

О.В. Михайленко, С.Р. Петрусенко, Я.О. Вітушинська, Ю.І. Прилуцький,
Д.О. Заводовський, О.О. Михайленко, О.Ю. Лагерна

ДИЗАЙН, СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КОМПЛЕКСІВ C₆₀ ФУЛЕРЕНУ З ЛАКТАТАМИ ДЕЯКИХ МЕТАЛІВ

Київський національний університет імені Тараса Шевченка
вул. Володимирська, 64, Київ, 01601, Україна, E-mail: alexm-@ukr.net

Пошук нових матеріалів на основі вуглецевих структур, таких як фулери, відкриває перспективи їх застосування у різних прикладних галузях, у тому числі й медицині. Саме тому дизайн супрамолекулярних комплексів на основі C₆₀ та природної молекули молочної кислоти (та її похідних) є необхідним початковим кроком для передбачення термодинамічних і кінетичних можливостей синтезу надмолекулярних структур та їх фізико-хімічного характеризування. Створення водної форми наноконкомплексів та їх *in vivo* тестування є завершальним етапом цього дослідження.

У результаті дизайну з використанням методу молекулярної механіки MM+, напівемпіричного квантово-хімічного PM3 методу та методу Monte-Carlo знайдено, що система «C₆₀-лактат» є доволі стійкою за підвищеної температури (до ~ 550 K), що забезпечує надійність і стабільність перебігу процесу синтезу комплексів за звичайних для цієї процедури умов. Синтезовано та виділено лактати магнію, кальцію, стронцію, цинку та барію. Доведено їх будову ІЧ-спектроскопією та рентгеноструктурним аналізом. Ультразвуковою диспергацією отримано водорозчинні наноконкомплекси C₆₀ з лактатами вказаних металів та УФ-спектроскопією доведено їх структури.

Сукупні *in vivo* результати механокінетичних досліджень втомли м'язів фізичним навантаженням при введенні наноконкомплексу C₆₀-лактат вказують на підвищену здатність функціонування скелетних м'язів та зменшення часу, необхідного для її відновлення. Встановлено виражений захисний ефект вказаних наноконкомплексів на скорочувальну динаміку ішемічної травми камбалоподібного м'яза. Показано, що внутрішньом'язові ін'єкції окремих компонентів та наноконкомплексу демонструють виражений захисний ефект, пов'язаний з генерацією максимальної силової відповіді, викликані підвищенням рівня м'язової втоми. І, нарешті, доведено захисну роль водорозчинних похідних C₆₀ за нейродегенерації та значне збільшення толерантності нервової тканини до гіпоксії, що відкриває нові можливості у терапії і профілактиці ішемічних патологій.

Ключові слова: лактати, C₆₀ фулерен, наноконкомплекси C₆₀ фулерену з лактатами металів, м'язова система, ішемія

ВСТУП

Вуглецеві наноструктури – такі як, наприклад, фулерен C₆₀ – мають унікальні фізико-хімічні властивості, які на сьогодні досить добре вивчені. Водночас, їхня біологічна активність дозволяє використовувати ці речовини у медицині. Так, наприклад, автори [1–3] пропонують своє бачення у попередженні, профілактиці і лікуванні ішемічної травми скелетних м'язів. Завдяки майже сферичній формі, малому розміру C₆₀ та гідрофобним властивостям, молекула C₆₀ здатна локалізуватися у клітинній мембрані та проникати всередину клітини [4, 5].

З іншого боку, молочна кислота (HLac) формується в організмі при розпаді глюкози та іноді є головним джерелом вуглеводів у ньому. Це основне джерело енергії для мозку і нервової системи, так само як і для м'язів під час фізичного навантаження [6]. Через те, що молекула HLac удвічі менша за молекулу глюкози, вона безперешкодно проходить через клітинні мембрани і забезпечує енергією більшість хімічних реакцій та процесів в організмі [7].

Крім того, травми скелетних м'язів, що супроводжуються ішемізацією тканини у багатьох випадках, є причиною важких патологій з високою смертністю та однією з основних причин посттравматичних патологій

після хірургічних втручань. Основна мета при лікуванні цих патологій – швидке відновлення фізіологічного метаболізму у пошкоджених ділянках. Проте існуючі на сьогодні терапевтичні методики проявляють невисоку ефективність внаслідок низької біодоступності модулаторів метаболізму для пошкоджених тканин.

Перспективним для вирішення цієї проблеми є застосування біотехнологічних підходів, спрямованих на модулювання активності природних компонентів лактатів лужноземельних металів (Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Zn²⁺), які у складі біодоступних наноконкомплексів лактатів із C₆₀ здатні цілеспрямовано підвищувати стрес-стійкість м'язової системи.

Отже, метою цієї роботи є дизайн і синтез біодоступної форми наноконкомплексів на основі C₆₀ з лактатами металів та їх застосування *in vivo* для підвищення ефективності терапії м'язової системи.

ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА

Дизайн. Як ліганд взято молекули лактатів металів, а саме: Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Zn²⁺. Передбачається координація вільними *p*-орбіталями катіонів металів до бічної поверхні фулерену. Власне C₆₀ поводить себе

як сильний ліганд, маючи при цьому потужну 60 π-електронну систему з ароматичними властивостями. Саме їх відносно розташування, орієнтація відносно стінок фулерену, кількісна характеристика зв'язування із C₆₀ за зміни температури є предметом проведених розрахунків.

Детальний опис розрахункових алгоритмів наведено у наших попередніх роботах [8, 12, 13], проте варто зазначити, що потенціал взаємодії між іонами металів Met²⁺ та лактат аніоном (зв'язок Met–O) безпосередньо стикувався з парним потенціалом високої енергії збурень атомів [9, 10] і описувався рівнянням Борна-Маєра в межах 0–0.75 нм ефективного радіуса взаємодії для Mg²⁺, 0–0.9 нм для Ca²⁺, 0–1.00 нм для Sr²⁺, 0–0.675 нм для Zn²⁺.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Синтез лактатів металів передбачав реакцію нейтралізації 40 %-го розчину HЛac з густиною ρ = 1.0959 г/см³ з MgO, CaO, ZnCO₃, SrCO₃ при помішуванні за температури 70 °С до досягнення рН розчину в межах 6.5–7.2 та утворення кристалів лактатів металів (рис. 1). Використано реагенти з концентрацією 0.1 моль/л.

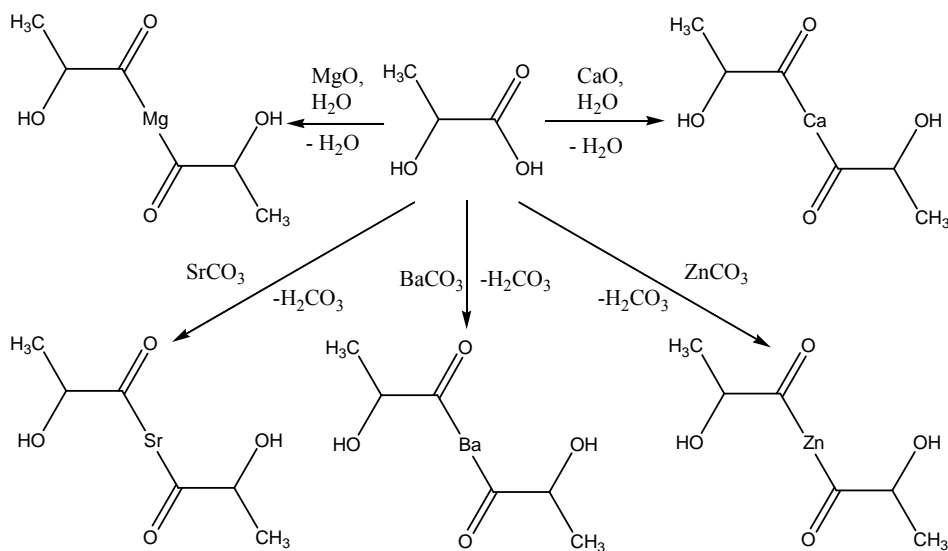


Рис. 1. Синтез лактатів металів: Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Zn²⁺, Ba²⁺

Одержання водних дисперсних систем наноконкомплексів C₆₀ із синтезованими лактатами базується на перенесенні з розчиненого в органічному розчиннику

(бензолі) фулерену у водну фазу з використанням ультразвуку у відповідності до методики, наведеної у патенті [14]. Ультразвукова диспергація водної суспензії

використовується для очистки і розділення фулеренів та від бензольної фази з частотою 45 кГц, інтенсивністю ультразвуку 50 Вт/см² упродовж 60 с. Із зупинкою в 1 хв диспергування повторюється двічі. В отриманий водний розчин фулерену додається по 1 мл в чотири фальшовані пробірки з відповідними лактатами.

В *in vivo* експериментах досліджували литкові і камбалоподібні медіальні м'язи задніх кінцівок 5-місячних лабораторних щурів-самців з тестуванням одержаних комплексів лактатів металів з фулереном. *In vivo*-тести проводили окремо з C₆₀ і лактатами металів двома шляхами введення: внутрішньочеревний і внутрішньом'язовий.

Вивчення динамічних властивостей скорочення м'язів проводили за умов активації за допомогою модульованої стимуляції еферентів. Силу скорочення м'язів вимірювали на 1, 2, 3, 4 та 5 експериментальних годин після ішемії. Стимуляція, утворена за допомогою імпульсного генератора і керованого через платинові електроди, дозволила отримати одноманітність і рівномірне скорочення м'язів за низької частоти стимуляції окремих ниток (50 Гц), від 2 мс.

Зміна механічних реакцій м'язів на окремі скорочення викликана шляхом стимуляційних пучків електричних імпульсів з частотою 1 та 2 Гц. Експеримент складався з трьох послідовних періодів стимуляції по 240 хв кожна з 5 хв розслаблення між ними. Визначаючи залежність послідовного розвитку відповідності м'язової сили від тривалості стимуляції, контролювали рівень

розвитку патологічних процесів, що впливає на зміни динаміки м'язів упродовж розвитку втоми. За маркер м'язової втоми брали час зменшення максимальної сили скорочення до 25 та 50 %.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дизайн. У результаті проведеного моделювання системи «C₆₀–MetLac₂» були встановлені такі факти. По-перше, усі лактати досліджуваних металів характеризуються подібною поведінкою. По-друге, до значення температур ~ 550–600 К вони досить міцно тримаються фулерену. Однак, у випадку поступового нагрівання дві молекули лактату з чотирьох (окрім SrLac₂) десорбуються при досягненні температури аж ~ 750 К (для SrLac₂ – це становить лише 650 К). Інші дві молекули лактату перебувають у зоні ефективного радіусу взаємодії і залишаються сорбованими до значення температур ~ 750 К, а у випадку вищих її значень – залишається лише одна молекула лактату (MgLac₂, CaLac₂, ZnLac₂). І, нарешті, лактат зв'язується з гексагональним кільцем фулерену (а не з пентагоном) координаційним центром – катіоном металу.

Вихідна досліджувана система, зображена на рис. 2, виявилася загалом досить стійкою до нагрівання у широкому діапазоні температур (до ~ 800 К). При цьому деформаційні коливання кристалічної ґратки фулерену не перевищують 0.015 нм, а молекул лактату – 0.025 нм, що забезпечує конфігураційну і конформаційну стабільність цієї системи.

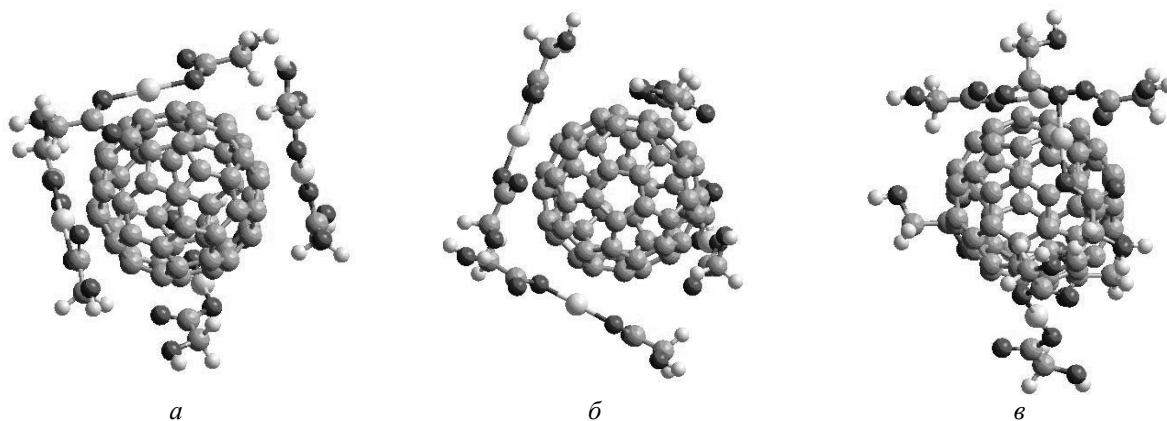


Рис. 2. Модель вихідної досліджуваної системи «C₆₀–MetLac₂» (а, б, в – ортогональні проекції)

Залежність енергії модельної системи від температури показана на рис. 3. Як видно, при початковому нагріванні від 273 до ~ 550 К енергія системи поступово зростає, стрімко піднімається в проміжках 600–750 К, а потім, зі зростанням температури, виходить на плато, що свідчить про її високу стабільність аж до ~ 900 К.

У результаті проведеного моделювання важливо відзначити таку динаміку структури комплексу під час нагрівання: при початковому нагріванні до ~ 425 К система

залишається доволі стійкою, а явища екструзії молекул лактату не проявляються. Мають місце коливні і обертальні (вздовж вісі шостого порядку фулерену) можливості зв'язків і кутів C_{60} та молекул лактатів. При збільшенні температури системи до ~ 600 К відбувається швидке елімінування половини лактатів із зовнішньої поверхні фулерену. За температури понад ~ 750 К спостерігається майже повна зовнішня десорбція лактатів, за винятком останньої молекули (див. рис. 4).

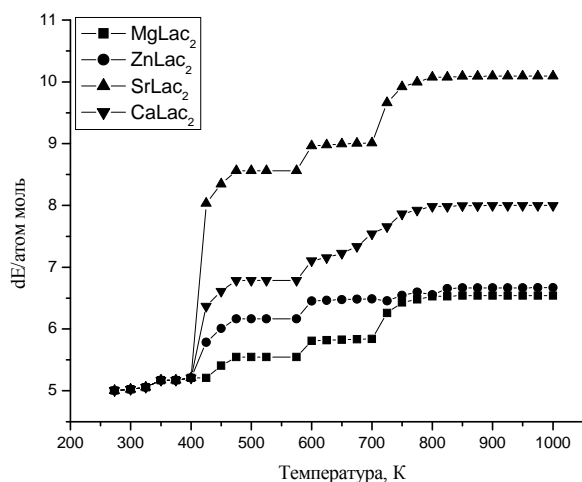


Рис. 3. Залежність енергії модельної системи « C_{60} –MetLac₂» від температури

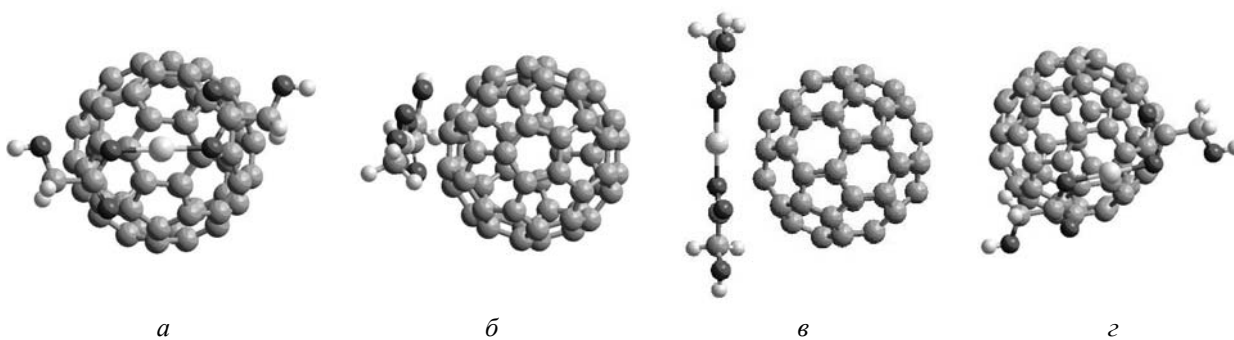


Рис. 4. Скріншот фінальної структури системи « C_{60} –MetLac₂» при нагріванні (а, б, в – ортогональні проекції; г – вигляд з боку)

Варто зазначити, що у такому варіанті запропонованої моделі прослідковується термодинамічна селективність фізико-хімічної сорбції-десорбції. У діапазоні температур 273–490 К має місце фізична сорбція, природою якої швидше за все є

перекривання негібризованої орбіталі $3d_{xy}$ іонів Met^{2+} з π -системою бічної поверхні фулерену. З іншого боку, хемосорбція проявляє себе за вищих температурних показників (~ 600 К), що є характерним для π - π взаємодій ароматичних і квазіароматичної

циклічних та гетероциклічних систем, що і спостерігається у лактатів металів.

Нарешті, теоретичний розрахунок УФ-спектрів поглинання фулерену залежно від концентрації лактатів на бічній поверхні в рамках модифікованого методу Бенеша-Гільденбранта [15] (рис. 5) свідчить, що константи асоціації досліджуваних систем становлять $68.5 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}$ (для CaLac_2); $55.3 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}$ (для SrLac_2); $98.5 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}$ (для MgLac_2); $108.2 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}$ (для ZnLac_2).

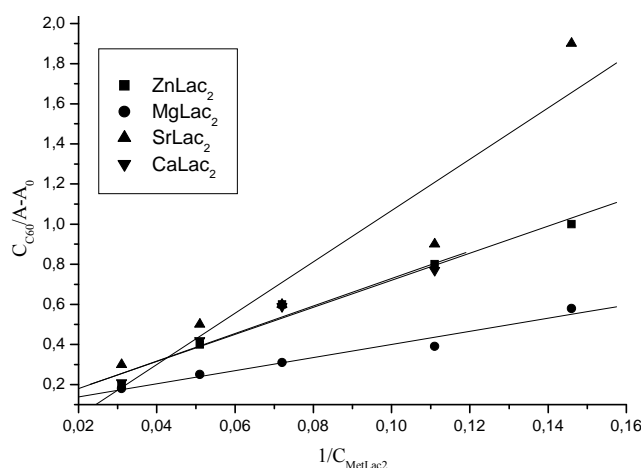


Рис. 5. Залежність поглинання C_{60} при додаванні лактату в координатах Бенеші-Гільденбранта

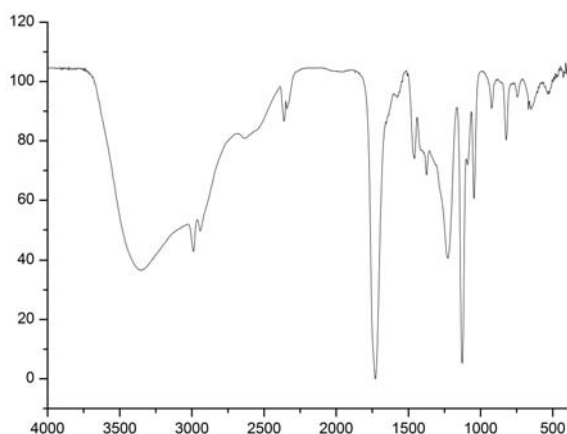


Рис. 6. ІЧ-спектр молочної кислоти

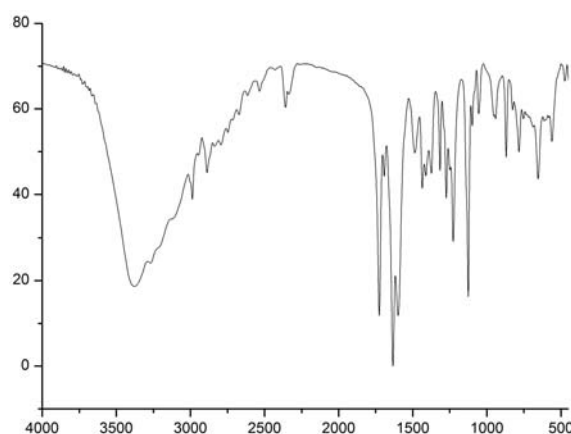


Рис. 7. ІЧ-спектр лактату магнію MgLac_2

Експериментально вивчено наноконкомплекс MgLac_2 із C_{60} . Варіювалася концентрація першого від $3.52 \cdot 10^{-4}$ до $1.76 \cdot 10^{-3}$ моль/л при постійній концентрації C_{60} $3.05 \cdot 10^{-5}$ моль/л у воді після ультразвукової диспергації (прилад СК-Scientz-750F, Toption Instr.). Вимірювання оптичної густини проводили (прилад

Будову одержаних сполук було доведено ІЧ-спектроскопією. Наприклад, спектри вільної HLac і MgLac_2 , одержаних за допомогою ІЧ-Фур'є спектрометра SPECTRUM BX I виробництва Perkin Elmer, наведено на рис. 6 та рис. 7.

Крім того, рентгеноструктурний аналіз теж свідчить на користь одержання лактату, у цьому випадку – лактату цинку (рис. 8).

Shimadzu-UV3100) при $\sim 200 \text{ нм}$, що рекомендовано в літературі для комплексів із C_{60} [16]. Результати спектрального дослідження наведені на рис. 9.

In vivo. За нормальних умов м'язова втомта змінюється упродовж скорочення камбалоподібного м'яза (*m. soleus*) та

виявляється лише через 5–6 год стимуляції. Основні процеси, які ініціюють каскад ішемічної патології у пошкодженому м'язі, відбуваються в перші години після швидкого відновлення кровотоку (реперфузії). Розглядалася зміна м'язової сили камбалоподібного м'яза упродовж перших 5 год після його реперфузії за стимуляції тривалістю від 2 до 5 с. У контролі зменшується максимальна силова реакція не тільки зі збільшенням часу після ішемії, але також і з тривалістю подразнення. У випадку терапевтичного введення C₆₀ зростає максимальна силова реакція м'яза зі збільшенням подразнюючого сигналу. Час

незначний і залежить від часу після реперфузії. Захисний ефект C₆₀ проявляється в перші години ішемічної м'язової травми, під час якої ініціюються основні стадії ішемічного руйнування м'язів. Виходячи з того, що скорочення м'язів є динамічним коливальним процесом взаємних реакцій, можна припустити, що за умов патологічних змін у м'язових волокнах, викликаних ішемією, повинна реалізуватися оптимальна стимуляція співвідношення параметрів, яка може включати максимальну кількість саркомерних структур для оптимального м'язового скорочення.

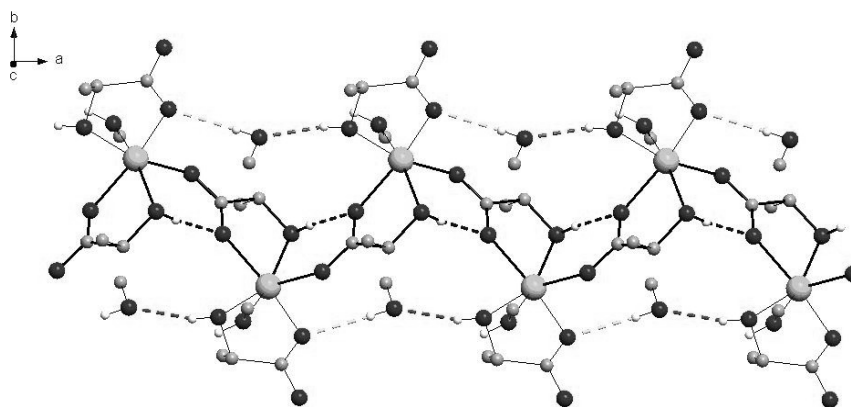


Рис. 8. Фрагмент кристалічної будови полімерного ланцюга $\{[Zn(HLac)_2CH_3OH] \cdot CH_3OH\}_n$ з водневими зв'язками (CH₃-групи не вказані)

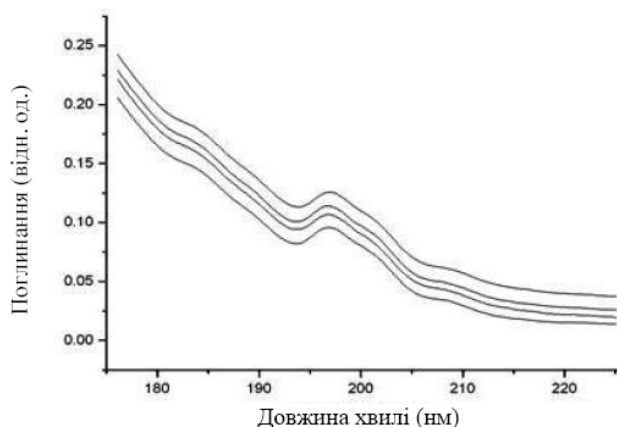


Рис. 9. Зміна електронного спектру C₆₀ (у H₂O) при додаванні MgLac₂

Спостерігається висока кореляція між тривалістю ішемії і функціонування м'язового волокна. Це може бути одним з основних факторів, пов'язаних зі зменшенням максимальної силової відповіді з

часом. Через 3 год ішемії у м'язі відбуваються некротичні зміни. Кількість некрозу м'язової тканини може становити до 60 %. У цьому випадку терапевтична дія C₆₀ не буде мати позитивного ефекту. Таким

чином, C_{60} використовують як терапевтичний агент для ішемічного м'язового ушкодження, який матиме виражений позитивний вплив переважно на ранніх стадіях цього захворювання. Вивчення зміни в динаміці ішемічно-пошкоджених м'язів скорочення на тетанічних областях дозволяє виявити рівень втрати функціональності м'язу та

ефективність терапевтичної дії фулерену. Криві скорочення сили камбалоподібного м'яза (рис. 10) викликані стимуляцією та внутрішньом'язовою ін'єкцією C_{60} , за трьома послідовними імпульсами частотою 1 Гц та тривалістю 240 хв з часом релаксації від 5 хв (t_1 і t_2 – час зменшення сили стиснення 25 % і 50 %).

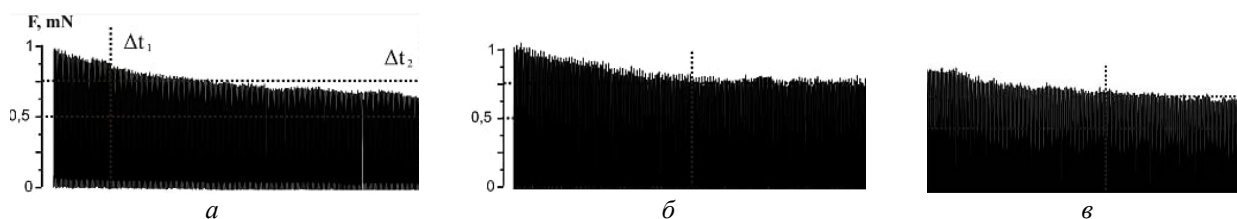


Рис. 10. Криві скорочення сили камбалоподібного м'яза (а – $MgLac_2$; б – C_{60} ; в – $C_{60}@MgLac_2$)

ВИСНОВКИ

У результаті проведених розрахунків знайдено, що система « C_{60} – $MetLac_2$ » є доволі стійкою за підвищеної температури (до ~ 550 К), що забезпечує надійність і стабільність перебігу процесу синтезу наноконкомплексів за звичайних для цієї процедури умов.

Синтезовано та доведено будову усіх одержаних лактатів із застосуванням сучасного дослідницького інструментарію.

Ультразвуковою диспергацією отримано водорозчинні наноконкомплекси C_{60} з лактатами лужноземельних металів та доведено їх просторові структури.

Сукупні *in vivo* результати механо-кінетичних досліджень втомі м'язів фізичним навантаженням за терапевтичного введення наноконкомплексу C_{60} – $MetLac_2$ вказують на підвищену здатність функціонування скелетних м'язів та зменшення часу, необхідного для їх відновлення.

Design, synthesis and biological properties of C_{60} -lactate complexes

O.V. Mykhailenko, S.R. Petrusenko, Ya.O. Vitushinska, Yu.I. Prylutskyi,
D.O. Zavodovskyi, O.O. Mykhailenko, O.Yu. Lagerna

Taras Shevchenko National University of Kyiv
64 Volodymyrska Str., Kyiv, 01601, Ukraine, alexm-@ukr.net

The search for new materials based on carbon structures such as fullerenes opens prospects for their use in various application areas, including medicine. That is why the design of supramolecular complexes based on C_{60} and a natural molecule of the lactic acid (and its derivatives) is a necessary initial step for predicting thermodynamic and kinetic possibilities of synthesizing supramolecular structures and their physical and chemical characterization. The creation of an aqueous form of nanocomplexes and their in vivo testing is the final stage of this research.

The design with the MM+molecular mechanics method, PM3 semi-empirical quantum-chemical method and Monte-Carlo method allowed us to find the “ C_{60} -lactate” to be stable enough at elevated temperatures (up to ~ 550 K). This provides for reliable and stable synthesis of the complexes under regular conditions. There have been synthesized and separated lactates of magnesium, calcium, strontium, zinc and barium. Their chemical structures have been proved by IR-spectroscopy and X-ray structural analysis. Ultrasonic dispergation allowed us to obtain

water-soluble complexes of fullerene C_{60} with the lactates of the above metals. Their structures have been proved by UV-spectroscopy.

The collective *in vivo* results of mechanical and kinetic investigations of muscle fatigue caused by physical activity indicate that after injecting the C_{60} -lactate, the skeletal muscles are still functioning and the time for their rehabilitation reduces. There has been determined the protective effect of these nanocomplexes on contractile dynamics of ischemic injury of the soleus muscle. The investigation has shown that intramuscular injections of separate components and the C_{60} -lactate nanocomplex demonstrate the significant protective effect due to generation of maximum response strength caused by increased muscle fatigue. Finally, there has been proved the protective role of water-soluble derivatives of C_{60} in neurodegeneration and the increased hypoxia tolerance of a neural tissue. This offers new opportunities in therapy and preventive treatment of ischemic pathologies.

Keywords: metal lactates, fullerene C_{60} , nanocomplexes of fullerene C_{60} with metal lactates, muscular system, ischemic pathology

Дизайн, синтез и биологические свойства комплексов фуллерена C_{60} с лактатами некоторых металлов

А.В. Михайленко, С.Р. Петрусенко, Я.А. Витушинская, Ю.И. Прилуцкий,
Д.А. Заводовский, Е.А. Михайленко, А.Ю. Лагерная

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко
ул. Владимирская, 64, Киев, 01601, Украина, alexm-@ukr.net

Поиск новых материалов на основе углеродных структур, таких как фуллерены, открывает перспективы их применения в различных прикладных областях, в том числе и медицине. Именно поэтому дизайн супрамолекулярных комплексов на основе C_{60} и природной молекулы молочной кислоты (и её производных) является необходимым начальным шагом для предсказания термодинамических и кинетических возможностей синтеза надмолекулярных структур с их последующей физико-химической характеристикой. Создание водной формы наноконкомплексов и их *in vivo* тестирование является завершающим этапом данного исследования.

В результате дизайна с использованием метода молекулярной механики ММ+, полуэмпирического квантово-химического РМЗ метода и метода Monte-Carlo обнаружено, что система « C_{60} -лактат» является достаточно устойчивой при повышенной температуре (до ~ 550 К), что обеспечивает надежность и стабильность протекания процесса синтеза комплексов в обычных для этой процедуры условиях. Синтезированы и выделены лактаты магния, кальция, стронция, цинка и бария. Доказано их строение ИК-спектроскопией и рентгеноструктурным анализом. Ультразвуковой диспергацией получены водорастворимые комплексы фуллерена C_{60} с лактатами указанных металлов и доказаны их структуры УФ-спектроскопией.

Совокупные *in vivo* результаты механикокинетических исследований усталости мышц физической нагрузкой при введении наноконкомплекса C_{60} -лактат указывают на увеличенную способность функционирования скелетных мышц и уменьшают время, необходимое для их восстановления. Установлен выраженный защитный эффект указанных наноконкомплексов на сократительную динамику ишемической травмы камбаловидной мышцы. Показано, что внутримышечные инъекции отдельных компонентов и наноконкомплекса демонстрируют выраженный защитный эффект, который связан с генерацией максимальной силы ответа, вызванной повышением уровня мышечной усталости. И, наконец, доказаны защитная роль водорастворимых производных C_{60} по нейродегенерации и значительное увеличение толерантности нервной ткани к гипоксии, что открывает новые возможности в терапии и профилактике ишемических патологий.

Ключевые слова: лактаты, фуллерен C_{60} , наноконкомплекс фуллерена C_{60} с лактатами металлов, мышечная система, ишемия

ЛІТЕРАТУРА

1. Prylutsky Yu.I., Durov S.S., Bulavin L.A. et al. Structure and thermophysical properties of fullerene C₆₀ aqueous solutions // *Int. J. Thermophys.* – 2001. – V. 22, N 3. – P. 943–952.
2. Golub A., Matyshevska O., Prylutska S. et al. Fullerenes immobilized at silica surface: topology, structure and bioactivity // *J. Mol. Liq.* – 2003. – V. 105, N 2–3. – P. 141–147.
3. Scharff P., Carta-Abelmann L., Siegmund C. et al. Effect of X-ray and UV irradiation of the C₆₀ fullerene aqueous solution on biological samples // *Carbon.* – 2004. – V. 42, N 5–6. – P. 1199–2101.
4. Foley S., Crowley C., Smahi M. et al. Cellular localisation of a water-soluble fullerene derivative // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2002. – V. 294, N 1. – P. 116–119.
5. Schuetze C., Ritter U., Scharff P. et al. Interaction of N-fluorescein-5-isothiocyanate Pyrrolidine-C₆₀ compound with a model bimolecular lipid Membrane // *Mater. Sci. Eng. C.* – 2011. – V. 31, N 5. – P. 1148–1150.
6. Wyss M.T., Jolivet R., Buck A. et al. *In vivo* evidence for lactate as a neuronal energy source // *J. Neurosci.* – 2011. – V. 31, N 20. – P. 7477–7485.
7. George A. Brooks What does glycolysis make and why is it important? // *J. Appl. Physiol.* – 2010. – V. 108, N 6. – P. 1450–1451.
8. Mykhailenko O.V., Prylutsky Yu.I., Komarov I.V. et al. A molecular container for anti-aromatic system based on double-walled carbon nanotube: *in Silico* Study // *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii.* – 2018. – V. 16, N 1. – P. 23–30.
9. Rapaport D.C. The art of molecular dynamics simulation. – Cambridge University Press: Cambridge, UK., 2004. – 564 p.
10. Tersoff J. Modelling solid-state chemistry: interatomic potentials for multicomponent systems // *Phys. Rev. B.* – 1989. – V. 39, N 8. – P. 5566–5568.
11. Dorfman S., Mundim K.C., Fuks D. Snapshot of an electron orbital // *Mat. Sci. Eng.* – 2001. – N 15. – P. 191–196.
12. Mykhailenko O., Matsui D., Prylutsky Yu. et al. Monte Carlo simulation of intercalated carbon nanotubes // *J. Mol. Model.* – 2007. – V. 13, N 1. – P. 283–293.
13. Mykhailenko O.V., Prylutsky Yu.I., Matsuy D.V. et al. Structure and thermal stability of Co- and Fe-intercalated double graphene layers // *J. Comput. Theor. Nanosci.* – 2010. – V. 7, N 6. – P. 996–1006.
14. Пам. 2162819 РФ. МПК С 01 В 31/02, С 07 Р 9/10. Способ получения водорастворимых производных фуллеренов / Максимова Н.С., Стрелец Е.В., Сульман Э.М. – Опубл. 2001.
15. Wang R., Yu Z. Validity and reliability of Benesi-Hildebrand method // *Acta Phys. Chim. Sin.* – 2007. – V. 23, N 9. – P. 1353–1359.
16. Nath S., Pal H., Sapre A.V., Mittal J.P. Solvatochromism, aggregation and photochemical properties of fullerenes, C₆₀ and C₇₀, in solution // *J. Photoscience.* – 2003. – V. 10, N 1. – P. 105–119.

REFERENCES

1. Prylutsky Yu.I., Durov S.S., Bulavin L.A., Adamenko I.I., Moroz K.O., Geru I.I., Dihor I.N., Scharff P., Eklund P.C., Grigorian L. Structure and thermophysical properties of fullerene C₆₀ aqueous solutions. *Int. J. Thermophys.* 2001. **22**(3): 943.
2. Golub A., Matyshevska O., Prylutska S., Sysoyev V., Ped L., Kudrenko V., Radchenko E., Prylutsky Yu., Scharff P., Braun T. Fullerenes immobilized at silica surface: topology, structure and bioactivity. *J. Mol. Liq.* 2003. **105**(2–3): 141.
3. Scharff P., Carta-Abelmann L., Siegmund C., Matyshevska O.P., Prylutska S.V., Koval T.V., Golub A.A., Yashchuk V.M., Kushnir K.M., Prylutsky Yu.I. Effect of X-ray and UV irradiation of the C₆₀ fullerene aqueous solution on biological samples. *Carbon.* 2004. **42**(5–6): 1199.
4. Foley S., Crowley C., Smahi M., Bonfils C., Erlanger B.F., Seta P., Larroque C. Cellular localisation of a water-soluble fullerene derivative. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. **294**(1): 116.
5. Schuetze C., Ritter U., Scharff P., Bychko A., Prylutska S., Rybalchenko V., Prylutsky Yu. Interaction of N-fluorescein-5-isothiocyanate Pyrrolidine-C₆₀ compound with a model bimolecular lipid Membrane. *Mater. Sci. Eng. C.* 2011. **31**(5): 1148.
6. Wyss M.T., Jolivet R., Buck A., Magistretti P.J., Weber B. *In vivo* evidence for lactate as a neuronal energy source. *J. Neurosci.* 2011. **31**(20): 7477.
7. George A. Brooks What does glycolysis make and why is it important? *J. Appl. Physiol.* 2010. **108**(6): 1450.

8. Mykhailenko O.V., Prylutsky Yu.I., Komarov I.V., Strungar A.V., Mykhailenko O.O., Osetskyi V.L. A molecular container for anti-aromatic system based on double-walled carbon nanotube: *in Silico* Study. *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*. 2018. **16**(1): 23.
9. Rapaport D.C. *The art of molecular dynamics simulation*. (Cambridge University Press: Cambridge, UK., 2004).
10. Tersoff J. Modelling solid–state chemistry: interatomic potentials for multicomponent systems. *Phys. Rev. B*. 1989. **39**(8): 5566.
11. Dorfman S., Mundim K.C., Fuks D. Snapshot of an electron orbital. *Mat. Sci. Eng.* 2001. **15**: 191.
12. Mykhailenko O., Matsui D., Prylutsky Yu., Normand F. Le, Eklund P., Scharff P. Monte Carlo simulation of intercalated carbon nanotubes. *J. Mol. Model.* 2007. **13**(1): 283.
13. Mykhailenko O.V., Prylutsky Yu.I., Matsuy D.V., Strzhemechny Y.M., Normand F.Le, Ritter U., Scharff P. Structure and thermal stability of Co- and Fe-intercalated double graphene layers. *J. Comput. Theor. Nanosci.* 2010. **7**(6): 996.
14. Patent RF 2162819. Maksimova N.S., Strelets E.V., Sulman E.M. The method of obtaining water-soluble fullerene derivatives. 2001.
15. Wang R., Yu Z. Validity and reliability of Benesi-Hildebrand method. *Acta Phys. Chim. Sin.* 2007. **23**(9): 1353.
16. Nath S., Pal H., Sapre A.V., Mittal J.P. Solvatochromism, aggregation and photochemical properties of fullerenes, C₆₀ and C₇₀, in solution. *J. Photoscience*. 2003. **10**(1): 105.

Надійшла 29.06.2019, прийнята 20.08.2019