



УДК 612.014.1 + 620.3

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-4-463-470>

Водорастворимое производное фуллерена C_{70} как регулятор уровня активных форм кислорода в культивируемых клетках человека

Е. А. Савинова¹, Л. В. Каменева¹, Е. С. Ершова¹, Е. В. Проскурнина¹, П. Е. Умрюхин^{1,2},
И. В. Родионов^{1,2}, О. А. Долгих¹, О. А. Краевая³, П. А. Трошин^{3,4}, Н. Н. Вейко¹,
С. В. Костюк¹

¹ Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова,
115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 1
19991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Институт проблем химической физики РАН,
142432, Россия, г. Черноголовка, пр. академика Семенова, д. 1

⁴ Силезский технологический университет, 44-100, Польша, г. Гливице, ул. Академицка, д. 2А

Сведения об авторах

Екатерина Алексеевна Савинова,
SPIN-код: 7359-6438,
Scopus AuthorID: 57207764679,
ORCID: 0000-0001-5286-516X,
e-mail: savinova.ekaterina96@yandex.ru

Лариса Владимировна Каменева,
SPIN-код: 9930-1695,
Scopus AuthorID: 35272189300,
ORCID: 0000-0001-8475-643,
e-mail: larisa.cameneva@yandex.ru

Елизавета Сергеевна Ершова,
SPIN-код: 5488-0201,
Scopus AuthorID: 7004664097,
ResearcherID: E-3220-2015,
ORCID: 0000-0003-1206-5832,
e-mail: es-ershova@rambler.ru

Елена Васильевна Проскурнина,
SPIN-код: 8072-7745,
Scopus AuthorID: 6507062408,
ORCID: 0000-0002-8243-6339,
e-mail: proskurnina@gmail.com

Павел Евгеньевич Умрюхин,
SPIN-код: 2250-0749,
Scopus AuthorID: 6602247817,
ORCID: 0000-0001-8628-7353,
e-mail: pavelum@mail.ru

Иван Владимирович Родионов,
ORCID: 0000-0001-7042-4288,
e-mail: vano121099@mail.ru

Ольга Адольфовна Долгих,
SPIN-код: 6726-6814,
Scopus AuthorID: 57192896923,
ORCID: 0000-0002-4426-8864,
e-mail: dolgiko@med-gen.ru

Аннотация. Производные фуллеренов C_{60} и C_{70} исследуются как потенциальные средства доставки лекарств в организм. Кроме того, эти соединения обладают способностью эффективно связывать активные формы кислорода (АФК) в растворах и могут быть использованы в качестве радиопротекторов и антиокислителей. Однако исследование водорастворимого фуллерена C_{60} ранее показало, что это соединение способно не только блокировать АФК, но и индуцировать вторичный окислительный стресс, связанный с ответом клеток на значительное снижение уровня АФК. С целью дальнейшего анализа ответа клеток человека на присутствие фуллерена в среде мы исследовали действие водорастворимого производного фуллерена C_{70} на культивируемые фибробласты кожи человека. Фуллерен C_{70} в нетоксичной концентрации вызывает транзиторный окислительный стресс, который проявился в краткосрочном увеличении уровня окисления клеточной ДНК. Стресс возникает через 3 часа на фоне индуцированного фуллереном снижения активности гена антиокислительного ответа *NRF2* и увеличения активности гена *NOX4*, который кодирует фермент, катализирующий синтез пероксида водорода. Через 24 часа уровень окисления ДНК снижается до контрольных значений. Высказано предположение, что фуллерены могут найти применение не только в качестве антиокислителей, но и в качестве потенциальных индукторов адаптивного ответа, который повышает выживаемость клеток при негативных воздействиях среды.

Ключевые слова: окислительный стресс, фуллерены, активные формы кислорода, наносоединения, ДНК

Ольга Александровна Краевая,
ORCID: [0000-0003-0622-5393](https://orcid.org/0000-0003-0622-5393),
e-mail: okraevaya@inbox.ru

Павел Анатольевич Трошин,
SPIN-код: [5547-1498](https://spineris.com/5547-1498),
Scopus AuthorID: [6602075364](https://scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602075364),
e-mail: troshin2003@inbox.ru

Наталья Николаевна Вейко,
SPIN-код: [8477-2627](https://spineris.com/8477-2627),
Scopus AuthorID: [7003708619](https://scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7003708619),
ResearcherID: [B-2617-2012](https://orcid.org/B-2617-2012),
ORCID: [0000-0003-1847-0548](https://orcid.org/0000-0003-1847-0548),
e-mail: satelit32006@yandex.ru

Светлана Викторовна Костюк,
SPIN-код: [4022-8214](https://spineris.com/4022-8214),
Scopus AuthorID: [57205213299](https://scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205213299),
ResearcherID: [B-2027-2016](https://orcid.org/B-2027-2016),
ORCID: [0000-0003-2116-1244](https://orcid.org/0000-0003-2116-1244),
e-mail: svet-vk@yandex.ru

Для цитирования:

Савинова, Е. А., Каменева, Л. В.,
Ершова, Е. С., Проскурнина, Е. В.,
Умрюхин, П. Е., Родионов, И. В.,
Долгих, О. А., Краевая, О. А.,
Трошин, П. А., Вейко, Н. Н.,
Костюк, С. В.

(2021) Водорастворимое
производное фуллерена C_{70} как
регулятор уровня активных форм
кислорода в культивируемых
клетках человека.

Интегративная физиология, т. 2,
№ 4, с. 463–470.

[https://www.doi.
org/10.33910/2687-1270-2021-2-4-
463-470](https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-4-463-470)

Получена 21 октября 2021;
прошла рецензирование 2 ноября
2021; принята 7 ноября 2021.

Финансирование: Работа
выполнена при поддержке гранта
РНФ №18-15-00437, продолжение
(исследования биологических
эффектов водорастворимого
производного фуллерена)
и гранта РНФ № 19-13-00411
(синтез водорастворимого
производного фуллерена).

Права: © Е. А. Савинова,
Л. В. Каменева, Е. С. Ершова,
Е. В. Проскурнина, П. Е. Умрюхин,
И. В. Родионов, О. А. Долгих,
О. А. Краевая, П. А. Трошин,
Н. Н. Вейко, С. В. Костюк (2021).
Опубликовано Российским
государственным педагогическим
университетом им. А. И. Герцена.
Открытый доступ на условиях
лицензии CC BY-NC 4.0.

Water-soluble C₇₀ fullerene derivative as a regulator of the reactive oxygen species level in cultured human cells

E. A. Savinova¹, L. V. Kameneva¹, E. S. Ershova¹, E. V. Proskurnina¹, P. E. Umriukhin^{✉1,2}, I. V. Rodionov^{1,2}, O. A. Dolgikh¹, O. A. Kraevaya³, P. A. Troshin^{3,4}, N. N. Veiko¹, S. V. Kostyuk¹

¹ Research Centre for Medical Genetics, 1 Moskvorechye Str., Moscow 115522, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Bld. 2, 8 Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia

³ Institute of Problems of Chemical Physics of Russian Academy of Sciences, 1 Academician Semenov Ave., Chernogolovka 142432, Russia

⁴ Silesian University of Technology, 2A Akademicka Str., Gliwice 44-100, Poland

Authors

Ekaterina A. Savinova,

SPIN: 7359-6438,

Scopus AuthorID: 57207764679,

ORCID: 0000-0001-5286-516X,

e-mail:

savinova.ekaterina96@yandex.ru

Larisa V. Kameneva,

SPIN: 9930-1695,

Scopus AuthorID: 35272189300,

ORCID: 0000-0001-8475-643,

e-mail: larisa.cameneva@yandex.ru

Elizaveta S. Ershova,

SPIN: 5488-0201,

Scopus AuthorID: 7004664097,

ResearcherID: E-3220-2015,

ORCID: 0000-0003-1206-5832,

e-mail: es-ershova@rambler.ru

Elena V. Proskurnina,

SPIN: 8072-7745,

Scopus AuthorID: 6507062408,

ORCID: 0000-0002-8243-6339,

e-mail: proskurnina@gmail.com

Pavel E. Umriukhin,

SPIN: 2250-0749,

Scopus AuthorID: 6602247817,

ORCID: 0000-0001-8628-7353,

e-mail: pavelum@mail.ru

Ivan V. Rodionov,

ORCID: 0000-0001-7042-4288,

e-mail: vano121099@mail.ru

Olga A. Dolgikh,

SPIN: 6726-6814,

Scopus AuthorID: 57192896923,

ORCID: 0000-0002-4426-8864,

e-mail: dolgiko@med-gen.ru

Olga A. Kraevaya,

ORCID: 0000-0003-0622-5393,

e-mail: okraevaya@inbox.ru

Pavel A. Troshin,

SPIN: 5547-1498,

Scopus AuthorID: 6602075364,

e-mail: troshin2003@inbox.ru

Natalya N. Veiko,

SPIN: 8477-2627,

Scopus AuthorID: 7003708619,

ResearcherID: B-2617-2012,

ORCID: 0000-0003-1847-0548,

e-mail: satelit32006@yandex.ru

Svetlana V. Kostyuk,

SPIN: 4022-8214,

Abstract. Fullerene derivatives of C₆₀ and C₇₀ are being investigated as potential tools for drug delivery to the body. Additionally, these compounds have the ability to effectively bind reactive oxygen species (ROS) in solutions and can be used as radioprotectors and antioxidants. However, a study of water-soluble C₆₀ fullerene previously showed that this compound is able not only to block ROS, but also to induce secondary oxidative stress associated with cell response to a significant decrease in ROS levels. In order to further analyse the response of human cells to the presence of fullerene in the medium, we investigated the effect of a water-soluble C₇₀ fullerene derivative on cultured human skin fibroblasts. C₇₀ fullerene in a non-toxic concentration causes transient oxidative stress, which manifested itself in a short-term increase in the cellular DNA oxidation level. Stress occurs 3 hours after fullerene-induced decrease in the antioxidant response gene NRF2 activity and an increase in the activity of the NOX4 gene, which encodes an enzyme catalysing hydrogen peroxide synthesis. 24 hours later, the level of DNA oxidation decreases to the control values. It is suggested that fullerenes can be used not only as antioxidants, but also as potential inducers of an adaptive response that increases cell survival under negative environmental influences.

Keywords: oxidative stress, fullerenes, reactive oxygen species, nanocomposites, DNA

Scopus AuthorID: 57205213299,
ResearcherID: B-2027-2016,
ORCID: 0000-0003-2116-1244,
e-mail: svet-vk@yandex.ru

For citation:

Savinova, E. A., Kameneva, L. V.,
Ershova, E. S., Proskurnina, E. V.,
Umriukhin, P. E., Rodionov, I. V.,
Dolgikh, O. A., Kraevaya, O. A.,
Troshin, P. A., Veiko, N. N.,
Kostyuk, S. V.

(2021) Water-soluble C₇₀ fullerene
derivative as a regulator of the
reactive oxygen species level
in cultured human cells. *Integrative
Physiology*, vol. 2, no. 4, pp. 463–470.
[https://www.doi.
org/10.33910/2687-1270-2021-2-4-
463-470](https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-4-463-470)

Received 21 October 2021;
reviewed 2 November 2021;
accepted 7 November 2021.

Funding: The study was supported
by RSF grant No. 18-15-00437,
continuation (studies of biological
effects of a water-soluble fullerene
derivative) and RSF grant
No. 19-13-00411 (synthesis
of a water-soluble fullerene
derivative).

Copyright: © E. A. Savinova,
L. V. Kameneva, E. S. Ershova,
E. V. Proskurnina, P. E. Umriukhin,
I. V. Rodionov, O. A. Dolgikh,
O. A. Kraevaya, P. A. Troshin,
N. N. Veiko, S. V. Kostyuk (2021).
Published by Herzen State
Pedagogical University of Russia.
Open access under [CC BY-NC
License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Введение

Фуллерены C₆₀ и C₇₀ и их растворимые в воде производные с различными функциональными группами относятся к классу наносоединений. В последние годы эти соединения исследуют на предмет их практического применения в различных сферах, в том числе в медицине (Afreeen et al. 2015; Bosi et al. 2003; Kazemzadeh, Mozafari 2019; Mousavi et al. 2017). Вследствие их химической структуры, которая включает большое количество ненасыщенных связей, фуллерены рассматриваются в качестве потенциальных эффективных антиоксидантов, которые могут блокировать окислительный стресс, индуцируемый различными воздействиями, например ионизирующим излучением. Однако исследования показали, что взаимодействие фуллеренов с клетками не сводится только к связыванию активных форм кислорода и азота (АФК) во внеклеточной среде

и клетках (Johnston et al. 2010). В зависимости от природы заместителя фуллерены индуцируют в клетках различные реакции, в том числе могут парадоксальным образом индуцировать дополнительный синтез АФК (Ershova et al. 2016). В рамках данного исследования мы протестировали водорастворимый фуллерен C₇₀ на предмет регулирования транскрипции генов двух основных факторов, влияющих на уровень АФК в клетках в норме и при патологии. Транскрипционный фактор NRF2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) контролирует транскрипцию генов, отвечающих за антиокислительный ответ (Bellezza et al. 2018). NOX4 (NADPH-оксидаза 4) — это фермент, который катализирует реакцию синтеза пероксида в клетках в ответ на различные стимулы (Bedard, Krause 2007). Было показано, что функционализированный фуллерен C₇₀ способен регулировать транскрипцию этих двух факторов и модулировать уровень АФК в клетках.

Методы

Водорастворимое производное фуллерена C_{70} (рис. 1А) было синтезировано и охарактеризовано в Институте проблем химической физики РАН (Краева et al. 2020). Две линии клеток фибробластов кожи взрослых людей были отобраны из коллекции МГНЦ. Клетки (4–6 пассажа) культивировали в среде ДМЕМ с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (PAA Laboratories, Австрия) и антибиотиков в CO_2 инкубаторе при 37 °С. Исследование проводили на субконфлуентных культурах. Фуллерен добавляли к клеткам на 3 и 24 часа в концентрации 10 мкМ.

МТТ-тест. Использовали реагент МТТ (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) фирмы Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). Измерение поглощения проводили на планшетном ридере EnSpire plate reader (EnSpire Equipment, Turku, Finland).

РТ-ПЦР. Для выделения РНК применили набор реагентов RNeasy Mini Kit (Qiagen, ФРГ). Перед проведением обратной транскрипции РНК дополнительно обработали ДНКазой 1. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора реагентов Reverse Transcriptase Kit («Силекс», РФ). Амплификацию проводили с использованием набора SYBRgreen PCR MasterMix и прибора StepOne Plus (Applied Biosystems). Праймеры синтезированы фирмой «Силекс», РФ. В качестве стандарта применили ген *TBP*.

Определение содержания 8-oxodG. ДНК из клеток для проведения иммуноферментного анализа на нитроцеллюлозных фильтрах выделяли стандартным методом с использованием экстракции органическими растворителями (Ershova et al. 2016). Концентрацию ДНК определяли в комплексе с ДНК-связывающимся флуоресцентным красителем PicoGreen (Molecular Probes/Invitrogen, CA, USA). Анализ проводили с использованием антител к 8-oxodG, конъюгированных со щелочной фосфатазой, как описано ранее (Malinovskaya et al. 2019).

Определение АФК. Использовали планшетный ридер (EnSpire Equipment, Finland), $\lambda_{в} = 488$ нм, $\lambda_{эм} = 528$ нм. Клетки обрабатывали 5 μ М $H_2DCFH-DA$ (Molecular Probes/Invitrogen, CA, USA) и анализировали флуоресценцию в течение 10–40 мин. Константу синтеза DCF (*kdcf*) определяли из зависимости сигнала от времени инкубирования клеток с реагентом.

Статистический анализ. Все эксперименты были повторены не менее трех раз. На графиках приводятся средние значения измеряемых

параметров и стандартные ошибки. Сравнение проводили с использованием критерия Манна — Уитни. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для исследования из коллекции МГНЦ были отобраны две ранее охарактеризованные клеточные линии фибробластов кожи доноров 35 лет (HSF-66) и 42 лет (HSF-61). Структурная формула производного фуллерена приводится на рисунке 1А. Каркас C_{70} содержит ряд заместителей с отрицательным зарядом и электроноакцепторными свойствами, которые повышают проникновение фуллерена в клетку и увеличивают его способность связывать АФК. В МТТ-тесте было установлено, что 10 мкМ фуллерена является абсолютно нетоксичной концентрацией для клеток. Фуллерен добавляли в среду культивирования субконфлуентных клеток на 3 и 24 часа.

В присутствии фуллерена через 3 и через 24 часа мы фиксировали значительное снижение РНК *NRF2* (рис. 1В) в обеих клеточных линиях. Одновременно со снижением транскрипта гена *NRF2* в клетках снижалось количество РНК гена *HMOX1* (рис. 1С), транскрипция которого регулируется транскрипционным фактором *NRF2*, что подтверждает блокирование антиоксидантного ответа в присутствии фуллерена.

Наряду со снижением уровня экспрессии гена *NRF2* в присутствии фуллерена в несколько раз возрастало количество РНК гена *NOX4*, который кодирует белок, катализирующий синтез пероксида водорода в клетках (рис. 1D).

Очевидно, что оба процесса — снижение экспрессии гена *NRF2* и значительное увеличение экспрессии гена *NOX4* — направлены на поддержание в клетках определенного уровня АФК как ответ на связывание АФК фуллереном. Данные об уровне АФК в клетках приводятся на рисунке 1Е. Через 3 часа происходит значительное снижение общего количества АФК в клетках. Через 24 часа уровень АФК возрастает и для линии клеток HSF-61 превышает контрольный уровень.

Мы проанализировали методом иммуноферментного анализа содержание в клеточной ДНК маркера окисления оснований — 8-oxodG (рис. 1F). Через 3 часа после добавления в среду культивирования фуллерена происходило значительное увеличение уровня окислительной модификации клеточной ДНК, что коррелировало с максимальными уровнями РНК *NOX4* и минимальными уровнями РНК *NRF2*. Значи-

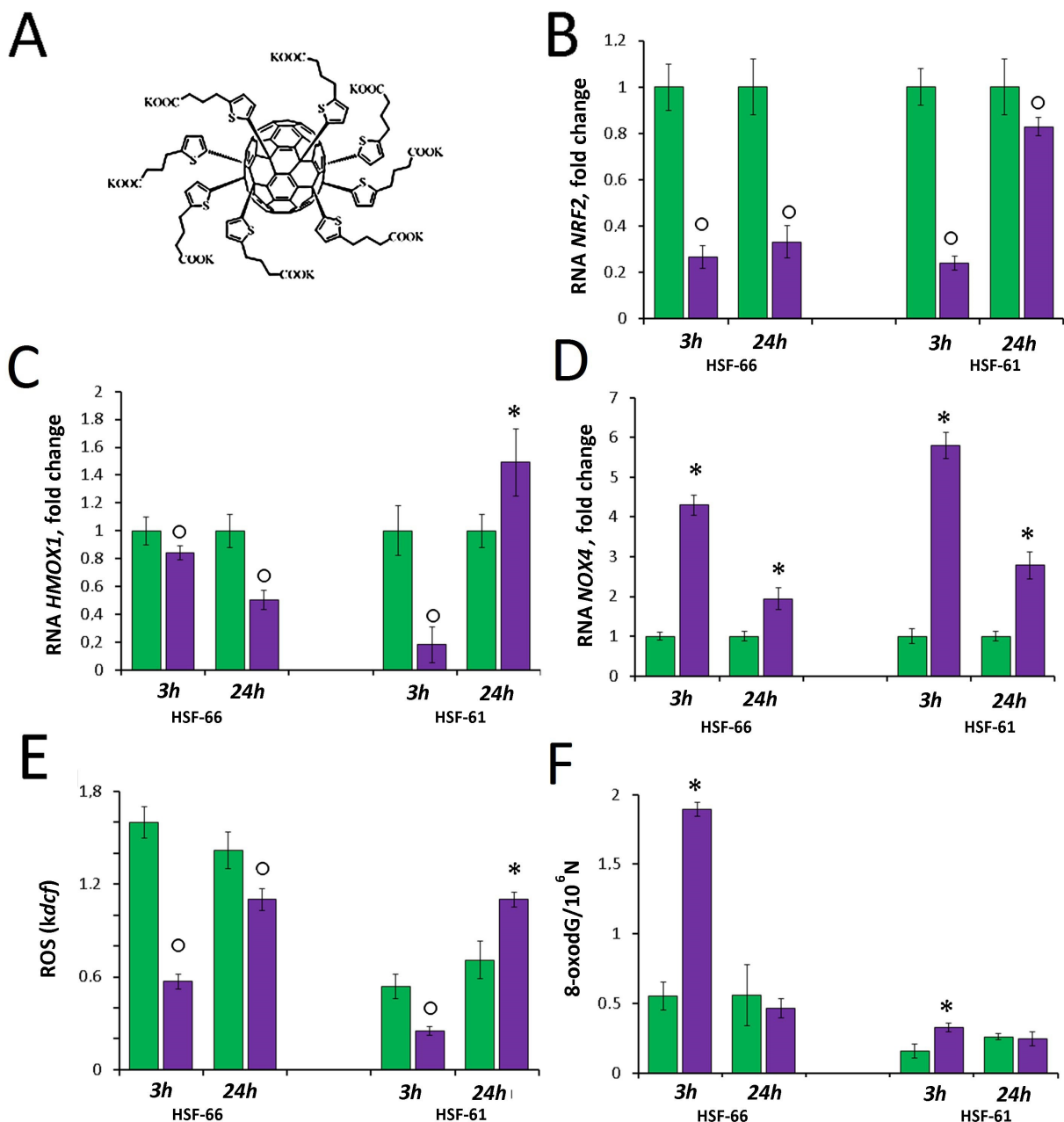


Рис. 1. А — структурная формула водорастворимого фуллерена C_{70} . В, С, D — содержание РНК *NRF2* (В), РНК *HMOX1* (С) и РНК *NOX4* (D). Данные нормированы к содержанию РНК гена *TBP* (внутренний стандарт). Е — уровни АФК в клетках. Приводится константа реакции образования DCF при взаимодействии $H_2DCFH-DA$ с АФК в клеточной культуре. F — содержание маркера 8-oxodG в ДНК, выделенной из клеток. (*), (°) — U-test, $p < 0,05$

Fig. 1. Structure of the water-soluble C_{70} fullerene derivative. (A) Effects of fullerene on gene expression in skin fibroblast cell lines (B-F). A—Structural formula of water-soluble C_{70} fullerene. B, C, D—The content of RNA *NRF2* (B), RNA *HMOX1* (C) and RNA *NOX4* (D). The data are normalised to the RNA content of the *TBP* gene (internal standard). E—ROS levels in the cells. The reaction constant of DCF formation upon interaction $H_2DCFH-DA$ with ROS in the cell culture is shown. F—Content of 8-oxodG marker in DNA isolated from cells. (*), (°)—U-test, $p < 0.05$

тельное увеличение содержания 8-oxodG в ДНК говорит о наличии окислительного стресса в клетках. Окислительный стресс носит транзиторный характер. Через 24 часа содержание маркера окисления 8-oxodG снижалось до кон-

трольных показателей, по-видимому, вследствие активации репарационных процессов.

Таким образом, мы подтвердили способность водорастворимых фуллеренов выступать не только в роли эффективных антиоксидантов,

но и в роли прооксидантов, ранее описанную для водорастворимого производного фуллера на C_{60} (Ershova et al. 2016). По-видимому, суммарный эффект действия фуллеренов на клетки зависит от исходного уровня АФК в клетках и от концентрации и химической природы добавляемого к клеткам фуллера. Супернизкие концентрации фуллера могут связывать АФК до физиологически приемлемого уровня, не индуцируя активность систем, синтезирующих дополнительные АФК на фоне блокировки антиокислительного ответа. Однако, критические концентрации фуллера необходимо подбирать в каждом отдельном случае.

Свойство фуллеренов стимулировать транзитный окислительный стресс и повреждения ДНК при определенных концентрациях может найти практическое применение. Ранее было показано, что транзитный окислительный стресс, вызванный краткосрочной блокировкой активности фактора NRF2 и увеличением количества фермента NOX4 при действии на клетки малых доз ионизирующего излучения, индуцирует в клетках адаптивный ответ, направленный на повышение выживаемости клеток при последующем действии больших доз излучения (Konkova et al. 2020). Возможно, фуллерены могут применяться для повышения устойчивости клеток, в том числе и клеток организма, к действию повреждающих факторов внешней среды. Для этого необходимы дальнейшие исследования биологической активности этих наносоединений.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Вклад авторов

- a. Савинова Екатерина Алексеевна — постановка эксперимента;
- b. Каменева Лариса Владимировна — постановка эксперимента;

с. Ершова Елизавета Сергеевна — постановка эксперимента, математическая обработка данных;

d. Проскурнина Елена Васильевна — постановка эксперимента, математическая обработка данных;

e. Умрюхин Павел Евгеньевич — написание статьи и подбор литературы;

f. Родионов Иван Владимирович — постановка эксперимента, математическая обработка данных;

g. Краевая Ольга Александровна — планирование эксперимента и обсуждение;

h. Трошин Павел Анатольевич — планирование эксперимента и обсуждение;

i. Вейко Наталья Николаевна — написание статьи, подготовка иллюстративного материала, математическая обработка данных;

j. Костюк Светлана Викторовна — осуществление общего руководства экспериментом.

Author Contributions

a. Ekaterina A. Savinova: setting up the experiment;

b. Larisa V. Kameneva: setting up the experiment;

c. Elizaveta S. Ershova: setting up the experiment, mathematical data processing;

d. Elena V. Proskurnina: setting up the experiment, mathematical data processing;

e. Pavel E. Umriukhin: writing the article and selection of literature;

f. Ivan V. Rodionov: setting up the experiment, mathematical data processing;

g. Olga A. Kraevaya: experiment planning and discussion;

h. Pavel A. Troshin: experiment planning and discussion;

i. Natalya N. Veiko: writing the article, preparation of illustrative material, mathematical data processing;

j. Svetlana V. Kostyuk: general management of the experiment.

Список сокращений

АФК — активные формы кислорода; NRF2 — Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; 8-oxodG — 8-оксо-2'-дезоксигуанозин; РТ-ПЦР — цепная полимеразная реакция в реальном времени; МТТ — 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолий бромид.

References

- Afreen, S., Muthoosamy, K., Manickam, S., Hashim, U. (2015) Functionalized fullerene (C_{60}) as a potential nanomediator in the fabrication of highly sensitive biosensors. *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 63, pp. 354–364. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2014.07.044> (In English)

- Bedard, K., Krause, K. H. (2007) The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: Physiology and pathophysiology. *Physiological Reviews*, vol. 87, no. 1, pp. 245–313. <https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2005> (In English)
- Bellezza, I., Giambanco, I., Minelli, A., Donato, R. (2018) Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress. *Biochimica et Biophysica Acta — Molecular Cell Research*, vol. 1865, no. 5, pp. 721–733. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.02.010> (In English)
- Bosi, S., Da Ros, T., Spalluto, G., Prato, M. (2003) Fullerene derivatives: An attractive tool for biological applications. *European Journal of Medical Chemistry*, vol. 38, no. 11-12, pp. 913–923. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2003.09.005> (In English)
- Ershova, E. S., Sergeeva, V., Chaushova, A. I. et al. (2016) Toxic and DNA damaging effects of a functionalized fullerene in human embryonic lung fibroblasts. *Mutatational Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, vol. 805, pp. 46–57. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2016.05.004> (In English)
- Johnston, H. J., Hutchison, G. R., Christensen, F. M. et al. (2010) The biological mechanisms and physicochemical characteristics responsible for driving fullerene toxicity. *Toxicological Sciences*, vol. 114, no. 2, pp. 162–182. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp265> (In English)
- Kazemzadeh, H., Mozafari, M. (2019) Fullerene-based delivery systems. *Drug Discovery Today*, vol. 24, no. 3, pp. 898–905. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.01.013> (In English)
- Konkova, M., Abramova, M., Kalianov, A. et al. (2020) Mesenchymal stem cells early response to low-dose ionizing radiation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, vol. 8, article 584497. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.584497> (In English)
- Kraevaya, O. A., Peregudov, A. S., Godovikov, I. A. et al. (2020) Direct arylation of C₆₀Cl₆ and C₇₀Cl₈ with carboxylic acids: a synthetic avenue to water-soluble fullerene derivatives with promising antiviral activity. *Chemical Communications*, vol. 56, no. 8, pp. 1179–1182. <https://doi.org/10.1039/C9CC08400B> (In English)
- Malinovskaya, E. M., Ershova, E. S., Okorokova, N. A. et al. (2019) Ribosomal DNA as DAMPs Signal for MCF7 Cancer Cells. *Frontiers in Oncology*, vol. 9, article 445. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00445> (In English)
- Mousavi, S. Z., Nafisi, S., Maibach, H. I. (2017) Fullerene nanoparticle in dermatological and cosmetic applications. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, vol. 13, no. 3, pp. 1071–1087. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.10.002> (In English)