

---

---

# НАНОМЕДИЦИНА ТА НАНОТЕХНОЛОГІЇ

---

УДК 617:547.533-06:612.015.11

Палиця Л. М., Корда М. М.

## КАРБОНОВІ НАНОЧАСТИНКИ ПІДСИЛЮЮТЬ ВИКЛИКАНИЙ ТОЛУОЛОМ ОКСИДАТИВНИЙ ТА НІТРООКСИДАТИВНИЙ СТРЕС

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет

ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» (м. Тернопіль)

palicalm@tdmu.edu.ua

Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Біохімічні механізми порушень метаболізму за умов надходження до організму токсикантів різного генезу», № державної реєстрації 0116U003353.

**Вступ.** На сьогоднішній день в багатьох країнах світу спостерігається швидкий розвиток нанотехнологій, тобто науково-практичних методів маніпулювання речовинами на рівні менше 100 нанометрів [2, 10]. Наночастки, зважаючи на широке за масштабами використання багатьма країнами світу у різних сферах виробництва, побуті і медицині, набувають характеру нового глобального антропогенного чинника, який може характеризуватись потенційною небезпекою для здоров'я населення [6, 8, 12]. Серед усіх наноматеріалів карбонові наночастинки, зокрема, фулерени, зважаючи на їх унікальні фізико-хімічні властивості, мають чи не найбільший потенціал і перспективу використання. Вони застосовуються у виробництві електронних приладів, сенсорів, фільтрів для води, було також показано ефективність використання фулеренів в медицині і біології, зокрема, для цільової доставки ліків до певних тканин, для стимуляції росту клітин кісток, для лікування раку і ін. Попередні токсикологічні дослідження показали, що для наночастинок характерною є здатність проникати крізь біологічні мембрани і фізіологічні бар'єри організму і слугувати «провідниками» в організм важких металів, пестицидів, сполук галогенів тощо. Тому постає питання про необхідність фундаментального розуміння токсикологічних властивостей наночастинок при їх попаданні в організм разом з «класичними» хімічними токсикантами.

**Мета дослідження.** Дослідити вплив фулеренів  $C_{60}$  на здатність відомого хімічного токсиканту толуолу викликати оксидативний та нітрооксидативний стрес у сироватці крові і печінці експериментальних щурів.

**Об'єкт і методи дослідження.** Досліди виконані на 104 безпородних щурах-самцях масою 150-180 г, яких утримували на стандартній дієті. Всіх тварин поділили на 4 групи: I-а – контрольна (інтактні щури), яким інтраперитонеально вводили фізрозчин (0,5 мл/кг); II-а – щури, яким інтраперитонеально вводили 60 мг/кг суспензії фулерену  $C_{60}$ . **Диспергування наночастинок  $C_{60}$  у фізіологічному розчині проводили за допомогою ультразвукового диспергатора УЗДН-М750Т (25 кГц, 750 Вт) протягом 5 хв;** III-а – тварини, яким інтраперитонеально вводили

толуол в дозі 0,5 мл/кг, IV-а – щури, яким вводили фулерен (60 мг/кг), розведений в толуолі (0,5 мл/кг). Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом через 3, 6, 24 і 72 год. Досліджували сироватку крові і гомогенат печінки.

Утримання тварин та експерименти проводились у відповідності до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях».

У печінці визначали сумарну активність NO синтази [15], активність супероксиддисмутази (СОД) [7] і рівень ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) [1]. В сироватці крові визначали загальний вміст нітратів і нітритів ( $NO_x$ ) [13], рівень ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) [1], окиснено-модифікованих білків (ОМБ) [5], активність каталази (КТ) [4], вміст відновленого глутатіону (ГШ) [9], церулоплазміну (ЦП) [3] і загальну антиоксидантну активність (ЗАА) [14].

Статистичну обробку результатів виконували у відділі статистичних досліджень Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського з використанням статистичних прикладних програм Microsoft Excel 2007 і Statsoft STATISTICA. Результати виражали як середнє  $\pm$  SEM з 8 експериментів. Порівнювали отримані величини з використанням непараметричного критерію Манна-Уїтні. Зміни вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення.

При умовах введення щурам чистої суспензії фулеренів  $C_{60}$  у дозі 60 мг/кг показники інтенсивності процесів вільнорадикального окислення, функціонального стану системи синтезу оксиду азоту і системи антиоксидантного захисту достовірно не змінювалися порівняно з аналогічними показниками у інтактних тварин у всі терміни дослідження (**табл. 1**).

Як свідчать дані **таблиці 2**, введення щурам 0,5 мл толуолу призвело до достовірного зростання вмісту ТБК-активних продуктів у плазмі крові так і в печінці у всі терміни дослідження з максимумом (237%, 162%) на 6 год. після ін'єкції. Толуол також викликав окисну модифікацію як нейтральних, так і лужних амінокислот сироватки крові. Через 3, 6, 24 і 72 год. після початку введення токсину вміст у сироватці 2,4-динітрофенілгідрозонів, що визначалися при 310 нм (відображає концентрацію альдегідо- і кетонітрофенільних нейтрального характеру), збільшився відповідно в 1,3, 1,4, 1,4 і 1,3 рази порівняно зі

## НАНОМЕДИЦИНА ТА НАНОТЕХНОЛОГІЇ

Таблиця 1.

**Вплив фулеренів C<sub>60</sub> на показники інтенсивності оксидативного і нітрооксидативного стресу в сироватці крові і печінці щурів (M±m, n=8)**

Показник	Групи тварин				
	Інтактні	C60			
		Час після введення (год)			
		3	6	24	72
Плазма крові					
NOx, ммоль/л	3,68±0,23	3,12±0,21	3,18±0,21	3,51±0,15	4,03±0,21
БК-АП, мкмоль/л	7,50±0,41	7,10±0,42	7,88±0,34	7,99±0,37	6,82±0,35
ОМБ370, мкмоль/мг білка	0,94±0,04	0,98±0,07	1,16±0,07	1,02±0,06	0,83±0,07
ОМБ430, мкмоль/мг білка	0,62±0,03	0,72±0,04	0,74±0,04	0,75±0,05	0,65±0,04
КТ, мкат/л	0,71±0,03	0,63±0,04	0,65±0,04	0,62±0,03	0,7±0,06
ЦП, мг/л	242,1±10,4	226,5±17,2	229,9±16,0	231,7±17,4	234,9±18,2
ГSH, ммоль/л	2,90±0,22	2,42±0,19	2,55±0,18	2,63±0,16	2,71±0,19
ЗАА, % гальмування утворення ТБК-АП	53,33±3,09	52,83±2,25	50,50±2,77	50,33±3,61	52,16±3,80
Печінка					
NO синтаза, нмоль/мг білка*хв	3,06±0,38	3,24±0,46	3,96±0,28	3,48±0,20	3,18±0,32
СОД, ум.од/г	0,67±0,02	0,7±0,03	0,61±0,02	0,59±0,03	0,75±0,02
ТБК-АП, мкмоль/кг	2,08±0,19	2,15±0,20	2,22±0,18	2,28±0,19	2,20±0,17

Таблиця 2.

**Вплив толуолу на показники інтенсивності оксидативного і нітрооксидативного стресу в сироватці крові і печінці щурів (M±m, n=8)**

Показник	Групи тварин				
	Інтактні	Толуол			
		Час після введення (год)			
		3	6	24	72
Плазма крові					
NOx, ммоль/л	3,68±0,23	7,32±0,48*	6,62±0,34*	5,66±0,37*	4,78±0,28*
ТБК-АП, мкмоль/л	7,50±0,41	13,86±0,78*	17,76±0,93*	16,12±0,74*	14,89±0,82*
ОМБ370, мкмоль/мг білка	0,94±0,04	1,20±0,04*	1,36±0,05*	1,28±0,06*	1,19±0,03*
ОМБ430, мкмоль/мг білка	0,62±0,03	0,90±0,04*	0,84±0,05*	0,78±0,04*	0,74±0,03*
КТ, мкат/л	0,71±0,03	0,99±0,04*	1,23±0,06*	1,07±0,09*	0,87±0,04*
ЦП, мг/л	242,1±10,4	280,2±8,03*	299,3±10,9*	282,1±8,60*	270,2±8,83
ГSH, ммоль/л	2,90±0,22	2,04±0,19*	1,70±0,15*	1,86±0,13*	2,12±0,12*
ЗАА, % гальмування утворення ТБК-АП	53,33±3,09	32,16±2,58*	34,66±2,70*	45,83±2,41	48,50±2,29
Печінка					
NO синтаза, нмоль/мг білка*хв	3,06±0,38	7,95±0,34*	7,67±0,29*	7,03±0,30*	6,44±0,26*
СОД, ум.од/г	0,67±0,02	0,41±0,03*	0,32±0,04*	0,39±0,03*	0,52±0,02*
ТБК-АП, мкмоль/кг	2,08±0,19	2,74±0,12*	3,37±0,20*	4,05±0,23*	3,66±0,19*

Примітка. \* — зміни достовірні порівняно з контролем (p<0,05).

Таблиця 3.

## Вплив поєднаного застосування C<sub>60</sub> і толуолу на показники інтенсивності оксидативного і нітрооксидативного стресу в сироватці крові і печінці щурів (M±m, n=8)

Показник	Групи тварин				
	Інтактні	Толуол + C <sub>60</sub>			
		Час після введення (год)			
		3	6	24	72
Плазма крові					
NOx, ммоль/л	3,68±0,23	9,84±0,66*#	8,82±0,48*#	8,01±0,37*#	7,19±0,5*#
ТБК-АП, мкмоль/л	7,50±0,41	17,76±1,05*#	21,82±1,34*#	20,62±0,95*#	16,31±1,27*
ОМБ370, мкмоль/мг білка	0,94±0,04	1,37±0,04*#	1,52±0,03*#	1,43±0,04*#	1,24±0,05*
ОМБ430, мкмоль/мг білка	0,62±0,03	1,06±0,05*#	0,98±0,02*#	0,86±0,02*#	0,78±0,04*
КТ, мкат/л	0,71±0,03	1,44±0,08*#	1,42±0,13*	1,17±0,07*	1,08±0,06*
ЦП, мг/л	242,1±10,4	313,8±12,5*	314,2±10,4*	295,7±12,8*	282,7±11,8*
ГSH, ммоль/л	2,90±0,22	1,40±0,11*#	1,20±0,09*#	1,32±0,08*#	1,44±0,10*#
ЗАА, % гальмування утворення ТБК-АП	53,33±3,09	27,16±1,38*	25,50±2,04*	40,33±2,90*	42,5±1,93*
Печінка					
NO синтаза, нмоль/мг білка*хв	3,06±0,38	9,80±0,32*#	9,48±0,40*#	8,87±0,26*#	7,26±0,38*
СОД, ум.од./г	0,67±0,02	0,30±0,02*#	0,25±0,01*#	0,38±0,03*	0,48±0,04*
ТБК-АП, мкмоль/кг	2,08±0,19	2,85±0,16*	4,22±0,20*#	4,99±0,24*#	4,57±0,30*

**Примітка.** \* — зміни достовірні порівняно з контролем (p<0,05); # — зміни достовірні порівняно з групою тварин, яким вводили толуол (p<0,05).

здоровими щурами, а тих, що визначалися при 430 нм (альдегідо- і кетонпохідні основного характеру), — у 1,5, 1,4, 1,3 і 1,2 рази (p<0,05 і всіх випадках).

Найбільшою мірою явища оксидативного стресу проявилися в щурів, яким вводили фулерени, розведені в толуолі. У тварин даної групи, порівняно з інтактними щурами, на 6 год. експерименту активність процесів ліпопероксидації зростала в 2,9 рази. При цьому через 3, 6 і 24 год. вміст ТБК-активних продуктів в сироватці крові був достовірно вищим від такого у відповідних групах тварин, яким вводили тільки толуол. Концентрація модифікованих вільними радикалами білків у сироватці крові щурів IV групи також підвищувалася значно різкіше, ніж у тварин III групи (і вміст ОМБ<sub>310</sub>, і рівень ОМБ<sub>430</sub> при поєднаному застосуванні наночастинок і толуолу був достовірно вищим від такого при застосуванні лише хімічного токсину на 3, 6 і 24 год. експерименту).

Відомо, що активність процесів ліпопероксидації та окисної модифікації білків залежить не тільки від інтенсивності утворення вільних радикалів у тканинах, а й від функціонального стану системи антиоксидного захисту [11]. З метою дослідження впливу фулеренів і толуолу на стан антиоксидної системи ми визначали активність каталази і супероксиддисму-

тази, вміст церулоплазміну і відновленого глутатіону та загальну антиоксидну активність плазми крові. Як показали результати наших досліджень, введення тваринам толуолу супроводжувалося глибокими порушеннями антиоксидної системи. Так, через 6 год. після введення токсину активність одного з найпотужніших антиоксидних ферментів організму — СОД, знизилася у печінці в 2,1 рази (p<0,05). В інші терміни дослідження зменшення активності даного ферменту також було достовірним. Активність КТ і вміст ЦП у плазмі крові, навпаки, достовірно підвищувалися після введення толуолу у всі терміни дослідження. Концентрація ще одного важливого антиоксиданта — ГSH — зменшувалася під впливом хімічного токсину в 1,4, 1,7, 1,6 і 1,4 рази відповідно на 3, 6, 24 і 72 год. експерименту. ЗАА плазми крові у щурів III групи зменшувалася достовірно порівняно з контролем тільки через 3 і 6 год. після введення токсину.

Максимальні зміни показників функціонування антиоксидної системи зафіксовано у тварин, яким вводили толуол разом з карбоновими наночастинами (**табл. 3**). В цьому випадку активність СОД у печінці і вміст ГSH в сироватці крові були достовірно меншими порівняно з такими ж показниками у відповідні строки у тварин, яким вводили толуол без наночастинок.

Токсичне ураження печінки призводить до формування медіаторів запалення, основними з яких є прозапальні цитокіни, які можуть моделювати систему синтезу оксиду азоту в тканинах, зокрема призводити до гіперактивації індуцибельної форми синтази оксиду азоту. Тому цікаво було дослідити вплив комбінованого застосування фулеренів з толуолом на загальну активність NO-синтази у печінці і вміст метаболітів оксиду азоту в крові. Як свідчать наведені в **таблиці 2** результати, при введенні толуолу загальна активність NO-синтази в печінці різко (більше, ніж у 2 рази) підвищувалася порівняно з інтактною групою тварин у всі терміни дослідження. Ще більшою мірою активність ферменту зростала у тварин, яким толуол вводили разом з фулеренами (у щурів цієї групи загальна активність NO-синтази була достовірно вищою порівняно з такою у тварин III групи).

Очевидно, активацією NO-синтази можна пояснити отримані нами результати, які свідчать про достовірне збільшення рівня метаболітів оксиду азоту – нітратів і нітритів – у сироватці крові щурів, яким вводили толуол і, особливо, толуол разом з фулеренами. Необхідно відзначити, що у тварин IV групи показники вмісту  $NO_x$  були достовірно вищими, ніж у тварин, яким вводили толуол без фулеренів. Ці дані свідчать про те, що при дії хімічного токсину разом з карбоновими наночастинками індуцибельна форма синтази оксиду азоту індукується більшою мірою, ніж при дії токсину без наночастинок. У цьому кон-

тексті можна припустити, що порушення обміну NO, поряд з оксидативним стресом, є однією з ключових ланок у патогенетичних побудовах ураження печінки комбінацією карбонових наночастинок і хімічного токсиканта.

Отже, здатність хімічного токсиканта толуолу викликати оксидативний і нітрооксидативний стрес в печінці і сироватці крові достовірно зростає при його введенні в організм разом з карбоновими наночастинками фулеренами  $C_{60}$ . Такий синергізм токсичних ефектів досліджуваних чинників найбільш ймовірно зумовлений здатністю фулеренів абсорбувати на своїй поверхні велику кількість токсинів і сприяти їх транспорту до тканин і клітин, зокрема, в гепатоцити. Можливо також, що фулерени безпосередньо змінюють метаболічні шляхи в клітинах, призводячи до токсифікації ксенобіотиків хімічної природи.

**Висновок.** Карбонові наночастинки посилюють здатність хімічного токсиканта толуолу викликати оксидативний і нітрооксидативний стрес в сироватці крові і печінці. Механізм такого синергічного ефекту хімічного токсину і наночастинок потребує подальшого дослідження.

**Перспективи подальших досліджень.** Для безпечного використання нанотехнологій необхідні подальші біохімічні дослідження, спрямовані на вивчення механізмів синергічного впливу карбонових наночастинок і ксенобіотиків хімічної природи на організм.

### Література

1. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лаб. дело. — 1988. — № 11. — С. 41-43.
2. Балабанов В.И. Нанотехнологии / В.И. Балабанов // Наука будущего. — М.: Эксмо, 2009. — 220 с.
3. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. — Минск: Беларусь, 1982. — 311 с.
4. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16-19.
5. Мещишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І.Ф. Мещишен // Буковинський мед. вісн. — 1998. — 2, № 1. — С. 156-158.
6. Пиотровский Л.Б. Фуллерены в биологии / Л.Б. Пиотровский, О.И. Киселев. — СПб.: Росток, 2006. — 336 с.
7. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. — 1985. — № 11. — С. 678-681.
8. Чекман І.С. Нанофармакологія: експериментально клінічний аспект / І.С. Чекман // Лікарська справа. — 2008. — № 3 — С. 104-109.
9. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl group / G.L. Ellman // Arch of Biochem. and Biophys. — 1959. — № 82. — P. 70-77.
10. Jensen A.W. Biological applications of fullerenes / A.W. Jensen, S.R. Wilson, D.I. Schuster // Bioorg. Med Chem. — 1996. — Vol. 4. — P. 767-779.
11. Oberdörster E. Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass / E. Oberdörster // Environ. Health Perspect. — 2004. — Vol. 112. — P. 1058-1062.
12. Piotrovsky L.B. Fullerenes and viruses / L.B. Piotrovsky, O.I. Kiselev // Fullerenes, nanotubes, and carbon nanostructures. — 2004. — Vol. 12. — P. 397-403.
13. Ridnour L. A spectrophotometric method for the direct detection and quantitation of nitric oxide, nitrite, and nitrate in cell culture media / L. Ridnour, J.E. Sim, M. Hayward [et al.] // Anal. Biochem. — 2000. — Vol. 281. — P. 223-229.
14. Stock J. Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids / J. Stock, J.M. Gutteridge, R.J. Sharp [et al.] // Clin. Sci. and Mol. Med. — 1974. — Vol. 47. — P. 215-222.
15. Stuehr D. N-Hydroxy-L-arginine is an intermediate in the biosynthesis of nitric oxide from L-arginine / D. Stuehr, N.S. Kwon, C. Nathan [et al.] // J. Biol. Chem. — 1991. — Vol. 266. — P. 6259-6263.

УДК 617:547.533-06:612.015.11

**КАРБОНОВІ НАНОЧАСТИНКИ ПІДСИЛЮЮТЬ ВИКЛИКАНИЙ ТОЛУОЛОМ ОКСИДАТИВНИЙ ТА НІТРООКСИДАТИВНИЙ СТРЕС**

**Палиця Л. М., Корда М. М.**

**Резюме.** Карбонові наночастинки можуть становити потенційну небезпеку для екології навколишнього середовища і здоров'я населення. Метою даної роботи було дослідити вплив фулеренів  $C_{60}$  на здатність відомого хімічного токсиканту толуолу викликати оксидативний та нітрооксидативний стрес у сироватці крові і печінці експериментальних щурів. Тваринам інтраперитонеально вводили суспензію фулеренів (60 мг/кг), толуол (0,5 мл/кг) і толуол з розчиненими в ньому фулеренами. В динаміці (3-72 год.) в сироватці і печінці визначали сумарну активність NO синтази, каталази, супероксиддисмутази, вміст  $NO_x$ , ТБК-активних продуктів, окиснено-модифікованих білків, відновленого глутатіону, церулоплазміну і загальну антиоксидну активність сироватки. Зареєстровано найбільш максимальні зміни показників у всі терміни дослідження у групі тварин, яким вводили фулерени, розчинені в толуолі. При цьому вміст ТБК-активних продуктів,  $NO_x$ , окиснено-модифікованих білків, відновленого глутатіону і активність супероксиддисмутази у тварин, яким вводили карбонові наночастинки і токсикант, змінювалися достовірно порівняно з тваринами, яким вводили тільки токсикант. Зроблено висновок, що карбонові наночастинки підсилюють здатність толуолу викликати оксидативний і нітрооксидативний стрес в сироватці крові і печінці.

**Ключові слова:** фулерени, толуол, оксидативний і нітрооксидативний стрес.

УДК 617:547.533-06:612.015.11

### КАРБОНОВЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ УСИЛИВАЮТ ВЫЗВАННЫЙ ТОЛУОЛОМ ОКСИДАТИВНЫЙ И НИТРООКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

Палица Л. М., Корда М. М.

**Резюме.** Карбоновые наночастицы могут представлять потенциальную опасность для экологии окружающей среды и здоровья населения. Целью данной работы было исследовать влияние фуллеренов  $C_{60}$  на способность известного химического токсиканта толуола вызывать оксидативный и нитрооксидативный стресс в сыворотке крови и печени экспериментальных крыс. Животным интраперитонеально вводили суспензию фуллеренов (60 мг/кг), толуол (0,5 мл/кг) и фуллерены (60 мг/кг) разведенные в толуоле. В динамике (3-72 ч.) в сыворотке и печени определяли суммарную активность NO синтазы, каталазы, супероксиддисмутазы, содержание  $NO_x$ , ТБК-активных продуктов, окисленных модифицированных белков, восстановленного глутатиона, церулоплазмينا и общую антиоксидную активность сыворотки. Зарегистрированы наиболее максимальные изменения показателей во все сроки исследования в группе животных, которым вводили фуллерены, растворенные в толуоле. При этом содержание ТБК-активных продуктов,  $NO_x$ , окислено-модифицированных белков, восстановленного глутатиона и активность супероксиддисмутази у животных, которым вводили карбоновые наночастицы и токсикант, сопровождалось достоверным изменением по сравнению с животными, которым вводили только токсикант. Сделан вывод, что карбоновые наночастицы усиливают способность толуола вызывать оксидативный и нитрооксидативный стресс в сыворотке крови и печени.

**Ключевые слова:** фуллерены, толуол, оксидативный и нитрооксидативный стресс.

UDC 617:547.533-06:612.015.11

### CARBON NANOPARTICLES ENHANCE OXIDATIVE AND NITROOXIDATIVE STRESS CAUSED BY TOLUENE

Palytsia L. M., Korda M. M.

**Abstract.** Nanoparticles, due to the wide-scale use in many countries in different areas of production, life and medicine, assume the character of a new global anthropogenic factor, which can be characterized by a potential danger to public health. Preliminary toxicology studies have shown that nanoparticles are characterized by ability to penetrate through biological membranes and physiological barriers of the body and serve as «agents» in the body of heavy metals, pesticides, compounds of halogens, etc. So the question arises about the need for fundamental understanding of toxicological properties of nanoparticles when they penetrate into the body with «classic» chemical toxicants.

*The aim of this study* was to investigate the effect of  $C_{60}$  fullerenes on ability of known chemical toxicant toluene to cause oxidative and nitrooxidative stress in serum and liver of experimental rats.

The animals were intraperitoneally injected the suspension of fullerenes (60 mg/kg), toluene (0.5 ml/kg) and toluene with dissolved fullerenes. In dynamics (3-72 h) in serum and liver was determined total activity of NO synthase, catalase, superoxide dismutase, content of  $NO_x$ , TBA-active products, oxidation-modified proteins, reduced glutathione, ceruloplasmin and total antioxidant activity of serum.

Mathematical processing of received data was made in the Department of Statistical Research of I. Horbachevsky Ternopil State Medical University using statistical applications Microsoft Excel 2007 and STATISTICA v6.

In terms of administration in rats the pure suspension of  $C_{60}$  fullerenes 60 mg/kg, indicators of intensity of processes of free radical oxidation, functional state of the system of nitric oxide synthesis and the system of antioxidant protection did not significantly change compared to those in intact animals in all periods of study.

Administration of 0,5 ml of toluene in rats resulted in significant increase in the content of TBA-active products in the blood plasma in all periods of study with a maximum (237%) at 6 h after injection. Toluene also caused oxidative modification of neutral and alkaline amino acids of serum. In 3, 6, 24 and 72 hours after the administration of toxin the content in serum of 2,4-dinitrophenylhydrazones, which was determined at 310 nm (reflecting the concentration of aldehyde- and ketone-derivative of neutral character), increased respectively in 1,3, 1,4, 1,4 and 1,3 times

compared with healthy rats, and those determined at 430 nm (aldehyde- and ketone-derivative of main character) – in 1,5, 1,4, 1,3 and 1,2 times ( $p < 0.05$  in all cases).

It was registered the maximum changes of indicators in all periods of study in the group of animals administered with fullerenes, dissolved in toluene. The content of TBA-active products,  $\text{NO}_x$ , oxidation-modified proteins, reduced glutathione and activity of superoxide dismutase in animals, administered with carbon nanoparticles and toxicant, changed significantly compared to animals, administered only with toxicant.

Thus, the ability of chemical toxicant toluene to cause oxidative and nitrooxidative stress in liver and serum significantly increases when it is administered into the body with carbon nanoparticles  $\text{C}_{60}$  fullerene. This synergism of toxic effects of studied factors is most likely caused by the ability of fullerenes to absorb on their surface a large amount of toxins and facilitate their transport to tissues and cells, particularly in hepatocytes.

It was concluded that  $\text{C}_{60}$  fullerenes enhance the ability of toluene to cause oxidative and nitrooxidative stress in serum and liver of rats.

**Keywords:** fullerenes, toluene, oxidative stress and nitrooxidative stress.

*Рецензент – проф. Непорада К. С.*

*Стаття надійшла 23.03.2017 року*