

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ, в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014—2020 годы» (соглашение № 14.604.21.0059 от 27 июня 2014 г., уникальный идентификатор прикладных научных исследований (проекта) RFMEFI60414X0059).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

15. Башкатова Е.Н., Андреев С.М., Шершакова Н.Н., Бабахин А.А., Шиловский И.П., Хаитов М.Р. Изучение модулирующей активности производных фуллерена C<sub>60</sub> на реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Физиология и патология иммунной системы. 2012; 2: 17—27.

## REFERENCES

1. Kratschmer W., Lamb L.D., Fostiropoulos K., Hoffman D.R. Solid C<sub>60</sub>: a new form of carbon. *Nature*. 1990; 347: 354—6.
2. Moussa F., Chretien P., Dubois P., Chuniaud L., Dessante M., Trivin F., Sizaret P.Y., Agafonov V., Ceolin R., Szwarc H., Greugny V., Fabre C., Rassat A. The Influence of C-60 Powders on Cultured Human Leukocytes. *Fullerene Science and Technology*. 1995; 3(3): 333—42.
3. Moussa F., Trivin F., Ceolin R., Hadchouel M., Sizaret P.Y., Greugny V., Fabre C., Rassat A., Szwarc H. Early effects of C60 administration in Swiss mice: A preliminary account for in vivo C60 toxicity. *Full. Sci. Technol.* 1996; 4: 21—9.
4. Oberdörster E., Zhu S., Blickley T.M., McClellan-Green P., Haasch M.L. Ecotoxicology of carbon-based engineered nanoparticles: Effects of fullerene (C<sub>60</sub>) on aquatic organisms. *Carbon*. 2006; 44: 1112—20.
5. Oberdörster E., Stone S., Donaldson K. Toxicology of nanoparticles: A historical perspective. *Nanotoxicology*. 2007; 1(1): 2—25.
6. Jøner E.J., Hartnik T., Amundsen C.E. *Environmental fate and ecotoxicity of engineered nanoparticles*. Norwegian Pollution Control Authority. 2008. Report no. TA 2304/2007.
7. Gharbi N., Pressac M., Hadchouel M., Szwarc H., Wilson, S.R. and

- Moussa F. [60] Fullerene is a powerful antioxidant in vivo with no acute or subacute toxicity. *Nano Lett.* 2005; 5(12): 2578—85.
8. Satoh M., Takayanagi I. Pharmacological studies on fullerene (C<sub>60</sub>), a novel carbon allotrope, and its derivatives. *J. Pharmacol. Sci.* 2006; 100(5): 513—8.
9. Mori T., Takada H., Ito S., Matsubayashi K., Miwa N., Sawaguchi T. Preclinical studies on safety of fullerene upon acute oral administration and evaluation for no mutagenesis. *Toxicology*. 2006; 225: 48—54.
10. Nelson M.A., Domann F.E., Bowden G.T., Hooser S.B., Fernando Q., Carter D.E. Effects of acute and subchronic exposure of topically applied fullerene extracts on the mouse skin. *Toxicol Ind Health*. 1993; 9(4): 623—30.
11. Andreev S.M., Purgina D.D., Bashkatova E.N., Garshev A.V., Maerle A.V., Khaitov M.R. Facile preparation of aqueous fullerene C<sub>60</sub> nano-dispersions. *Nanotechnologies in Russia*. 2014; 9(7—8): 369—79.
12. Andreev S., Purgina D., Bashkatova E., Garshev A., Maerle A., Andreev A. et al. Study of fullerene aqueous dispersion prepared by novel dialysis method. Simple way to fullerene aqueous solution. *Fullerenes Nanotubes and Carbon Nanostructures*. 2015; 23(9): 792—800.
13. Mchedlov-Petrosyan N.O. Fullerenes in liquid media: an unsettling intrusion into the solution chemistry. *Chem. Rev.* 2013; 113(7): 5149—93.
14. Andrievsky G.V., Kosevich M.V., Vovk O.M., Shelkovsky V.S., Vashchenko L.A. On the production of an aqueous colloidal solution of fullerenes. *J. Chem. Soc.* 1995; 12: 1281—2.
15. Bashkatova E.N., Andreev S.M., Shershakova N.N., Babakhin A.A., Shilovsky I.P., Khaitov M.R. Study of modulating the activity of C<sub>60</sub> fullerene derivatives on delayed type hypersensitivity reaction. *Physiol. Pathol. immune system*. 2012; 2: 17—27. (in Russian)
16. Baati T., Bourasset F., Gharbi N., Njim L., Abderrabba M., Kerkeni A. et al. The prolongation of the lifespan of rats by repeated oral administration of [60] fullerene. *Biomaterials*. 2012; 33: 4936—46.
17. Hendrickson O., Fedyunina N., Zherdev A., Solopova O., Sveshnikov P., Dzantiev B. Production of monoclonal antibodies against fullerene C<sub>60</sub> and development of a fullerene enzyme immunoassay. *Analyst*. 2012; 137(1): 98—105.

Поступила 01.08.16

Принята в печать 16.08.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.31:547.913.5].07

Шершакова Н.Н., Андреев С.М., Барабошкина Е.Н., Шабанова Д.Д., Макарова Э.А., Хаитов М.Р.

## ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДОРАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ ФУЛЛЕРЕНА C<sub>60</sub>

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 115478, Москва

Водорастворимая форма фуллерена C<sub>60</sub> (ВРФ), получаемая путем исчерпывающего диализа водно-органического раствора, — перспективное средство для противоаллергической терапии. Противовоспалительные эффекты ВРФ оценивали на мышах BALB/c с генерированной патологией атопического дерматита, индуцированной овальбумином. Значительное подавление IgE и цитокинов Th2-профиля и, наоборот, увеличение продукции цитокинов Th1-профиля наблюдали у мышей после эпидермальной аппликации ВРФ. Наблюдали также значительное увеличение уровней FOXP3+ регуляторных клеток и экспрессии мРНК филаггрина. Гистологическое исследование образцов кожи показало выраженное снижение эозинофильной и лейкоцитарной инфильтрации во взятых образцах. Используемый подход — хорошая альтернатива для лечения аллергических заболеваний.

Ключевые слова: водорастворимый фуллерен C<sub>60</sub>; аллергия; цитокины; атопический дерматит.

Для цитирования: Шершакова Н.Н., Андреев С.М., Барабошкина Е.Н., Шабанова Д.Д., Макарова Э.А., Хаитов М.Р. Противоаллергические свойства водорастворимой формы фуллерена C<sub>60</sub>. *Иммунология*. 2016; 37(6): DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-6-329-331

Для корреспонденции: Андреев Сергей Михайлович, E-mail: sm.andreev@nrcii.ru

Shershakova N.N., Andreev S.M., Baraboshkina E.N., Shabanova D.D., Makarova E.A., Khaitov M.R.

### ANTI-ALLERGIC ACTIVITY OF WATER-SOLUBLE FULLERENE C<sub>60</sub>

NRC Institute of Immunology FMBA, 115478, Moscow

The water-soluble form of the C<sub>60</sub> fullerene (WSF) obtained by exhaustive dialysis aqueous organic solution is a promising agent for the treatment of allergy. Anti-inflammatory effects of WSF was assessed in mice BALBc with a skin inflammation (AD model) induced by ovalbumin. Significant inhibition of IgE and Th2 cytokine profile and, on the contrary, increased Th1 cytokine production profile was observed in mice after WSF epidermal application. A significant increase in levels of FOXP3+ regulatory cells and the expression of filaggrin mRNA was observed. The approach is a good alternative approach for the treatment of allergic diseases.

**Key words:** water-soluble fullerene C<sub>60</sub>; allergy; cytokines; atopic dermatitis.

**For citation.** Shershakova N.N., Andreev S.M., Baraboshkina E.N., Shabanova D.D., Makarova E.A., Khaitov M.R. Anti-allergic activity of water-soluble fullerene C<sub>60</sub>. *Immunologiya*. 2016; 37(6): 329-331. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-6-329-331

**For correspondence.** Andreev Sergey Mihailovich, E-mail: sm.andreev@nrcl.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The work is executed at financial support of the Ministry of education and science of the Russian Federation, within the Federal program "Research and development on priority directions of development of scientific-technological complex of Russia for 2014-2020" (agreement No. 14.604.21.0059 of June 27, 2014, a unique identifier of applied research (project) RFMEFI60414X0059).

Received 01.08.16  
Accepted 16.08.16

Одна из движущих сил воспалительной реакции, в том числе и аллергии, — окислительный стресс, сопровождающийся генерацией активных форм кислорода, свободных радикалов и оксида азота. Фуллерен и его соединения как мощные антиоксиданты способны *in vivo* и *in vitro* эффективно инaktivировать активные формы кислорода и свободные радикалы [1]. Это свойство делает фуллерен перспективным терапевтическим средством лечения аллергии и других воспалительных заболеваний, связанных с окислительным стрессом. Важными параметрами служат его низкая токсичность, мембранотропные свойства, возможность использовать разные пути его введения в организм. Поведение и свойства водных растворов фуллерена C<sub>60</sub> (ВРФ), пригодные для биологических исследований, изучали довольно интенсивно; разработаны различные способы их получения. Однако, несмотря на это, практическое их применение в качестве фармакологических препаратов пока не описано. Многие известные методы получения ВРФ нетехнологичны, имеют проблемы с воспроизводимостью, включают применение токсичного толуола, характеризуются низкой степенью трансформации фуллерена из твердого состояния в раствор, что делает их крайне дорогими. Ранее мы описали принципиально новый метод получения ВРФ, основанный на переносе фуллерена из раствора N-метилпирролидона (МП) в водную фазу, используя принцип диализа через полупроницаемую мембрану [1]. Фуллерен в водной среде собирается в наноразмерные кластеры, непроходимые через поры мембраны в отличие от молекул МП. Противовоспалительная активность водного раствора C<sub>60</sub> показана ранее в опытах на мышах [2].

Здесь мы кратко описываем результаты использования ВРФ для терапии экспериментального атопического дерматита, индуцированного у мышей с помощью аллергена овальбумина (ОА) при эпидермальной аппликации. В ходе исследования мы проанализировали изменения основных гуморальных и клеточных индикаторов, характерных для патогенеза атопического дерматита.

Показано, что уровень анти-ОА для IgE антител (важный показатель атопической экземы) в группе мышей, получавшей ВРФ, был заметно ниже относительно модельной (АД-индуцированной) группы. Для характеристики изменения иммунного ответа при введении ВРФ мы проанализировали важные в аллергии показатели цитокинового профиля: IL-4, IL-5, IL-12, IL-10, IL-13, IL-17, ИФН-γ, Foxp3. Показано, что уровень IL-4 в супернатантах ОА-стимулированных спленцитов мышей, получавших фуллерен, был заметно ниже, чем у мышей в модельной группе. Похожую картину наблюдали

при определении уровня IL-5 и IL-13 в той же группе. Эти данные свидетельствуют о том, что введение ВРФ снижает продукцию цитокинов Th2-профиля (IL-4, IL-5, IL-13). С другой стороны, IL-12 — представитель цитокинов Th1-профиля, и в этом случае ВРФ, наоборот, стимулировал его продукцию по сравнению с животными модельной группы. Кроме того, установлено, что при введении ВРФ также повышался уровень ИФН-γ.

Регуляторные Т-лимфоциты отвечают за дифференцировку Т-клеток, экспрессию цитокинов и других факторов, в том числе участвуют в экспрессии транскрипционного фактора Foxp3, задействованного в супрессии иммунного ответа. При этом также характерна повышенная продукция IL-10 как противовоспалительного цитокина (угнетается клеточный ответ и усиливается гуморальный ответ — стимуляция Т-хелперов 2-го типа). В данном случае мы показали, что при нанесении ВРФ степень продукции IL-10 не меняется относительно модельной группы животных. Однако у животных увеличивался уровень экспрессии Foxp3 по сравнению с модельной группой, что свидетельствует о повышении продукции регуляторных клеток; это может снижать уровень аллергического воспаления. Не исключено, что способность ВРФ влиять на экспрессию Foxp3 можно рассматривать как ключевой момент в понимании механизма его терапевтического действия.

В рамках этой работы мы также проанализировали продукцию IL-17, цитокина, который, как считают, ассоциирован с аллергическими реакциями, связанными с атопическим дерматитом. При обработке мышей ВРФ происходит заметное повышение концентрации IL-17. В литературе имеются противоречивые данные о роли IL-17 в патогенезе атопического дерматита, однако в большинстве работ наблюдают снижение уровня данного цитокина. Наши данные полностью согласуются именно с этим фактом, т. е. введение фуллерена приводило к повышению продукции IL-17.

Таким образом, по совокупности иммунологических параметров оценки можно сделать вывод о наличии у фуллерена C<sub>60</sub> противоаллергической активности, поскольку он обеспечивает достоверное снижение уровня специфического IgE, Th2-цитокинов, а также повышение Th1-цитокинов [4]. Мы предполагаем, что эпидермальный слой кожи, содержащий клетки Лангерганса, лимфоциты, макрофаги, тучные и другие клетки, служит первичной мишенью воздействия ВРФ при эпидермальной аппликации, поскольку он не способен при накожной аппликации проникать в системный кровоток.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ, в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» (соглашение № 14.604.21.0059 от 27 июня 2014, уникальный идентификатор прикладных научных исследований (проекта) RFMEFI60414X0059).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пиотровский Л.Б., Киселев О.И. Фуллерены в биологии. Издательство «Росток»: СПб; 2006.
2. Babakhin A.A., Andrievsky G., DuBuske L.M. Inhibition of systemic and passive cutaneous anaphylaxis by water-soluble fullerene C<sub>60</sub>. *J. Allerg. Clin. Immunol.* 2009; 123(2): 118.
3. Андреев С.М., Пургина Д.Д., Башкатова Е.Н., Гаршев А.В., Маерле А.В., Хайтов М.Р. Эффективный способ получения водных нанодисперсий фуллерена C<sub>60</sub>. *Российские нанотехнологии.* 2014; 7-8: 11–7.
4. Shershakova N., Baraboshkina E., Andreev S., Purgina D., Struchkova I., Kamyshnikov O., et al. Anti-inflammatory effect of fullerene C<sub>60</sub> in a mice model of atopic dermatitis. *J. Nanobiotechnol.* 2016; 14:8 DOI: 10.1186/s12951-016-0159-z.

## REFERENCES

1. Piotrovskiy L.B., Kiselev O.I. *Fullerenes in biology. [Fullereny v biologii]*. Publishing «Rostov»: St. Petersburg; 2006. (in Russian)
2. Babakhin A.A., Andrievsky G., DuBuske L.M. Inhibition of systemic and passive cutaneous anaphylaxis by water-soluble fullerene C<sub>60</sub>. *J. Allerg. Clin. Immunol.* 2009; 123 (2): 118.
3. Andreev S.M., Purgina D.D., Bashkatova E.N., Garshev A.V., Maerle A.V., Khaitov M.R. An effective way to obtain water C60 nanodispersions. *Rossiyskie Nanotekhnologii.* 2014; 7-8: 11–7. (in Russian)
4. Shershakova N., Baraboshkina E., Andreev S., Purgina D., Struchkova I., Kamyshnikov O. et al. Anti-inflammatory effect of fullerene C<sub>60</sub> in a mice model of atopic dermatitis. *J. Nanobiotechnol.* 2016; 14: 8 DOI: 10.1186 / s12951-016-0159-z.

Поступила 01.08.16  
Принята в печать 16.08.16

## КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И ИММУНОПАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-001.35-021.6-092:612.017.11-078.33-092.9

Саидов М.З., Далгатова А.А., Израилова Г.Р., Курбанов К.З.

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ СИНДРОМЕ ДЛИТЕЛЬНОГО СДАВЛЕНИЯ

Дагестанская государственная медицинская академия, 367000, г. Махачкала

Изучение корреляционных связей между показателями адаптивного иммунитета, уровнем сывороточного кортизола и количеством лимфоцитов в крови и органах иммунной системы позволяет полнее представить иммунопатогенез синдрома длительного сдавления (СДС).

Цель исследования — оценить патогенетическое значение корреляционных связей показателей адаптивного иммунитета, кортизолом и количество лимфоцитов в крови и в органах иммунной системы на экспериментальной модели СДС различной степени тяжести.

Модель СДС воспроизводили у крыс путем наложения металлических тисков с площадью сдавливающей поверхности 5–6 см<sup>2</sup>. Тиски накладывали на 2; 4 и 6 ч на задние лапки под тиопенталовым наркозом и тем самым воспроизводили I, II и III степени тяжести СДС.

Имунопатогенетическая интерпретация достоверных корреляционных связей между показателями адаптивного иммунитета при СДС I, II и III степени тяжести позволила обосновать положения, согласно которым процесс рабдомиолиза сопровождается существенной активацией Т-лимфоцитов с сопутствующей гиперпродукцией провоспалительных цитокинов TNFα, IL-6 и ИФ-γ этими клетками и признаками системного воспаления. В-клетки не принимают прямого участия в этом звене. Гиперкортизолемиа, достигающая своего пика при III степени тяжести СДС, прямо связана с увеличением сывороточного уровня TNFα и ИФ-γ. На фоне максимального эндотоксикоза при рабдомиолизе определяется реактивное перераспределение клеток иммунной системы, выражающееся: в абсолютной и относительной лимфоцитопении; накоплении В-лимфоцитов в селезенке; увеличении активированных Т-лимфоцитов, продуцентов ИФ-γ, в региональных лимфатических узлах при сдавливании нижних лапок крыс; резком увеличении плотности лимфоцитов в пейеровых бляшках при всех степенях тяжести СДС. Но абсолютная и относительная лимфоцитопения при СДС сопровождается увеличением количества циркулирующих активированных лимфоцитов, а увеличение плотности лимфоцитов в пейеровых бляшках происходит также за счет клеток, активно продуцирующих TNFα, ИФ-γ и IL-6.

**Ключевые слова:** синдром длительного сдавления; корреляционные связи; лимфоциты; кортизол; растворимые CD3G и CD19; провоспалительные цитокины; TNFα; IL-6, ИФ-γ.

**Для цитирования:** Саидов М.З., Далгатова А.А., Израилова Г.Р., Курбанов К.З. Патогенетическое значение корреляционных связей показателей адаптивного иммунитета при синдроме длительного сдавления. *Иммунология.* 2016; 37(6): DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-6-331-336

**Для корреспонденции:** Саидов Марат Зиявдинович, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой патофизиологии Даггосмедакадемии, E-mail: marat2002@pochta.ru