

PACS numbers: 81.05.ub, 82.39.Rt, 83.80.Lz, 87.19.Ff, 87.19.R-, 87.85.jc, 87.85.Rs

Біомеханічна та біохемічна аналізи зміни рівня запального процесу в травмованому *muscle soleus* щурів за комбінованої ментольної та C₆₀-фуллеренової терапії

Д. М. Ноздренко¹, Т. Ю. Матвієнко¹, О. В. Виговська²,
В. М. Сорока¹, К. І. Богуцька¹, Ю. І. Прилуцький¹, О. В. Жолос¹

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
вул. Володимирська, 64,
01601 Київ, Україна

²Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця,
бульв. Тараса Шевченка, 13,
01601 Київ, Україна

Досліджено зміни рівня запалення у травмованого *muscle soleus* щурів при використанні таких терапевтичних агентів, як C₆₀-фуллерен (доза — 1 мг/кг), ментол (доза — 1 мг/кг), та їхнього спільного застосування у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій. Як біомеханічний маркер запального процесу в м'язі проаналізовано зміну його жорсткості. Досліджено зміни про- й антиоксидантного балансу в крові щурів після індукування м'язової травми та застосованих терапевтичних агентів, а саме, концентрації ТБК-активних продуктів перекисного окиснення ліпідів, перекису водню, відновленого глутатіону й активності каталази (ТБК — тіобарбітурова кислота). Встановлено значну синергетичну дію C₆₀-фуллерена та ментолу на запальний процес у травмованому м'язі, що відкриває можливість комбінованого застосування їх як ефективних терапевтичних агентів.

Changes in the level of inflammation in the injured *muscle soleus* of rats with the usage of such therapeutic agents as C₆₀ fullerene (dose of 1 mg/kg), menthol (dose of 1 mg/kg) and their combined use in the form of intramuscular injections are studied. The change in muscle stiffness is analyzed as a biomechanical marker of the inflammatory process in it. Changes of the pro- and antioxidant balance in the blood of rats after the induction of muscle injury and the applied therapeutic agents, namely, the concentration of TBA-active lipid peroxidation products, hydrogen peroxide, reduced glutathione and catalase activity are studied (TBA—thiobarbituric acid). A significant synergistic effect of the combined usage of both C₆₀ fullerene and menthol on the inflammatory process in the

injured muscle is established that opens up the possibility of their use as effective therapeutic agents.

Ключові слова: C₆₀-фуллерен, ментол, м'язова травма, запалення, біомеханічна та біохемічна аналізи.

Key words: C₆₀ fullerene, menthol, muscle injury, inflammation, biomechanical and biochemical analyses.

(Отримано 14 вересня 2020 р.; після доопрацювання — 12 січня 2021 р.)

1. ВСТУП

Дослідження терапевтичної дії водного колоїдного розчину C₆₀-фуллерена (C₆₀ВРФ) на м'язові патології показало, що його введення у малих дозах сприяло позитивному впливу на механокінетичні показники скорочення скелетних м'язів щурів за таких патологій, як втома, алкогольна міопатія, повна або часткова ішемія [1–4]. В електрофізіологічних і біохемічних дослідженнях встановлено, що застосування C₆₀ВРФ приводить до зменшення часу відновлення сили м'язового скорочення, збільшення м'язової витривалості та зниження рівня патологічних змін [5]. На основі даних, одержаних у цих експериментах, був зроблений висновок, що біосумісні та нетоксичні (щонайменше, за низьких терапевтичних доз) наночастинки C₆₀-фуллеренів [6–8] здатні впливати на розвиток запального процесу у пошкодженому м'язі. Проте травма з розривом м'язових тканин (з ексудацією — виходом рідин і клітин крові із судин у тканини й органи з наступним запальним процесом) є важкою патологією, що ускладнюється больовою симптоматикою високого рівня. Одночасно з тканинними розладами виникає і комплекс судинних змін у вигляді короткочасного спазму, артеріальної та венозної гіперемії [9]. Хоча в усіх випадках запальна реакція є наслідком появи у пошкоджених тканинах значної кількості вільнорадикальних агентів, які запускають каскад патологічних реакцій, що направлені на руйнування цілісності клітинних оболонок [10], застосування C₆₀-фуллеренової терапії за таких складних патологічних змін, на нашу думку, не є достатньо повним вирішенням для адекватного моделю майбутнього дослідження.

Нещодавні дослідження виявили вплив ментолу на відновлення сили м'язів нижньої частини тіла після пошкодження їх внаслідок фізичних навантажень. Також було встановлено анестезувальну активність ментолу в системах *in vivo* й *in vitro* [11, 12]. Виходячи з цих даних, додатковим компонентом за C₆₀-фуллеренової терапії м'язової травми ми обрали відомий актива-

тор TRPM8-каналів — ментол.

2. МЕТОДИКА ЕКСПЕРИМЕНТУ

Для проведення дослідження були використані щурі-самці лінії Wistar у віці 3 місяців масою у 170 ± 5 г. Протокол досліджень був затверджений комісією з біоетики ННЦ «Інститут біології та медицини», згідно з правилами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» і нормами біомедичної етики, а також згідно із Законом України (№ 3446-IV від 21.02.2006 р., м. Київ) «Про захист тварин від жорсткого поводження» при проведенні медико-біологічних досліджень.

Анестезію тварин проводили внутрішньоочеревинним введенням нембуталу (40 мг/кг). М'язову травму викликали, стискаючи м'яз на 1 хв. затискачем за тиску у $3,5 \text{ кг/см}^3$ [13]. Така процедура приводила до системного прояву патологічних змін, які характерні для розвитку високоенергетичних м'язових травм. *Muscle soleus* звільняли від оточуючих тканин і через залишковий сухожилок приєднували до датчиків сили [14]. Для модульованої стимуляції еферентів у сегментах L7-S1 перерізували вентральні корінці у місцях виходу їх зі спинного мозку. Силу скорочень м'яза вимірювали за допомогою тензометричних датчиків [14]. Стимуляцію еферентів здійснювали електричними імпульсами тривалістю у 2 мс, яких було сформовано за допомогою керованого АЦП-генератора імпульсів через платинові електроди [14].

Рівень вмісту ферментів у крові експериментальних тварин як маркерів запалення за м'язової травми визначали з використанням клініко-діагностичного обладнання [15].

Для одержання C_{60} ВРФ було використано методу, засновану на переведенні цих вуглецевих наноструктур з толуолу у воду з наступним обробленням ультразвуком [16, 17]. Одержаний C_{60} ВРФ є типовим колоїдним розчином, який містить як поодинокі молекули C_{60} ($\cong 0,7$ нм), так і наноагрегати їх розміром у 1,2–100 нм [18, 19].

Ментол і C_{60} ВРФ вводили внутрішньом'язово із концентрацією у 1 мг C_{60} -фуллерена й 1 мг ментолу на 1 кг маси тварини відразу після ініціації м'язової травми [12].

Статистичне оброблення результатів вимірювань проводили методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення Origin 9.4. Біохемічні дані було представлено як середнє значення \pm стандартна похибка середнього для кожної групи. Відмінності між експериментальними групами було виявлено за допомогою однофакторної дисперсійної аналізи з наступним тестом множинного порівняння за Бонферроні. Значення ймовір-

ности $p < 0,05$ вважалися значимими.

3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

М'язова травма, як правило, супроводжується запальним процесом, біомеханічним проявом якого є збільшення м'язової жорсткості завдяки зростанню як об'єму м'язової тканини, так і кількості сполучної тканини у пошкодженому м'язі [20, 21]. До запального процесу також залучені T -лімфоцити, які разом з цитокінами регулюють відновлення м'яза та фіброз, і нейтрофіли, здатні руйнувати пошкоджені ділянки тканин шляхом фагоцитозу та дії протеолітичної системи. Водночас ці клітини вивільнюють цитокіни (NADPH-оксидаза та мієлопероксидази), які генерують активні форми кисню (АФК, зокрема супероксид-аніон і перекис водню).

АФК руйнують некротичні тканини, а з іншого боку, загострюють процес запалення та наносять шкоду здоровим міофібрилам [22]. Макрофаги надходять до місць ураження з капілярів, що знаходяться у м'язах, з епімізію та перимізію, які виділяють хемоатрактанти. Загалом це призводить до м'язової набряклості, яка збільшує жорсткісну компоненту травмованого м'яза. Фіброласти відіграють важливу роль у відновленні м'язової тканини, секретуючи позаклітинні матриксні білки — колаген I та II типів, фібронектин, еластин, протеоглікани, ламінін, які збільшують м'язову жорсткість у декілька разів. Це змінює й інші механічні характеристики м'яза (наприклад, пружність і міцність), що призводить до розвитку фіброзу та неповного відновлення м'язів [12, 14]. Фіброз характеризується накопиченням позаклітинних білків, перш за все, колагену I типу, що також змінює жорсткість м'язових волокон. Таким чином, вимірюючи жорсткість м'яза, ми змогли проаналізувати зміни рівня запального процесу за використання досліджуваних терапевтичних агентів [23].

Для визначення змін у жорсткісній системі м'яза було проаналізовано час повернення м'язової сили до вихідних (контрольних) значень. На рисунку 1 представлено криві 10 послідовних силових відповідей травмованого *muscle soleus* через 5 годин після ініціації травми. Зменшення сили скорочення упродовж перших 5 послідовних скорочень змінювалося майже повною ригідністю м'яза на останніх стимуляційних пулах. Час повернення м'язової сили до початкового положення склав 282 ± 32 мс при першому скороченні та 302 ± 32 мс при десятому, що становило приріст майже 600% від контрольних значень. Варто відзначити незначне збільшення жорсткості м'яза упродовж 10 проведених скорочень (5%) за істотного (87%) пониження м'язової сили.

Ін'єкції C_{60} -фуллерена усували як стрибкоподібне зменшення

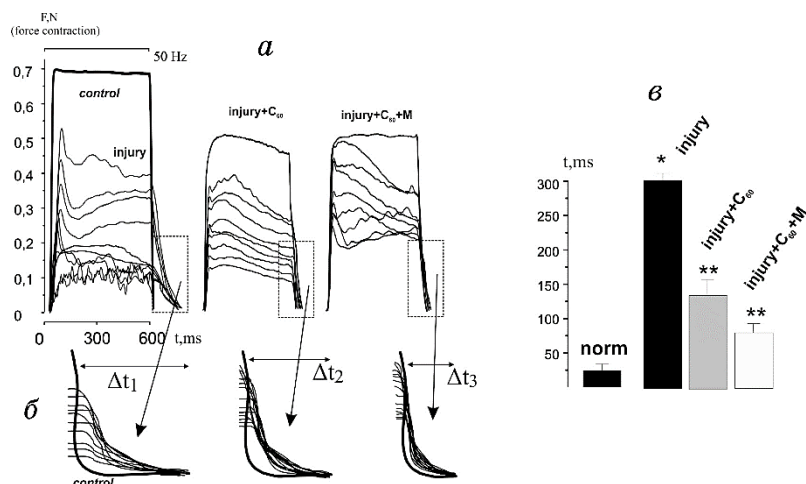


Рис. 1. Криві 10 послідовних силових відповідей травмованого *muscle soleus* на стимуляційний сигнал частотою у 50 Гц, тривалістю у 6 с (без релаксаційного періоду) при застосуванні терапевтичних агентів через 5 годин після ініціації травми (а); криві силових відповідей після припинення стимуляційного сигналу (б); час повернення силової кривої у початкову позицію (в); injury + C₆₀ та injury + C₆₀ + M — травма на тлі ін'єкцій C₆₀-фуллерена та C₆₀-фуллерена з ментолом (M) відповідно.¹

сили скорочення м'яза, так і флюктуаційну складову скорочувального процесу (рис. 1). Час повернення м'язової сили до вихідного положення (131 ± 12 мс при першому скороченні та 139 ± 22 мс при десятому) істотно зменшився та склав 153% від контрольних значень.

Ін'єкції ментолу не приводили до істотних змін у м'язовій динаміці, залишаючи її поліпшення на рівні статистичних похибок (дані не представлено).

За комбінованого застосування C₆₀-фуллерена та ментолу пониження максимальної силової відповіді прослідковувалося на кожному з 10 послідовних скорочень (рис. 1). Час повернення м'язової сили до вихідного положення склав 76 ± 15 мс при першому скороченні та 88 ± 31 мс при десятому, що становило 82% від контрольних значень. Таким чином, синергійна дія C₆₀-фуллерена та ментолу приводила до зменшення жорсткісних характеристик травмованого м'яза майже на 500%.

Зміна біохемічного складу крові за активного функціонування пошкоджених м'язів є відображенням фізіологічних змін, які виникають у скелетному м'язі. Його безпосередня аналіза також надає можливість оцінити ефективність терапевтичної дії препарату на патологічні процеси у ньому.

За розвитку м'язової патології зміна рівня ендогенних антиок-

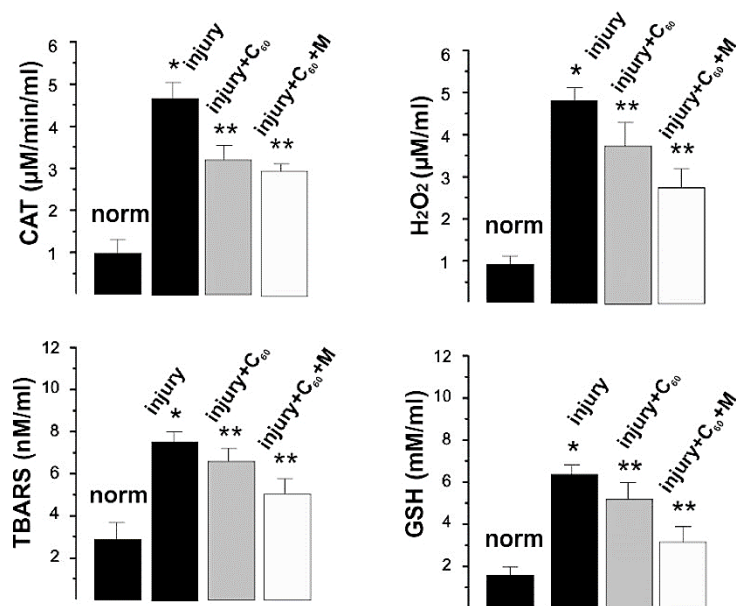


Рис. 2. Показники про- й антиоксидантного балансу в крові щурів після індукування м'язової травми: концентрації ТБК-активних продуктів перекисного окиснення ліпідів (TBARS), перекису водню (H_2O_2), відновленого глутатіону (GSH) й активність каталази (CAT); injury + C_{60} і injury + $C_{60} + M$ — травма на тлі ін'єкцій C_{60} -фуллерена та C_{60} -фуллерена з ментолом (M) відповідно. * $p < 0,05$; ** $p < 0,05$ відносно групи injury.²

сидантів є істотним критерієм, що визначає рівень фізіологічних порушень м'язової клітини. На рисунку 2 представлено результати тестів, які показують рівень накопичення вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів у крові щурів після індукації м'язової травми. Одержані дані свідчать про підвищений рівень ТБК-активних продуктів перекисного окиснення ліпідів (TBARS) і перекису водню (H_2O_2) після стимуляції травмованого м'яза, а саме: 235% ($p < 0,05$) для TBARS і 451% ($p < 0,05$) для H_2O_2 порівняно з непошкодженим м'язом.

Після введення C_{60} ВРФ концентрація TBARS незначно знижувалася порівняно з пошкодженим м'язом без терапії — 202% ($p < 0,05$). Таким чином, терапевтичний ефект C_{60} ВРФ за цим маркером склав не більше 11%. Пониження рівня H_2O_2 після введення C_{60} ВРФ становило не більше 14% (рис. 2).

При застосуванні комплексних ін'єкцій C_{60} ВРФ і ментолу терапевтичний ефект за маркером TBARS склав 31% ($p < 0,05$), а для H_2O_2 — 47% ($p < 0,05$), що у понад 2 рази перевищило терапевтичний ефект окремих ін'єкцій C_{60} ВРФ.

Аналіза рівнів ендогенних антиоксидантів засвідчила значне

збільшення рівня відновленого глутатіону (GSH) — 301% ($p < 0,05$) та активності каталази (CAT) — 471% ($p < 0,05$).

Після введення C_{60} ВРФ активність GSH незначно понизилася — на 9% ($p < 0,05$). Пониження показників CAT за цієї терапії виявилось більш ефективним і склало 14% ($p < 0,05$).

При застосуванні комплексних ін'єкцій C_{60} ВРФ і ментолу рівень GSH понизився майже на 50% порівняно з фуллереновою терапією. Терапевтичний ефект при цьому склав 29% ($p < 0,05$). Водночас рівень CAT залишився практично незмінним порівняно з фуллереновою терапією (понизився не більше ніж на 2–3%).

Важливо зазначити, що застосування ментольних ін'єкцій не виявило достовірних змін у жодному з біохемічних маркерів порівняно з травмованим м'язом (дані не представлено).

Запалення, яке виникає при деструкції м'язової тканини, ініціюється АФК. Так, при гострій травмі у м'язах активно утворюється супероксидний радикал, H_2O_2 та гідроксильний радикал [24]. За нормальних умов антиоксидантна система здатна утворювати стабільні сполуки, нейтралізуючи надлишок вільних радикалів. Проте, за значних пошкодженнях, вона не справляється у повній мірі зі своєю функцією, і тому використання потужних природних або штучних екзогенних антиоксидантів з терапевтичною метою здатне пришвидшити процес відновлення м'яза [25].

Кількість внутрішньом'язової сполучної тканини та морфологічний розподіл її значно варіює між м'язами з різними біомеханічними функціями. Топографія колагенових волокон за розвитку м'язового запалення є важливим чинником, який змінює жорсткість м'язової системи за патології [26]. Час і швидкість експресії білків сполучної тканини також вказують на відмінності між м'язами різних типів. Механічна роль внутрішньом'язової сполучної тканини за нормальних умов скорочення м'яза обмежується пасивною пружною реакцією. Однак зі збільшенням зовнішніх навантажень на активний м'яз відбуваються зміни в експресії білків сполучної тканини. Це запускає деякі адаптаційні процеси у скорочувальній функції м'язового комплексу «синергіст–антагоніст» з урахуванням деформаційних зсувів і зміни м'язової геометрії за виконання рухливих завдань. Зміни жорсткісної компоненти м'яза напряду пов'язані з перебігом запального процесу у пошкодженому м'язі [27]. Колаген, — основний білок сполучної тканини, — є невід'ємною складовою м'язів і відіграє важливу роль як у встановленні титанічних скорочень, так і в утриманні досягнутих цільових позицій активного м'яза загалом [28]. Більше 90% внутрішньом'язового колагену знаходиться у перимізіі. Колагенові зшивки представляють собою структури, які виникають у результаті конденсації залишків лізину або гідроксилізину й їхніх альдегідів. Зшивки зв'язують дві або три

молекули колагену. Зі збільшенням зовнішніх навантажень на активний м'яз спостерігається зсув у типі колагену (в бік більшої кількості I типу) та збільшення концентрації зшивок [29, 30]. Саме такі зміни у колагенових характеристиках, а не зміни концентрації колагену, відповідальні за збільшення жорсткості колагену за розвитку запального процесу.

Дослідження ролі м'язових фасцій у підтриманні досягнутого стаціонарного стану активного м'яза показало, що м'язова втома не є основним чинником у цьому випадку [31, 32]. Було зроблено висновок про те, що саме порушення жорсткісних структур у фасції за виникнення запальних процесів відіграє основну роль у розвитку й утриманні м'язової напруженості та змін в інтерстиціальному тиску. Це може пояснити збільшення часу повернення м'яза на вихідну цільову позицію за розвитку запалення.

4. ВИСНОВКИ

Отже, позитивна терапевтична зміна досліджуваних біомеханічних і біохемічних маркерів підтверджує можливість сумісного застосування водного розчину C₆₀-фуллеренів [33] і ментолу як ефективних агентів, здатних корегувати патологічний стан м'язової системи, що виникає при травмах. Виявлений синергізм дії ментолу та C₆₀-фуллерена на посттравматичний процес відновлення скелетного м'яза відкриває реальні перспективи для подальших клінічних випробувань їх.

Автори висловлюють вдячність МОН України за фінансову підтримку (грант № 19БФ036-01).

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА—REFERENCES

1. V. I. Vereshchaka, N. V. Bulgakova, A. V. Maznychenko, O. O. Gonchar, Yu. I. Prylutsky, U. Ritter, W. Moska, T. Tomiak, D. M. Nozdrenko, I. V. Mishchenko, and A. I. Kostyukov, *Front. Physiol.*, **9**: 517 (2018); <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00517>
2. D. M. Nozdrenko, K. I. Bogutska, O. Yu. Artemenko, N. Ye. Nurishchenko, and Yu. I. Prylutsky, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **16**, No. 4: 745 (2018); <https://doi.org/10.15407/nnn.16.04.745>
3. O. P. Motuziuk, D. M. Nozdrenko, K. I. Bogutska, O. V. Remeniak, and Yu. I. Prylutsky, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **17**, No. 1: 207 (2019); <https://doi.org/10.15407/nnn.17.01.207>
4. D. M. Nozdrenko, T. Yu. Matvienko, K. I. Bogutska, O. Yu. Artemenko, O. V. Ilchenko, and Yu. I. Prylutsky, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **17**, No. 3: 409 (2019); <https://doi.org/10.15407/nnn.17.03.409>
5. Yu. I. Prylutsky, I. V. Vereshchaka, A. V. Maznychenko, N. V. Bulgakova, O. O. Gonchar, O. A. Kyzyma, U. Ritter, P. Scharff, T. Tomiak,

- D. M. Nozdrenko, I. V. Mischenko, and A. I. Kostyukov, *J. Nanobiotechnol.*, **15**: 8 (2017); <https://doi.org/10.1186/s12951-016-0246-1>
6. M. Tolkachov, V. Sokolova, V. Korolovych, Yu. Prylutskiy, M. Epple, U. Ritter, and P. Scharff, *Mat.-wiss. u. Werkstofftech.*, **47**, Nos. 2–3: 216 (2016); <https://doi.org/10.1002/mawe.201600486>
 7. S. V. Prylutska, A. G. Grebinyk, O. V. Lynchak, I. V. Byelinska, V. V. Cherepanov, E. Tauscher, O. P. Matyshevska, Yu. I. Prylutskiy, V. K. Rybalchenko, U. Ritter, and M. Frohme, *Fullerenes, Nanotubes, Carbon Nanostruct.*, **27**, No. 9: 715 (2019); <https://doi.org/10.1080/1536383X.2019.1634055>
 8. T. Halenova, N. Raksha, O. Savchuk, L. Ostapchenko, Yu. Prylutskiy, U. Ritter, and P. Scharff, *BioNanoSci.*, **10**, No. 3: 721 (2020); [doi:10.1007/s12668-020-00762-w](https://doi.org/10.1007/s12668-020-00762-w)
 9. T. Hurme, H. Kalimo, M. Lehto, and M. Järvinen, *Medicine & Science in Sports & Exercise*, **23**, No. 7: 801 (1991); https://journals.lww.com/acsm-mssse/Abstract/1991/07000/Healing_of_skeletal_muscle_injury__an.6.aspx
 10. M. J. Gibala, J. D. MacDougall, M. A. Tarnopolsky, W. T. Stauber, and A. Elorriaga, *J. Appl. Physiol.*, **78**, No. 2: 702 (1995); [DOI: 10.1152/jappl.1995.78.2.702](https://doi.org/10.1152/jappl.1995.78.2.702)
 11. Yo. Higashi, T. Kiuchi, and K. Furuta, *Clin. Ther.*, **32**, No. 1: 34 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.01.016>
 12. D. N. Nozdrenko, T. Yu. Matvienko, O. V. Vygovska, V. M. Soroca, K. I. Bogutska, N. E. Nuryschenko, Yu. I. Prylutskiy, and A. V. Zholos, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **18**, No. 1: 205 (2020); <https://doi.org/10.15407/nnn.18.01.205>
 13. D. N. Nozdrenko, S. M. Berehovi, N. S. Nikitina, L. I. Stepanova, T. V. Beregova, and L. I. Ostapchenko, *Biomed. Res.*, **29**, No. 19: 3629 (2018); [DOI: 10.4066/biomedicalresearch.29-18-1055](https://doi.org/10.4066/biomedicalresearch.29-18-1055)
 14. D. M. Nozdrenko, S. Yu. Zay, O. P. Motuziuk, K. I. Bogutska, A. V. Ilchenko, and Yu. I. Prylutskiy, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **18**, No. 3: 585 (2018); <https://doi.org/10.15407/nnn.18.03.585>
 15. D. M. Nozdrenko, D. O. Zavodovsky, T. Yu. Matvienko, S. Yu. Zay, K. I. Bogutska, Yu. I. Prylutskiy, U. Ritter, and P. Scharff, *Nanoscale Res. Lett.*, **12**, No. 1: 115 (2017); <https://doi.org/10.1186/s11671-017-1876-4>
 16. S. V. Prylutska, O. P. Matyshevska, I. I. Grynyuk, Yu. I. Prylutskiy, U. Ritter, and P. Scharff, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **468**, No. 1: 265 (2007); [doi:10.1080/15421400701230105](https://doi.org/10.1080/15421400701230105)
 17. V. V. Turov, V. F. Chehun, T. V. Krupskaya, V. N. Barvinchenko, S. V. Chehun, A. P. Ugnichenko, Yu. I. Prylutskiy, P. Scharff, and U. Ritter, *Chem. Phys. Lett.*, **496**, Nos. 1–3: 152 (2010); [doi:10.1016/j.cplett.2010.07.001](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2010.07.001)
 18. Yu. Prilutski, S. Durov, L. Bulavin, V. Pogorelov, Yu. Astashkin, V. Yashchuk, T. Ogul'chansky, E. Buzaneva, and G. Andrievsky, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **324**, No. 1: 65 (1998); <https://doi.org/10.1080/10587259808047135>
 19. Yu. I. Prilutski, S. S. Durov, V. N. Yashchuk, T. Yu. Ogul'chansky, V. E. Pogorelov, Yu. A. Astashkin, E. V. Buzaneva, Yu. D. Kirghizov, G. V. Andrievsky, and P. Scharff, *Europ. Phys. J. D*, **9**, Nos. 1–4: 341 (1999); <https://doi.org/10.1007/s100530050452>
 20. X. Feng, G. Li, and S. Wang, *Acta Pharmacol. Sin.*, **25**, No. 11: 1489 (2004).

21. L. He, G. Li, X. Feng, H. Shi, D. Chang, K. Ye, and S. Wang, *Ind. Health*, **46**, No. 5: 506 (2008); DOI: [10.2486/indhealth.46.506](https://doi.org/10.2486/indhealth.46.506)
22. Y. Li, W. Foster, B. M. Deasy, Y. Chan, V. Prisk, Y. Tang, J. Cummins, and J. Huard, *Am. J. Pathol.*, **164**, No. 3: 1007 (2004); [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63188-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63188-4)
23. M. Zimowska, A. Duchesnay, P. Dragun, A. Oberbek, J. Moraczewski, and I. Martelly, *Int. J. Cell Biol.*, **2009**: 659372 (2009); DOI: [10.1155/2009/659372](https://doi.org/10.1155/2009/659372)
24. C. Bleakley, S. McDonough, and D. MacAuley, *Am. J. Sports Med.*, **32**, No. 1: 251 (2004); DOI: [10.1177/0363546503260757](https://doi.org/10.1177/0363546503260757)
25. K.-D. Schaser, A. C. Disch, J. F. Stover, A. Lauffer, H. J. Bail, and T. Mittlmeier, *Am. J. Sports Med.*, **35**, No. 1: 93 (2007); <https://doi.org/10.1177/0363546506294569>
26. O. Thorsson, B. Lilja, P. Nilsson, and N. Westlin, *Scand J. Med. Sci. Sports*, **7**, No. 3: 182 (1997); <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.1997.tb00137.x>
27. F. T. G. Rahusen, P. S. Weinhold, and L. C. Almekinders, *Am. J. Sports Med.*, **32**, No. 8: 1856 (2004); <https://doi.org/10.1177/0363546504266069>
28. J. M. Beiner, P. Jokl, J. Cholewicki, and M. M. Panjabi, *Am. J. Sports Med.*, **27**, No. 1: 2 (1999); doi:[10.1177/03635465990270011101](https://doi.org/10.1177/03635465990270011101)
29. T. M. Best, B. Loitz-Ramage, D. T. Corr, and R. Vanderby, *Am. J. Sports Med.*, **26**, No. 3: 367 (1998); doi:[10.1177/03635465980260030401](https://doi.org/10.1177/03635465980260030401)
30. L. D. Wilkin, M. A. Merrick, T. E. Kirby, and S. T. Devor, *Int. J. Sports Med.*, **25**, No. 1: 73 (2004); DOI: [10.1055/s-2003-45234](https://doi.org/10.1055/s-2003-45234)
31. M. Bennett, T. M. Best, S. Babul, J. Taunton, and M. Lepawsky, *Cochrane Database Syst Rev.*, **19**, No. 4: CD004718 (2005); doi:[10.1002/14651858.CD004713.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004713.pub2)
32. M. Kozakowska, K. Pietraszek-Gremplewicz, A. Jozkowicz, and J. Dulak, *J. Muscle Res. Cell Motil.*, **36**, No. 6: 377 (2015); doi:[10.1007/s10974-015-9438-9](https://doi.org/10.1007/s10974-015-9438-9)
33. S. Y. Zay, D. O. Zavodovskyi, K. I. Bogutska, D. N. Nozdrenko, and Yu. I. Prylutskyi, *Fiziol. Zh.*, **62**, No. 3: 66 (2016); <https://doi.org/10.15407/fz62.03.066>

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv,
64, Volodymyrs'ka Str.,
UA-01601 Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University of Kyiv,
Taras Shevchenko Blvd., 13,
UA-01601 Kyiv, Ukraine

¹ Fig. 1. Curves of 10 consecutive force responses of an injured *muscle soleus* to a stimulation signal with a frequency of 50 Hz and a duration of 6 s (without a relaxation period) when using therapeutic agents 5 h after initiation of injury (a). Curves of force responses after the termination of the stimulation signal (б). Time to return the force curve to its original position (в); injury + C₆₀ and injury + C₆₀ + M are trauma caused by injections of C₆₀ fullerene and C₆₀ fullerene with menthol, respectively.

² Fig. 2. Indicators of pro- and antioxidant balance in the blood of rats after induction of muscle injury: concentrations of TBA-active products of lipid peroxidation (TBARS), hydrogen peroxide (H₂O₂), reduced glutathione (GSH) and catalase activity (CAT); injury + C₆₀ and injury + C₆₀ + M are trauma caused by injections of C₆₀ fullerene and C₆₀ fullerene with menthol, respectively. *p < 0.05; **p < 0.05 relative to injury group.