

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ФУЛЛЕРЕНОВЫХ НАНОЧАСТИЦ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Меркулов В.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: C₆₀ фуллерен, состоящий из 60 атомов углерода, представляет собой замкнутую структуру, включающую 12 пентагональных и 20 гексагональных граней. Диаметр молекулы составляет 0,71 нм. Фуллерены являются третьим, после графита и алмаза, состоянием углерода. Фуллереновые наночастицы плохо всасываются из ЖКТ, и это затрудняет исследование закономерностей их распределения в организме. Однако, при системном введении анализ распределения фуллеренов указывает на типичное для наночастиц с немодифицированной поверхностью распределение по органам: накопление в органах, содержащих клетки ретикуло-эндотелиальной системы: печени, селезенке и легких. Специфической особенностью фуллеренов является их медленное выведение из организма, что в первую очередь обусловлено практически отсутствием метаболизма этих структур в организме.

Ключевые слова: нанотехнологии, фуллерены, РЭС, печень, токсичность

Библиографическое описание: Аляутдин РН, Романов БК, Меркулов ВА. Особенности распределения фуллереновых наночастиц в организме при проведении доклинических исследований. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; (3): 22-29.

THE DISTRIBUTION OF FULLERENE NANOPARTICLES IN THE BODY IN PRECLINICAL STUDIES

Alyautdin R.N., Romanov B.K., Merculov V.A.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»,
Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

Abstract. C₆₀ fullerene consisting of 60 carbon atoms is a closed structure comprising 12 hexagonal and 20 pentagonal faces. The diameter of the molecule is 0.71 nm. Fullerenes are the third, after graphite and diamond carbon state. Fullerene nanoparticles are poorly absorbed from the gastrointestinal tract, therefore it is difficult to study the pattern of their distribution in the body. However, when fullerenes are administered systemically their distribution is typical for distribution of nanoparticles with the non-modified surface - the accumulation in organs containing cells of the reticuloendothelial system: the liver, spleen and lungs. A specific feature of fullerenes is their slow elimination from the body, which is primarily due to very slow metabolism of these structures.

Key words: nanotechnology, fullerene, RES, liver, toxicity

Bibliographic description: Alyautdin RN, Romanov BK, Merculov VA. The distribution of fullerene nanoparticles in the body in preclinical studies. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2015;(3): 22-29.

C₆₀ фуллерен (C₆₀), состоящий из 60 атомов углерода, представляет собой замкнутую структуру, состоящую из 12 пентагональных и 20 гексагональных граней и по внешнему виду напоминает футбольный мяч (рис. 1).

Диаметр молекулы составляет 0,71 нм. Фуллерены являются третьим, после графита и алмаза, состоянием углерода.

Впервые фуллерен C₆₀ был получен R.F. Curl, R.E. Smalley и H.W. Kroto в

1985 г. при лазерной спектроскопии углерода [1].

В 1996 г. эта группа исследователей получила Нобелевскую премию за открытие нового класса соединений.

Позже были получены фуллерены с большим числом атомов, например фуллерены C_{70} эллипсоидной формы, нанотрубки, фуллерены с меньшим числом атомов углерода, C_{28} и C_{36} [2].

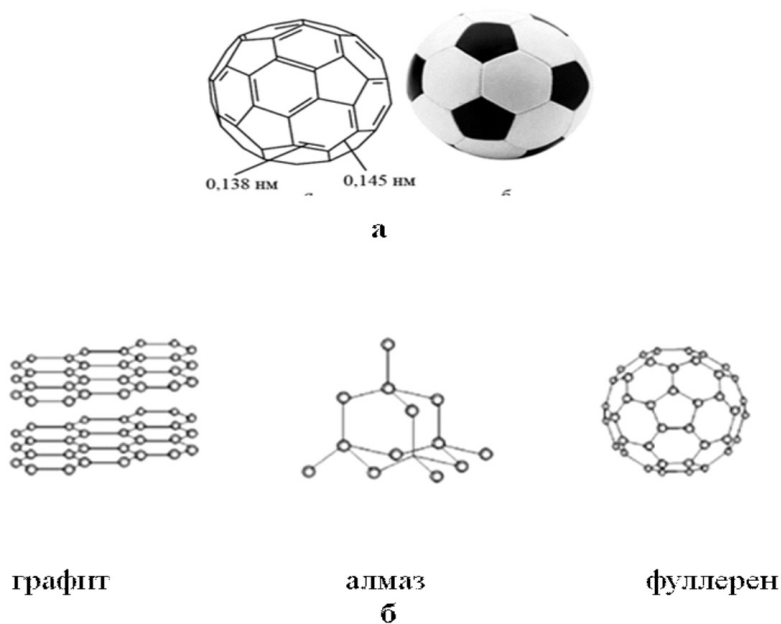


Рис.1. Структура фуллереновой наночастицы
а – молекула фуллерена; б – три состояния углерода

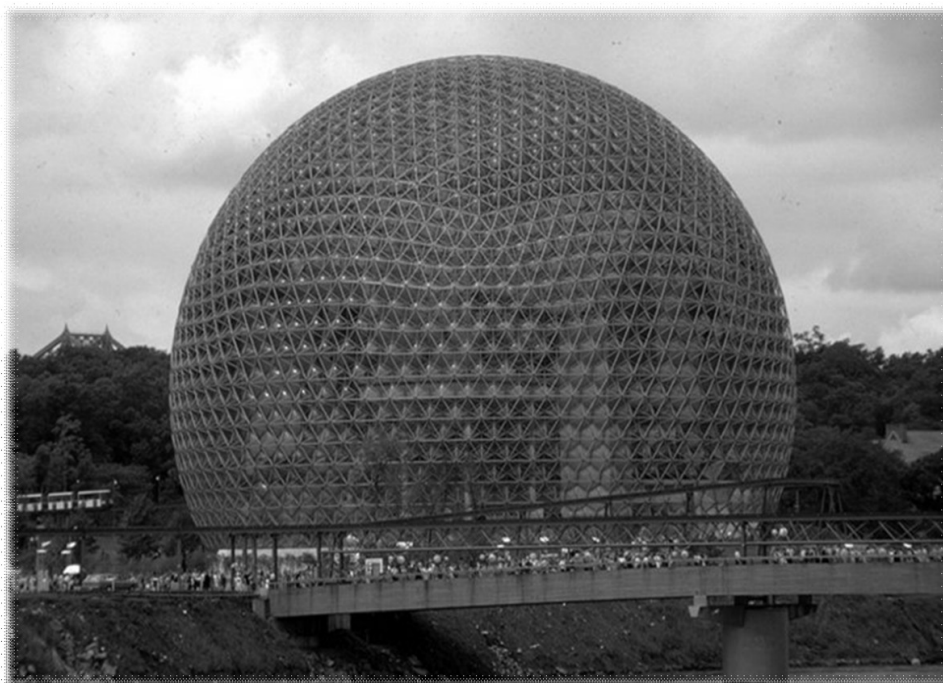


Рис.2. Спроектированное Р. Фуллером здание «Биосфера» в Монреале, 1967 год.

Эта группа соединений получила свое название по имени архитектора R.V. Fuller, так как спроектированные им здания по конструкции и форме предвосхитили фуллерены (рис. 2).

Будучи пионерским в ряду фуллеренов, соединение C_{60} исследовано наиболее подробно. Фуллерен C_{60} представляет собой темно-коричневый порошок, нерастворимый в воде и полярных раствори-

телях, но растворимый в толуоле, дихлорбензоле и других органических растворителях, что существенно затрудняет исследование биологических свойств C_{60} [3].

Немодифицированный C_{60} может быть помещен в водный раствор путем выпаривания органического растворителя или при очень длительном перемешивании в гидрофильной среде.

С целью повышения растворимости в воде были использованы некоторые нанотехнологические методы, такие как добавление сурфактантов [4] и включение в водорастворимые супрамолекулярные структуры, такие как γ -циклодекстрин [5].

Кроме того, для улучшения растворимости использовались липосомы [6].

Вместе с тем, установлено, что модификация структуры фуллеренов за счет гидроксирования молекулы ($C_{60}(OH)_n$), а также присоединения различных радикалов на поверхности сферы способно в значительной степени влиять на физико-химические свойства C_{60} , а также на его транспорт, распределение и метаболизм в организме.

Ковалентное включение радикалов ($-OH$, NH_2 , $-COOH$) в фуллереновую структуру приводит к функционализации молекулы, что позволяет установить связи с молекулами воды за счет гидрофильных добавок [7].

Такие соединения проявляют большую гидрофильность, чем исходный C_{60} , что делает их более привлекательными кандидатами для применения в биологии и медицине.

Более того, функционализация фуллеренового ядра снижает способность к образованию синглетного кислорода и увеличивает способность поглощения реактивных соединений кислорода, что позволяет сделать вывод о меньшей токсичности функционализированных фуллеренов по сравнению с исходным соединением [8, 9].

Для оценки всасывания, распределения и выведения фуллеренов наиболее целесообразно использовать радиоактивные молекулы исследуемых веществ [10].

В случае с фуллереном C_{60} включение радиоактивной метки ^{14}C в ядро возможно теоретически, однако, может привести к радиоактивной контаминации в процес-

се синтеза и требует значительного количества радиоактивного материала.

В связи с этим при исследовании функционализированных производных фуллерена наиболее рациональным путем является включение радиоактивной метки в радикал, который затем включается в фуллерен.

Всасывание и распределение фуллеренов при введении внутрь. Фуллерены при введении внутрь, независимо от их структуры, плохо всасываются из ЖКТ. При использовании меченых по ^{14}C производных было показано, что препарат во внутренних органах обнаруживался в виде следов и в основном выводился с фекалиями.

Так, **Yamago S. и соавт. (1995)** было показано, что гидрофильное триметиленметановое производное фуллерена практически не всасывалось из ЖКТ, а в крови и печени животных были обнаружены лишь его следы. Через 1 час следы радиоактивности были отмечены в моче. В основном фуллерен выводился с калом, в период 30-36 часов этим путем было выведено 96% полученной внутрь радиоактивной метки, а в течение 48 ч введенный меченый по ^{14}C фуллерен был выведен полностью [11].

Не исключено, что именно низкая всасываемость является причиной невысокой токсичности фуллеренов при введении внутрь.

При однократном введении внутрь в высокой дозе 2000 мг/кг C_{60} , растворенного в сурфактанте (полисорбат 80), не было отмечено признаков токсического действия данного соединения, а при аутопсии не обнаружено изменений внутренних органов [12].

Однократное введение полиалкилсульфонируемого C_{60} в дозе 2500 мг/кг не вызывало гибель подопытных животных [13].

Гистологические исследования показали, что фуллерены не оказывают влияния на слизистую кишечника [14].

Наряду с этим, по данным **Chen H. и соавт. (1998)** чистый C_{60} в значительно более низкой дозе (0,64 мг/кг) при введении внутрь в физиологическом растворе или в кукурузном масле значительно усиливал оксидативное повреждение ДНК в печени и легких [15].

Использование парентеральных способов введения позволило установить основные закономерности распределения фуллеренов в организме, а также особенностей выведения этих соединений.

Внутрибрюшинное введение. В опытах на мышах при оценке острой токсичности водорастворимый фуллерен с триметилметановым радикалом однократно вводили в дозе 200-500 мг/кг в 0,2% растворе полисорбата 80 в физиологическом растворе, содержащем диметилсульфоксид.

У мышей, согласно терминологии авторов, развивались признаки дискомфорта, проявлявшиеся в потягивании и изгибах туловища [11], что следует расценить как корчи, признак раздражения брюшины.

Однако, сложный состав использованной наносuspension не позволяет однозначно указать на раздражающее действие фуллеренов.

Наряду с этим введение максимальной дозы 500 мг/кг препарата вызывало у животных снижение веса на 5-10%.

Тем не менее, интегрируя полученные результаты, авторы делают вывод о низкой токсичности функционализированных фуллеренов [11].

В экспериментах Gharbi N. И соавт. (2005) было показано, что при внутрибрюшинном введении в дозе 500 мг/кг растворенный в полисорбате 60 фуллерен C_{60} накапливался преимущественно в печени.

При микроскопическом исследовании оказалось, что накопление происходит в основном в купферовских клетках, реже в гепатоцитах или звездчатых клетках печени.

Структура паренхимы была нормальной без признаков воспаления или фиброза, при этом уровень аланин аминотрансферазы в плазме крови оставался без изменений.

Водная суспензия C_{60} повышала устойчивость печени к действию четыреххлористого углерода [16,17]. При введении меченого по ^{125}I фуллерена в дозе 0,25 мг/кг в день Zogovic и соавт. (2009) отметили при внутрибрюшинном введении максимальное накопление наночастиц в печени. В меньшей степени фуллерен накапливался в селезенке, легких, сердце и почках [18]. При этом животные нормально

набирали вес и в течение 2 недель у них отсутствовали симптомы интоксикации.

В опытах *in vitro* авторы статьи обнаружили цитотоксическое действие фуллерена на клетки меланомы. Однако, при системном (внутрибрюшинном) введении фуллерен ускорял рост перевиваемой меланомы.

Авторы пришли к заключению, что фуллерен C_{60} снижает противоопухолевую иммунную защиту.

Сведения о распределении и накоплении фуллеренов при внутрибрюшинном введении неоднозначны.

Так, в исследовании Chien C.T. и соавт. (2001) микроскопическое исследование почек выявило диффузный некроз канальцевого эпителия коры, в основном за счет перегрузки клеток фаголизосомами.

Загруженные фуллеренами макрофаги отмечены также в печени, тимусе и селезенке.

При однократном внутрибрюшинном введении LD_{50} водорастворимого полиалкилсульфонированного C_{60} составила 600 мг/кг. [18].

Однако, в другом исследовании, проведенном позже, авторы показали протективное действие фуллерена на клетки эпителия почечных канальцев от оксидативного стресса [18].

В опытах на мышах LD_{50} полигидроксисилированного C_{60} , однократно введенного внутрибрюшинно, составила 1200 мг/кг [19].

В дозе 100 мг/кг гидроксисилированный C_{60} фуллерен не оказывал влияния на параметры картины периферической крови, но снижал антиоксидативную устойчивость эритроцитов к соответствующему стрессу, вызванному доксорубицином [20].

Снижение дозы фуллерола до 50 мг/кг приводило к полной потере любой токсичности и способствовало защите от оксидативного стресса в сердце, печени и почках при введении доксорубицина [21].

Внутривенное введение. Этот путь введения позволяет с большей точностью оценить распределение фуллереновых наночастиц в организме.

В экспериментах Chen H. И соавт. (1998) при этом пути введения меченого по ^{14}C фуллерена в первую очередь обращает на себя внимание медленное выведение наночастиц из организма.

Через 160 ч только 5,4% общей дозы было выведено с калом, остальная часть оставалась в теле животных. Выведение с мочой было незначительным. Задержка фуллерена в организме объясняется авторами его высокой липофильностью.

Коэффициент распределения октанол/вода составляет 4,5 и эквивалентен производным фенантрена и 1,2-дифенилэтана. Через 1 час после в/в введения в крови содержалось лишь 1,5% от введенной дозы препарата, а через 6 ч – 0,5%. В печени через 1 ч после введения накопилось 73% фуллерена, максимального значения этот параметр достиг через 6-16 ч и составил 91%. Через 30 ч в печени сохранилось около 80% радиоактивной метки, но через 160 ч осталось лишь 1,6%. Через 30 ч наивысшая концентрация радиоактивной метки (2-3%) установлена в селезенке и почках.

Авторы считают, что фуллерены в силу высокой липофильности проникают в мозг. Однако, уровень радиоактивности в тканях мозга не высок, возможно, что это радиоактивность наночастиц, находящихся в капиллярах головного мозга [21].

Сходные результаты были получены при внутривенном введении раствора ^{14}C меченного фуллерена C_{60} в поливинилпирролидоне (ПВП) самкам мышей и крыс.

Оказалось, что при этом пути введения наночастицы в основном накапливаются в печени, легких и селезенке.

Наблюдение в течение 30 дней показало, что фуллереновые наночастицы медленно выводятся из организма, не более 2% в сутки.

Радиоактивность в плазме крови регистрировалась на 30 сутки после введения [24].

После внутривенного введения ^{14}C фуллерена в растворе ПВП радиоактивность была отмечена в тканях плаценты, плода, в молоке крыс [25].

Неравномерное накопление в тканях организма внутривенно вводимых фуллеренов отмечено другими авторами.

Так, Nickolic и соавт. (2009) на быстрое распределение в организме меченого по ^{125}I фуллерена с преимущественным накоплением печени и селезенке [26].

Феномен накопления фуллеренов в печени позволил Li Z. и соавт исследовать эти наночастицы как потенциальное средство для лечения опухолей печени [25].

Заключение

На основании представленных данных можно сделать вывод, что фуллереновые наночастицы плохо всасываются из ЖКТ, и это затрудняет исследование закономерностей их распределения в организме.

Однако, при системном введении анализ распределения наночастиц указывает на типичное для наночастиц с немодифицированной поверхностью распределение по органам: накопление в органах, содержащих клетки ретикуло-эндотелиальной системы: печени, селезенке и легких [26, 27].

Специфической особенностью фуллеренов является их медленное выведение из организма, что в первую очередь обусловлено практически отсутствием метаболизма этих структур.

При доклинической оценке безопасности препаратов, содержащих фуллереновые наночастицы, необходимо принимать во внимание значительные изменения физико-химических свойств при функционализации молекул, что в конечном итоге приводит к изменению фармакокинетических параметров и невозможности экстраполяции результатов оценки безопасности одних фуллеренов на структурно различные аналоги.

Наконец, сравнение результатов экспериментов, полученных на различных видах грызунов, позволяет предположить значительные межвидовые различия в распределении и выведении фуллереновых наночастиц.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Kroto HW, Heath JR, O'Brien SC, Curl RF, Smalley RE. C60: buckminsterfullerene. Nature 1985; 318:162-3
2. Piskoti C, Yarger J, Zettl A (1998) C36, a new carbon solid. Nature 1998; 393:771-4.
3. Torres VM, Posa M, Srdjenovic B, Simpl'cio AL. Solubilization of fullerene C60 in micellar solutions of different solubilizers. Colloids Surf B Biointerfaces 2011; 82:46-53.
4. Deguchi S, Alargova RG, Tsujii K. Stable dispersions of fullerenes, C-60 and C-70, in water. Preparation and characterization. Langmuir 2001; 17:6013-17.

5. Makha M, Purich A, Raston CL et al. Structural diversity of host-guest and intercalation complexes of fullerene C₆₀. *Eur J Inorg Chem* 2006; 37:507–15.
6. Husebo LO, Sitharaman B, Furukawa T et al. Fullerenols revisited as stable radical anions. *J Am Chem Soc*. 2004 126:12055–64.
7. Da Ros T, Prato M. Medicinal chemistry with fullerenes and fullerene derivatives. *Chem Comm* 1999; 8:663–9.
8. Bensasson RV, Berberan-Santos MN, Brettreich et al. Triplet state properties of malonic acid C₆₀ derivatives C₆₀[C(COOR)₂]_n; R = H, Et; n = 1–6. *Phys Chem Chem Phys* 2001; 3:4679–4683.
9. Markovic Z, Trajkovic V. Biomedical potential of the reactive oxygen species generation and quenching by fullerenes (C₆₀). *Biomaterials* 2008; 29:3561–73.
10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под редакцией А.Н. Миронова. М.: Грифи К. 2012.
11. Yamago S, Tokuyama H, Nakamura E, Kikuchi K et al. In vivo biological behavior of a water-miscible fullerene: ¹⁴C labeling, absorption, distribution, excretion and acute toxicity. *Chem Biol* 1995; 2:385–389.
12. Mori T, Takada H, Ito S, Matsubayashi K, Miwa N, Sawaguchi T. Preclinical studies on safety of fullerene upon acute oral administration and evaluation for no mutagenesis. *Toxicology* 2006; 225:48–54.
13. Chen HH, Yu C, Ueng TH, Chen S, Chen BJ. Acute and subacute toxicity study of water soluble polyalkylsulfonated C₆₀ in rats. *Toxicol Pathol* 1998; 26:143–151.
14. Yamashita K, Yoshioka Y, Pan H. Biochemical and hematologic effects of polyvinylpyrrolidone-wrapped fullerene C₆₀ after oral administration. *Pharmazie* 2013; 68(1):54–7.
15. Folkmann JK, Risom L, Jacobsen NR, Wallin H. Oxidatively damaged DNA in rats exposed by oral gavage to C₆₀ fullerenes and single-walled carbon nanotubes. *Environ Health Perspec* 2009; 117:703–708.
16. Gharbi N, Pressac M, Hadchouel M. (2005) [60] Fullerene is a powerful antioxidant in vivo with no acute or subacute toxicity. *Nano Lett* 2005; 5:2578–85.
17. Zogovic NS, Nikolic NS, Vranjes-Djuric SD et al. Opposite effects on nanocrystalline fullerene (C₆₀) on tumor cell growth in vitro and in vivo and a possible role of immunosuppression in the cancerpromoting activity of C₆₀. *Biomaterials* 2009; 30:6940–6946.
18. Chien CT, Lee PH, Chen CF, Ma MC. De novo demonstration and co-localization of free-radical production and apoptosis formation in rat kidney subjected to ischemia/reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:973–982
19. Ueng TH, Kang JJ, Wang HW. Suppression of microsomal cytochrome P450-dependent monooxygenases and mitochondrial oxidative phosphorylation by fullereneol, a polyhydroxylated fullerene C₆₀. *Toxicol Lett* 1997; 93:29–37
20. Milic VD, Stankov K, Injac R, Djordjevic A et al. Activity of antioxidative enzymes in erythrocytes after a single dose administration of doxorubicin in rats pretreated with fullereneol C₆₀(OH)₂₄. *Toxicol Mech Methods* 2009; 19:24–28.
21. Injac R, Perse M, Cerne M, Potocnik N et al. Protective effects of fullereneol C₆₀(OH)₂₄ against doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats with colorectal cancer. *Biomaterials* 2009; 30:1184–1196.
22. Sumner SC, Snyder RW, Wingard C. Distribution and biomarkers of carbon-14-labeled fullerene C₆₀ ([¹⁴C(U)]C₆₀) in female rats and mice for up to 30 days after intravenous exposure. *J Appl Toxicol* 2015. Doi: 10.1002/jat.3110.
23. Snyder RW, Fennell TR, Wingard CJ. Distribution and biomarker of carbon-14 labeled fullerene C₆₀ ([¹⁴C(U)]C₆₀) in pregnant and lactating rats and their offspring after maternal intravenous exposure. *J Appl Toxicol* 2015 doi: 10.1002/jat.3177.
24. Nikolier N, Vranjes-Ethurier S, Jankovic. Preparation and biodistribution of radiolabeled fullerene C₆₀ nanocrystals. *Nanotechnology* 2009; 20:385102.
25. Li Z, Pan LL, Zhang FL. Preparation and characterization of fullerene (C₆₀) amino acid nanoparticles for liver cancer cell treatment. *J Nanosci Nanotechnol* 2014 Jun;14(6):4513–8.
26. Shamenkov D.A., Petrov V.E., Alyautdin R.N. Effects of apolipoproteins on dalargin transport across the blood-brain barrier. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2006; 142: 703–706.
27. Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Лепяхин В.К. и соавт. Связанный с альбуминовыми наночастицами паклитаксел – первые шаги нанотехнологий в клиническую практику. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2014; 2: 10–17.

REFERENCES:

1. Kroto HW, Heath JR, O'Brien SC, Curl RF, Smalley RE. C₆₀: buckminsterfullerene. *Nature* 1985; 318:162–3
2. Piskoti C, Yarger J, Zettl A (1998) C₃₆, a new carbon solid. *Nature* 1998; 393:771–4.
3. Torres VM, Posa M, Srdjenovic B, Simplício AL. Solubilization of fullerene C₆₀ in micellar solutions of different solubilizers. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2011; 82:46–53.

4. Deguchi S, Alargova RG, Tsujii K . Stable dispersions of fullerenes, C-60 and C-70, in water. Preparation and characterization. *Langmuir* 2001; 17:6013–17.
5. Makha M, Purich A, Raston CL et al. Structural diversity of host-guest and intercalation complexes of fullerene C 60 . *Eur J Inorg Chem* 2006; 37:507–15.
6. Husebo LO, Sitharaman B, Furukawa T et al. Fullerenols revisited as stable radical anions. *J Am Chem Soc.* 2004 126:12055–64.
7. Da Ros T, Prato M. Medicinal chemistry with fullerenes and fullerene derivatives. *Chem Comm* 1999; 8:663–9.
8. Bensasson RV, Berberan-Santos MN, Brettreich et al. Triplet state properties of malonic acid C60 derivatives C60[C(COOR)2]n; R = H, Et; n = 1–6. *Phys Chem Chem Phys* 2001; 3:4679–4683.
9. Markovic Z, Trajkovic V. Biomedical potential of the reactive oxygen species generation and quenching by fullerenes (C60). *Biomaterials* 2008; 29:3561–73.
10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под редакцией А.Н. Миронова. М.: Гриф и К. 2012.
11. Yamago S, Tokuyama H, Nakamura E, Kikuchi K et al. In vivo biological behavior of a water-miscible fullerene: 14C labeling, absorption, distribution, excretion and acute toxicity. *Chem Biol* 1995; 2:385–389.
12. Mori T, Takada H, Ito S, Matsubayashi K, Miwa N, Sawaguchi T. Preclinical studies on safety of fullerene upon acute oral administration and evaluation for no mutagenesis. *Toxicology* 2006; 225:48–54.
13. Chen HH, Yu C, Ueng TH, Chen S, Chen BJ. Acute and subacute toxicity study of water soluble polyalkylsulfonated C60 in rats. *Toxicol Pathol* 1998; 26:143–151.
14. Yamashita K, Yoshioka Y, Pan H. Biochemical and hematologic effects of polyvinylpyrrolidone-wrapped fullerene C60 after oral administration. *Pharmazie* 2013; 68(1):54–7.
15. Folkmann JK, Risom L, Jacobsen NR, Wallin H. Oxidatively damaged DNA in rats exposed by oral gavage to C60 fullerenes and single-walled carbon nanotubes. *Environ Health Perspec* 2009; 117:703–708.
16. Gharbi N, Pressac M, Hadchouel M. (2005) [60] Fullerene is a powerful antioxidant in vivo with no acute or subacute toxicity. *Nano Lett* 2005; 5:2578–85.
17. Zogovic NS, Nikolic NS, Vranjes-Djuric SD et al. Opposite effects on nanocrystalline fullerene (C60) on tumor cell growth in vitro and in vivo and a possible role of immunosuppression in the cancerpromoting activity of C60. *Biomaterials* 2009; 30:6940–6946.
18. Chien CT, Lee PH, Chen CF, Ma MC. De novo demonstration and co-localization of free-radical production and apoptosis formation in rat kidney subjected to ischemia/reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:973–982
19. Ueng TH, Kang JJ, Wang HW. Suppression of microsomal cytochrome P450-dependent monooxygenases and mitochondrial oxidative phosphorylation by fullereneol, a polyhydroxylated fullerene C60. *Toxicol Lett* 1997; 93:29–37
20. Milic VD, Stankov K, Injac R, Djordjevic A et al. Activity of antioxidative enzymes in erythrocytes after a single dose administration of doxorubicin in rats pretreated with fullereneol C60(OH)24. *Toxicol Mech Methods* 2009;19:24–8.
21. Injac R, Perse M, Cerne M, Potocnik N et al. Protective effects of fullereneol C60(OH)24 against doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats with colorectal cancer. *Biomaterials* 2009; 30:1184–1196.
22. Sumner SC, Snyder RW, Wingard C. Distribution and biomarkers of carbon-14-labeled fullerene C60 ([14 C(U)]C60) in female rats and mice for up to 30 days after intravenous exposure. *J Appl Toxicol* 2015. Doi: 10.1002/jat.3110.
23. Snyder RW, Fennell TR, Wingard CJ. Distribution and biomarker of carbon-14 labeled fullerene C60 ([14 C(U)]C60) in pregnant and lactating rats and their offspring after maternal intravenous exposure. *J Appl Toxicol* 2015 doi: 10.1002/jat.3177.
24. Nikolier N, Vranjes-Ethuric S, Jankovic. Preparation and biodistribution of radiolabeled fullerene C60 nanocrystals. *Nanotechnology* 2009; 20:385102.
25. Li Z, Pan LL, Zhang FL. Preparation and characterization of fullerene (C60) amino acid nanoparticles for liver cancer cell treatment. *J Nanosci Nanotechnol* 2014 Jun;14(6):4513–8.
26. Shamenkov D.A., Petrov V.E., Alyautdin R.N. Effects of apolipoproteins on dalargin transport across the blood-brain barrier. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2006; 142: 703-706.
27. Alyautdin R, Romanov B., Lepakhin V. et al. Coupled to albumin paclitaxel – the first step of nanotechnologies into clinical practice. *Safety and risk of pharmacotherapy* 2014. 2. 10-17

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Аляутдин Ренад Николаевич. Заместитель директора Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

Романов Борис Константинович. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе, д-р мед. наук.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Alyautdin RN. Deputy director of Center of Expertise of Drug Safety. Doctor of Medical Sciences.

Romanov BK. Director of Center of Expertise of Drug Safety. Doctor of Medical Sciences..

Merculov VA. Deputy Director General for Expertise. Doctor of Medical Sciences.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Аляутдин Ренад Николаевич,
Alyautdin@expmed.ru

Статья поступила 29.06.2015 г.

Принята к печати 06.07.2015 г.