

При риске осложнений более целесообразна тактика внутривенного медленного введения гипотензивных средств с учетом вида осложнений. Такой способ позволяет контролировать эффект и регулировать скорость введения препаратов. При риске инсульта предпочтительны блокаторы медленных кальциевых каналов – нимодипин или дилтиазем. Наш опыт показал преимущества эбрантила перед прочими гипотензивными препаратами в нормализации мозгового кровообращения. Посредством блокады  $\alpha_1$ -адренорецепторов препарат тормозит вазоконстрикторный эффект катехоламинов и уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление. В результате центрального действия тормозится активность центров регуляции кровообращения, что также способствует снижению повышенного сосудистого тонуса и предотвращает рефлекторную симпатикотонию. В результате не возникает выраженной тахикардии в ответ на периферическую вазодилатацию.

Проведенное контролируемое исследование позволило уточнить способ применения дилзема-ретард. Антагонист кальциевых каналов дилзем (дилзем гидрохлорид производства фирмы "Godecke") применялся для купирования гипертонического криза в дозе 75 мг со скоростью 2,5 мг/мин. При этом уровень САД снижался в среднем на 28%, ДАД – на 24% от исходного уровня. Ни в одном случае не было избыточного снижения АД или картины коллапса. После купирования острых проявлений гипертонического криза дилзем-ретард назначался для стабилизации состояния в средней суточной дозе 180–360 мг.

При острой левожелудочковой сердечной недостаточности предпочтение отдается препаратам, снижаю-

щим давление в малом круге кровообращения при минимальном риске ишемии миокарда. Наиболее доступными при этом являются инфузии нитроглицерина, диуретики, дроперидол и ингибиторы АПФ для парентерального введения. Однако последние самостоятельно не купируют отек легких и используются в комплексном лечении.

После купирования осложненного гипертонического криза требуется подбор гипотензивных препаратов для закрепления полученных результатов лечения. В настоящее время для закрепления лечебного эффекта и профилактики кризов рекомендуем использовать отечественный антиоксидант – мексикор. Использование мексикора в стационаре путем внутримышечного введения 300 мг 3 раза в сутки с последующим приемом внутрь капсул по 0,1 г трижды в день в течение 40–50 дней улучшает метаболизм, в 2 раза удлиняет профилактику бескризового течения гипертонической болезни.

Такой метод лечения гипертонических кризов мы рекомендуем использовать сегодня. Предлагаемые контролируемые методы лечения и профилактики гипертонических кризов перечисленными гипотензивными препаратами с положительными результатами могут быть широко использованы в практике лечебных учреждений. В то же время мы не считаем эту сложную проблему решенной. С появлением новых гипотензивных препаратов и их клинической апробации следует внедрять их в практику для широкого использования не только в условиях стационаров, но и на догоспитальном этапе под контролем простых и широко доступных параметров, определяющих эффективность лечебных препаратов.

## Предпосылки к изучению сердечно-сосудистых эффектов производных фуллерена (литературный обзор)

А.В.Сыренский, М.М.Галагудза, Е.И.Егорова

СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова МЗ и СР РФ, Москва

### Антиоксидантные эффекты фуллеренов

Способность фуллеренов и их производных инактивировать свободные радикалы кислорода была описана в 1991 г., когда Krusic и соавт. в журнале "Science" характеризовали фуллерен  $C_{60}$  как "губку, впитывающую свободные радикалы" [1]. Действительно, одна молекула фуллерена  $C_{60}$  способна присоединять 34 метильных радикала. Антиоксидантная эффективность фуллеренов зависит от числа активных центров и расстояния между активными центрами и атомами-мишенями. Фуллерены способны эффективно захватывать и инактивировать как супероксиданион-радикал, так и гидроксильные радикалы *in vivo* и *in vitro*.

Фуллерен  $C_{60}$  хорошо растворяется в органических растворителях, но практически нерастворим в воде. Это свойство резко затрудняет изучение физиологических и фармакологических эффектов фуллеренов. В связи с этим в настоящее время синтезирован целый ряд производных фуллерена  $C_{60}$ , обладающих удовлетворительной растворимостью в полярных растворителях. В частности, одно из водорастворимых производных фуллерена  $C_{60}$ , гексасульфобутил[60]фуллерен (ГСБФ), состоит из 6 сульфобутильных группировок, ковалентно присоединенных к решетке  $C_{60}$ .

Предпринимались попытки исследовать антиоксидантную активность ГСБФ при добавлении последнего в перфузионный раствор для перфузии изолированного сердца крысы по Лангендорфу. Chueh и соавт. воспроизвели 15-минутную глобальную ишемию изолированного сердца и 30-минутную реперфузию [2]. Содержание свободных радикалов в оттекающем от сердца перфузате в период реперфузии оценивали с помощью электронно-парамагнитно-резонансной (ЭПР) спектроскопии. При добавлении в перфузат ГСБФ интенсив-

ность ЭПР-сигнала, коррелирующая с содержанием свободных радикалов, была значительно ниже, чем в отсутствие ГСБФ.

Фуллеренол-1 представляет собой одно из водорастворимых производных полигидроксильированного фуллерена  $C_{60}$  с простым химическим составом из 60 углеродных атомов и множества гидроксильных групп. Антиоксидантная активность фуллеренола-1 была продемонстрирована при трансплантации тонкой кишки в экспериментах на собаках [3]. Известно, что реперфузия ишемизированного трансплантата вызывает массивное образование свободных радикалов, играющих ключевую роль в повреждении трансплантата. Отражением этого факта является повышенное содержание конъюгированных диенов (КД) и малонового диальдегида (МДА) в ткани трансплантата после его реперфузии. Введение фуллеренола-1 приводило к снижению тканевого содержания КД и МДА, определенного через 30 и 60 мин после реперфузии. Кроме того, фуллеренол-1 предохранял трансплантат от вызванного ишемией реперфузией истощения тканевых запасов глутатиона.

### Фуллерены и ишемически-реперфузионное повреждение

#### Протективные эффекты фуллеренов при ишемии-реперфузии легкого

Ишемически-реперфузионное повреждение легких представляет собой сложный многокомпонентный патологический процесс, характеризующийся воспалением, отеком и сосудистой дисфункцией. Важную роль в патогенезе ишемически-реперфузионного повреждения легких играют свободные радикалы кислорода. Имеется три главных источника свободных радикалов:



1. В ходе реперфузии поступающий в ткани кислород инициирует процесс окисления ксантина и гипоксантина ксантиноксидазой, что приводит к образованию больших количеств супероксиданион-радикала и пероксида водорода. Пероксид водорода превращается в гидроксильные радикалы путем восстановления ионов металлов, например  $\text{Cu}^+$  и  $\text{Fe}^{2+}$ .

2. Поврежденные ишемией митохондрии могут продуцировать большее количество электронов за счет их "утечки" из электронно-транспортной цепи. Эти электроны участвуют в образовании супероксиданион-радикала.

3. Ткани, поврежденные ишемией, могут образовывать повышенные количества хемотактантов для нейтрофилов, среди которых особое значение придается лейкотриену  $\text{B}_4$  и тромбоцитактивирующему фактору. Кроме того, при постишемической реперфузии увеличивается экспрессия адгезивных молекул на эндотелии. Привлеченные в очаг повреждения активированные нейтрофилы высвобождают свободные радикалы. Последние провоцируют вазоконстрикцию, которая является характерным проявлением ишемически-реперфузионного повреждения легких.

Одним из механизмов, посредством которых свободные радикалы вызывают повреждение легких, является взаимодействие гидроксильного радикала с атомами водорода метильных групп полиненасыщенных жирных кислот. Этот процесс инициирует перекисное окисление мембранных липидов, которое в свою очередь приводит к повышению жидкостности и проницаемости клеточных мембран. Установлено, что различные типы антиоксидантов способны ослаблять ишемически-реперфузионное повреждение легких. В работе Lai и соавт. оценивали способность водорастворимого производного фуллерена  $\text{C}_{60} - \text{C}_{60}(\text{ONO}_2)_{7\pm 2}$  — снижать выраженность ишемически-реперфузионного повреждения изолированных легких крысы [4]. Показано, что  $\text{C}_{60}(\text{ONO}_2)_{7\pm 2}$  обладает антиоксидантными свойствами и способностью освобождать оксид азота, проявляя эффекты, подобные эффектам нитроглицерина. Экспериментальный протокол включал 10 мин стабилизации, 45 мин ишемии и 60 мин реперфузии. Легкие вентилировали газовой смесью, содержащей 95%  $\text{O}_2$  и 5%  $\text{CO}_2$ . До и после ишемии регистрировали давление в легочной артерии ( $\text{P}_{\text{ЛА}}$ ), давление в легочной вене ( $\text{P}_{\text{ЛВ}}$ ), массу легких ( $\text{W}$ ), легочное капиллярное давление и коэффициент фильтрации ( $\text{K}_{\text{Ф}}$ ). Ишемия вызывала повышение  $\text{P}_{\text{ЛА}}$ ,  $\text{W}$  и  $\text{K}_{\text{Ф}}$  в контроле, однако  $\text{C}_{60}(\text{ONO}_2)_{7\pm 2}$  ограничивал рост этих показателей, что рассматривали как ослабление ишемически-реперфузионного повреждения легких.

#### **Протективные эффекты фуллеренов при ишемии-реперфузии кишки**

В настоящее время имеется одно исследование, посвященное изучению эффектов фуллеренов на ишемически-реперфузионное повреждение кишки [5]. В острых экспериментах на собаках воспроизводили 60-минутную ишемию тонкой кишки с последующей реперфузией. Фуллерен-1 в дозе 1 мг/кг вводили внутривенно за 30 мин до ишемии (профилактически) и немедленно после реперфузии (терапевтически). На 30 и 60-й минутах реперфузии в контроле было обнаружено значительное повышение содержания в кишке КД и МДА. Тканевое содержание глутатиона, напротив, было снижено через 60 мин после реперфузии. Гистологические изменения тонкой кишки в контроле включали отслойку поверхностного реснитчатого эпителия и небольшой отек слизистой оболочки. Через 60 мин после реперфузии, фуллерен-1 никак не менял гистологическую картину повреждения, но снижал тканевое содержание КД и МДА и повышал уровень глутатиона как при профилактическом, так и при терапевтическом введении.

#### **Протективные эффекты фуллеренов при ишемии-реперфузии мозга**

Одной из наиболее популярных экспериментальных моделей фокальной ишемии головного мозга является клипирование средней мозговой артерии (СМА) у монгольских песчанок через подвисочную краниотомию. Использование данного вида животных обосновано тем, что песчанки не имеют сообщения между каротидной и вертебробазилярной системами кровоснабжения

головного мозга, что дает возможность получать более воспроизводимые размеры инфаркта мозга при окклюзии только СМА. С использованием данной модели Yang и соавт. исследовали влияние нового водорастворимого производного фуллерена  $\text{C}_{60}$  (ГСБФ) на ишемическое повреждение головного мозга, вызванное 24-часовой окклюзией СМА у песчанок [6]. Исследовали три группы животных, получавших контрольную, низкую (0,5 мг/кг/день) и высокую дозы ГСБФ (5,0 мг/кг/день внутривенно в течение 2 нед). Через 24 ч после окклюзии СМА производили оценку объема инфаркта мозга с помощью окраски трифенилтетразолием. Длительная терапия ГСБФ приводила к значительному снижению размера инфаркта мозга (на 42–68% в сравнении с контролем). Авторы связали наблюдаемый нейропротективный эффект с антиоксидантной активностью ГСБФ. Примечательно, что после 2-недельного курса внутривенных инъекций ГСБФ масса тела животных снизилась на 10%, что говорит о наличии умеренного токсического эффекта ГСБФ.

Huang и соавт. [7] исследовали влияние ГСБФ на размер инфаркта мозга у крыс линии Long-Evans in vivo. Инфаркт мозга воспроизводили с помощью 60-минутной окклюзии правой СМА и обеих общих сонных артерий. Оценку размера инфаркта производили через 24 ч после окклюзии. ГСБФ вводили в различных дозах (0,1; 1; 10 и 100 мкг/кг) внутривенно в профилактическом (за 15 мин до окклюзии СМА) и терапевтическом (после снятия зажимов с общих сонных артерий) режимах. Введение ГСБФ в высоких дозах (10 и 100 мкг/кг) как в профилактическом, так и в терапевтическом режимах вызывало существенное снижение размера инфаркта мозга. Помимо этого, ГСБФ снижал содержание в плазме крови лактатдегидрогеназы, что рассматривали в качестве дополнительного нейропротективного критерия. Содержание NO в плазме после введения ГСБФ, напротив, было повышено.

В более позднем исследовании с использованием сходной модели ишемии-реперфузии головного мозга [8] изучены эффекты водорастворимого карбоксифуллерена при системном (внутривенном) и при локальном введении в церебровентрикулярную систему за 30 мин до ишемии-реперфузии. Карбоксифуллерен не ограничивал размер инфаркта мозга при внутривенном введении, что может быть связано с ограниченной проницаемостью гематоэнцефалического барьера для данного соединения. Локальное введение карбоксифуллерена приводило к ограничению размера инфаркта, снижению количества продуктов перекисного окисления липидов в ишемизированной коре головного мозга и сохранению тканевого содержания глутатиона. Локальное введение карбоксифуллерена вызывало у подопытных животных негативные поведенческие реакции, проявлявшиеся в виде навязчивых движений (гиперкинезов), сопровождавшихся гибелью 20% животных. Эти данные указывают на потенциальную токсичность карбоксифуллеренов.

#### **Влияние фуллеренов на сосудистый тонус**

Одним из водорастворимых производных фуллерена  $\text{C}_{60}$  является мономалоновая кислота  $\text{C}_{60}$  (ММК  $\text{C}_{60}$ ). ММК  $\text{C}_{60}$  вызывает специфическое ингибирование ацетилхолининдуцированной релаксации сосудистой гладкой мышцы при миографии спиральных полосок грудной аорты кролика [9]. Ацетилхолин стимулирует выработку оксида азота (NO) в эндотелии и вызывает релаксацию сосудистой гладкой мышцы, сокращенной адреналином. Следовательно, ингибирование вазодилатации, вызванное ММК  $\text{C}_{60}$ , может быть связано либо с блокадой продукции NO эндотелием, либо с ускорением инактивации NO свободными радикалами, в частности супероксиданион-радикалом. Выразенность ингибирующего эффекта ММК  $\text{C}_{60}$  составляла 59,7% от максимальной ацетилхолининдуцированной релаксации, что заставило Satoh и соавт. предположить наличие выраженной  $\text{O}_2$ -генерирующей активности ММК  $\text{C}_{60}$  [9]. В подтверждение этому приводится тот факт, что ингибирующий эффект ММК  $\text{C}_{60}$  на ацетилхолининдуцированную релаксацию устранялся добавлением супероксиддисмутазы (СОД).



ММК  $C_{60}$  ингибировал также релаксацию лишенной эндотелия аорты кролика, вызванную NO-генерирующим агентом, S-нитрозо-N-ацетилпеницилламином (SNAP). Этот ингибирующий эффект также устранялся в присутствии СОД. В то же время ММК  $C_{60}$  не ослаблял релаксацию аорты, вызванную нитропруссидом натрия (НПН), также являющимся донором NO. Считается, что SNAP и НПН освобождают NO посредством различных механизмов, и это может объяснять разницу в эффекте ММК  $C_{60}$  на SNAP и НПН-индуцированную релаксацию. SNAP продуцирует NO за счет ферментов, локализованных на плазмалемме сосудистых гладких миоцитов, тогда как НПН отщепляет NO в цитоплазме миоцитов и одновременно активирует в ней растворимую гуанилатциклазу.

Кроме того, ММК  $C_{60}$  никак не влиял на вызванное агонистом  $\beta$ -адренорецепторов расслабление трахеи морской свинки, ацетилхолин- и гистамининдуцированное сокращение гладкой мышцы подвздошной кишки, серотонининдуцированное сокращение дна желудка и адреналининдуцированное сокращение выносящего протока крысы. Эти данные говорят о том, что ММК  $C_{60}$  не способен ингибировать агонистиндуцированные сократительные ответы гладкой мышцы, но способна подавлять расслабление сосудистой гладкой мышцы, опосредованное NO, по-видимому, за счет генерации свободных радикалов.

Альтернативное и более вероятное объяснение ингибирующего эффекта производных фуллеренов на эндотелийзависимое расслабление сосудистой гладкой мышцы было предложено Wolff и соавт. [10]. В данной работе изучалось влияние  $C_3$ -трис-малонил- $C_{60}$ -фуллерена и  $D_3$ -трис-малонил- $C_{60}$ -фуллерена на активность трех изоформ NO-синтазы, фермента, участвующего в образовании NO из L-аргинина.  $C_3$ - и  $D_3$ -трис-малонил- $C_{60}$ -фуллерен ингибировали все три изоформы NO-синтазы. При этом кальций- и кальмодулинзависимые конститутивные изоформы (нейрональная и эндотелиальная NO-синтазы) ингибировались фуллеренами в большей степени, чем индуцируемая цитокинами изоформа. Изомер  $C_3$  обладал более выраженными ингибирующими свойствами в отношении всех трех изоформ, чем изомер  $D_3$ . Ингибирование NO-синтаз фуллеренами было полностью обратимым. По-видимому, ингибирование NO-синтаз не связано с антиоксидантными эффектами фуллеренов, а является результатом их прямого взаимодействия с ферментами. Для полноценного функционирования, включающего образование NO и восстановление кислорода (НАДФ-оксидазная активность), NO-синтаза должна иметь гомодимерную структуру. Предполагается, что связывание молекулы фуллерена с высокогидрофобным участком NO-синтазы, находящимся в области контакта двух субъединиц, обратимо препятствует их нормальному прилеганию друг к другу, необходимому для передачи электронов между субъединицами.

Исследование Huang и соавт. [11], посвященное изучению эффектов ГСБФ и ММК  $C_{60}$  на функцию аортальных колец морской свинки с сохраненным и удаленным эндотелием, выявило отсутствие релаксирующего эффекта ММК  $C_{60}$  на сокращенные адреналином препараты с сохраненным эндотелием. Ацетилхолин в тех же условиях вызывал расслабление. С другой стороны, ММК  $C_{60}$  существенным образом ослаблял релаксацию, вызванную ацетилхолином. ГСБФ вызывал расслабление сокращенных адреналином аортальных колец. Ацетилхолининдуцированное расслабление сокращенных адреналином аортальных колец достоверно потенцировалось в присутствии ГСБФ. На аортальных кольцах, лишенных эндотелия, ГСБФ не вызывал расслабления. Расслабляющий эффект ГСБФ на сокращенные адреналином препараты не устранялся в присутствии супероксиддисмутазы. Однако расслабляющий эффект ГСБФ уменьшался в присутствии N(G)-нитро-L-аргинина (L-NAME) и метиленового синего. Эти результаты показывают, что вазодилаторный эффект ГСБФ на сокращенные адреналином аортальные кольца частично зависит от освобождения NO или NO-зависимых факторов из сосудистого эндотелия. Существует вероятность того, что ГСБФ активирует высвобождение NO из эндотелия аортальных колец.

### Антипролиферативные и антиатерогенные эффекты фуллеренов

Атеросклероз и рестеноз сосудов после ангиопластики характеризуются патологической пролиферацией в сосудистой стенке гладких миоцитов и воспалительных клеток, а также накоплением белков внеклеточного матрикса. Важную роль в патогенезе атеросклероза и рестеноза играют пролиферативные ответы сосудистых гладких миоцитов и мононуклеарных лейкоцитов. Ранее было показано, что некоторые гидроксированные фенолы растительного происхождения (а именно, куркумин, эскулетин, скопарон и байкаленн) обладают антипролиферативными свойствами в культуре сосудистых миоцитов и мононуклеарных клеток [12]. Эти соединения обладают антиоксидантной активностью и, кроме того, ингибируют активность тирозинкиназы.

Недавно обнаружено, что фуллеренолы снижают пролиферативную активность сосудистых гладких миоцитов и мононуклеарных лейкоцитов. Фуллеренол-1 ингибировал пролиферативные ответы сосудистых гладких миоцитов и мононуклеарных клеток, включая клетки линии A7r5, гладкомышечные клетки коронарных артерий человека и человеческие лимфоциты [12]. Данный эффект был концентрационно-зависим. Фуллеренол-1 является более сильным ингибитором пролиферации, чем аскорбиновая кислота. Образование супероксид-анион-радикала в сосудистых гладких миоцитах, индуцированное аллоксаном, подавлялось фуллеренолом-1. Было показано, что диабетогенный препарат "Аллоксан" стимулирует образование супероксид-аниона, что ингибируется СОД. Представляется вероятным, что фуллеренол-1 функционирует как ловушка свободных радикалов. Супероксид-анион-радикал инактивирует NO, в результате чего образуется высокорекреационноспособный пероксинитрит-радикал ( $ONOO^{\cdot}$ ). СОД предотвращает инактивацию NO супероксид-анион-радикалом. Фуллеренол-1 может действовать через подавление супероксид-анион-радикала, таким образом предотвращая инактивацию NO и способствуя сохранению вазодилаторных реакций и антиатерогенезу.

Важным звеном патогенеза атеросклероза является окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Известно, что окисленные ЛПНП захватываются макрофагами, что приводит к накоплению в последних липидов и формированию пенных клеток. Повышение устойчивости ЛПНП к окислению может ослаблять или даже предотвращать развитие выраженных атеросклеротических повреждений. В настоящее время несколько исследований подтверждает способность естественных и синтетических антиоксидантов ослаблять выраженность атеросклеротических повреждений у животных и человека. В частности, благодаря высокой растворимости в липидах в качестве одного из наиболее эффективных антиоксидантов, ингибирующих перекисное окисление ЛПНП, рассматривается витамин Е. Однако антиоксидантная эффективность витамина Е в последние годы была поставлена под сомнение. Показано, что альфа-токоферол облегчает перенос свободнорадикальных реакций из водной среды в ЛПНП и опосредует цепные свободнорадикальные реакции в липопротеиновом ядре [13]. В этой связи сейчас прикладываются большие усилия для поиска новых эффективных антиоксидантов, не обладающих подобной прооксидантной активностью. В исследовании Lee и соавт. рассматривались эффекты водорастворимого производного фуллерена  $C_{60}$  (ГСБФ) на процесс окисления ЛПНП в водной и липофильной фазах [14]. ГСБФ обладал выраженной способностью ингибировать окисление ЛПНП как в водной, так и в липофильной среде. Кроме того, внутривенное введение ГСБФ в течение 6 нед статистически достоверно уменьшало объем атеросклеротического повреждения восходящей аорты кроликов, содержащихся на высокохолестериновой диете.

Механизмы, благодаря которым водорастворимые антиоксиданты защищают ЛПНП от окисления, включают захват свободных радикалов в водной фазе перед их взаимодействием с липидами липопротеинов и/или сохранение и регенерацию связанных с липопротеинами антиоксидантов (превентивная стратегия). Жирораство-



римые антиоксиданты, связанные с липопротеинами, действуют как цепьпрерывающие агенты и подавляют перекисное окисление липидов путем восстановления липопероксидных радикалов или формирования ковалентных соединений с ними. В противоположность водорастворимым антиоксидантам цепьпрерывающие антиоксиданты не могут предотвратить запуск перекисного окисления липидов или сохранить эндогенные антиоксиданты внутри липопротеинов. Учитывая эти различия водо- и жирорастворимых антиоксидантов, данные о высокой антиоксидантной активности ГСБФ указывают на то, что это соединение может действовать и как превентивный, и как цепьпрерывающий антиоксидант. Хотя точный механизм защиты ЛПНП с помощью ГСБФ не известен, можно предполагать, что он включает захват водных свободных радикалов благодаря легкому распределению ГСБФ в водной среде. Гидрофильность ГСБФ объясняется высоким отрицательным зарядом производных фуллеренов. Альтернативный механизм может включать специфическое связывание ГСБФ с ЛПНП. Последнее предположение дает хорошее объяснение тому, что водорастворимый ГСБФ ингибирует перекисное окисление ЛПНП, индуцированное липофильным инициатором, и существенно снижает дальнейшее перекисное окисление липидов даже после наступления стадии распространения.

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что витамины с антиоксидантными свойствами могут предотвращать атеросклероз. Низкое содержание аскорбиновой кислоты в плазме крови и тканях рассматривается как фактор риска атеросклероза. Содержание аскорбиновой кислоты в плазме крови обратно пропорционально смертности от ишемической болезни сердца. Имеются данные о том, что аскорбиновая кислота ингибирует пролиферативные ответы сосудистых гладких миоцитов и лимфоцитов. Однако антипролиферативные эффекты витамина С *in vitro* на клеточных культурах существенно слабее эффектов фуллеренола-1. По-видимому, фуллеренол-1 и аскорбиновая кислота помимо внутренней антиоксидантной активности обладают определенными эффектами на внутриклеточные сигнальные системы. Антипролиферативная активность фуллеренола-1 может быть опосредована ингибированием сигнальных путей, ведущих к синтезу ДНК. В частности, фуллеренол-1 и аскорбиновая кислота концентрационно-зависимо снижают активность тирозинкиназы, но значительно слабее влияют на активность протеинкиназы С [14]. Таким образом, одним из механизмов

антипролиферативного эффекта фуллеренола-1 может быть ингибирование тирозинкиназы.

Представленные данные свидетельствуют, что производные фуллерена, обладающие выраженным антиоксидантным эффектом, могут рассматриваться как перспективные лекарственные средства для профилактики и коррекции ишемически-реперфузионных повреждений. Вместе с тем следует учитывать возможность как позитивных (усиление выработки NO сосудистым эндотелием), так и негативных (торможение синтеза NO) эффектов отдельных представителей производных фуллерена.

#### *Literature*

1. Krstic PJ, Wasserman E, Keizer PN et al. Radical reactions of  $C_{60}$ . *Science* 1991; 254: 1183–5.
2. Chueh SC, Lai MK, Lee MS et al. Decrease of free radical level in organ perfusate by a novel water-soluble carbon-sixty, hexa(sulfobutyl)fullerenes. *Transplant Proc* 1999; 31 (5): 1976–7.
3. Lai HS, Chen Y, Chen WJ et al. Free radical scavenging activity of fullereneol on grafts after small bowel transplantation in dogs. *Transplant Proc* 2000; 32 (6): 1272–4.
4. Lai YL, Murugan P, Hwang KC. Fullerene derivative attenuates ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Life Sci* 2003; 72 (11): 1271–8.
5. Lai HS, Chen WJ, Chiang LY. Free radical scavenging activity of fullereneol on the ischemia-reperfusion intestine in dogs. *World J Surg* 2000; 24 (4): 450–4.
6. Yang DY, Wang MF, Chen IL et al. Systemic administration of water-soluble hexasulfonated  $C_{60}$  (FC-4S) reduces cerebral ischemia-induced infarct volume in gerbils. *Neurosci Lett* 2001; 311 (2): 121–4.
7. Huang SS, Tsai SK, Chih CL et al. Neuroprotective effect of hexasulfobutylated  $C_{60}$  on rats subjected to focal cerebral ischemia. *Free Radic Biol Med* 2001; 30 (6): 643–9.
8. Lin AMY, Fang SF, Lin SZ et al. Local carboxyfullerene protects cortical infarction in rat brain. *Neurosci Res* 2002; 43 (4): 317–21.
9. Satoh M, Matsuo K, Kiriya H et al. Inhibitory effect of a fullerene derivative, monomalononic acid  $C_{60}$ , on nitric oxide-dependent relaxation of aortic smooth muscle. *Gen Pharmacol* 1997; 29 (3): 345–51.
10. Wolff DJ, Papou ADP, Mialkowski K et al. Inhibition of nitric oxide synthase isoforms by tris-malonyl- $C_{60}$ -fullerene adducts. *Arch Biochem Biophys* 2000; 378 (2): 216–23.
11. Huang SS, Mashino T, Mochizuki M et al. Effect of hexasulfobutylated  $C_{60}$  on the isolated aortic ring of guinea pig. *Pharmacology* 2000; 64: 91–7.
12. Lu LH, Lee YT, Chen HW et al. The possible mechanisms of the antiproliferative effect of fullereneol, polyhydroxylated  $C_{60}$ , on vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 1998; 123 (6): 1097–102.
13. Bowry VW, Stocker R. Tocopherol-mediated peroxidation: the prooxidant effect of vitamin E on the radical-initiated oxidation of human low-density lipoprotein. *J Am Chem Soc* 1993; 115: 6029–44.
14. Lee YT, Chiang LY, Chen WJ, Hsu HC. Water-soluble hexasulfobutyl[60]fullerene inhibit low-density lipoprotein oxidation in aqueous and lipophilic phases. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 224 (2): 69–75.