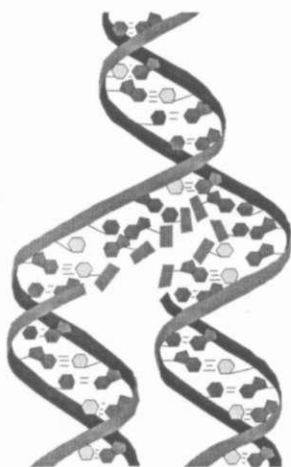


Всеукраїнська громадська наукова організація "Українська академія наук"  
ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України"

# МЕДИЧНА ХІМІЯ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



*All-Ukrainian Public Scientific Organization  
"Ukrainian Academy of Sciences"  
SHEI "I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University MPH of Ukraine"*

# MEDICAL CHEMISTRY

SCIENTIFIC JOURNAL

**3(56)** TOM 15  
2013

## Зміст

## Contents

### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Ваврух П. О., Боднар Я. Я., Ваврух Г. П.* (Тернопіль)  
ДИНАМІКА ІНТЕГРАЛЬНИХ МАРКЕРІВ ЕНДОГЕННОЇ  
ІНТОКСИКАЦІЇ, СПРИЧИНЕНОЇ ВВЕДЕННЯМ  
ЦИТОСТАТИКІВ

5

*Швець В. М.* (Запоріжжя) ФОСФОЛІПІДНИЙ СКЛАД  
ГОМОГЕНАТУ СЕРЦЯ ДОРΟΣЛИХ І СТАРИХ ЩУРІВ  
ТА ОСОБЛИВОСТІ ЙОГО МОДУЛЯЦІЇ ПРИ СТРЕСІ

10

*Федевич Ю. М.* (Львів) ВПЛИВ ГАПТОГЛОБІНУ НА  
КИСНЕЗВ'ЯЗУВАЛЬНІ ТА НІТРИТРЕДУКТАЗНІ  
ВЛАСТИВОСТІ ГЕМОГЛОБІНУ

15

*Кулініч О. С., Дьомшина О. О., Штеменко Н. І.*  
(Дніпропетровськ) МОДУЛЯЦІЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ  
ЦИСПЛАТИНУ КЛАСТЕРНИМИ СПОЛУКАМИ  
РЕНІУМ(III) У МОДЕЛІ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

21

*Мисула І. Р., Суховалець І. О.* (Тернопіль) ПЕРЕБІГ  
ПАРОДОНТИТУ ПРИ ГІПОЕРГІЧНОМУ ТА  
ГІПЕРЕРГІЧНОМУ ТИПАХ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ НА  
ФОНІ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОПАТІЇ

27

*Борис Р. М.* (Одеса) ДИНАМІКА ФЕРМЕНТАТИВНОЇ  
ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ПЕРІОД  
ГОСТРОЇ РЕАКЦІЇ НА ПОЄДНАНУ КРАНІОСКЕЛЕТНУ  
ТРАВМУ

31

*Павлишин Г. А., Козак К. В.* (Тернопіль) ОЦІНКА  
ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ В ДІТЕЙ З  
НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

36

*Вовк Т. Б.* (Київ) ВПЛИВ Іg G ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ  
ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК НА ПОКАЗНИКИ  
ХРОНОМЕТРИЧНИХ ТЕСТІВ

40

*Яковлева Л. В., Чорна Н. С., Бабенко Д. М.* (Харків)  
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОЗВИТКУ  
ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ ЧЕРЕЗ 1 І ЧЕРЕЗ  
3 МІСЯЦІ ВІД ПОЧАТКУ ІНДУКЦІЇ  
ІНСУЛІНЗАЛЕЖНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА  
ВПЛИВ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ БЕРЕЗИ  
БОРОДАВЧАСТОЇ НА ЇЇ ПРОГРЕСУВАННЯ

44

*Пида В. П.* (Тернопіль) ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТО-  
ЗАХИСНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ  
З БРУНЬОК ОБЛІПИХИ КРУШИНОПОДІБНОЇ НА  
МОДЕЛІ ТЕТРАЦИКЛІНОВОГО ГЕПАТИТУ

48

*Яковлева Л. В., Стефанів І. В.* (Харків, Тернопіль)  
ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ  
АКТИВНОСТІ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ НАСТОЯНКИ  
"КАСДЕНТ" НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО  
ГІНГІВІТУ В ЩУРІВ

52

*Глушко К. Т.* (Тернопіль) ІМУНОЛОГІЧНІ  
ОСОБЛИВОСТІ У ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ  
ПАТОЛОГІЄЮ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ НА ФОНІ  
ТОКСОКАРОЗУ

55

*Семенів Д. В.* (Івано-Франківськ) ДОСЛІДЖЕННЯ  
КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ  
СУБСТАНЦІЇ АРОНІЇ ГІДРОФІЛЬНОЇ НА МОДЕЛІ  
АДРЕНАЛІНОВОГО МІОКАРДИТУ В ЩУРІВ

59

### ORIGINAL INVESTIGATIONS

*Vavruk P. O., Bodnar Ya. Ya., Vavruk H. P.* (Ternopil)  
DYNAMICS OF INTEGRAL MARKERS OF  
ENDOGENOUS INTOXICATION CAUSED BY  
INTRODUCTION OF CYTOSTATICS

*Shvets V. M.* (Zaporizhzhia) PHOSPHOLIPID  
COMPOSITION OF THE HEART HOMOGENATE  
OF THE ADULT AND OLD RATS, AND PECULIARITIES  
OF ITS MODULATION UNDER STRESS

*Fedevych Yu. M.* (Lviv) INFLUENCE OF HAPTOGLOBIN  
ON OXYGEN-BINDING AND NITRITE REDUCTASE  
CAPACITIES OF HEMOGLOBIN

*Kulinich O. S., Dyomshyna O. O., Shtemenko N. I.*  
(Dnipropetrovsk) MODULATION OF CISPLATIN  
HEPATOTOXICITY USING CLUSTER COMPOUNDS  
OF RHENIUM(III) IN A MODEL OF CARCINOGENESIS

*Mysula I. R., Sukhovelets I. O.* (Ternopil) COURSE  
OF PARODONTITIS, COMBINED WITH ADRENALINE  
MYOCARDIOPATHY, AT HYPOERGIC AND  
HYPERERGIC TYPES OF INFLAMMATORY REACTION

*Borys R. M.* (Odesa) THE DYNAMICS OF ENZYMATIC  
BRANCH OF ANTIOXIDANT PROTECTION DURING  
AN ACUTE REACTION TO A COMBINED CRANIO-  
SKELETAL TRAUMA

*Pavlyshyn H. A., Kozak K. V.* (Ternopil) EVALUATION OF  
CARBOHYDRATE METABOLISM IN CHILDREN WITH  
OVERWEIGHT AND OBESITY

*Vovk T. B.* (Kyiv) Ig G INFLUENCE OF PATIENTS WITH  
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS  
ON INFLUENCE BLOOD CLOTTING TESTS

*Yakovleva L. V., Chorna N. S., Babenko D. M.* (Kharkiv)  
THE COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF THE  
DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY AFTER  
1 AND 3 MONTH FROM THE BEGINNING  
OF INDUCTION OF INSULINE-DEPENDENT DIABETES  
AND IMPACT OF THE DENSE EXTRACT FROM  
LEAVES OF THE SILVER BIRCH AT ITS  
PROGRESSION

*Pyda V. P.* (Ternopil) RESEARCH OF LIVERPROTECTIVE  
PROPERTIES OF THE THICK EXTRACT FROM BUDS  
OF SEA-BUCKTHORN ON A MODEL OF  
TETRACYCLINE HEPATITIS

*Yakovleva L. V., Stefaniv I. V.* (Kharkiv, Ternopil) THE  
STUDY OF SPECIFIC PHARMACOLOGICAL EFFECT  
OF TINCTURE "KASDENT" ON THE MODEL OF  
EXPERIMENTAL GINGIVITIS IN RATS

*Glushko K. T.* (Ternopil) IMMUNOLOGICAL FEATURES OF  
CHRONIC DIGESTIVE PATHOLOGY AMONG  
CHILDREN WITH TOXOCARIASIS

*Semeniv D. V.* (Ivano-Frankivsk) INVESTIGATIONS OF  
CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF  
CHOKEBERRY'S HYDROPHILIC SUBSTANCE TO THE  
MODELS OF RATS' ADRENALINE MYOCARDITIS

## МОДУЛЯЦІЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ ЦИСПЛАТИНУ КЛАСТЕРНИМИ СПОЛУКАМИ РЕНІЮ(III) У МОДЕЛІ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Введення сполуки ренію з ізобутиратними лігандами, розташованими в цис-положенні навколо почверного зв'язку, призводило до гальмування процесів цитолізу клітин печінки та зниження активації ферментативних процесів тканин печінки в моделі канцерогенезу та за умов введення цисплатину. Сполука  $Re_{cisobut}$  проявила більш ефективні властивості до модуляції гепатотоксичної дії цисплатину, ніж аналогічна сполука ренію з адамантильними лігандами. Вперше вивчено вміст відновленого глутатіону в клітинах печінки та плазмі крові щурів-пухлиноносіїв при введенні системи реній-платина і запропоновано приблизну схему, що пояснює можливу роль глутатіонової системи у прояві гепатопротекторних властивостей сполук з почверним зв'язком.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: модуляція, гепатотоксичність, цисплатин, кластерні сполуки ренію(III).

ВСТУП. У наших попередніх роботах [2] показано гепатопротекторні властивості кластерних сполук ренію(III) з органічними лігандами (КРОЛ) у моделях канцерогенезу та токсичного гепатиту. Було випробувано КРОЛ тетракарбоксилатного, тетрафосфатного та цис-дикарбоксилатного типів. У ряді сполук КРОЛ структурного типу цис-дикарбоксилатів визначено сполуку з адамантильними лігандами, що проявляла надзвичайно значні гепатопротекторні властивості, що пояснювалось саме властивостями каркасних лігандів стереїдного типу. Проте існує й інша точка зору щодо пояснення цього явища – унікальні властивості почверного зв'язку як пастки радикалів, які виявляють *in vivo* незалежно або разом із властивостями органічного радикала. Отже, пошук гепатопротекторів у ряді цис-дикарбоксилатів є перспективним напрямком досліджень. Відомо, що система глутатіонового захисту є однією з найважливіших стратегій знешкодження небезпечних радикальних вибухів [6, 13, 23], що супроводжують цисплатинову терапію і канцерогенну дію в печінці [10, 12, 15–18, 24, 26]. Глутатіонову антиоксидантну ланку в печінці не досліджували у моделі канцерогенезу та при застосуванні протипухлинної системи реній-платина (система Re–Pt).

Отже, метою роботи було вивчити можливий гепатопротекторний вплив кластерної сполуки ренію цис-дикарбоксилатного ряду з

ізобутирильними лігандами при використанні системи Re–Pt у моделі канцерогенезу щурів та з'ясувати питання про участь даної системи в механізмі гепатопротекції.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Вивчали сполуку цис-діізобутиратодиреній(III)тетрахлорид –  $(Re_{cisobut})_2$  – цис $Re_2(iC_3H_7COO)_2Cl_4$ , синтезовану на кафедрі неорганічної хімії Українського державного хіміко-технологічного університету (м. Дніпропетровськ, Україна) [5].

Експеримент з вивчення протипухлинної активності КРОЛ проводили на щурах лінії Вістар масою 100–150 г, яких утримували в стандартних умовах віварію. Маніпуляції зі щурами виконували відповідно до правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (м. Страсбург, 1986). Карцинома Герена Т8 – типова епітеліальна солідна пухлина з ефективною перевивання у 75 % та без випадків спонтанного розсмоктування. Чутливість цієї пухлини до відомих протипухлинних засобів дозволяє використовувати її при доборі та випробуванні нових хімотерапевтичних агентів. Донорами ракових клітин були щури-пухлиноносії, яких придбали в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України безпосередньо до трансплантації. Донора з двотижневою пухлиною (діаметром 40–45 мм) забивали, вилучали пухлину. Транс-

плантацію карциноми Герена Т8 здійснювали методом підшкірного введення в ділянку стегна задньої кінцівки 0,5 мл 20 % суспензії клітин пухлини у фізіологічному розчині. Цисплатин (сPt) вводили одноразово у дозі 8 мг/кг на 9 добу після трансплантації пухлини. Сполуки ренію вводили за схемою антиоксидантної терапії 10 разів, починаючи з 3 доби після перевивання пухлини з інтервалом в 1 добу, в кількості 7 мкмоль/кг маси тварини, як описано в [4].

Тварин було поділено на п'ять груп (по 15 щурів у кожній): 1-ша – інтактні тварини (контроль); 2-га – тварини з карциномою Герена Т8; 3-тя – тварини з карциномою Герена Т8, яким вводили цисплатин у вигляді розчину за схемою [22]; 4-та – тварини з карциномою Герена Т8, яким вводили систему Re–Pt як одноразове введення цисплатину в дозі 8 мг/кг на 9 добу та сполук ренію в наноліпосомній формі, починаючи з 3 доби після трансплантації ракових клітин з інтервалом в 1 добу протягом 21 доби, у дозі 7 мкг/кг з кінцевим мольним співвідношенням введених сполук ренію і платини 4:1 (Re+cPt) за схемою антиоксидантної терапії (спосіб 2) [21] ( $[\text{Re}_{\text{cisisobyt}}]_{\text{nl}} + \text{cPt}$ ); 5-та – тварини з карциномою Герена Т8, яким вводили систему Re–Pt, щурям-пухлиноносцям вводили також у вигляді змішаних наноліпосом (nl) розміром 10–100 нм, навантажених цисплатином та сполукою ренію у співвідношенні компонентів 4:1 (спосіб 3) ( $[\text{Re}_{\text{cisisobyt}} + \text{cPt}]_{\text{nl}} 4:1$ ). Систему Re–Pt вводили внутрішньочеревно на 3 день після трансплантації пухлини з розрахунку 7 мкмоль/кг ренієвої сполуки десятикратно. На 21 день після трансплантації пухлини щурів декапітували під етерним наркозом.

Функцію печінки визначали за змінами активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ) і гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) з викорис-

танням стандартних лабораторних методик тест-наборів ("Реагент", Україна, м. Дніпропетровськ) за методами [7, 19].

Рівень малонового діальдегіду (МДА) в плазмі та гомогенаті печінки визначали за методикою [1], глутатіону (GSH) – за [11].

Статистичний аналіз отриманих даних проводили в Microsoft Exel із визначенням імовірних відмінностей з використанням t-критерію Стьюдента [3].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Як розвиток новоутворення, так і введення сPt викликали явище гіперферментемії, тобто збільшення активності ферментів, як у плазмі крові, так і в тканині печінки (табл. 1).

Відомо, що під дією токсичних факторів, якими є канцерогенез та сPt, відбувається спочатку активація процесів трансамінування, фосфорилування, окиснення-відновлення тощо в клітинах печінки, а потім їх цитоліз із наступним вивільненням ферментів у кров [2, 12, 17, 26]. Найбільш чутливими до токсичних речовин є процеси трансамінування, про що свідчить суттєве зростання АлАТ і АсАТ у плазмі крові щурів-пухлиноносців. Слід відмітити, що введення сполуки  $\text{Re}_{\text{cisisobyt}}$  у ліпосомній формі на фоні введення сPt знижувало як активацію біохімічних процесів у тканині печінки, так і цитолітичні процеси. Останнє можна пояснити мембраностабілізуючою та антиоксидантною властивостями КРОЛ завдяки наявності в їх структурі почверного зв'язку [21]. Така властивість  $\text{Re}_{\text{cisisobyt}}$  за своїми параметрами перевищує властивість свого попередньо вивченого аналога з адамантильними радикалами, особливо це стосується процесів вивільнення ЛДГ і ГГТ, рівень яких у плазмі крові зменшується набагато нижче контролю. Слід також відмітити, що введення  $\text{Re}_{\text{cisisobyt}}$  більш вибірково впливає на активацію біохімічних процесів у тканині печінки (дані ферментативної активності у гомогенаті тканини). Особливо це

Таблиця 1 – Активність ферментів у плазмі крові й печінці щурів, % до контролю

Група	АлАТ, %		АсАТ, %		ГГТ, %		ЛДГ, %		ЛФ, %	
	плазма	гомогенат	плазма	гомогенат	плазма	гомогенат	плазма	гомогенат	плазма	гомогенат
Т8 (2-га група)	156*	246*	233*	312*	66*	150*	166*	127*	166*	72*
Т8+cPt (3-тя група)	242*	346*	248*	404*	118*	167*	505*	350*	188*	843*
Т8+[ $\text{Re}_{\text{cisisobyt}}$ ]nl+cPt] (4-та група)	69#	153#	122#	235#	15#	60#	118#	82#	18#	331#
Т8+[ $\text{Re}_{\text{cisisobyt}}$ +cPt]nl4:1 (5-та група)	80#	97#	93#	206#	4#	33#	83#	98#	14#	306#

Примітки. Тут і в наступних таблицях:

- 1) \* – достовірна різниця порівняно з контролем ( $p < 0,05$ );
- 2) # – достовірна різниця порівняно з групою Т8+cPt ( $p < 0,05$ ).

стосується активності ГГТ, рівень якої знижується більше ніж у 4 рази. Оскільки ГГТ є ферментом глутатіонового циклу [9, 25], слід припустити, що дана сполука проявляє унікальні антиоксидантні властивості та впливає на процеси, пов'язані з біосинтезом глутатіону.

Введення наноліпосом змішаного складу, де цисплатин перебував у ліпосомній формі, теж призводило до гальмування процесів цитолізу клітин печінки та вибірково процесів активації ферментів тканин печінки. Такий спосіб введення протипухлинної системи реній-платина з  $Re_{cisobyt}$  також сприяв активному гальмуванню активності ГГТ, що було підставою розглянути здатність цієї сполуки до гальмування процесу пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) (табл. 2).

Розвиток новоутворення викликав значне підвищення (майже в 7 разів) інтенсивності процесу ПОЛ. Введення цисплатину, незважаючи на гальмування росту пухлини, також сприяло інтенсивності процесу порушення мембран печінки, що вважають однією з причин гепатотоксичності cPt [2, 8, 14, 20].

Введення щурам-пухлиноносійм сполуки  $Re_{cisob}$  різними способами гальмувало процес ПОЛ – у 13–16 разів у плазмі крові й у 2–2,5 раза у тканині печінки порівняно з тваринами 3-ї групи, яким вводили cPt. Це набагато перевищувало властивості сполуки з адамантильними радикалами, для якої ці параметри склали 4 та 1,2–1,3 відповідно [2]. Отже, заміна адамантильного ліганду на ізобутиратний у молекулі КРОЛ призводить до більш суттєвого гепатопротекторного ефекту щодо гасіння радикального процесу ПОЛ.

У таблиці 3 наведено рівні глутатіону в досліджених тканинах.

Як і слід було очікувати, введення  $Re_{cisobyt}$  обома способами підвищувало рівень глутатіону як у плазмі крові, так і в тканині печінки

порівняно з цисплатиновою групою. Проте таке підвищення не досягало рівня контрольної групи.

Оскільки рівень глутатіону в тканині печінки досліджують уперше при застосуванні системи Re–Pt, не можна говорити про закономірності впливу почверного зв'язку на механізм дії глутатіонової системи печінки щурів. Проте ці дані дають нам можливість припустити такий каскад біохімічних реакцій у клітинах печінки з участю  $Re_{cisobyt}$ .

Супероксид-аніон  $O_2^-$  (активна форма кисню) бере участь в оксидативному стресі й активно перетворюється супероксиддисмутазою у пероксид водню та воду:



Пероксид водню розщеплюється каталазою:



або глутатіонпероксидазою



Тобто в клітинах печінки існує 2 шляхи для знешкодження пероксиду водню. Імовірно, сполука  $Re_{cisobyt}$  взаємодіє з радикалами за типом супероксиддисмутазної, каталазної реакцій (1), (2) або й раніше із супероксид-аніоном  $O_2^-$ . Внаслідок цього реакція (3) гальмується субстратно – відсутністю пероксиду водню і глутатіон може здійснювати більш ефективну детоксикацію cPt, утворюючи кон'югат:



Отже, гальмування пероксидного стресу сполукою ренію призводить до більш інтенсивної детоксикаційної функції печінки пухлиноносійм шляхом вивільнення глутатіону з глутатіонпероксидазної реакції.

Водночас гамма-глутаміловий цикл теж отримує додатковий субстрат (рис.).

ГГТ – єдиний відомий фермент, що розщеплює глутатіон і глутатіонові кон'югати. Активний центр ферменту міститься на зовнішній

Таблиця 2 – Рівень ТБК-активних продуктів плазми і гомогенату печінки щурів

Група	МДА в плазмі, ммоль/мл	МДА в печінці, ммоль/г
Контроль (1-ша група)	0,419±2,08	1,375±2,67
T8 (2-га група)	2,708±5,51*	2,500±5,05*
T8+cPt (3-тя група)	2,291±1,89*	1,750±2,12*
T8+[ $Re_{cisobyt}$ ]n+cPt (4-та група)	0,143±0,005 <sup>#</sup>	0,932±1,97 <sup>#</sup>
T8+[ $Re_{cisobyt}$ +cPt4:1]nl (5-та група)	0,178±0,08 <sup>#</sup>	0,754±1,24 <sup>#</sup>

Таблиця 3 – Кількість відновленого глутатіону в плазмі й гомогенаті печінки щурів

Група	GSH у плазмі, мкмоль/л	GSH у печінці, мкмоль/кг
Контроль (1-ша група)	0,560±0,13	0,780±0,23
T8 (2-га група)	0,081±0,036*	0,068±0,004*
T8+cisPt (3-тя група)	0,212±0,095*	0,156±0,007*
T8+[ $Re_{cisobyt}$ ]nl+cisPt (4-та група)	0,231±0,028 <sup>#</sup>	0,135±0,048 <sup>#</sup>
T8+[ $Re_{cisobyt}$ +cisPt 4:1]nl (5-та група)	0,229±0,072 <sup>#</sup>	0,209±0,066 <sup>#</sup>

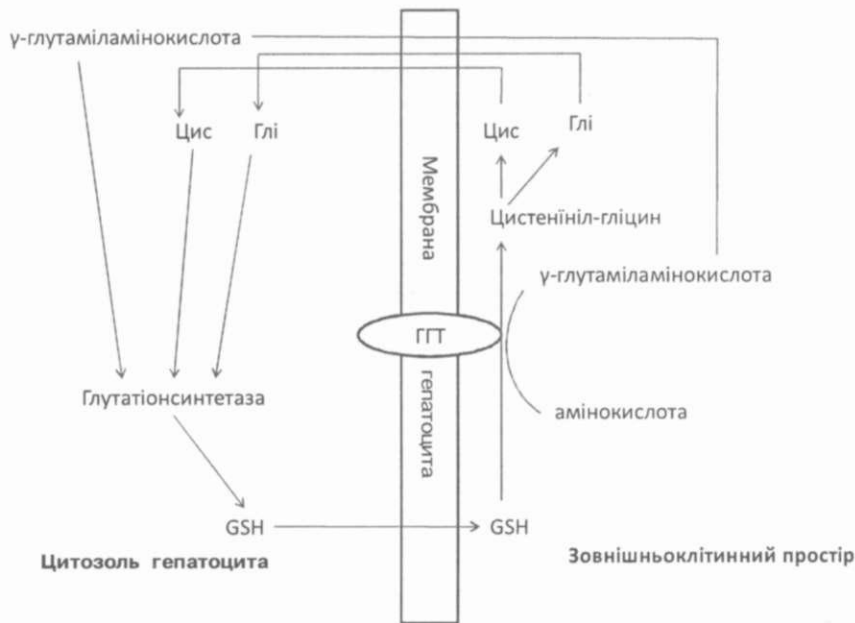


Рис. Гамма-глутаміловий цикл за [13] (скорочено).

мембрані клітини й активується завдяки збільшенню концентрації глутатіону, що відбувається внаслідок гальмування реакції (3). Водночас збільшується концентрація глутатіону в зовнішньоклітинному просторі, що ми спостерігаємо в експерименті при дослідженні рівня глутатіону в плазмі крові. Запропонована нами схема пояснює зниження активності ГГТ та концентрації глутатіону впливом Re, проте є гіпотетичною та вимагає додаткових досліджень.

**ВИСНОВКИ.** Введення сполуки ренію з ізобутиратними лігандами, розташованими в цис-положенні навколо почверного зв'язку, призводило до гальмування процесів цитолізу клітин печінки та зниження активації фермен-

тативних процесів тканин печінки у моделі канцерогенезу та за умов введення цисплатину. Саме сполука  $Re_{cisobyt}$  проявила більш ефективні властивості до модуляції гепатотоксичної дії цисплатину, ніж аналогічна сполука ренію з адамантильними лігандами. Вперше вивчено вміст відновленого глутатіону в клітинах печінки та плазмі крові щурів-пухлиноносців при введених системи реній-платина та запропоновано приблизну схему, що пояснює можливу роль глутатінової системи у гепатопротекторній функції сполук з почверним зв'язком. Сполуки ренію з почверним зв'язком є перспективними речовинами для медичної практики, які можна використовувати для гальмування радикальних вибухів у клітинах при різних патологічних станах.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева // Лаб. дело. – 1988. – 2. – С. 41–43.
2. Івчук В. В. Вплив протипухлинної системи реній-платина на біохімічний стан печінки / В. В. Івчук // Укр. біохім. журн. – 2011. – 83, №3. – С. 83–91.
3. Лакин Г. Ф. Биометрия : учеб. пособ. для биол. спец. вузов / Г. Ф. Лакин. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Высш. шк., 1990. – 352 с.
4. Леус І. В. Активність супероксиддисмутази та інтенсивність оксидативного стресу при застосуванні

1. кластерних сполук ренію з алкільними лігандами як протипухлинних засобів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук / І. В. Леус. – К., 2012. – 21 с.
2. Синтез и свойства цис-тетрагалогено-дикарбоксилатных производных дирения(III) с адамантан-карбоновыми кислотами / А. В. Штеменко, А. А. Голыченко, И. Г. Семёнова, Я. С. Вербицкая // Вопр. химии и хим. технологии. – 2001. – № 4. – С. 31–34.
3. Blakley B. W. Strategies for prevention of toxicity caused by platinum-based chemotherapy / B. W. Blakley // Laryngoscope. – 2001. – 112. – P. 1997–2001.

7. Dawson J. M. Method of protein quantification Evidence for Photosensitivity / J. M. Dawson, P. L. Heatlic Lowry // *Anal. Biochem.* – 1984. – **140**, № 2. – P. 391–393.
8. Ellagic acid prevents cisplatin-induced oxidative stress in liver and heart tissue of rats / Y. Abdurrauf, Ahmet, O. C. Atessahin [et al.]. // *Dfsic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2007. – **101**. – P. 345–349.
9. Glutamyl Transpeptidase. What Does the Organization and Expression of a Multipromoter Gene Tell Us about its Functions? / W. Lieberman Michael, Roberto Barrios, Z. Bing [et al.] // *American Journal of Pathology.* – 1995. – **147**, № 5. – P. 1175–1185.
10. Iraz M. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester administration on Cisplatin 10 mg kg<sup>-1</sup> platin-induced oxidative damage to liver in rat / M. Iraz // *Cell. Biochem. Funct.* – 2006. – **24**. – P. 357–361.
11. Jaeschke H. Use of isolated perfused organs in hypoxia and ischemia/ reperfusion oxidant stress / H. Jaeschke, J. R. Mitchell // *Methods Enzymol.* – 1990. – **186**. – P. 752–759.
12. Koc A. Protective agent, erdosteine, against Cisplatin 10 mg kg<sup>-1</sup> platin-induced hepatic oxidant injury in rats / A. Koc // *Mol. Cell. Biochem.* – 2005. – **278**. – P. 79–84.
13. Leitao D. J. Quantification of sodium thiosulphate protection on Cisplatin 10 mg kg<sup>-1</sup> platin-induced toxicities / D. J. Leitao, B. W. Blakley // *J. Otolaryngol.* – 2003. – **32**. – P. 146–150.
14. Liposomal Forms of Rhenium Cluster Compounds: Enhancement of Biological Activity / N. I. Shtemenko, E. D. Zabitskaya, O. V. Berzenina [et al.] // *Chemistry&Biodiversity.* – 2008. – **5**. – P. 1660–1667.
15. Lu Y. Cisplatin 10 mg kg<sup>-1</sup> platin-induced hepatotoxicity is enhanced by elevated expression of cytochrome P450 2E1 / Y. Lu A. I. Cederbaum // *Toxicol. Sci.* – 2006. – **89**. – P. 515–523.
16. Mohamed Yousif Ibrahim. Attenuation of cisplatin-induced hepatotoxicity in rat using Zerumbone Mohamed Yousif Ibrahim // *Research Journal of Biological Sciences.* – 2009. – **4**, № 7. – P. 777–784.
17. Pratibha R. Enzymatic studies of Cisplatin 10 mg kg<sup>-1</sup> platin induced oxidative stress in hepatic tissue of rats / R. Pratibha // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – **532**. – P. 290–293.
18. Rabik C. A. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents / C. A. Rabik, M. E. Dolan // *Cancer Treatment Rev.* – 2007. – **33**. – P. 9–23.
19. Reitman S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases / S. Reitman, S. Frankel // *Amer. J. Clin. Pathol.* – 1957. – **28**. – P. 56–63.
20. Shtemenko A. V. Synthesis, characterization, in vivo antitumor properties of the cluster rhenium compound with GABA ligands and its synergism with cisplatin / A. V. Shtemenko // *Dalton Trans.* – 2009. – **26**. – P. 5132–5136.
21. Shtemenko N. Dichlorotetra-mu-Isobutyrate dirhenium(III): enhancement of cisplatin action and RBC-stabilizing properties / N. Shtemenko // *Anticancer Res.* – 2007. – **27**. – P. 2487–2492.
22. Taylor S. K. Erythropoietine (Erh-ipo) more than treatment of anemia in cancer and chemotherapy? / S. K. Taylor // *Medical Hypothesis.* – 2003. – № 1. – P. 89–93.
23. Visarus T. M. Pathways of glutathione metabolism and transport in isolated proximal tubular cells from rat kidney / T. M. Visarus // *Biochem. Pharmacol.* – 1996. – **52**. – P. 259–272.
24. Weijl N. I. Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with Cisplatin 10 mg kg<sup>-1</sup> platin-based chemotherapy: A randomised, double-blind, placebo-controlled study / N. I. Weijl // *Eur. J. Cancer.* – 2004. – **40**. – P. 1713–1723.
25. Wildefield J. B. Gamma Glutamyl Transferase / J. B. Wildefield // *Clinical Laboratory Sciences.* – 2001. – **38**, № 4. – P. 263–355.
26. Zorzi D. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases / D. Zorzi // *Br. J. Surg.* – 2007. – **94**, № 3. – P. 86–95.

**Е. С. Кулинич, О. А. Демшина, Н. И. Штеменко**  
ДНЕПРОПЕТРОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ОЛЕСЯ ГОНЧАРА

## МОДУЛЯЦИЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ЦИСПЛАТИНА КЛАСТЕРНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ РЕНИЯ(III) В МОДЕЛИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

### Резюме

*Введение соединения рения с изобутиратными лигандами, расположенными в цис-положении вокруг четвертичной связи, приводило к торможению процессов цитолиза клеток печени и снижению активации ферментативных процессов тканей печени в модели канцерогенеза и при введении цисплатина. Соединение Re<sup>cisobut</sup> проявило более эффективные свойства к модуляции гепатотоксического действия цисплатина, чем аналогичное соединение рения с адамантильными лигандами. Впервые изучено содержание глутатиона*

в клетках печени и плазме крови крыс-опухоленосителей при введении системы рений–платина и предложено предположительную схему, объясняющую возможную роль глутатионовой системы в проявлении гепатопротекторных свойств соединений с четвертичной связью.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** модуляция, гепатотоксичность, цисплатин, кластерные соединения рения(III).

**O. S. Kulinich, O. O. Dyomshyna, N. I. Shtemenko**  
OLES HONCHAR DNIPROPETROVSK NATIONAL UNIVERSITY

## **MODULATION OF CISPLATIN HEPATOTOXICITY USING CLUSTER COMPOUNDS OF RHENIUM(III) IN A MODEL OF CARCINOGENESIS**

### **Summary**

*Introduction of compounds of Rhenium with isobutyrate ligands situated in cis-configuration around quadruple bond led to inhibition of cytotoxicity of liver cells and reduced activation of enzymatic processes of the liver tissue in a model of carcinogenesis. The compound with isobutyrate ligands showed more effective properties in modulation of cisplatin hepatotoxicity than the analogous rhenium compounds with adamantyl ligands. The Rhenium-Platinum were first studied glutathione content in the liver and blood plasma of tumor-bearing rats after introduction and possible role of glutathione system in hepatoprotective function compounds quadruple bond was proposed.*

**KEY WORDS:** modulation, hepatotoxicity, cisplatin, cluster compounds of Rhenium(III).

Отримано 15.03.13

Адреса для листування: О. О. Дьомшина, вул. Тополина, 17, кв. 6, Дніпропетровськ, 49040, Україна, e-mail: d.olga.1970@gmail.com