

УДК 616.831-005-056-092.9

## ВПЛИВ ФУЛЕРЕНУ C<sub>60</sub> НА ПОКАЗНИКИ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ПІД ЧАС РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТУ

МИКИТЮК М.В., МАМОНТОВА Т.В., КУЦЕНКО Л.О., ВЕСНІНА Л.Е., КАЙДАШЕВ І.П.

Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія»

Розвиток технологій, заснованих на застосуванні нанорозмірних матеріалів у медицині та біології, відкрив нові можливості в діагностиці та лікуванні багатьох захворювань. В останні роки відзначається швидке зростання наукового інтересу до наноматеріалів, як принципово нового класу матеріалів [1]. Особливе місце серед них займають фулерени - специфічні молекули, що складаються тільки з атомів вуглецю. Представник цієї групи – фулерен C<sub>60</sub> (FC<sub>60</sub>) є замкненим сферичним багатогранником діаметром 0,4 нм, цілком побудованим з трьох координованих атомів вуглецю, об'єднаних між собою одинарними і подвійними зв'язками. Спряженість одинарних і подвійних зв'язків у молекулах фулеренів надає їм так званих псевдоароматичних властивостей, що обумовлює їхню здатність брати участь у різних реакціях приєднання. Це забезпечує різноманіття радикальних взаємодій, біосумісність, низьку імуноотоксичність та можливість використання FC<sub>60</sub> для адресної доставки лікарських речовин до органів-мішеней [2].

Сьогодні активно досліджується можливість використання FC<sub>60</sub> та його похідних в якості терапевтичних засобів при різних імунопатологічних станах, зокрема, при нейродегенеративних захворюваннях нервової системи.

Експериментальний алергічний енцефаломієліт (ЕАЕ) використовується дослідниками в якості тваринної моделі запальних демієлінізуючих захворювань центральної нервової системи таких як розсіяний склероз та гострий розсіяний енцефаломієліт [3].

В останні роки з'явилися дані, що FC<sub>60</sub> та його похідні здатні пригнічувати розвиток запалення, викликаного оксидативним стресом, запобігати ушкоджуючій дії вільних радикалів на нервові клітини, здійснювати цитопротекторний ефект в астроцитах під час запалення та уповільнювати процеси демієлінізації у тварин в експерименті [4;5]. Окрім того FC<sub>60</sub> блокує синтез прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8, ФНО- $\alpha$ , останній з яких сприяє появі молекул адгезії на поверхні ендотеліальних клітин, підвищує проникність гематоенцефалічного бар'єру, викликає міграцію цитотоксичних клітин у вогнище запалення та може безпосередньо ушкоджувати мієлін [6]. Також

встановлено, що FC<sub>60</sub> впливає на активність клітин неспецифічної ланки імунітету *in vitro*, проявляє імуномодулюючу активність при експериментальній аутоімунній патології [7,8]. Ці дані свідчать про перспективність дослідження FC<sub>60</sub> в якості терапевтичного засобу при аутоімунних демієлінізуючих процесах.

Мета даного дослідження – вивчення впливу FC<sub>60</sub> на імунні показники під час розвитку ЕАЕ.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження впливу FC<sub>60</sub> на імунні показники при ЕАЕ проводили на 30 самках щурів лінії Вістар, масою 220-250 г. Тварини перебували на стандартному раціоні віварію і мали вільний доступ до питної води. Дослідження схвалено комісією з біоетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія».

Емульсію спинного мозку статевозрілих щурів змішували з повним ад'ювантом Фрейнда у співвідношенні 1:1 та отримували енцефалітогенну суміш [9]. ЕАЕ у щурів індукували однократною ін'єкцією 0,4 мл енцефалітогенної суміші в основу хвоста [10].

Для отримання водної дисперсії FC<sub>60</sub> за основу використовували метод Dhavan A. et al. (2006). FC<sub>60</sub> (Sigma, США) перемішували в асептичних умовах із стерильною деіонізованою водою на магнітній мішалці в темряві протягом 2-х місяців [11]. В результаті отримували колоїдний розчин з діаметром наночастинок 176-221 нм, концентрацією 0,18-0,26 мг/л з переважно сферичною або гексагональною формою та багаточисловою будовою [12]. Тваринам вводили внутрішньочеревно дисперсію FC<sub>60</sub> в дозі 50 нг в 100 мкл стерильної деіонізованої води [13].

Тварини були поділені на 6 груп по 5 в кожній: перша група – здорові тварини, яким вводили 50 мкл води для ін'єкцій; другій групі вводили FC<sub>60</sub> в дозі 50 нг на тварину внутрішньочеревно. У решти тварин індукували розвиток ЕАЕ. Тваринам четвертої та шостої груп вводили FC<sub>60</sub> в дозі 50 нг внутрішньочеревно з 7 по 40 день експерименту. Спостереження за тваринами проводили протягом 60 днів – з 1 по 40 добу щоденно, потім двічі на тиждень. Евтаназія тварин відбувалася

під тіопенталовим наркозом в два етапи – на 40 добу (тварини першої, другої, третьої та четвертої групи) та 60 добу (п'ята та шоста групи) після індукції ЕАЕ.

Тяжкість неврологічних порушень, які свідчать про розвиток ЕАЕ, оцінювали в балах за клінічним індексом [10]. При ураженні кількох кінцівок бали сумували.

Фагоцитарну активність нейтрофілів оцінювали за відсотком фагоцитуючих клітин в тесті з монодисперсними частинками латексу («ДіаМ», Росія), стан кисеньзалежних механізмів нейтрофілів визначали в тесті з нітросинім тетразолієм (НСТ) («ДіаМ», Росія), активність мієлопероксидази визначали за окисненням хромогену (бензидину) по методу Грехема-Кнолля. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) реєстрували шляхом преципітації 3,5 % розчину поліетиленгліколю, концентрацію церулоплазміну в сироватці визначали реакцією окиснення п-фенілендіаміну [9].

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою програми STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) з обчисленням середнього арифметичного (M) і стандартної помилки (m).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

На 10-11 день від початку експерименту у тварин дослідних груп було відмічено поступову появу ознак ЕАЕ (слабкість, парез кінцівок та

хвоста). Клінічні прояви патології спостерігалися у тварин усіх чотирьох груп. Пік клінічних проявів в 3 та 5 групах відзначали на 25-27 добу, середній бал тяжкості клінічних проявів на піку розвитку патології був 2,8. Ознаки поступового одужання з'являлися з 28 доби, клінічне одужання більшості тварин спостерігали на 39-40 добу. У тварин, яким вводили FC<sub>60</sub> симптоми були менш виражені, найвищий середній бал тяжкості стану не перевищував 2,4, клінічне одужання наступало на 36-37 добу.

Введення FC<sub>60</sub> здоровим тваринам призвело до зниження відсотку фагоцитуючих клітин – в 1,2 рази (45,2±5,3), збільшення рівня ЦІК – в 2,5 рази (0,065±0,01) та церулоплазміну – в 1,2 рази (624,48±33,1).

На 40 добу розвитку ЕАЕ спостерігалось підвищення функціональної активності фагоцитуючих клітин у порівнянні із здоровими тваринами. Мієлопероксидазна активність вірогідно збільшувалась у 2,1 рази (1,17±0,04), кисеньактивуюча здатність – у 1,5 рази (2,27±0,4), активність ЛКБ – у 1,2 рази (1,90±0,17), фагоцитарна активність у 1,1 рази (60,4±3,04) (табл. 1). В сироватці крові зростав рівень ЦІК у 3,8 рази (0,098±0,02) та кількість церулоплазміну у 1,2 рази (603,09±58,72). Таким чином, розвиток ЕАЕ на 40 добу супроводжувався активацією клітин неспецифічної ланки імунітету, накопиченням ЦІК та підвищенням рівня церулоплазміну.

**Таблиця 1**

**Вплив FC60 на окремі показники неспецифічного імунітету щурів під час індукції ЕАЕ**

Групи тварин	Здорові тварини		Тварини з ЕАЕ			
	На 40-й день експерименту		На 40-й день експерименту		На 60-й день експерименту	
	Введення води для ін'єкцій	Введення FC60	Введення води для ін'єкцій	Введення FC60	Введення води для ін'єкцій	Введення FC60
	1 група, (n=5)	2 група, (n=5)	3 група, (n=5)	4 група, (n=5)	5 група, (n=5)	6 група, (n=5)
Показники	Мієлопероксидазна активність, СЦК		1,17±0,04 p1<0,05 p2<0,05	0,82±0,11 p3<0,05	0,8±0,01 p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05	0,67±0,03 p3<0,05 p5<0,05
	НСТ-тест, СЦК		2,27±0,4 p1<0,05	1,51±0,19 p2<0,05 p3<0,05	1,78±0,06 p1<0,05	1,61±0,05 p2<0,05 p3<0,05 p5<0,05
	ЛКБ-тест, СЦК		1,90±0,17 p1<0,05	1,84±0,13 p1<0,05 p2<0,05	1,86±0,04 p1<0,05 p2<0,05	1,58±0,03 p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05 p4<0,05 p5<0,05

Продовження таблиці 1

Групи тварин	Здорові тварини		Тварини з ЕАЕ			
	На 40-й день експерименту		На 40-й день експерименту		На 60-й день експерименту	
	Введення води для ін'єкцій	Введення FC60	Введення води для ін'єкцій	Введення FC60	Введення води для ін'єкцій	Введення FC60
	1 група, (n=5)	2 група, (n=5)	3 група, (n=5)	4 група, (n=5)	5 група, (n=5)	6 група, (n=5)
Показники						
Фагоцитоз, %	54,0±6,7	45,2±5,3 p1<0,05	60,4±3,04 p1<0,05 p2<0,05	44,2±7,8 p3<0,05	69,00±8,06 p1<0,05 p2<0,05 p4<0,05	50,6±3,85 p3<0,05 p5<0,05
ЦІК, од.опт.густ.	0,026±0,03	0,065±0,01 p1<0,05	0,098±0,02 p1<0,05	0,064±0,008 p1<0,05 p3<0,05	0,04±0,01 p2<0,05 p3<0,05 p4<0,05	0,022±0,02 p2<0,05 p3<0,05 p4<0,05
Церулоплазмін, мг/мл	488,17±16,67	624,48±33,1 p1<0,05	603,09±58,72 p1<0,05	758,72±149,76 p1<0,05	537,81±36,5 p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05	590,99±8,48 p1<0,05 p5<0,05

Примітка: p<sub>1</sub><0,05 у порівнянні з 1 групою  
p<sub>2</sub><0,05 у порівнянні з 2 групою  
p<sub>3</sub><0,05 у порівнянні з 3 групою  
p<sub>4</sub><0,05 у порівнянні з 4 групою  
p<sub>5</sub><0,05 у порівнянні з 5 групою

Експериментальна терапія ЕАЕ фулереном C<sub>60</sub> у тварин 4 групи призвела до вірогідного зниження фагоцитарної (44,2±7,8) та мієлопероксидазної (0,82±0,11) активності фагоцитуючих клітин в 1,4 рази, кисеньактивууючої здатності – у 1,5 рази (1,51±0,19). Також відбувалося зниження рівня ЦІК у 1,5 рази (0,064±0,008) (табл. 1).

Як показали наші дослідження у тварин з ЕАЕ на 60 добу експерименту відзначалося вірогідне підвищення рівня мієлопероксидазної активності у 1,4 рази (0,8±0,01), кисень-активууючої здатності нейтрофілів (1,78±0,06) та відносної кількості фагоцитуючих клітин (69,00±8,06) у 1,2 рази порівняно з тваринами 1 групи. Спостерігалось підвищення вмісту церулоплазміну у 1,1 рази (537,81±36,5).

Таким чином, введення тваринам FC<sub>60</sub> мало пролонгований позитивний вплив на хронічний перебіг ЕАЕ. У тварин 6 групи відмічалось вірогідне зниження мієлопероксидазної активності (0,67±0,03) та ЛКБ (1,58±0,03) у 1,2 рази, кисень активуючої здатності (1,61±0,05) в 1,1 рази, фагоцитозу (50,6±3,85) у 1,4 рази у порівнянні із тваринами 5 групи. Вміст церулоплазміну (590,99±8,48 ) вірогідно підвищувався у 1,1 рази.

### ОБГОВОРЕННЯ

ЕАЕ супроводжується розвитком кінчних ознак нейродегенеративних захворювань: неврологічних симптомів, неврологічного дефіциту та змін лабораторних показників, подібних до таких при розсіяному склерозі у людини (РС). Швидко та неухильне зростання патологічних неврологічних симптомів при ЕАЕ, як і при РС, відображає анатомічну локалізацію запального ураження ЦНС [14]. Індукцію ЕАЕ супроводжують виражені клінічні прояви – слабкість, парези та паралічі кінцівок і хвоста. На піку захворювання клінічні прояви зумовлені нейродеструктивними змінами в ЦНС, тому величина клінічного індексу на піку ЕАЕ використовується як показник ступеня нейродегенерації. Тривалість перебігу патології складає 38-40 діб з поступовим переходом в стадію ремісії, а потім – в стадію хронічного рецидивуючого перебігу [15]. В нашому дослідженні розвиток ЕАЕ у щурів супроводжувався вираженими парезами та паралічами кінцівок, зниженням тону хвоста, зменшенням рухливості тварин. Внутрішньочеревне введення FC<sub>60</sub> сприяло зменшенню кількості тварин з клінічними проявами ЕАЕ та більш ранньому клінічному одужанню.

В патогенезі ЕАЕ основну роль відіграють активовані Т-лімфоцити, невелика кількість яких, потрапляючи до ЦНС, реактивується під дією антигенів. Дослідження останніх років переконливо вказують на активні форми кисню, як на причину пошкодження макромолекул та їх активну участь в дегенерації тканин мішеней при аутоімунних захворюваннях. В експериментах виявлено найбільшу поглинальну активність, продукцію активних форм кисню, що направляються та секретуються в процесі фагоцитозу різними фракціями фагоцитуючих клітин в період клінічних проявів ЕАЕ. Відзначено, що важкий перебіг ЕАЕ супроводжується однонаправленою активацією фагоцитуючих клітин в системному та «місцевому» компартментах [16]. В якості джерела вільних радикалів кисню при ЕАЕ розглядають моноцити периферичної крові та мієлопероксидазну активність нейтрофілів. Нейтрофільні гранулоцити, як клітини, що здійснюють процес фагоцитозу, відіграють першорядну роль в процесах імунного запалення, приймаючи участь в реалізації імунотоксичного ушкодження тканин та антитілозалежних цитотоксичних реакціях [17].

В нашому дослідженні індукція ЕАЕ призвела до збільшення функціональної активності фагоцитуючих клітин, що визначалося в значному вірогідному підвищенні показників відносної кількості фагоцитарних клітин, збільшенні показників НСТ-тесту та активності мієлопероксидази.

В попередніх дослідженнях показано, що за умов розвитку аутоімунної патології  $FC_{60}$  проявляє імунотоксичну дію на окремі ланки імунотоксигенезу захворювання – пригнічує проліферативну активність спленоцитів та продукцію аутоантитіл, утворення циркулюючих імунних комплексів, сприяє відновленню морфологічної структури селезінки [8]. Окрім того відомо, що  $FC_{60}$  здатний запобігати розвитку оксидативного стресу та має низьку токсичність [18,19]. Введення  $FC_{60}$  тваринам з ЕАЕ в нашому дослідженні сприяло вірогідному зниженню активності фагоцитуючих клітин та нормалізації показників неспецифічного імунітету.

Через 40 діб після індукції ЕАЕ відбувалося клінічне одужання тварин, відновлювався рух задніх кінцівок та хвоста. Проте відомо, що ЕАЕ протягом 60 діб набуває хронічного перебігу, який проявляється погіршенням загального стану тварин та трофічними розладами в ділянках задніх кінцівок і хвоста [10]. Фагоцитуючі клітини мозку зберігають функціональну активність у період ремісії, синтезуючи у великих кількостях активні форми кисню, що ушкоджують мієлін та ініціюють апоптоз олігодендроцитів [20]. Нами зареєстровано підвищення рівня мієлопероксидазної активності, відносної кількості фагоци-

туючих клітин та показників НСТ-тесту у тварин на 60 добу експерименту. Хронічний перебіг ЕАЕ також супроводжувався підвищенням вмісту катіонних білків, про що свідчить збільшення показників ЛКБ-тесту. Цей показник вірогідно знижувався у тварин 6 групи які отримували  $FC_{60}$ , що може свідчити про віддалений позитивний вплив його на активність катіонних білків.

При індукції ЕАЕ спостерігали підвищення рівня ЦІК. Такака У. зі співавторами було припущено, що при ЕАЕ імунні комплекси, наряду з антитілами до ендотеліальних клітин, можуть відігравати патогенетичну роль в руйнуванні гематоенцефалічного бар'єру [21]. В нашому дослідженні показано, що розвиток ЕАЕ викликає вірогідне підвищення рівня ЦІК на 40 добу після індукції та поступове зниження цього показника при переході захворювання у стадію ремісії на 60 добу. Введення тваринам з ЕАЕ водної дисперсії  $FC_{60}$  знижувало кількість ЦІК в сироватці крові на 40 добу у тварин 4 групи. Причому тенденція до зменшення ЦІК при введенні  $FC_{60}$  спостерігалася і у тварин 6 групи в стадії ремісії. Чисельні експерименти з імунізації мишей різноманітними похідними  $FC_{60}$  продемонстрували відсутність специфічної імунної відповіді на фулерен. Результати вивчення алергенності в реакції пасивної шкірної анафілаксії на щурах і вивільнення гістаміну з базофілів цільної крові здорових донорів та людей, сенсibilізованих до алергенів, вказують на те, що фулерен і його амінокислотні похідні не є також і специфічними алергенами. Таким чином, було встановлено, що імунна система не розпізнає сферичний кор фулерену [22].

Церулоплазмін є, з одного боку, біомаркером запалення, а з іншого виявляє значну антиоксидантну дію. Рівень цього білку у тварин з 3 та 5 групи вірогідно підвищувався, що може свідчити про посилення його антиоксидантної активності у відповідь на оксидативний стрес на фоні розвитку ЕАЕ. Введення фулерену  $C_{60}$  вірогідно підвищувало концентрацію церулоплазміну у здорових тварин та в групі з хронічним перебігом ЕАЕ. Із попередніх власних досліджень відомо, що  $FC_{60}$  здатен запобігати розвитку оксидативного стресу, активуючи внутрішньоклітинні ферменти - супероксиддисмутази в тканинах печінки та нирок [19]. Очевидно,  $FC_{60}$  здатен також активувати зовнішньоклітинні механізми захисту від вільно-радикального окислення, до яких відноситься церулоплазмін. Про це може свідчити підвищення цього показника у здорових тварин 2 групи, яким вводили водну дисперсію  $FC_{60}$ .

Таким чином, результати проведеного нами дослідження свідчать про імунотоксичну дію та позитивний вплив фулерену  $C_{60}$  за умов розвитку аутоімунного демієлінізуючого процесу при ЕАЕ, які реалізувались шляхом зниження



функціональної активності фагоцитарних клітин, зменшення рівня ЦІК та збільшення кількості сироваткового церулоплазміну.

Результати роботи свідчать про доцільність подальших, більш детальних досліджень механізмів впливу фуллерену  $C_{60}$  на імунopatологічні процеси та вивчення можливостей застосування його для створення перспективних імунотулюючих засобів для терапії нейродегенеративних захворювань.

### ВИСНОВКИ

1. Розвиток ЕАЕ супроводжується підвищенням функціональної активності фагоцитуючих клітин, збільшенням рівня ЦІК та церулоплазміну. Наявність підвищених показників неспецифічного імунітету у тварин на 60 добу експерименту свідчить про збереження активного стану імунної системи на фоні відсутності клінічних проявів.
2. Введення водної дисперсії  $FC_{60}$  призводить до нормалізації показників фагоцитарної, кисень-активуючої, мієлопероксидазної та ЛКБ активності, зниження рівня ЦІК та збільшення концентрації церулоплазміну.
3.  $FC_{60}$  на фоні розвитку ЕАЕ володіє вираженою імунотулюючою дією відносно показників неспецифічного імунітету.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Чекман І.С. Нанотехнології в педіатричній практиці: стан, перспективи досліджень / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, О.М. Охотнікова [та ін.] // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 6(80). – С. 47-50.
2. Медицинские нанотехнологии. Перспективы использования фуллеренов в терапии болезней органов дыхания: [сб. науч. работ / научн. ред. Покровский М. В. и др.]. – Петрозаводск : Карельский научный центр РАН, 2009. – 183 с.
3. Mannie M., Swanborg R.H., Stepaniak J.A. Experimental autoimmune encephalomyelitis in the rat / M. Mannie, R.H. Swanborg, J.A. Stepaniak // Curr Protoc Immunol. – 2009, Chapter 15: Unit 15 12. PMID:19347844. doi: 10.1002/0471142735.im1502s85.
4. Basso A.S. Reversal of axonal loss and disability in a mouse model of progressive multiple sclerosis / Basso A.S., Frenkel D., Quintana F.J., Costa-Pinto F.A. et al. // J. Clin. Invest. – 2008. – V. 118 (4). – P. 1532-1543.
5. Абдурасулова И.Н. Комбинированная блокада NMDA GLUR1 и AMPA рецепторов уменьшает тяжесть неврологических нарушений и длительность течения экспериментального

- аллергического энцефаломиеелита у крыс / И.Н. Абдурасулова, С.Е. Сердюк, В.Е. Гмиро // Нейроиммунология. – 2007. – Т. V. – № 1. – С. 11.
6. Gao J. Suppression of Proinflammatory Cytokines in Functionalized Fullerene-Exposed Dermal Keratinocytes / J. Gao, H-L. Wang, R. Iyer // J. Nanomaterials. -2010. – Vol. 2010. – P. 1-9.
7. Веснина Л.Э. Влияние фуллерена  $C_{60}$  на функциональную активность фагоцитарных клеток / Л.Э. Веснина, Т.В. Мамонтова, М.В. Микитюк и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74, № 6. – С. 26-29.
8. Веснина Л.Э. Фуллерен  $C_{60}$  обладает иммуномодулирующей активностью при адьювантном артрите у крыс / Л.Э. Веснина, Т.В. Мамонтова, М.В. Микитюк и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 8. – С. 15-20.
9. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Беркало Л.В., Бобович О.В., Боброва Н.А. та ін.] ; під ред. І.П. Кайдашева – Полтава : Полімет, 2003. – 320 с.
10. Цимбалюк В.І. Особливості моделювання та перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту / В.І. Цимбалюк, Ю.А. Касяненко // Український нейрохірургічний журнал. – 2005. – № 1. – С. 45-51.
11. Dhavan A. Stable colloidal dispersion of C60 fullerenes in water: evidence for genotoxicity / A. Dhavan, J.S. Taurozzi, A.K. Pandey [et al] // Environ. Sci. Technol. – 2006. – Vol. 40. – P. 7394– 7401.
12. Markovich Z. Biomedical potential of reactive oxygen species generation and quenching by fullerenes (C60) / Z. Markovich, V. Traikovich // Biomaterials. – 2008. – № 28. – P. 3561-3573.
13. Ryan J.J. Fullerene Nanomaterials Inhibit the Allergic Response / J.J. Ryan, H.R. Bateman, A. Stover [et al.] // The Journal of Immunology. – 2007. – Vol. 179 – P. 665-672.
14. Baker D. Publication guidelines for refereeing and reporting on animal use in experimental autoimmune encephalomyelitis. D. Baker, S. Amor // J Neuroimmunol. – 2012. – V. 242(1-2). – P. 78-83.
15. Лисяний М.І. Моделювання експериментального алергічного енцефаломієліту у щурів та його корекція / М.І. Лисяний, О.В. Маркова, Л.М. Бельська // Фізіологічний журнал – 2001. – Т.47, №5. –С. 37-41.
16. Бельська Л.М. Вивчення активності фагоцитуючих клітин мозку при експериментальному алергічному енцефаломієліті та його

корекції: Автореф. дис. канд. біол. наук: 03.00.09 / Л.М. Бельська ; Над. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця. – К., 2003. – 20 с. – укр.

17. Оценка процессов свободнорадикального окисления при рассеянном склерозе: работы конф., 19-22 мая 2005 г., С-Петербург. Т. 3 / Н. Н. Зыбина, Г. Н. Бисага, М.В. Коробова и др. // Нейроиммунология, 2005. – Т. 3, № 2.
18. Боброва Н.А. Влияние фуллерена C<sub>60</sub> на процессы свободнорадикального окисления липидов при экспериментальной бронхиальной астме / Н.А. Боброва, М.В. Микитюк, Л.А. Куценко, И.П. Кайдашев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – № 3. – С. 109-114.
19. Веснина Л.Е. Стан перекисного окислення ліпідів у мишей лінії Balb/c та вплив фуллерену C<sub>60</sub> під час імунної відповіді / Л.Е. Веснина, Т.В. Мамонтова, М.В. Микитюк и др. // Фізіологічний журнал. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 19-26.
20. Лисяний М.І. Зміна функціональної активності фагоцитуючих клітин мозку і селезінки щурів після індукції експериментального алергічного енцефаломієліту / М.І. Лисяний, Л.М. Бельська // Лабораторна діагностика. – 2003. – № 3. – С. 38-42.
21. Tanaka Y. Anti-endothelial cell antibodies and circulating immune complexes in the sera of patients with multiple sclerosis / Y. Tanaka, N. Tsukada, C-S. Koh, N. Yanagisawa // Journal of neuroimmunology. – 1987. – V. 17(1) – P. 49-59.
22. Андреев С.М. О генерации антител к фуллерену C<sub>60</sub> // Иммунология. – 2006. - N 6. – С.343-348.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ФУЛЛЕРЕНА C<sub>60</sub> НА ПОКАЗАТЕЛИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ РАЗВИТИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА

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

Исследованы иммуномодулирующие свойства немодифицированного фуллерена C<sub>60</sub> при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите у крыс

линии Вистар. Установлено, что развитие этой патологии сопровождается повышением функциональной активности фагоцитирующих клеток, увеличением уровня циркулирующих иммунных комплексов и церулоплазмينا. Внутривентральное введение фуллерена C<sub>60</sub> в дозе 50 нг позволило определить его иммуномодулирующее и антиоксидантное действие в фазу развития демиелинизирующего процесса и при хроническом течении патологии. Действие фуллерена в условиях экспериментального аллергического энцефаломиелита приводило к достоверному снижению показателей фагоцитарной, кислородоактивирующей, миелопероксидазной активности, активности лизосомальных катионных белков, уменьшение уровня циркулирующих иммунных комплексов и увеличение концентрации церулоплазмينا. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований фуллерена C<sub>60</sub> в качестве потенциального лекарственного средства для экспериментальной терапии демиелинизирующих заболеваний.

## SUMMARY

### THE INFLUENCE OF FULLERENE C<sub>60</sub> ON INDEXES OF NONSPECIFIC RESISTANCE DURING THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL ALLERGIC ENCEPHALOMYELITIS

*Mikityuk M.V., Mamontova T.V., Kutsenko L.O., Vesnina L.E., Kaidashev I.P.*

The immunomodulatory properties of the unmodified fullerene C<sub>60</sub> by the experimental allergic encephalomyelitis at the rats of the Wistar's line have been investigated. It is ascertained that the development of this pathology is followed by the rising of the functional activity of phagocytes' cells, by the increasing of the level of circulatory immune complexes and the hepatocuprein. The intraperitoneal injection of the fullerene C<sub>60</sub> in the dose of 50 ng allowed defining its immunomodulatory and antioxidant's action in the phase of development of the demyelinating process and during of pathology. Under the terms of experimental allergic encephalomyelitis the action of fullerene resulted in the reliable decline of indexes of phagocytic, oxygenactivated, myeloperoxidase activity, activity of lysosome's cationic proteins, decreasing of level of circulatory immune complexes and increasing of concentration of hepatocuprein. Received dates affirm about the availability of the drug for the experimental therapy demyelinating diseases.