УДК 612.017:615.916'26

Т. В. Мамонтова, Л. Е. Весніна, М. В. Микитюк, Н. О. Боброва, Л. О. Куценко, І. Л. Гординська, І. П. Кайдашев

Фулерен C_{60} послаблює вільнорадикальні і деструктивні процеси в сполучній тканині при ад'ювантному артриті у щурів

Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, Українська медична стоматологічна академія, Полтава;
E-mail: mamontova-tv@rambler.ru

Вивчено вплив фулерену C_{60} (FC_{60}) на рівень вільнорадикальних і деструктивних процесів у сполучній тканині суглобів при експериментальному ад'ювантному артриті (АА) у щурів. Продемонстровано антиоксидантний ефект FC_{60} при АА, який проявляється зниженням приросту концентрації малонового діальдегіду в печінці (13,44±0,83 %) і нирках (18,86±1,36 %); і підвищенням активності антиоксидантних ферментів, супероксиддисмутази в печінці (15,96±0,38 мкмоль/кг·с) і нирках (5,36±0,27 мкмоль/кг·с), а також каталази в нирках (9,56±0,78 мкмоль/кг·с) і серці (2,26±0,41 мкмоль/кг·с) у порівнянні з показниками контрольної групи (43,83±5,69 %; 54,55±6,18%; 11,68±0,52 мкмоль/кг·с; 3,43±0,47 мкмоль/кг·с; 4,77±0,5 мкмоль/кг·с; 0,98±0,12 мкмоль/кг·с відповідно). Показано протективний ефект FC_{60} при АА, спрямований на пригнічення деструктивних процесів у сполучній тканині, що виражалось зниженням рівня загальної колагенолітичної активності в хрящовій (10,05 ± 0,06 мкмоль·$г^{-1}$·$хв^{-1}$) і кістковій (11,21±0,04 мкмоль·$г^{-1}$·$хв^{-1}$) тканинах, вмісту вільного оксипроліну (1,54±0,04 мкг/мл) і активності лужної фосфатази (1,24±0,14 мкмоль/л·с) у порівнянні з показниками контрольної групи (11,91 ± 0,49 мкмоль·$г^{-1}$·$хв^{-1}$; 13,19±0,15 мкмоль·$г^{-1}$·$хв^{-1}$; 2,25±0,07 мкг/мл; 2,19±0,24 мкмоль/л·с відповідно). Отримані дані визначають перспективу подальших досліджень дії FC_{60} при ревматоїдному артриті як можливого терапевтичного агента.

Ключові слова: експериментальний ад'ювантний артрит; фулерен C_{60}; активність антиоксидантних ферментів, загальна колагенолітична активність

ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) – одне з найбільш поширених системних аутоімунних захворювань. Експериментальною його моделлю є ад'ювантний артрит (АА), який відноситься до категорії прогресуючих хронічних запальних деструктивних артропатій, зумовлених гіперплазією синовіоцитів у поєднанні з посиленою васкуляризацією і інфільтрацією клітинами зони запалення, руйнуванням хрящової і кісткової тканин, проявами системних пошкоджень у різних життєво важливих органах (печінка, нирки, селезінка, серце тощо) [1]. При АА у тварин спостерігається вивільнення ферментів (еластаз, колагеназ і протеаз) і активація вільнорадикального окиснення (ВРО) під дією реакційноздатних метаболітів кисню, що, безумовно, є однією з ключових причин розвитку запалення, остеокластогенезу і пошкодження суглобів [2]. Тому особливо актуальним стає пошук нових біомедичних засобів, які матимуть цільовий (таргетний) вектор дії при терапії аутоімунних захворювань.

Одним із перспективних шляхів у розробці такої терапії може бути застосування наночасток, які створені на основі фулере-

© Т. В. Мамонтова, Л. Е. Весніна, М. В. Микитюк, Н. О. Боброва, Л. О. Куценко, І. Л. Гординська, І. П. Кайдашев

ну C_{60} (FC_{60}) [3]. FC_{60} - це нова алотропна форма вуглецю, в якій 60 атомів утворюють сферичну молекулу з високою стабільністю, біосумісністю, унікальними фізико-хімічними і біологічними властивостями, які дають змогу активно приєднувати різні радикали, миттєво проходити крізь мембрану клітини без прояву цитотоксичного ефекту [4]. Водна дисперсія FC_{60} впливає на неоднакові типи клітин, проявляючи протизапальну [5], противірусну [6], антипроліферативну [7], антибактеріальну [8], імуномодулюючу [9, 10], хондрогенну [11], про- і антиоксидантну дії [12], що в подальшому може знайти застосування для досягнення протективного і імуномодулюючого ефектів при лікуванні низки патологічних станів з переважним порушенням імунних механізмів. Разом з цим, весь спектр дії FC_{60} на імунні, запальні і антиоксидантні процеси при АА залишається повністю не вивченим.

Мета нашої роботи – дослідити вплив FC_{60} на рівень вільнорадикальних і деструктивних процесів у сполучній тканині суглобів при АА у щурів.

МЕТОДИКА

Дослідження проведені на 40 самцях щурів лінії Вістар масою 250-280 г, які знаходились у стандартних умовах віварію, відповідно до принципів біоетики, законодавчих норм, вимог та дозволу комісії з біоетики Української медичної стоматологічної академії.

Тварини були розділені порівну на 5 груп. До I контрольної групи ввійшли інтактні тварини, до II контрольної – тварини, яким вводили стерильний фосфатно-сольовий буфер (ФСБ, pH 7,2) по 100 мкл в праву задню кінцівку (однократно, субплантарно). Тваринам III, IV і V груп моделювали розвиток експериментального АА введенням 0,1 мл стерильного повного ад'юванту Фрейнда в праву задню кінцівку (однократно, субплантарно) [13]. Через 14 діб після індукції АА тваринам III групи вводили стерильний ФСБ по 100 мкл у праву задню кінцівку (1 раз на добу, впродовж 15 днів, субплантарно), щурам IV групи вводили препарат порівняння метотрексат (МТХ) («LaChema», Чехія) у дозі 0,6 мг/кг (1 раз на тиждень, впродовж 15 днів, внутрішньом'язово); V - водну дисперсію FC_{60} у дозі 50 нг в 100 мкл стерильного ФСБ (1 раз на добу, впродовж 15 днів, інтраперитонеально) [14]. Водну дисперсію FC_{60} («Sigma», США) отримували перемішуванням у стерильній деіонізованій воді в асептичних умовах на магнітній мішалці впродовж 2 міс [15]. Евтаназію тварин проводили під тіопенталовим наркозом на 30 добу експерименту, кров забирали у стерильні шприци з правого передсердя щурів.

Показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту (АОЗ) визначали в гомогенатах тканин печінки, нирок і серця. Для цього оцінювали приріст малонового діальдегіду (МДА) під час 1,5-годинної інкубації в прооксидантному буфері [13]. Стан АОЗ вивчали за зміною активності антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД; КФ 1.15.1.1) і каталази (КФ 1.11.1.6). Активність СОД оцінювали за зміною швидкості пригнічення продукції радикала супероксид-аніона в реакції автоокиснення адреналіну, каталази - за кількістю пероксиду водню, що розщеплюється під дією ферменту [13].

Загальну колагенолітичну активність (КЛА) визначали в гомогенатах хрящової і кісткової тканини колінного суглоба щурів. За одиницю активності брали ту кількість ферменту, яка каталізує утворення 1 мкмоль лейцину внаслідок гідролізу колагену впродовж 5 год у стандартних умовах [13].

У сироватці крові колориметричним методом визначали концентрацію вільного оксипроліну та активність лужної фосфатази (ЛФ; КФ.3.1.3.1). У разі оксипроліну метод його ґрунтувався на реакції його окиснення з парадиметиламінобензальдегідом з утворенням кінцевого продукту пірол-2-карбонової кислоти [13]. А ЛФ - на врахуванні кілько-

сті утвореного внаслідок ферментативного розщеплення р-нітрофенілфосфату продукту р-нітрофенолу, що дає в лужному середовищі жовте забарвлення [13].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica 6.0 (StatSoft, США) з обчисленням середнього (M) і стандартної помилки середнього (m). Вірогідність визначали за допомогою критерію t Стьюдента та U-тесту Манна-Уітні. Відмінності між групами вважали статистично достовірними при P<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Значення приросту концентрації МДА, активності СОД та каталази в гомогенатах тканин печінки, нирок і серця щурів представлені у табл. 1. Виявлено відсутність вірогідної різниці між усіма досліджуваними показниками тварин II контрольної та I інтактної груп. Зареєстровано підвищення приросту концентрації МДА в гомогенатах печінки, нирок і серця (в 1,9; 3,2 і 1,25 раза відповідно; P<0,05) у тварин III групи у порівнянні зі значеннями I інтактної групи. Відмічено зниження активності СОД та каталази у тварин III групи у порівнянні з I інтактною групою. При цьому виражене зниження активності каталази відмічене в тканинах печінки, нирок і серця (в 1,4; 2,5 і 2,25 раза відповідно; P<0,05).

При введенні FC_{60} тваринам (V група) вірогідно знижувався приріст концентрації МДА тільки в печінці і нирках у порівнянні з показниками тварин з АА (III група). Введення FC_{60} щурам (V група) призвело до підвищення активності СОД в тканинах печінки і нирок та каталази в тканинах нирок і серця у порівнянні з показниками щурів з АА (III

Таблиця 1. Вплив фулерену C_{60} (FC_{60}) на показники перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту в органах щурів при розвитку ад'ювантного артриту

Показник	Тварини контрольних груп		Групи тварини з ад'ювантним артритом		
	Інтактні	Введення фосфатно-сольового буферу	Введення фосфатно-сольового буферу	Введення метотрексату	Введення FC_{60}
Приріст концентрації малонового діальдегіду, %					
Печінка	22,49±1,95	22,57±1,51	43,83±5,69*	4,44±0,93**	13,44±0,83**
Нирки	16,58±1,67	18,22±2,12	54,55±6,18*	16,17±1,76**	18,86±1,36**
Серце	13,98±0,96	14,67±0,81	17,53±1,0*	13,78±1,25**	15,63±1,08
Активність супероксиддисмутази, мкмоль/кг·с					
Печінка	15,94±0,76	17,27±0,51	11,68±0,52*	15,32±0,43**	15,96±0,38**
Нирки	8,42±0,18	7,36±0,76	3,43±0,47*	5,78±0,44**	5,36±0,27**
Серце	2,23±0,3	2,08±0,11	1,27±0,04*	1,27±0,09	1,56±0,02
Активність каталази, мкмоль/кг·с					
Печінка	17,86±0,31	15,17±1,4	12,74±0,6*	17,74±1,8*	15,13±1,08
Нирки	12,16±1,41	12,86±0,44	4,77±0,5*	8,87±1,2**	9,56±0,78**
Серце	2,2±0,09	1,83±0,16	0,98±0,12*	2,74±0,58**	2,26±0,41**

Примітка: тут і в табл. 2: *P<0,05 у порівнянні з показниками інтактних тварин; **P<0,05 у порівнянні з показниками тварин, які отримували фосфатно-сольовий буфер під час розвитку ад'ювантного артриту

група; P<0,05). Введення препарату порівняння МТХ тваринам (IV група) викликало вірогідне зниження приросту концентрації МДА в гомогенатах усіх досліджуваних органів, та навпаки, - підвищення активності СОД в тканинах печінки і нирок та каталази в гомогенатах усіх досліджуваних органів на відміну від показників щурів з АА (III група).

Дослідження загальної КЛА гомогенатів хрящової і кісткової тканин не виявило вірогідних відмін у тварин II контрольної групи у порівнянні з I інтактною групою (табл. 2). Виявлено підвищення загальної КЛА в досліджуваних тканинах у тварин III групи у порівнянні з показниками тварин I інтактної групи (P<0,05). Введення FC_{60} (V група) і МТХ (IV група) щурам сприяло зменшенню загальної КЛА в хрящовій і кістковій тканинах у порівнянні з показниками тварин з АА (III група).

Отримані результати показали (див табл. 2), що концентрація вільного оксипроліну та активність ЛФ у сироватці крові тварин II контрольної групи вірогідно не відрізняється від показників I інтактної групи. Відмічено підвищення показників даних ферментів у тварин III групи у порівнянні з показниками I інтактної групи (P<0,05). Введення FC_{60} тваринам (V група) призвело до односпрямованого вірогідного зниження концентрації вільного оксипроліну та активності ЛФ на відміну від тварин з АА (III група). Тоді як при введенні препарату порівняння МТХ тваринам (IV група) відмічено лише пригнічення концентрації вільного оксипроліну (P<0,05).

Раніше нами встановлено, що при розвитку АА у щурів спостерігалися характерні клінічні ознаки хронічного запалення з явищами відповідних структурно-метаболічних порушень. Введення FC_{60} тваринам на фоні розвитку АА сприяло зменшенню набряку і діаметра запаленої кінцівки, стабілізації температури і маси тіла, що оцінено нами як протизапальна дія [10].

Отримані дані свідчили про стимуляцію ПОЛ і пригнічення активності антиоксидантних ферментів при АА, що відмічалось за підвищенням приросту концентрації МДА і зниженням активності СОД і каталази в тканинах печінки, нирок і серця. Ці дані узгоджуються з дослідженнями інших авторів, які вказують на порушення рівноваги в системі ПОЛ - АОЗ

Таблиця 2. Вплив фулерену C_{60} (FC_{60}) на показники деструкції сполучної тканини при розвитку ад'ювантного артриту у щурів

Показник	Тварини контрольних груп		Групи тварини з ад'ювантним артритом		
	Інтактні	Введення фосфатно-сольового буферу	Введення фосфатно-сольового буферу	Введення метотрексату	Введення FC_{60}
Загальна колагенолітична активність, мкмоль·г$^{-1}$·хв$^{-1}$					
хрящова тканина	10,23 ± 0,15	10,47 ± 0,16	11,91 ± 0,49*	10,53 ± 0,21**	10,05 ± 0,06**
кісткова тканина	9,92±0,32	9,376±0,32	13,19±0,15*	11,1±0,15**	11,21±0,04**
Концентрація вільного оксипроліну в сироватці крові, мкг/мл	1,63±0,08	1,62±0,09	2,25±0,07*	1,63±0,06**	1,54±0,04**
Активність лужної фосфатази в сироватці крові, мкмоль/л·с	0,94±0,06	0,83±0,13	2,19±0,24*	1,56±0,15	1,24±0,14**

при АА зі зсувом в бік активації ВРО [2]. Причиною активації ПОЛ в органах і тканинах при АА може бути утворення фагоцитами АФК і недостатня ефективність основних антиоксидантів [16]. Нині є відомості про те, що при АА з одного боку утворення АФК відіграє бактерицидну роль, а з іншого – пошкоджує тканини суглобів [16, 17]. Ключові ферменти антиоксидантного комплексу - СОД і каталаза. Субстратом СОД є супероксид-аніон, який під дією ферменту перетворюється в менше сильний окисник – перекис водню; субстратом каталази є пероксид водню, який в свою чергу відновлюється ферментом до води. Відповідно, за участю цих ферментів АОЗ відбувається пряме знешкодження АФК, що запобігає пошкодженню тканин організму.

З отриманих результатів випливає, що введення FC_{60} тваринам з АА відновлює баланс у системі ПОЛ – АОЗ і здійснює антиоксидантний ефект. Це відмічалось за зниженням приросту концентрації МДА і підвищенням активності антиоксидантних ферментів, СОД і каталази. В дослідженнях низки авторів було показано, що FC_{60} і його водна дисперсія можуть здійснювати виражені антиоксидантні властивості в організмі переважно за рахунок нейтралізації і/або приєднання АФК і вільних радикалів [12]. Аналогічний прояв антиоксидантного ефекту виявлений при дії водорозчинної форми FC_{60} на тварин з АА [18]. Це, ймовірно, в цілому свідчить про здатність фулеренів проявляти властивості потужних антиоксидантів також пригніченням активації сигнального шляху ядерного фактора NF-κB на етапі остеокластогенезу [19].

Препарат порівняння МТХ здійснював спрямований вплив на усунення активації процесів ПОЛ і захист тканин організму від пошкоджуючої дії АФК, знижуючи приріст концентрації МДА і підвищуючи активність СОД і каталази в тканинах печінки і нирок при АА, що узгоджується з літературними даними [20]. Авторами показано, що МТХ проявляє при АА не тільки антиоксидантний, але і гепатопротекторний ефект.

У дослідженні отримані результати, які відображають процеси дезорганізації в сполучній і кістковій тканинах при АА, що проявлялось високим рівнем загальної КЛА в хрящовій і кістковій тканинах, вільного оксипроліну і активності ЛФ у крові щурів. Сьогодні доведено, що активовані клітини у вогнищі запалення секретують цілий комплекс ферментів (фосфатази, глікозидази, катепсин D, колагенази, еластази, активатор плазміногену), які перешкоджають нормальним процесам обміну і посилюють деструкцію сполучної тканини [21]. Тому виявлене нами підвищення рівня загальної КЛА і вмісту оксипроліну свідчить про переважання процесу розпаду колагену над його синтезом в сполучній тканині при розвитку АА [22]. Виявлене нами підвищення активності ЛФ при АА може відображати порушення мінералізації і резорбції кісток [23].

У нашій роботі встановлено, що введення FC_{60} тваринам з АА попереджує активацію деструктивних процесів, знижуючи рівень загальної КЛА в хрящовій і кістковій тканинах, вмісту вільного оксипроліну і активності ЛФ в крові. Tsuchiya та співавт. показали стимулюючу дію FC_{60} на хондрогенез у щурів, що може бути зумовлено активацією синтезу різних протеогліканів [11]. Слід відзначити, що вплив FC_{60} на репаративні процеси в сполучній тканині при АА залишається ще не вивченим і визначає необхідність подальших досліджень.

Введення препарату порівняння МТХ тваринам з АА сприяло подібному блокуючому впливу на порушення обміну сполучної тканини. За даними опублікованого дослідження, при АА введення МТХ сприяє стабілізації обмінних процесів в сполучній тканинах і попередженню зниження мінеральної щільності кісток [24].

На основі проведених експериментів можна дійти висновку, що в імунопатогенезі АА суттєву роль відіграє активація ПОЛ і деструкція сполучної тканини, які призводять до утворення «замкнутого кола» в осередках

запалення. FC_{60} при АА здійснює протекторний ефект, спрямований на послаблення ПОЛ, пригнічення процесів деструкції сполучної тканини суглобів і розвиток запалення. Отримані результати підкреслюють перспективу подальших досліджень дії FC_{60} при РА як можливого терапевтичного агента.

Це дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи, що фінансується Міністерством охорони здоров'я України № 0109U001628 «Розробка методів імуномодуляції з використанням наночасточок».

Т.В. Мамонтова, Л.Э. Веснина, М.В. Микитюк, Н.А. Боброва, Л.А. Куценко, И.Л. Гординская, И. П. Кайдашев

ФУЛЛЕРЕН C_{60} ОСЛАБЛЯЕТ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ И ДЕСТРУКТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ АДЪЮВАНТНОМ АРТРИТЕ У КРЫС

Изучено влияние фуллерена C_{60} (FC_{60}) на уровень свободнорадикальных и деструктивных процессов в соединительной ткани суставов при экспериментальном адъювантном артрите (АА) у крыс. Продемонстрирован антиоксидантный эффект FC_{60} при АА, проявляющийся достоверным снижением прироста концентрации малонового диальдегида в печени (13,44±0,83 %) и почках (18,86±1,36 %); повышением активности антиоксидантных ферментов, супероксиддисмутазы в печени (15,96±0,38 мкмоль/кг·с) и почках (5,36±0,27 мкмоль/кг·с), а также каталазы в почках (9,56±0,78 мкмоль/кг·с) и сердце (2,26±0,41 мкмоль/кг·с) в сравнении с показателями контрольной группы (43,83±5,69 %; 54,55±6,18%; 11,68±0,52 мкмоль/кг·с; 3,43±0,47 мкмоль/кг·с; 4,77±0,5 мкмоль/кг·с; 0,98±0,12 мкмоль/кг·с соответственно). Показан протективный эффект FC_{60} при АА, направленный на угнетение деструктивных процессов в соединительной ткани, что выражалось снижением уровня общей коллагенолитической активности в хрящевой (10,05 ± 0,06 мкмоль·г$^{-1}$·хв$^{-1}$) и костной (11,21±0,04 мкмоль·г$^{-1}$·хв$^{-1}$) тканях, содержания свободного оксипролина (1,54±0,04 мкг/мл) и активности щелочной фосфатазы (1,24±0,14 мкмоль/л·с) в сравнении с показателями контрольной группы (11,91 ± 0,49 мкмоль·г$^{-1}$·хв$^{-1}$; 13,19±0,15 мкмоль·г$^{-1}$·хв$^{-1}$); 2,25±0,07 мкг/мл; 2,19±0,24 мкмоль/л·с соответственно). Полученные результаты определяют перспективу дальнейших исследований действия FC_{60} при ревматоидном артрите как возможного терапевтического агента.

Ключевые слова: адъювантный артрит; фуллерен C_{60}; активность антиоксидантных ферментов; общая коллагенолитическая активность.

T. V. Mamontova, L. E. Vesnina, M. V. Mikityuk, N. A. Bobrova, L. A. Kutsenko, I. L. Gordinskaya, I. P. Kaidashev

FULLERENE C_{60} INHIBITED FREE RADICAL AND DESTRUCTIVE PROCESSES IN CONNECTIVE TISSUE DURING ADJUVANT ARTHRITIS IN RATS

The effects of fullerene C_{60} (FC_{60}) on the level of free radical and destruction processes were studied in rats with experimental adjuvant arthritis (AA). It was shown the protective effect of FC_{60} during AA. The effect was accompanied by an increase of the antioxidant enzymes activity, superoxidedismutase in the liver (15,96±0,38 μmol/kg·s) and in the kidneys (5,36±0,27 μmol/kg·s) and catalase in the kidneys (9,56±0,78 μmol/kg·s) and in the heart (2,26±0,41 μmol/kg·s) in comparison to control group (43,83±5,69 %; 54,55±6,18%; 11,68±0,52 μmol/kg·s; 3,43±0,47 μmol/kg·s; 4,77±0,5 μmol/kg·s; 0,98±0,12 μmol/kg·s accordingly). It was shown a protective effect of FC_{60} during AA directed on the depression of the destructive processes in connective tissue that was expressed through the reduction of the total collagenolitic activity level in cartilage (10,05 ± 0,06 μmol/g/min) and bone (11,21±0,04 μmol/g/min) tissues, free hydroxyproline contents (1,54±0,04 μg/ml) and alkaline phasphatase activity (1,24±0,14 μmol/l·sec) in comparison to control group (11,91 ± 0,49 μmol/g/min; 13,19±0,15 μmol/g/min; 2,25±0,07 μg/ml; 2,19±0,24 μmol/l·sec accordingly). Taken together, these results accentuate the perspective of future investigations of action FC_{60} during rheumatoid arthritis as a feasible therapeutic agent.

Key words: experimental adjuvant arthritis; fullerene C_{60}; antioxidant enzymes activity; total collagenolitic activity.

Research Institute for Genetic and Immunological Grounds of Patology and Pharmacogenetic;
Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

REFERENCES

1. Bendele A M. Animal models of rheumatoid arthritis. J Musculoskel Neuron Interact. 2001 1; 4: 377-85.
2. Vasiliauskas A, Leonaviciene L, Vaitkiene D, Bradunaite R, Luksiene A. Anti-inflammatory effect of Aesculus hippocastanum L. tincture and pro-/antioxidant bodily state of rats with adjuvant arthritis. Acta Medica Lituan. 2010 17; 3: 123-32.
3. Ma H L, Liang H J. Fullerenes as unique nanopharmaceuticals for disease treatment. Sci China Chem. 2010 53; 11: 2233-40.
4. Kraszewski S, Tarek M, Ramseyer C. Uptake and translocation mechanisms of cationic amino derivatives functionalized on pristine C_{60} by lipid membranes: a molecular dynamics simulation study. ACS Nano. 2011 5; 11: 8571–8.
5. Kutsenko N L, Mikitiuk M V, Bobrova N A, Kaĭdashev

I P. Effect of fullerenes on the allergic inflammation development in experiment. Med Ecol Probl. 2009 13; 5-6: 7-12. [Ukrainian].

6. Ji H, Yang Z, Jiang W, Geng C, Gong M, Xiao H, et al. Antiviral activity of nanocarbone fullerene lipidosome against influenza virus in vitro. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2008 28; 3: 243-6.
7. Zogovic N S, Nikolic N S, Vranjes-Djuric S D, Harhaji L M, Vucicevic L M, Janjetovic K D, et al. Opposite effects of nanocrystalline fullerene ($C(_{60})$) on tumour cell growth in vitro and in vivo and a possible role of immunosupression in the cancer-promoting activity of $C(_{60})$. Biomat. 2009 30; 36: 6940-6.
8. Lyon D Y, Adams L K, Falkner J C, Alvarez P J J. Antibacterial activity of fullerene C_{60} water suspensions: effects of preparation method and particle size. *Environ Sci Technol.* 2006 40; 14: 4360–6.
9. Vesnina L E, Mamontova T V, Mikituk M V, Bobrova N A, Kaidashev I P Stimulatory effect of fullerene C_{60} on production of hemagglutinins and hemolysins, level activity of complement during the primary immune response in Balb/c mice. Allergol Immunol. 2011 12; 4: 342-6. [Russian].
10. Vesnina L É, Mamontova T V, Mikitiuk M V, Bobrova N A, Kutsenko LA, Iaroshenko GA, Kaĭdashev IP. Fullerene C_{60} exhibits immunomodulatory activity during adjuvant-induced arthritis in rats. Eksp Klin Farmakol. 2012 75; 8:15-20. [Russian].
11. Tsuchiya T, Yamakoshi Y N, Miyata N A. A novel promoting action of fullerene C_{60} on the chondrogenesis in rat embryonic limb bud cell culture system. Biochem Biophys Res Commun. 1995 206: 885-94.
12. Gharbi N, Pressac M, Hadchouel M, Hadchouel M, Szwarc H, Wilson SR, Moussa F, et al. [60] Fullerene is a powerful antioxidant in vivo with no acute or subacute toxicity. Nano Lett. 2005 5; 12: 2578-85.
13. Berkalo L V, Bobovich O V, Bobrova N A, et al Kaĭdashev I P, editor. Methods of clinical and experimental investigations in medicine. Poltava: Polimet, 2003. Ukrainian.
14. Rayan J J, Bateman H R, Stover A, Gomez G, Norton S K, Zhao W, et al. Fulleren nanomaterials inhibit the allergic response. J Immunol. 2007 179: 665-72.
15. *Dhawan* A, *Taurozzi J S, Pandey A K*, Shan W, Miller S M, Hashsham S A, et al. Stable colloidal dispersion of C_{60} fullerenes in water: evidence for genotoxicity. Environ Sci Technol. 2006 40: 7394-401.
16. Tsuji G, Koshiba M, Nakamura H, Kosaka *H*, Hatachi S, Kurimoto C, et al. Thioredoxin protects against joint destruction in a murine arthritis model. Free Radic Biol Med. 2006 40; 10: 1721-31.
17. Ozkan Y, Yardim-Akaydyn S, *Sepici* A, Keskin E, *Sepici* V, Simsek B. Oxidative status in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2007 26; 1: 64-8.
18. Yudoh K, Karasawa R, Masuko K, Kato T. Water-soluble fullerene (C_{60}) inhibits the osteoclast differentiation and bone destruction in arthritis. Int J Nanomed. 2009 4: 233-9.
19. Romas E, Gillespie M T, Martin T J. Involvement of receptor activator of NFkappaB ligand and tumor necrosis factor-alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis. Bone. 2002 30; 2: 340-6.
20. Leonaviciene L, Bernotiene E, Bradunaite R, Vaitkienė, Redaitienė E, Astrauskas V. Antiarthritic and hepato-protective affect of derinat on adjuvant arthritis in rats Acta Medica Lituan. 2006 13; 4: 236-44.
21. Trnavska Z, Grimova J, Trnavsky K. Collagene metabolism in adjuvant-induced arthritis in the rat. Ann Rheum Dis. 1972 31: 334-8.
22. Simsek B, Karacaer O, Karaca I. Urine products of bone breakdown as markers of bone resorption and clinical usefulness of hydroxyproline: an overview. Clin Med J. 2004 117; 2: 291-5.
23. Borashan F A, Ilkhanipoor M, Farrokhi M H F. Investigation the effects of Curcumin on serum hepatic enzymes activity in a rheumatoid arthritis model. Electronic J Biol. 2009 4; 4: 129-33.
24. Morgan S L, Chen D-T, Carlee J, Baggott J E. Effect of methotrexate therapy on bone mineral density and body composition in rat adjuvant arthritis. J Rheumatol. 2004 31; 9: 1693-7.

Матеріал надійшов до редакції 04.05.2013