

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 ($13,44 \pm 0,83$ %) і нирках ($18,86 \pm 1,36$ %); і підвищенням активності антиоксидантних ферментів, супероксиддисмутази в печінці ($15,96 \pm 0,38$ мкмоль/кг·с) і нирках ($5,36 \pm 0,27$ мкмоль/кг·с), а також каталази в нирках ($9,56 \pm 0,78$ мкмоль/кг·с) і серці ($2,26 \pm 0,41$ мкмоль/кг·с) у порівнянні з показниками контрольної групи ($43,83 \pm 5,69$ %; $54,55 \pm 6,18$ %; $11,68 \pm 0,52$ мкмоль/кг·с; $3,43 \pm 0,47$ мкмоль/кг·с; $4,77 \pm 0,5$ мкмоль/кг·с; $0,98 \pm 0,12$ 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 ($10,05 \pm 0,06$ мкмоль· z^{-1} ·хв $^{-1}$) і кістковій ($11,21 \pm 0,04$ мкмоль· z^{-1} ·хв $^{-1}$) тканинах, вмісту вільного оксипроліну ($1,54 \pm 0,04$ мкг/мл) і активності лужної фосфатази ($1,24 \pm 0,14$ мкмоль/л·с) у порівнянні з показниками контрольної групи ($11,91 \pm 0,49$ мкмоль· z^{-1} ·хв $^{-1}$; $13,19 \pm 0,15$ мкмоль· z^{-1} ·хв $^{-1}$; $2,25 \pm 0,07$ мкг/мл; $2,19 \pm 0,24$ 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, рН 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-Уїтні. 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 досліджувани-

ми 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 відмічено в тканинах печінки, нирок і серця (в 1,4; 2,5 і 2,25 раза відповідно; P<0,05).

При введенні FC₆₀ тваринам (V група) вірогідно знижувався приріст концентрації МДА тільки в печінці і нирках у порівнянні з показниками тварин з АА (III група). Введення FC₆₀ 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 C₆₀ (FC₆₀) 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 супероксиддисмути, 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 інтактною групи ($P < 0,05$). Введення FC_{60} (V група) і МТХ (IV група) шурам 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 інтактною групи. Відмічено підвищення показників даних ферментів у

тварин III групи у порівнянні з показниками I інтактною 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-метаболических 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 FC₆₀ 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 FC₆₀ 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 FC₆₀ 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 FC₆₀ 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 FC₆₀ на хондрогенез у щурів, що може бути зумовлено активацією синтезу різних протеогліканів [11]. Слід відзначити, що вплив FC₆₀ 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 АДЬЮВАНТНОМ АРТРИТЕ У КРЫС

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

Ключевые слова: адьювантный 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, superoxidisedismutase in the liver ($15,96 \pm 0,38$ $\mu\text{mol/kg}\cdot\text{s}$) and in the kidneys ($5,36 \pm 0,27$ $\mu\text{mol/kg}\cdot\text{s}$) and catalase in the kidneys ($9,56 \pm 0,78$ $\mu\text{mol/kg}\cdot\text{s}$) and in the heart ($2,26 \pm 0,41$ $\mu\text{mol/kg}\cdot\text{s}$) in comparison to control group ($43,83 \pm 5,69$ %; $54,55 \pm 6,18$ %; $11,68 \pm 0,52$ $\mu\text{mol/kg}\cdot\text{s}$; $3,43 \pm 0,47$ $\mu\text{mol/kg}\cdot\text{s}$; $4,77 \pm 0,5$ $\mu\text{mol/kg}\cdot\text{s}$; $0,98 \pm 0,12$ $\mu\text{mol/kg}\cdot\text{s}$ 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 collagenolytic activity level in cartilage ($10,05 \pm 0,06$ $\mu\text{mol/g}\cdot\text{min}$) and bone ($11,21 \pm 0,04$ $\mu\text{mol/g}\cdot\text{min}$) tissues, free hydroxyproline contents ($1,54 \pm 0,04$ $\mu\text{g/ml}$) and alkaline phosphatase activity ($1,24 \pm 0,14$ $\mu\text{mol/l}\cdot\text{sec}$) in comparison to control group ($11,91 \pm 0,49$ $\mu\text{mol/g}\cdot\text{min}$; $13,19 \pm 0,15$ $\mu\text{mol/g}\cdot\text{min}$; $2,25 \pm 0,07$ $\mu\text{g/ml}$; $2,19 \pm 0,24$ $\mu\text{mol/l}\cdot\text{sec}$ 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 collagenolytic 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, Mikityuk M V, Bobrova N A, Kaïdashev

- 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 nanocarbon fullerene liposome 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 (C₆₀) on tumour cell growth in vitro and in vivo and a possible role of immunosuppression in the cancer-promoting activity of C₆₀. *Biomater.* 2009 30; 36: 6940-6.
 8. Lyon D Y, Adams L K, Falkner J C, Alvarez P J J. Antibacterial activity of fullerene C₆₀ water suspensions: effects of preparation method and particle size. *Environ Sci Technol.* 2006 40; 14: 4360-6.
 9. Vesnina L E, Mamontova T V, Mikitiuk M V, Bobrova N A, Kaidashev I P. Stimulatory effect of fullerene C₆₀ 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 E, Mamontova T V, Mikitiuk M V, Bobrova N A, Kutsenko L A, Iaroshenko G A, Kaïdashev I P. Fullerene C₆₀ 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 C₆₀ 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 Kaïdashev 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. Fullerene 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 C₆₀ fullerenes in water: evidence for genotoxicity. *Environ Sci Technol.* 2006 40: 7394-401.
 16. Tsuji G, Koshiha 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 (C₆₀) 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 NFκB ligand and tumor necrosis factor-α 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 hepatoprotective effect of derinat on adjuvant arthritis in rats. *Acta Medica Lituan.* 2006 13; 4: 236-44.
 21. Trnavska Z, Grimova J, Trnavsky K. Collagen 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