

Н.А. Боброва, М.В. Микитюк, Л.А. Куценко, И.П. Кайдашев

Влияние фуллерена C_{60} на процессы свободнорадикального окисления липидов при экспериментальной бронхиальной астме

Научно-исследовательский институт генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики Высшего государственного учебного заведения Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Украина, 36024, Полтава, ул. Шевченка, 23

На модели бронхиальной астмы изучено состояние перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы при сенсibilизации мышей овальбумином, их коррекция фуллереном FC_{60} и его модифицированными и конъюгированными с овальбумином формами (FC_{60} -ОВА, mFC_{60} , mFC_{60} -ОВА). Показано, что сенсibilизация мышей овальбумином приводит к повышению процессов перекисного окисления липидов тканей и снижению активности антиоксидантных ферментов в легких и селезенке. Используемые разные формы фуллеренов при данной патологии проявили антиоксидантный эффект и модифицирующее влияние на ферменты антиоксидантной защиты. Наиболее эффективно проявилось влияние фуллерена FC_{60} и его модифицированной формы (1,2-метанофуллерен- C_{60})-61-карбоксилацид. Полученные результаты свидетельствуют о перспективах дальнейшего исследования фуллеренов как потенциальных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: фуллерены, бронхиальная астма, перекисное окисление липидов, супероксиддисмутаза, каталаза

N.A. Bobrova, M.V. Mikitiuk, L.A. Kutsenko, I.P. Kaidashev

Fulleren C_{60} influence on lipids free-radical processes at bronchial asthma

Scientific Research Institute of Genetic and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetic the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», 23, Shevtchenko str., Poltava, 36024, Ukraine

Lipids peroxidative oxidation as well as antioxidative enzymes superoxidedismutase and catalase activity state at the mice sensibilization with ovalbumine, its correction with fullerene FC_{60} as well as by its forms (FC_{60} -OVA, mFC_{60} , mFC_{60} -OVA) modified and conjugated with ovalbumines have been studied. It has been demonstrated that the mice sensibilization with ovalbumin leads to the tissues peroxidative lipid oxidation processes enforcement as well as lowering antioxidative enzymes activity in lungs and spleen. Used different fullerene forms expressed antioxidative effect and modifying effect to antioxidative protection enzymes at a given pathology. The influence of fullerene FC_{60} and its modified form (1,2-methanofulleren- C_{60})-61-carboxylic acid was the mostly effective. The data received testify to the prospects of the fullerenes further investigation as the potential medicines.

Key words: fullerenes, bronchial asthma, lipids peroxidative oxidation, superoxidedismutase, catalase

Известно, что нарушения в системах перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) организма имеют существенное значение в развитии и прогрессировании бронхиальной астмы [2—4, 10, 12, 25]. Накопленные данные о роли свободнорадикального окисления (СРО) при бронхиальной астме подтверждают, что антиоксидантная (АО) терапия необходима для оптимизации лечения этого заболевания [20, 21]. Одним из новых путей такой терапии может быть применение наночастиц.

Перспективным для практической медицины является применение фуллеренов — класса новых углеродных аллотропов. На данный момент синтезированы многочисленные производные фуллеренов C_{60} (FC_{60}), в том числе водорастворимые. Разработаны разнообразные способы получения наносuspензий чистого фуллерена [15, 22]. Известны антиоксидантные свойства фуллеренов [17, 28]. Фуллерены связывают активные формы кислорода, образующиеся в клетке под действием радиационного облучения, пероксиды и гидроксилы, не допуская разрушения ими структур [9, 17].

Окислительно-восстановительную активность фуллеренов обуславливают липофильность, определя-

Для корреспонденции: Боброва Нелля Александровна, канд. биол. наук, старш. научн. сотр. ВГУЗУ «УМСА» НИИ ГИОРПФ. E-mail: congres2007@yandex.ru

ющая мембранотропные свойства [16]; электронодефицитность, определяющая способность взаимодействовать со свободными радикалами [11]; способность передавать энергию молекуле обычного кислорода и превращать его в синглетный кислород [13]. При определенных условиях фуллерены могут выступать как сильные окислители, обладая цитотоксичностью, связанной с индукцией ПОЛ [8]. Однако при химической модификации фуллеренов гидроксильными или карбоксильными группами наночастицы теряют токсичность вследствие повышения гидрофильности [19]. Маленький размер фуллеренов и возможность присоединения к ним лекарственных средств и других лигандов, которые придают им органотропность, делает их перспективными для использования в качестве лечебных и профилактических средств при бронхиальной астме [7, 14, 17, 22, 30].

Цель исследования — изучение влияния разных форм фуллерена C_{60} на процессы СРО при экспериментальной бронхиальной астме (ЭБА).

Методика

Исследование выполнено на 36 мышах BALB/c в возрасте 6 недель. Все животные были разделены на 6 групп. Интактные животные составили 1-ю группу. В остальных группах у животных воспроизводили ЭБА путем внутрибрюшинной сенсibilизации животных раствором овальбумина (ОВА, Sigma, USA) в стерильном физиологическом растворе. Сенсibilизацию проводили на 1-е и 14-е сут. На 24—26-е сут. животным вводили ОВА в виде аэрозоля, генерируемого с 1% ОВА в стерильном физиологическом растворе с помощью ультразвукового ингалятора «Муссон-2» (ФГУП «Алмаз», г.Ростов-на-Дону, Россия) в течение 40 мин в специальной камере. За 1 ч до каждой ингаляции животным вводили внутрибрюшинно исследуемые формы фуллеренов в виде дисперсии или растворов в дозе 50 нг [26]. Животным 2-й группы (контроль) вместо фуллерена вводили физиологический раствор (ОВА группа). В 3-й группе мышам вводили дисперсию FC_{60} (ОВА- FC_{60} группа), 4-й — водную дисперсию FC_{60} в смеси с ОВА (ОВА- FC_{60} -ОВА группа), 5-й — раствор модифицированного фуллерена (1,2-метанофуллерен- C_{60})-61 карбоксилацид (ОВА- mFC_{60} группа), 6-й — раствор модифицированного фуллерена, конъюгированного с ОВА (ОВА- mFC_{60} -ОВА группа) [29]. Контрольной группе вводили физиологический раствор. Через 30 мин после последней ингаляции проводили эвтаназию животных путем цервикальной дислокации.

Для исследования влияния FC_{60} на процессы свободнорадикального окисления (СРО) при ЭБА полу-

чали водную дисперсию фуллереновых частиц C_{60} размером 10—200 нм, поверхности которых состояли из гидратированных фуллеренов. При приготовлении водной дисперсии фуллерена за основу был взят метод E. Oberdoster с соавторами [24]. Кристаллический стерильный фуллерен C_{60} (Sigma, USA) перемешивали на магнитной мешалке со стерильной деионизированной водой в асептических условиях в течение 2 мес. при комнатной температуре. Водную дисперсию готовили из расчета конечной концентрации 50 нг на животное. Контроль за чистотой препарата проводили в первую и последнюю неделю приготовления водной дисперсии FC_{60} путем ее посева на тиогликолевую среду, среду Сабуро и питательный агар [1]. К водной дисперсии FC_{60} добавляли раствор ОВА с конечной концентрацией 10,4 г/л.

Для приготовления раствора модифицированного фуллерена mFC_{60} реагент (1,2-метанофуллерен- C_{60})-61 карбоксилацид (Sigma, USA) массой 1,5 мг растворяли в 0,25 мл пиридина, в него добавляли 8 мг N-гидроксисукцинимид (Sigma, USA). Дициклогексилкарбодимид (Fluka) растворяли в 0,15 мл пиридина и добавляли в раствор фуллерена mFC_{60} . Смесь оставляли при комнатной температуре на 48 ч. Затем медленно добавляли в 1 мл раствора ОВА (Sigma, USA) с концентрацией белка 10,4 г/л при pH 9,5. Уровень pH регулировали 1M гидрокарбонатом натрия. Смесь оставляли на 4 ч при комнатной температуре и диализировали против фосфатно-солевого буфера при температуре 4°C в течение ночи [18].

В гомогенатах образцов легких, печени и селезенки определяли:

1) уровень продуктов ПОЛ по содержанию веществ, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактанты);

2) их накопление при инкубации гомогенатов в прооксидантном буфере pH 7,4, в состав которого входят (Мм) 16 трис основной, 50 мл 100 HCl, 7,9 аскорбиновой кислоты, 12 $Fe_2SO_4 \times 7H_2O$;

3) — показатели ферментативного звена АОЗ — активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы [5].

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью стандартного пакета Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Установлено, что при инкубации в прооксидантной среде гомогената легких интактных животных прирост концентрации ТБК-реактантов составлял 18% (рис. 1). В контрольной группе животных с ЭБА (2-я группа) этот показатель достоверно возрастал в 2,4 раза. Введение водного раствора фуллерена FC_{60} животным с ЭБА приводило к существенному снижению прироста ТБК-реактантов как по сравнению с по-

казателями контрольных животных (в 4,5 раза), так и с показателями интактных (в 1,9 раза). В группе животных ОВА-FC₆₀-ОВА прирост ТБК-реактантов в гомогенате легких составлял 33%, что также было статистически значимо ниже, чем у животных с ЭБА. Введение фуллерена (группа ОВА-mFC₆₀) характеризовалось уменьшением прироста ТБК-реактантов в 2,4 раза по сравнению с контролем. Применение модифицированного фуллерена, конъюгированного с ОВА (mFC₆₀-ОВА), меньше влияло на прирост ТБК-реактантов в гомогенатах легких и характеризовалось лишь тенденцией к снижению этого показателя по сравнению с контрольной группой.

Инкубация гомогенатов печени в прооксидантном буфере выявила достоверное увеличение прироста ТБК-реактантов у мышей, sensibilizированных ОВА, в 1,6 раза по сравнению с интактными животными (рис. 2). Предварительное введение этим животным водного раствора FC₆₀ не вызвало достоверных изменений по сравнению с контролем. Введение других форм фуллеренов (FC₆₀-ОВА, mFC₆₀, mFC₆₀-ОВА) существенно снижало прирост ТБК-реактантов в среднем на 16—18%, что привело к нормализации процессов ПОЛ в печени.

При инкубации гомогенатов селезенки в прооксидантном буфере у животных с ЭБА наблюдался существенный рост концентрации ТБК-реактантов в 2,2 раза (рис. 3). Введение опытным животным водного раствора фуллерена FC₆₀ и его модифицированной формы mFC₆₀ существенно тормозило накопление ТБК-реактантов в гомогенатах селезенки при их инкубации по сравнению с контролем (в 1,68 и 1,77 раза соответственно). Фуллерен FC₆₀ в смеси с ОВА и его модифицированная конъюгированная с ОВА форма (mFC₆₀-ОВА) не влияли на прирост ТБК-реактантов в тканях селезенки.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что при ЭБА в гомогенатах тканей животных усиливаются процессы ПОЛ, уменьшается устойчивость субстратов к липопероксидации, что является результатом системных нарушений окислительно-восстановительного баланса в организме. При введении этим животным различных форм фуллеренов наиболее выраженное действие оказывают «свободные» фуллерены: водный раствор FC₆₀ и его модифицированная форма mFC₆₀.

При исследовании активности ферментов АОЗ, было выявлено, что активность СОД в легких sensibilizированных животных существенно не менялась (табл.). Предварительное введение водного раствора фуллерена FC₆₀, FC₆₀ в смеси с ОВА (FC₆₀-ОВА) и модифицированной формы (mFC₆₀) не влияло на активность данного фермента в ткани легких. Введение модифицированного фуллерена, конъюгированно-

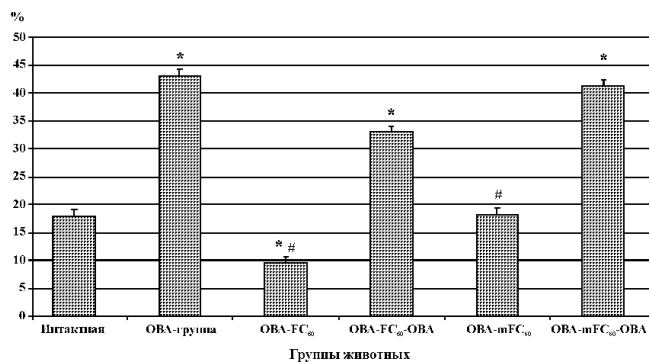


Рис. 1. Влияние фуллеренов на прирост ТБК-реактантов в гомогенатах легких при экспериментальной бронхиальной астме: по оси ординат — прирост ТБК-реактантов (%); по оси абсцисс — группы животных; * достоверность (p<0,05) по сравнению с интактными животными; # достоверность (p<0,05) по сравнению с контролем (ОВА-группой)

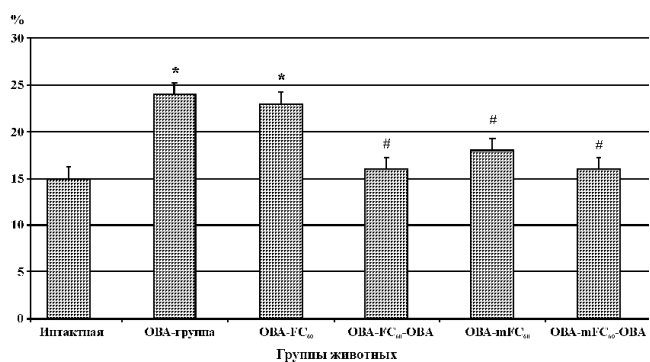


Рис. 2. Влияние фуллеренов на прирост ТБК-реактантов в гомогенатах печени при экспериментальной бронхиальной астме: по оси ординат — прирост ТБК-реактантов (%); по оси абсцисс — группы животных; * достоверность (p<0,05) по сравнению с интактными животными; # достоверность (p<0,05) по сравнению с контролем (ОВА-группой)

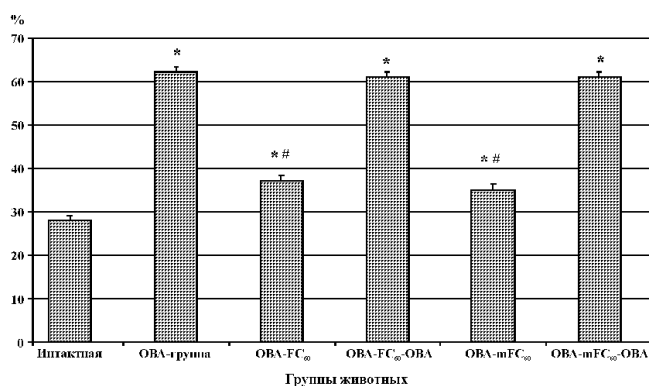


Рис. 3. Влияние фуллеренов на прирост ТБК-реактантов в гомогенатах селезенки при экспериментальной бронхиальной астме: по оси ординат — прирост ТБК-реактантов (%); по оси абсцисс — группы животных; * достоверность (p<0,05) по сравнению с интактными животными; # достоверность (p<0,05) по сравнению с контролем (ОВА-группой)

Влияние фуллерена C₆₀ на активность антиоксидантных ферментов при экспериментальной бронхиальной астме (M±m), (n=6)

Группы животных	Супероксиддисмутаза, Ед/г			Каталаза, у.ед		
	Легкие	Печень	Селезенка	Легкие	Печень	Селезенка
Интактная	3,77±0,17	6,3±0,28	2,27±0,22	4,94±0,12	16,96±0,60	2,08±0,23
ОВА-группа (контроль)	3,46±0,14	8,15±0,48 *	1,82±0,29	4,09±0,11 *	16,60±0,88	1,32±0,12 *
ОВА-FC ₆₀	3,23±0,17 *	8,0±0,68	2,27±0,12	4,65±0,20 * #	17,06±0,54	1,58±0,10 * #
ОВА-FC ₆₀ -ОВА	3,68±0,18	9,25±0,24 * #	2,07±0,19	3,75±0,24 * #	16,48±0,54	1,63±0,21 #
ОВА-mFC ₆₀	3,19±0,18	7,1±0,10 * #	2,03±0,21	3,71±0,14 * #	16,26±0,76	1,42±0,21
ОВА-mFC ₆₀ -ОВА	2,80±0,3 * #	6,95±0,13 #	1,84±0,20	3,32±0,16 #	17,04±0,74	1,16±0,11

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; # — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (обозначена ОВА-группа)

го с ОВА (mFC₆₀-ОВА), приводило к существенно-му снижению показателя в 1,3 и 1,2 раза по сравнению с интактной и контрольной группами соответственно.

Исследование активности СОД в гомогенатах печени показало, что моделирование ЭБА сопровождалось увеличением активности СОД в 1,3 раза по сравнению с интактными животными (таблица). Предварительное введение фуллерена FC₆₀ сенсibilizированным ОВА животным не вызвало изменений активности СОД в тканях печени. Введение фуллерена FC₆₀ в смеси с ОВА приводило к достоверному росту активности фермента по сравнению с показателями контрольной группы. При введении модифицированного фуллерена (mFC₆₀) и его конъюгированной формы (mFC₆₀-ОВА) отмечено выраженное снижение активности СОД по сравнению с показателями животных с ЭБА до уровня интактной группы.

Активность СОД в тканях селезенки на фоне ЭБА достоверно не изменялась (таблица). Введение разных форм фуллеренов этим животным также не выявило достоверных изменений данного показателя.

При исследовании активности каталазы в тканях легких выявлено ее снижение у животных с ЭБА в 1,2 раза по сравнению с показателями интактных животных (таблица). Введение фуллерена FC₆₀ приводило к достоверному повышению активности каталазы. Смесь фуллерена FC₆₀ с ОВА и его модифицированная форма (FC₆₀-ОВА, mFC₆₀) существенно снижала активность фермента по сравнению с интактной и контрольной группой в 1,3 и 1,1 раза соответственно. Введение модифицированного фуллерена, конъюгированного с ОВА (mFC₆₀-ОВА), приводило к дальнейшему снижению данного показателя.

Активность каталазы в печени животных, сенсibilizированных ОВА, достоверно не изменялась. Введение всех исследуемых форм фуллеренов этим животным также не привело к статистически значимым изменениям активности фермента.

При изучении влияния разных форм фуллеренов на активность каталазы в селезенке животных с ЭБА нами отмечено снижение данного показателя в 1,6 раза по сравнению с интактными животными (таблица). Введение чистого фуллерена FC₆₀ и его смеси с ОВА (FC₆₀-ОВА) сенсibilizированным животным достоверно повышало активность каталазы. Введение модифицированного фуллерена и конъюгированного с ним ОВА (mFC₆₀, mFC₆₀-ОВА) существенно не влияло на ее активность.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что сенсibilизация животных ОВА приводит к усилению СРО липидов, которое проявляется в повышении прироста ТБК-реактантов в тканях животных и изменении активности основных энзимов АОЗ — СОД и каталазы. Данный факт подтверждает наличие дисбаланса в оксидантно-антиоксидантной системе животных, обусловленного развитием ЭБА [23, 27, 31].

Последовательность включения и взаимодействия молекулярно-клеточных механизмов, индуцирующих ПОЛ при данной патологии, на основе собственных наблюдений и данных литературы [4, 6] можно представить следующим образом. Уже на ранней стадии гипоксии включается механизм активации ПОЛ электронно-транспортными переносчиками. При блокаде конечного звена дыхательной цепи в условиях ишемической гипоксии происходит разгрузка дыхательной цепи от электронов, которые постоянно его пополняют, за счет оттока электронов на пути к цитохромоксидазе. Причиной образования супероксидных анион-радикалов и перекиси водорода в тканях при бронхиальной астме является одноэлектронное восстановление кислорода на убихиноне под воздействием электронов, не достигших цитохромоксидазы.

Из литературных источников известна способность фуллеренов регулировать СРО путем нейтрализации только избытка свободных радикалов без уменьшения их количества, которое необходимо для

нормального функционирования биологической системы [16, 32]. Это подтверждается использованием фуллерена FC_{60} на фоне ЭБА, когда под его влиянием эффективно снижался прирост ТБК-реактантов, особенно в тканях легких и селезенке.

Считается, что АО свойства фуллеренов связаны с их структурой и (или) модификацией физико-химических свойств водной среды. Это положение в достаточной мере объясняет тот факт, что в наших исследованиях АО свойства проявили все исследуемые формы фуллеренов.

Цель, с которой проводится конъюгация фуллеренов, с одной стороны, преследует выбор наночастиц для доставки лекарственных веществ в клетки и/или органы-мишени [22, 33], с другой, — это направление модификации аллергенов для изменения их иммуногенных и аллергенных свойств и последующего применения их с целью специфической иммунотерапии [27, 34]. Основываясь на этих данных, в нашей работе были использованы конъюгированные формы фуллеренов для уточнения механизмов их действия при ЭБА. Нами выявлено, что модифицированный фуллерен, конъюгированный с ОВА (mFC_{60} -ОВА), был менее эффективным в подавлении ПОЛ в легких и селезенке. Можно предположить, что конъюгация влияет на транспорт фуллеренов и их гидратацию и таким образом ограничивает АО активность этих соединений в определенных тканях и органах.

В проведенных исследованиях фуллерен FC_{60} , его смесь с ОВА, модифицированная форма (mFC_{60}) и модифицированная конъюгированная форма (mFC_{60} -ОВА) имели влияние не только на уровень ПОЛ, но и на активность АО ферментов. Действие их было неоднозначным и зависело от вида фермента, органа и формы используемого фуллерена. Это дает возможность предположить, что происходит прямая модификация ферментов, в которой существенную роль играют замещенные группы и присоединенные вещества [17, 28].

Таким образом, ЭБА характеризуется усилением ПОЛ и снижением активности СОД и каталазы в тканях. Все использованные при этой экспериментальной патологии фуллерены (особенно фуллерен FC_{60} и его модифицированная форма (1,2-метанофуллерен- C_{60})-61-карбоксилаид) выявили АО эффект и неоднозначное модифицирующее влияние на ферменты АОЗ, что дает основание считать первый эффект присущим коровой структуре фуллерена FC_{60} , а второй — модифицирующим факторам (радикалам и конъюгированным соединениям). Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о перспективах дальнейшего исследования фуллеренов как потенциальных лекарственных веществ.

Список литературы

1. Испытание на стерильность / М.Д. Машковский, Э.А. Бабаян, А.Н. Обоймакова и др. // Государственная фармакопея СССР. В 2: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. — 11-е изд-е. — М.: Медицина, 1990. — С. 187—188.
2. *Лаврентьев О.В., Воронина Л.П., Дубина Д.Ш.* и др. Свободнорадикальное окисление белков и липидов при бронхиальной астме // Современные проблемы науки и образования. — 2008. — №6. — С. 20.
3. *Лаврентьева Л.П., Дубина Д.Ш., Полунина О.С.* и др. Диагностическая ценность исследования перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты организма при бронхиальной астме в динамике // Успехи современного естествознания. — 2009. — №3. — С. 23—26.
4. *Лихович В.В., Вавилин В.А., Макарова С.И.* Роль ферментов биотрансформации в предрасположенности к бронхиальной астме и формировании особенностей ее клинического фенотипа // Вестник РАМН. — 2000. — №12. — С. 36—41.
5. Методы клинических и экспериментальных исследований в медицине / Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.А. Боброва и др. / Под ред. И.И. Кайдашева. — Полтава: Полимет, 2003. — 320 с.
6. Механизмы обструкции бронхов / Г.Б. Федосеев. — СПб.: Мед. информ. агенство, 1995. — 333 с.
7. *Онищенко Е.Н.* Фуллерены как антиоксиданты // Бюллетень ПерсТ. — 2002. — №22. — С. 1.
8. *Пиотровский Л.Б.* Фуллерены в дизайне лекарственных веществ // Российские нанотехнологии. — 2007. — Т. 2, №7—8. — С. 6—18.
9. *Пиотровский Л.Б., Еропкин М.Ю., Еропкина Е.М.* и др. Механизмы биологического действия фуллеренов — зависимость от агрегатного состояния // Психофармакология и биологическая наркология. — 2007. — Т. 7. — Вып. 2. — С. 58—62.
10. *Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В.* Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов — равнозначных сторон метаболизма // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2007. — №3. — С. 2—18.
11. *Соколов В.И.* Химия фуллеренов — новых аллотропных модификаций углерода // Известия академии наук. Сер. химия. — 1999. — №7. — С. 1211—1218.
12. *Соодаева С.К.* Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология. — 2006. — №5. — С. 122—125.
13. Фундаментальные направления молекулярной медицины / Л.Б. Пиотровский — СПб.: Росток, 2005. — С. 195—268.
14. *Шимановский Н.Л.* Нанотехнологии в современной фармакологии // Международный медицинский журнал. — 2009. — Т. 15, №1. — С. 57—59.
15. *Ширинкин С.В., Чурносоев М.И., Андриевский Г.В.* и др. Перспективы использования фуллеренов в качестве антиоксидантов в патогенетической терапии бронхиальной астмы // Клиническая медицина. — 2009. — №5. — С. 56—58.
16. *Andrievsky G.V., Klochkov V.K., Derevyanchenko L.I.* Is C_{60} fullerene molecule toxic?! Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures // Chem. Sos. Commun. — 2005. — Vol. 13, №4. — P. 363—376.
17. *Bosi S., Da Ros T., Spalluto G.* et al. Fullerene derivatives: an attractive tool for biological applications // Eur. J. Med. Chem. — 2003. — Vol. 38. — P. 913—923.
18. *Chen B.X., Wilson S.R., Das M.* et al. Antigenicity of fullerenes: Antibodies specific for fullerenes and their characteristics // Immunology. — 1998. — Vol. 95. — P. 10809—10813.

19. *Hopkin M.* Flies get a grip // *Nature*. — 2004. — Vol. 431. — P. 756–756.
20. *Lee K.S., Park H.S., Park S.J.* et al. An antioxidant modulates expression of receptor activator of NF- κ B in asthma // *Exp. Mol. Med.* — 2006. — Vol. 38. — P. 217–229.
21. *Lee K.S., Kim S.R., Park S.J.* et al. Antioxidant down-regulates IL-18 expression in asthma // *Mol. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 70. — P. 1184–1193.
22. *Moghimi S.M., Hunter A.C., Murray J.C.* Nanomedicine: current status and future prospects // *FASEB J.* — 2005. — Vol. 19. — P. 311–330.
23. *Nadeem A., Chhabra S.K., Masood A.* et al. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 111, №1. — P. 72–78.
24. *Oberdorster E., Zhu S., Blickey M.* et al. Ecotoxicology of carbon-based engineered nanoparticles: Effects of fullerene (C₆₀) on aquatic organisms // *Carbon*. — 2006. — Vol. 44, №6ю — P. 1112–1120.
25. *Ried M.A., Nel A.E.* Importance of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 49–56.
26. *Ryan J., Bateman H., Stover A.* et al. Fullerene nanomaterials Inhibit the allergic response // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 179. — P. 665–672.
27. *Salgado J., Casadevall G., Puignero V.* et al. Characterization of allergoids from ovalbumin in vitro and in vivo // *Immunobiology*. — 1996. — Vol. 196, №4. — P. 375–386.
28. *Satoh M., Takayanagi I.* Pharmacological studies on fullerene (C₆₀), a novel carbon allotrope, and its derivatives // *J. Pharmacol. Sci.* — 2006. — Vol. 100. — P. 513–518.
29. *Shen H.H., Ochkur S.I., McGarry M.P.* et al. A causative relationship exists between eosinophils and the development of allergic pulmonary pathologies in the mouse // *J. Immunology*. — 2003. — Vol. 170, №6. — P. 3296–3305.
30. *Shirinkin S.V., Churnosov M.I., Andrievsky G.V.* et al. Prospects for the use of fullerenes as antioxidants in pathogenetic therapy of bronchial asthma // *Clinical Medicine*. — 2009. — №5. — P. 35–39.
31. *Sugiura H., Ichinose M.* Oxidative and nitrate stress in bronchial asthma // *Antioxid. Redox Signal.* — 2008. — Vol. 10, №4. — P. 785–797.
32. *Tykhomyrov A.O., Nedzvetsky V.S., Klochkov V.K.* et al. Nanostructures of hydrated C₆₀ fullerene (C₆₀hyen) protect rat brain against alcohol impact and attenuate behavioral impairments of alcoholized animals // *Toxicology*. — 2008. — Vol. 246, №2–3. — P. 158–165.
33. *Ulbrich W.A., Lamprecht A.* Targeted drug-delivery approaches by nanoparticulate carriers in the therapy of inflammatory diseases // *J. R. Soc. Interface*. — 2010. — №7. — P. 55–66.
34. *Wurtzen P.A., Lund L., Lund G.* et al. Chemical modification of birch allergen extract leads to a reduction in allergenicity as well as immunogenicity // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2007. — Vol. 144. — P. 287–295.

Поступила 02.02.11

Сведения об авторах:

Микитюк Марина Владимировна, науч. сотр. НИИ ГИОРПФ ВГУЗУ «УМСА»

Куценко Лариса Александровна, канд. сел.-хоз. наук, ст. науч. сотр. НИИ ГИОРПФ ВГУЗУ «УМСА»

Кайдашев Игорь Петрович, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней, проректор по науке ВГУЗУ «УМСА»