

## ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ PHARMACOLOGY AND PHARMACY

### ПРОДУКЦИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА НЕЙТРОФИЛАМИ И МАКРОФАГАМИ МЫШЕЙ ГИБРИДОВ F1 (C57Bl6xСВА) В ОТВЕТ НА СТИМУЛЯЦИЮ КУКУРБИТ(n)УРИЛАМИ (n = 6, 7, 8)

Актанова А.А.<sup>1</sup>,  
Пашкина Е.А.<sup>1</sup>,  
Боева О.С.<sup>2</sup>,  
Феофанова Н.А.<sup>1</sup>,  
Козлов В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14, Россия)

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
Пашкина Екатерина Александровна,  
e-mail: pashkina.e.a@yandex.ru

#### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Благодаря очень маленьким размерам наноматериалы, в частности кукурбитурилы, имеют уникальные физические и химические свойства, которые находят применение в медицине. Однако вопросы токсичности кукурбитурилов не до конца изучены, в частности нас интересует иммунологическая безопасность их применения. Одним из механизмов нанотоксичности является образование активных форм кислорода (АФК) макрофагами и нейтрофилами. Гиперпродукция АФК может повлечь за собой окислительный стресс и дальнейшее повреждение ДНК клеток с потерей физиологической функции и развитием патологии.

**Цель.** Оценка влияния кукурбит[n]урилов (n = 6, 7, 8) на продукцию активных форм кислорода макрофагами и нейтрофилами мышей.

**Материалы и методы.** В работе были использованы мыши гибриды F1 (СВАхС57Bl/6) в возрасте 2 мес. (n = 11). Оценка продукции супероксидного радикала перитонеальными нейтрофилами и макрофагами мыши проводилась спектрофотометрическим методом определения восстановления p-нитросинего тетразолия (НСТ) до формазана.

**Результаты.** Было показано, что СВ[6] и СВ[7] в концентрациях 0,5 и 0,3 мМ не оказывают ингибирующего эффекта на синтез АФК, а, наоборот, статистически значимо увеличивают продукцию АФК макрофагами. Кроме того, СВ[6] 0,3 мМ повышает уровень АФК в нейтрофилах.

**Заключение.** Кукурбитурилы в зависимости от используемой концентрации (0,3 мМ и выше) могут приводить к повышению продукции АФК в иммунокомпетентных клетках мышей.

**Ключевые слова:** макрофаги, нейтрофилы, наночастицы, кукурбитурилы, АФК, активные формы кислорода

Статья поступила: 03.06.2022

Статья принята: 07.10.2022

Статья опубликована: 08.12.2022

**Для цитирования:** Актанова А.А., Пашкина Е.А., Боева О.С., Феофанова Н.А., Козлов В.А. Продукция активных форм кислорода нейтрофилами и макрофагами мышей гибридов F1 (C57Bl6xСВА) в ответ на стимуляцию кукурбит(n)урилами (n = 6, 7, 8). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 259-265. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.26

## PRODUCTION OF REACTIVE OXYGEN SPECIES BY NEUTROPHILS AND MACROPHAGES OF F1 HYBRID MICE (C57Bl6xCBA) IN RESPONSE TO STIMULATION WITH CUCURBIT(n)URILS (n = 6, 7, 8)

Aktanova A.A.<sup>1</sup>,  
Pashkina E.A.<sup>1</sup>,  
Boeva O.S.<sup>2</sup>,  
Feofanova N.A.<sup>1</sup>,  
Kozlov V.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institute  
of Fundamental and Clinical Immunology  
(Yadrintsevskaya str. 14, Novosibirsk  
630099, Russian Federation)

<sup>2</sup> Novosibirsk National Research State  
University (Pirogova str. 2, Novosibirsk  
630090, Russian Federation)

Corresponding author:

**Ekaterina A. Pashkina,**  
e-mail: pashkina.e.a@yandex.ru

### ABSTRACT

**Background.** Due to their very small size, nanomaterials, in particular cucurbiturils, have unique physical and chemical properties that find their application in medicine. However, the toxicity of cucurbiturils is not fully understood; in particular, we are interested in the immunological safety of their use. One of the mechanisms of nanotoxicity is the formation of reactive oxygen species (ROS) by macrophages and neutrophils. Hyperproduction of ROS can lead to oxidative stress and further damage to cell DNA with loss of physiological function and development of pathology.

**The aim.** Evaluation of the effect of cucurbit[n]urils (n = 6, 7, 8) on the production of reactive oxygen species by mice macrophages and neutrophils.

**Materials and methods.** F1 hybrid mice (CBAxC57Bl/6) aged 2 months (n = 11) were used in the work. Evaluation of superoxide radical production by peritoneal mouse neutrophils and macrophages was carried out by spectrophotometric method for determining the reduction of p-nitroblue tetrazolium (NBT) to formazan.

**Results.** It was shown that CB[6] and CB[7] at concentrations of 0.5 and 0.3 mM do not have an inhibitory effect on ROS synthesis, but, on the contrary, significantly increase ROS production by macrophages. In addition, CB[6] 0.3 mM increases the level of ROS in neutrophils.

**Conclusion.** Cucurbiturils can lead to an increase in the production of ROS in immunocompetent cells, depending on the concentration used (0.3 mM and higher).

**Key words:** macrophages, neutrophils, nanoparticles, cucurbiturils, ROS, reactive oxygen species

Received: 03.06.2022

Accepted: 07.10.2022

Published: 08.12.2022

**For citation:** Aktanova A.A., Pashkina E.A., Boeva O.S., Feofanova N.A., Kozlov V.A. Production of reactive oxygen species by neutrophils and macrophages of F1 hybrid mice (C57Bl6xCBA) in response to stimulation with cucurbit(n)urils (n = 6, 7, 8). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 259-265. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.26

## ВВЕДЕНИЕ

Активные формы кислорода (АФК) легко вступают в химические реакции с макромолекулами, такими как липиды, белки, углеводы и нуклеиновые кислоты, вызывая их окислительную модификацию, что приводит к потере их функции [1].

Некоторые исследователи связывают токсичность наночастиц с генерацией АФК [2, 3]. Так ли это на самом деле? Наночастицы в биологических целях создаются и применяются, в основном, для использования в качестве высокоактивных антибактериальных или противоопухолевых агентов. В случае с неорганическими наночастицами (наночастицы на основе металлов) их токсичность связывают с некрозом, апоптозом, аутофагией, фрагментацией, ингибированием синтеза ДНК вплоть до мутагенеза, повреждением или полным разрушением клеточных мембран, нарушением их проницаемости, внутриклеточным окислением, изменением мембранных потенциалов и нарушением процессов переноса электронов, ингибированием ферментов или подавлением их активности (например, АТФазы), а также остановкой клеточного цикла и митоза, ингибированием пролиферации клеток [4]. С органическими полимерами всё гораздо сложнее. Например, известные дендримеры полиамидамина (poly(amidoamine) – PAMAM) вызывают повышенную продукцию внутриклеточных активных форм кислорода (АФК), генотоксичность и апоптоз при воздействии *in vitro* дендримерами поколений G4, G5 и G6. Наблюдается зависимое от поколения дендримеров PAMAM усиление продукции АФК. Токсические проявления хорошо коррелируют с химией поверхности наночастиц, в частности, с количеством поверхностных аминогрупп в поколениях PAMAM [5]. Исследования с фуллереном Бакминстера (C(60)) и фуллеренолом показали, что условия окружающей среды, включая воздействие света и концентрацию кислорода, могут влиять на образование токсичных АФК при воздействии фуллеренами [6]. Однако карбоксилированный C60 известен как наноматериал с мощной биоантиоксидантной способностью, которая может предотвратить дисфункцию тканей, вызванную окислительным стрессом. Некоторые исследования показали, что в различных патологических моделях *in vivo* и *in vitro* разнонаправленные положительные биологические эффекты карбоксилированного C60 опосредуются его антирадикальной активностью [7]. Касательно кукурбитурилов (CB) сообщалось о комплексообразовании дифенилениодония – биоактивного иона галония – с CB[7] и CB[8], при этом комплексообразование изменяло ингибирующую активность дифенилениодония по отношению к продукции АФК [8]. Следующий гибрид – супрамолекулярная нанокапсула азобензола (Азо) и метилвиологена (MV) на основе CB[8] может имитировать систему защиты внутриклеточных ферментативных АФК, то есть выступать в качестве антиоксиданта [9]. Накопившихся данных по органическим наночастицам и их влиянию на продукцию АФК на сегодняшний день недостаточно, поскольку существуют различные модификации наночастиц. Один и тот же полимер,

но с различной «начинкой» в виде иона металла или частицы лекарственного средства может либо вызывать продукцию АФК, либо её ингибировать, а также выступать в роли антиоксиданта. Следовательно, существуют критические детерминанты, которые могут повлиять на генерацию АФК. Эти критические детерминанты включают: размер, форму, площадь поверхности частицы, поверхностные положительные заряды, поверхностные группы, растворение частиц, высвобождение иона металла из наночастиц на основе металлов либо оксидов металлов, активацию ультрафиолетовым светом, агрегацию, режим взаимодействия с клетками, влияние на pH среды, а также иммунологическое окружение, которое по-особенному взаимодействует со сложными органическими наночастицами, такими как кукурбитурилы [10].

Широкому терапевтическому применению наночастиц препятствует эффективно работающая иммунная система организма. При введении в организм кукурбитурилов клетки иммунной системы способны поглощать их. В целях иммунологической защиты макрофаги и нейтрофилы используют респираторный взрыв в ответ на чужеродное проникновение в макроорганизм химических соединений, хотя так же активные формы кислорода принимают участие в передаче сигналов клетке [11, 12, 13]. Показано, что комплексы CB[7] с молекулами красителя (флуорофоры, конъюгированные со спермидином и адамантиламином) могут проникать через клеточные мембраны клеток макрофагов мыши; в течение 20 минут 86 % клеток включили комплекс [14]. Соответственно, CB теоретически могут активировать макрофаги и могут оказывать влияние на продукцию АФК.

Наночастицы усиливают экспрессию провоспалительных цитокинов и активируют макрофаги, что увеличивает образование АФК [3, 15].

Наночастицы широко используются в качестве систем доставки лекарственных средств, поскольку наночастицы могут не только увеличивать биосовместимость и растворимость лекарств, но также увеличивать время их циркуляции в крови [16]. Образование комплексов кукурбитурилов с лекарственными средствами предлагается применять для достижения следующих преимуществ [17]: увеличение стабильности лекарственного средства и снижение коэффициента деградации *in vivo*; увеличение растворимости; контроль клиренса; изменение способа приёма (с парентерального на пероральный); маскировка вкуса. Кукурбитурилы и комплексы на их основе обладают широким спектром иммуномодуляторной и противоопухолевой активностей [18–21].

**Целью данной работы** является оценка влияния кукурбит[*n*]урилов ( $n = 6, 7, 8$ ) на продукцию активных форм кислорода макрофагами и нейтрофилами мышей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы мыши гибриды F1 (CBA×C57Bl/6) в возрасте 2 мес. ( $n = 11$ ). Животных содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите животных, использу-

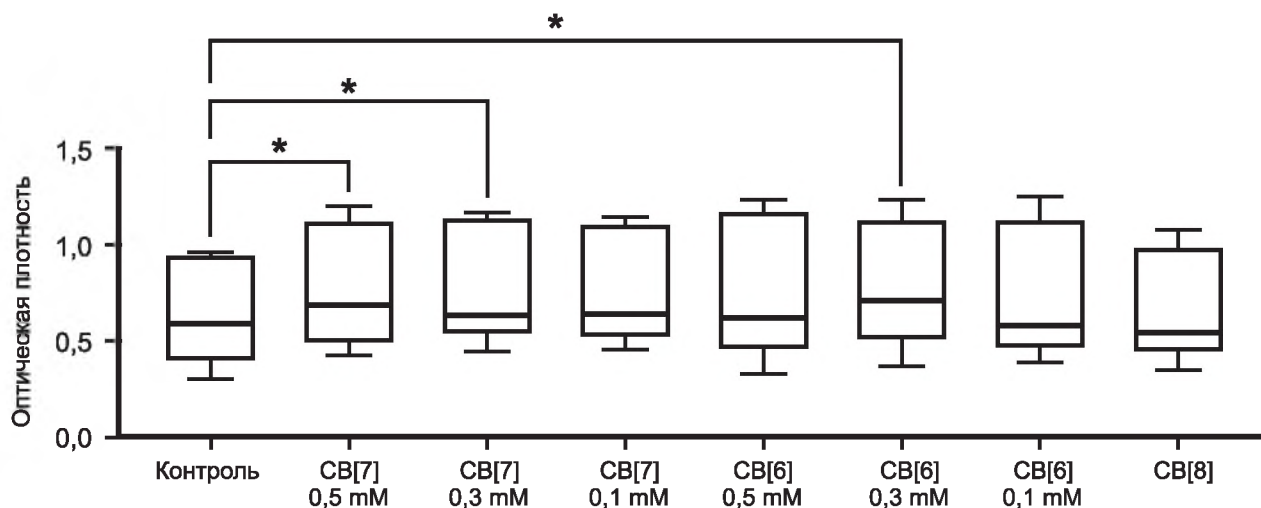
емых для экспериментальных или иных научных целей [22]. Макрофаги и нейтрофилы перитонеальной полости, получаемые для проведения данного исследования, выделяли методом вымывания с помощью питательной среды из брюшной полости животных после умерщвления после декапитации. Для привлечения в брюшную полость нейтрофилов и макрофагов животным проводилась инъекция в брюшную полость 1 мл 10%-го стерильного пептона за 3 часа до эксперимента в случае выделения нейтрофилов, и за 72 часа для получения макрофагов. После выделения клетки разделяли на прилипающую и неприлипающую фракции для сокращения примеси иных клеточных популяций. Культивирование полученных клеточных культур проводили в присутствии СВ[n], где (n = 6, 7, 8) в концентрациях 0,1, 0,3 и 0,5 мМ – СВ[6,7] и 0,01 мМ – СВ[8], в качестве контроля использовались клетки, активированные зимозаном, а также клетки без стимуляции наночастицами либо зимозаном. Уровень продукции супероксидного радикала перитонеальными нейтрофилами и макрофагами мыши оценивался с помощью восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) до формазана [23, 24]. К монослою клеток добавляли 0,5 мл раствора фосфатно-солевого буфера с 0,1 % глюкозы с добавлением 2 мг/мл зимозана, предварительно опсонизированного сывороткой мышей, и 1 мг/мл НСТ. Планшет с пробами термостатировали при 37 °С в течение 30 минут, гранулы формазана растворяли в 0,5 мл диметилсульфоксида. Далее детектировали оптическую плотность в лунках планшета на мультимодальном планшетном ридере («Berthold Technologies», США) при длине волны 540 нм. Результаты выражали в условных единицах оптической плотности.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя медиану (Me), 25-й и 75-й перцентиль (LQ, HQ), и представляли в виде Me (LQ, HQ). Оценку различий между клетками, культивированными в различных условиях, проводили при помощи непараметрического критерия Вилкоксона, статистически значимыми считали результаты при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные (рис. 1) указывают на то, что СВ[6] и СВ[7] в концентрациях 0,5 и 0,3 мМ не оказывают ингибирующего эффекта на синтез АФК, а, наоборот, статистически значимо увеличивают продукцию АФК макрофагами. Так же СВ[6] 0,3 мМ повышает уровень АФК в нейтрофилах (рис. 2). СВ[8] не оказывал влияния на продукцию АФК ни нейтрофилами, ни макрофагами.

В случае нейтрофилов по уровню генерации АФК и способности к инактивации они дифференцированы на два функционально неравнозначных класса. Первые взаимодействуют с чужеродным веществом и инактивируются, активно генерируя АФК, а вторые не инактивируются и в меньшей степени производят АФК. Очевидно, *in vivo* клетки первого класса являются фагоцитами, а клетки второго выполняют иные функции [25]. Взаимодействие кукурбитурилов с нейтрофилами не изучено, поэтому, вероятно, они лучше взаимодействуют с кукурбит[6]урилом в определенной концентрации. В случае макрофагов, поскольку они яв-



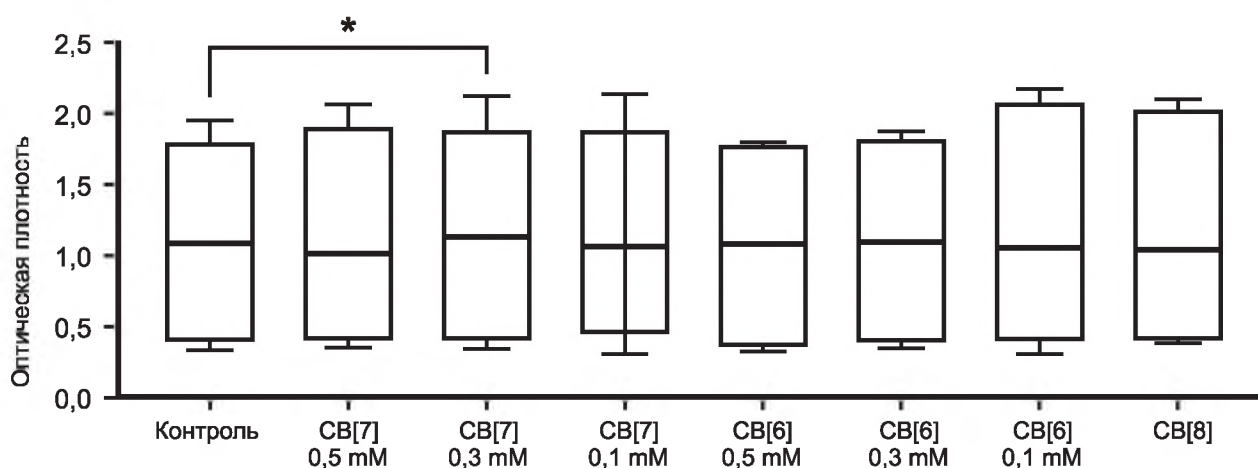
**РИС. 1.**

Влияние СВ[6, 7, 8] на продукцию активных форм кислорода макрофагами мышей-гибридов F1(CBAx C57Bl/6). Данные представлены в виде диаграмм размаха, где верхний и нижний квартили (25% и 75%) – верхняя и нижняя границы прямоугольника соответственно; горизонтальная линия – медиана; верхние и нижние границы фигуры – максимальное и минимальное значения соответственно; \* – статистически значимые различия по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ )

**FIG. 1.**

Effect of CB[6, 7, 8] on production of reactive oxygen species by macrophages of F1(CBAx C57Bl/6) hybrid mice. Data are presented as box-and-whisker plots, with boxes extending from the 25th to the 75th percentile, with a horizontal line at the median, while the whiskers extend to the lowest and highest data points; \* – difference is significant ( $p < 0.05$ ) vs. control





**РИС. 2.**

Влияние CB[6, 7, 8] на продукцию активных форм кислорода нейтрофилами мышей-гибридов F1(CBA×C57Bl/6). Данные представлены в виде диаграмм размаха, где верхний и нижний квартили (25 % и 75 %) – верхняя и нижняя границы прямоугольника соответственно; горизонтальная линия – медиана; верхние и нижние границы фигуры – максимальное и минимальное значения соответственно; \* – статистически значимые различия по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ )

**FIG. 2.**

Effect of CB[6, 7, 8] on production of reactive oxygen species by neutrophils of F1(CBA×C57Bl/6) hybrid mice. Data are presented as box-and-whisker plots, with boxes extending from the 25th to the 75th percentile, with a horizontal line at the median, while the whiskers extend to the lowest and highest data points; \* – difference is significant ( $p < 0.05$ ) vs. control

ляются первой линией защиты от чужеродного воздействия, вероятно, при встрече макрофага с кукурбитурилом происходит более тесное взаимодействие, также и спектр молекул для взаимодействия у макрофагов значительно шире.

Предположительно, влияние кукурбитурилов зависит от дозировки и молекулы, которая находится в полости кукурбитурилов. Так, включение молекулы ресвератрола (и подобных соединений) в полость кукурбитурила позволяет данному комплексу улавливать радикалы и выступать в качестве антиоксиданта [26]. Таким образом, кукурбитурилы способны быть внешними модуляторами активных форм кислорода.

## ВЫВОД

Влияние кукурбитурилов на нейтрофилы и макрофаги мышей зависит от дозировки, чем меньше концентрация кукурбитурилов, тем ниже уровень продукции активных форм кислорода. Следовательно, в низких концентрациях (0,1 мМ и ниже) кукурбитурилы при использовании их в качестве биомедицинского агента не будут приводить к усилению продукции АФК.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Выполнено при финансовой поддержке Российского Научного Фонда в рамках научного проекта РНФ № 19-15-00192.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bartosz G. Reactive oxygen species: Destroyers or messengers? *Biochem Pharmacol.* 2009; 77(8): 1303-1315. doi: 10.1016/j.bcp.2008.11.009
- Manke A, Wang L, Rojanasakul Y. Mechanisms of nanoparticle-induced oxidative stress and toxicity. *BioMed Res Int.* 2013; 2013: 942916. doi: 10.1155/2013/942916
- Nel A, Xia T, Madler L, Li N. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science.* 2006; 311(5761): 622-627. doi: 10.1126/science.1114397
- Yu Z, Li Q, Wang J, Yu Y, Wang Y, Zhou Q, et al. Reactive oxygen species-related nanoparticle toxicity in the biomedical field. *Nanoscale Res Lett.* 2020; 15(1): 115. doi: 10.1186/s11671-020-03344-7
- Naha PC, Byrne HJ. Generation of intracellular reactive oxygen species and genotoxicity effect to exposure of nano-sized polyamidoamine (PAMAM) dendrimers in PLHC-1 cells in vitro. *Aquat Toxicol.* 2013; 132-133: 61-72. doi: 10.1016/j.aquatox.2013.01.020
- Kong L, Zepp RG. Production and consumption of reactive oxygen species by fullerenes. *Environ Toxicol Chem.* 2011; 31(1): 136-143. doi: 10.1002/etc.711
- Li X, Wang L, Liu H, Fu J, Zhen L, Li Y, et al. C60 fullerenes suppress reactive oxygen species toxicity damage in boar sperm. *Nanomicro Lett.* 2019; 11(1): 104. doi: 10.1007/s40820-019-0334-5
- Das D, Assaf KI, Nau WM. Applications of cucurbiturils in medicinal chemistry and chemical biology. *Front Chem.* 2019; 7: 619. doi: 10.3389/fchem.2019.00619
- Liu S, Tian R, Xu J, Wang L, Sun J, Jiang X, et al. Cucurbit[8]uril-based supramolecular nanocapsules with a multienzyme-cascade antioxidative effect. *Chem Commun (Camb).* 2019; 55(92): 13820-13823. doi: 10.1039/c9cc07085k

10. Fu PP, Xia Q, Hwang HM, Ray PC, Yu H. Mechanisms of nanotoxicity: Generation of reactive oxygen species. *J Food Drug Anal.* 2014; 22(1): 64-75. doi: 10.1016/j.jfda.2014.01.005

11. Forman HJ, Torres M. Redox signaling in macrophages. *Mol Aspects Med.* 2001; 22(4-5): 189-216. doi: 10.1016/s0098-2997(01)00010-3

12. Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell.* 2012; 48(2): 158-167. doi: 10.1016/j.molcel.2012.09.025

13. Shadel GS, Horvath TL. Mitochondrial ROS signaling in organismal homeostasis. *Cell.* 2015; 163(3): 560-569. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.001

14. Hettiarachchi G, Nguyen D, Wu J, Lucas D, Ma D, Isaacs L, et al. Toxicology and drug delivery by cucurbit[n]uril type molecular containers. *PLoS One.* 2010; 5(5): e10514. doi: 10.1371/journal.pone.0010514

15. Gojova A, Guo B, Kota RS, Rutledge JC, Kennedy IM, Barakat AI. Induction of inflammation in vascular endothelial cells by metal oxide nanoparticles: Effect of particle composition. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(3): 403-409. doi: 10.1289/ehp.8497

16. Yang S, Gao H. Nanoparticles for modulating tumor microenvironment to improve drug delivery and tumor therapy. *Pharmacol Res.* 2017; 126: 97-108. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.004

17. Das D, Assaf KI, Nau WM. Applications of cucurbiturils in medicinal chemistry and chemical biology. *Front Chem.* 2019; 7: 619. doi: 10.3389/fchem.2019.00619

18. Пашкина Е.А., Гришина Л.В., Любимов Г.Ю., Козлов В.А. Влияние комплекса тафтсина с кукурбит[7]урилом на гуморальный и клеточный иммунный ответ *in vivo*. *Российский иммунологический журнал.* 2014; 8(3(17)): 367-369.

19. Kovalenko EA, Pashkina EA, Kanazhevskaya LY, Masliy AN, Kozlov VA. Chemical and biological properties of a supramolecular complex of tuftsins and cucurbit[7]uril. *Int Immunopharmacol.* 2017; 47: 199-205. doi: 10.1016/j.intimp.2017.03.032

20. Pashkina E, Aktanova A, Blinova E, Mirzaeva I, Kovalenko E, Knauer N, et al. Evaluation of the immunosafety of cucurbit[n]uril on peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. *Molecules.* 2020; 25(15): 3388. doi: 10.3390/molecules25153388

21. Pashkina E, Aktanova A, Mirzaeva I, Kovalenko E, Andrienko I, Knauer N, et al. The effect of cucurbit[7]uril on the antitumor and immunomodulating properties of oxaliplatin and carboplatin. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(14): 7337. doi: 10.3390/ijms22147337

22. Кополадзе Р.А. Регламентация экспериментов на животных – этика, законодательство, альтернативы. *Успехи физиологических наук.* 1998; 29(4): 74-92.

23. Любимов Г.Ю., Зенков Н.К., Вольский Н.Н. Хемилюминесценция перитонеальных макрофагов при действии макрофагаактивирующего фактора. *Иммунология.* 1992; 13(1): 40-43.

24. Amano D, Kagosaki Y, Usui T, Yamamoto S, Hayaishi O. Inhibitory effects of superoxide dismutases and various other proteins on the nitroblue tetrazolium reduction by phagocytizing guinea pig polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1975; 66(1): 272-279. doi: 10.1016/s0006-291x(75)80324-x

25. Герасимов И.Г., Игнатов Д.Ю. Функциональная неравнозначность нейтрофилов крови человека: генерация активных форм человека. *Цитология.* 2001; 43(5): 432-436.

26. Lee JS, Song IH, Shinde PB, Nimse SB. Macrocycles and supramolecules as antioxidants: Excellent scaffolds for development

of potential therapeutic agents. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9(9): 859. doi: 10.3390/antiox9090859

## REFERENCES

1. Bartosz G. Reactive oxygen species: Destroyers or messengers? *Biochem Pharmacol.* 2009; 77(8): 1303-1315. doi: 10.1016/j.bcp.2008.11.009

2. Manke A, Wang L, Rojanasakul Y. Mechanisms of nanoparticle-induced oxidative stress and toxicity. *BioMed Res Int.* 2013; 2013: 942916. doi: 10.1155/2013/942916

3. Nel A, Xia T, Madler L, Li N. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science.* 2006; 311(5761): 622-627. doi: 10.1126/science.1114397

4. Yu Z, Li Q, Wang J, Yu Y, Wang Y, Zhou Q, et al. Reactive oxygen species-related nanoparticle toxicity in the biomedical field. *Nanoscale Res Lett.* 2020; 15(1): 115. doi: 10.1186/s11671-020-03344-7

5. Naha PC, Byrne HJ. Generation of intracellular reactive oxygen species and genotoxicity effect to exposure of nanosized poly-amidoamine (PAMAM) dendrimers in PLHC-1 cells *in vitro*. *Aquat Toxicol.* 2013; 132-133: 61-72. doi: 10.1016/j.aquatox.2013.01.020

6. Kong L, Zepp RG. Production and consumption of reactive oxygen species by fullerenes. *Environ Toxicol Chem.* 2011; 31(1): 136-143. doi: 10.1002/etc.711

7. Li X, Wang L, Liu H, Fu J, Zhen L, Li Y, et al. C60 fullerenes suppress reactive oxygen species toxicity damage in boar sperm. *Nanomicro Lett.* 2019; 11(1): 104. doi: 10.1007/s40820-019-0334-5

8. Das D, Assaf KI, Nau WM. Applications of cucurbiturils in medicinal chemistry and chemical biology. *Front Chem.* 2019; 7: 619. doi: 10.3389/fchem.2019.00619

9. Liu S, Tian R, Xu J, Wang L, Sun J, Jiang X, et al. Cucurbit[8]uril-based supramolecular nanocapsules with a multienzyme-cascade antioxidative effect. *Chem Commun (Camb).* 2019; 55(92): 13820-13823. doi: 10.1039/c9cc07085k

10. Fu PP, Xia Q, Hwang HM, Ray PC, Yu H. Mechanisms of nanotoxicity: Generation of reactive oxygen species. *J Food Drug Anal.* 2014; 22(1): 64-75. doi: 10.1016/j.jfda.2014.01.005

11. Forman HJ, Torres M. Redox signaling in macrophages. *Mol Aspects Med.* 2001; 22(4-5): 189-216. doi: 10.1016/s0098-2997(01)00010-3

12. Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell.* 2012; 48(2): 158-167. doi: 10.1016/j.molcel.2012.09.025

13. Shadel GS, Horvath TL. Mitochondrial ROS signaling in organismal homeostasis. *Cell.* 2015; 163(3): 560-569. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.001

14. Hettiarachchi G, Nguyen D, Wu J, Lucas D, Ma D, Isaacs L, et al. Toxicology and drug delivery by cucurbit[n]uril type molecular containers. *PLoS One.* 2010; 5(5): e10514. doi: 10.1371/journal.pone.0010514

15. Gojova A, Guo B, Kota RS, Rutledge JC, Kennedy IM, Barakat AI. Induction of inflammation in vascular endothelial cells by metal oxide nanoparticles: Effect of particle composition. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(3): 403-409. doi: 10.1289/ehp.8497

16. Yang S, Gao H. Nanoparticles for modulating tumor microenvironment to improve drug delivery and tumor therapy. *Pharmacol Res.* 2017; 126: 97-108. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.004

17. Das D, Assaf KI, Nau WM. Applications of cucurbiturils in medicinal chemistry and chemical biology. *Front Chem*. 2019; 7: 619. doi: 10.3389/fchem.2019.00619
18. Pashkina EA, Grishina LV, Lyubimov GYu, Kozlov VA. Effect of tuftsin complex with cucurbit[7]Juril on humoral and cellular immune response in vivo. *Russian Journal of Immunology*. 2014; 8(3(17)): 367-369. (In Russ.).
19. Kovalenko EA, Pashkina EA, Kanazhevskaya LY, Masliy AN, Kozlov VA. Chemical and biological properties of a supramolecular complex of tuftsin and cucurbit[7]Juril. *Int Immunopharmacol*. 2017; 47: 199-205. doi: 10.1016/j.intimp.2017.03.032
20. Pashkina E, Aktanova A, Blinova E, Mirzaeva I, Kovalenko E, Knauer N, et al. Evaluation of the immunosafety of cucurbit[n]uril on peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Molecules*. 2020; 25(15): 3388. doi: 10.3390/molecules25153388
21. Pashkina E, Aktanova A, Mirzaeva I, Kovalenko E, Andrienko I, Knauer N, et al. The effect of cucurbit[7]uril on the antitumor and immunomodulating properties of oxaliplatin and carboplatin. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(14): 7337. doi: 10.3390/ijms22147337
22. Kopoladze RA. Regulation of animal experiments – ethics, legislation, alternatives. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 1998; 29(4): 7493. (In Russ.).
23. Lyubimov GYu, Zenkov NK, Volsky NN. Chemiluminescence of peritoneal macrophages under the action of a macrophage activating factor. *Immunologiya*. 1992; 13(1): 40-43. (In Russ.).
24. Amano D, Kagasaki Y, Usui T, Yamamoto S, Hayaishi O. Inhibitory effects of superoxide dismutases and various other proteins on the nitroblue tetrazolium reduction by phagocytizing guinea pig polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1975; 66(1): 272-279. doi: 10.1016/s0006-291x(75)80324-x
25. Gerasimov IG, Ignatov DYU. Functional inequivalence of human blood neutrophils: Generation of human active forms. *Tsitologiya*. 2001; 43(5): 432-436. (In Russ.).
26. Lee JS, Song IH, Shinde PB, Nimse SB. Macrocycles and supramolecules as antioxidants: Excellent scaffolds for development of potential therapeutic agents. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(9): 859. doi: 10.3390/antiox9090859

#### Сведения об авторах

**Актанова Алина Александровна** – аспирант, лаборант-исследователь лаборатории клинической иммунопатологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», e-mail: aktanova\_al@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2075-8551>

**Пашкина Екатерина Александровна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», e-mail: pashkina.e.a@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4912-5512>

**Боева Ольга Сергеевна** – студентка Института медицины и психологии В. Зельмана, ФГАУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», e-mail: starchenkova97@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2720-0961>

**Фефанова Наталья Александровна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», e-mail: nataly.feofanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2591-1623>

**Козлов Владимир Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель института, заведующий лабораторией клинической иммунопатологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», e-mail: vakoz40@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1756-1782>

#### Information about the authors

**Alina A. Aktanova** – Postgraduate, Laboratory Assistant at the Laboratory of Clinical Immunopathology, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, e-mail: aktanova\_al@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2075-8551>

**Ekaterina A. Pashkina** – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, e-mail: pashkina.e.a@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4912-5512>

**Olga S. Boeva** – Student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk National Research State University, e-mail: starchenkova97@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2720-0961>

**Natalia A. Feofanova** – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, e-mail: nataly.feofanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2591-1623>

**Vladimir A. Kozlov** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of RAS, Scientific Supervisor, Head of the Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, e-mail: vakoz40@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1756-1782>

Статья опубликована в рамках V Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии»