

УДК 615.3;577.1

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ФУЛЛЕРЕНОВ

© 2020 г. З. М. Саркисян*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
ул. Литовская 2, Санкт-Петербург, 194100 Россия
*e-mail: zara-sark@inbox.ru

Поступило в Редакцию 6 мая 2020 г.
После доработки 14 мая 2020 г.
Принято к печати 18 мая 2020 г.

В настоящем обзоре рассмотрены опубликованные данные по синтезу производных фуллеренов C_{60} и C_{70} с подтвержденными результатами их различной биологической активности.

Ключевые слова: фуллерен, производные фуллерена, анти-ВИЧ-активность, антивирусная активность, антиамилоидные свойства

DOI: 10.31857/S0044460X20100078

Во всех странах в ведущих лабораториях органического синтеза получение соединений на основе фуллеренов (C_{60} и C_{70}) приобретает нарастающий характер. Одно из перспективных направлений – синтез новых хорошо растворимых не только в химических растворителях, но и в воде производных фуллеренов, обладающих разнообразной биологической активностью.

Проявляя множественную реакционную способность (вступать в реакции циклоприсоединения [2+1], [2+3], электрофильного и радикального присоединения), фуллерены дают возможность смоделировать и впоследствии синтезировать полифункциональные биологически активные соединения [1, 2].

Происходящие с вирусом иммунодефицита человека ВИЧ-1 мутации служат важным поводом для продолжающегося поиска лекарственного средства против самого ВИЧ. Существуют лицензированные препараты, блокирующие действие ключевого компонента вируса – обратной транскриптазы, которая обеспечивает фрагментацию, разрезание белков, в последующем являющихся составной частью капсидов новых вирионов [3].

В работах по анти-ВИЧ-активности производных фуллеренов [4, 5] показана активность иодида *N,N*-диметил[70]фуллеропирролидиния **1** (схема 1), ингибирующего образование и созревание ключевых полипротеинов ретровирусного ВИЧ-1 Gag и Gag-Pol.

В 2018 г. получены аддукты куркумина и его аналогов с фуллереном C_{60} с использованием реакции присоединения-отщепления Бингеля в присутствии четырехбромистого углерода, 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), *o*-дихлорбензола при комнатной температуре (схема 2) [6].

Соединения **2a–l** получены с выходами 23–55%. Как оказалось, производное самого куркуми-

Схема 1.

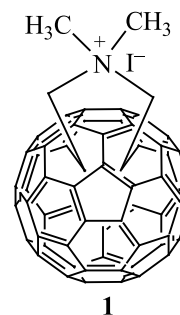
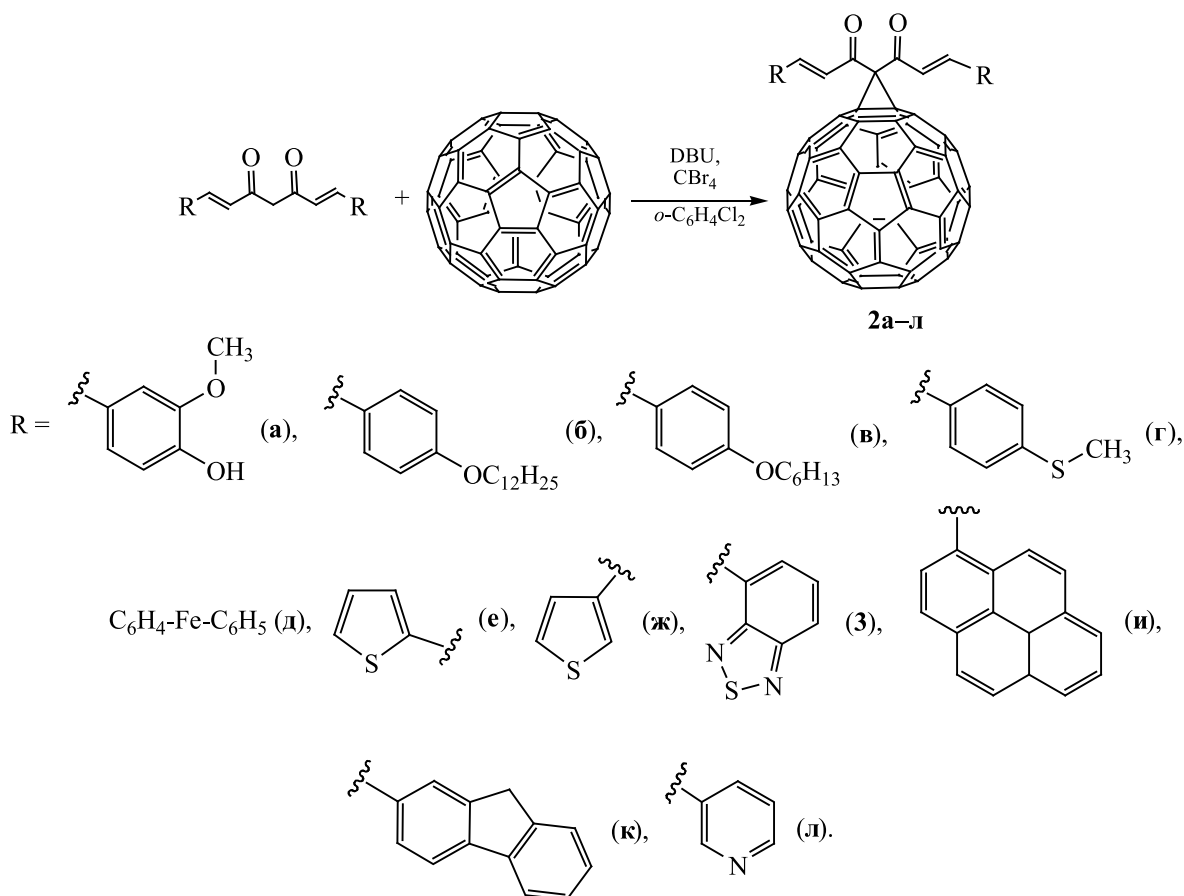


Схема 2.



на **2а** обладает не только анти-ВИЧ-активностью, но и антиканцерогенным, антиоксидантным и нейрорепроторным действием.

С целью синтеза водорастворимых поли(карбоксилалкилфенил)производных фуллерена **3** сначала были получены полихлорпроизводные, затем проведено арилирование полученных $C_{70}Cl_8$ и $C_{70}Cl_{10}$ с последующим кислотным гидролизом [7] (схема 3).

Одно из поликарбоксихроизводных фуллерена обладало действием на ключевой гликопротеид ВИЧ GP120, который, в свою очередь, является одним из пусковых факторов нераспознаваемого антителами связывания вируса с клеткой хозяина. Низкая цитотоксичность поликарбоксихроизводных фуллеренов была исследована на мышах.

Параллельно удалось выявить активность предложенных производных (карбоксилат калия, $n = 3$) по отношению к штаммам гриппа А (H1N1, H3N2).

Синтез поликарбоксихроизводных фуллерена проводили также с различными соотношениями гидрофобных (дихлорфенил) и гидрофильных (остаток замещенной малоновой кислоты) аддендов с дальнейшим арилированием диметилловым эфиром 2-(3-фенилпропил)малоновой кислоты в нитробензоле с использованием $FeCl_3$ (схема 4) [8].

Наблюдалось усиление активности соединений против ВИЧ-1 при уменьшении количества высокополярных (ионных) фенилпропилмалонатных групп в структуре производного фуллерена с пяти (**4а**) до трех (**4в**) ($R = H, CH_3, K$). Относительная активность соединений **4а-в** против ВИЧ-2 была практически одинаковой с небольшой тенденцией к снижению при переходе от производного **4а** к фуллерену **4в** при $R = K$ (схема 3).

В реакциях полихлорпроизводного фуллерена C_{60} с *N*-метилпиперазином в толуоле при комнатной температуре в течение 3–5 мин получали со-

Схема 3.

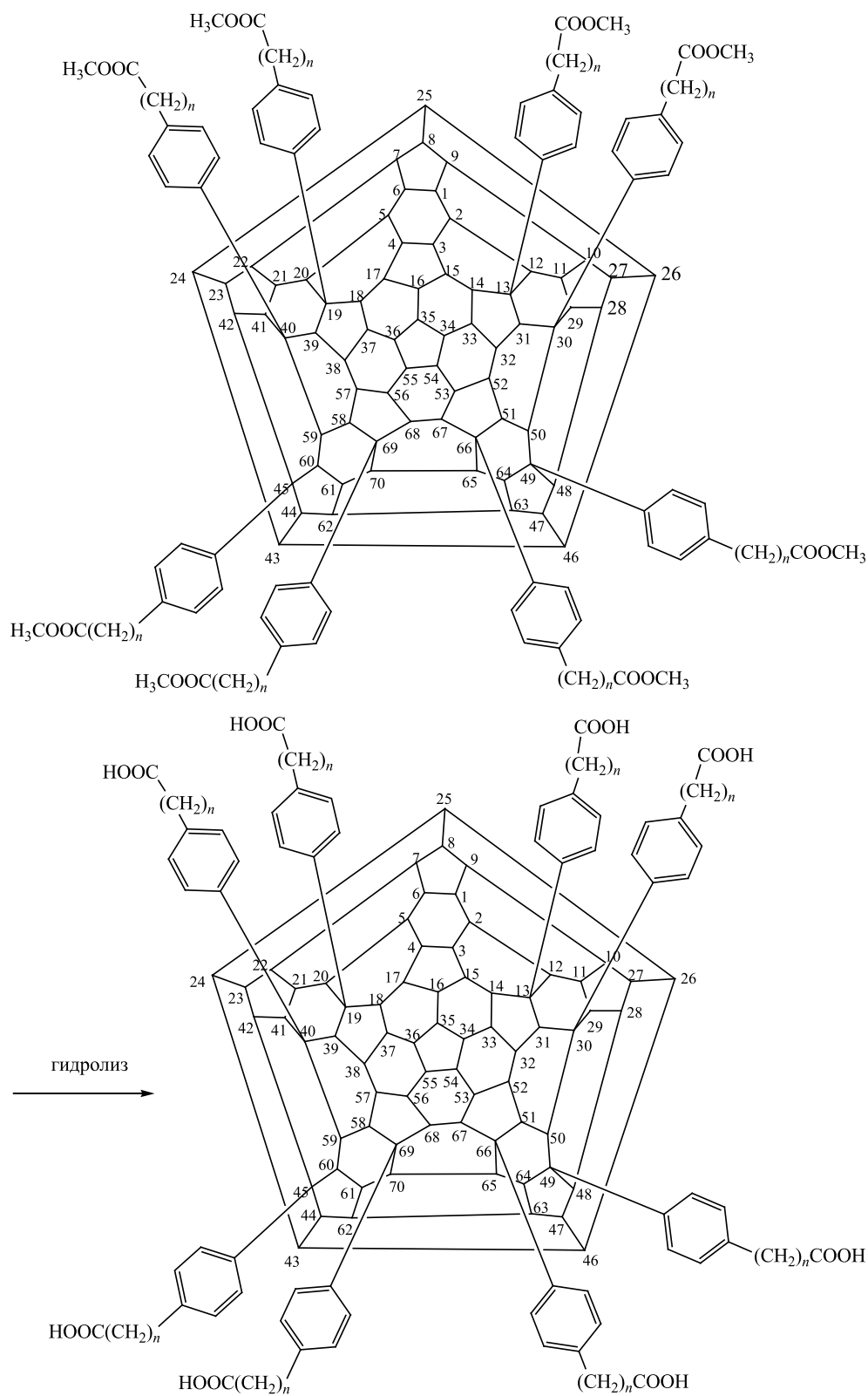


Схема 4.

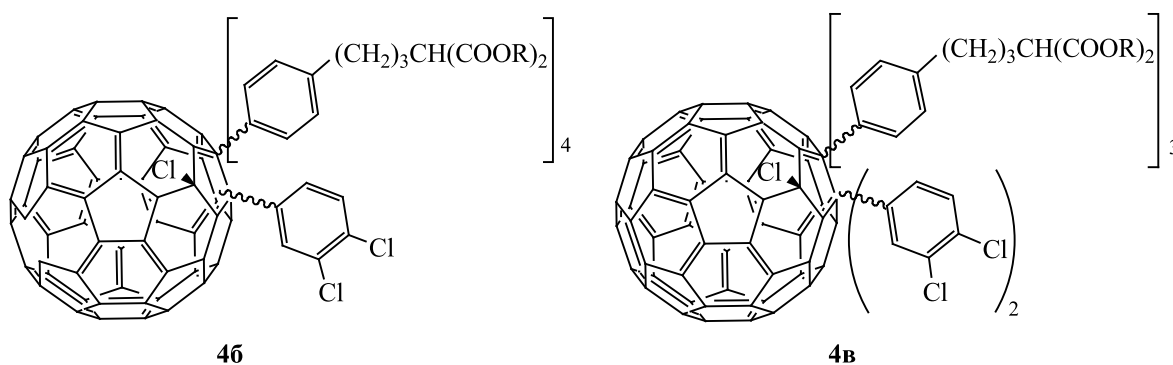
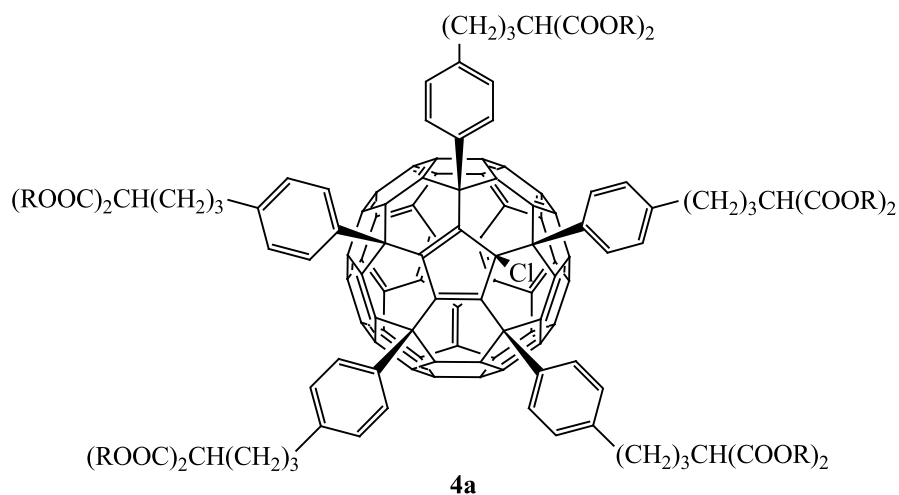
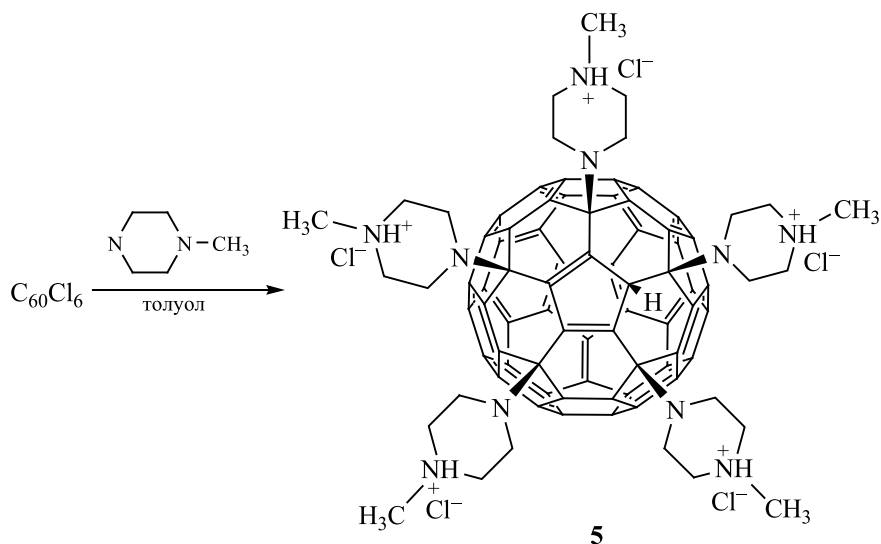


Схема 5.

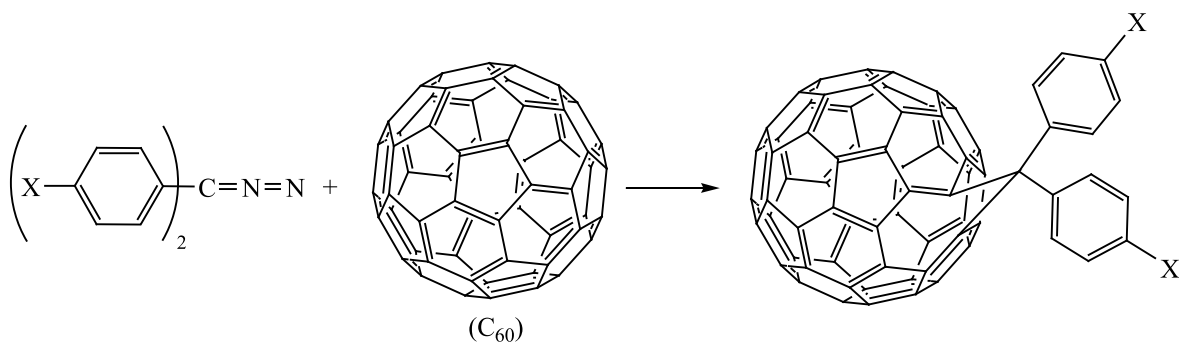


единение **5**, обладающее ингибирующим действием к цитомегаловирусу, сопутствующему ВИЧ (схема 5) [9].

Стабильные водорастворимые производные фуллеренов **3–5** удалось получить арилированием

хлорфуллеренов по Фриделю–Крафтсу с использованием катализатора SnCl_4 [10]. Согласно опубликованным данным, полученные соединения обладают выраженной активностью против штаммов R5 и X4 ВИЧ-1, в том числе действуют силь-

Схема 6.



6а–в

нее (EC_{50} близко к 1 мкмоль/л), чем известный препарат тенофовир.

Фуллереновые соединения с бис[4,4'-(2-аминоэтил)]дифенильным фрагментом, который был получен в три этапа (замещенный бензофенонгидразон окисляли пероксидом никеля, полученный бисацетамид гидролизовали водным раствором соляной кислоты с последующей обработкой ангидридом янтарной кислоты), проявляли активность *in vitro* в отношении 3'-азидо-3'-дезокситимидинрезистентного ВИЧ-1 при концентрации ~3 мкмоль/л [11]. Биологически активные водорастворимые фуллероиды действовали в большей степени именно на остроинфицированные клетки и в меньшей – на хронически инфицированные. На разных этапах синтеза фуллероида использовались различные заместители X: (1) X = $CH_3C(O)NH(CH_2)_2-$ (**6а**); (2) X = $Cl^-H_3N^+(CH_2)_2-$ (**6б**); (3) X = $HOOC(O)(CH_2)_2C(O)NH(CH_2)_2-$ (**6в**) (схема 6).

Для усиления активности против штаммов РНК-содержащего вируса гриппа А (H1N1) проведен синтез искусственной мембраны, включающей фуллерен. Сначала фуллерен растворяли в толуоле, а лецитин и холестерин – в смеси хлороформа и метанола (3:1), из смеси удаляли растворители, остаток гомогенизировали 30 мин с помощью ультразвука [12].

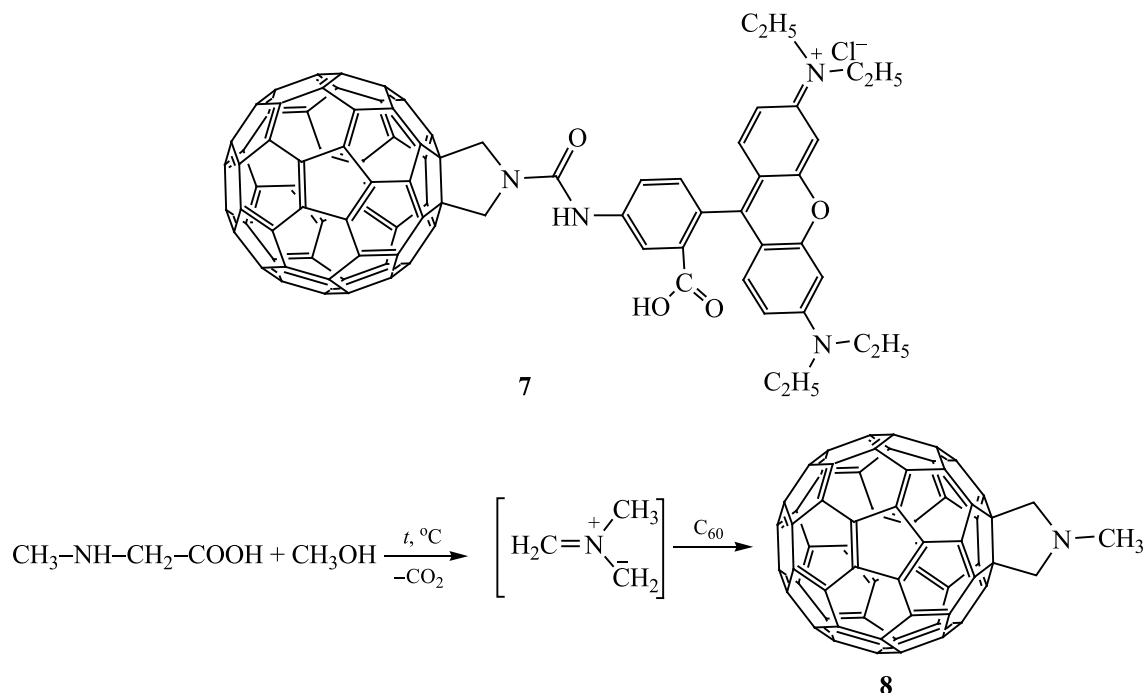
По известной и широко применяющейся методике выделения вируса из эмбрионной аллонтаисной жидкости вируса гриппа сравнивали противовирусную активность римантадина гидрохлорида и фуллереновой мембраны. По результатам проведенного эксперимента выяснилось, что мембрана обладает значительным инактивирующим действием на вирус гриппа в аллонтаисной жидкости

куриного эмбриона, вызывая повреждение вирусной оболочки, что может быть связано с переходом электронов через двойную липидную мембрану. При воздействии света фуллерен действовал еще сильнее, что связано с его фотофизическими свойствами: на свету фуллерен продуцирует цитотоксичный атомарный кислород, который и поражает вирус.

Онкологические заболевания занимают первое место в мире, наравне с сердечно-сосудистыми. Производные фуллерена обладают антиканцерогенным спектром действия, будучи фотоактивными молекулами [13]. В эксперименте были отобраны фибробластические нормальные клетки и клетки, пораженные фибросаркомой. Обе культуры клеток были взяты из соединительной ткани и обработаны полиэтиленгликольфуллереном (PEG- C_{60}). При облучении клеток обоих типов наблюдалось исчезновение ворсинок фибросаркомы (данные электронной микроскопии), а также гибель обработанных полиэтиленгликольфуллереном больных клеток, т.е. PEG- C_{60} показал высокую цитотоксичность при облучении галогеновыми лампами, вызвавшими интенсивно голубую флуоресценцию ядерного ДНК, в частности, на участке аденин–тимин. Таким образом, получены данные, подтверждающие, что полиэтиленгликольфуллерен – важный фотосенсибилизатор, перспективный для использования при лечении онкологических заболеваний.

Возможно, фуллерен и его производные препятствуют аутокринной и паракринной передаче сигналов [14, 15]. Фотосенсибилизирующее свойство, антиканцерогенный эффект на лейкозные клетки были изучены на примере аддукта **7** ро-

Схема 7.



дамин-В-5-изотиоцианата с N-метилпирролидиновым производным фуллерена- C_{60} [15]. Синтез аддукта **7** проводили по ранее описанным методикам (схема 7) [16, 17]. Смесь метилглицина и параформальдегида кипятили 2 ч в толуоле в присутствии C_{60} . В результате 1,3-циклоприсоединения идида азометина было выделено N-метилпирролидиновое производное фуллерена **8** с выходом 82%.

Лейкозные клетки обрабатывали соединением **7** в течение 2 и 18 ч. Через 2 ч клетки выглядели окрашенными. Следовательно, лейкозные клетки хорошо поглощают C_{60} . Так как ультрафиолетовый спектр плохо влияет на организм, и в частности, на онкологического больного, облучение проводили видимым светом в области 410–700 нм. В исследуемые клетки был также введен цисплатин в концентрации 5 мкг/мл и, согласно предположениям [15], введенное фототоксическое производное C_{60} **7** уменьшает резистентность раковых клеток к *cis*-диамминдихлороплатине(II), в том числе, за счет уменьшения мембранного потенциала митохондрий в 1.6–2 раза, вызывая АФК-зависимый митоптоз, где АФК — активные формы кислорода [18], который продуцируется наночастицами, направленно доставляющими фармакофор к опухолевому участку. Такими молекулами могут служить также неорганические носители (оксид графена, наночастицы золота и др.) [19].

Множественная лекарственная устойчивость [20], сильные побочные эффекты (особенно при химиотерапии) [21] стимулируют поиск более эффективных молекул в лечении заболеваний различного генеза. Ежегодное увеличение онкологических больных во всех странах (в США ожидается прирост с 1.8 млн в 2019 г. до 22.2 млн в 2030 г. [22]) обусловило поиск путей синтеза новых препаратов с использованием наночастиц, направленно доставляющих фармакофор к опухолевому участку. Использование в качестве лигандов полиэтиленгликоля или пептида Arg-Gly-Asp способствует накоплению фармакофора в целевом участке [23]. Гадолиний, применяемый в качестве контрастного вещества для МРТ, образует новое фуллереновое производное $GdC_{82}(OH)_{22}$ с антиканцерогенным эффектом [24].

Противоопухолевым действием обладают пирролидиновые производные фуллерена **9**. Для получения исходных соединений проводили окисление соответствующих спиртов [25] методом Десс–Мартина с помощью пятикоординированного соединения иода (так называемого периодионана Десс–Мартина) [26, 27]. Полученное карбонильное соединение **10** вводили в реакцию с производным фуллерена **8** по классическому механизму биполярного 1,3-циклоприсоединения в присут-

Схема 8.

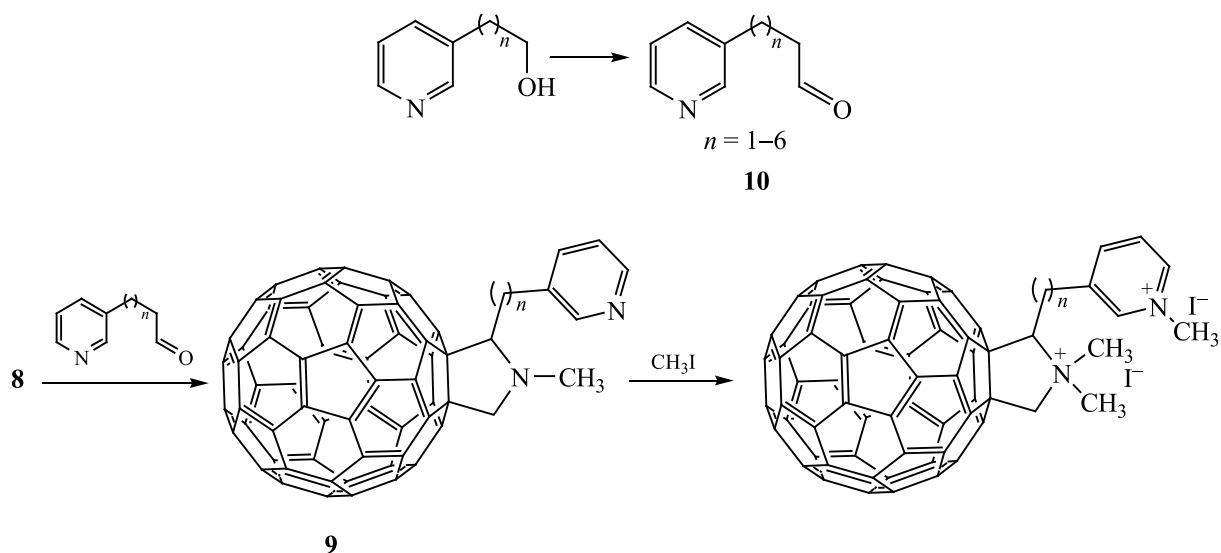
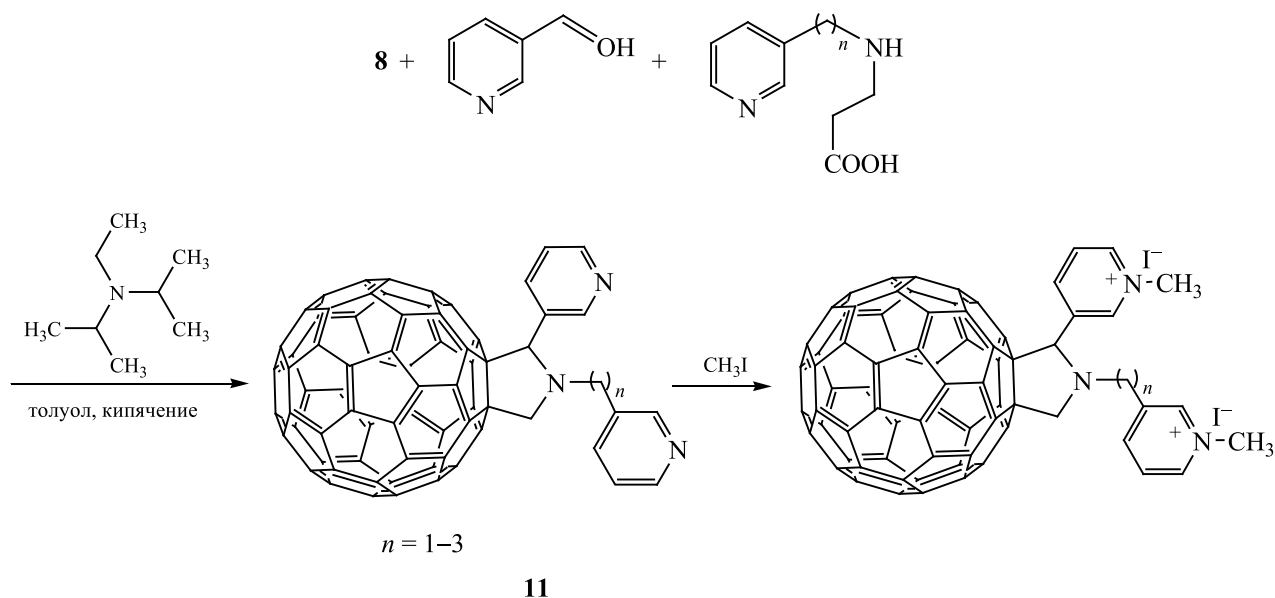


Схема 9.



ствии саркозина в толуоле при кипячении с последующим метилированием иодметаном (схема 8).

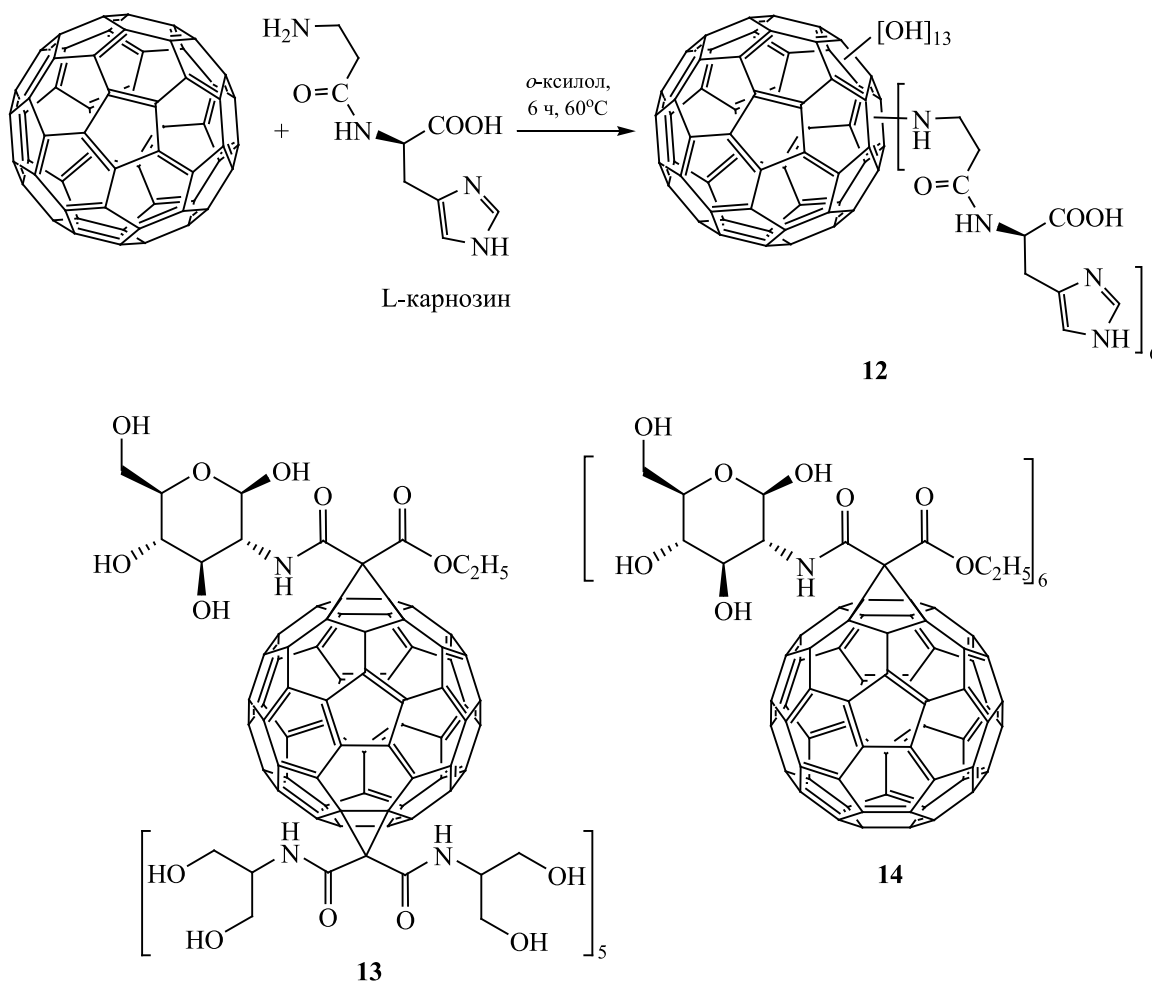
Другие дипиридин-3-илпроизводные фуллерена **11** получены по аналогичному механизму при кипячении в толуоле с последующим метилированием (схема 9). Кроме того, по такой же схеме был синтезирован аддукт *N*-метилпиперидин-4-она [25].

Впервые синтезированные пиридин-3-илпроизводные **11** фуллерена C_{60} показали противоопухолевую активность как *in vivo* (на мышях), так и *in vitro*, вызывая апоптоз клеток в этапах каспазно-

го каскада [28]; *цис*-аддукт пиридин-3-карбальдегида также вызывает образование активных форм кислорода, способных к флуоресценции и инициирующих апоптоз пораженной опухолью клетки [29, 30]. Все полученные соединения [25] обладают наряду с антиканцерогенным эффектом также антипролиферативным и антибактериальным действием.

В работе [31] изучено строение соединений эндодральных металлофуллеренов $C_{72}@Sc_2C_2$, $C_{76}@Sc_2$ и $C_{80}@Sc_2$ с целью прекращения инициирования рака молочной железы эпоксидом

Схема 10.



эстрадиола [32, 33]. В результате математических расчетов предполагается эндодральное расположение скандия и [2+2]-циклоприсоединение эпоксида эстрадиола к фуллерену [31]. Таким образом, вновь синтезированные соединения, предположительно, могут оказаться перспективными синтонами при получении лекарственных веществ для лечения опухоли именно молочной железы.

Гидроксилированный аддукт **12** L-карнозина с C_{60} -фуллереном обладает хорошими цитопротекторными свойствами и осуществляет защиту клетки от окислительного стресса [34] (схема 10). Опухоль поджелудочной железы – быстро прогрессирующий и возрастающий в количественном отношении вид онкологических заболеваний [35]. Полученные гликоаминофуллерены **13**, **14** были протестированы *in vitro* и *in vivo*.

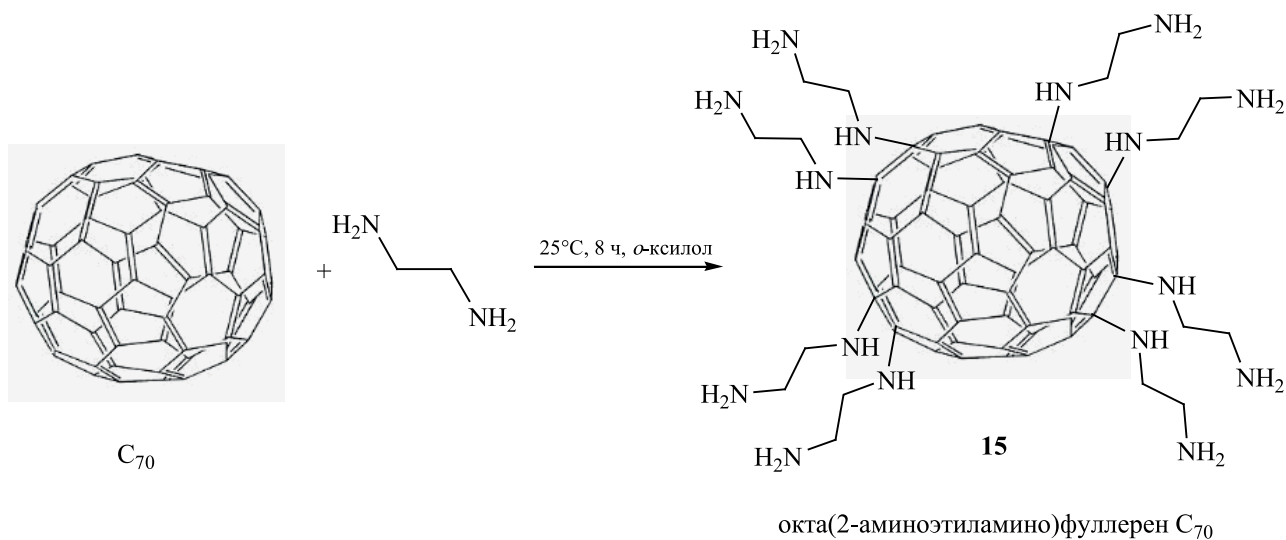
Проведенные эксперименты показали высокое селективное ингибирующее действие на тирозин-

киназу (фермент, способствующий разрастанию опухоли), точнее, наблюдалось снижение экспрессии фермента, что свидетельствовало о деградации белка [37–40]. Гликофуллерены исследованы на предмет способности инициирования аутофагии в результате вызванного киназами образования высокого уровня внутриклеточной активной формы кислорода [41].

В 2015 г. вирус Зика широко и быстро затронул жителей Африки, Южной (в основном в Бразилии) и Северной Америки [42, 43]. Функционализацией фуллерена C_{60} 360 (максимальное значение) дисахаридными остатками (в частности, маннозы) получены соединения, проявляющие антивирусную (против вируса Зика и Денге) активность.

Поиск вакцины и лекарственных препаратов против вируса Эбола, вызывающего геморрагическую лихорадку [45], распространенного на Африканском материке и приводящего к 42%-ному

Схема 11.



летальному исходу в расчете на общее число заболевших, актуален по сегодняшний день. Согласно литературным данным [46], азидопроизводные гликофуллерены использовались для синтеза так называемых супершариков, образованных 13-ю фуллереновыми фрагментами. Новые гликодендрофуллерены проявляли активность по отношению к псевдотипичной инфекции Эбола.

В борьбе против разного рода бактериологических поражений перспективно соединение $C_{70}(EDA)_8$ **15**, где EDA – этилендиамин [47] (схема 11), который эффективно уничтожает, борется с супербактериями и дает положительные результаты при клиническом лечении инфекционных ран.

Нейродегенеративная болезнь Альцгеймера, связанная с накоплением бета-амилоидов в головном мозге [48], прогрессирует во всем мире, по прогнозам, к 2050 г. число заболевших достигнет 108 млн [49]. На основе фуллеренов синтезированы антиамилоидные средства – водорастворимые производные фуллерена C_{60} с фрагментами фенилбутирата калия, аминокaproновой кислоты, каптоприлом, которые проявляют низкую цитотоксичность, эффективно подавляют образование зрелых амилоидных фибрилл и уничтожают эти фибриллы [50].

Из рассмотренной информации следует, что необходимо продолжать синтез водорастворимых производных фуллерена для расширения круга соединений, эффективных в лечении широкого спектра заболеваний человека.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трошин П.А., Любовская Р.Н. // Усп. хим. 2008. Т. 77. № 4. С. 323; Troshin P.A., Lyubovskaya R.N. // Russ. Chem. Rev. 2008. Vol. 77. N 4. P. 323. doi 10.1070/RC2008v077n04ABE
2. Illescas B. M., Rojo J., Delgado R., Martín N. // J. Am. Chem. Soc. 2017. Vol. 139. P. 6018. doi 10.1021/jacs.7b01683
3. Yang H., Nkeze J., Zhao R.Y. // Cell Biosci. 2012. Vol. 2. N 1. P. 32. doi 10.1186/2045-3701-2-32
4. Castro E., Martinez Z.S., Seong Ch.S., Cabrera-Espinoza A., Ruiz M., Hernandez A., Valdez F., Liano L., Echegoyen L.A. // J. Med. Chem. 2016. Vol. 59. N 24. P. 10963. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b00994
5. Marchesan S., Da Ros T., Spalluto G., Balzarini J., Prato M. // Bioorganic & Medicinal Chem. Lett. 2005. Vol. 15. N 15. P. 3615. doi 10.1016/j.bmcl.2005.05.069
6. Castro E., Ceron M.R., Garcia A.H., Kim Q., Etcheverry-Berrios A., Morrel M. J., Echegoyen L. // RSC Adv. 2018. Vol. 8. N 73. P. 41692. doi 10.1039/c8ra08334g
7. Kornev A.B., Peregudov A.S., Martynenko V.M., Balzarini J., Hoorelbeke B., Troshin P.A. // Chem. Commun. 2011. N 47. P. 8298. doi 10.1039/c1cc12209f
8. Voronov I.I., Martynenko V.M., Chernyak A.V., Balzarini J., Schols D., Troshin P.A. // Chem. Biodivers. 2018. doi 10.1002/cbdv.201800293
9. Kornev A.B., Khakina E.A., Troyanov S.I., Kushch A.A., Peregudov A., Vasilchenko A., Deryabin D.G.,

- Martynenko V.M., Troshin P.A.* // Chem. Commun. 2012. N 44. P. 5461. doi 10.1039/c2cc00071g
10. *Kraevaya O.A., Peregodov A.S., Godovikov I.A., Shchurik E.V., Martynenko V.M., Shestakov A.F., Balzarini J., Schols D., Troshin P.A.* // Chem. Commun. 2020. Vol. 56. N 8. P. 1179. doi 10.1039/c9cc08400b
 11. *Schinazi R.F., Sijbesma R., Srdanov G., Hill C.L., Wudl F.* // Antimicrob. Agents Chemother. 1993. Vol. 37. N 8. P. 1707. doi 10.1128/aac.37.8.1707
 12. *Ji H., Yang Z., Jiang W., Geng C., Gong M., Xiao H., Wang Zh., Cheng L.* // J. Huazhong Univ. Sci. Technol. 2008. Vol. 28. N 3. P. 243. doi 10.1007/s11596-008-0303-6
 13. *Asada R., Liao F., Saitoh Y., Miwa N.* // Mol. Cell. Biochem. 2014. Vol. 390. N 1–2. P. 175. doi 10.1007/s11010-014-1968-8
 14. *Fiorito S., Serafino A., Andreola F., Togna A., Togna G.* // J. Nanosci. Nanotechnol. 2006. Vol. 6. N 3. P. 591. doi 10.1166/jnn.2006.125
 15. *Franskevych D., Palyvoda K., Petukhov D., Prylutska S., Grynyuk I., Schuetze C., Drobot L., Matyshevskaya O., Ritter U.* // Nanoscale Res. Lett. 2007. Vol. 12. P. 1. doi 10.1186/s11671-016-1819-5
 16. *Maggini M., Scorrano G., Prato M.* // J. Am. Chem. Soc. 1993. Vol. 115. N 21. P. 9798. doi 10.1021/ja00074a056
 17. *Schuetze C., Ritter U., Scharff P., Fernekorn U., Prylutska S., Bychko A., Ribalchenko V., Prylutsky Y.* // Mater. Sci. Eng. (C). 2011. Vol. 31. N 5. P. 1148. doi 10.1016/j.msec.2011.02.026
 18. *Jangamreddy J. R., Los, M. J.* // Hepatitis Monthly. 2012. Vol. 12. P. 8. doi 10.5812/hepatmon.6159.
 19. *Naz S., Shamoon M., Wang R., Zhang L., Zhou J., Chen J.* // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20. N 4. P. 965. doi 10.3390/ijms20040965
 20. *Ren F., Shen J., Shi, H., Hornicek F. J., Kan Q., Duan Z.* // Biochim. Biophys. Acta. Rev. Cancer. 2016. Vol. 1866. N 2. P. 266. doi 10.1016/j.bbcan.2016.10.001
 21. *Winer A., Adams S., Mignatti P.* // Mol. Cancer Ther. 2018. Vol. 7. N 6. P. 1147. doi 10.1158/1535-7163.mct-17-0646
 22. *Bray F., Jemal A., Grey N., Ferlay J., Forman D.* // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. N 8. P. 790. doi 10.1016/s1470-2045(12)70211-5
 23. *Moreira, A. F., Dias, D. R., Correia, I. J.* // Micropor. Mesopor. Mater. 2016. Vol. 236. P. 141. doi 10.1016/j.micromeso.2016.08.038
 24. *Li J., Chen L., Yan, L., Gu Z., Chen Z., Zhang A., Zhao F.* // Molecules. 2019. Vol. 24. N 13. P. 2387. doi 10.3390/molecules24132387
 25. *Yasuno T., Ohe T., Ikeda H., Takahashi K., Nakamura Sh., Mashino T.* // Int J. Nanomedicine. 2019. Vol. 14. P. 6325. doi 10.2147/IJN.S212045
 26. *Dess D.B., Martin J.C.* // J. Org. Chem. 1983. Vol. 48. N 22. P. 4155. doi 10.1021/jo00170a070
 27. *Barrett A.G.M., Hamprecht D., Ohkubo M.* // J. Org. Chem. 1997. Vol. 62. N 26. P. 9376. doi 10.1021/jo971569u
 28. *Shalini S., Dorstyn L., Dawar S., Kumar S.* // Cell Death & Differentiation. 2014. Vol. 22. N 4. P. 526. doi 10.1038/cdd.2014.216
 29. *Liu Q., Guan M., Xu L., Shu C., Jin C., Zheng J., Fang X., Yang Y., Wang C.* // Cancer Cells. Small. 2012. Vol. 8. N 13. P. 2070. doi 10.1002/sml.201200158
 30. *Liu Q., Zhang X., Zhang X., Zhang G., Zheng J., Guan M., Fang X., Wang C., Shu C.* // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2013. Vol. 5. N 21. P. 11101. doi 10.1021/am4033372
 31. *Gutiérrez-Flores J., Moreno A., Vázquez F. J., Rios C., Minutti B., Morales G., Suarez A., Ramos E., Salcedo R.* // J. Mol. Model. 2018. Vol. 24. N 9. doi 10.1007/s00894-018-3778-5
 32. *Pérez-Manríquez L., Ramos E., Rangel E., Salcedo R.* // Mol. Simulation. 2013. Vol. 39. N 8. P. 612. doi 10.1080/08927022.2012.758845
 33. *Rios C., Ramos E., Pérez-Manríquez L., Salcedo R.* // Mol. Simulation. 2014. Vol. 41. N 15. P. 1292. doi 10.1080/08927022.2014.983100
 34. *Ma H., Zhao J., Meng H., Hu D., Zhou Y., Zhang X., Yuan J., Wei Y.* // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2020. doi 10.1021/acami.0c01669
 35. *Kamisawa T., Wood L. D., Itoi T., Takaori K.* // Lancet. 2016. Vol. 388. N 10039. P. 73. doi 10.1016/s0140-6736(16)00141-0
 36. *Serda M., Malarz K., Mrozek-Wilczkiewicz A., Wojtyniak M., Musioł R., Curley S.A.* // Sci. Rep. 2020. Vol. 10. N 1. doi 10.1038/s41598-019-57155-7
 37. *Parsons S.J., Parsons J.T.* // Oncogene. 2004. Vol. 23. N 48. P. 7906. doi 10.1038/sj.onc.1208160
 38. *Chen Z.-Y., Cai L., Bie P., Wang S.-G., Jiang Y., Dong J.-H., Li X.-W.* // J. Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 25. N 2. P. 293. doi 10.1111/j.1440-1746.2009.06021.x
 39. *Yadav V., Denning M.F.* // Mol. Carcinogenesis. 2010. Vol. 50. N 5. P. 346. doi 10.1002/mc.20716
 40. *Je D. W., O Y. M., Ji Y. G., Cho Y., Lee D. H.* // Cell Proliferation, Migration, Invasion. Pancreas. 2014. Vol. 43. N 5. P. 768. doi 10.1097/mpa.0000000000000103
 41. *Luo Y., Zou P., Zou J., Wang J., Zhou D., Liu L.* // Exp. Gerontol. 2011. Vol. 46. N 11. P. 860. doi 10.1016/j.exger.2011.07.005
 42. *Enserink M.* // Science. 2015. Vol. 350. N 6264. P. 1012. doi 10.1126/science.350.6264.1012
 43. *Vogel G.* // Science. 2016. Vol. 351. N 6269. P. 110. doi 10.1126/science.351.6269.110
 44. *Ramos-Soriano J., Reina J.J., Illescas B.M., Cruz N., Rodríguez-Perez N., Lasala F., Rojo J., Delgado R.,*

- Martin N.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2019. Vol. 141. P. 15403. doi 10.1021/jacs.9b08003
45. *Goldstein T., Anthony S.J., Gbakima A., Bird B.H., Bangura J.* // *Nature Microbiology.* 2018. Vol. 3. P. 1084. doi 10.1038/s41564-018-0227-2
46. *Illescas B. M., Rojo J., Delgado R., Martin, N.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2017. Vol. 139. N 17. P. 6018. doi 10.1021/jacs.7b01683
47. *Zhang J., Xu J., Ma H., Bai H., Liu L., Shu C., Li H., Wang C.* // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2019. Vol. 11. P. 14597. doi 10.1021/acsmi.9b01483
48. *Ballard C., Gauthier S., Corbett A., Brayne C., Aarsland D., Jones E.* // *Lancet.* 2011. Vol. 377. N 9770. P. 1019. doi 10.1016/s0140-6736(10)61349-9
49. *Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arighi H.M.* // *Alzheimer's Dementia.* 2007. Vol. 3. N 3. P. 186. doi 10.1016/j.jalz.2007.04.381
50. *Bobylev A.G., Kraevaya O.A., Bobyleva L.G., Khakina E.A., Fadeev R.S., Zhilenkov A.V., Mishchenko D.V., Penkov N.V., Teplov I.Y., Yakupova E.I., Vikhlyantsev I.M., Troshin P. A.* // *Colloids and Surfaces (B).* 2019. P. 110426. doi 10.1016/j.colsurfb.2019.11042

Biologically Active Fullerene Derivatives

Z. M. Sarkisyan*

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, 194100 Russia

**e-mail: zara-sark@inbox.ru*

Received May 6, 2020; revised May 14, 2020; accepted May 18, 2020

The review summarizes the data on the synthesis of fullerene C₆₀ and C₇₀ derivatives with various biological activity.

Keywords: fullerene, fullerene derivatives, anti-HIV activity, antiviral activity, antiamyloid properties