

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-(CF₃-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 ІНГІБІТОРА ТИРОЗИНОВИХ ПРОТЕЇНКАЗ ПОХІДНОГО МАЛЕЇМІДУ НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ ДОВГОТРИВАЛОМУ ВВЕДЕННІ

О.В. Линчак, Г.В. Островська, О.М. Бабуца, 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-(CF₃-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

діаметр синусоїдних гемокапілярів достовірно не відрізняються від відповідного контролю.

При введенні МІ-1 у дозі 2,7 мг/кг даній дозі площі гепатоцитів та їх ядер обох зон печінки не мають достовірних відмінностей від контрольних значень, діаметри синусоїдних гемокапілярів не відрізняються від контролю.

Таким чином, МІ-1 у обох з досліджених доз (0,027 та і 2,7 мг/кг) не справляє токсичного впливу на печінку щурів і може бути застосований для створення нових протипухлинних препаратів таргетної дії на основі похідних малеїміду.

ФОРМИРОВАНИЕ "МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОР" В ЛИПИДНЫХ МЕМБРАНАХ ОДНОСТЕННЫМИ УГЛЕРОДНЫМИ НАНОТРУБКАМИ

Бычко А.В., Артеменко А.Ю., Ротко Д.Н.*, Прилуцкий Ю.И., Рыбальченко В.К.
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, г. Киев, Украина

Изучение взаимодействия углеродных нанотрубок (УНТ) с биологическими мембранами важно для понимания возможности селективной доставки в клетку биологически активных веществ (БАВ) по принципу "наношприца" и создания на их основе целевых фармакологических препаратов. Одной из успешных разработок в данной области является активируемый светом наноклапан, осуществляющий направленную доставку амфотерицина В в клетку. Известно, что УНТ, в зависимости от дозы поступления в организм животных, проявляют различную токсическую активность. Так, ингаляция крыс и мышей вызывает воспаление и фиброз, накопление нейтрофилов и белка в легочной ткани, увеличение массы легких и активности лактат-дегидрогеназы. Исследование *in vitro* в культуре клеток эпидермальных кератицитов человека и мыши показало, что УНТ проникают через мембрану, аккумулируются внутри клетки и индуцируют апоптоз. Одностенные УНТ (ОУНТ) ингибируют пролиферацию эмбриональных клеток человеческой почки. Однако растворы и суспензии, содержащие УНТ при низких концентрациях, не вызывают аллергических реакций. Так же они способны индуцировать окислительный стресс.

Одним из пусковых элементов в инициации каскада компенсаторных реакций клетки в ответ на воздействие БАВ является взаимодействие последних с липидным матриксом клеточной мембраны. Поэтому целью исследований было изучение молекулярных механизмов и концентрационных эффектов взаимодействия ОУНТ с модельными липидными мембранами.

В исследовании использован метод нестационарных циклических вольт-амперных характеристик (ЦВАХ) бимолекулярных липидных мембран (БЛМ). Мембраны формировали по стандартной методике Мюллера из яичного фосфатидилхолина (23 мг/мл в *n*-декане, "Биофарм", Украина) в окружении водного раствора электролита (100 мМ КСl, х.д.ч.). Электрические параметры БЛМ (проводимость G , нСм/см², электрическая емкость C , мкФ/см²) измеряли по изменению потенциала на мембране (± 100 мВ, частота развертки 0,01 Гц). Перед введением в примембранный раствор электролита взвесь ОУНТ ($\varnothing 1-2$ нм, длина до 1 мкм) подвергали озвучиванию в течении 1 мин по 10 с при интенсивном отводе тепла с помощью УЗДН-1 У42 (22 кГц). Диапазон концентраций ОУНТ в растворе 100, 10, 1 и 0,1 мкг/мл. Регистрация ЦВАХ БЛМ проводилась через 10 мин после внесения ОУНТ в примембранный раствор. Параметры немодифицированных БЛМ в эксперименте составляли 56 нСм/см² и 0,57 мкФ/см² соответственно.

Модификация БЛМ ОУНТ в концентрации 0,1 мкг/мл приводила к увеличению проводимости мембраны. Однако, уже при концентрации 1 мкг/мл наблюдался значительный по величине ($\approx 31-32\%$) рост проводимости БЛМ на фоне снижения ее электрической емкости до 0,21 мкФ/см². Также зарегистрировано появление нелинейности ЦВАХ на краях развертки потенциала. При концентрации ОУНТ 10 мкг/мл рост проводимости БЛМ составлял больше 70% при сильной нелинейности ЦВАХ (со значительной флуктуацией проводимости на концах развертки потенциала ± 100 мВ) и практически не регистрируемой электрической емкости мембраны. Проводимость БЛМ, модифицированных ОУНТ в концентрации 100 мкг/мл, составляла около 10 мкСм/см², что сопоставимо с проводимостью окружающего ее раствора электролита.

Предполагается, что ОУНТ при контакте с липидным бислоем проникают через гидрофобную зону углеводородных цепей фосфатидилхолина и формируют одиночные (а в случае возможной агрегации и комплексные) "молекулярные поры".

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ОНКОГЕННОГО РИЗИКУ НАДХОДЖЕННЯ АЦЕТОХЛОРУ ДО ОРГАНІЗМУ З ПИТНОЮ ВОДОЮ

Баглій Є.А.,* Недопитанська Н.М., Решавська О.В., Лісовська В.С.

Інститут екологієні і токсикології ім. Л.І. Медведя МОЗ України, м. Київ

Ацетохлор (2-хлор-N-(2-етил-6-метилфеніл) ацетамід) це — одна із найбільш розповсюджен-