

ного повітря наночасточками. Отримана інформація ляже в основу профілактичних заходів шкідливого впливу наночасточок на організм людини.

### **ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ОМЕПРАЗОЛУ НА ПРОДУКЦІЮ ІНТЕРФЕРОНУ ЛІМФОЦИТАМИ СЕЛЕЗІНКИ ЩУРІВ ТА АКТИВНІСТЬ 2,5-ОЛІГОАДЕНІЛАТ-СИНТЕТАЗИ**

Компанець І.В. \*, Нікольська В.В.,  
Остапченко Л.І.

*Київський національний університет імені Тараса Шевченка, ННЦ "Інститут біології", кафедра біохімії, м. Київ, Україна*

Інгібітори протонної помпи (омепразол, лансопразол) використовуються для лікування цілого ряду хвороб шлунково-кишкового тракту (ШКТ), зокрема виразкової хвороби. Проте, їх довготривале вживання може призводити до значних порушень діяльності ШКТ: від виникнення дисбактеріозу до появи ракових пухлин. Відомо, що ці препарати блокують фермент  $H^+K^+ATP$ азу плазматичної мембрани парієтальних клітин шлунка. Наслідком цього є гіпосекреція  $HCl$ , яка призводить до розмноження у шлунку умовно-патогенної мікрофлори, а також посилює продукцію гастрину G-клітинами шлунку, підвищуючи ризик виникнення карциноідів. Виявлено також, що тривале введення омепразолу впливає на стан лімфоїдних органів. Хоча впливу омепразолу на ШКТ присвячено велику кількість робіт, механізми його токсичної дії на організм є мало вивченими. Припускають, ця сполука має мембранотропну дію, хоча функціонування сигнальних систем клітини за його впливу досліджено недостатньо.

Метою даної роботи було вивчення впливу 28-денного введення омепразолу на продукцію інтерферону (ІФН) клітинами селезінки щурів та активність ключового ферменту сигнальної системи інтерферону — 2,5-олігоаденілат-синтетази (2,5-ОАС).

Омепразол вводили щурам упродовж 28 діб внутрішньочеревинно у вигляді водного розчину в дозі 14 мг/кг. Щурів декапітували, ізолювали спленоцити, які інкубували *in vitro* з індукторами ІФН (ФГА і циклофероном). Титр ІФН визначали мікрометодом за антивірусною активністю, враховуючи цитопатогенну дію вірусу везикулярного стоматиту у перещеплюваній культурі фібробластів щурів.

Встановлено, що введення омепразолу щурам призводить до посилення спонтанної продукції ІФН спленоцитами на 31 %. Індукована ФГА та циклофероном продукція ІФН була більш вираженою у тварин, яким вводили омепразол,

порівняно з контрольними. Титр ІФН у супернатантах клітинних культур спленоцитів, які інкубували з циклофероном, зростав на 95 % порівняно з титром спонтанного ІФН; у групі тварин, що отримувала омепразол, він збільшувався на 104 % відповідно. При інкубації спленоцитів з ФГА титр цитокіну зростав на 42 % у контрольній групі і на 52 % в омепразоловій групі. Ймовірно у відповідь на дію омепразолу стимулюється синтез ІФН лімфоїдними клітинами, а також підвищується їх здатність виробляти ІФН у відповідь на індукцію. Виявлено, що активність 2,5-ОАС у спленоцитах щурів, яким вводили омепразол, знижувалась на 16 % відносно контролю. У клітинах, інкубованих з ФГА, активність ферменту зростала на 38 % у контрольній і на 45 % в омепразоловій групах відносно такої в необроблених індуктором клітинах. Активність ферменту при інкубації клітин з циклофероном збільшувалась на 81 % і 88 % відповідно.

Таким чином, показано, що при 28-денній дії омепразолу посилюється продукція інтерферону лімфоцитами селезінки щурів, що супроводжується зниженням активності 2,5-ОАС у цих клітинах. Це може бути наслідком того, що в ІФН-індукованій сигнальній системі порушується передача сигналу, як на етапах взаємодії ІФН з рецептором, так і стимуляції експресії гену 2,5-ОАС. Оскільки омепразол безпосередньо взаємодіє з SH-групами мембранних білків, цілком можливе виникнення змін у клітинних мембранах і, як наслідок, змін сигнальної трансдукції. Ймовірно, підвищення секреції ІФН лімфоцитами селезінки при гіпоацидності є реакцією імунної системи на зумовлений омепразолом запальний процес у шлунку, до якої залучені клітини лімфоїдних органів.

### **ВПЛИВ ПОХІДНОГО МАЛЕІМІДУ НА СЕЛЕЗІНКУ ЗА УМОВ ХІМІЧНО ІНДУКОВАНОГО РАКУ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА У ЩУРІВ**

Карпезо Н.О., Гурняк О.М., Рибальченко В.К.  
*Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна*

У зв'язку із зростаючою частотою та розповсюдженістю онкологічних захворювань травної системи у сучасному суспільстві гостро стоїть питання пошуку та дослідження ефективних та малотоксичних цитостатиків таргетної дії. Серед них привертають увагу похідні малеїміду, що здатні інгібувати протеїнкінази — ключові молекули сигнальних шляхів, активність яких зростає при процесах малігнізації.

Для моделювання колоректального канцерогенезу у щурів широко використовується 1,2-диметилгідразин (ДМГ). При тривалому застосу-

ванні цієї речовини пухлини виникають і в інших відділах кишечнику, а також можуть метастазувати або ж виникати *de novo* в таких органах як лімфатичні вузли, печінка, селезінка.

Вивчали дію ДМГ на морфо-функціональний стан селезінки щурів та вплив потенційного цитостатика похідного малеїміду (1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон, MI-1) на селезінку за умов дії ДМГ.

Дослідження проводили на білих щурах-самцях масою 150-200 г. MI-1 вводили у дозі 2,7 мг/кг (що відповідає концентрації у крові 10-6 М) в 0,1 мл олії щоденно інтрагастрально за допомогою зонду, ДМГ — у дозі 20 мг/кг в 0,1 мл фізіологічного розчину раз на тиждень підшкірними ін'єкціями. Щурі контрольної групи одержували фізіологічний розчин та олію. Селезінку фіксували у суміші Буена, після стандартної гістологічної обробки заливали у парафін. Зрізи забарвлювали гематоксилином Бюмера з дофарбуванням еозином та оранжем G. Гістологічні препарати аналізували на світлооптичному рівні за допомогою мікроскопу Olympus BX-41 (Японія).

Після дії ДМГ у селезінці щурів не виявлено новоутворень, однак цей канцероген призводить до значних морфо-функціональних змін у селезінці, які свідчать про вплив його на імунну систему організму. У селезінці з'являються зони з дистрофічними змінами, де спостерігається пошкодження ядерного апарату клітин.

При дії похідного малеїміду MI-1 виявлено незначне потовщення стінок судин, що є характерним для дії MI-1 на внутрішні органи і описано для печінки, серця та нирок. Похідне малеїміду MI-1 знижує пошкоджуючий вплив ДМГ на селезінку, зокрема зменшується площа дистрофічно змінених зон.

Отже, похідне малеїміду MI-1, за умов його застосування як цитостатика, не має негативно впливу на селезінку і може бути рекомендованим для подальших досліджень нових таргетних протипухлинних засобів.

### **ВПЛИВ ІНГІБИТОРА ТИРОЗИНОВИХ ПРОТЕЇНКАЗ ПОХІДНОГО МАЛЕЇМІДУ НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ ДОВГОТРИВАЛОМУ ВВЕДЕННІ**

О.В. Линчак, Г.В. Островська, О.М. Бабута, В.К. Рибальченко

*Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна*

Одним з перспективних напрямків пошуку нових протипухлинних засобів є розробка препаратів, що впливають на сигнальні системи клітин, наслідком порушення роботи яких є роз-

виток неопластичних процесів. Одним із таких препаратів є похідне малеїміду MI-1 (1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон), що був розроблений хіміками Київського національного університету імені Тараса Шевченка як інгібітор тирозинових протеїнази. MI-1 блокує тирозинові протеїнази через взаємодію з їх АТФ-зв'язуючим центром. Оскільки, сполукам, що впливають на пухлинні клітини, зазвичай притаманна висока цитотоксичність, то метою нашого дослідження стало вивчення довготривалого впливу даного похідного малеїміду MI-1 на морфо-функціональний стан печінки щурів.

Дослідження проведені у відповідності з загальними етичними принципами експериментальних робіт на тваринах, ухваленими Першим національним конгресом України з біоетики, іншими міжнародними угодами та національним законодавством у галузі проведення біомедичних досліджень.

Дослідження проводили на 45 нелінійних білих щурах-самцях, яких утримували в умовах віварію. MI-1, розведений в 0,1 мл олії, вводився у різних дозах інтрагастрально щодня протягом 20 та 26 тижнів. Щурі були розподілені на 4 групи: 1 — інтактний контроль; 2 — дослідний контроль (отримував 0,1 мл олії); 3 — MI-1 у дозі 0,027 мг/кг (відповідає концентрації у крові 10-6 моль/л); 4 — MI-1 у дозі 2,7 мг/кг (відповідає концентрації у крові 10-4 моль/л).

Тварин наркотизували та декапітували через 20 та 26 тижнів експерименту. Шматочки печінки фіксували у суміші Буена, після стандартної гістологічної обробки заливали у парафін. Зрізи забарвлювали гематоксилин-еозином.

Стан печінки вивчали, базуючись на візуальному аналізі препаратів та морфометричних вимірах. У печінці вимірювали площі поперечного перерізу гепатоцитів та їх ядер, окремо у централобулярній та перипортальній зонах, а також діаметр синусоїдних гемокапілярів. Математичну обробку морфометричних даних проводили з використанням програм статистичного пакету аналізу даних Microsoft Excel для персонального комп'ютера з використанням критерію Ст'юдента.

Встановлено, що під впливом малеїміду MI-1 у дозі 0,027 мг/кг як на 20 тижні, так і 26 тижні гістоархитектоніка печінки не змінюється, гепатоцити зберігають свою форму, містять округле ядро з ядерцями, однак цитоплазма гепатоцитів обох зон виглядає більш глибокою порівняно з контролем. Є поодинокі перипортальні зони з ознаками запалення. У деяких щурів в окремих ділянках виявлено стаз крові у поодиноких судинах.

На обох термінах введення MI-1 у дозі 0,027 мг/кг площі гепатоцитів та їх ядер централобулярних і перипортальних зон, а також