

НОВІ ПОТЕНЦІЙНІ ПЕРЕНОСНИКИ АЛКІЛУЮЧИХ ГРУП У ЛІКУВАННІ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Наводяться результати пошуку нових потенційних переносників алкілюючих груп крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) з метою подальшого цілеспрямованого синтезу нових протипухлинних препаратів для лікування пухлин головного мозку. Як потенційні нанопереносники було обрано γ -аміномаєляну кислоту, D-аспарагінову кислоту та L-триптофан. Моделювання структур проводили з використанням біс(2-хлоретил)аміно, 3,3-диметилтріаз-1-ен-1-іл, біс(азіридин-1-іл)фосфорил та метилсульфонілокси груп. Оцінку потенційної біологічної активності отриманих структур проводили з використанням програми PASS 11 Professional. Отримані дані показують високу імовірність існування протипухлинної активності при раку мозку у структур, які містять біс(2-хлоретил)аміно і біс(азіридин-1-іл)фосфорил групи, що вказує на можливість використання цих амінокислот як переносників алкілюючих груп крізь ГЕБ.

Ключові слова: рак мозку, алкілюючі групи, переносники.

THE NEW POTENTIAL CARRIERS OF ALKYLATING GROUPS IN THE TREATMENT OF BRAIN TUMORS

This paper presents results of new potential carriers of alkylating groups through the blood-brain barrier (BBB) to further purposeful synthesis of new anticancer drugs for the treatment of brain tumors. As a potential nanocarriers there were selected γ -aminobutyric acid, D-aspartic acid and L-tryptophan. Modeling structures were performed using bis(2-chloroethyl)amino, 3,3-dimethyltriaz-1-en-1-yl, bis(aziridin-1-yl)phosphoryl and methanesulfonyloxy groups. Assessing potential biological activity obtained structures were performed using the program PASS 11 Professional. The data show a high probability of the existence of antitumor activity (brain cancer) structures containing bis(2-chloroethyl)amino and bis(aziridin-1-yl)phosphoryl group, indicating that the use of these amino acids as possible carriers of alkylating groups through BBB.

Key words: brain cancer, alkylating group, carriers.

УДК 613.2:546.173/175:616-092:574.24

В. В. Бабієнко

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЦИКЛУ ОКСИДУ АЗОТУ В УМОВАХ ВПЛИВУ ЙОГО ПРЕКУРСОРІВ НА ПРЕНАТАЛЬНОМУ ЕТАПІ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

Одеський національний медичний університет

Одним із проявів несприятливого впливу діяльності людини на навколишнє середовище є його забруднення нітритами та нітратами внаслідок інтенсифікації сучасного сільського господарства, недосконалості очисних споруд великих населених пунктів, порушення технології зберігання та використання азотовмісних мінеральних добрив, забруднення атмосферного повітря окисами азоту тощо. Зростання вмісту нітритів і нітратів у воді, повітрі та біосистемах у цілому призводить до збільшення надходження їх в організм людини [1–3].

Донедавна нітрати вважали малотоксичними хімічними сполуками, які навіть у великих дозах не спричиняють істотних відхилень у стані здоров'я людини. Нітрати життєво необхідні рос-

линам, без них неможливий нормальний ріст і розвиток [4]. Однак неконтрольоване використання азотних добрив у приватному секторі (в Україні застосовують загалом 20 млн т на рік) призвело до нагромадження їх небезпечного рівня у продуктах рослинного походження. Згідно з даними МОЗ України, вміст нітратів у 10 % рослинної продукції постійно перевищує допустимі рівні [5].

У зв'язку із широким використанням азотних добрив у сільському господарстві та їх міграцією в ґрунтові води й харчові продукти, поширення нітратних отруєнь набуло епідемічного значення [5; 6]. Водночас досі невідомо, як саме впливає експозиція на пренатальному етапі онтогенезу на основні функціональні резерви організму [6; 7].

Метою роботи була оцінка впливу прекурсорів NO на пренатальному етапі в експериментальних тварин.

Матеріали та методи дослідження

Для оцінки впливу на нащадків тварин, які зазнали впливу нітратів, була сформована експериментальна група, в яку увійшли 15 самиць щурів, що після спарювання споживали з водою нітрат натрію у концентрації 50 мг/л (відповідає 1 ГДК за Державними санітарними правилами й нормами ДСанПіН 2.2.4-171-10). Після народження щурят проводився моніторинг їх розвитку шляхом вимірювання маси тіла. Усього було досліджено 109 щурят (I дослідна група). Контрольна група — новонароджені щуря-

та (n=120), одержані від інтактних шурів.

Процедура експерименту була такою. У кожній клітці перебувало по три самиці, що споживали питну воду із концентрацією NaNO_3 50 мг/дм³. Через 2 тиж. після початку годування у клітку самиць підсаджували по черзі двох самців (по три дні кожний). Перед народженням шурят кожну самицю відсаджували в окрему клітку. Підраховували кількість самиць, що народили, а також кількість народжених і померлих шурят. У шурят, що народилися, визначали масу тіла в динаміці. Додатково проводили морфологічний аналіз екстрагованих плодів у рандомізовано обраних двох самиць з кожної експериментальної групи.

Статистичну обробку проводили методами дисперсійного аналізу із використанням програмного забезпечення Statistica 6.15 (StatSoft Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

Експерименти свідчать, що ембріональна загибель у тварин дослідної та контрольної груп не відрізнялася між собою (рис. 1). Також не зареєстровано смертності самиць після вагітності.

За результатами дослідження маси й краніокаудальних розмірів плодів і плаценти тварин дослідної та контрольної груп вірогідних розходжень не відзначалося ($p > 0,05$). При обстеженні екстрагованих плодів у всіх групах не виявлено наявності зовнішніх аномалій розвитку лицевого і мозкового черепа, ока, вушних раковин, передньої черевної стінки, кінцівок, хвоста.

Не було встановлено порушень топографії великих судин (артерій і вен), серця, легенів, органів черевної порожнини. На рівні лицевого та мозкового черепа відзначалася симетричність розташування анатомічних структур нижньої щелепи, переднього відділу твердого під-

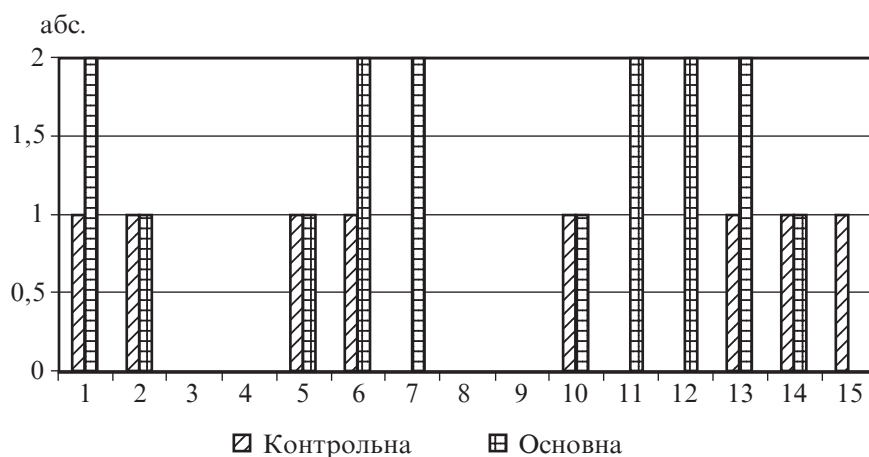


Рис. 1. Розподіл перинатальних втрат у групах порівняння

небіння, порожнини носа, очних яблук і нюхових цибулин, великих півкуль головного мозку, мозочка й довгастого мозку.

На фронтальних зрізах у експериментальних і контрольних об'єктів визначалася ідентичність топографії гортані, стравоходу, слинних залоз, трахеї, спинного мозку, великих судин, серця, легенів, бронхів, печінки, шлунка, усіх відділів тонкого й товстого кишечника, підшлункової залози, нирок, надниркових залоз, органів малого таза. Дефектів скелета також не виявлено.

Аналіз даних показав, що на тлі впливу субтоксичних доз нітратів, які самиці отримували щонайменше за 2 тиж. до спарювання, а також протягом усього часу спарювання, вагітності та лактації, була виявлена висока смертність шурят (табл. 1), яка вірогідно перевищувала смертність у контрольній групі.

Як видно з наведеної табл. 1, протягом перших днів життя смертність шурят у контролі не перевищувала 10,0 %. Натомість,

при застосуванні субтоксичних доз нітратів протягом антенатального періоду частота загибелі шурят збільшувалася майже вдвічі.

Слід зазначити, що при цьому кількість народжених шурят на одну самицю також змінювалася ($p < 0,05$), що свідчить про суттєвий вплив неорганічних прекурсорів оксиду азоту на фертильність тварин.

Термін, у якому відбувалися пологи у самиць, у середньому становив ($22,9 \pm 0,4$) доби у групі контролю та ($22,1 \pm 0,2$) доби — в основній групі, тобто гестаційні характеристики в усіх випадках знаходилися у межах норми. Втім, наявність тенденції до скорочення терміну вагітності у самиць шурів, що одержували субтоксичні дози прекурсорів NO, на нашу думку, також заслуговує уваги.

При оцінці розподілу випадків перинатальних втрат у групах порівняння встановлено (див. рис. 1), що він був рівномірним і симетричним, що свідчить про однорідність умов утримання тварин.

Таблиця 1

Смертність шурят протягом перших днів життя, n=15

Показники	Група	
	Контрольна	Дослідна
Самиці, що народили, абс. (%)	12 (80,0)	13 (86,7)
Народжені шурята, абс. (%)	120 (100)	109 (100)
Кількість шурят на одну самицю, $M \pm m$	$10,0 \pm 0,2$	$8,4 \pm 0,3$
Загинуло шурят, абс. (%)	8 (6,7)	16 (14,7)

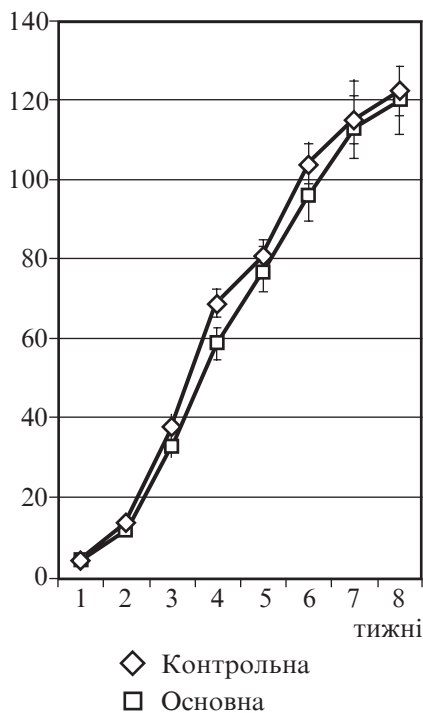


Рис. 2. Динаміка набуття маси у щурят в групах порівняння

Цікаві дані одержані й при визначенні динаміки приросту маси у щурят протягом вагітності (рис. 2). Як видно з наведеного рис. 2, при народженні маса тіла новонароджених щурят в обох групах була подібною ($p > 0,05$). Статистично значущі відмінності за масою тіла спостерігалися лише у щурят у віці 4 тиж., до 8-го тижня середня маса молодих щурів досягає 120–125 г, що відповідає середньопопуляційній нормі [8].

Під час спостережень за розвитком щурят встановлено, що терміни появи показників, які характеризують фізичний розвиток щурят, у дослідній групі дещо запізнювалися. Відлипання вух відзначалося на 3-тю–4-ту добу постнатального періоду (у контрольній групі — на 2-гу добу), поява на 7-му добу (у контрольній групі на 5-ту добу) і прорізування різців — на 10-ту добу (у контрольній групі — на 8-му добу), розплющування очей — на 17-ту добу (у контрольній групі — на 14-ту добу).

Також у потомства щурів, що одержували неорганічні прекурсори NO, було виявлено відставання дозрівання сен-

сорно-рухових рефлексів і координації рухів у період вигодовування на 3-тю–4-ту добу від аналогічних показників у щурят контрольної групи. Терміни появи цих ознак у потомства самиць щурів, що одержували нітрати у субтоксичних дозах, не відрізнялися від часу їх появи в контрольній групі, що свідчить про достатньо високий рівень адаптації.

Втім, подальші дослідження особливостей гомеостазіологічних показників довели, що навіть вплив субтоксичних доз нітратів у пренатальному періоді впливає на перебіг раннього постнатального періоду. Так, внаслідок дії неорганічних прекурсорів NO на організм самиць у період вагітності все ж відбувається зниження маси тіла в потомства. Зокрема, у новонароджених щурят різниця становила 7,6 %, у 15-добових — 10,0 %, а у 30-добових — 12,0 % ($p < 0,05$), тобто ступінь метаболічних порушень поглиблюється пропорційно віку щурят.

Підтвердженням цьому є й динаміка гематологічних показників — у новонароджених щурят основної групи відзначалося зниження кількості еритроцитів у цільній крові на 11,3 %, концентрації гемоглобіну — на 14,5 %. Слід зазначити, що зі зростанням віку у постнатальному періоді відбулася компенсація показників, що характе-

ризують активність еритроциту, — у щурят віком 14–15 діб кількість еритроцитів збільшилася на 10,5 %, а концентрація гемоглобіну — на 9,3 %, а у віці 30 діб — на 15,9 і 12,5 % відповідно порівняно з контролем ($p < 0,05$). У віці 45 діб кількість еритроцитів у щурят основної групи практично не відрізнялася від показників у контрольній групі (рис. 3).

Слід зазначити, що досі недостатньо вивчене питання про роль оксиду азоту в регуляції стану еритроциту в цілому й механізмів регуляції еритродієрезу. Тому актуальним є дослідження ролі оксиду азоту як одного з потенційних регуляторів процесів еритропоезу та деструкції еритроцитів. Відповідно до сучасних уявлень, активність процесу еритрофагоцитозу визначається як функціональним станом системи мононуклеарних фагоцитів, у тому числі і їх NO-продукуючою здатністю, так і станом еритроцитів периферичної крові [9]. У зв'язку із цим вивчення характеристик еритроциту в комплексі з дослідженням клітинних механізмів еритродієрезу в нормі й при впливі зовнішніх факторів дозволяє зрозуміти суть регуляції еритрофагоцитозу.

Подальші наші дослідження показали, що дія субтоксичних доз нітратів на організм самиці щура в період вагітності викли-

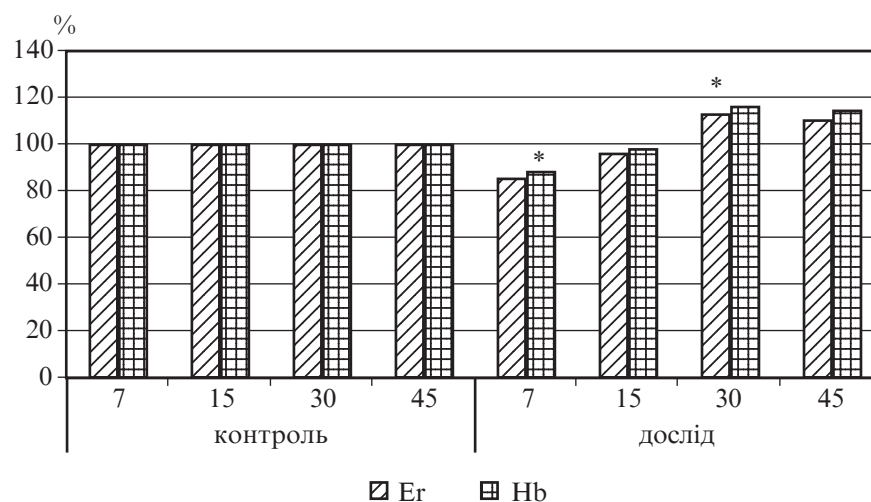


Рис. 3. Динаміка гематологічних показників у групах порівняння: * — відмінності з контролем є статистично значущими

Дія нітратів на репродуктивну функцію щурів

Показник	Концентрація		
	Фонова	Субтоксична	Контроль
Кількість вагітних у групі, %	40	20	80*
Кількість місць імплантації на 1 вагітність	2,0	1,4	5,0*
Кількість плодів на 1 вагітну самицю	—	—	4,2*
Кількість життєздатних плодів на 1 вагітну самицю	1,6	1,2	4,0*

Примітка. * — різниця статистично вірогідна ($p < 0,05$).

кає помірно виражені зміни в печінці потомства у вигляді ознак паренхіматозної білкової дистрофії; декомпозицію балкової будови печінкових часточок у щурят віком від новонародженості до 30-ї доби; повнокров'я синусоїдних капілярів, набряк просторів Діссе, лімфогістіоцитарну інфільтрацію порталних трактів; зниження вмісту глікогену в гепатоцитах печінки щурят у віці від 15 до 45 діб життя; збільшення площі гепатоцитів печінки в ранньому постнатальному періоді (на 10,3 %).

Цей висновок підтверджується матеріалами щодо особливостей ембріотоксичної дії досліджуваних факторів. Як видно з даних, наведених у табл. 2, при дії на організм нітратів у субтоксичних дозах на прекоцепційному етапі та протягом вагітності практично всі показники, що характеризують репродуктивну функцію тварин, вірогідно відрізняються від контролю. Так, з наведених показників видно, що процент вагітностей і кількість життєздатних плодів у цій групі були вірогідно нижчими, ніж у контрольній групі.

Висновок

За умов пренатального впливу прекурсорів NO у субтоксичних дозах спостерігаються певні дизруптивні зміни у репродуктивній системі ссавців, що підтверджує необхідність обмеження нітратного та нітритного

навантаження на організм вагітних протягом усього терміну гестації.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Меньшикова Е. Б.* Оксид азота і NO-синтазы в організмі млекопитаючих при різних функціональних состояниях / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков, В. П. Реутов // *Биохимия*. – 2000. – Т. 65, № 4. – С. 485–503.

2. *Виноградов Н. А.* Многоликая окись азота / Н. А. Виноградов // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 1997. – Т. VII, № 2. – С. 6–11.

3. *Бадьин И. Ю.* Обмен неорганических окислов азота и функции почек при введении нитрата натрия / И. Ю. Бадьин, А. И. Гоженко // *Вісник морської медицини*. – 2008. – № 2 (40). – С. 83–85.

4. *Гунчак В. М.* Вплив нітратів на дезінтоксикаційну функцію печінки / В. М. Гунчак // *Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького*. – Львів, 2002. – Т. 4, № 1. – С. 5–7.

5. *Грیشина І. О.* Визначення вмісту нітратів в овочах / І. О. Грیشина, Т. В. Панасенко // *Питання біоіндикації та екології* : періодичне наукове видан-

ня [Електронна версія]. – 2009. – Вип. 14, № 2. – Режим доступу : http://www.nbu.gov.ua/portal/Chem_Biol/pbte/2009_14_2/grischina.panasenko.pdf

6. *Смоляр В. І.* Нітрати, нітрити та нітрузоаміни у харчових продуктах і раціонах [Електронна версія] / В. І. Смоляр, О. І. Циганенко, Г. І. Петрашченко // *Проблеми харчування*. – 2007. – Режим доступу : http://www.medved.kiev.ua/arh_nutr/art_2007/n07_3_5.htm

7. *Evaluation of endocrine disrupting effects of nitrate after in utero exposure in rats and of nitrate and nitrite in the H295R and T-screen assay* / P. R. Hansen, C. Taxvig, S. Christiansen [et al.] // *Toxicol Sci*. – 2009, Apr. – Vol. 108 (2). – P. 437–444.

8. *Євдокимова В. В.* Статеві цикли щурів лінії Wistar (еструс, діеструс, метаеструс, проеструс). Урахування анатомо-фізіологічних особливостей при введенні лікарських речовин експериментальним тваринам (огляд літератури) / В. В. Євдокимова // *Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики* : зб. наук. праць. – Київ ; Луганськ, 2011. – Вип. 22. – С. 369–384.

9. Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthase. / P. Kleinbongard, R. Schulz, T. Rassaf [et al.] // *Blood*. – 2006 – Vol. 107 (7) – P. 2943–2951.

УДК 613.2:546.173/175:616-092:574.24

В. В. Бабієнко

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЦИКЛУ ОКСИДУ АЗОТУ В УМОВАХ ВПЛИВУ ЙОГО ПРЕКУРСОРІВ НА ПРЕНАТАЛЬНОМУ ЕТАПІ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

Метою роботи була оцінка впливу прекурсорів NO на пренатальному етапі в експериментальних тварин. Показано, що при впливі субтоксичних доз нітратів під час вагітності у нащадків щурів-самиць відбуваються негативні зміни у вигляді зниження маси тіла в потомства на 10,0–12,0 %, а також зниження кількості еритроцитів у цільній крові щурят на 11,3 %, концентрації гемоглобіну — на 14,5 %. Крім того, процент вагітностей і кількість життєздатних плодів у самиць щурів, що зазнали впливу нітратів на прекоцепційному етапі та протягом вагітності, також були значно меншими, ніж у інтактних тварин.

Ключові слова: оксид азоту, онтогенез, пренатальний вплив, експериментальна модель.

UDC 613.2:546.173/175:616-092:574.24

V. V. Babienko

THE PECULIARITIES OF NITRIC OXIDE CIRCLE UNDER CONDITIONS OF ITS PRECURSORS INFLUENCE FOR PRENATAL STAGE IN EXPERIMENTAL ANIMALS

The aim of the work was to evaluate the influence of NO precursors on experimental animals at the prenatal stage. It is shown that exposure of female rats offspring for subtoxic doses of nitrates during pregnancy could cause adverse change such as reduced body weight in offspring by 10.0–12.0%, and reduced number of red blood cells in whole blood by 11.3% hemoglobin concentration — 14.5%. In addition, the percentage of pregnancies and the number of viable fetuses in female rats exposed to nitrate preconception stage and during pregnancy were also significantly lower than in intact animals.

Key words: nitric oxide, ontogeny, prenatal effects, the experimental model.