

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

Стан перекисного окиснення ліпідів у мишей та дія фулерену C_{60} під час імунної відповіді

Досліджено вплив фулерену C_{60} на процеси перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту за умов розвитку імунної відповіді на гетероантиген. Для індукції імунної відповіді мишей імунізували введенням суспензії еритроцитів барана. Водну дисперсію фулерену C_{60} вводили внутрішньоочеревинно у дозі 50 нг одноразово в першу добу і протягом 3 і 6 діб після імунізації. Індукція імунної відповіді в тканинах печінки, нирок і серця супроводжувалася підвищенням приросту концентрації малонового діальдегіду. У латентну фазу первинної імунної відповіді фулерен C_{60} сприяв індукції перекисного окиснення, у фазу розвитку імунної відповіді – відігравав роль антиоксиданта. Введення фулерену C_{60} інтактним тваринам збільшувало активність супероксиддисмутази і каталази в печінці та селезінці. На тлі імунізації в печінці збільшувалася активність антиоксидантних ферментів, знижувався збільшений коефіцієнт маси. У селезінці введення фулерену C_{60} зменшувало активність супероксиддисмутази та каталази. Результати свідчать про позитивний вплив фулерену C_{60} на процеси перекисного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів, що, можливо, зумовлено його мембраностабілізуючою дією чи здатністю самостійно зв'язувати вільні радикали.

Ключові слова: фулерен C_{60} , перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, імунна відповідь на гетероантиген.

ВСТУП

Окисно-відновні реакції лежать в основі метаболічних процесів, що забезпечують сталість внутрішнього середовища організму. Особливого значення набувають вільнорадикальні реакції, при яких утворюються перекисні сполуки. Вільнорадикальне окиснення (ВРО) відіграє важливу роль у функціонуванні імунної системи. Воно генерує внутрішньоклітинні бактерицидні та вірусцидні фактори [2]. Основна частина вільних радикалів утворюється фагоцитами, Т-лімфоцитами та є захисною функцією при запальних реакціях, лізуючи патогени й онко-трансформовані клітини. Продукція вільнорадикальних метаболітів кисню посилюється в період фагоцитозу, формуючи так званий «респіраторний вибух», що є важливим механізмом неспецифічної резистентності.

Але надмірна активація ВРО формує цілу низку негативних реакцій, що призводить до розвитку патологічних станів [4], тому потрібно шукати нові перспективні засоби його корекції.

В останні роки увагу науковців привертають наноматеріали, зокрема алотропні форми вуглецю фулерени. Дослідження показали, що фулерен має унікальні властивості: досить легко проникає через мембрану, здатний до взаємодії з вільними радикалами кисню, потужний антиоксидант [9, 15, 17]. На думку Wang і співавт. [18], фулерену C_{60} властива навіть більша антиоксидантна активність, ніж природному антиоксиданту вітаміну Е (α -токоферол), він може надавати потужний гепатопротекторний ефект, захищаючи печінку від токсичних пошкоджень [10].

На наш погляд, фулерен C_{60} може виявитися ефективним імуномодулювальним засобом, в основі дії якого лежить здатність

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

пригнічувати ВРО через реалізацію свого антиоксидантного потенціалу.

Метою нашого дослідження стало вивчення впливу фулерену C_{60} на стан процесів ВРО та антиоксидантного захисту на тлі розвитку імунної відповіді на гетероантигени в експерименті.

МЕТОДИКА

Дослідження проводили на самцях мишей лінії Balb/c ($n = 36$) масою 19,3–23,9 г, віком від 10 до 12 тиж. Тварини перебували на стандартному раціоні віварію та мали вільний доступ до питної води. Маніпуляції з тваринами здійснювали з дозволу комісії з біоетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія».

Для індукції імунної відповіді на гетероантигени мишей імунізували внутрішньоочеревинним введенням суспензії еритроцитів барана (ЕБ) (НВЛ «Гранум», Харків, Україна) в 0,15 М розчині хлориду натрію, з розрахунку $2 \cdot 10^8$ клітин на тварину [5].

Для отримання водної дисперсії фулерену C_{60} за основу був узятий метод Dhavan та співавт. [14]. Фулерен C_{60} (“Sigma”, США) перемішували в асептичних умовах із стерильною деіонізованою водою на магнітній мішалці протягом 2 міс [8]. Мишам вводили внутрішньоочеревинно його водну дисперсію в дозі 50 нг у 100 мкл стерильного фосфатно-сольового буфера.

Тварини були розділені на 6 груп по 6 особин. Інтактні миші склали 1-шу групу. До 2-ї – контрольної увійшли миші, імунізовані ЕБ. Тваринам 3-ї, також контрольної групи, вводили фулерен C_{60} протягом 3 діб. Мишам – 4-ї, 5-ї та 6-ї груп через 1 год після імунізації його вводили одноразово протягом 1, 3 та 6 діб відповідно. Евтаназію проводили методом цервікальної дислокації. Для дослідження були відібрані серце, печінка, селезінка, нирки та тимус. У гомогенатах відібраних тканин серця, печінки, селезінки та нирок визначали показники вільнорадикального окиснення

ліпідів і антиоксидантного захисту.

Основним показником вільнорадикальних процесів може бути перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), що проходить у біомембранах. Стан ПОЛ оцінювали за приростом малонового діальдегіду (МДА) під час 1,5-годинної інкубації в прооксидантному буфері, антиоксидантний захист – за зміною активності антиоксидантних ферментів першої лінії захисту від вільних радикалів – супероксиддисмутази – СОД (КФ 1.15.1.1) та каталази (КФ 1.11.1.6). Активність каталази оцінювали за кількістю пероксиду водню, який розщеплюється під дією ферменту, СОД – за зміною швидкості пригнічення продукції супероксидного аніон-радикала в реакції аутоокиснення адреналіну, результат виражали в умовних одиницях [1]. Для вивчення загальносоматичного впливу фулерену C_{60} розраховували коефіцієнти маси тимуса, селезінки, печінки та нирок.

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою програми STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) з обчисленням середнього (M) і стандартної помилки (m). Достовірними результати вважали при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У використаній експериментальній моделі індукції первинної імунної відповіді на ЕБ можна виділити три основні етапи. Латентна фаза – інтервал від введення антигена до появи перших антитіл – становить близько 3 діб. Максимум вироблення антитіл до чужорідних еритроцитів сягає на 5-ту добу. Тому строки введення фулерену C_{60} були визначені виходячи з динаміки накопичення антитіл – у першу добу імунізації (відсутність антитіл), в перші три доби – розвиток імунної відповіді, шість діб – в організмі спостерігається найбільш високий її рівень.

На першому етапі було досліджено вплив фулерену C_{60} на накопичення продуктів ПОЛ у гомогенатах тканин. Приріст МДА в період інкубації в гомогенаті печінки інтактної групи становив 13 % (рисунок, а). Гетеро-

імунізація тварин 2-ї групи призводила до підвищення приросту МДА в 3,4 раза ($44,88\% \pm 3,08\%$, $P < 0,05$), водночас у 3-й групі цей показник став дещо нижче, ніж в інтактній.

Одноразове введення тваринам фулерену C_{60} на тлі імунізації достовірно збільшувало приріст МДА в 2,9 раза ($130,83\% \pm 19,12\%$). Введення фулерену C_{60} імунізованим тваринам протягом 3 і 6 діб знижувало цей показник до $57,62 \pm 3,72$ і $31,57\% \pm 5,7\%$ відповідно. У порівнянні з 2-ю групою вміст МДА був достовірно нижчим при його введенні протягом 6 діб.

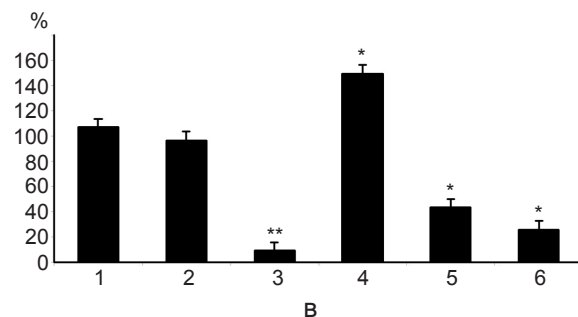
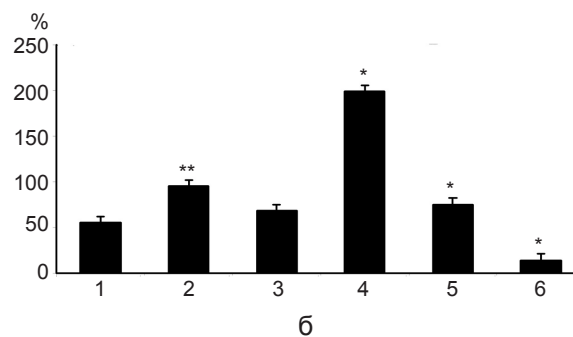
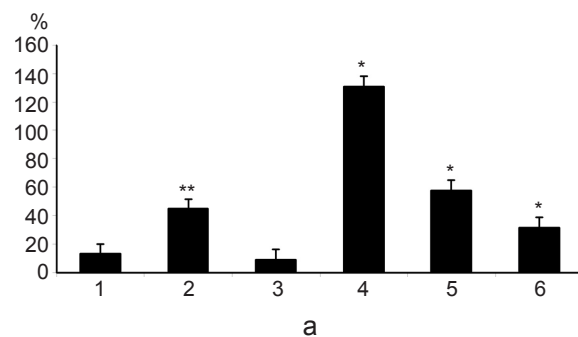
При інкубації в прооксидантному буфері гомогенатів нирок приріст концентрації МДА у інтактних тварин становив $32,55\% \pm 11,89\%$ ($P < 0,05$). Було виявлено тенденцію до його збільшення у імунізованих тварин і в 3-й групі порівняно з інтактною. Введення тваринам фулерену C_{60} на тлі імунізації показало недостовірні зміни.

Приріст концентрації МДА в гомогенатах тканин серця 1-ї групи тварин був $55,49\% \pm 3,52\%$ (див. рисунок, б). У тварин 2-ї групи цей показник вірогідно збільшився в 1,7 раза ($95,43\% \pm 0,13\%$), у 3-й групі – практично не змінювався. Одноразове введення фулерену

C_{60} імунізованим тваринам достовірно збільшувало приріст концентрації МДА в тканинах серця до $199,24\% \pm 10,55\%$. Введення фулерену C_{60} імунізованим тваринам протягом 3 і 6 діб достовірно знижувало показник приросту порівняно з контрольною групою імунізації до $75,57 \pm 1,47$ і до $14,5\% \pm 0,28\%$ відповідно.

У разі інкубації гомогенатів тканин селезінки в прооксидантному буфері приріст концентрації МДА становив $106,95\%$ (див. рисунок, в). Імунізація тварин 2-ї групи практично не впливала на цей показник, в 3-й групі приріст достовірно знижувався в 11,7 раза. Одноразове введення фулерену C_{60} імунізованим тваринам сприяло достовірному приросту концентрації МДА в тканинах селезінки в 1,6 раза, його введення протягом 3 і 6 діб зменшувало показник в 2,2 і 3,7 раза ($P < 0,05$) порівняно з контрольною групою імунізації.

Таким чином, при гетероімунізації в гомогенатах тканин печінки, нирок і серця активізуються процеси ПОЛ, що виражається підвищенням приросту концентрації МДА. Введення фулерену C_{60} інтактним тваринам практично не впливало на зміну приросту, тільки для гомогенатів селезінки отримано



Вплив фулерену C_{60} на приріст концентрації малонового діальдегіду (%) в тканинах печінки (а), серця (б), селезінки (в): 1 – інтактна група, 2 – контрольна група, імунізація еритроцитами барана, 3 – контрольна група, введення фулерену C_{60} протягом 3 діб, 4, 5, 6 – імунізація еритроцитами барана та введення фулерену C_{60} протягом 1, 3, 6 діб відповідно. * $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою імунізації еритроцитами барана, ** $P < 0,05$ порівняно з інтактною групою

достовірне зниження його рівня порівняно з інтактною групою зі значно завищеним вихідним значенням. Виявлено загальну для тканин печінки, серця та селезінки тенденцію збільшення приросту концентрації МДА при введенні тваринам фулерену C_{60} в день імунізації. Його введення на тлі розвитку імунної відповіді сприяє стабілізації процесів пероксидації, особливо виражено для гомогенатів серця та селезінки.

На наступному етапі було вивчено вплив фулерену C_{60} на стан активності показників антиоксидантної системи в тканинах печінки, нирок, серця та селезінки. Імунізація тварин 2-ї групи достовірно знижувала активність СОД у тканинах нирок в 1,2 раза, серця в 1,4 раза і підвищувала в тканинах селезінки в 4,1 раза (табл. 1).

У 3-й групі достовірно знижувалася активність СОД у тканинах нирок в 1,2 раза і серця в 2,2 раза. У тканинах печінки та селезінки, навпаки, активність ферменту збільшувалась в 1,3 і 3,6 раза відповідно порівняно з інтактною групою.

Одноразове введення фулерену C_{60} на тлі гетероімунізації призводило до достовірного зниження активності СОД у тканинах нирок і селезінки та підвищення – у тканинах серця. Його введення протягом 3 діб імунізованим тваринам достовірно знижувало активність ферменту в печінці в 1,5 раза, нирках в 1,4 раза, в селезінці в 1,2 раза і підвищувало в тканинах серця в 1,7 раза порівняно з контрольною групою. У тварин, які отримували фулерен C_{60} протягом 6 діб достовірно збільшувалась активність СОД у тканинах печінки і нирок і зменшувалася в селезінці.

Таким чином, фулерен C_{60} на тлі імунізації сприяв активації СОД у тканинах печінки і нирок при максимальній тривалості введення, в тканинах серця – при одноразовому та трикратному введенні.

Згідно з отриманими результатами, при імунізації тварин 2-ї групи достовірно збільшувалась активність каталази в тканинах печінки в 1,8 раза, нирок в 2,7 раза, серця в 1,6 раза і селезінки в 4,4 раза порівняно з показниками інтактних тварин (див. табл. 1).

Таблиця 1. Вплив фулерену C_{60} на активність каталази та супероксиддисмутази (ум. од.)

Схема досліджу	Печінка	Нирки	Серце	Селезінка	Печінка	Нирки	Серце	Селезінка
	Каталаза				Супероксиддисмутаза			
Вихідний стан	7,22±0,15	3,33±0,22	0,99±0,09	0,73±0,11	18,81±0,48	9,09±0,54	3,22±0,04	1,1±0,04
Імунізація еритроцитами барана (контроль 1)	12,7±0,17**	8,86±0,05**	1,96±0,15**	3,18±0,09**	20,33±0,47	7,76±0,22**	2,3±0,03**	4,56±0,1**
Введення фулерену C_{60} протягом 3 діб (контроль 2)	14,64±0,20**	10,08±0,08**	1,62±0,07**	1,58±0,07**	23,56±0,79**	7,36±0,22**	1,45±0,06**	3,91±0,05**
Імунізація еритроцитами барана і введення фулерену C_{60} протягом								
1 доби	14,79±0,14*	10,84±0,16*	5,2±0,12*	2,0±0,07*	19,69±0,75	6,85±,2*	3,35±0,04*	2,63±0,02*
3 діб	14,57±0,09*	6,89±0,17*	1,4±0,08	0,69±0,04*	13,7±1,04*	5,61±0,08*	3,89±0,07*	3,91±0,02*
6 діб	13,64±0,2*	9,1±0,18	1,28±0,07*	2,68±0,08*	25,6±1,42*	9,17±0,61*	2,32±0,04	2,51±0,04*

Тут і в табл. 2. * $P < 0,05$ порівняно з контролем 1, ** $P < 0,05$ порівняно з вихідним станом (інтактна група)

У мишей 3-ї групи вміст каталази був достовірно вище в усіх досліджуваних органах. Одноразове введення фулерену C_{60} на тлі гетероімунізації призвело до достовірного підвищення активності каталази в печінці та нирках в 1,2 раза, у серці в 2,7 раза і зниження в тканинах селезінки в 1,6 раза. Введення фулерену C_{60} протягом 3 і 6 діб достовірно збільшувало активність каталази в печінці і знижувало в нирках, серці та селезінці порівняно з 2-ю групою.

Отримані результати свідчать, що введення фулерену C_{60} імунізованим тваринам у різні терміни має різноспрямований вплив на активність каталази в тканинах внутрішніх органів.

У відповідь на імунізацію ЕБ коефіцієнт маси тимуса достовірно зменшувався у 1,3 раза, печінки збільшувався в 1,6 раза і нирок в 1,4 раза (табл. 2).

У контрольній групі тварин, яким вводили фулерен C_{60} , відзначено достовірне зниження коефіцієнта маси тимуса в 1,8 раза і збільшення – нирок в 1,2 раза. При його введенні на тлі розвитку імунної відповіді достовірно знижувався коефіцієнт маси печінки (див. табл. 2).

У цілому, згідно з результатами, при індукції імунної відповіді в тканинах печінки, нирок і серця активізувалися процеси ПОЛ, що спричинило підвищення приросту

концентрації МДА. Введення фулерену C_{60} інтактним тваринам не стимулювало його в печінці і селезінці, а протягом 3 і 6 діб при розвитку первинної імунної відповіді – стабілізувало процеси ПОЛ і знижувало приріст концентрації МДА в тканинах печінки, селезінки та серця порівняно з імунізованою групою.

Слід зазначити протилежний вплив фулерену C_{60} на активність антиоксидантних ферментів у тканинах печінки та селезінки. Його введення інтактним тваринам достовірно збільшувало активність СОД і каталази в цих органах. У печінці на тлі імунізації активність антиоксидантних ферментів переважно збільшувалася, знижувався також збільшений коефіцієнт маси, що загалом свідчило про протективний ефект. У селезінці незалежно від строків введення активність СОД і каталази пригнічувалася.

ЕБ, що застосовувалися нами як гетерологічний антиген, найбільш повно моделюють різні варіанти чужорідного агента (корпускулярний, Т-залежний, що містить безліч антигенних детермінант) і є оптимальним вибором для стимуляції антитілоутворення серед існуючих активаторів. Антигени ЕБ відносяться до тимусзалежних, імунна відповідь на які здійснюється за участю Т-лімфоцитів.

Первинна імунна відповідь на імунізацію ЕБ супроводжується підвищенням кількості

Таблиця 2. Вплив фулерену C_{60} на коефіцієнти мас внутрішніх органів тварин

Схема досліджу	Печінка	Нирки	Селезінка	Тимус
Вихідний стан	3,50±1,19	1,05±0,05	0,59±0,11	0,36±0,07
Імунізація еритроцитами барана (контроль 1)	5,72±0,45**	1,42±0,30**	0,81±0,41	0,27±0,03**
Введення фулерену C_{60} протягом 3 діб (контроль 2)	4,92±0,52	1,24±0,16**	0,80±0,36	0,20±0,07**
Імунізація еритроцитами барана і введення фулерену C_{60} протягом				
1 доби	4,99±0,50*	1,64±0,13	0,72±0,15	0,22±0,07
3 діб	5,06±0,44*	1,32±0,24	0,77±0,34	0,21±0,13
6 діб	4,98±0,51*	1,65±0,14	0,71±0,16	0,21±0,06

спленокаріоцитів, вмісту клітин-антитілопродукентів і продукції антиеритроцитарних антитіл (гемолізінів) IgM [7], а також зрушеннями в системі ВРО. Клітини імунної системи особливо чутливі до змін в про-антиоксидантній системі внаслідок більш високого вмісту поліненасичених жирних кислот в їхніх мембранах. Баланс окисних процесів важливий не тільки для підтримки цілісності та функціональності мембранних ліпідів, білків і нуклеїнових кислот, а також для збереження і реалізації імунних функцій, контролю передачі та експресії генів у клітинах імунної системи [12].

Активация ВРО, зокрема ПОЛ, є одним із факторів патогенезу запального процесу. Надлишкова активация ВРО, пов'язана зі збільшеною продукцією активних форм кисню – супероксидного аніон-радикала, гідроксильного та гідропероксильного радикалів, пероксиду водню або виснаженням антиоксидантної системи, супроводжується істотним порушенням репаративних процесів і розцінюється як «окисний стрес» [2].

Процеси ПОЛ проходять у всіх клітинах, однак найбільш потужні генератори вільних радикалів – лейкоцити, тромбоцити та гепатоцити. Це обґрунтовано тим, що печінка має один із найвищих в організмі рівнів метаболічних процесів, що знаходить своє відображення і у вільнорадикальному окисненні. Селезінка – багатофункціональний орган, який відіграє важливу роль у контролі та підтримці гомеостазу, особливо в екстремальних станах – під час крововтрати, гіпоксії, сепсису. У макрофагах селезінки в період фагоцитозу різко посилюється ПОЛ, що супроводжується утворенням синглетного кисню [3].

Згідно з даними Moussa та співавт. [13], при внутрішньовенному введенні фулерен C_{60} насамперед накопичується в печінці та селезінці, а також здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Надалі, завдяки своїй ліпофільності він досить легко проникає через мембрану клітини, що може в

перспективі бути використано для адресної доставки лікарських препаратів у цитоплазму клітини. Агрегати фулерену C_{60} можуть «прилипати» до поверхні клітин, після чого окремі його молекули (або невеликі агрегати) дифундують всередину мембрани [19]. Здатність фулеренів вбудовуватися, занурюватися в мембрану припускає можливість впливу на її властивості, фізико-хімічні зміни і, тим самим, стабілізацію на тлі активного перебігу реакцій ПОЛ.

Вибір фулеренів для впливу на процеси ПОЛ не випадковий. Унікальні електрохімічні властивості дають їм змогу діяти як окисники або антиоксиданти, залежно від функціоналізації їх поверхні та навколишнього середовища [6]. Можливо, підвищення ПОЛ при імунній відповіді є відображенням активації метаболізму. Згідно з нашими результатами, в латентну фазу первинної імунної відповіді фулерен сприяв індукції перекисного окиснення, а у фазу розвитку імунної відповіді – навпаки, відігравав роль антиоксиданта.

Можливість фулеренів брати участь у різних реакціях приєднання пояснюється зв'язаністю одинарних і подвійних зв'язків у молекулі, що надає їм псевдоароматичних властивостей. Уперше здатність фулеренів та їх похідних інактивувати вільні радикали кисню було описано Krustic та співавт. [11], коли фулерен C_{60} був охарактеризований як «губка, здатна збирати вільні радикали» завдяки електрооакцепторним властивостям його псевдоароматичної структури. Одна його молекула здатна приєднувати до 34 метильних радикалів [6]. Тобто, фулерени можуть інгібувати вільнорадикальні процеси та фактично виступати в ролі антиоксидантів. Є відомості, що фулерен C_{60} та його похідні локалізуються в мітохондріях, проявляючи дію, подібну до антиоксидантного ферменту СОД [16].

Антиоксидантна ефективність фулеренів залежить від числа нерозірваних подвійних зв'язків у їх вуглецевому каркасі. Приєднання до них різних хімічних груп супроводжується

розривом цих зв'язків, зниженням електроноакцепторних і антиоксидантних властивостей. Найбільш активні – нативні, хімічно не модифіковані молекули фулеренів.

На наш погляд, відмінність у реалізації ефектів фулеренів можна пояснити, враховуючи функцію органів. Печінка пристосована до роботи різних ферментних систем, і вихідний вміст СОД і каталази у інтактних тварин значно перевищує ці значення в селезінці. Така особливість захищає печінку від постійної наявності високореактивних метаболітів кисню. Для селезінки не характерний високий рівень метаболізму та активності ферментних систем, тому, вірогідно, активація антиоксидантних ферментів у цьому разі не є ефективним механізмом зниження ПОЛ. Ефект зниження приросту концентрації МДА під дією фулерену C_{60} скоріш за все відбувається виключно внаслідок або зв'язування вільних радикалів, коли сам фулерен відіграє роль пастки, або його мембранотропного впливу, коли вбудовування в мембрану призводить до її фізико-хімічних змін і стабілізації.

Таким чином, результати дослідження свідчать про позитивний вплив фулерену C_{60} на процеси ПОЛ та активність антиоксидантних ферментів у різних органах під час розвитку імунної відповіді на гетерологічний антиген. Водночас потрібне більш детальне вивчення його впливу на процеси ПОЛ при різних патологічних станах імунної системи, що дасть можливість використання фулеренів як імуномодулювальних препаратів з абсолютною особливою точкою докладання своєї дії.

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

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У МЫШЕЙ И ВЛИЯНИЕ ФУЛЛЕРЕНА C_{60} ВО ВРЕМЯ ИМУННОГО ОТВЕТА

Исследовано влияние фуллерена C_{60} на состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной

защиты при развитии иммунного ответа на гетероантиген. Для индукции иммунного ответа мышей иммунизировали внутрибрюшинным введением суспензии эритроцитов барана. Водную дисперсию фуллерена C_{60} вводили внутрибрюшинно в дозе 50 нг однократно в первые сутки и в течение 3 и 6 сут после иммунизации. Индукция иммунного ответа в тканях печени, почек и сердца сопровождалась повышением прироста концентрации малонового диальдегида. В латентную фазу первичного иммунного ответа фуллерен C_{60} способствовал индукции перекисного окисления, в фазу развития иммунного ответа – выступал в роли антиоксиданта. Введение фуллерена C_{60} интактным животным увеличивало активность супероксиддисмутазы и каталазы в печени и селезенке. На фоне иммунизации в печени активность антиоксидантных ферментов увеличивалась, снижался увеличенный коэффициент массы. В селезенке введение фуллерена C_{60} снижало активность супероксиддисмутазы и каталазы. Результаты свидетельствуют о позитивном воздействии фуллерена C_{60} на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов, что, возможно, обусловлено его мембраностабилизирующим действием или способностью самостоятельно связывать свободные радикалы. Ключевые слова: фуллерен C_{60} , перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, иммунный ответ на гетероантиген.

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

THE CONDITION OF LIPID PEROXIDATION IN MICE AND THE EFFECT OF FULLERENE C_{60} DURING IMMUNE RESPONSE

The aim of this study was to assess the influence of fullerene C_{60} on lipid peroxidation (POL) and antioxidant protection during the induction of the immune response to heteroantigen. Balb/c mice were immunized intraperitoneal (i.p.) with sheep erythrocytes for the primary immunization. Water dispersion of fullerene C_{60} was injected i.p. once at the dose 50 ng to mice on first, third and sixth days after immunization. During immune response, the increment of malonic dialdehyde (MDA) was enhanced in liver, kidneys and heart tissues. Fullerene C_{60} induced POL during the latent phase of immune response, but inhibited this process during progression of immune response. Activities of superoxide dismutase (SOD) and catalase in liver and spleen tissues were induced after injection of fullerene C_{60} to intact mice. After immunization, high level of activity of antioxidant enzymes and low level of organs mass factor were determined. Injection of fullerene C_{60} reduced the activities of SOD and catalase in spleen tissues. The results of our study indicate that fullerene C_{60} can display positive effect on POL processes and antioxidant enzymes activity which is probably due to membrane's stabilization action or the ability of fullerene C_{60} to bind free radicals independently.

Key words: fullerene C₆₀, lipid peroxidation, antioxidant protection states, immune response to heteroantigen.

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.А., Гейко О.О., Кайдашев І.П., Куценко Л.О., Ножинова О.А., Рябенко В.В., Соколенко В.В., Шинкевич В.І. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Під ред. І.П. Кайдашева. – Полтава: Полімет, 2003. – 320 с.
2. Кохан С.Т., Кривошеєва Е.М. Экспериментальное исследование антиоксидантных свойств растительных адаптогенов // Вестн. фармации. – 2010. – №4(50). – С. 29–33.
3. Ланкин В.З. Тихадзе А. К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы в норме и при патологических состояниях. – М.: Медицина, 2001. – 78 с.
4. Маханова Р.С. К вопросу изучения перекисного окисления липидов // Изв. Оренбург. гос. аграр. ун-та. – 2011. – № 1(29), ч.2. – С. 231–234.
5. Пастер Е.У., Овод В.В., Позур В.К., Вихоть Н.Е. Иммунология: Практикум. – К.: Вища школа, 1989. – 326 с.
6. Пиотровский Л.Б. Фуллерены в дизайне лекарственных веществ // Рос. нанотехнологии. – 2007. – 2, № 7–8. – С. 6–18.
7. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
8. Dhavan A., Taurozzi J.S., Pandey A.K. Shan W., Miller S.M., Hasham S.A., Tarabara V.V. Stable colloidal dispersion of C₆₀ fullerenes in water: evidence for genotoxicity // Environ. Sci. Technol. – 2006. – 40. – P. 7394–7401.
9. Dugan L.L., Gabrielsen J.K., Yu S.P., Lin T.S., Choi D.W. Buckminsterfullerenol free radical scavengers reduce excitotoxic and apoptotic death of cultured cortical neurons // Neurol. Dis. – 1996. – 3(2). – P. 129–135.
10. Gharbi N., Pressac M., Hadchouel M., Moussa F. C₆₀ Fullerene Prevents Acute Liver Injury Induced by Carbon Tetrachloride in Rats. [Electronic resource] / F. The Electrochemical Society Interface (205-th Meeting, May 9-14, 2004, San Antonio, TX, USA), Spring 2004, #581 <http://www.electrochem.org/meetings>.
11. Krusic P.J., Wasserman E., Kaiser P.N. Radical reaction of C₆₀ // Science. – 1991. – 254. – P. 1183–1185.
12. Meydani S.N., Wu D., Santos M.S., Hayek M.G. Antioxidants and immune response in aged persons: overview of present evidence // Amer. J. Clin. Nutr. – 1995. – 62. – P. 1462–1476.
13. Moussa F., Pressac M., Genin E., Roux S., Trivin F., Rassat A., Ceolin R., Szwarc H.H. Quantitative analysis of C-60 fullerene in blood and tissues by high-performance liquid chromatography with photodiode-array and mass spectrometric detection // J. Chromatog. B-Analyt. Technol. in the Biomed. and Life Sci. – 1997. – 696(1). – P. 153–159.
14. Ryan 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.
15. Ros T. Twenty Years of Promises: Fullerene in Medicinal Chemistry // Med. Chem. and Pharmacol. Potential Fulleren. and Carbon Nanotubes. – 2008. – 1. – P. 1–21.
16. Sameh S.Ali, Hardt J. I., Quick K. L., Kim-Han J. S., Erlanger B. F., Huang T., Epstein C. J., Dugan L. L. A biologically effective fullerene (C₆₀) derivative with superoxide dismutase mimetic properties // Free Rad. Biol. and Med. – 2004. – 37(8). – P. 1191–1202.
17. Torres V.M., Posa M., Srdjenovic B., Simplicio A.L. Solubilization of fullerene C₆₀ in micellar solutions of different solubilizers // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2011. – 82(1). – P. 46–53.
18. Wang I.C., Tai L.A., Lee D.D., Kanakamma P.P., Shen C.K.-F., Luh T.-Y., Cheng C.H., Hwang K.C. C₆₀ and water-soluble fullerene derivatives as antioxidants against radical-initiated lipid peroxidation // J. Med. Chem. – 1999. – 42, Is. 22. – P. 4614–4620.
19. Scrivens W.A., Tour J.M., Creek K.E., Pirisi L. Synthesis of ¹⁴C-labeled C₆₀, its suspension in water, and its uptake by human keratinocytes // J. Amer. Chem. Soc. – 1994. – 116. – P. 4517–4518.

Наук.-досл. ін-т генет. та імунол. основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого держ. навчальн. закладу України «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

E-mail: congres2007@yandex.ru

Матеріал надійшов до редакції 04.04.2011