

ЗАЧЕМ НАМ СЕГОДНЯ НУЖНЫ ФУЛЛЕРЕНЫ?

УДК 574.435+687.5

<https://doi.org/10.7816/RCF1725-15>

© Л.Б. Пиотровский, Е.В. Литасова, М.А. Думпис

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Пиотровский Л.Б., Литасова Е.В., Думпис М.А. Зачем нам сегодня нужны фуллерены? – 2019. – Т. 17. – № 2. – С. 5–15. <https://doi.org/10.7816/RCF1725-15>

Поступила: 03.04.2019

Одобрена: 14.05.2019

Принята: 18.06.2019

Обзор посвящен возможности и перспективе применения фуллеренов и их производных в косметике, единственной области промышленности, в которой фуллерены нашли на сегодня практическое применение. На основании литературных данных и результатов собственных экспериментов авторы обосновывают безопасность фуллерена для живых организмов, а также

полезность введения оказывающего антиоксидантное действие фуллерена в косметические композиции. Обсуждаются и другие полезные свойства фуллерена, используемые в косметике и дерматологии.

◆ **Ключевые слова:** фуллерены; применение; косметика; дерматология.

WHY DO WE NEED FULLERENES TODAY?

© L.B. Piotrovsky, E.V. Litasova, M.A. Dumpis

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Piotrovsky LB, Litasova EV, Dumpis MA. Why do we need fullerenes today? *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(2):5-15. <https://doi.org/10.7816/RCF1725-15>

Received: 03.04.2019

Revised: 14.05.2019

Accepted: 18.06.2019

The review focuses on the possibilities and prospects of the use of fullerenes and their derivatives in cosmetics, the only industrial area where fullerenes have found practical application today. Based on the literary data and the results of their own experiments, the authors substantiate the safety of using fullerene for living organisms, as well as the use-

fulness of introducing fullerene as antioxidant in cosmetic compositions. Other useful properties of fullerene used in cosmetics and dermatology are discussed.

◆ **Keywords:** fullerenes; application; cosmetology; dermatology.

Фуллерены «открывали» неоднократно. Сначала было слово, и слово это первым произнес Д. Джонс (Daedalus) в сентябрьском номере журнала *New Scientist* за 1966 г.: он предположил, что внедрение в графитовый слой, состоящий из правильных шестиугольников, пятиугольных дефектов может превратить этот плоский слой в полую замкнутую структуру [1]. В 1971 г. Е. Осава опубликовал на японском языке статью, в которой описывалась сферическая углеродная структура из 60 атомов [2]. Чуть позже Д.А. Бочвар и Е.Г. Гальперн в Москве провели квантово-механические расчеты аналогичной структуры и показали ее устойчивость [3], но это все были теоретические предсказания существования углеродных кластеров («гипотетические системы», как указывали последние авторы). Тогда никто не смог ни подтвердить, ни опровергнуть эти работы экспериментально. Но это предыстория, а сама история дальше.

В сентябре 1985 г. в университет Райса (Техас, США), в лабораторию Р. Смолли приехал Г. Крото. Целью его визита было желание использовать имеющиеся в этой лаборатории возможности для понимания

«механизм образования длинных углеродных цепочек в космосе» [4]. Однако уже в первых экспериментах было обнаружено образование углеродных кластеров, причем преимущественные пики соответствовали структурам из 60 и 70 атомов углерода [5]. И вот здесь сработало то, что называется серендипити¹ — эти пики были интерпретированы авторами как соответствующие замкнутым углеродным структурам C_{60} и C_{70} [80]. Эти кластеры, по мнению авторов, представляют собой молекулы, имеющие форму замкнутых сфер. Одной из причин этого является то, что усеченный икосаэдр для фуллерена C_{60} (форма футбольного мяча) имеет высшую симметрию, а природа «любит» симметричные структуры. «Помню, я думал о том, что такая форма молекулы настолько прекрасна, что должна быть верной», — писал позднее Г. Крото. На мысль о замкнутой структуре кластеров его подтолкнули геодезические купола выдающегося изобретателя, философа и архитектора Бакминстера Фуллера, чье имя авторы и включили

¹ Согласно одному из определений серендипити — это способность, делая глубокие выводы из случайных наблюдений, находить то, чего не искал намеренно.

в название нового типа молекулы: «бакминстерфуллерены». Работа продолжалась всего 10 дней, и уже 13 сентября редакция журнала Nature получила статью с заголовком «C₆₀: Buckminsterfullerene» [4]. Эти десять дней «потрясли мир»: был открыт новый геодезический тип молекул, новый класс соединений углерода — фуллерены, представляющие собой замкнутые структуры. И, что тоже немаловажно, авторы этой работы вспоминали через 15 лет, что они ничего не знали о работах предшественников и считали свою идею совершенно новой и были убеждены в правильности предложенных структур [6].

В Нобелевской лекции Г. Крото говорил: «История открытия C₆₀ не может быть правильно оценена без учета красоты формы этой молекулы, которая обусловлена ее невероятной симметрией. Другой важный факт, создающий ауру вокруг этой молекулы, связан с ее названием — бакминстерфуллерен. Все это придает нашей элегантной молекуле харизму, которая очаровала ученых, привела в восторг обывателей, добавила энтузиазма молодым в их отношении к науке и, в частности, придала свежее дыхание химии» [7] (более подробно об открытии фуллеренов см. [9]).

Однако получить в масс-спектрометре количество вещества, достаточное для экспериментального изучения, невозможно, и поэтому «фуллереновая» эпидемия началась лишь в 1990 г. После появления препаративного метода [10] число работ по изучению фуллеренов и поиску возможностей их прикладного использования стало увеличиваться лавинообразно [11, 12].

Чем же так привлекателен фуллерен C₆₀²? На наш взгляд, можно выделить две причины. Как уже отмечено выше, далеко не последнюю роль играла (и играет до сих пор) эстетическая характеристика этих молекул [13]. При этом не менее значимо, что исследователей притягивала новизна, «необычность» для традиционной химии этих геодезических молекул.

Однако, прежде, чем приступить к основной теме обзора, необходимо сделать небольшое отступление. К сожалению, одним из «недостатков» фуллереновой науки (и не только фуллереновой, но и современной науки в целом) является то, что в некоторых случаях авторы статей приводят далеко не всю необходимую информацию. В качестве одного из примеров можно привести воду Svetla, в аннотации к которой указано, что она обработана фуллеренами [14], но, что это значит конкретно, не понятно, притом что в самой воде фуллеренов нет. Есть и другие примеры. И вообще, недостаточность опубликованных данных, или даже их недостоверность, отмечена неоднократно [15–17]. И это необходимо принимать во внимание при анализе представленной в литературе информации.

Свойства фуллеренов позволяют использовать их или их производные во многих областях: в элемен-

тах для преобразования солнечной энергии в электрическую (фотовольтаические устройства), топливных элементах, мембранных технологиях [12], в медицинской химии для создания на их основе лекарственных веществ и т. п. [18–20].

Более чем через 30 лет исследований стало очевидно, что надежды на широкое применение фуллеренов в различных областях науки и техники не оправдались. Состояние проблемы практического использования фуллеренов отражено даже в названиях статей. Так, недавно вышедший обзор одного из известнейших исследователей фуллеренов Nazario Martin, посвященный такой важной проблеме, как преобразование солнечного света в электрическую энергию, называется «Нанотехнологии углерода для фотовольтаики: миф или реальность» [21]. Другой иллюстрацией могут служить данные Woodrow Wilson International Center for Scholars, с 2005 г. выполняющего проект учета реальных нанотехнологий (Project on Emerging Nanotechnologies). Туда включают различные потребительские продукты со всего мира, в аннотациях к которым использовано слово «нанотехнология» [22, 23]. В проекте продукты распределяются по нескольким разделам, среди которых есть и раздел Health and Fitness. В 2018 г. фуллерен-содержащие продукты упомянуты только в этом разделе — это шесть косметических композиций (хотя набор фуллерен-содержащих косметических продуктов, по данным работы [16], несколько шире). Надо отметить, что в предыдущие годы фуллерены встречались еще и в качестве добавок при производстве спортивного инвентаря (теннисных ракеток, клюшек для гольфа и т. п.).

Почему же это произошло? Казалось бы, что более очевидно (и выгодно во всех отношениях) создание на основе фуллеренов лекарственных веществ. Однако в действительности оказалось, что это не так. Попробуем рассмотреть это подробнее и обратимся, в частности, к косметике.

Косметика относится к числу древних областей знаний и умений человека. Мази и кремы для ухода за кожей существовали уже в Древнем Египте и Вавилоне [24]. В настоящее время эта отрасль индустрии растет очень быстро, причем во многом за счет использования новых веществ и композиций [25, 26], применения нанотехнологических подходов, позволяющих улучшить доставку косметических субстанций на требуемую глубину в кожные покровы [27]. И неудивительно, что в этой «всеядной» отрасли стали востребованы и фуллерены.

Если вспомнить определения, то косметика — это учение о средствах и методах улучшения внешности человека, о средствах и способах ухода за кожей, волосами и ногтями и ротовой полостью, применяемые с целью улучшения внешности человека, а также вещества, применяемые для придания свежести и красоты лицу и телу. Фармакология же — это наука о лекарственных веществах и их действии

² Если не указано иное, то в дальнейшем в этой работе речь пойдет именно о нем.

на организм, наука о физиологически активных веществах, воздействующих на организм, в частности, при трансдермальном введении. Как видим, разница между ними невелика и практически заключается только в способе введения — это внутривенный, внутримышечный и т. д. Однако в действительности дело не только в этом.

Местная аппликация на кожные покровы является в принципе начальной стадией так называемого трансдермального метода введения лекарственных веществ. Сам этот метод введения не нов, его применяли в разных странах в течение тысячелетий [24], но свою научную основу он обрел только в середине XX в., когда стало окончательно ясно, что эффективность действия лекарственных препаратов зависит от способа их введения [28]. Как и все другие методы введения лекарственных препаратов, он имеет свои преимущества и недостатки (см. [29]). И вот один из недостатков этого метода введения в организм оказывается преимуществом в случае косметики, а именно: кожный покров представляет собой эффективный барьер, задерживающий большинство молекул, так как кожные поры не пропускают большие молекулы из-за их размеров, а поверхностный слой кожи содержит много липидов, препятствующих проникновению в организм любых водорастворимых молекул [30]. Результатом этого и является то, что большинство ингредиентов косметических композиций не достигает системного кровотока и не оказывает нежелательного воздействия на организм, поэтому не нужно проводить сложные и дорогостоящие исследования по безвредности этих компонентов. Все это в полной мере относится и к фуллерену. Неизменный фуллерен отличается высокой липофильностью, его коэффициент распределения в системе октанол–вода равен ($\log P_{ow}$) 6,67 [31], вследствие этого он способен взаимодействовать с компонентами кожной ткани. Благодаря его физико-химическим характеристикам вероятность попадания фуллерена через кожные покровы в системный кровоток минимальна.

Использование не просто растворителя, а смеси различных компонентов в косметических композициях позволяет ввести в их состав фуллерен в количестве, достаточном для достижения положительного эффекта всей композиции. Косметический препарат (косметическая композиция) — это в подавляющем большинстве случаев многокомпонентная смесь различных ингредиентов, каждый из которых вносит свой вклад в достижение конечного эффекта. При этом любая косметическая композиция представляет собой или смесь липофильных компонентов, или смесь, в которой они преобладают. В таких неполярных липофильных средах фуллерен C_{60} все-таки растворяется, хотя и здесь сказывается его плохая растворимость. В тех случаях когда удастся определить количественные характеристики композиций, видно, что фуллерена в них немного, обычно около 1 %, но и этого оказывается достаточно, чтобы он

проявил свои свойства. А все потому, что наиболее активны именно отдельные молекулы фуллерена. Например, при исследовании ранозаживляющего действия было показано, что наиболее эффективен 0,05 % раствор фуллерена в вазелине [32].

Фуллерен обладает двумя основными свойствами, за которые его можно назвать двуликим Янусом — это способность нейтрализовывать свободные радикалы, выступая в роли антиоксиданта, и способность генерировать активные формы кислорода при облучении [17]. Именно способность нейтрализовывать свободные радикалы, выступать в виде ловушки, то есть проявлять свойства антиоксиданта, и является основным свойством фуллерена, определяющим его востребованность в косметике и дерматологии.

Впервые способность улавливать свободные радикалы, то есть антиоксидантное действие фуллерена, обнаружил Krusic et al. [33]. Они даже назвали фуллерен C_{60} «губкой для радикалов» (radical sponge) из-за того, что он улавливал 34 метильных или 15 бензильных радикалов. Присоединение радикалов к фуллерену C_{60} происходит по двойной связи $C=C$ с образованием соответствующих аддуктов [33, 34], что и составляет химическую основу способности фуллеренов проявлять в биологических системах свойства антиоксидантов и цитопротекторов [35].

Наиболее ярко эти свойства выражены у самого неизмененного (pristine) фуллерена C_{60} и ослабляются при введении в фуллереновый кор заместителей [17]. Однако показано, что и некоторые карбоксифуллерены защищают кераноциты как от ингибирования, вызванного ультрафиолетом, так и от апоптоза, вызванного УФ-облучением [36].

Известно, что избыточное количество (кислорода) радикалов в коже может привести к (локальному клеточному) окислительному стрессу. С одной стороны, окислительный стресс может способствовать возникновению различных (воспалительных) кожных заболеваний, таких как обыкновенные угри и алопеция, а также ускоренному фотостарению кожи. С другой стороны, окислительный стресс может быть необходим для лечения определенных кожных заболеваний, например микробных накожных инфекций. Следовательно, новые лечебные средства, способные поглощать радикалы, могут быть эффективны при лечении различных кожных заболеваний, особенно тех, которые имеют ограниченные варианты лечения. Потенциал и возможность фуллерена для использования в этих целях, экспериментальные данные, в основном из исследований *in vitro* и *in vivo* на животных, по безопасности и терапевтическому потенциалу производных фуллерена C_{60} в области дерматологии рассматриваются в обзоре [37].

Одна из проблем, с которыми сталкиваются люди: это действие на организм ультрафиолетового облучения. Оно состоит из трех основных спектральных интервалов, отличающихся по длине волны,

а именно UVA, UVB и UVC. Наибольшей длиной волны (320–400 нм) характеризуется диапазон UVA, поэтому это излучение глубоко проникает в кожу. К UVC относятся самые короткие волны (200–280 нм), неглубоко проникающие в ткани. Волны диапазона UVC обладают наиболее высокой энергией и поглощаются в атмосфере, практически не доходя до поверхности Земли, в силу этого основу УФ-облучения, действующего на живые системы, составляют относительно низкоэнергетические излучения UVA и UVB [38, 39]. Молекулярные процессы, возникающие под действием УФ-облучения, весьма разнообразны. Оно может приводить к повреждению ДНК, белков, вызывать мутации, а также образование радикалов. Мягкое УФ-облучение (UVA) обуславливает образование активных форм кислорода (АФК) или свободных радикалов, которые, в свою очередь, опосредованно повреждают ДНК и вызывают мутации, а также приводят к повреждению белков и липидов [40, 41].

Из всех органов человека кожа является самым большим органом — она покрывает все тело и наиболее подвержена действию УФ-облучения. Морфологические повреждения кожи проявляются на клеточном уровне (так называемые sunburn-клетки, кератиноциты с пикнотическими ядрами и эозинфильной цитоплазмой), внутриклеточными и межклеточными отеками.

Кожа снабжена системами защиты, включающими антиоксидантные ферменты (типа глутатиона, пероксидазы, супероксиддисмутазы и каталазы) и неферментативные системы (соединения типа витаминов С и Е, каротиноидов и т. п.). Однако для поддержки этих систем зачастую необходима местная аппликация различных антиоксидантов. Более того, некоторые антиоксиданты при местном применении оказывают противовоспалительное и антиканцерогенное действие [42, 43].

Поскольку старение кожи связано с увеличением окислительного стресса, многие исследователи считают возможным использование фуллеренов в косметике для создания омолаживающих композиций (rejuvenation products) именно благодаря их высокому антиоксидантному потенциалу [44–47].

Хотя большинство исследований и показывает, что основные изменения в клетках и их морфологии при действии фуллеренов являются результатом их антиоксидантных свойств, в работе [48] сделано предположение, что защитный эффект фуллеренов связан с усилением дифференциации кератиноцитов.

Особый интерес для косметики представляют надмолекулярные комплексы фуллерена C_{60} : с циклодекстрином [49, 50], поливинилпирролидоном (ПВП) [51], а также включение фуллеренов в липосомы [52]. Однако первым в косметике был применен водорастворимый комплекс C_{60} /ПВП Radical Sponge™, обладающий всеми положительными свойствами фуллерена [53].

Фуллерен в виде комплекса C_{60} /ПВП или раствора в сквалане эффективно защищает клеточную мембрану от перекисного окисления, поэтому можно также ожидать, что фуллерен, как антиоксидант, будет удалять АФК, образующиеся на поверхности кожи при использовании TiO_2 -содержащих солнцезащитных кремов [54–56].

В опытах *in vitro* на различных линиях клеток кожи человека был продемонстрирован цитопротективный эффект при введении до, во время и после УФ-облучения следующих производных фуллерена: комплекса фуллерена C_{60} с ПВП (комплекс C_{60} /ПВП, Radical Sponge™) [48, 51, 57–60], комплекса фуллерена C_{60} с γ -циклодекстрином (C_{60} / γ -ЦД) [57], фуллерена, включенного в липосомы [37, 61], и фуллерена в комбинации с различными фуллеренолами [57, 62], а также карбоксифуллерена [63].

Комплекс C_{60} /ПВП представляет собой сильную ловушку для АФК [57, 58]. Radical Sponge™ оказывает цитопротективное действие на кератиноциты человека, а в концентрациях от 10 до 40 μM защищает их от повреждений, вызванных УФ-облучением [58]. Цитопротективное действие Radical Sponge™ превосходит таковое липофильного производного витамина С [децилового эфира 2,3,5,6-О-тетра-(2'-гексил)аскорбиновой кислоты]. См. также [57, 64, 65].

Не только фуллерены, но и другие наноструктуры углерода способны играть роль антиоксиданта. Так, хорошо известно, что природный минерал шунгит содержит не фуллерены, а турбостратный углерод, который может нейтрализовать действие УФ-облучения на кожу [66].

Acne vulgaris — хроническое воспалительное заболевание кожи, вызываемое изменениями в pilosebaceous структурах (состоят из волосяного фолликула и сальной железы). Этиология этого сложного хронического заболевания многофакторна и включает в себя гиперкератинизацию, блокаду сальных фолликулов, увеличение выработки кожного сала, колонизацию *Propionibacterium* и воспалительную реакцию [67]. Другим важным фактором этой патологии является окислительный стресс, причем как в коже, так и системный [68, 69]. Фуллерен, благодаря своим свойствам, представляет новый наноматериал для терапии акне. Он обладает высокой антиоксидантной активностью, может проникать в эпидермис и работать как носитель для улучшения доставки лекарственных веществ [70]. Кроме того, было показано, что фуллеренол $C_{60}(OH)_{24}$ может подавлять образование кожного сала [71] и проявляет антимикробную активность в отношении *P. acne* [72]. S. Inui et al. исследовали роль фуллеренов в клинике акне [73]. Авторы показали, что нанесение 0,4 мл 1 % Lipo-Fullerene геля на кожу лица 11 пациентам, имеющим поражения акне, дважды в день в течение 8 недель привело к статистически достоверному значительному уменьшению среднего числа воспа-

лительных поражений и пустул, но не числа угрей. Гель Lipo-Fullerene проявил выраженный эффект на содержание воды в коже, но не влиял на число *conspicuous pores*. Однако до конца не ясно, с чем связана повышенная влажность кожи: с действием 1 % сквалана или фуллерена [73].

Одним из факторов, определяющих как эмоциональную оценку человека, так и его привлекательность, является состояние его волос, их цвет и длина, стиль прически и т. п. На косметические продукты для ухода за волосами, позволяющими сделать их здоровыми и красивыми, ежегодно тратятся миллиарды долларов [74, 75]. Достаточно хорошо известно, что утрата волос, облысение могут приводить к психологическим проблемам, снижать качество жизни [76, 77].

Этиология возникновения алопеции весьма разнообразна: это могут быть как первичные (генетические или гормональные, влияние окружающей среды), так и вторичные факторы, связанные с химиотерапией, тиреоидными расстройствами и недостатком питания [78, 79]. Однако существующие на сегодня методы борьбы с ней ограничены. В настоящее время Food and Drug Administration (FDA) разрешило местное применение только *minoxidil finasteride* для лечения андрогенетической алопеции [78, 80, 81], а для лечения очаговой алопеции используют местные инъекции кортикостероида, а также местные аппликации *tacrolimus* и *minoxidil* [82]. К сожалению, все эти препараты имеют определенные ограничения.

Стимулирующее влияние производных фуллерена на рост волос было показано в модельных экспериментах с использованием кожи мышей и человека [83]. Как интрадермальное введение, так и местная аппликация могут ускорять рост волос и вызывать *de novo* образование волосных фолликулов. Механизм этих эффектов не понятен, но авторы предполагают, что это действие обусловлено антиоксидантными свойствами фуллеренов, так как именно окислительный стресс может служить причиной нарушений в состоянии волос и вызывать их потерю [84, 85].

Исследовали применение фуллеренов и в других областях защиты кожи и косметики. Например, M. Murakami et al. использовали Radical Sponge™ для оценки восстановления кожного барьера после снятия ленты на предплечье 10 здоровых добровольцев [48]. Было отмечено значительное улучшение трансэпидермальной потери воды, но при этом не наблюдалось каких-либо изменений в гидратации рогового слоя. Авторы считают, что это увеличение может быть связано с индуцирующим эффектом фуллерена на дифференцировку кератиноцитов и стимулированием синтеза ороговевшей оболочки. S. Inui et al. изучали влияние фуллерена (в виде лосьона на основе Radical Sponge™) на поры лица. Лосьон наносили 10 добровольцам дважды в день в течение 8 недель. В результате эта процедура при-

вела к видимому косметическому эффекту (поры уменьшились почти на 18 %), что, вероятно, связано с подавлением образования PGE2 в эпидермисе [86]. При этом те же авторы ранее не отмечали уменьшения количества заметных пор [73].

В последние годы в медицине широко используют лазеры, в том числе и для лечения заболеваний кожи. Покраснения и пигментация, возникающие в результате действия лазера, могут быть уменьшены с помощью антиоксидантов на основе фуллеренов [87].

Согласно существующему законодательству безопасности косметики, в отличие от лекарственных веществ, определяют по токсичности отдельных компонентов [88, 89]. На государственном уровне токсичность и безопасность парфюмерно-косметической продукции в РФ обеспечена совокупностью требований к содержанию токсичных элементов и токсикологическим показателям [90].

С этой точки зрения применению фуллерена C₆₀ в косметике ничто не препятствует. Исследования его токсичности при разных путях введения, в том числе и при накожной аппликации в различных растворителях, предпринимали неоднократно. Более того, было показано отсутствие токсичности фуллерена даже при системном введении (см., например, [91]). Не было выявлено каких-либо токсикологических проблем и в результате многочисленных исследований конкретных используемых в косметике форм фуллерена [92–94]. Кроме того, была установлена способность фуллерена проникать только в верхние слои кожи [95]. Причем этой способностью обладает не только сам фуллерен, но и фуллерен в виде комплекса с ПВП (C₆₀/ПВП) [96]. Отдельное исследование было посвящено уточнению токсикологических характеристик этого комплекса. Оказалось, что фуллерен в его составе не только не проявляет токсичности, но и снижает отрицательное действие самого ПВП [97]. В этой работе продемонстрировано, что, во-первых, отсутствуют выраженные токсические эффекты комплекса C₆₀/ПВП при его прямом введении в организм, а во-вторых, что незначительные патологические изменения, вызываемые введением одного ПВП, исчезают при введении комплекса C₆₀/ПВП. Таким образом, вся совокупность имеющихся на сегодня данных позволяет утверждать, что сам неизмененный фуллерен безопасен при местной аппликации [98] и не представляет риска для здоровья человека в целом.

В 2004 г. была опубликована работа, в которой сообщалось о токсическом действии фуллерена на центральную нервную систему [99]. Эта работа была широко разрекламирована в СМИ, что сильно подпортило «репутацию» фуллеренов и привело к тому, что появились статьи, осуждающие использование фуллеренов в косметике [100]. Более того, некоторые фирмы изъяли фуллерен-содержащую косметику с рынка [101]. Однако в дальнейшем была показана ошибочность этой работы: в исполь-

зованных авторами образцах суспензии фуллерена содержался высокотоксичный растворитель тетрагидрофуран (до 10 %), применяемый для получения исследуемых образцов. Таким образом, как сам тетрагидрофуран, так и продукты его разложения оказывали токсическое действие [102, 103]. Справедливости ради следует отметить, что авторы работы [99] впоследствии признали свою ошибку [104].

Между косметическими и лекарственными препаратами существует одно серьезное отличие, и существует оно на законодательном уровне. Выпуск косметического препарата, в отличие от обычного лекарственного вещества, не требует предварительных глубоких исследований и клинических испытаний [105]. FDA в США, законодательный лидер в области фармакологии и подобных вопросов, считает, что «косметика» и «лекарственный препарат» — это две разные категории, причем «косметика не может быть одновременно и медикаментом, и лекарством» [106]. Именно поэтому, если лекарственный препарат должен быть утвержден FDA и получить одобрение для продажи, для косметических средств таких действий не требуется [107].

Основное, что сдерживает широкие исследования по использованию фуллеренов в лекарственных веществах — это то, что мы не знаем их судьбы в организме, а без этого никакой речи об официальной регистрации быть не может. То, что фуллерен в составе косметических средств используется лишь для местной аппликации, снимает всякие опасения о его попадании в систему со всеми вытекающими отсюда последствиями, в том числе не возникает необходимости в широком круге исследований по его безвредности. Напомним, что процесс утверждения лекарственных препаратов длителен и дорогостоящ, причем далеко не всегда может приводить к желаемому результату, поэтому отсутствие государственной регистрации косметических продуктов упрощает и удешевляет их введение на рынок.

Можно сформулировать четыре основные причины, почему фуллерены используют как ингредиенты косметических композиций.

1. Фуллерен при местной аппликации не попадает в системный кровоток.
2. Фуллерен при местной аппликации не токсичен.
3. Фуллерен растворим в липофильных неполярных ингредиентах косметических композиций, что усиливает его действие.
4. Косметические продукты проще вводить на рынок, так как не требуется государственная регистрация.

Фуллерены в косметике и дерматологии применяют для предотвращения появления признаков старения, в качестве средства от морщин и пигментных пятен, как противовоспалительное средство (в том числе при акне), они активно и надолго увлажняют кожу, защищают от воздействия солнечного излучения и негативных факторов окружающей среды, сужают расширенные поры, выравнивают тон кожи,

способствуют устранению самых разных косметических дефектов, сыпи и даже стимулируют рост волос. Противовоспалительное действие фуллерена, в том числе и при дерматитах, отмечается, в частности, в работах [108, 109]. Немаловажно и то, что фуллерены не вызывают раздражения кожи [110]. В работе [16] приведена таблица, в которой на примере более десяти пациентов описано использование фуллеренов для защиты кожи от УФ-облучения, антиоксидантов в виде дезодорантов, композиций для защиты волос, наполнителей, пигментов, антимикробных и противовирусных средств и т. п. Однако это далеко не полный перечень патентов [111, 112]. К сожалению, проблема, как уже отмечалось выше, заключается еще и в достоверности и достаточности сведений, насколько данные этих патентов подтверждены экспериментом. Собственный опыт указывает на то, что во всяком случае некоторые патенты не имеют под собой реальной основы. Более того, проверка данных этой таблицы показала, что на сегодняшний день не все они соответствуют действительности. Однако согласно данным таблицы (да и обзору [16] в целом) фуллерены востребованы в косметике.

Фуллереновая косметика на рынке. На рынке фуллереновой косметики лидируют японские производители [16]. Выше мы уже упоминали пять из них. Наиболее продвинутой фирмой, безусловно, является Vitamin C60 Research Corporation (дочерняя компания Mitsubishi Corporation) [113]. Эта корпорация выпускает наиболее распространенные фуллерен-содержащие продукты Radical Sponge™ или Lipofullerene. Первый появился на рынке в 2005 г., тогда как его липофильный аналог — в 2009 г. Согласно данным фирмы более 1500 клиник в Японии используют продукты, в которых фуллерен служит активным ингредиентом, а всего считается, что таких продуктов более 1000 [114]. Это, конечно, сильно отличается от данных Woodrow Wilson International Center for Scholars, но следует учитывать, что они приведены коммерческой фирмой.

В номенклатуру этой фирмы, являющейся на сегодняшний день лидером в производстве фуллерен-содержащих композиций для косметики, входят следующие продукты: Radical Sponge™ — «водорастворимый фуллерен», комплекс фуллерена C₆₀ с ПВП, первый в мире косметический продукт на основе фуллерена; LipoFullerene™ — его аналог, созданный на основе сквалана³; Veil Fullerene™ — фуллерен, сорбированный на силикагеле и использующийся как основа для косметических средств и средств макияжа; Moist Fullerene™ — фуллерен-содержащий материал-прекурсор для липосом; Sun Guard Fullerene™ — фуллерен, диспергированный

³ Сквален (squalene, гексаметилтетракоза-2,6,10,14,18,22-гексаен, C₃₀H₅₀) — натуральное вещество, которое содержится в растительных маслах (оливковое, масло рисовых отрубей, масло зародышей пшеницы), а также в печени акулы. Сквален (squalane) представляет собой гидрированный сквален, он стабилен и может храниться более двух лет.

в этилгексил метоксициннамате и предназначенный для использования в композициях, защищающих от солнечного облучения; Hair Shiny Fullerene™ содержит дополнительно докозолактон и обеспечивает защиту и восстановление волос одновременно, проникая внутрь волос и действуя там как антиоксидант.

В качестве примеров фуллерен-содержащей косметики можно привести также линейку продуктов Fuller Belle C60 Premium Series фирмы Belle Coeur Laboratory Co., Ltd. (Хоккайдо, Япония), включающую семь продуктов [115]. Фуллерен-содержащую косметику выпускают также фирмы Zelens (Великобритания) и BellaPelle™ (США).

В РФ фуллерен-содержащую косметику предлагает бутик «Сезон красоты» [116], косметика производится в Японии (Amenity). Следует отметить, что эта косметика относится к косметике премиум-класса и цены за единицу продукции составляют 10 000 руб. и выше.

Еще раз подчеркнем, что на сегодняшний день практическое применение фуллерены нашли только в косметике. И тому есть несколько причин:

- можно использовать сам неизменный фуллерен. Любая функционализация фуллеренового ко́ра приводит к уменьшению стабильности всей молекулы. Вспомним, что именно высокая стабильность подтолкнула открывателей фуллеренов к идее замкнутой гексагональной «клетки», состоящей только из 60 атомов углерода [9];
- любое функционализированное производное фуллерена стоит на порядок больше, чем сам фуллерен, не говоря уже о трудности получения этих соединений в существенных количествах;
- мы до сих пор не знаем фармакокинетику и метаболизм фуллерена в организме.

Можно предположить, что высоколипофильный фуллерен будет накапливаться в жировых депо. При этом особых путей его выхода оттуда не видится, и как это скажется на организме в целом через какое-то время, не известно. (Можно упомянуть четвертичные соединения, накапливающиеся в хрящевой ткани и очень медленно оттуда высвобождающиеся). Однако некоторые ферменты человека, в частности миелопероксидаза, могут полностью разрушать фуллереновый кор *in vitro* [118], но насколько этот процесс может протекать *in vivo*, не понятно. Все это ограничивает или задерживает применение фуллерена в медицине [119], в отличие от косметики.

В заключение можно сказать, что фуллерен и его производные в косметике представляют собой обширное и плодотворное поле деятельности для косметических фирм с целью создания эффективных косметических композиций, применяемых для улучшения внешности человека, опосредованно улучшающих и его эмоциональное состояние.

Ждали от фуллеренов значительно большего, но ведь и то, что они помогают людям сохранять кра-

соту⁴, тоже неплохо. Можно вспомнить, что с момента открытия анилина до создания анилиновых красителей прошло больше 30 лет. Так что подождем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jones DE. Daedalus. *New Scientist*. 1986;110:80.
2. Osawa E. Superaromaticity. *Kogaku*. 1970;25:854-863.
3. Бочвар А.А., Гальперин Е.Г. О гипотетических системах: карбододекаэдр, s-икосаэдр и карбо-s-икосаэдр // Доклады академии наук СССР. – 1973. – Т. 209. – С. 610–612. [Bochvar AA, Galperin EG. About hypothetical systems: carbododecahedron, s-icosahedron and carbo-s-icosahedron. *Dokl Akad Nauk SSSR*. 1973;209:610-612. (In Russ.)]
4. Kroto HW, Heath S, O'Brien SC, et al. C₆₀: Buckminsterfullerene. *Nature*. 1985;318:162-163. <https://doi.org/10.1038/318162a0>.
5. Kroto HW, Allaf AW, Balm P. C₆₀: Buckminsterfullerene. *Chem Rev*. 1991;91:1213-1235. <https://doi.org/10.1021/cr00006a005>.
6. Curl RF, Smalley RE, Kroto HW, et al. How the news that we were not the first to conceive of soccer ball C₆₀ got to us. *J Mol Grap Modell*. 2001;19:185-186. [https://doi.org/10.1016/s1093-3263\(00\)00107-8](https://doi.org/10.1016/s1093-3263(00)00107-8).
7. Kroto HW. Symmetry, space, stars, and C₆₀ (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed*. 1997;36:1578-1593. <https://doi.org/10.1002/anie.199715781>.
8. Википедия [интернет]. Доступно по: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Серендипность_\(serendipity\)](https://ru.wikipedia.org/wiki/Серендипность_(serendipity)). Ссылка активна на 15.02.2019.
9. Кац Е.А. Фуллерены, углеродные нанотрубки и нанокластеры. Родословная форм и идей. – Серия «Науку — всем! Шедевры научно-популярной литературы». – М.: Либроком, 2019. – 294 с. [Katz EA. Fullerenes, carbon nanotubes and nanoclusters. Genealogy of forms and ideas. Seriya "Nauku – vse! Shedevry nauchno-populyarnoi literature". Moscow: Librokom; 2019. 294 p. (In Russ.)]
10. Kratschmer W, Lamb LD, Fostiropoulos K, Huffman DR. Solid C₆₀: a new form of carbon. *Nature*. 1990;347:354-358. <https://doi.org/10.1038/347354a0>.
11. Braun T, Schubert A, Kostoff RN. A chemistry field in search of applications statistical analysis of U.S. fullerene patents. *J Chem Inf Comput Sci*. 2002;42(5):1011-1015. <https://doi.org/10.1021/ci0200117>.
12. Penkova AV, Acquah SF, Piotrovskiy LB, et al. Fullerene derivatives as nano-additives in polymer composites. *Russ Chem Rev*. 2017;86(6):530-566. <https://doi.org/10.1070/RCR4712>.
13. Hoffmann R. Thoughts on aesthetics and visualization in chemistry. *Int J Phys Chem*. 2003;9:7-10. <https://doi.org/10.1504/IJCRC.2016.076058>.
14. Svetla активирована фуллеренами [интернет]. Доступно по: <http://svetla.com/ru/>. Ссылка активна на 15.02.2019.

⁴ А как говорила Ф. Раневская: «Красота — это страшная сила».

15. Свердлов Е.Д. Берегись! Высокий импакт-фактор [электронная библиотечная система] // Вестник Российской академии наук. – 2018. – Т. 88. – № 6. – С. 531–538. [Sverdlov ED. Attention! High impact factor [elektronnaya bibliotchnaya sistema]. Vestnik Rossijskoi akademii nauk. 2018;88(6):531-538. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0869587318060063>.
16. Mousavi SZ, Nafisi S, Maibach HI. Fullerene nanoparticle in dermatological and cosmetic applications. *Nanomedicine: nanotechnology, biology, and medicine*. 2017;13:1071-1087. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.10.002>.
17. Пиотровский Л.Б., Киселев О.И. Фуллерены в биологии. – СПб.: Росток, 2006. – 334 с. [Piotrovskiy LB, Kiselev OI. Fullerenes in biology. Saint Petersburg: Rostock; 2006. 334 p. (In Russ.)]
18. Пиотровский Л.Б. Фуллерены в дизайне лекарственных веществ // Российские нанотехнологии. – 2007. – Т. 2. – № 7–8. – С. 6–18. [Piotrovsky LB. Fullerenes in drug design. *Nanotechnologies in Russia*. 2007;2(7-8):6-18. (In Russ.)]
19. Semenov KN, Andrusenko EV, Charykov NA, et al. Carboxylated fullerenes: physico-chemical properties and potential applications. *Progress in Solid State Chemistry*. 2017;(47-48):19-36. <https://doi.org/10.1016/j.progsolidstchem.2017.09.001>.
20. Piotrovsky LB. Biological activity of pristine fullerene C₆₀ // Carbon Nanotechnology. Elsevier B.V, Ed. L. Dai; 2006. P. 235-254.
21. Martin N. Carbon nanoforms for photovoltaics: myth or reality? *Adv Energy Mater*. 2017;7:1601102. <https://doi.org/10.1002/aenm.201601102>.
22. Project on Emerging Nanotechnologies. Dr. Daniel J. Fiorino. Charting a path. PEN19 – Voluntary Initiatives, Regulation, and Nanotechnology Oversight. News. Available from: www.nanotechproject.org.
23. The Wilson Center. Ground truth briefing a done deal? Addressing the U.S. Mexico Migration Challenge. Available from: www.wilsoncenter.org.
24. Hadgraft J, Lane ME. Skin permeation: the years of enlightenment. *Int J Pharm*. 2005;305(1-2):2-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.07.014>.
25. Raj S, Jose S, Sumod US, Sabitha M. Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012;4(3):186-193. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.99016>.
26. Crosera M, Bovenzi M, Maina G, et al. Nanoparticle dermal absorption and toxicity: a review of the literature. *Int Arch Occup Environ Health*. 2009;82(9):1043-1055. <https://doi.org/10.1007/s00420-009-0458-x>.
27. Ahmad U, Ahmad Z, Khan AA, et al. Strategies in development and delivery of nanotechnology based cosmetic products. *Drug Res (Stuttg)*. 2018;68(10):545-552. <https://doi.org/10.1055/a-0582-9372>.
28. Hadgraft J, Somers G. Percutaneous absorption. *J Pharm Pharmacol*. 1956;8:625-634. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1956.tb12194.x>.
29. Мизина П.Г., Быков В.А., Настина Ю.И., Фоменко Е.А. Введение лекарственных веществ через кожу — достижения и перспективы (обзор) // Вестник Воронежского государственного университета. – Серия «Химия. Биология. Фармация». – 2004. – № 1. – С. 176–183. [Mizina PG, Bykov VA, Nastina Yul, Fomenko EA. Transdermal drug delivery-achievements and developments (survey)achievements and developments (survey). *Vestnik VGU*. Series “Chemistry. Biology. Pharmacy”. 2004;(1):176-183. (In Russ.)]
30. Prausnitz MR, Mitragotri S, Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(2):115-124. <https://doi.org/10.1038/nrd1304>.
31. Jafvert CT, Kulkarni PP. Buckminsterfullerene's (C₆₀) octanol-water partition coefficient (Kow) and aqueous solubility. *Environ Sci Technol*. 2008;42(16):5945-5950. <https://doi.org/10.1021/es702809a>.
32. Крылова ЛА. Репаративные свойства фуллерена C₆₀: Экспериментальное исследование: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 22 с. [Krylova LA. Reparativnye svoystva fullerena S60: Eksperimental'noe issledovanie [dissertation]. Saint Petersburg; 2003. 22 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002323558>. Ссылка активна на 14.06.2018.
33. Krusic PJ, Wasserman E, Keizer PN, et al. Radical reaction of C₆₀. *Science*. 1991;254:1183-1185. <https://doi.org/10.1126/science.254.5035.1183>.
34. McEwen CN, McKay RG, Larsen BS. C₆₀ as a radical sponge. *J Am Chem Soc*. 1992;114(11):4412-4414. <https://doi.org/10.1021/ja00037a064>.
35. Yin JJ, Lao F, Fu PP, et al. The scavenging of reactive oxygen species and the potential for cell protection by functionalized fullerene materials. *Biomaterials*. 2009;30(4):611-621. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.09.061>.
36. Fumelli C, Marconi A, Salvioli S, et al. Carboxyfullerenes protect human keratinocytes from ultraviolet-B-induced apoptosis. *J Invest Dermatol*. 2000;115(5):835-841. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00140.x>.
37. Rondags A, Yuen WY, Jonkman MF, Horváth B. Fullerene C₆₀ with cytoprotective and cytotoxic potential: prospects as a novel treatment agent in dermatology? *Exp Dermatol*. 2017;26(3):220-224. <https://doi.org/10.1111/exd.13172>.
38. Hockberger PE. A history of ultraviolet photobiology for humans, animals and microorganisms. *Photochem Photobiol*. 2002;76(6):561-579. [https://doi.org/10.1562/0031-8655\(2002\)0760561AH0UPF2.0.CO2](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2002)0760561AH0UPF2.0.CO2).
39. Clydesdale GJ, Dandie GW, Muller HK. Ultraviolet light induced injury: immunological and inflammatory effects. *Immunol Cell Biol*. 2001;79(6):547-568. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1711.2001.01047.x>.
40. Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging. *Ageing Res Rev*. 2015;21:16-29. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.01.001>.
41. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Mol Sci*. 2013;14:12222-12248. <https://doi.org/10.3390/ijms140612222>.
42. Pandel R, Poljšak B, Godic A, Dahmane R. Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention. *ISRN Dermatol*. 2013;2013:930164. <https://doi.org/10.1155/2013/930164>.

43. Poljsak B, Dahmane R, Godic A. Skin and antioxidants. *J Cosmet Laser Ther.* 2013;15:107-113. <https://doi.org/10.3109/14764172.2012.758380>.
44. Chiang LY, Lai YL, Tsai MC, et al. Therapeutic use of water-soluble fullerene derivatives. Pat. USA US5994410, 1999.
45. Chiang LY, Long Y. Fullerene derivatives as free-radical scavengers. Pat. USA US5648523, 1997.
46. Kronholm DF, Hummelen JC, Sieval AB. Higher fullerenes useful as radical scavengers. Pat. USA US7825161, 2010.
47. Kronholm DF, Sieval AB, Hummelen JC. Compounds and formulations suitable for radical scavenging. Pat. USA WO067436, 2008.
48. Murakami M, Hyodo S, Fujikawa Y, et al. Photoprotective effects of inclusion complexes of fullerenes with polyvinylpyrrolidone. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013;29(4):196-203. <https://doi.org/10.1111/phpp.12050>.
49. Murthy CN, Choi SJ, Geckeler KE. Nanoencapsulation of [60]fullerene by a novel sugar-based polymer. *J Nanosci Nanotechnol.* 2002;2(2):129-132. <https://doi.org/10.1166/jnn.2002.096>.
50. Lens MB, De Marni E, Gullo R, et al. Liposomes loaded with fullerene and process for their preparation. WO 2007043074. Apr 19, 2007.
51. Yamakoshi YN, Yagami T, Fukuhara K, et al. Solubilization of fullerenes into water with polyvinylpyrrolidone applicable to biological tests. *J Chem Soc Chem Commun.* 1994. P. 517-518. <https://doi.org/10.1039/c39940000517>.
52. Williams RM, Crielaard W, Hellingwerf KJ, Verhoeven JW. Incorporation of fullerene-C₆₀ and C₆₀-adducts in micellar and vesicular supramolecular assemblies; Introductory flash photolysis and photoredox experiments in micelles. *Rec Trav Chim Pays Bas.* 1996;115:72-76. <https://doi.org/10.1002/recl.19961150114>.
53. Takada H, Matsubayashi K. Process for producing PVP-fulleren complex and aqueous solution thereof. WO117877, 2006.
54. Kato S, Aoshima H, Saitoh Y, Miwa N. Fullerene-C₆₀ derivatives prevent UV-irradiation/ TiO₂-induced cytotoxicity on keratinocytes and 3D-skin tissues through antioxidant actions. *J Nanosci Nanotechnol.* 2014;14(5):3285-3291. <https://doi.org/10.1166/jnn.2014.8719>.
55. Saitoh Y, Ohta H, Hyodo S. Protective effects of polyvinylpyrrolidone-wrapped fullerene against intermittent ultraviolet-A irradiation-induced cell injury in HaCaT cells. *J Photochem Photobiol B.* 2016;163:22-29. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.08.001>.
56. Kato S, Aoshima H, Saitoh Y, Miwa N. Defensive effects of fullerene-C₆₀ dissolved in squalane against the 2,4-nonadienal-induced cell injury in human skin keratinocytes HaCaT and wrinkle formation in 3D-human skin tissue model. *J Biomed Nanotechnol.* 2010;6(1):52-58. <https://doi.org/10.1166/jbn.2010.1091>.
57. Xiao L, Takada H, Maeda K, et al. Antioxidant effects of water-soluble fullerene derivatives against ultraviolet ray or peroxy lipid through their action of scavenging the reactive oxygen species in human skin keratinocytes. *Biomed Pharmacother.* 2005;59(7):351-358. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2005.02.004>.
58. Xiao L, Takada H, Gan Xh, Miwa N. The water-soluble fullerene derivative "Radical Sponge" exerts cytoprotective action against UVA irradiation but not visible-light-catalyzed cytotoxicity in human skin keratinocytes. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006;16(6):1590-1595. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.12.011>.
59. Xiao L, Matsubayashi K, Miwa N. Inhibitory effect of the water-soluble polymer-wrapped derivative of fullerene on UVA-induced melanogenesis via downregulation of tyrosinase expression in human melanocytes and skin tissues. *Arch Dermatol Res.* 2007;299(5-6):245-257. <https://doi.org/10.1007/s00403-007-0740-2>.
60. Xiao L, Aoshima H, Saitoh Y, Miwa N. Fullerene-polyvinylpyrrolidone clathrate localizes in the cytoplasm to prevent Ultraviolet-A ray-induced DNA-fragmentation and activation of the transcriptional factor NF-kappaB. *J Cell Biochem.* 2010;111(4):955-966. <https://doi.org/10.1002/jcb.22784>.
61. Kato S, Kikuchi R, Aoshima H, et al. Defensive effects of fullerene-C₆₀/liposome complex against UVA-induced intracellular reactive oxygen species generation and cell death in human skin keratinocytes HaCaT, associated with intracellular uptake and extracellular excretion of fullerene-C₆₀. *J Photochem Photobiol B.* 2010;98(2):144-151. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2009.11.015>.
62. Saitoh Y, Miyamishi A, Mizuno H, et al. Super-highly hydroxylated fullerene derivative protects human keratinocytes from UV-induced cell injuries together with the decreases in intracellular ROS generation and DNA damages. *J Photochem Photobiol B.* 2011;102(1):69-76. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2010.09.006>.
63. Fumelli C, Marconi A, Salvioli S, et al. Carboxyfullerenes protect human keratinocytes from ultraviolet-B-induced apoptosis. *J Invest Dermatol.* 2000;115(5):835-841. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00140.x>.
64. Takada H, Kokubo K, Matsubayashi K, Oshima T. Antioxidant activity of supramolecular water-soluble fullerenes evaluated by beta-carotene bleaching assay. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2006;70(12):3088-3093. <https://doi.org/10.1271/bbb.60491>.
65. Ito S, Itoga K, Yamato M, et al. The co-application effects of fullerene and ascorbic acid on UV-B irradiated mouse skin. *Toxicology.* 2010;267(1-3):27-38. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.09.015>.
66. Sajo ME, Kim CS, Kim SK, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of shungite against Ultraviolet B irradiation-induced skin damage in hairless mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:7340143. <https://doi.org/10.1155/2017/7340143>.
67. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc.* 2001;34(1):29-40. <https://doi.org/10.1007/s0079510340029>.
68. Bowe WP, Logan AC. Clinical implications of lipid peroxidation in acne vulgaris: old wine in new bottles. *Lipids Health Dis.* 2010;9:141. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-141>.
69. Bowe WP, Patel N, Logan AC. Acne vulgaris: the role of oxidative stress and the potential therapeutic value of local and systemic antioxidants. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(6):742-746.

70. Garg T. Current nanotechnological approaches for an effective delivery of bio-active drug molecules in the treatment of acne. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2016;44(1):98-105. <https://doi.org/10.3109/21691401.2014.916715>.
71. Inui S, Aoshima H, Ito M, et al. Inhibition of sebum production and Propionibacterium acnes lipase activity by fullereneol, a novel polyhydroxylated fullerene: potential as a therapeutic reagent for acne. *J Cosmet Sci.* 2012;63(4):259-265.
72. Aoshima H, Kokubo K, Shirakawa S, et al. Antimicrobial activity of fullerenes and their hydroxylated derivatives. *Bio-control Sci.* 2009;14(2):69-72. <https://doi.org/10.4265/bio.14.69>.
73. Inui S, Aoshima H, Nishiyama A, Itami S. Improvement of acne vulgaris by topical fullerene application: unique impact on skin care. *Nanomedicine.* 2011;7(2):238-241. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2010.09.005>.
74. Size of the global hair care market from 2012 to 2021 (in billion U.S. dollars) [cited 02/01/2016]. Available from: <http://www.statista.com/statistics/254608/global-hair-care-market-size/>.
75. Handbook of cosmetic science and technology informa health care. Ed. by A.O. Barel, M.P. Howard, I. Maibach. Informa Healthcare USA, Inc.; 2009.
76. Hunt N, McHale S. The psychological impact of alopecia. *BMJ.* 2005;331(7522):951-953. <https://doi.org/10.1136/bmj.331.7522.951>.
77. Ramos PM, Miot HA. Female pattern hair loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol.* 2015;90(4):529-543. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153370>.
78. França K, Rodrigues TS, Ledon J, et al. Comprehensive overview and treatment update on hair loss. *J Cosmet Dermatol Sci Appl.* 2013;3:1-8.
79. Ramos PM., Miot HA. Female pattern hair loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol.* 2015;90:529-543. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153370>.
80. Shrivastava SB. Diffuse hair loss in an adult female: approach to diagnosis and management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75(1):20-27; quiz 27-28. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.45215>.
81. Gupta AK, Charrette A. Topical minoxidil: systematic review and meta-analysis of its efficacy in androgenetic alopecia. *Skinmed.* 2015;13(3):185-189.
82. Farhangian ME, McMichael AJ, Huang KE, Feldman SR. Treatment of alopecia areata in the united states: a retrospective cross-sectional study. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(9):1012-1014.
83. Zhou Z, Lenk R, Dellinger A, et al. Fullerene nanomaterials potentiate hair growth. *Nanomedicine.* 2009;5(2):202-207. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2008.09.005>.
84. Trüeb RM. Oxidative stress in ageing of hair. *Int J Trichology.* 2009;1(1):6-14. <https://doi.org/10.4103/0974-7753.51923>.
85. Akar A, Arca E, Erbil H, et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in the scalp of patients with alopecia areata. *J Dermatol Sci.* 2002;29(2):85-90. [https://doi.org/10.1016/S0923-1811\(02\)00015-4](https://doi.org/10.1016/S0923-1811(02)00015-4).
86. Inui S, Mori A, Ito M, et al. Reduction of conspicuous facial pores by topical fullerene: possible role in the suppression of PGE2 production in the skin. *J Nanobiotechnology.* 2014;12:6. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-12-6>.
87. Fujimoto T, Ito S, Ito M, et al. Induction of different reactive oxygen species in the skin during various laser therapies and their inhibition by fullerene. *Lasers Surg Med.* 2012;44(8):685-694. <https://doi.org/10.1002/lsm.22065.88>.
88. <https://www.cir-s>.
89. <https://www.ewg>.
90. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (утв. Решением Комиссии Таможенного союза от 23 сентября 2011 г. № 799). [Tekhnicheskij reglament tamozhennogo soyuza "O bezopasnosti parfyumernokosmeticheskoi produktsii" (utv. Resheniem Komissii Tamozhennogo soyuza ot 23 sentyabrya 2011 g. No. 799). (In Russ.)]. Доступно по: www.eurasiancommission.org/ru/Lists/EECDocs/P_799_3.pdf. Ссылка активна на 14.04.2019.
91. Gharbi N, Pressac M, Hadchouel M, et al. [60] Fullerene is an *in vivo* powerful antioxidant with no acute or sub-acute toxicity. *Nano Letters.* 2005;5(12):2578-2585. <https://doi.org/10.1021/nl051866b>.
92. Kato S, Aoshima H, Saitoh Y, Miwa N. Biological safety of LipoFullerene composed of squalane and fullerene-C₆₀ upon mutagenesis, photocytotoxicity, and permeability into the human skin tissue. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009;104(6):483-487. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00396.x>.
93. Kato S, Taira H, Aoshima H, et al. Clinical evaluation of fullerene-C₆₀ dissolved in squalane for anti-wrinkle cosmetics. *J Nanosci Nanotechnol.* 2010;10(10):6769-6774. <https://doi.org/10.1166/jnn.2010.3053>.
94. Aoshima H, Saitoh Y, Ito S, et al. Safety evaluation of highly purified fullerenes (HPFs): based on screening of eye and skin damage. *J Toxicol Sci.* 2009;34(5):555-562. <https://doi.org/10.2131/jts.34.555>.
95. Xia XR, Monteiro-Riviere NA, Riviere JE. Skin penetration and kinetics of pristine fullerenes (C₆₀) topically exposed in industrial organic solvents. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;242(1):29-37. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.09.011>.
96. Souto GD, Pohlmann AR, Guterres SS. Ultraviolet A irradiation increases the permeation of fullerenes into human and porcine skin from C₆₀-poly(vinylpyrrolidone) aggregate dispersions. *Skin Pharmacol Physiol.* 2015;28(1):22-30. <https://doi.org/10.1159/000362175>.
97. Dumpis MA, Iljin VV, Litasova EV, et al. The acute and sub-acute toxicity of C₆₀/PVP complex *in vivo*. *Advances in Nano Research.* 2016;4(3):167-179. <https://doi.org/10.12989/anr.2016.4.3.167>.
98. Aschberger K, Johnston HJ, Stone V, et al. Review of fullerene toxicity and exposure — appraisal of a human health risk assessment, based on open literature. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2010;58(3):455-473. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.08.017>.
99. Oberdörster E. Manufactured nanomaterials (fullerenes, C₆₀) induce oxidative stress in the brain of juvenile large-

- mouth bass. *Environ Health Perspect.* 2004;112(10):1058-1062. <https://doi.org/10.1289/ehp.7021>.
100. Halford B. Fullerene for the face. *Chem Eng News.* 2006;84:47.
 101. Fullerenes C₆₀ and Dr Brandt Lineless Cream [cited 2008 February 27]. Available from: [https://www.truthinaging.com/review/fullerenes-C₆₀-and-dr-brandt-lineless-cream](https://www.truthinaging.com/review/fullerenes-C60-and-dr-brandt-lineless-cream).
 102. Fortner ID, Lyon DY, Sayes CM, et al. C₆₀ in water: nano-crystal formation and microbial response. *Environ Sci Technol.* 2005;39:4307-4316. <https://doi.org/10.1021/es048099n>.
 103. Henry TB, Menn FM, Fleming JT, et al. Attributing effects of aqueous C₆₀ nano-aggregates to tetrahydrofuran decomposition products in larval zebrafish by assessment of gene expression. *Environ Health Perspect.* 2007;115(7):1059-65. <https://doi.org/10.1289/ehp.9757>.
 104. Oberdorster E, Zhu S, Blickey TM, et al. Ecotoxicology of carbon-based engineered nanoparticles: Effects of fullerene (C₆₀) on aquatic organisms. *Carbon.* 2006;44:1112-20. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2005.11.008>.
 105. Википедия [интернет]. Доступно по: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Космецевтика>. Ссылка активна на 15.02.2019.
 106. U.S. Food and Drug Administration. Is it a cosmetic, a drug, or both? (Or is it soap?). U.S. Department of Health and Human Services; April 30, 2012.
 107. Wayback Machine. Internet Archive's. Available from: <https://web.archive.org/web/20061230154631/>.
 108. Dellinger AL, Cunin P, Lee D, et al. Inhibition of inflammatory arthritis using fullerene nanomaterials. *PLoS One.* 2015;10(4):e0126290. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126290>.
 109. Shershakova N, Baraboshkina E, Andreev S, et al. Anti-inflammatory effect of fullerene C₆₀ in a mice model of atopic dermatitis. *J Nanobiotechnol.* 2016;14:8. <https://doi.org/10.1186/s12951-016-0159-z>.
 110. Ema M, Matsuda A, Kobayashi N, et al. Dermal and ocular irritation and skin sensitization studies of fullerene C₆₀ nanoparticles. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013;32(2):128-134. <https://doi.org/10.3109/15569527.2012.727937>.
 111. Lens M. Recent progresses in application of fullerenes in cosmetics. *Recent Pat Biotechnol.* 2011;5(2):67-73. <https://doi.org/10.2174/187220811796365707>.
 112. Lens M. Use of fullerenes in cosmetics. *Recent Pat Biotechnol.* 2009;3(2):118-123. <https://doi.org/10.2174/187220809788700166>.
 113. Vitamin C₆₀ BioResearch Corporation. Our fullerene-containing cosmetic ingredient. VC60 All Rights Reserved; 2016. Available from: <http://www.vc60.com/en/product/>.
 114. [http://www.vc60.com/en/product/Vitamin C₆₀ Bioresearch Corporation. Product information](http://www.vc60.com/en/product/Vitamin_C60_Bioresearch_Corporation_Product_information).
 115. <http://jp1023114521>
 116. Сезон красоты. Бутик косметики, салон красоты и парикмахерская. Доступно по: <https://seasonkrasoty.ru>. Ссылка активна на 15.02.2019.
 117. Melon_Panda. Фуллерен — революция антивозрастного [обновление от 17 февраля 2016]. Доступно по: <https://melon-panda.livejournal.com/585693.html>.
 118. Litasova EV, Iljin VV, Sokolov A, et al. The biodegradation of fullerene C₆₀ by myeloperoxidase. *Dokl Biochem Biophys.* 2016;471(1):417-420. <https://doi.org/10.1134/S1607672916060119>.
 119. Думпис М.А., Николаев Д.Н., Литасова Е.В., и др. Биологическая активность фуллеренов — реалии и перспективы // Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2018. — Т. 16. — № 1. — С. 4–20. [Dumpis MA, Nikolaev LN, Litasova EV, et al Biological activity of fullerenes – reality and perspectives. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2018;16(1):4-20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RCF1614-20>.

♦ Информация об авторах

Левон Борисович Пиотровский — д-р биол. наук, руководитель лаборатории синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

Елена Викторовна Литасова — канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: llitasova@mail.ru.

Марина Анатольевна Думпис — канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: mardoom@mail.ru.

♦ Information about the authors

Levon B. Piotrovsky — Dr. Biol. Sci., Professor, Head, Laboratory of Synthesis and Nanotechnology of Drugs, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

Elena V. Litasova — PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Synthesis and Nanotechnology of Drugs, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: llitasova@mail.ru.

Marina A. Dumpis — PhD (Chemistry), Leading Researcher, Laboratory of Synthesis and Nanotechnology of Drugs, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mardoom@mail.ru.