

PACS numbers: 81.16.Fg, 87.15.ag, 87.15.hp, 87.15.nr, 87.19.xj, 87.64.Aa, 87.64.km

Вплив молекулярного оточення на властивості алкалоїдів протиухлинного препарату Коніум

М. А. Заболотний, Н. А. Полуян, Г. І. Довбешко*,
Ю. М. Кондрацький**, М. П. Куліш, А. І. Момот, О. П. Дмитренко

*Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
фізичний факультет,
вул. Володимирська, 64,
01033 Київ, Україна*

**Інститут фізики НАН України,
просп. Науки, 46,
03680, МСП, Київ-28, Україна*

***Національний інститут раку,
вул. Ломоносова, 33/43,
03022 Київ, Україна*

В роботі обґрунтовано використання моделі для опису характеристик алкалоїдів Коніуму. Критерієм адекватності моделі була мінімізація середньоквадратичної різниці між розрахованими і вимірними ІЧ-спектрами поглинання Коніуму у водному розчині. Досліджено вплив розчинника на конформаційні, енергетичні та коливні параметри алкалоїдів Коніуму з метою визначення можливості зміни їх біологічної активності. Встановлено, що алкалоїд γ -коніцеїну у вакуумі має шість стійких конформацій, а водному середовищі — дванадцять. Показано, що п'ять конформацій γ -коніцеїну у вакуумі складають один конформер, тому що різниці їхніх енергій є порядку енергії теплових коливань. У водному середовищі 12 конформацій γ -коніцеїну формують три конформери.

Use of the model for description of the characteristics of the Conium alkaloids is substantiated. Criterion for the adequacy of the model consists of the minimization of the root-mean-square difference between the calculated and measured IR absorption spectra of the aqueous-Conium solution. Influence of the solvent on the conformational, energy, and vibrational parameters of the Conium alkaloids is investigated to reveal the possibility of changing their biological activity. As revealed, the γ -Coniceine alkaloid in a vacuum has six stable conformations, and in the aqueous medium, it has twelve stable conformations. As shown, the five conformations of γ -Coniceine in a vacuum constitute one conformer, since difference of their energies is of the order of the energy of thermal vibrations. Within the aqueous medium, the twelve

conformations of γ -Coniceine form the three conformers.

В работе обосновано использование модели для описания характеристик алкалоидов Кониума. Критерием адекватности модели была минимизация среднеквадратичной разницы между рассчитанными и измеренными ИК-спектрами поглощения Кониума в водном растворе. Исследовано влияние растворителя на конформационные, энергетические и колебательные параметры алкалоидов Кониума с целью определения возможности изменения их биологической активности. Установлено, что алкалоид γ -коницеина в вакууме имеет шесть устойчивых конформаций, а водной среде — двенадцать. Показано, что пять конформаций γ -коницеина в вакууме составляют один конформер, так как разница их энергий имеет порядок энергии тепловых колебаний. В водной среде 12 конформаций γ -коницеина формируют три конформера.

Ключові слова: онкологія, Коніум, конформація, конформер, γ -коніцеїн, ІЧ-спектр.

(Отримано 12 травня 2014 р.)

1. ВСТУП

Незважаючи на стрімкий розвиток молекулярної біології та хімії, що забезпечують швидке використання синтезованих *de novo* препаратів, рослини залишаються традиційним і багатим джерелом фармакологічно активних речовин. Так, майже половина сучасних лікарських засобів, що використовуються в медицині, отримана з рослинних екстрактів [1, 2].

Сказане повною мірою відноситься і до протипухлинних препаратів. До переліку ефективних протипухлинних препаратів рослинного походження відносяться вінкристин, вінбластин, етопозид, тенипозид, таксол, таксотер, топотекан, іринотекан та ін. Основними біологічно активними агентами рослин, що використовуються в медицині для лікування злоякісних новоутворень, є алкалоїди, які проявляють виражену цитостатичну дію на пухлинні клітини.

Досвід застосування протипухлинної хіміотерапії показав обмеженість її можливостей і низьку ефективність при лікуванні місцево поширених і десименованих форм злоякісних новоутворень. У зв'язку з цим створення ефективних і малотоксичних протипухлинних препаратів є одним з найактуальніших завдань сучасної онкології, а модифікація фармакологічних властивостей вже відомих протипухлинних агентів, спрямована на підвищення ефективності та/або зниження токсичності, розглядається як перспективний напрям на шляху розробки ефективних протипухлинних препаратів.

В основі подібної модифікації протипухлинних препаратів в літературі пропонується використовувати зміну структури і власти-

востей молекул активного інгредієнта за рахунок утворення комплексів з наноструктурних складових допанта [3, 4]. Такий підхід передбачає необхідність певної обережності, тому що можливий неконтрольований фазовий склад препарату. Досить розповсюдженим є шлях використання протипухлинних препаратів за використання вуглецевих наноструктур [3, 5]. У цьому випадку додаткову пересторогу має викликати можлива токсичність вуглецевих наноструктур, яка згідно з опублікованими даними може підсилюватися після їх модифікації [6, 7]. Представляє інтерес розглянути можливість [8] модифікації конформаційних характеристик молекул протипухлинних препаратів і обумовленої цим їх реакційної активності за рахунок зміни властивостей їх безпосереднього оточення (розчинника). Особливо перспективним видається визначення можливості проведення модифікації протипухлинних препаратів за рахунок оптимізації властивостей використаного розчинника без зміни його хімічного складу. Прикладний інтерес до таких досліджень обумовлений можливістю використання енергообміну між розчинником і молекулами протипухлинних препаратів при попередньому переведенні розчинника в метастабільний стан (наприклад, за рахунок радіаційного опромінення) як фактора, що модифікує препарат. Перспективними кандидатами для створення нових ефективних протипухлинних препаратів є піперидинові алкалоїди, які виявляють виражену цитостатичну дію на пухлинні клітини. До них відносяться нейротоксини, представником яких є алкалоїди Коніуму, що мають високу протипухлинну активність [9].

Метою цієї роботи було визначення оптимальної числової моделі для опису характеристик алкалоїдів Коніуму, встановлення впливу розчинника на конформаційні, енергетичні та коливні параметри алкалоїдів Коніуму з метою визначення можливості зміни їх біологічної активності.

Препарат Коніум виготовляється з екстракту болиголову *Conium maculatum* (болиголов) і містить 5 основних алкалоїдів: коніїн $C_8H_{17}N$, γ -коніцеїн $C_8H_{15}N$, N-метилконіїн $C_9H_{19}N-1$, конгідрин $C_8H_{17}NO$, псевдоконгідрин $C_8H_{17}NO$. В основі механізму дії цього препарату лежить цитостатичний ефект, зумовлений здатністю препарату блокувати мітоз клітин на стадії метафази. Але для Коніуму характерним є сильний пригнічувальний вплив на лейкопоез і тромбоцитопоез, що спричиняє важкі ускладнення з боку паренхіматозних органів, шлунково-кишкового тракту і нервової системи.

2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Аналіз характеристик молекул алкалоїдів проводили за допомогою чисельного моделювання та аналізу спектрів поглинання в ІЧ-області. При експериментальних дослідженнях використовувався

препарат водного розчину Коніуму (*Conium maculatum* D3 виробництва фірми Weleda, Німеччина).

Вибір препаратів фірми Weleda обумовлювався стабільністю їх ІК спектрів при заміні зразків. Для реєстрації спектрів Коніуму було приготовлено таблетки в KBr. ІЧ-спектри були зареєстровані на ІЧ-Фур'є-спектрометрі Bruker IFS 66 (Німеччина) в геометрії на пропускання при відносній вологості 65%. Точність визначення хвильового числа становила $0,01 \text{ см}^{-1}$, точність виміру поглинання 0,1%. Спектри були переведені в поглинання, після чого була проведена корекція базової лінії. Реєстрація та обробка спектрів проводилася за допомогою програми OPUS 5.5.

Чисельний аналіз властивостей алкалоїдів Коніуму у вакуумі проводився за допомогою програми Gaussian 03, методом функціонала густини з гібридним функціоналом Becke 3 Lee Yang Parr (B3LYP) з базисом 6-31G(d) Модельне дослідження алкалоїдів Коніуму у водному середовищі виконувалося за допомогою програми Gaussian 09W методом Гартрі-Фока з використанням базисів STO-3G, 6-31G, 6-31G*. Визначення найбільш адекватного для аналізу базису проводилося при використанні мінімізації середньоквадратичної різниці між вимірними і розрахованими ІК-спектрами в діапазоні [7000 см^{-1} , 400 см^{-1}] (оптимізація розрахунків спектрів).

Мінімальне значення середньоквадратичної різниці в останньому випадку досягалося при використанні базису 6-31G, який пізніше застосовувався при визначенні конформаційних, енергетичних і електрофізичних характеристик молекул алкалоїдів. Відзначимо, що розрахунки при використанні базисів 6-31G, 6-31G* розподілу електронної густини в молекулах алкалоїдів дають близькі результати. Ефекти сольватації враховувалися за допомогою моделі реактивного поля SCI-PCM. У цій моделі молекула розчиненої речовини знаходиться в порожнині, поверхня якої задається сукупністю сфер, центри яких знаходяться на атомах молекул розчиненої речовини, а радіуси визначаються Ван дер Ваальсовими атомними радіусами. Особливістю цієї моделі [10] реактивного поля є врахування самоузгодженого взаємовпливу форми порожнини й електронної густини.

3. ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДУ РОЗРАХУНКІВ

Однією з проблем, що ускладнює теоретичний аналіз конформаційного стану молекул алкалоїдів Коніуму є невизначеність у виборі методу розрахунку з використанням пакету Gaussian. Відомо, що може реалізуватися [11] сильний вплив вибору методу розрахунку на значення розподілу електронної густини на атомах органічних молекул. Тому критерієм для вибору методу розрахунку ми вико-

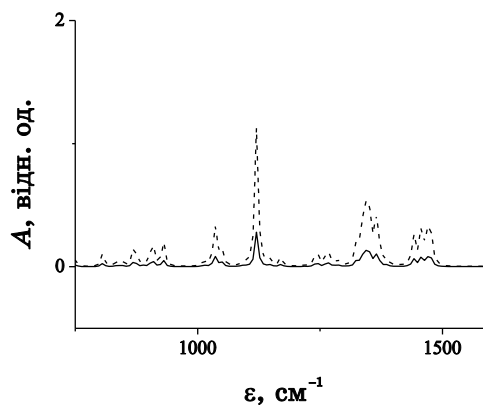


Рис. 1. Порівняння результатів розрахунку спектрів ІЧ-поглинання γ -коніцеїну у воді з використанням методів Гартрі–Фока (пунктирна крива) і функціонала густини (суцільна крива).

ривували найменше значення середньоквадратичної різниці між розрахунковим і вимірним спектрами поглинання в ІЧ-області. На рисунку 1 показано результати досліджень поглинання (A) від енергії коливань в (ε) обернених сантиметрах. Спочатку було встановлено, що методи Гартрі–Фока та матриці густини дають практично однакові ІЧ-спектри алкалоїдів, що ілюструє рис. 1.

Значно сильніше спектри залежать від характеристик середовища. Цей висновок ілюструє рис. 2.

Використовуючи метод Гартрі–Фока і враховуючи поляризаційний вплив водного середовища, цим же методом було розраховано ІЧ-спектри поглинання інших алкалоїдів Коніуму (рис. 3, $a-g$). На

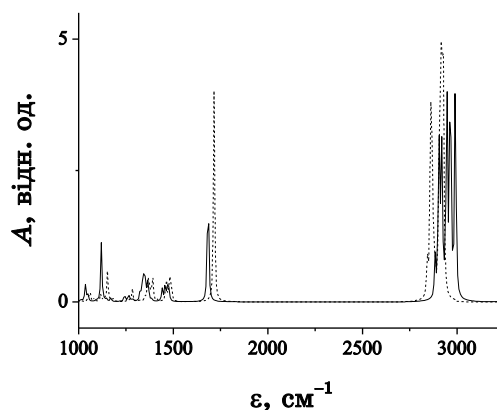


Рис. 2. Розраховані ІЧ-спектри молекул γ -коніцеїну у вакуумі (суцільна лінія) і водному середовищі (пунктирна).

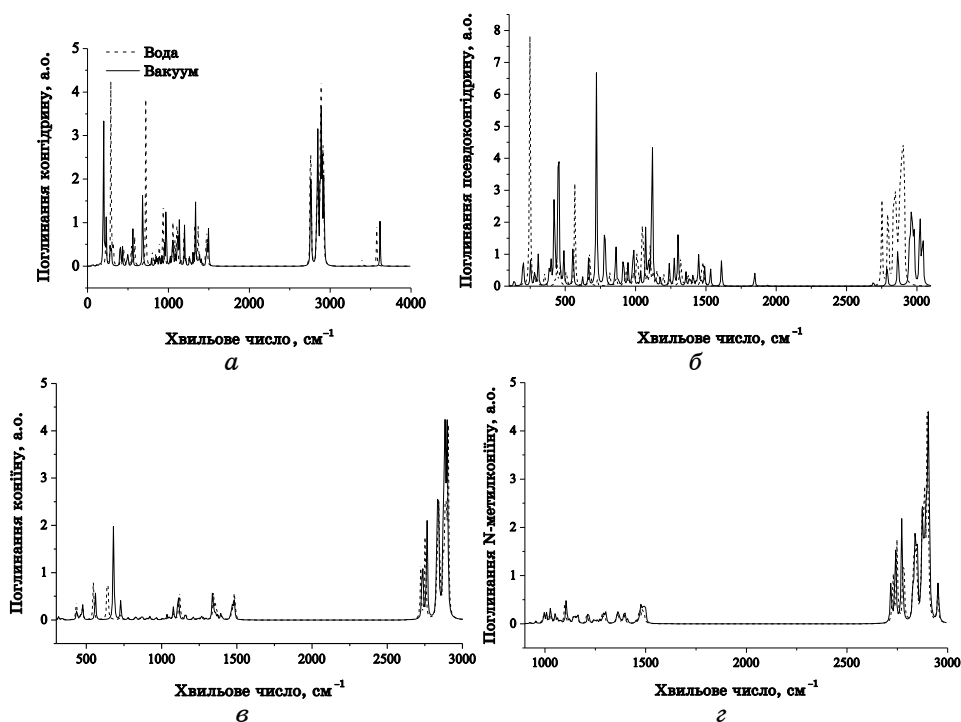


Рис. 3. Спектри поглинання алкалоїдів Коніуму в ІЧ-ділянці спектру (пунктирна крива — в воді, суцільна крива — в вакуумі): *a* — конгідрин, *б* — псевдоконгідрин, *в* — коніїн, *г* — N-метилконіїн.

цих же графіках показано спектри алкалоїдів, визначених у вакуумі.

Надалі робиться припущення, що внесок окремих алкалоїдів в спектр Коніуму є адитивним, і що у формуванні виміряного спектру Коніуму домінують молекули алкалоїдів, молекули яких знаходяться в стані з найменшою енергією. Тоді, при врахуванні розрахунків, наведених на рис. 2 і 3, одержуємо розрахунковий спектр Коніуму, наведений на рис. 4.

Ми можемо бачити, що співпадіння між розрахованими і експериментально визначеними спектрами поглинання Коніуму в ІЧ-області є досить хорошим. Це говорить про те, що обраний метод розрахунку підходить для аналізу спектрів Коніуму і визначення властивостей його окремих алкалоїдів. На рисунку 5 наведено спектральну залежність різниці поглинання (Δ) Коніуму в ІЧ-ділянці спектру, розраховану при використанні базисів 6-31G* і 6-31G. З наведеної залежності видно, що розраховані спектри поглинання алкалоїдів Коніуму слабо залежать від використаного базису. Це положення корелює з аналогічними висновками [11], зробленими

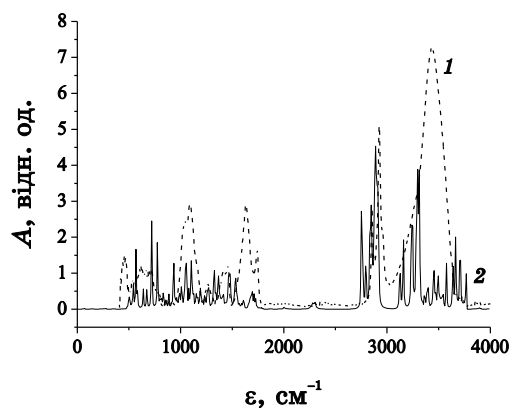


Рис. 4. Виміряні (1) та розраховані у воді (2) ІЧ-спектри Коніуму.

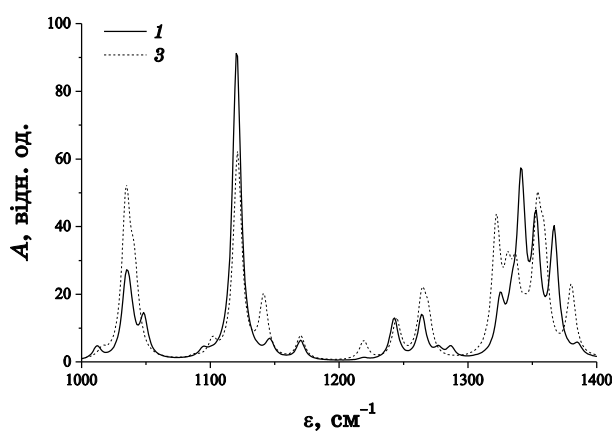


Рис. 5. Різниця інтенсивності поглинання (Δ) водного розчину алкалоїдів Коніуму в ІЧ-діапазоні, розрахованого при використанні базисів 6-31G* і 6-31G.

при комп'ютерному дослідженні розподілу зарядів атомів ДНК-інтеркалювальних ароматичних молекул.

4. РЕЗУЛЬТАТИ

Наведені нижче графіки були одержані при використанні обґрунтованого таким чином методу розрахунку. З них випливає, що мають місце істотні зміни спектрів поглинання молекул алкалоїдів Коніуму в ІЧ-діапазоні при переході від вакууму до водного середовища. Це може бути обумовлено тим, що зміна молекулярного оточення спричиняє перерозподіл сил, які визначають конфігураційні

та коливні характеристики алкалоїдів.

ТАБЛИЦЯ 1. Значення енергій характерних частот поглинання (см^{-1}) алкалоїдів у вакуумі та воді.

Тип коливання	Енергія (см^{-1}) поглинання у вакуумі	Енергія (см^{-1}) поглинання у воді
Конгідрин		
Маятник O–H	221,63	324,43
Маятник N–H	806,35	764,69
Валентні C–H	3087,72	3082,96
Валентні C–H	3096,54	3094,61
Валентні асиметричні C–H	3231,86	3229,34
Валентні асиметричні C–H	3269,42	3264,55
Валентні O–H	4050,94	4003,53
Валентні N–H	3822,19	3802,34
Коніцеїн		
	вакуум	вода
Асим. маятникові	265,49	263,18
Асим. віяльні	1280,73	1281,58
C=N	1921,05	1906,61
Асим. валентні	3175,43	3184,18
Асим. валентні	3236,99	3237,42
Коніїн		
	вакуум	вода
Асим. маятникові	484,67	488,97
Асим. маятникові	530,89	531,47
Асим. маятникові	612,57	626,46
Маятник N–H	717,32	761,58
Асим. крутил. C–N	1255,79	1242,82
Асим. крутил. C–N	1507,36	1500,90
Асим. валентні	304831	3061,8
Асим. валентні	3083,35	3094,91
Сим. валентні	3182,53	3179,39
N-метилконіїн		
	вакуум	вода
Асим. маятникові	318,78	323,96
Локалізовані маятникові	1150,8	1146,37
Локалізовані маятникові	1237,86	1230,83
Валентні C–H	3044,62	3055,94
Валентні C–H	3269,28	3078,52
Валентні C–H	3105,73	3114,58

Зокрема, наведені дані інформують про різноспрямоване зміщення смуг ІЧ-поглинання молекул Коніуму у водному середовищі по відношенню до вакууму. Так, у молекули коніцеїну при такому переході відбувається зміщення ліній $1683\text{ см}^{-1} \rightarrow 1705\text{ см}^{-1}$ і $2958\text{ см}^{-1} \rightarrow 2920\text{ см}^{-1}$. Для молекул конгідрину характерні зсуви $1318\text{ см}^{-1} \rightarrow 1368\text{ см}^{-1}$ і $3616\text{ см}^{-1} \rightarrow 3582\text{ см}^{-1}$.

Як показують розрахунки, лінії поглинання конгідрину (рис. 3, а) у воді в високочастотній області спектру пов'язані з коливаннями атомів водню вздовж СН-зв'язку. У низькочастотній області спектрів проявляються коливання атомів С, які мають колективний характер, а також коливання Н зі зміною напрямку зв'язку СН. У спектрі γ -коніцеїну присутня чітко виражена лінія $1702,41\text{ см}^{-1}$, яка відповідає коливанням подвійного зв'язку С=N; в спектрах чотирьох інших алкалоїдів подібна лінія відсутня. У спектрі коніїну (рис. 3, б) лінія $680,017\text{ см}^{-1}$ відповідає коливанню атомів С і чітко вираженому коливанню атому Н навколо атому N.

Подібні піки, але значно вищої інтенсивності поглинання, присутні також в спектрах конгідрину ($289,68\text{ см}^{-1}$ навколо атому кисню, $719,989\text{ см}^{-1}$ навколо азоту) (рис. 3, а) та псевдоконгідрину ($567,54\text{ см}^{-1}$ навколо атому кисню, $247,96\text{ см}^{-1}$ — кисню) (рис. 3, б).

Більш детальну інформацію про значення частот поглинання та елементи молекул, що їх обумовлюють, наведено в табл. 1.

Було визначено стійкі конформаційні стани молекули γ -коніцеїну у вакуумі та воді. Вибір γ -коніцеїну було обумовлено наявністю подвійного зв'язку, що надає йому більше можливостей для створення стійких комплексів. Результати розрахунків наведено в табл. 2.

З високою ймовірністю можна вважати, що значення дипольного моменту і максимальні лінійні розміри молекули обумовлені різними факторами — обрахований коефіцієнт кореляції рангів (Спірмена) двох останніх стовпчиків табл. 2 дорівнює 0,06.

Відмітимо, що співставлення теоретичного аналізу ІЧ-спектрів

ТАБЛИЦЯ 2. Характеристики молекули γ -коніцеїну в вакуумі в стійких конформаційних станах. Значення енергії молекули в конформації № i позначалося E_i .

№	$E - E_1$, eВ	Дипольний момент (дБ)	Максимальні лінійні розміри, Å
1	0	1,77	8,37
2	0,034	1,78	8,30
3	0,022	1,84	7,55
4	0,028	1,88	7,61
6	0,134	1,92	8,25
7	0,054	1,79	7,25

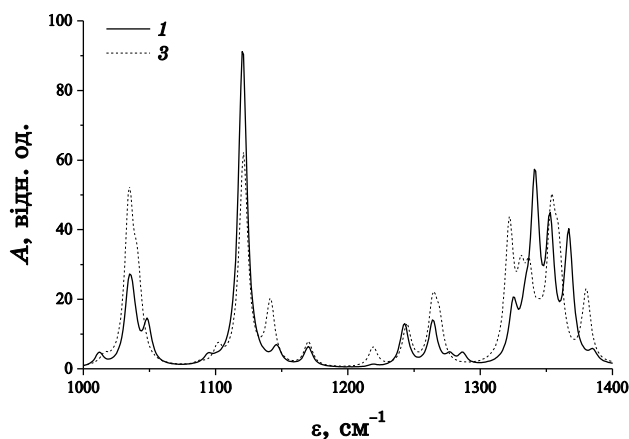


Рис. 6. Порівняння розрахованих ІЧ-спектрів конформерів 1 і 3 γ -коніцеїну (1 — суцільна лінія, 2 — пунктирна лінія). (Нумерацію конформерів 1 і 2 взято відповідно до табл. 2.)

алкалоїдів з результатами експериментів ускладнює відсутність інформації про конформаційний стан їхніх молекул. Адже відомо, що структура спектру поглинання алкалоїдів Коніуму в ІЧ-області суттєво змінюється при конформаційних перебудовах молекул [3, 4]. Це твердження ілюструє рис. 6, де наведено розраховані спектри поглинання γ -коніцеїну в двох різних конформаційних станах в вакуумі. Тут наведено розраховані спектри поглинання молекул γ -коніцеїну у вакуумі, що знаходяться в конформаційних станах 1 і 2 згідно з класифікацією табл. 2.

Молекула γ -коніцеїну в конформаційному стані 1 має найменше значення енергії основного стану (E_1) — 368,63752 Гартрі — у порівнянні з іншими конформаціями.

Аналогічним чином було визначено стійкі конформаційні стани алкалоїдів, що знаходяться у водному розчині. Результати розрахунків ілюструє рис. 7 на прикладі γ -коніцеїну. (Вибір як і раніше обумовлено наявністю подвійного зв'язку.)

Вплив процесів поляризації водного оточення молекул і обумовлена цим зміна розподілу електронних густин в молекулі γ -коніцеїну приводить до зміни кількості її стійких конформаційних станів (а також їх енергетичних та оптичних характеристик). Дані розрахунків наведено в табл. 3.

В якості характеристик конформаційних станів молекули γ -коніцеїну було вибрано дипольний момент молекули та її максимальні лінійні розміри (відстань між двома найбільш віддаленими атомами, що входять до складу молекули певної конформації). Нумерація (i) конформацій молекули γ -коніцеїну проводилася згідно зі схемами на рис. 6. Значення енергії молекули в конформації № i

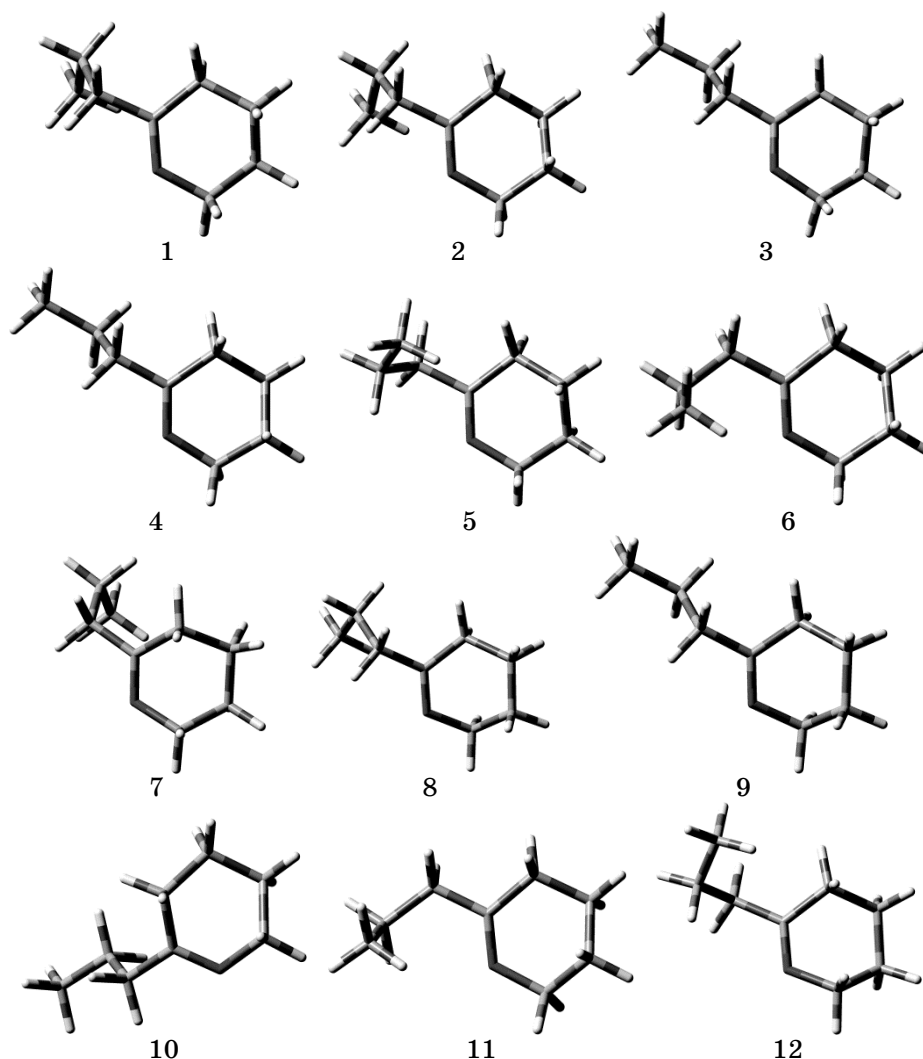


Рис. 7. Вигляд стійких конформаційних форм молекули γ -коніцеїну, що знаходиться в водному середовищі.

позначалося E_i . Найнижче значення енергії мала молекула γ -коніцеїну в стані 3 і 4.

З наведених в табл. 2 даних видно, що 12 приведених конформаційних станів можна умовно згрупувати в три конформери: до складу першого входять молекули в станах 1–6 та 11, до другого — 7–10 і третього — 12. Різниця енергій між цими конформерами істотно перевищує $k_B T$ (k_B — Больцманова стала, T — температура середовища), що виключає можливість спонтанних переходів між

ТАБЛИЦЯ 3. Характеристики молекули γ -коніцеїну у водному розчині в стійких конформаційних станах.

№ i	$E_i - E_4$, eВ	Число комплексних частот	Дипольний момент	Максимальні лінійні розміри, Å
1	0,01	0	3,06	7,19
2	0,02	0	3,06	7,23
3	0	0	3,06	8,25
4	0	0	3,02	8,28
5	0,06	0	2,89	7,22
6	0,03	0	2,98	7,46
7	0,17	0	3,31	6,92
8	0,17	0	3,31	7,48
9	0,15	0	3,30	8,43
10	0,15	0	3,28	7,7
11	0,03	0	2,98	7,46
12	0,23	0	3,16	7,5

ними.

Проводячи аналіз аналогічним чином даних, одержаних при розрахунку характеристик молекул γ -коніцеїну у вакуумі у шістьох стійких конформаційних станах, одержуємо два конформери — один є мультиконформаційним, що налічує 5 конформацій, а другий, що відповідає більш високоенергетичному стану, — моноконформаційний. Ширина енергетичної щілини між рівнями двох конформерів з найменшими енергіями приблизно у два рази менша, ніж у водному середовищі, що обумовлюється впливом поляризаційних ефектів. З цього випливає, що відносний розподіл між конформерами алкалоїдів Коніуму може істотно залежати від властивостей розчинника, що може впливати на його активність.

5. ВИСНОВКИ

Головні висновки цієї роботи відносяться до класу алкалоїдів, що входять до складу Коніуму (коніїну, γ -коніцеїну, N-метилконіїну, конгідрину, псевдоконгідрину) і полягають у наступному.

1. Розраховані за допомогою програми Gaussian 09W спектри поглинання в ІЧ-області, дані конформаційних станів і значення дипольних моментів алкалоїдів коніїну, γ -коніцеїну, N-метилконіїну, конгідрину, псевдоконгідрину практично збігаються при використанні методів Гартрі–Фока і функціонала густини і базису 6-31G (або його модифікацій). Використання програми Gaussian 09W, методу Гартрі–Фока або функціонала густини і базису 6-31G (або його

модифікацій) уможлиблює якісно правильно описати особливості поведінки алкалоїдів Коніуму в ІЧ-області.

2. Спектри поглинання в ІЧ-області, конформаційні стани і дипольні моменти алкалоїдів коніїну, γ -коніцеїну, N-метилконіїну, конгідрину, псевдоконгідрину істотно відмінні у вакуумному та водному середовищах.

3. Алкалоїд γ -коніцеїн у вакуумі має шість стійких конформацій, а водному середовищі — дванадцять. П'ять конформацій (з шістьох) у вакуумі можна розглядати як один конформер, оскільки різниці їх енергій є одного порядку з енергією теплових коливань. У водному середовищі 12 конформацій γ -коніцеїну формують три конформери. Різниця енергій конформерів істотно перевищує енергію теплових коливань.

4. Дипольний момент молекули γ -коніцеїну в стійких конформаціях у водному середовищі в 2,5–3 рази перевищує значення дипольних моментів стійких конформаційних станів у вакуумі, що може свідчити про полегшення комплексоутворення за його участю у воді.

5. Конформаційні характеристики (а отже, біологічну активність) молекул коніїну, γ -коніцеїну, N-метилконіїну, конгідрину, псевдоконгідрину в розчині можна змінювати варіюванням параметрів розчинника.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. I. Ernberg, *Experimental Oncology*, **35**, No. 2: 128 (2013).
2. Е. С. Северин, А. В. Родина, *Успехи биол. химии*, **46**: 43 (2006).
3. М. А. Zabolotnyi, А. І. Momot, G. I. Dovbeshko, Е. Р. Gnatyuk, G. I. Solyanyk, О. Р. Dmytrenko, and N. Р. Kulish, *Ukr. J. Phys.*, **57**, No. 7: 1739 (2012).
4. М. А. Заболотный, А. И. Момот, Г. И. Довбешко, Е. П. Гнатюк, Г. И. Соляник, Л. Н. Киркилевская, О. П. Дмитренко, Н. П. Кулиш, Е. В. Фузик, М. О. Кузьменко, *Наносистемы, наноматериалы, нанотехнологии*, **10**, № 3: 553 (2012).
5. S. V. Prylutska, А. Р. Burlaka, Yu. I. Prylutskyu, U. Ritter, and P. Scharf, *Біотехнологія*, **4**, № 6: 82 (2011).
6. *Medicinal Chemistry and Pharmacological Potential of Fullerenes and Carbon Nanotubes* (Eds. F. Cataldo and T. da Ros) (Philadelphia: Springer: 2011).
7. G. L. Baker, А. Gupta, and M. L. Clark, *Toxicol. Sci.*, **101**, No. 1: 122 (2008).
8. В. В. Туров, В. Ф. Чехун, В. М. Гунько, В. Н. Барвинченко, С. В. Чехун, А. В. Туров, *Хімія, фізика та технологія поверхні*, **1**, № 4: 465 (2010).
9. Н. А. Назаренко, Э. В. Рехачева, Н. В. Соловьева, Э. В. Карпова, *Патент № 94042544/14* (20.09.1996).
10. П. В. Серб, С. П. Мирошниченко, Ю. Ф. Блинов, *Квантово-химические расчёты в программе GAUSSIAN: пособие по курсу «Физика низкоразмерных систем»* (Таганрог: 2012), с. 103.
11. В. В. Костюков, Н. М. Хомутова, *Вісник СевНТУ. Серія: Фізика біологічних систем і молекул*, **113**: 46 (2011).

REFERENCES

1. I. Ernberg, *Experimental Oncology*, **35**, No. 2: 128 (2013).
2. E. S. Severin and A. V. Rodina, *Uspekhi Biol. Khimii*, **46**: 43 (2006) (in Russian).
3. M. A. Zabolotnyi, A. I. Momot, G. I. Dovbeshko, E. P. Gnatyuk, G. I. Solyanyk, O. P. Dmytrenko, and N. P. Kulish, *Ukr. J. Phys.*, **57**, No. 7: 1739 (2012).
4. M. A. Zabolotnyi, A. I. Momot, G. I. Dovbeshko, E. P. Gnatyuk, G. I. Solyanik, L. N. Kirkilevska, O. P. Dmytrenko, M. P. Kulish, K. V. Fuzik, and M. O. Kuz'menko, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **10**, No. 3: 553 (2012) (in Russian).
5. S. V. Prylutska, A. P. Burlaka, Yu. I. Prylutskyi, U. Ritter, and P. Scharf, *Biotekhnologiya*, **4**, No. 6: 82 (2011).
6. *Medicinal Chemistry and Pharmacological Potential of Fullerenes and Carbon Nanotubes* (Eds. F. Cataldo and T. da Ros) (Philadelphia: Springer: 2011).
7. G. L. Baker, A. Gupta, and M. L. Clark, *Toxicol. Sci.*, **101**, No. 1: 122 (2008).
8. V. V. Turov, V. F. Chekhun, V. M. Hunko, V. N. Barvynchenko, S. V. Chekhun, and A. V. Turov, *Khimiia, Fizyka ta Tekhnologiya Poverkhni*, **1**, No. 4: 465 (2010) (in Ukrainian).
9. N. A. Nazarenko, Eh. V. Rekhacheva, N. V. Solov'yova, and Eh. V. Karpova, *Patent No. 94042544/14 (20.09.1996)* (in Russian).
10. P. V. Serba, S. P. Miroshnichenko, and Yu. F. Blinov, *Kvantovo-Khimicheskie Rashchyoty v Programme GAUSSIAN: Posobie po Kursu 'Fizika Nizkorazmernykh Sistem'* (Taganrog: 2012), p. 103 (in Russian).
11. V. V. Kostyukov and N. M. Khomutova, *Visnyk SevNTU. Seriya: Fizyka Biologichnykh System i Molekul*, **113**: 46 (2011).