

ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ

ФУЛЛЕРЕН C₆₀ ОБЛАДАЕТ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ ПРИ АДЪЮВАНТНОМ АРТРИТЕ У КРЫС

Л. Э. Веснина, Т. В. Мамонтова, М. В. Микитюк, Н. А. Боброва,
Л. А. Куценко, Г. А. Ярошенко, И. П. Кайдашев¹

Изучено влияние фуллера C₆₀ (FC₆₀) на иммунологические процессы при экспериментальном адъювантном артрите (АА) у крыс. Отмечено ингибирующее действие FC₆₀ при развитии АА на клеточные — пролиферативную активность спленоцитов, фагоцитарную и кислородстимулирующую активность в НСТ-тесте нейтрофилов, и гуморальные иммунные механизмы — продукцию антинуклеарных антител, образование циркулирующих иммунных комплексов, восстановление морфологической структуры селезенки. Совокупность полученных данных позволяет рассматривать FC₆₀ в качестве нового потенциального лекарственного средства, эффект которого может реализовываться за счет иммуномодулирующей и противовоспалительной активности.

Ключевые слова: наночастицы; фуллерен C₆₀; адъювантный артрит

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы показана перспективность исследования наночастиц в качестве фармакологических агентов, способных оказывать модулирующее влияние на различные клеточные процессы [20]. В полной мере это относится к представителю наночастиц фуллерену C₆₀ (FC₆₀), аллотропной форме углерода с уникальной стабильной химической структурой, благодаря которой обеспечивается многообразие радикальных взаимодействий, биосовместимость, низкая иммуноотоксичность и адресная доставка к различным клеткам-мишеням, что во многом определяет его широкий спектр применения в медицине (рис. 1).

Сегодня активно изучается перспектива терапевтического применения FC₆₀ при различных иммунопатологических состояниях, в частности, аутоиммунных заболеваниях. Адъювантный артрит (АА) является моделью аутоиммунного системного заболевания, наиболее широко применяемой для исследований механизмов действия различных фармакологических препаратов. АА характеризуется аутоиммунным воспалением суставов и внутренних органов, деструкцией хряща, выраженной резорбцией и пролиферацией периоста кости, что приводит к их необратимым изменениям [3, 16]. Ряд авторов подтвердили позитивный терапевтический эффект FC₆₀ при аутоиммунной патологии в эксперименте. В частности, FC₆₀ способствовал предотвращению дегенерации хрящевой ткани суставов в

дозо-зависимой манере при остеоартрите у кроликов [18] и подавлению дифференцирования остеокластов и деструкции костной ткани при АА у крыс [19]. Представленные данные свидетельствуют о перспективности исследования FC₆₀ в качестве терапевтического агента при АА.

Целью нашей работы стало исследование влияния FC₆₀ на иммунологические процессы при экспериментальном АА у крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 40 самцах крыс линии Вистар массой 250 – 280 г, которые находились в стандартных условиях вивария. Исследование проведено в соответствии с разрешением комиссии по биоэтике Высшего государственного учебного заведения Украины “Украинская медицинская стоматологическая академия”.

Животные были разделены поровну на 5 групп: первая — интактные животные; вторая — контрольная, животным вводили стерильный фосфатно-солевой буфер (ФСБ, рН 7,2) по 100 мкл в правую заднюю конечность (однократно, субплантарно); третья, четвертая и пятая — у животных вызвали развитие экспериментального АА путем введения 0,1 мл стерильного полного адъюванта Фрейнда в правую заднюю конечность (однократно, субплантарно) [9].

Через 14 дней после индукции АА животным третьей группы вводили стерильный ФСБ по 100 мкл в правую заднюю конечность (однократно, субплантарно), четвертой — препарат сравнения метотрексат (МТХ) (Ляхема, Чехия) в дозе 0,6 мг/кг (1 раз в неделю, в течение 15 дней, внутримышечно); пятой — водную

¹ НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики, Украинская медицинская стоматологическая академия, Украина, 36024, Полтава, ул. Шевченко, 23.



Рис. 1. Структура фуллерена C_{60} .

Фуллерен C_{60} – аллотроп углерода (третья форма кристаллизации), состоящий из 60 атомов углерода, формирующих кристаллическую структуру сферической формы.

дисперсию FC_{60} в дозе 50 нг в 100 мкл стерильного ФСБ (1 раз в день, в течение 15 дней, внутривенно) [14]. Водную дисперсию FC_{60} (“Sigma”, США) получали путем перемешивания в стерильной деионизированной воде в асептических условиях на магнитной мешалке в течение двух месяцев [7]. Животных выводили из опыта методом цервикальной дислокации на 30 день эксперимента.

У животных проводили ежедневный мониторинг состояния в течение 30 дней. Оценивали развитие АА в динамике по наличию клинических признаков. Определяли интенсивность воспаления в правой задней лапе путем измерения ее диаметра, изменения средней массы тела крыс контролировали взвешиванием, температуру тела измеряли ректально электронным термометром в вечернее время [13].

Функциональное состояние клеток иммунной системы оценивали в реакции бластной трансформации (РБТ) [9]. Готовили суспензию спленоцитов, содержащую $5 \cdot 10^6$ клеток в 1 мл среды 199 (Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН, Россия) с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (“BioMark”, Украина), 10 мМ буфера Непес (Панэко, Россия), 50 мг/мл гентамицина (ГНЦЛС, Украина), 2 мМ L-глутамин (Борщаговский фармзавод, Украина), затем инкубировали в течение 48 ч. РБТ стимулировали с помощью фитогемагглютинина (ФГА). Подсчитанное число бластов выражали в процентах.

Для гистологических и иммуногистохимических исследований ткань селезенки и печени крыс фиксировали в 4 % растворе нейтрального формалина в течение 8 ч и заливали в парафин по стандартной методике. Срезы, окрашенные гематоксилин-эозином оценивали с помощью светового микроскопа Leica DM500 (“Leica”, Германия, объектив $\times 4, 10, 40$) [9].

Для определения наличия антинуклеарных антител (АНА) в сыворотке крыс использовали иммуногистохимический метод, основанный на способности анти-

тел к различным антигенам клеточного ядра, находящихся в исследуемой сыворотке, вступать в специфическое связывание с антигенами печени и выявляться антигаммаглобулиновой сывороткой, меченой пероксидазой [9]. Срезы печени инкубировали с сыворотками животных исследуемых групп с добавлением 1 % БСА в ФСБ в течение 24 ч при температуре 4 °С. После отмывки в ФСБ препараты инкубировали с антителами кролика против иммуноглобулинов G крысы, меченных пероксидазой хрена в разведении 1:20 (НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, Россия) в течение 1,5 ч при температуре 37 °С. Для визуализации иммуногистохимической реакции в качестве субстрата использовали 3-амино-9-этилкарбазол (“Sigma”, США). Полученные препараты окрашивали гематоксилином по методу Круцай в течение 12 мин.

Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) оценивали путем преципитации полиэтиленгликолем (“Loba Feinchemie”, Германия), выражали в единицах оптической плотности [9].

Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по фагоцитарному показателю (процент фагоцитирующих клеток) монодисперсного латекса (ДиаМ, Россия) [9]. Проводили тест с нитросиним тетразолием (НСТ) и определение лизосомальных катионных белков (ЛКБ) в нейтрофилах (ДиаМ, Россия), с расчетом среднего цитохимического коэффициента (СЦК) [9].

Статистическую обработку производили с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) с вычислением среднего (M) и среднеквадратического отклонения (m). Достоверность различий определяли с помощью t -критерия Стьюдента или теста Уилкоксона. Достоверными результаты считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании оценивали динамику развития АА у крыс по изменению ряда клинических параметров в течение 30 дней. При наблюдении за общим состоянием животных интактной и контрольной групп не выявлено видимых изменений. При оценке состояния опытных животных в динамике были отмечены вялость и снижение локомоторной активности. Наблюдалось воспалительные изменения крупных и мелких суставов передних и задних лап — появление единичных, а в некоторых случаях множественных рассеянных эритемных отеков, незначительных локальных эритемных отеков в области проксимальных фаланговых, пястных или запястных суставов лап. Развитие данных признаков происходило постепенно, выраженный характер их проявления регистрировался у всех животных преимущественно на 13 – 14-й день после введения адьюванта Фрейнда. В группах животных, которым вводили FC_{60} и МТХ, проявлялось умеренное развитие данных клинических признаков АА.

У животных интактной и контрольной групп не отмечено изменений диаметра правой задней лапы в течение 30 дней наблюдения (рис. 2, а). Введение адью-

ванта Фрейнда животным опытных групп вызывало появление первичной воспалительной реакции уже через 3 ч в виде гиперемии и отека. Значительное увеличение диаметра правой задней конечности начиналось с 11 – 14-го дня эксперимента и продолжало расти все последующие дни наблюдения в отличие от интактных и контрольных животных. Введение крысам с АА FC₆₀ способствовало уменьшению диаметра воспаленной конечности и гиперемии кожи на протяжении всего периода наблюдения. Под воздействием МТХ у крыс с АА уменьшение диаметра воспаленной конечности происходило незначительно.

Показатели температуры тела у животных интактной и контрольной групп на протяжении 30 дней исследования были стабильными (рис. 2, б). У животных с АА отмечено два выраженных пика повышения температуры тела: первый — на 1-й день после введения адьюванта Фрейнда (развитие фазы локального воспаления) с последующим снижением, второй — на 12 – 13-й день (развитие фазы системного воспаления) с последующим снижением показателей к 30-му дню. При введении FC₆₀ и МТХ наблюдалось сглаживание пиковых показателей температуры по сравнению с животными с АА.

У животных интактной и контрольной групп отмечено последовательное повышение показателей массы тела к 30-м суткам эксперимента (рис. 2, в). У животных с АА наблюдалось постепенное снижение показателей, начиная с 14-го дня эксперимента. Введение FC₆₀ или МТХ однонаправленно снижало потерю массы тела и способствовало ее поддержанию на одном уровне.

Следующим этапом работы стало исследование функциональной активности иммунных клеток. В группе животных с АА наблюдалось достоверное повышение уровня спонтанной РБТ спленцитов по сравнению с интактной группой (табл. 1). Под влиянием FC₆₀ происходило более выраженное снижение уровня спонтанной РБТ спленцитов, чем под влиянием МТХ. Исследование стимулированной ФГА РБТ показало повышение уровня в спленцитах контрольной группы. Развитие АА у животных сопровождалось усилением пролиферативной активности — уровень стимулированной РБТ был в 1,7 раза выше, чем у интактных животных. Использование FC₆₀ способствовало достоверному снижению уровня стимулированной РБТ (табл. 1), тогда как ингибиторное воздействие МТХ было менее выраженным.

По данным гистологического исследования в селезенке интактных крыс выявлена четкая выраженность границ зон белой и красной пульпы. В селезенке крыс преобладали белая пульпа, лимфоидные узелки округлой формы со светлыми центрами и периартериоларные лимфоидные влагиалища, герминативные центры незначительного размера. На 30-е сутки развития АА наблюдали признаки гиперплазии белой пульпы, увеличение объема узелков, нарастание плотности лим-

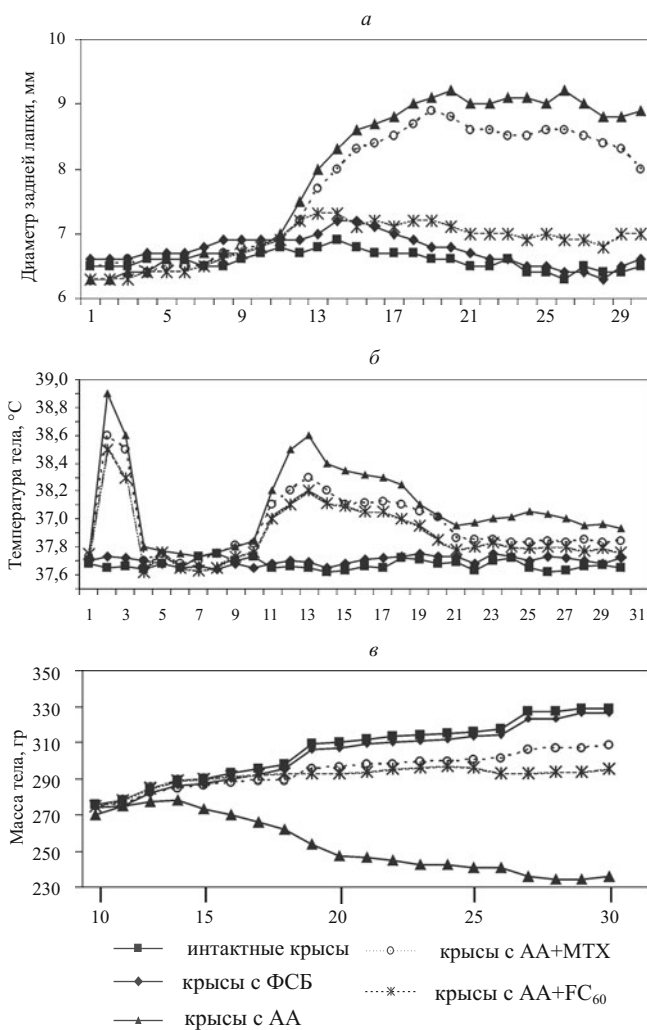


Рис. 2. Средние значения диаметра правой задней лапы (а), температуры (б) и массы тела (в) крыс во время развития адьювантного артрита (АА).

По оси абсцисс — дни после индукции АА у крыс. Условные обозначения исследуемых групп: первая — интактные крысы; вторая — крысы контрольной группы, получающие фосфатно-солевой буфер (ФСБ); третья — крысы, получающие ФСБ во время развития АА; четвертая — крысы, получающие метотрексат (МТХ) во время развития АА; пятая — крысы, получающие фуллерен C₆₀ (FC₆₀) во время развития АА.

фоцитов в Т-зонах узелков и в светлых центрах. Отмечено преобладание крупных узелков с активными светлыми центрами, определялись плазматические клетки. Наблюдалась резко выраженная макрофагальная реакция. Все это свидетельствовало о развитии хронического иммунного воспаления с преимущественным участием Т-клеточных механизмов.

У животных с АА, которым вводили МТХ, отмечали уменьшение степени выраженности гиперплазии белой пульпы с ослаблением формирования активных светлых центров, ослабление макрофагальной реакции и реакции плазматизации. Подобные изменения наблюдались и при применении FC₆₀.

При проведении полуколичественного учета содержания АНА установлено отсутствие АНА в сыворотке интактной и контрольной групп. АНА обнаружива-

лись у животных с АА в 88 % случаев в виде диффузных (11 %), кольцевидных (22 %), крапчатых (11 %) или смешанного типа крапчато-кольцевидных (33 %) скоплений в ядре гепатоцитов. У животных с АА, получавших МТХ и FC₆₀, АНА выявлялись в 22 % и 11 % случаев соответственно, в более низких концентрациях.

Уровень ЦИК в сыворотке животных с АА был достоверно выше, чем у интактной группы (табл. 2). Применение FC₆₀ достоверно снижало показатели уровня ЦИК в сыворотке, влияние МТХ было недостоверным.

У животных интактной и контрольной групп уровень фагоцитарной активности нейтрофилов, показатели НСТ-теста и ЛКБ существенно не отличались (табл. 2). Обнаружено достоверное повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, показателей НСТ-теста и ЛКБ у животных с АА ($p < 0,05$). Введение таким животным МТХ снижало фагоцитарную активность нейтрофилов, уровень НСТ-теста и ЛКБ. Экспериментальная терапия с помощью FC₆₀ вызывала подобные изменения за исключением влияния на содержание ЛКБ.

Таким образом, развитие у животных АА сопровождалось изменением клинических и иммунологических показателей — вялостью, снижением подвижно-

сти животных, увеличением диаметра воспаленной конечности, снижением массы и повышением температуры тела, проявлением морфологических признаков активации Т- и В-зон в селезенке, появлением АНА в сыворотке крови, повышением уровня фагоцитарной, кислородстимулирующей активности нейтрофилов и уровня ЛКБ в них, усилением бластной трансформации спленоцитов. Использование FC₆₀ способствовало предотвращению увеличения диаметра воспаленной конечности, поддержанию стабильности показателей температуры и массы тела, восстановлению морфологической структуры селезенки, снижению уровня РБТ спленоцитов, ЦИК и АНА, уровня фагоцитарной и кислородстимулирующей активности нейтрофилов.

Экспериментальный АА у крыс является системным аутоиммунным заболеванием, которое развивается с проявлением характерных клинических признаков после введения крысам адьюванта Фрейнда в среднем в течение 30 дней. Развитие АА проходит в несколько стадий: 5-й день — начало клинических проявлений (дебют артрита), 10–14-й день — резкое обострение проявлений АА, 23-й день — преобразование в хроническую стадию [8], что позволяет оценивать динамику протекания заболевания. Целью данной работы стало

Таблица 1. Влияние фуллерена C₆₀ на показатели реакции бластной трансформации спленоцитов во время развития адьювантного артрита (АА)

Показатель	Группы животных				
	Интактная	Контрольная	Животные с АА и введением		
			ФСБ	метотрексата, 0,6 мг/кг	FC ₆₀ , 50 нг/100 мкл ФСБ
РБТ спленоцитов, %					
спонтанная	8,43 ± 0,15	8,33 ± 0,39	15,87 ± 0,64*	12,16 ± 0,32 [#]	11,07 ± 0,31 [#]
стимулированная ФГА	40,91 ± 0,48	44,6 ± 0,32*	67,0 ± 2,36*	60,4 ± 2,46	48,7 ± 0,84 [#]

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой животных; [#] — $p < 0,05$ по сравнению с группой животных, получающих фосфатно-солевой буфер (ФСБ) на фоне развития АА. ФГА — фитогемагглютинин.

Таблица 2. Влияние фуллерена C₆₀ на показатели функциональной активности нейтрофилов во время развития адьювантного артрита (АА) у крыс

Показатель	Группы животных				
	Интактная	Контрольная	Животные с АА и введением		
			ФСБ	метотрексата, 0,6 мг/кг	FC ₆₀ , 50 нг/100 мкл ФСБ
Циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке крови, опт. пл.	0,033 ± 0,007	0,035 ± 0,02	0,379 ± 0,134*	0,044 ± 0,01	0,057 ± 0,02 [#]
Фагоцитоз в нейтрофилах, %	43,0 ± 1,19	40,62 ± 0,86	52,12 ± 0,79*	43,8 ± 1,44 [#]	39,6 ± 2,19 [#]
НСТ-тест в нейтрофилах, усл. ед.	1,55 ± 0,05	1,51 ± 0,05	1,92 ± 0,04*	1,71 ± 0,02 [#]	1,41 ± 0,07 [#]
Лизосомальные катионные белки в нейтрофилах, усл. ед.	1,54 ± 0,03	1,57 ± 0,03	1,76 ± 0,06*	1,36 ± 0,02 [#]	1,73 ± 0,04

оценить влияние FC_{60} на динамику развития заболевания и изменение иммунологических процессов при экспериментальном АА в течение 30 дней.

В ходе исследования в качестве препарата сравнения был использован МТХ, который является препаратом первой линии терапии РА (“золотой стандарт”), поскольку доказано его выраженное противовоспалительное и иммуносупрессивное действие на различные звенья патофизиологического каскада заболевания. Механизм действия МТХ связывают с его способностью к интенсивному накоплению в синовиальной ткани, подавлению роста активно пролиферирующих иммунных клеток, блокированию синтеза медиаторов воспаления [5].

В результате проведенного исследования установлено, что индукция АА привела к развитию экспериментальной модели с соответствующими иммунологическими и структурно-метаболическими признаками [8]. Отмечено развитие типичных клинических изменений — увеличение диаметра и отека лап, повышение температуры и снижение массы тела крыс с АА. Эти данные согласуются с результатами исследования о взаимосвязи развития воспалительной реакции при АА с потерей локомоторной активности, повышением температуры и уровня провоспалительных цитокинов — ФНО- α и ИЛ-6 [13]. Нами установлено, что введение FC_{60} способствует стабилизации перечисленных клинических показателей, оказывая противовоспалительное действие, в ряде случаев более выраженное, чем у МТХ. По данным ряда исследований показано, что FC_{60} способствует подавлению воспалительной реакции путем блокирования синтеза провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 [7].

Повреждения тканей при многих аутоиммунных расстройствах обусловлены как клеточными, так и гуморальными иммунными механизмами. При индукции АА, начиная с 10 – 14-го дня, происходит запуск специфических иммунных реакций преимущественно клеточно-опосредованного типа. АА, подобно ревматоидному артриту (РА), относится к группе заболеваний, для которых характерна поляризация иммунного ответа по Th1-типу, проявляющаяся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α). Но в то же время это заболевание является классическим В-клеточным аутоиммунным заболеванием, к наиболее специфическим проявлениям которого относится синтез аутоантител (ревматоидный фактор или АНА). Аутоантитела проявляют деструктивное действие на костную и хрящевую ткани, выступая в качестве хемоаттрактантов нейтрофилов; стимулируют высвобождение фибробластами и хондроцитами ферментов и реакционно-способных метаболитов кислорода; запускают активацию остеокластов, что приводит к поражению соединительной ткани суставов [3].

При АА отмечается усиленная миграция в зону воспаления $CD4^+$ Т-лимфоцитов и их пролиферация. Наши результаты показали увеличение пролифератив-

ной активности спленоцитов согласно данным спонтанной и ФГА-стимулированной РБТ при развитии аутоиммунного воспаления. Сходные результаты получены и другими авторами [11], что обусловлено не только прямым воздействием ФГА на мембрану спленоцитов, которое вызывает стимуляцию продукции иммуноглобулинов, но и с индукцией пролиферации в культуре Т-лимфоцитов и повышением продукции ими ИЛ-2. Использованный нами FC_{60} более выраженно, чем МТХ ингибировал стимулированную пролиферацию спленоцитов. Способность проявлять антипролиферативное действие относительно эпителиальных клеток известна для производных FC_{60} [17]. Антипролиферативное воздействие МТХ, направленное на лимфоциты, показано в работе [12].

Наблюдавшиеся нами изменения в селезенке у крыс на 28 – 30-й дни после индукции АА в целом соответствовали данным литературы [10]. FC_{60} , подобно МТХ, оказывал нормализующее влияние на структуру селезенки крыс с АА, что свидетельствует о локальном и системном противовоспалительном действии [2].

При развитии АА отмечено повышение активации В-клеток, которые запускают синтез антиядерных антител. В представленной работе выявлен высокий уровень АНА в сыворотке крыс с АА, что согласуется с данными литературы [15]. Введение FC_{60} , подобно МТХ, снижает уровень АНА в сыворотке крови крыс с АА, что, возможно, обусловлено подавлением реакций гуморального иммунитета, связанных с синтезом антиядерных антител.

При индукции АА аутоантитела могут либо вызывать цитотоксический эффект в результате активации ими комплемента, либо способствовать фагоцитозу клеток-мишеней [16]. В проведенном исследовании показано, что уровень ЦИК в сыворотке крови животных с АА достоверно превышал показатели животных интактной группы. Введение FC_{60} способствовало достоверному снижению ЦИК, в отличие от действия МТХ, возможно, за счет снижения продукции аутоантител.

Нейтрофилы принимают активное участие в процессе фагоцитоза, способствуя запуску кислородзависимых и кислороднезависимых механизмов. Активированные нейтрофилы при АА способствуют разрушению хрящевой ткани сустава, что в значительной мере усугубляет течение воспалительной реакции [4]. В нашем исследовании показано, что при индукции АА у крыс отмечается достоверное повышение уровня фагоцитоза, кислородстимулирующей активности в НСТ-тесте и ЛКБ в нейтрофилах. Введение крысам FC_{60} на фоне развития АА приводит к снижению уровня фагоцитоза, кислородстимулирующей активности нейтрофилов. Препарат сравнения МТХ оказывал подобное действие, но менее выраженное. Согласно полученным ранее данным, FC_{60} оказывает угнетающее влияние на фагоцитарную активность клеток [1]. В

данной работе препарат оказывал подобное действие. Подобная фагоцитоз-ингибирующая активность показана для МТХ при развитии АА у крыс [2].

Таким образом, FC₆₀ в условиях развития АА оказывает иммуномодулирующее действие на отдельные звенья иммунопатогенеза заболевания. Отмечено ингибирующее действие FC₆₀ на клеточные — пролиферативную активность спленоцитов, и гуморальные иммунные механизмы — продукцию аутоантител, образование циркулирующих иммунных комплексов, восстановление морфологической структуры селезенки. По всей видимости, эти механизмы лежат в основе проявления противовоспалительного действия FC₆₀ в целом. Вероятно, эффект FC₆₀ на активность нейтрофилов в большей части проявляется в действии на кислородзависимые механизмы.

Совокупность полученных данных позволяет рассматривать FC₆₀ в качестве потенциального средства, эффект которого может реализоваться за счет наличия иммуномодулирующей и противовоспалительной активности. Разработка на основе фуллеренов иммунотропных препаратов предоставит возможность целенаправленной патогенетической коррекции аутоиммунных заболеваний с минимальными побочными эффектами.

ВЫВОДЫ

1. Использование FC₆₀ в период развития экспериментального адьювантного артрита предотвращает увеличение диаметра воспаленной конечности, поддерживает стабильность показателей температуры и массы тела.

2. Введение FC₆₀ способствует восстановлению морфологической структуры селезенки, снижению уровня реакции бластной трансформации спленоцитов, циркулирующих иммунных комплексов и антинуклеарных антител, уровня фагоцитарной и кислородстимулирующей активности нейтрофилов.

Данная работа является фрагментом научно-исследовательской работы, финансируемой Министерством

здравоохранения Украины № 0109U001628 “Разработка методов иммуномодуляции с использованием наночастиц”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. Э. Веснина, Т. В. Мамонтова, М. В. Микитюк и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **6**(74), 26 – 29 (2011).
2. K. Bauerova, E. Paulovicova, D. Mihalova, et al., *Acta Biochimica Polonica*, **57**(3), 347 – 354 (2010).
3. L. Bevaart, M. J. Vervoordeldonk, P. P. Tak, *Arthritis & Rheum.*, **62**(80), 2192 – 2205 (2010).
4. L. A. Bober, A. Rojas-Triana, J. V. Jackson, et al., *Arthritis & Rheum.*, **43**(12), 2660 – 2667 (2000).
5. M. Cutolo, A. Sulli, I. Pizzorni, B. Seriolo, *Ann. Rheum. Dis.*, **60**, 729 – 735 (2001).
6. A. Dhavan, J. S. Taurozzi, A. K. Pandey, et al., *Environ. Sci. Technol.*, **40**, 7394 – 7401 (2006).
7. J. Gao, H-L. Wang, R. Iyer, *J. Nanomater.*, **2010**, 9 – 15 (2010).
8. E. Y. Kim, K. D. Moudgil, *Arthritis Research & Ther.*, **11**, 239 – 248 (2009).
9. І. П. Кайдашев (ред.), *Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині*, Полімет, Полтава (2003).
10. Н. А. Клименко, С. В. Татарка, И. В. Сорокина, *Эксперим. і клін. фармація*, **1**, 35 – 38 (2009).
11. Коваленко В. М. Хіміон Л. В., Лисенко Г. І., Гармиш О. О., *Укр. ревматол. журнал.*, **1**(43), 52 – 59 (2011).
12. L. Leonaviciene, E. Bernotiene, R. Bradunaite, et al., *Acta Medica Lituanica*, **13**(4), 236 – 244 (2006).
13. L. Phillipe, P. Gegout-Pottie, C. Guingamp, et al., *Am. J. Physiol.*, **273**, R1550 – R1556 (1997).
14. J. J. Rayan, H. R. Bateman, A. Stover, et al., *J. Immunol.*, **179**, 665 – 672 (2007).
15. D. H. Solomon, A. J. Kavanaugh, P. H. Schur, et al., *Arthritis & Rheum. (Arthritis Care & Research)*, **47**(4), 434 – 444 (2002).
16. W. van Eden, B. H. Waksman, *Arthritis & Rheum.*, **48**(7), 1788 – 1796 (2003).
17. H. Yamawaki, N. Iwai, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **290**, C1495 – C1502, (2006).
18. K. Yudoh, K. Shishido, H. Murayama, et al., *Arthritis Rheum.*, **56**, 3307 – 3318 (2007).
19. K. Yudoh, R. Karasawa, K. Masuko, T. Kato, *Int. J. Nanomedicine*, **4**, 217 – 225 (2009).
20. B. S. Zolnik, A. Gonzales-Fernandez, N. Sadrieh, M. Dobrovolskaya, *Endocrinol.*, **151**(2), 458 – 465 (2010).

Поступила 06.02.12

FULLERENE C₆₀ EXHIBITS IMMUNOMODULATORY ACTIVITY DURING ADJUVANT-INDUCED ARTHRITIS IN RATS

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

Research Institute for Genetic and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics, Ukrainian Medical Stomatological Academy, ul. Shevchenko 23, 36024 Poltava, Ukraine

The effect of fullerene C₆₀ (FC₆₀) on the immune processes during experimental adjuvant-induced arthritis (AA) in rats has been studied. The results indicate the inhibitory action of FC₆₀ during AA on cellular splenocyte proliferation, neutrophil phagocytic and oxygen-stimulatory activities in the NBT test, and humoral immune mechanisms involved in the production of antinuclear antibodies, formation of circulating immune complexes, and restoration of morphological structure of spleen. Taken together, these results allow FC₆₀ to be considered as a new potential pharmacological agent that can realize its effects mainly through anti-inflammatory and immunomodulatory activity.

Key words: Nanoparticles; fullerene C₆₀; adjuvant-induced arthritis