітин) відповідає рівню «до певної міри ймовірний» [2,5].

В експерименті тривалістю 4 тижні по внутрішньошлунковому введенню дисперсії фуллерену C60 щурам встановлено, що ця речовина в дозі від 1 до 10 мг на 1 кг маси тіла викликає низку змін показників організму тварин, включаючи зменшення відносної маси печінки, активності ізоформи CYP 1A2, підвищення активності глутатіонредуктази, числа еозинофілів і нейтрофілів. Зроблено висновок про можливу дію фуллерену на організм при пероральному прийомі в вивчених дозах [7,14].

Водні розчини високостабільних супрамолекулярних донорно-акцепторних комплексів хімічно немодифікованих молекул фуллерену C60 з молекулами H₂O (гідратований фуллерен C60-C60HyFn) і їх лабільні нанорозмірні кластери були досліджені на їх антиоксидантну дію з видалення гідроксильних радикалів (UOH) і захист ДНК від окисного ушкодження, викликаного дією іонізуючого випромінювання в лабораторних умовах *in vitro*. В цілому, результати демонструють, що наноструктури гідратованого і хімічно не модифікованого фуллерену C60 знижують радіаційно індукований вихід гідроксильних радикалів у водних розчинах і запобігають окисній модифікації ДНК, викликаній рентгенівськими променями [11].

Щодо питання токсичності, то проводилося дослідження фуллерену C (60) на гостру інтоксикацію чотирихлористим вуглецем у щурів - класичної моделі для вивчення опосередкованого пошкодження печінки вільними радикалами. Результати демонструють, що водна суспензія фуллерену C (60), приготована без використання будь-якого полярного органічного розчинника, не тільки не викликає наявності гострої або підгострої токсичності у гризунів, але вона також захищає їх печінку залежно від дози,

від шкідливого впливу вільних радикалів. Згідно з гістопатологічними обстеженнями і біологічними тестами, фуллерен C (60) можна розглядати як потужний захисний засіб печінки [2,13].

Вперше за допомогою просвічуючої електронної мікроскопії було показано, що гідратований фуллерен C60 пригнічує фібрилізацію бета-амілоїду, таким чином проявляючи свій антиамілоїдний потенціал [2].

Дослідження на лабораторних тваринах продемонстрували також, що одна інтрацеребровентрикулярна ін'єкція гідратованого фуллерену C60 в дозі 7,2 нмоль/шлуночок значно покращила продуктивність когнітивних здібностей у щурів. Інтрацеребровентрикулярна ін'єкція C60 гідратованого фуллерену (3,6 нмоль/шлуночок) запобігли погіршенню виконання когнітивних функцій, викликаного бета-амілоїдом (22,5 нмоль/шлуночок). Отримані результати можуть бути корисні при розробці терапії хвороби Альцгеймера [2,5].

Фуллерени проходять гематоенцефалічний бар'єр, та реакція на них центральної нервової системи зберігається протягом 1 години, про що свідчать експериментальні дані [2].

Кількість публікацій, пов'язаних з нанотехнологіями, різко зросла за останні роки. Така цікавість вчених до нанорозмірних елементів свідчить лише про їх високу значимість та перспективи їх використання. На нашу думку, можливості застосування у медицині наночастинок та зокрема фуллеренів є практично не дослідженими. Саме тому подальше вивчення їх в експериментальних та клінічних умовах буде сприяти пошуку нових засобів лікування, їх форм та методів доставки в організм, що у свою чергу підвищить якість лікування пацієнтів.

Висновки.

1. Аналіз даних наукової літератури останнього десятиліття показав суттєве розширення сфери вивчення та практичного застосування фуллеренів у медицині.
2. Хімічна стабільність структури та низька токсичність фуллеренів дозволяє перейти до нових технологій у створенні на базі вуглецевих наноматеріалів високоефективних сучасних лікарських засобів.
3. Враховуючи широкий спектр застосування у медицині, C60-фуллерен та його похідні потребують подальшого всебічного комплексного теоретичного та експериментального дослідження.

Література:

1. Гринюк И.И. Агрегатное состояние C60-фуллерена в различных средах / И. И. Гринюк, С. В. Прилуцкая, Н. С. Слободяник та ін. // *Biotechnologia Acta*. – 2013. – №6. – С. 71–76.
2. Сахаров Д.С. Анализ когерентности ЭЭГ крыс после интраперитонеального введения фторсодержащих производных фуллерена-C60 / [Д. С. Сахаров, Н. Н. Каркищенко, А. А. Филиппов та ін.]. // *Биомедицина*. – 2010. – №1. – С. 24–32.
3. Пиотровский Л.Б. Механизмы биологического действия фуллеренов — зависимость от агрегатного состояния / [Л. Б. Пиотровский, М. Ю. Еропкина, Е. М. Еропкина та ін.]. // *Психофарма-*

кология и биологическая наркология. – 2007. – №2. – С. 1548–1554.

4. Мищенко Д.В. Модификация доксорубина водорастворимыми производными фуллерена-C60 с целью снижения его токсичности и увеличения противоопухолевой активности // Д. В. Мищенко, Н. П. Коновалова, Е. Н. Климанова та ін. // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2013. – №2. – С. 57.
5. Каркищенко Н.Н. Нанобезопасность: новые подходы к оценке рисков и токсичности наноматериалов / Н. Н. Каркищенко // *Биомедицина*. – 2009. – №1. – С. 5–27.
6. Ивонин А.Г. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы / [А. Г. Ивонин, Е. В. Пименов, В. А. Оборин та ін.]. // *Известия Коми научного центра УрО РАН*. – 2012. – №1. – С. 46–55.
7. Шипелин В.А. Токсиколого-гигиеническая характеристика фуллерена-C60 при его введении в желудочно-кишечный тракт крыс / [В. А. Шипелин, Е. А. Арианова, Э. Н. Трушина та ін.]. // *Гигиена и санитария*. – 2012. – №2. – С. 90–94.
8. Фатхутдинова Л.М. Токсичность искусственных наночастиц / [Л. М. Фатхутдинова, Т. О. Халлиулин, Р. Р. Залялов та ін.]. // *Казанский медицинский журнал*. – 2009. – №4. – С. 578–564.
9. Щур Д.В. Фуллерени: перспективы практического застосування в медицині, біології та екології / Д. В. Щур, З. А. Матисіна, С. Ю. Загинайченко та ін. // *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія*. – 2012. – №1. – С. 139–146.
10. Биглова Н.Н. Фуллерены в реакциях полимеризации. Перспективы применения фуллеренов / [Ю. Н. Биглова, Н. Н. Сигаева, Р. Ф. Талипов та ін.]. // *Вестник Башкирского университета*. – 2004. – №3. – С. 80–91.
11. Tikhomirov A.A. Chronic Alcoholization-Induced Damage to Astroglia and Intensification of Lipid Peroxidation in the Rat Brain: Protector Effect of Hydrated Form of Fullerene C60 / A. A. Tikhomirov, V. S. Nedzvetskii, M. V. Lipka та ін. // *Neirofiziologiya / Neurophysiology*. – 2007. – №2. – С. 119–125.
12. Nedzvetsky V. Differences in Antioxidant/Protective Efficacy of Hydrated C60 Fullerene Nanostructures in Liver and Brain of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes / V. Nedzvetsky, G. Andrievsky, T. Chachibaia та ін.]. // *JDM*. – 2012. – №8. – С. 1–9.
13. Grigory V. Peculiarities of the antioxidant and radioprotective effects of hydrated C60 fullerene nanostructures in vitro and in vivo / V. Grigory, V. Andrievsky, V. I. Bruskov, A.A. Tykhomyrov et al.]. // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2009. – №47. – С. 786–793.
14. Baati T. The prolongation of the lifespan of rats by repeated oral administration of [60] fullerene. / T. Baati, F. Bourasset, N. Gharbi et al. // *Biomaterials*. – 2012. – №11. – С. 1–11.

УДК: 616-092.9+548.736

ФУЛЛЕРЕНЫ. ИХ РОЛЬ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Пижук А.В., Попадюк О.Я.

ДВНЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», г. Ивано-Франковск, Украина, andrii_pizhuk@ukr.net

Резюме. Последнее десятилетие характеризуется значительными достижениями в области нанотехнологий и наномедицины. Открытая в 1985 году аллотропная форма углерода, молекула фуллерена C₆₀, является наноразмерной, а особенности строения обуславливают ее уникальные физико-химические свойства. Многочисленные исследования доказали, что фуллерен (C₆₀) и его производные имеют перспективу в применении, благодаря таким характеристикам, как специфическая защита от негативного воздействия на ДНК, радиопротекторное действие, противовирусные свойства, антиоксидантное и анти-амилоидное влияния, угнетение ангиогенеза, иммуностимулирующие и противоопухолевые эффекты, положительный эффект на восстановление роста аксонов, использование для доставки генов. Учитывая широкий спектр применения в медицине, C₆₀-фуллерен и его производные требуют дальнейшего всестороннего комплексного теоретического и экспериментального исследования.

Ключевые слова: фуллерены, нанотехнологии, наномедицина.

UDK: 616-092.9+548.736

FULLERENS. THEIR ROLE IN MODERN MEDICINE

A.V. Pizhuk, O.Ya. Popadyuk

Ivano-Frankivsk State Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine, andrii_pizhuk@ukr.net

Abstract. The last decade has been marked by significant achievements in the field of nanotechnology and nanomedicine. Opened in 1985, allotropic form of carbon molecule C₆₀ is nanoscale and has specific the structural features which determine its unique physical and chemical properties. Numerous studies have shown that fullerene (C₆₀) and its derivatives have various applications due to these features, namely: specific protection against the adverse effects on DNA, radioprotective action, antiviral properties, antioxidant and anti-amyloid influence, inhibition of angiogenesis, immunostimulatory and antitumor effects, positive effects on the recovery of axonal growth, the use in gene delivery. Given the wide range of applications in medicine, C₆₀-fullerene and its derivatives require further comprehensive complex theoretical and experimental studies.

Keywords: fullerenes, nanotechnology, nanomedicine.

Стаття надійшла до редакції 10.04.2017 р.

УДК: 608.1

ВИНАХОДИ – ГОЛОВНІ РУШІ НАУКОВО-ТЕХНІЧНОГО ПРОГРЕСУ СУЧАСНОГО СУСПІЛЬСТВА. ЕКОНОМІЧНІ ТА ПРАВОВІ АСПЕКТИ

Короп І.В., Чурпій І.К.

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна, intiko@i.ua, ch.igor.if@gmail.com

Резюме. Інтелектуальна власність – це матеріально виражені результати розумової діяльності, які охороняються встановленими нормами і офіційними документами – патентами або свідоцтвами – і надають авторам виключне право на них. Сукупність інтелектуальних продуктів, що складається з винаходів, корисних моделей, раціоналізаторських пропозицій, специфічних баз знань та даних, комп'ютерних про-

грам, інших інтелектуальних об'єктів, а також менеджерського досвіду і організаційних можливостей окремих людей, які можна конвертувати в прибуток, складає інтелектуальний капітал організації.

Придбання нових революційних технологій дало змогу в різні часи різним країнам подолати відставання в розвитку тих чи інших галузей економіки і стати в один ряд, а іноді й