

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-204

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ C<sub>60</sub> И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВUSE OF C<sub>60</sub> AND ITS DERIVATIVES AS ANTIVIRAL AGENTS

Д. Р. Храпунова, Д. Г. Укубаева

*Оренбургский государственный медицинский университет*

D. R. Khrapunova, D. G. Ukubaeva

*Orenburg State Medical University*

✉ drsafariova@mail.ru

**Аннотация**

Фуллерен — новая форма углерода, нашедшая применение в разных областях промышленности. После создания многочисленных производных C<sub>60</sub> обнаружены новые возможности для использования его в вирусологии.

**Abstract**

Fullerene is a new form of carbon that has found applications in various industrial fields. After the creation of numerous C<sub>60</sub> derivatives new opportunities for its use in virology have been discovered.

Интересным вектором нашей научно-исследовательской деятельности является изучение влияния наноструктур на микроорганизмы. Следует отметить, что наша экспериментальная работа лежала в области бактериологии [1–3]. Однако не менее увлекательным оказалось провести небольшое познавательное исследование применительно к вирусологии.

Человечество на протяжении веков встречает вызовы со стороны царства *Virae*. Помимо разработки вакцин, сывороток, иммуноглобулинов, актуальной проблемой является создание новых противовирусных лекарств. Интересным в этом направлении представляется исследование бакиболов и их производных.

Структура изучаемой аллотропной формы углерода известна всем, кто видел когда-либо футбольный мяч. Это и есть композиция из 60 атомов бакибола, или фуллера, или фулболена, или соединения C<sub>60</sub>. Эти красивые симметричные молекулы размером почти один нанометр обладают уникальной способностью к образованию комплексов с другими молекулами и высокой реакционной способностью. Такие физико-химические свойства могут быть использованы для создания различных противовирусных агентов [4–7].

Целью нашей работы является исследование перспективы использования фуллера и его производных в качестве противовирусных средств.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- 1) провести анализ литературы по изучению влияния C<sub>60</sub> и его производных на структуру и функцию вирусных белков методами спектроскопии, рентгеноструктурного анализа, биохимическими методами;
- 2) оценить токсичность C<sub>60</sub> и его производных для клеток и вирусов;
- 3) разработать рекомендации по применению C<sub>60</sub> и его производных в вирусологии.

На основании анализа изученной литературы были получены следующие результаты.

Различные дериваты фуллера могут быть потенциальными противовирусными агентами благодаря способности нарушать структуру и функцию вирусных белков одновременно с хорошей доступностью для живой клетки [8].

Комплементарное взаимодействие фуллеренового кора с вирус-специфической протеазой вируса иммунодефицита человека способствовало созданию производных C<sub>60</sub> пиридиниевого, пиперидиниевого и пролинового типа в качестве ингибиторов не только протеазы, но и обратной транскриптазы [6, 9, 10, 12]. Производные пролинового типа также могут быть двойными ингибиторами протеазы и полимеразы вируса гепатита С [11, 12] (рис. 1).

Высоко гидратированные производные фуллера (полигидроксифуллерены) предположительно вступают во взаимодействие с РНК-полимеразой вируса гриппа [13] (рис. 2).

Карбоксильные производные C<sub>60</sub> ингибируют биологическую активность вируса простого герпеса и цитомегаловируса [14]. Фуллерен-производное малоновой кислоты показало подавляющее действие на протеазу штамма новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 [15] (рис. 3).

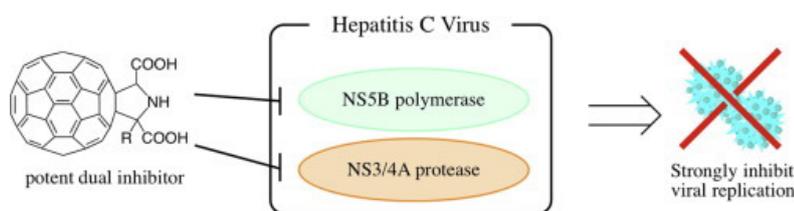


Рис. 1 [11]

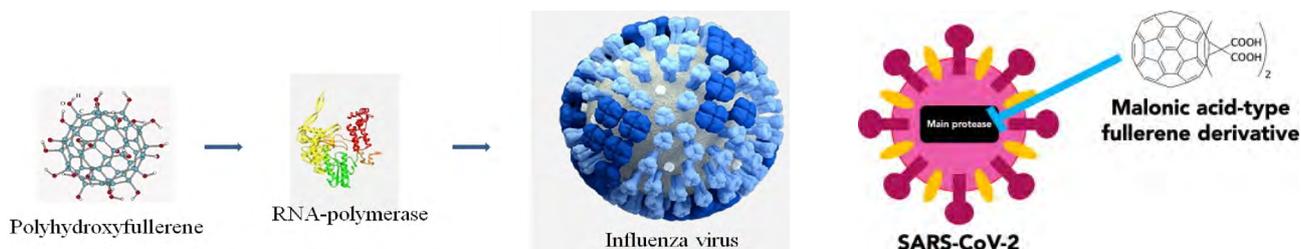


Рис. 2 [13]

Рис. 3 [15]

Глико- и аминные производные фуллерена также изучаются в качестве антимикробных агентов [16]. По мнению исследователей, гликофуллерены показывают значительную ингибирующую активность для вируса Эбола, предположительно, в результате взаимодействия с мембранным белком DS-SIGN [17] (рис. 4).

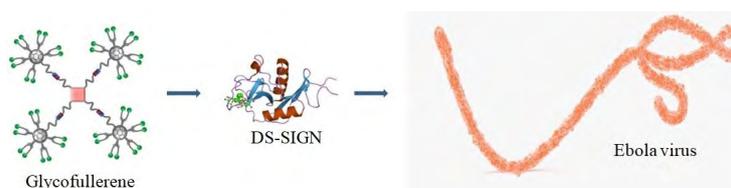


Рис. 4 [17]

В ходе работы были получены следующие выводы.

1. Фуллерен и его аддукты могут приводить к нарушению функционирования вирусных белков, оказывая стабилизирующее действие на их структуры что позволяет снизить инфекционность вирусов и замедлить их размножение.

2. Функциональная активность ферментов вирусов снижается под влиянием фуллерена и его производных.

3. C<sub>60</sub> обладает высокой токсичностью при некоторой инертности по отношению к биологическим клеткам с кумулятивным эффектом. Несмотря на это, ряд производных C<sub>60</sub> относительно низкотоксичны и обладают достаточной биосовместимостью.

Однако следует отметить, что подавляющее большинство разработок представлены исследованиями *in vitro* и *in silico* и ряд важных вопросов бионаномедицины остается открытым.

### Литература

1. Большакова О. И., Михайлова Е. М., Жеребятнева О. О. и др. Смогут ли наночастицы стать альтернативой антибиотикам // Рос. нанотехнологии. 2023. Т. 18 (2). С. 147–159.
2. Жеребятнева О. О., Азнабаева Л. М., Большакова О. И. и др. Оценка наночастиц как перспективных альтернативных антимикробных препаратов // Дезинфекционное дело. 2023. Т. 2 (124). С. 14–22.
3. Bolshakova O., Lebedev V., Mikhailova E. et al. Fullerenes on a Nanodiamond Platform Demonstrate Antibacterial Activity with Low Cytotoxicity // Pharmaceutics. 2023 Vol. 15 (7). P. 1984.
4. Эрлих Г. В. Золото, пуля, спасительный яд: 250 лет нанотехнологий // Galileo. М.: КоЛибри; Азбука-Аттикус, 2012.
5. Пиотровский Л. Б., Киселев О. И. Фуллерены в биологии: монография // Рос. акад. мед. наук, Сев.-Запад. отд.-ние. СПб.: Росток, 2006.
6. Пиотровский Л. Б. Фуллерены в дизайне лекарственных веществ // Рос. нанотехнологии. 2007. Т. 2 (7–8). С. 6–18.
7. Пиотровский Л. Б. Очерки о наномедицине: моногр. СПб.: Европ. дом, 2013.
8. Sharoyko V., Ageev S., Podolsky N. et al. Biologically active water-soluble fullerene adducts: Das Glasperlenspiel (by H. Hesse)? // J. Mol. Liquids. 2021. Vol. 323. P. 114990.

9. Yasuno T., Ohe T., Takahashi K. et al. The human immunodeficiency virus-reverse transcriptase inhibition activity of novel pyridine/pyridinium-type fullerene derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. Vol. 25 (16). P. 3226–3229.
10. Yasuno T., Ohe T., Kataoka H. et al. Fullerene derivatives as dual inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase and protease // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021. Vol. 21. P. 127675.
11. Kataoka H., Ohe T., Takahashi K. et al. Novel fullerene derivatives as dual inhibitors of Hepatitis C virus NS5B polymerase and NS3/4A protease // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016. Vol. 26 (19). P. 4565–4567.
12. Mashino T. Development of bioactive fullerene derivatives suitable for drug // *Yakugaku Zasshi.* 2022. Vol. 142 (2). P. 165–179.
13. Zaremba P., Zaremba A., Naumenko K. et al. *In vitro* and *in silico* studies of the antiviral activity of polyhydrated fullerenes against influenza A (H1N1) virus // *Sci. Rep.* 2023. Vol. 13 (1). P. 10879.
14. Федорова Н. Е., Климова Р. Р., Туленева Ю. А. и др. Производные карбоксильного фуллера  $C_{60}$ : Эффективные микробициды против вируса простого герпеса и цитомегаловирусной инфекции *in vitro* // *Менделеевские сообщения.* 2012. Т. 22 (5). С. 254–256.
15. Katagishi D., Yasuda D., Takahashi K. et al. Fullerene derivatives as inhibitors of the SARS-CoV-2 main protease // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2023. Vol. 80. P. 129121.
16. Tanzi L., Terreni M., Zhang Y. Synthesis and biological application of glyco- and peptide derivatives of fullerene  $C_{60}$  // *Eur. J. Med. Chem.* 2022. Vol. 230. P. 114104.
17. Ramos-Soriano J., Illescas B., Perez-Sanchez A. et al. Topological and Multivalent Effects in Glycofullerene Oligomers as Ebola Virus Inhibitors // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23 (9). P. 5083.