

БИОМЕДИЦИНСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОКОНЬЮГАТОВ НА ОСНОВЕ ОКСИДА ГРАФЕНА И ФУЛЛЕРЕНОВ С ЦИТОСТАТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Протас А. В.^{1,2}, Попова Е. А.^{1,2}, Миколайчук О. В.^{1,2},
Семенов К. Н.^{1,2}, Шаройко В. В.^{1,2}, Молчанов О. Е.²,
Майстренко Д. Н.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Миколайчук Ольга Владиславовна,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-
Петербург, Россия, 197022.
E-mail: olgamedchem@gmail.com

Статья поступила в редакцию 31.05.2023
и принята к печати 26.09.2023.

Резюме

Медицина рассматривается как одна из наиболее перспективных и важнейших областей применения современных нанотехнологий. Так, многообещающим направлением является использование наноструктур для адресной (таргетной) доставки лекарственных средств, для обеспечения пролонгированного действия лекарств, для диагностики и изготовления изделий медицинского назначения. Превосходные электрические, механические и оптические свойства углеродных наночастиц, а также простота их функционализации позволили им стать привлекательными кандидатами для создания новых материалов, в том числе и для биомедицинского применения. Как показал анализ современных литературных данных, значительное количество научных исследований, выполненных в области экспериментальной онкологии, были посвящены разработке методов направленной доставки противоопухолевых средств к биологическим мишеням, в том числе с использованием наночастиц. Таким образом, создание противоопухолевых препаратов на основе конъюгатов цитостатических препаратов с углеродными наноструктурами является одним из наиболее активно развивающихся направлений медицинской химии. В данном обзоре рассмотрены научные достижения в области получения и исследования свойств наноконъюгатов на основе оксида графена и фуллеренов с цитостатическими препаратами (такими как: паклитаксел, карбоплатин, цисплатин, доксорубицин, гемцитабин и др.), механизмы их действия и области практического применения углеродных наноструктур в биомедицине. Отдельное внимание уделено требованиям, предъявляемым к наноносителям, способам адресной доставки наноконъюгатов к биологическим мишеням, преимуществам применения противоопухолевых средств в составе наноконъюгатов на основе углеродных наноструктур. Кроме того, в обзоре обобщены и обозначены имеющиеся в настоящий момент проблемы применения углеродных наноструктур в биомедицине.

Ключевые слова: биосовместимость, конъюгат, оксид графена, противоопухолевая активность, углеродные наноструктуры, фуллерен, цитостатический препарат.

Для цитирования: Протас А.В., Попова Е.А., Миколайчук О.В., Семенов К.Н., Шаройко В.В., Молчанов О.Е., Майстренко Д.Н. Биомедицинское использование наноконъюгатов на основе оксида графена и фуллеренов с цитостатическими препаратами. Трансляционная медицина. 2023;10(5):402-411. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-5-402-411. EDN: IHCXOQ

BIOMEDICAL USE OF NANOCONJUGATES BASED ON GRAPHENE OXIDE AND FULLERENES WITH CYTOSTATIC DRUGS

Aleksandra V. Protas^{1,2}, Elena A. Popova^{1,2},
Olga V. Mikolaichuk^{1,2}, Konstantin N. Semenov^{1,2},
Vladimir V. Sharoyko^{1,2}, Oleg E. Molchanov²,
Dmitriy N. Maistrenko²

Corresponding author:

Olga V. Mikolaichuk,
Academician I. P. Pavlov First Saint
Petersburg State Medical University,
L'va Tolstogo str., 6–8, Saint Petersburg,
Russia, 197022.
E-mail: olgamedchem@gmail.com

¹ Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical
University, Saint Petersburg, Russia

² A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical
Technologies, Saint Petersburg, Russia

Received 31 May 2023; accepted
26 September 2023.

Abstract

Medicine is one of the most promising and essential fields for the application of modern nanotechnologies. Targeted drug delivery, providing prolonged drug action, diagnostics, and the manufacturing of medical devices are among the promising applications of nanomaterials. The excellent electrical, mechanical, and optical properties of carbon nanoparticles, along with their ease of functionalization, have made them attractive candidates for the development of new materials for biomedical applications. As analyzed from contemporary literature, a significant amount of research in experimental oncology has been dedicated to the development of methods for targeted delivery of antitumor agents to biological targets, including the use of nanoparticles. Thus, the creation of antitumor drugs based on conjugates of cytostatic drugs with carbon nanostructures is one of the actively developing directions in medicinal chemistry. This review discusses scientific achievements in the synthesis and study of properties of nanocomposites based on graphene oxide and fullerenes with cytostatic drugs (such as paclitaxel, carboplatin, cisplatin, doxorubicin, gemcitabine, etc.), their mechanisms of action, and practical applications in biomedicine. Special attention is given to the requirements imposed on nanocarriers, methods of targeted delivery of nanocomposites to biological targets, and the advantages of using antitumor agents in the composition of nanoconjugates based on carbon nanostructures. Additionally, the review summarizes and identifies the current challenges in the application of carbon nanostructures in biomedicine.

Key words: antitumor activity, biocompatibility, carbon nanostructures, conjugate, cytostatic drug, fullerene, graphene oxide.

For citation: Protas AV, Popova EA, Mikolaichuk OV, Semenov KN, Sharoyko VV, Molchanov OE, Maistrenko DN. Biomedical use of nanoconjugates based on graphene oxide and fullerenes with cytostatic drugs. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2023;10(5):402-411. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-5-402-411. EDN: IHCXOQ

В последнее десятилетие XX века произошел бум исследований, связанных с изучением различных наноструктур, развитием нанотехнологий и внедрением их в различные сферы деятельности человека [1–3]. В настоящее время медицина рассматривается как одна из самых перспективных областей применения нанотехнологий. Так, многообещающим направлением является использование наноструктур для адресной (таргетной) доставки лекарственных средств к биологическим мишеням, для обеспечения пролонгированного действия лекарств, для диагностики и изготовления изделий медицинского назначения [4]. К настоящему моменту получены разнообразные наноматериалы, имеющие уникальные физико-химические свойства. Так, можно выделить углеродные наноструктуры на основе производных фуллеренов, наноалмазов, графена, углеродных нанотрубок [5–8].

Например, наноматериалы на основе графена имеют большой потенциал применения в противоопухолевой, противогрибковой и противовирусной терапии, в биоимиджинге, а также при разработке биосенсоров [9]. Активно развивается направление, связанное с созданием таргетных препаратов, в которых углеродные наноструктуры используются в качестве носителей биологически активных веществ, в том числе веществ с противоопухолевой активностью. В настоящем обзоре мы сфокусируемся на научных достижениях в области получения и исследования свойств перспективных наноконъюгатов на основе оксида графена и фуллеренов с цитостатическими препаратами.

Онкологические заболевания являются одними из самых распространенных социально-значимых патологий. Химиотерапия представляет собой неспецифический метод лечения, в котором используются химические вещества, ингибирующие пролиферацию клеток за счет воздействия на ДНК, РНК, рецепторы, метаболизм клетки и компоненты цитоскелета [10–12]. Главный недостаток химиотерапии состоит в отсутствии специфичности цитостатических препаратов к опухолевым клеткам, что обуславливает развитие широкого спектра токсических побочных эффектов, среди которых можно выделить повышенную утомляемость, алопецию, апластическую анемию и тромбоцитопению, иммунодефицит, нейропатию, развитие кожных язв, нарушение когнитивных и репродуктивных функций, диарею, тошноту, потерю аппетита и др. [13–15]. Многообещающим направлением в химиотерапии является разработка и создание конъюгатов, в том числе на основе углеродных наноструктур с малыми молекулами, проявляющими противоопухолевое действие.

Стоит отметить, что к наноносителям, предназначенным для получения конъюгатов, предъявляются следующие требования:

- отсутствие вредоносного воздействия на здоровые клетки;
- удовлетворение требованиям контролируемой стабильности и биосовместимости *in vivo*;
- способность высвобождать лекарственное средство в зависимости от внешних условий (pH, температура и т. д.) [16].

Основными способами получения конъюгатов на основе углеродных наноструктур являются адсорбция активных молекул на поверхности наноматериала за счет нековалентных взаимодействий (электростатическое взаимодействие, водородные связи, силы Ван-дер-Ваальса и др.), а также ковалентное связывание биологически активных молекул посредством химического взаимодействия с функционализированным носителем [17].

При использовании конъюгатов оксида графена с цитостатическими препаратами ключевым моментом является обеспечение возможности селективного накопления таких наносистем в опухоли. Данная проблема решается двумя способами: пассивной и активной доставкой. Пассивная доставка конъюгатов обеспечивается повышенной проницаемостью сосудов опухоли и отсутствием полноценных лимфатических капилляров. При длительной циркуляции в кровотоке конъюгат накапливается в опухоли. В случае активной адресной доставки наноструктуру предварительно модифицируют введением векторных молекул (фолиевой кислоты, моноклональных антител и др.), которые распознаются мембранными рецепторами опухолевых клеток [18].

Графен состоит из атомов углерода в состоянии sp^2 -гибридизации, образующих двумерные нанослои, имеет развитую площадь поверхности, большую делокализованную электронную систему, уникальные механические и электрические свойства [19]. Существует ряд подходов, позволяющих получать разнообразные наноматериалы на основе графена [20–24]. Тем не менее, использование графена в биомедицине весьма ограничено ввиду его гидрофобности, низкой гемосовместимости и токсичности [25]. В связи с этим, в качестве носителя лекарственных средств для адресной доставки, как правило, рассматривается модифицированный графен, например, оксид графена (GO) с привитыми кислородсодержащими функциональными группами (гидроксильными, эпоксидными, карбоксильными) (рис. 1) [26, 27].

Такая функционализация графена приводит к более высокой степени его диспергируемости в воде, повышению гидрофильности наноматериа-

ла и его биосовместимости. Более того, появляется возможность использования привитых к поверхности GO функциональных групп для ковалентной сшивки с цитостатическими препаратами и молекулами адресной доставки (фолиевая кислота, моноклональные антитела, аптамеры и др.) [28–30]. Механизм действия таких конъюгатов на опухолевые клетки представлен на рисунке 2. Конъюгат GO с цитостатическим препаратом и молекулой для адресной доставки связывается с поверхно-

стью опухолевых клеток и интернализуется в них в результате эндоцитоза. В эндосомах/лизосомах осуществляется высвобождение цитостатика, который далее попадает в цитозоль и связывается со своей молекулярной мишенью (например, тубулином, ДНК, топоизомеразой I и др.), что приводит к остановке клеточного цикла, апоптозу и др.

Кроме того, сильное поглощение GO в ближней инфракрасной области позволяет использовать его для визуализации и направленной фототермической

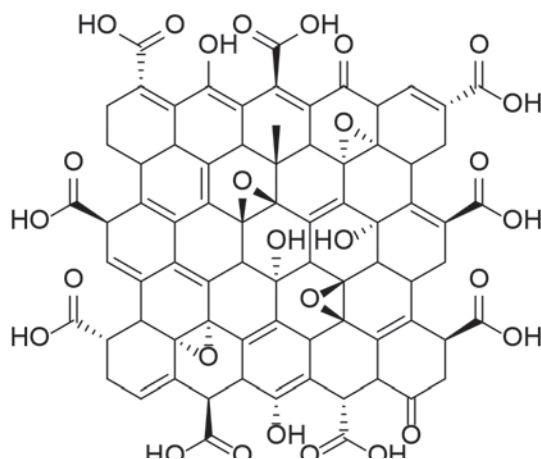


Рис. 1. Структура оксида графена

Figure 1. Structure of graphene oxide

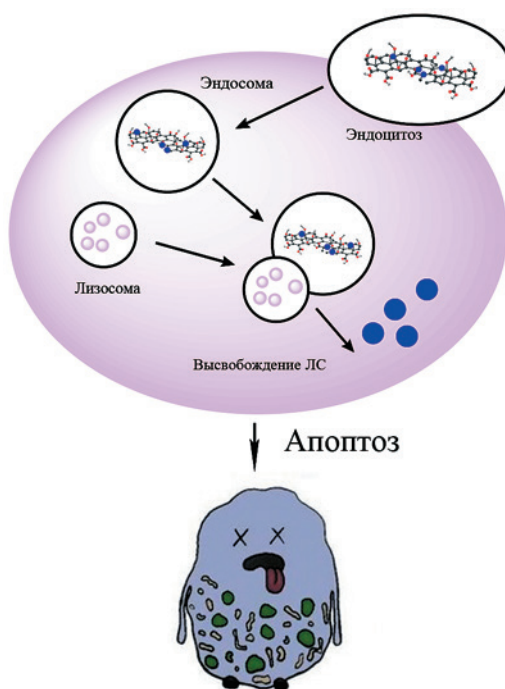


Рис. 2. Механизм действия конъюгата GO с цитостатиком

Figure 2. Mechanism of action of the graphene oxide conjugate with a cytostatic agent

Таблица 1. Конъюгаты на основе GO с цитостатическими препаратами

Table 1. Conjugates based on graphene oxide with cytostatic drugs

Конъюгат	Характеристики	Ссылка
Паклитаксел-GO-фолиевая кислота (pGO-FA-PTX) загрузка PTX 18,7 %	Выживаемость клеток линии эндометриоидной аденокарциномы яичников (A2780) при введении pGO-FA-PTX менее 30 %	[39]
Цисплатин-GO	Выживаемость клеток линии аденокарциномы яичника (SKOV3) составляла 10 % при концентрации 25 мг/л ⁻¹	[40]
Карбоплатин-GO	Выживаемость клеток линий фиброза печени (LX2) и SKOV3 при концентрациях конъюгата от 60 мг/л ⁻¹ до 250 мг/л ⁻¹ была менее 20 %	
Хлорамбуцил-GO-фолиевая кислота (CLB-FAGGO)	Выживаемость клеток линии MCF-7 составляла 28 % при концентрации CLB-FAGGO 500 мг/л ⁻¹	[41]
Доксорубин-GO (GO-DOX)	Значения IC_{50} для клеточных линий PC3 и A2780 составили 0,84 мкМ и 1,55 мкМ соответственно	[34]
Гемцитабин-GO GEM-rGO	Значения IC_{50} для клеточных линий фибробластов лёгкого (HEL299) и A549 составили $6,36 \pm 1,20$ и $9,72 \pm 0,37$ мкМ соответственно Подкожная инъекция GEM-rGO мышам с ксенотрансплантатами A549 приводила к ингибированию роста опухоли в два раза более эффективно, чем свободный гемцитабин	[42]
Тамоксифен-GO	Значение IC_{50} для клеточной линии MCF-7 составило 108 мг/л ⁻¹	[43]

терапии опухолей [31]. Также обнаружено, что GO может влиять на метастазирование опухолей. Например, показано, что модифицированный этиленгликолем GO не оказывает непосредственного влияния на опухолевые клеточные линии аденокарциномы молочной железы (MDA-MB-231, MDA-MB-436 и SK-BR-3), однако подавляет миграцию опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo*, нарушая окислительное фосфорилирование в опухолевых клетках, тем самым значительно снижая выработку АТФ и нарушая сборку актиновых микрофиламентов [32].

Анализ литературных данных позволил выявить ряд работ, посвященных синтезу конъюгатов на основе GO с различными цитостатическими препаратами (табл. 1) [33–36], а также отметить следующие преимущества создания конъюгатов на основе GO:

1. Возможность применения различных подходов к синтезу конъюгатов (ковалентная [33] и нековалентная [34] модификации);
2. Возможность варьирования процента загрузки цитостатических препаратов, а также про-

ведения одновременной загрузки двух и более цитостатических препаратов [36];

3. Синтез конъюгатов, содержащих, помимо цитостатических препаратов, вектор для адресной доставки [36];

4. Более высокая эффективность терапевтического действия и меньшая токсичность [37, 38].

В 1996 году в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России был получен высокоэффективный цитостатик [5-[[4,6-бис(азиридин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]-амино]-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил]-метанол (соединение 1), принадлежащий к группе алкилирующих агентов класса этилениминов [26]. В результате нековалентной прививки данного цитостатика к GO был получен конъюгат (рис. 3) со значительным цитотоксическим действием в отношении клеточной линии HeLa ($IC_{50} = 2,5$ мкМ), которое превосходило цитотоксический эффект индивидуального соединения 1 ($IC_{50} = 11,8$ мкМ) и было сопоставимо с действием доксорубина ($IC_{50} = 1,5$ мкМ). При этом отмечена меньшая цитотоксичность данного

конъюгата в отношении клеточной линии почки эмбриона человека НЕК 293 [26].

Отдельно стоит отметить важность контролируемого высвобождения цитостатических препаратов из конъюгата. Для решения данной задачи можно осуществлять конъюгирование цитостатических препаратов с GO посредством линкерной группы, которая при определенных условиях, например при ферментативном гидролизе, будет

расщепляться. Так, в работе [44] для присоединения доксорубина к GO в качестве линкера был использован трипептид (Gly-Gly-Leu). При действии термолизина, фермента, расщепляющего пептидные связи между Gly и Leu, доксорубин контролируемо высвобождался из конъюгата.

Для потенциальной комбинированной химиотерапии Реi и соавторы провели конъюгацию пегилированного GO с двумя цитостатическими препаратами:

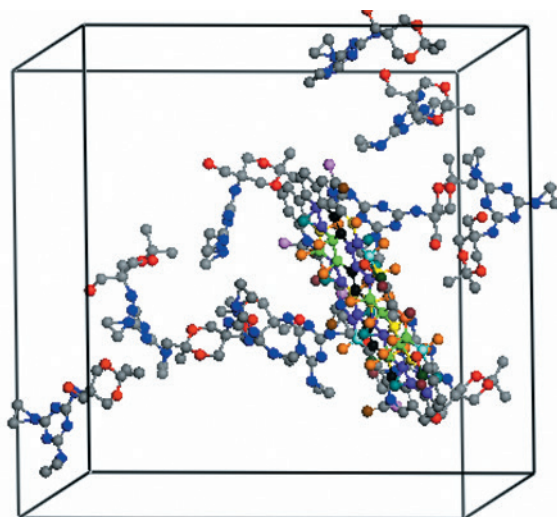


Рис. 3. Геометрическая структура нековалентного конъюгата соединения 1 с GO

Figure 3. Geometric structure of the non-covalent conjugate of compound 1 with graphene oxide (GO)

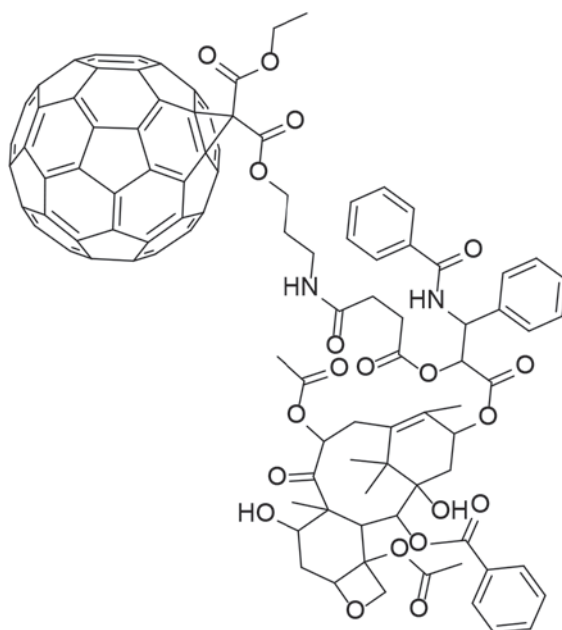


Рис. 4. Конъюгат фуллерен C_{60} –паклитаксел

Figure 4. Fullerene C_{60} –paclitaxel conjugate

Таблица 2. Конъюгаты на основе фуллерена C_{60} с цитостатическими препаратамиTable 2. Conjugates based on fullerene C_{60} with cytostatic drugs

Конъюгат	Характеристики	Ссылка
Доксорубин– фуллерен C_{60}	Снижение жизнеспособности клеток MCF-7 на 40 % по сравнению с контролем после 24 ч ($C = 4$ мкМ).	[56]
Цисплатин–фуллерен C_{60}	Значения IC_{50} в отношении клеток LLC выше в 3,3 и 4,5 раза ниже через 48 и 72 ч соответственно по сравнению со свободным цисплатином.	[57]
Доцетаксел–фуллерен C_{60} – фолиевая кислота	На клеточной линии PC3 <i>in vitro</i> была показана высокая эффективность проникновения конъюгата через клеточные мембраны, усиление апоптоза.	[58]
Метатрексат–фуллерен C_{60} – глицин	Носители были совместимы с эритроцитами и обладали значительной цитотоксичностью. Лучшее клеточное поглощение было подтверждено конфокальной лазерной сканирующей микроскопией.	[59]

ковалентное связывание с соединениями платины и нековалентное — с доксорубином [22]. Установлено, что полученный конъюгат проявляет более значительный противоопухолевый эффект в сравнении с индивидуальными препаратами и меньшую системную токсичность. При этом показана возможность pH-контролируемого высвобождения цитостатических препаратов. В работе [45] отмечено усиление цитотоксического действия конъюгата на основе GO, функционализированного поливинилпирролидоном, кверцетином и гефитинибом в отношении клеточной линии тератокарциномы яичников RA-1 по сравнению с конъюгатом поливинилпирролидона с гефитинибом и кверцетином.

Как уже было отмечено выше, помимо молекул цитостатических препаратов, GO может быть конъюгирован с молекулами адресной доставки. В связи с тем, что фолатные рецепторы экспрессируются преимущественно в опухолевых клетках, включая клетки рака молочной железы, яичников, легкого и толстой кишки, фолиевая кислота является таргетным лигандом (вектором), используемым для доставки противоопухолевых препаратов [46]. В работе [47] для адресной доставки паклитаксела был синтезирован конъюгат на основе GO, модифицированного метилакрилатом, к которому затем присоединяли фолиевую кислоту карбодиимидным методом.

Перспективным направлением в разработке противоопухолевых средств является создание конъюгатов на основе GO и моноклональных антител для иммунотерапии [48], адресной доставки цитостатических препаратов и тераностики [49, 50]. Трастузумаб, моноклональное антитело к экстрацеллюлярному домену рецептора HER2 (эпидермальный фактор роста), применяется при

лечении пациентов с HER2-положительным раком молочной железы. Показано, что нековалентный конъюгат GO с трастузумабом связывается с рецептором HER2 на клетках остеосаркомы и способен вызывать гибель клеток путем некроптоза [51].

В число перспективных углеродных наноносителей для биологически активных молекул также входят фуллерены, которые представляют собой аллотропную модификацию углерода в виде полых сферических наночастиц [52]. Фуллерены являются высоколипофильными соединениями, способными проникать через липидный бислой [53]. Однако высокая гидрофобность немодифицированных фуллеренов не позволяет получить их истинные растворы в воде, что препятствует их прямому использованию для создания конъюгатов. В связи с этим, разрабатываются подходы для получения модифицированных фуллеренов, например, получение нековалентных комплексов фуллеренов с белками, в частности, с белками плазмы крови [4]. Примером ковалентных конъюгатов является фуллерен C_{60} –паклитаксел (рис. 4), разработанный как биологически устойчивая липофильная система для медленного высвобождения паклитаксела, которая может использоваться для получения липосомальных препаратов [54].

В работе [55] исследован конъюгат фуллерена C_{60} и доксорубина. Результаты экспериментов *in vivo* на мышах подтвердили усиление токсичности доксорубина по отношению к клеткам карциномы легкого Льюиса после конъюгирования препарата с фуллереном C_{60} . Другие успешные примеры применения фуллерена C_{60} для конъюгирования и доставки противоопухолевых препаратов представлены в таблице 2.

Заключение

Стремительное развитие нанотехнологий и успехи, достигнутые в области получения и исследования наноматериалов, привели к внедрению наноструктур в различные сферы деятельности человека. Одним из основных многообещающих направлений применения углеродных наноструктур является биомедицина. Анализ литературных данных за последние десятилетия позволил сделать вывод о том, что оксид графена и фуллерены могут рассматриваться как наноплатформы для конъюгирования с различными цитостатическими препаратами и векторами для адресной доставки лекарств. Такие разработки, безусловно, могут привести к созданию высокоэффективных противоопухолевых препаратов нового поколения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (государственное задание по теме «Создание и оценка противоопухолевой активности конъюгатов неанелированных 1,3,5-триазирил-тетразолов с молекулами адресной доставки к мишеням клеток опухоли микроокружения»). / The work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation (state assignment on the topic «Creation and evaluation of antitumor activity of conjugates of unanelated 1,3,5-triazinyl-tetrazoles with targeted delivery molecules to targets of tumor cells of the microenvironment»).

Список литературы / References

1. Ealia SAM, Saravanakumar MP. A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng*. 2017; 263(3). DOI: 10.1088/1757-899X/263/3/032019.
2. Gu FX, Karnik R, Wang AZ, et al. Targeted nanoparticles for cancer therapy. *Nano Today*. 2007; 2(3):14–21. DOI: 10.1016/S1748-0132(07)70083-X.
3. Debnath SK, Srivastava R. Drug Delivery With Carbon-Based Nanomaterials as Versatile Nanocarriers: Progress and Prospects. *Front Nanotechnol*. 2021;3:15. DOI: 10.3389/fnano.2021.644564.
4. Шляхто Е.В. Нанотехнологии в биологии и медицине. СПб: Санкт-Петербург, 2009. С. 320.
5. Singh SK, Singh MK, Kulkarni PP, et al. Amine-modified graphene: Thrombo-protective safer alternative to graphene oxide for biomedical applications. *ACS Nano*. 2012;6(3):2731–40. DOI: 10.1021/nn300172t.
6. Georgakilas V, Tiwari JN, Kemp KC, et al. Noncovalent Functionalization of Graphene and Graphene Oxide for Energy Materials, Biosensing, Catalytic, and Biomedical Applications. 2016;116 (9):5464–5519. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00620.
7. Gaponenko IN, Ageev S V., Iurev GO, et al. Biological evaluation and molecular dynamics simulation of water-soluble fullerene derivative C60[C(COOH)2]3. *Toxicol Vitro*. 2020; 62:104683. DOI: 10.1016/j.tiv.2019.104683.
8. Murthy SK. Nanoparticles in modern medicine: state of the art and future challenges. *Int J Nanomedicine*. 2007;2(2):129–41. PMID: 17722542; PMCID: PMC2673971.
9. Zhao H, Ding R, Zhao X, et al. Graphene-based nanomaterials for drug and/or gene delivery, bioimaging, and tissue engineering. *Drug Discov Today*. 2017;22(9):1302–17. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.04.002.
10. Gackowski M, Koba M, Pluskota R, et al. Pharmacological classification of anticancer drugs applying chromatographic retention data and chemometric analysis. *Chem Pap*. 2021;75(1):265–78. DOI: 10.1007/s11696-020-01301-3.
11. Rixe O, Fojo T. Is cell death a critical end point for anticancer therapies or is cytostasis sufficient? *Clin Cancer Res*. 2007;13(24):7280–7287. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-2141
12. Amaravadi RK, Thompson CB. The roles of therapy-induced autophagy and necrosis in cancer treatment. *Clinical Cancer Research*. *Clin Cancer Res*; 2007;13(24):7271–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1595
13. Di Maio M, Gallo C, Leighl NB, et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: Agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):910–5. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9334.
14. Scharf O, Colevas AD. Adverse Event Reporting in Publications Compared With Sponsor Database for Cancer Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2006; 24(24):3933–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3959.
15. Pearce A, Haas M, Viney R, et al. Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: A prospective cohort study. 2017; 12(10):e0184360. DOI: 10.1371/journal.pone.0184360.
16. Yan Y, Ding H. Ph-responsive nanoparticles for cancer immunotherapy: A brief review. *Nanomaterials*. 2020;10(8):1613. DOI: 10.3390/nano10081613.
17. Омельченко А.И. Биофункциональные наночастицы в лазерной медицине. *Вестник ЮГУ*. 2011;2(21):40–50.
18. Sharma H, Mondal S. Functionalized Graphene Oxide for Chemotherapeutic Drug Delivery and Cancer Treatment: A Promising Material in Nanomedicine. *Int J*

Mol Sci. 2020; 21(17):6280. DOI: 10.3390/ijms21176280.

19. Бабаев А.А., Зобов М.Е., Корнилов Д.Ю. и др. Оптические и электрические свойства оксида графена. Оптика и спектроскопия. 2018; 215(6):4–8.

20. Feng L-L, Wu Y-X, Zhang D-L, et al. Near Infrared Graphene Quantum Dots-Based Two-Photon Nanoprobe for Direct Bioimaging of Endogenous Ascorbic Acid in Living Cells. Anal Chem. 2017;89(7):4077–84. DOI:10.1021/acs.analchem.6b04943.

21. Fang M, Wang K, Lu H, et al. Covalent polymer functionalization of graphene nanosheets and mechanical properties of composites. J Mater Chem. 2009;19(38):7098–105. DOI:10.1039/B908220D.

22. Pei X, Zhu Z, Gan Z, et al. PEGylated nano-graphene oxide as a nanocarrier for delivering mixed anticancer drugs to improve anticancer activity. Sci Rep. 2020;10(1):1–15. DOI: 10.1038/s41598-020-59624-w.

23. Abdelhalim AOE, Semenov KN, Nerukh DA, et al. Functionalisation of graphene as a tool for developing nanomaterials with predefined properties. J Mol Liq. 2022;348:118368. DOI:10.1016/j.molliq.2021.118368.

24. Nanda SS, Papaefthymiou GC, Yi DK. Functionalization of Graphene Oxide and its Biomedical Applications. Crit Rev Solid State Mater Sci. 2015; 40(5):291–315. DOI: 10.1080/10408436.2014.1002604.

25. Feng L, Wu L, Qu X. New Horizons for Diagnostics and Therapeutic Applications of Graphene and Graphene Oxide. Adv Mater. 2013;25(2):168–86. DOI: 10.1002/adma.201203229.

26. Sharoyko VV, Mikolaichuk OV, Shemchuk OS, et al. Novel non-covalent conjugate based on graphene oxide and alkylating agent from 1,3,5-triazine class. J Mol Liq. 2023; 372:121203. DOI: 10.1016/j.molliq.2023.121203.

27. Servant A, Bianco A, Prato M, Kostarelos K. Graphene for multi-functional synthetic biology: The last ‘zeitgeist’ in nanomedicine. Bioorg Med Chem Lett. 2014; 24(7):1638–49. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.01.051.

28. Rahimi S, Chen Y, Zareian M, et al. Cellular and subcellular interactions of graphene-based materials with cancerous and non-cancerous cells. Adv Drug Deliv Rev. 2022; 189:114467. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114467.

29. Mousavi SM, Low FW, Hashemi SA, et al. Development of graphene based nanocomposites towards medical and biological applications. Artif Cells, Nanomedicine, Biotechnol. 2020;48(1):1189–205. DOI: 10.1080/21691401.2020.1817052.

30. Kesavan S, Meena K., Sharmili SA, et al. Ulvan loaded graphene oxide nanoparticle fabricated with chitosan and d-mannose for targeted anticancer drug delivery. J Drug Deliv Sci Technol. 2021;65:102760. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102760.

31. Поройский С.В., Носаева Т.А., Коняева Н.В. Использование графена и наноматериалов на его основе в медицине. 2014;3:9–10.

32. Zhou T, Zhang B, Wei P, et al. Energy metabolism analysis reveals the mechanism of inhibition of breast cancer cell metastasis by PEG-modified graphene oxide nanosheets. Biomaterials. 2014;35(37):9833–43. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.08.033.

33. Wang H, Gu W, Xiao N, et al. Chlorotoxin-conjugated graphene oxide for targeted delivery of an anticancer drug. Int J Nanomedicine. 2014;9(1):1433–42. DOI: 10.2147/IJN.S58783.

34. Zhang L, Xia J, Zhao Q, et al. Functional graphene oxide as a nanocarrier for controlled loading and targeted delivery of mixed anticancer drugs. Small. 2010;6(4):537–44. DOI: 10.1002/smll.200901680.

35. Motlagh N, Parvin P, Refahizadeh M, Bavali A. Fluorescence properties of doxorubicin coupled carbon nanocarriers. Appl Opt. 2017;56:7498. DOI: 10.1364/AO.56.007498.

36. Yan J, Song B, Hu W, et al. Antitumor Effect of GO-PEG-DOX Complex on EMT-6 Mouse Breast Cancer Cells. Cancer Biother Radiopharm. 2018;33(4):125–30. DOI: 10.1089/cbr.2017.2348.

37. Bullo S, Buskaran K, Baby R, et al. Dual Drugs Anticancer Nanoformulation using Graphene Oxide-PEG as Nanocarrier for Protocatechuic Acid and Chlorogenic Acid. Pharm Res. 2019;36(6):91. DOI: 10.1007/s11095-019-2621-8.

38. Rosli NF, Fojtů M, Fisher AC, Pumera M. Graphene Oxide Nanoplatelets Potentiate Anticancer Effect of Cisplatin in Human Lung Cancer Cells. Langmuir. 2019; 35(8):3176–82. DOI: 10.1021/acs.langmuir.8b03086.

39. Zhuang W, He L, Wang K, et al. Combined Adsorption and Covalent Linking of Paclitaxel on Functionalized Nano-Graphene Oxide for Inhibiting Cancer Cells. ACS Omega. 2018; 3(2):2396–405. DOI: 10.1021/acsomega.7b02022.

40. Wei L, Li G, Lu T, et al. Functionalized Graphene Oxide as Drug Delivery Systems for Platinum Anticancer Drugs. J Pharm Sci. 2021;110(11):3631–8. DOI: 10.1016/j.xphs.2021.07.009.

41. Singh G, Nenavathu BP, Imtiyaz K, Moshahid A, Rizvi M. Fabrication of chlorambucil loaded graphene-oxide nanocarrier and its application for improved antitumor activity. Biomed Pharmacother. 2020;129:110443. DOI: j.biopha.2020.110443.

42. Wei X, Li P, Zhou H, et al. Engineering of gemcitabine coated nano-graphene oxide sheets for efficient near-infrared radiation mediated in vivo lung cancer photothermal therapy. J Photochem Photobiol B Biol. 2021;216:112125. DOI: j.biopha.2020.110443.

43. Zhang Y, Li B, Li Z, et al. Synthesis and characterization of Tamoxifen citrate modified reduced graphene oxide nano sheets for breast cancer therapy. J Photochem Photobiol B Biol. 2018;180:68–71. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2017.12.017.

44. Trusek A, Kijak E, Granicka L. Graphene oxide as a potential drug carrier — Chemical carrier activation, drug attachment and its enzymatic controlled release. *Mater Sci Eng C*. 2020;116:111240. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111240.
45. Tiwari H, Karki N, Pal M, et al. Functionalized graphene oxide as a nanocarrier for dual drug delivery applications: The synergistic effect of quercetin and gefitinib against ovarian cancer cells. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2019;178:452–9. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.03.037.
46. Lin H-M, Lin H-Y, Chan M-H. Preparation, characterization, and in vitro evaluation of folate-modified mesoporous bioactive glass for targeted anticancer drug carriers. *J Mater Chem B*. 2013;1(44):6147. DOI: 10.1039/C3TB20867B.
47. Vinothini K, Rajendran NK, Ramu A, et al. Folate receptor targeted delivery of paclitaxel to breast cancer cells via folic acid conjugated graphene oxide grafted methyl acrylate nanocarrier. *Biomed Pharmacother*. 2019;110:906–17. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.008.
48. Loftus C, Saeed M, Davis DM, Dunlop IE. Activation of Human Natural Killer Cells by Graphene Oxide-Templated Antibody Nanoclusters. *Nano Lett*. 2018;18(5):3282–9. DOI: 10.1021/acs.nanolett.8b01089.
49. Sachdeva H, Raj Khandelwal A, Meena R, et al. Graphene-based nanomaterials for cancer therapy. *Mater Today Proc*. 2021;43:2954–7. DOI: 10.1016/j.matpr.2021.01.314.
50. Chavva SR, Pramanik A, Nellore BPV, et al. Theranostic Graphene Oxide for Prostate Cancer Detection and Treatment. *Part Part Syst Charact*. 2014;31(12):1252–9. DOI: 10.1002/ppsc.201400143.
51. Xiao H, Jensen PE, Chen X. Elimination of Osteosarcoma by Necroptosis with Graphene Oxide-Associated Anti-HER2 Antibodies. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4360. DOI: 10.3390/ijms20184360.
52. Kazemzadeh H, Mozafari M. Fullerene-based delivery systems. *Drug Discov Today*. 2019; 24(3):898–905. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.01.013.
53. Giannopoulos GI. Fullerene Derivatives for Drug Delivery against COVID-19: A Molecular Dynamics Investigation of Dendro[60]fullerene as Nanocarrier of Molnupiravir. *Nanomater*. 2022;12(15):2711. DOI: 10.3390/nanol2152711.
54. Zakharian TY, Seryshev A, Sitharaman B, et al. A Fullerene–Paclitaxel Chemotherapeutic: Synthesis, Characterization, and Study of Biological Activity in Tissue Culture. *J Am Chem Soc*. 2005;127(36):12508–9. DOI: 10.1021/ja0546525.
55. Prylutsky YI, Evstigneev MP, Pashkova IS, et al. Characterization of C₆₀ fullerene complexation with antibiotic doxorubicin. *Phys Chem Chem Phys*. 2014;16(42):23164–72. DOI:10.1039/C4CP03367A.
56. Butowska K, Kozak W, Zdrowowicz M, et al. Cytotoxicity of doxorubicin conjugated with C₆₀ fullerene. Structural and in vitro studies. *Struct Chem*. 2019;30:2327–2338. DOI:10.1007/s11224-019-01428-4.
57. Prylutska S, Grynyuk I, Skaterna T, et al. Toxicity of C₆₀ fullerene–cisplatin nanocomplex against Lewis lung carcinoma cells. *Arch Toxicol*. 2019;93:1213–1226. DOI: 10.1007/s00204-019-02441-6.
58. Shi J, Zhang H, Wang L, et al. PEI-derivatized fullerene drug delivery using folate as a homing device targeting to tumor. *Biomaterials*. 2013;34(1):251–61. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.09.039.
59. Joshi M, Kumar P, Kumar R, et al. Aminated carbon-based “cargo vehicles” for improved delivery of methotrexate to breast cancer cells. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;75:1376–1388. DOI: 10.1016/j.msec.2017.03.057.

Информация об авторах:

Протас Александра Владимировна, к.х.н., доцент, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Попова Елена Александровна, д.х.н., профессор, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Миколайчук Ольга Владиславовна, ассистент, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Семенов Константин Николаевич, д.х.н., профессор, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Шаройко Владимир Владимирович, д.б.н., профессор, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Молчанов Олег Евгеньевич, д.м.н., ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России;

Майстренко Дмитрий Николаевич, д.м.н., ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России.

Authors information:

Aleksandra V. Protas, PhD, assist. prof., Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Elena A. Popova, D.Sc., prof., Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Olga V. Mikolaichuk, assist., Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Konstantin N. Semenov, D.Sc., prof., Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Vladimir V. Sharoyko, D.Sc., prof., Academician I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University;

Oleg E. Molchanov, MD, PhD, A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies;

Dmitriy N. Maistrenko, MD, PhD, A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies.