

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

Протизапальна дія фулерену C_{60} при ад'ювантному артриті у щурів

Досліджено протизапальні властивості немодифікованого фулерену C_{60} (FC_{60}) при експериментальному ад'ювантному артриті у щурів лінії Вістар. Визначено, що при інтраперитонеальному його введенні (50 нг) виявляються протизапальні та хондропротекторні дії у фазу розвитку системних проявів. Ефект реалізовувався обмеженням локального запалення ураженої кінцівки, нормалізацією маси та зниженням температури тіла. Введення FC_{60} сприяло вірогідному зниженню числа лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів, концентрації сіалових кислот і церулоплазміну, пригніченню процесів дегенерації хрящової тканини суглобів щурів. Зроблено висновок, що терапевтична ефективність немодифікованого FC_{60} при експериментальному ад'ювантному артриті є подібною з дією водорозчинних форм фулеренів. Результати обґрунтовують подальші дослідження немодифікованого FC_{60} для розробки перспективних засобів патогенетичної терапії ревматоїдного артрити у клініці.

Ключові слова: наночастинки, фулерен C_{60} , ад'ювантний артрит.

ВСТУП

Сьогодні фулерен C_{60} (FC_{60}) – перспективний і важливий фармакологічний агент у сучасній наномедицині та може розглядатись як основа для отримання нових високотехнологічних матеріалів і препаратів [12, 23]. Він є алотропною формою вуглецю з унікальною, стабільною хімічною структурою, завдяки якій забезпечується різноманітність радикальних взаємодій, біосумісність, низька імунотоксичність та адресне постачання до різних клітин-мішеней, що значною мірою визначає його широкий спектр застосування в медицині [11].

Найбільш детально досліджено та підтверджено позитивний ефект використання FC_{60} і його модифікованих похідних при різних патологічних станах кісткової тканини, зокрема – при артритах, що зумовлений пригніченням процесів формування матриксу та продукції його металопротеїназ-1, -3, -13, апоптозу і передчасного старіння хондроцитів [34], суттєвим інгібуванням

відповіді попередників остеокластів на ліганд рецептора активатора ядерного фактора транскрипції κB /RANK, включаючи диференціювання остеокластів і резорбцію кістки *in vitro* [32].

Внутрішньосуглобове введення водорозчинного FC_{60} при експериментальному ад'ювантному артриті (АА) у щурів зменшує кількість остеокластів, резорбцію кістки і деструкцію кісткової тканини [32], знижує дегенерацію суглобового хряща при остеоартриті у кролів [34]. Зроблено висновок, що водорозчинний FC_{60} може мати хондропротекторні властивості у пацієнтів з остеоартритом.

Нами в попередньому дослідженні немодифікованого FC_{60} отримані дані про можливість його впливу на активність імунологічних процесів внаслідок пригнічення фагоцитозу, адгезії тощо [3–6].

Мета нашої роботи – вивчення протизапальних властивостей немодифікованого FC_{60} при АА у щурів.

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

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на 40 щурах-самцях лінії Вістар (250–280 г), які знаходились у стандартних умовах віварію, відповідно до дозволу комісії з етичних питань та біоетики Української медичної стоматологічної академії.

Тварини були поділені на 5 груп по 8 щурів у кожній. До I групи ввійшли інтактні щури, до II (контрольної) – тварини яким вводили стерильний фосфатно-сольовий буфер (ФСБ, рН 7,2) одноразово по 100 мкл у праву задню лапу субплантарно. Тваринам III, IV і V – індукували розвиток експериментального АА одноразовим введенням 0,1 мл стерильного повного ад'юванта Фрейнда у праву задню лапу субплантарно [1]. Через 14 діб після індукції АА тваринам III групи вводили по 100 мкл стерильного ФСБ у праву задню лапу (раз на добу, впродовж 15 діб, субплантарно), IV – препарат порівняння – метотрекат (МТХ; “Лахема”, Чехія) в дозі 0,6 мг/кг (раз на тиждень, впродовж 15 діб, внутрішньом'язово); V – водну дисперсію FC_{60} у дозі 50 нг у 100 мкл стерильного ФСБ (раз на добу, впродовж 15 діб, інтраперитонеально) [27]. Водну дисперсію немодифікованого FC_{60} отримували перемішуванням чистого FC_{60} (“Sigma”, США) в стерильній деіонізованій воді за асептичних умов на магнітному змішувачі впродовж 2 міс [18].

Проводили щодобовий моніторинг стану тварин впродовж 30 діб. Розвиток АА оцінювали в динаміці за клінічними ознаками: інтенсивність запалення у правій задній лапі (вимірювання діаметра лапи), зміни середньої маси тіла щурів (контроль зважуванням) і температури тіла (вимірювання ректально електронним термометром у вечірній час) [25]. Евтаназію тварин проводили під тіопенталовим наркозом на 30-ту добу експерименту, кров забирали у стерильні шприци з правого передсердя серця щурів.

Підраховували кількість лейкоцитів і визначали швидкість осідання еритроцитів

(ШОЕ) у крові щурів за загальноприйнятими методами. Концентрацію церулоплазміну і сіалових кислот досліджували колориметричним методом [1, 2].

Для гістологічного дослідження у щурів відбирали колінні суглоби з фрагментами кісток стегна і гомілки, тканини фіксували у 10%-му розчині нейтрального формаліну, декальцинували у 10%-му розчині етилендіамінтетраоцтової кислоти, заливали у парафін, зрізи забарвлені гематоксилін-еозином оцінювали за допомогою світлового мікроскопа Leica DM500 (“Leica”, Німеччина) [1].

Статистичну обробку виконували за допомогою програми Statistica 6.0 (“StatSoft”, США) з обчисленням середнього (M) і стандартної помилки середнього (m). Достовірність відмін визначали за допомогою критерію t Стьюдента та тесту Уїлкоксона. Відмінності між групами вважали статистично достовірними при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для вивчення протизапальних властивостей немодифікованого FC_{60} при АА у щурів нами для приготування розчину FC_{60} була обрана методика Dhavan та співавт. [18], яка дає змогу отримати агрегати наночастинок з діаметром 176–221 нм, концентрацією в розчині 0,18–0,26 мг/л з переважно сферичною або гексагональною формою та багатошаровою будовою [22].

Спостереження за тваринами інтактної і контрольної груп впродовж 30 діб не показало змін у їх стані. У групі тварин з АА знижувалася локомоторна активність, відмічено млявість, запальні зміни великих і малих суглобів передніх і задніх лап: поодинокі, а в деяких випадках невиражені локальні еритемні набряки в ділянці проксимальних фалангових, п'ясних або зап'ясних суглобів лап. Такі ознаки розвивалися поступово, виражені прояви реєструвались у всіх тварин переважно на 13–14 добу після індукції. У групах тварин, яким вводили FC_{60} або МТХ

проявлявся помірний розвиток клінічних ознак АА.

Введення ад'юванта Фрейнда тваринам викликало появу первинної запальної реакції в місці ін'єкції через 3 год у вигляді гіпере-

мії і набряку (рис. 1,а). Значне збільшення діаметра правої задньої кінцівки починалось з 11–14-ї доби і продовжувало зростати всі наступні доби спостереження на відміну від інтактних і контрольних тварин. Введення

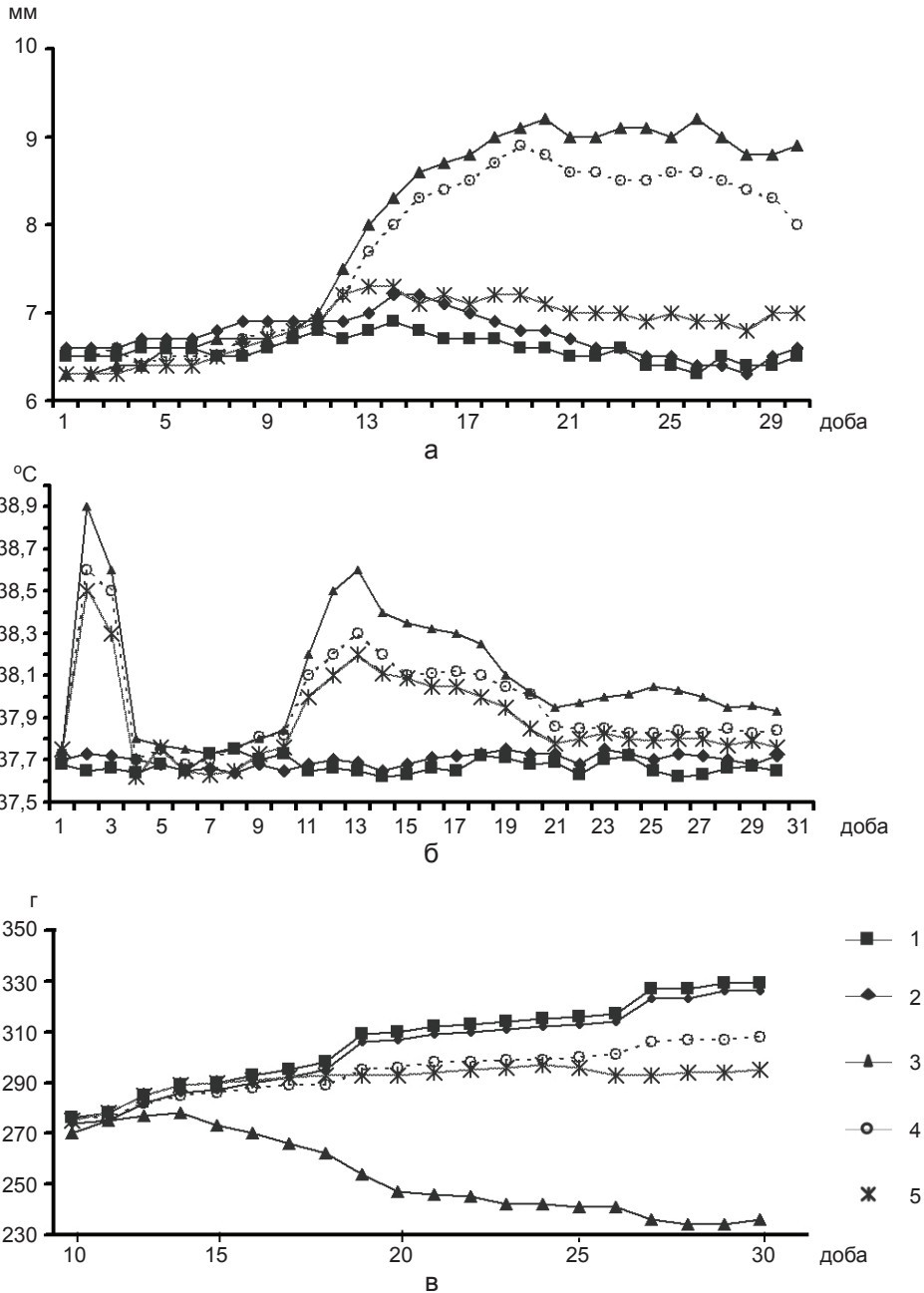


Рис. 1. Середні значення діаметра правої задньої лапи (а), температури (б) і маси тіла (в) щурів під час розвитку ад'ювантного артриту (АА): 1 – інтактні, 2 – контрольні щури, які отримували фосфатно-сольовий буфер (ФСБ), 3–5 – дослідні тварини, які під час розвитку АА отримували ФСБ, метотрексат і фулерен C₆₀ відповідно. За всією абсцис – доби після індукції АА у щурів

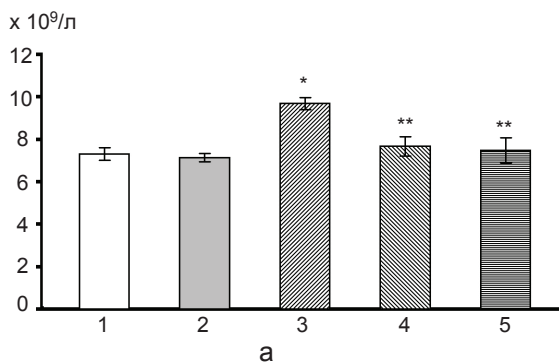
FC₆₀ шурам з АА зменшувало діаметр запальної кінцівки і гіперемію шкіри протягом спостереження. Під впливом МТХ у них незначно зменшувався діаметр запальної кінцівки.

Контроль за температурою тіла шурів виявив два піки: перший пік – на 1-шу добу після введення ад'юванта Фрейнда (розвиток фази локального запалення) з наступним зниженням, і другий – на 12–13-ту добу (розвиток фази системного запалення) з наступним зниженням значень показників до 30-ї доби (див. рис. 1,б). У групах, які отримували FC₆₀ і МТХ, згладжувалися пікові показники температури у порівнянні з хворими тваринами.

Маса тіла тварин з АА поступово знижувалася, починаючи з 14-ї доби, на відміну від тварин інтактної і контрольної груп, у яких відмічено поступове збільшення значень показників (див. рис. 1,в). У тварин, яким вводили FC₆₀ і МТХ, маса тіла підтримувалася на одному рівні без вираженого зниження.

Кількість лейкоцитів у тварин з АА достовірно збільшувалася (рис. 2,а). Введення їм FC₆₀ сприяло зниженню числа лейкоцитів практично до значень інтактних тварин. Препарат порівняння МТХ діяв односпрямовано.

Поява лейкоцитозу у хворих тварин супроводжувалася достовірним збільшенням ШОЕ у порівнянні з інтактною групою (див. рис. 2,б). Використання FC₆₀ і МТХ призводило до однакового зниження цього показника (P<0,05).



Розвиток АА призводив до вірогідного збільшення концентрації маркера запалення церулоплазміну і сіалових кислот (рис. 3). У тварин, які отримували FC₆₀ ці показники знижувалися (P<0,05), а МТХ сприяв достовірному зниженню тільки вмісту церулоплазміну.

При гістологічному дослідженні було відмічено, що у нормальному колінному суглобі синовіоцити розміщені в один шар і неінфільтровані запальними клітинами (рис. 4,а). При АА проліферація синовіоцитів відмічалася від 3 до 8 шарів з утворенням паннуса. Суглобовий хрящ ерозивний і інфільтрований запальними клітинами (зубчаста інфільтрація мононуклеарними клітинами). Спостерігалися дегенерація з частковою ерозією хряща, деструкція кісткового мозку, численна інфільтрація і запальна ексудація у поверхню суглоба (див. рис. 4,б).

Введення тваринам з АА FC₆₀ призводило до зменшення ступеня морфологічних змін суглобів, який був порівняним за ефектом з МТХ (див. рис. 4,в).

Результати проведених досліджень показують наявність виражених протизапальних властивостей у FC₆₀, які проявлялись у зменшенні ознак локальної запальної реакції, стабілізації температури і маси тіла тварин, зниженні числа лейкоцитів і ШОЕ, вмісту церулоплазміну і сіалових кислот.

АА розвивається у шурів як системне аутоімунне захворювання з хронічним запаленням.

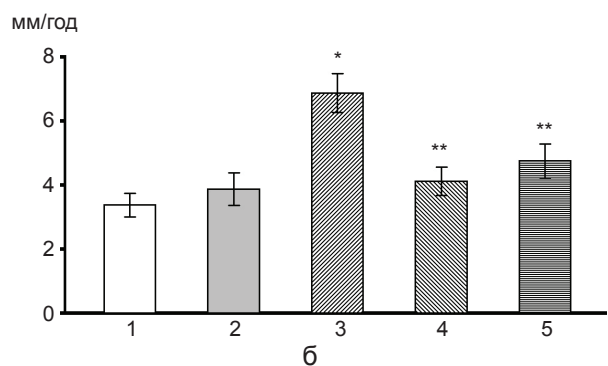


Рис. 2. Середні значення кількості лейкоцитів (а) та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ; б) у досліджуваних групах шурів: 1 – інтактні, 2 – контрольні шури, які отримували фосфатно-сольовий буфер (ФСБ), 3–5 – дослідні тварини, які під час розвитку ад'ювантного артриту отримували ФСБ, метотрексат і фулерен C₆₀ відповідно. *P<0,05 щодо значень інтактних тварин; **P<0,05 щодо значень у тварин, які отримували ФСБ під час розвитку захворювання

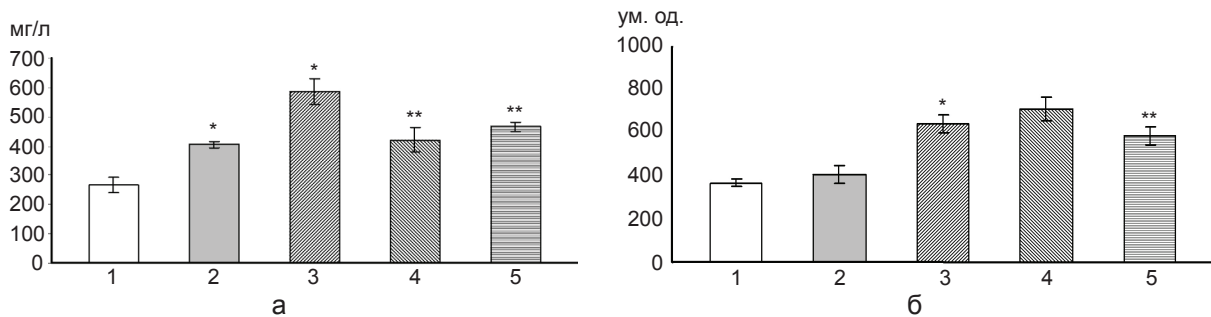


Рис. 3. Середні значення показників концентрації церулоплазміну (а) та сіалових кислот (б) у досліджуваних групах щурів: 1 – інтактні, 2 – контрольні щури, які отримували фосфатно-сольовий буфер (ФСБ), 3–5 – дослідні тварини, які під час розвитку ад'ювантного артрити отримували ФСБ, метотрексат і фулерен C₆₀ відповідно. *P<0,05 щодо значень інтактних тварин; **P<0,05 щодо значень у тварин, які отримували ФСБ під час розвитку захворювання

ленням суглобів, деструкцією хрящів, вираженою резорбцією і проліферацією періосту кісток та позасуглобовими ураженнями [13, 31], в патогенезі яких лежать клітинні і гуморальні механізми імунних реакцій.

З одного боку, на 10–14-ту добу АА розвиваються клітинно-опосередковані реакції з переважною активацією Т-хелперів 1-го типу, які у великих кількостях продукують прозапальні цитокіни, зокрема інтерлейкіни (ІЛ): ІЛ-1, ІЛ-6 і фактор некрозу пухлин α (ФНП- α). Цитотоксичними ефектами прозапальних цитокінів, і перш за все ФНП- α , зумовлені основні прояви захворювання – хронічний синовіт, деструктивні ураження хряща і кістки. ФНП- α запускає механізм активації факторів транскрипції (NF- κ B, AP-1, JNK), які регулюють гени, що кодуєть синтез прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення. Зі вмістом прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ФНП- α взаємопов'язаний розвиток структурно-метаболических змін запального характеру, втрата локомоторної активності і підвищення температури, що супроводжують АА [25].

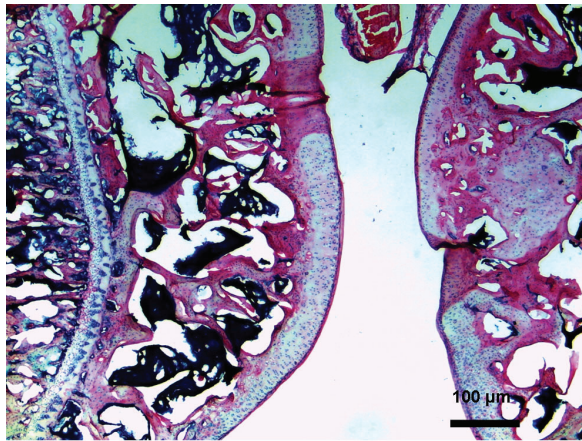
Застосування FC₆₀ на фоні розвитку АА показало зниження гіперемії і набряку лап, нормалізацію маси і температури тіла, стабілізацію таких показників запальної реакції, як число лейкоцитів і ШОЕ. Можливий механізм такого впливу лежить у пригніченні за допомогою FC₆₀ підвищеної продукції прозапальних цитокінів. Це підтверджують

раніше проведені дослідження на кератиноцитах. Відповідно до цих даних FC₆₀ пригнічує запальну реакцію блокуванням синтезу прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП- α [9, 20].

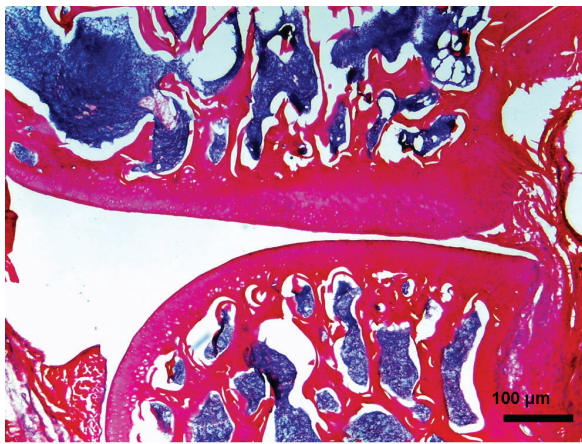
Ще одним аргументом на користь інгібування FC₆₀ синтезу цитокінів стали односпрямовані зміни в групі тварин, які отримували МТХ, що вважається «золотим стандартом» базової терапії ревматоїдного артрити, одним із можливих механізмів реалізації протизапальної дії якого (пригнічення гіперемії і набряку лап, нормалізація маси і температури тіла) [19, 29], є блокування синтезу про- і протизапальних цитокінів, ІЛ-1 β і ІЛ-10, які у свою чергу стимулюють активацію лейкоцитів [17].

Другим, не менш важливим і значущим фактором патогенезу АА є гуморальні механізми імунної відповіді. Вони реалізуються гіперпродукцією аутоантитіл (ревматоїдного фактора або антинуклеарних антитіл), що зумовлюють деструктивний вплив на кісткову та хрящову тканини, відіграючи роль хемоатрактантів нейтрофілів, стимулюють вивільнення фібробластами і хондроцитами ферментів і реакційнодатних метаболітів кисню, запускають активацію остеокластів, що призводить до ураження сполучної тканини суглобів [14].

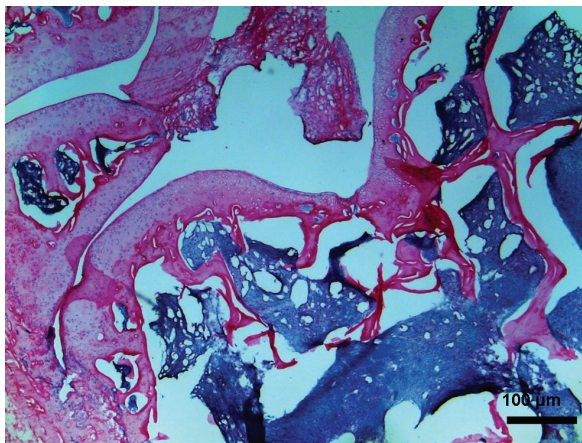
Нами отримані результати про зниження під впливом FC₆₀ концентрації церулоплазміну і сіалових кислот, в основі якого,



а



б



в

Рис. 4. Морфологічні зміни у колінному суглобі щурів: а – інтактні тварини; б – щури, які отримували фосфатно-сольовий буфер (ФСБ) під час розвитку ад'ювантного артриту (АА); в – щури, які отримували фулерен C_{60} під час розвитку захворювання. Шкала – 100 мкм

ймовірно, лежить здатність пригнічувати окисний стрес, як показано дослідженнями *in vitro* [26].

Церулоплазмін, відповідно до сучасних поглядів, є маркером гострої фази запалення [10], синтезується переважно клітинами печінки і ендотеліоцитами легень, де він захищає органи від оксидативного ушкодження. Висока концентрація церулоплазміну у тварин з АА узгоджується з сучасними уявленнями про роль мідьвмісних ферооксидаз у механізмах запалення при аутоімунних захворюваннях [7]. За даними Chen і співавт. [16] і Johnston і співавт. [21], водорозчинний FC_{60} і його похідні можуть проявляти антиоксидантні властивості у печінці блокуванням активності цитохрому P450, що дає змогу попередити розвиток запалення і, таким чином, знизити рівень синтезу церулоплазміну. Це спостерігалось і в наших дослідженнях, і, ймовірно, реалізовувалося подібними механізмами.

Розвиток запальних процесів при АА супроводжується порушенням тканинного метаболізму суглобів, деполімеризацією глікопротеїнових комплексів з появою у сироватці крові продуктів розщеплення білково-вуглеводних комплексів і сіалових кислот [8], а також підвищенням рівня синтезу глікопротеїнів – гексоз, гексозамінів, фукоз, нейтральних моноцукрів, в тому числі і сіалових кислот [28].

У раніше проведених дослідженнях показано зниження концентрації сіалових кислот при введенні водорозчинного FC_{60} , що свідчить про його здатність стабілізувати тканинні структури суглобів [33]. Нами також отримані подібні результати при використанні немодифікованого FC_{60} .

Дані про позитивний вплив водорозчинного FC_{60} на експериментальній моделі остеоартриту, викликаного резекцією медіального меніска і медіальної колатеральної зв'язки у кролів [24] та експериментальному АА у щурів [22] дуже подібні до наших результатів дослідження.

Однак в обох експериментальних моделях було використано внутрішньосуглобове введення водорозчинного FC₆₀. У нашій роботі виражений терапевтичний ефект відзначався при інтраперитонеальному введенні немодифікованого FC₆₀. Нещодавно було встановлено, що еритроцити можуть активно поглинати FC₆₀ за допомогою інтерналізації та забезпечувати його транспортування з системним кровообігом до різних органів [24]. Ймовірно, позитивний вплив FC₆₀ при інтраперитонеальному введенні буде посилюватися внаслідок стабілізації мембран еритроцитів на фоні окисного стресу при АА.

Відомо, що вплив наночастинок на розвиток запальної відповіді в організмі значним чином залежить від їх розміру, поверхневої площі молекули і можливості приєднання до неї різних радикалів [15].

У використаній нами експериментальній моделі АА введення немодифікованого FC₆₀ і препарату порівняння МТХ починали через 14 діб після індукції, враховуючи стадійність розвитку запалення, коли з 10–14-ї доби різко загострювалися прояви захворювання, формувалися системні зміни, які з 23-ї доби переходили у хронічну стадію [30]. У ці строки в результаті в основному клітинно-опосередкованих імунологічних реакцій з переважанням Т-хелперів 1-го типу відбувається гіперпродукція прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП-α (зберігається до 20-ї доби), котра зумовлює основні прояви захворювання – хронічний синовіт, деструктивні ураження хрящової та кісткової тканини суглоба. При цьому, знижується анаболізм протеогліканів у суглобах, яке є відображенням системних змін хряща і відповідає максимальному обмеженню рухливості тварин [25]. FC₆₀ проявляв протизапальну та хондропротекторну дію при АА у фазу розвитку системних проявів, коли відмічаються найбільше виражені зміни у хрящовій тканині. Ефект FC₆₀ проявлявся обмеженням локального запалення ураженої кінцівки, нормалізацією маси та зниженням температури тіла, зменшенням

числа лейкоцитів і ШОЕ, зниженням вмісту церулоплазміну і сіалових кислот, процесів дегенерації хрящової тканини суглобів.

Порівняння властивостей водорозчинної форми FC₆₀, відповідно до літературних даних, і немодифікованого FC₆₀, отриманих у нашому дослідженні, доводить, що його терапевтична ефективність у фазу розвитку системних проявів є подібною до дії водорозчинних форм при експериментальному АА. Одержані результати обґрунтовують подальші дослідження немодифікованого FC₆₀ для розробки перспективних засобів патогенетичної терапії ревматоїдного артриту у клініці.

ВИСНОВКИ

1. Розвиток АА у щурів призводив до запальних змін у суглобах і системних проявів, які мали циклічний характер. Введення МТХ достовірно зменшувало ступінь як локальної запальної реакції, так і системних проявів.

2. Експериментальна терапія щурів із АА за допомогою немодифікованого FC₆₀ обмежує розвиток локального запалення та системної відповіді з ефектом та силою подібним дії МТХ.

3. Протизапальна та хондропротекторна дія немодифікованого FC₆₀ при АА найбільш виражена у фазі розвитку системних проявів.

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

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

ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФУЛЛЕРЕНА C₆₀ ПРИ АДЬЮВАНТНОМ АРТРИТЕ У КРЫС

Исследованы противовоспалительные свойства немодифицированного фуллерена C₆₀ (FC₆₀) при адьювантном артрите у крыс линии Вистар. Определено, что при интраперитонеальном его введении (50 нг) проявляются противовоспалительные и хондопротекторные свойства в

фазу розвитку системних проявлень. Ефект реалізовувався обмеженням локального запалення пошкодженої кінечності, нормалізацією маси і зниженням температури тіла. Введення FC_{60} сприяло достовірному зменшенню кількості лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів, концентрації сіалових кислот і церулоплазмина, угнетенню процесів дегенерації хрящової тканин суглобів щурів. Зроблено висновок, що терапевтична ефективність немодифікованого FC_{60} при експериментальному адьювантному артриті є сопоставимою з дією водорозчинних форм фуллеренів. Результати обґрунтовують подальші дослідження немодифікованого FC_{60} для розробки перспективних засобів патогенетичної терапії ревматоїдного артриту в клініці.

Ключові слова: наночастинки, фуллерен C_{60} , адьювантний артрит.

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

THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF FULLERENE C_{60} ON ADJUVANT ARTHRITIS IN RATS

The anti-inflammatory properties of non-modified fullerene C_{60} (FC_{60}) by adjuvant arthritis in Wistar rats have been studied. It was shown that the intraperitoneal introduction of FC_{60} (50 ng) reveals an anti-inflammatory and chondroprotective actions in the phase of systemic manifestation of adjuvant arthritis. The effect was carried out by limitation of inflammation of damaged limb, normalization of body weight, the decrease in body temperature. Introduction of FC_{60} promote the reduction of leukocyte level, the erythrocyte sedimentation rate, concentrations of sialic acids and the ceruloplasmin levels, processes degeneration of cartilaginous tissues of the joint of rats. It has been concluded that the therapeutic effectiveness of non-modified FC_{60} in experimental adjuvant arthritis is comparable with the action of water-soluble forms of fullerenes. The results substantiate the future investigations of non-modified FC_{60} for design of therapeutic agents for treatment of rheumatoid arthritis in clinics.

Key words: nanoparticles, fullerene C_{60} , adjuvant arthritis

*Research Institute for Genetic and Immunological Grounds
of Pathology and Pharmacogenetics*

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беркало Л.В., Бобович О.В., Боброва Н.О., Гейко О.А., Кайдашев І.П., Куценко Л.О., Ножинова О.А., Рябенко В.В., Соколенко В.М., Шинкевич В.І. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Під ред. І.П. Кайдашева. – Полтава: Полімет, 2003. – 320 с.
2. Биологическая химия. Практикум / Под общ. ред. проф.

3. Я.В. Хмелевского. – К.: Вища шк., 1985. – 207 с.
3. Боброва Н.А., Микитюк М.В., Куценко Л.А., Кайдашев І.П. Влияние фуллерена C_{60} на процессы свободнорадикального окисления липидов при экспериментальной бронхиальной астме // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2012. – № 3. – С. 109–114.
4. Веснина Л.Э., Мамонтова Т.В., Микитюк М.В., Куценко Н.Л., Куценко Л.А., Боброва Н.А., Беркало Л.В., Кайдашев І.П. Влияние фуллерена C_{60} на функциональную активность фагоцитарных клеток // Эксперим. и клин. фармакология. – 2011. – 74, № 6. – С. 26–29.
5. Веснина Л.Э., Мамонтова Т.В., Микитюк М.В., Боброва Н.А., Куценко Л.А., Ярошенко Г.А., Кайдашев І.П. Фуллерен C_{60} обладает иммуномодулирующей активностью при адьювантном артрите у крыс // Там же. – 2012. – 75, № 8. – С. 15–20.
6. Веснина Л.Е., Мамонтова Т.В., Микитюк М.В., Куценко Л.О., Боброва Н.О., Куценко Н.Л., Кайдашев І.П. Стан перекисного окислення ліпідів у мишей лінії Balb/c та вплив фуллерену C_{60} під час імунної відповіді // Фізіол. журн. – 2012. – 58, № 3. – С. 19–26.
7. Коваленко В.М., Хімїон Л.В., Лисенко Г.І., Гармиш О.О. Вплив імунного статусу і ліпідних факторів на прогресування субклінічного атеросклерозу і розвиток серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ревматоїдним артритом // Укр. ревматол. журн. – 2011. – 43, № 1. – С. 52–59.
8. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. – Минск: Беларусь, 1976. – 311 с.
9. Куценко Н.Л., Микитюк М.В., Боброва Н.О., Кайдашев І.П. Вплив фуллеренів на розвиток алергічного запалення в експерименті // Проблеми екології та медицини. – 2009. – 13, № 5-6. – С. 7–12.
10. Куценко Л.А., Кайдашев І.П. Место церулоплазмина среди белков острой фазы как маркера системного воспаления // Лаб. диагностика. – 2011. – № 3. – С. 59–68.
11. Матишевська О.П., Прилуцька С.В., Гринюк І.І. Фуллерени C_{60} – біологічно активні молекули. І. Фізико-хімічні властивості та біодоступність // Біотехнологія. – 2010. – 3, № 3. – С. 18–26.
12. Прилуцька С.В., Кічмаренко Ю.М., Богущька К.І., Прилуцький Ю.І. Фуллерени C_{60} та його похідні як протипухлинні агенти: проблеми та перспективи // Там само. – 2012. – 5, № 3. – С. 9–17.
13. Bendele A.M. Animal models of rheumatoid arthritis // J. Musculoskel. Neuron Interact. – 2001. – 1, № 4. – P. 377–385.
14. Bevaart L., Vervoordeldonk M.J., Tak P.P. Evaluation of therapeutic targets in animal models of arthritis. How does it relate to rheumatoid arthritis? // Arthritis Rheumatism. – 2010. – 62, № 80. – P. 2192–2205.
15. Card J.W., Zeldin D.C., Bonner J.C., Nestmann E.R. Pulmonary applications and toxicity of engineered nanoparticles // Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2008. – 295. – P. L400–L411
16. Chen H.H.C., Yu C., Ueng T.H., Chen S., Chen B.J., Huang

- K.J., Chiang L.Y. Acute and sub-acute toxicity study of water-soluble polyalkylsulfonated C₆₀ in rats //Toxicol. Pathol. – 1998. – **26**. – P. 143–148.
17. Cutolo M., Sulli A., Pizzorni C., Seriola B., Straub R. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis //Ann. Rheum. Dis. – 2001. – **60**. – P. 729–735.
 18. Dhavan A., Taurozzi J.S., Pandey A.K., Shan W., Miller S.M., Hashsham S.A., Tarabara V.V. Stable colloidal dispersion of C₆₀ fullerenes in water: evidence for genotoxicity //Environ. Sci. Technol. – 2006. – **40**. – P. 7394–7401.
 19. Feketeová L., Jančová P., Moravcová P., Janegová A., Bauerová K., Poništ S., Mihalová D., Janega P., Babál P. Effect of methotrexate on inflammatory cells redistribution in experimental adjuvant arthritis //Rheumatol. Int. – 2011. – **15**. – P. 220–228.
 20. Gao J., Wang H-L., Iyer R. Suppression of proinflammatory cytokines in functionalized fullerene-exposed dermal keratinocytes //J. Nanomaterials. – 2010. – P. 9–15.
 21. Johnston H.J., Hutchison G.R., Christensen F.M et al. Helinor J., Aschberger K., Stone V. The biological mechanisms and physicochemical characteristics responsible for driving fullerene toxicity //Toxicol. Sci. – 2010. – **114**, №2. – P. 162–182.
 22. Markovich Z., Traikovich V. Biomedical potential of reactive oxygen species generation and quenching by fullerenes (C₆₀) // Biomaterials. – 2008. – № 28. – P. 3561–3573.
 23. Montanez M.I., Ruiz-Sanchez A.J., Perez-Inestrosa E. A perspective of nanotechnology in hypersensitivity reactions including drug allergy //Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – **10**, № 4. – P. 297–302.
 24. Naota M., Shimada A., Morita T., Inoue K., Takano H. Translocation pathway of the intratracheally instilled C₆₀ fullerene from the lung into the blood circulation in the mouse: possible association of diffusion and caveolae-mediated pinocytosis //Toxicol. Pathol. – 2009. – **37**. – P. 456–462.
 25. Phillipe L., Gegout-Pottie P., Guingamp C. Bordji K., Terlain B., Netter P., Gillet P. Relations between functional, inflammatory, and degenerative parameters during adjuvant arthritis in rats //Amer. J. Physiol. – 1997. – **273**. – P. R1550–R1556.
 26. Prylutska S.V., Grynyuk I.I., Matyshevska O.P., Prylutsky Yu.I., Ritter U., Scharff P. Anti-oxidant properties of C₆₀ fullerenes in vitro // Fullerenes, Nanotubes, and Carbon Nanostruct. – 2008. – **16**, № 5–6 – P. 698–705.
 27. Rayan J.J., Bateman H.R., Stover A. Gomez G., Norton S.K., Zhao W., Schwartz L.B., Lenk R., Kepley C.L. Fullerene nanomaterials inhibit the allergic response //J. Immunol. – 2007. – **179**. – P. 665–672.
 28. Reddy G.K., Dhar S.C. Studies on carbohydrate moieties of glycoproteins in established adjuvant induced arthritis //Agents Actions. – 1988. – **25**, № 1–2. – P. 63–70.
 29. Rovenský J., Stancíková M., Rovenská E., Stvrtina S., Stvrtinová V., Svík K. Treatment of rat adjuvant arthritis with Flavonoid (Detralex®), Methotrexate, and their combination //Ann. NY Acad. Sciences. – 2009. – **1173**. – P. 798–804.
 30. Tak P.P., Klapwijk M.S. Broersen S.F.M., van de Geest D.A., Overbeek M., Firestein G.S. Apoptosis and p53 expression in rat adjuvant arthritis //Arthritis Res. – 2000. – **2**. – P. 229–235.
 31. van Eden W., Waksman B.H. Immune regulation in adjuvant-induced arthritis possible implications for innovative therapeutic strategies in arthritis //Arthritis Rheumatism. – 2003. – **48**, № 7. – P. 1788–1796.
 32. Yudoh K., Karasawa R., Masuko K., Kato T. Water-soluble fullerene (C₆₀) inhibits the osteoclast differentiation and bone destruction in arthritis //Int. J. Nanomedicine. – 2009. – **4**. – P. 233–239.
 33. Yudoh K., Karasawa R., Masuko K., Kato T. Water-soluble fullerene (C₆₀) inhibits the development of arthritis in the rat model of arthritis //Ibid. – P. 217–225.
 34. Yudoh K., Shishido K., Murayama H., Yano M., Matsubayashi K., Takada H., Nakamura H., Masuko K., Kato T., Nishioka K. Water-soluble C₆₀ fullerene prevents degeneration of articular cartilage in osteoarthritis via down-regulation of chondrocyte catabolic activity and inhibition of cartilage degeneration during disease development //Arthritis Rheum. – 2007. – **56**. – P. 3307–3318.

НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики;

Укр. мед. стомат. академія, Полтава

E-mail: tamontova-tv@rambler.ru

Матеріал надійшов до редакції 15.06.2012