

обстежених II-ї групи свинець був зафіксований у 12 (40%) випадках і на 59,2% перевищував показник здорових. У дітей III-ї групи еритроцитарна концентрація Pb була на 54,55% вищою відносно групи контролю та досліджувалась у 16 (66,67%) хворих. Слід зазначити, що хоча і було зареєстровано збільшення свинцевої концентрації, проте вона не виходила за межі маргінальних значень.

Отже, найвищий рівень свинцю в еритроцитах встановлений у дітей із субоптимальним рівнем глікемічного контролю та у разі показника глікемічного контролю із високим ступенем ризику, що може сприяти розвитку та прогресуванню хронічних діабетичних та токсичних ускладнень.

ЩОДО МЕХАНІЗМУ ЦИТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ ЦИКЛОФОСФАНУ, ТАМОКСИФЕНУ ТА 5-ФТОРУРАЦИЛУ

Кудря М.Я., Мельниківська Н.В., Козар В.В., Устенко Н.В., Жураковська М.В., Павленко Т.О.

Інститут проблем ендокринної патології ім В. Я. Данилевського АМН України, м. Харків

Однією зі складових хімічного комплексу України є хіміко-фармацевтична промисловість, підприємства якої виробляють різноманітні лікарські засоби, у тому числі і протипухлинні засоби (ПЗ) такі, як циклофосфан, тамоксифен та 5-фторурацил. Проте, до сьогодні на основі широкомасштабних токсикологічних досліджень не було проведено гігієнічне регламентування останніх. Зазначені дослідження є підґрунтям розробки найбільш ефективних профілактичних заходів попередження несприятливого впливу ксенобіотиків та розвитку професійних інтоксикацій у працівників відповідних підприємств.

У зв'язку з цим метою даної роботи було визначення особливостей токсичного впливу ПЗ на організм тварин та на основі отриманих даних з'ясування механізму їх пошкоджуючої дії.

Матеріали та методи. Комплексні дослідження токсичних властивостей ПЗ проведено на 600 безпородних щурах самцях за умов різних шляхів надходження (пероральний, інгаляційний) та тривалості впливу (гострий та субхронічний) зазначених сполук на організм тварин. Експерименти проведено із залученням широкого спектру токсикологічних, біохімічних та імунологічних тестів. Насамперед досліджено показники, що характеризують розвиток метаболічної інтоксикації за концентрацією середньомолекулярних пептидів (СМП), стан про- та антиоксидантного гомеостазу та системи неспецифічної резистентності організму за титром комплементу.

Результати та їх обговорення. Відзначене підвищення концентрації СМП в плазмі крові піддослідних тварин свідчать про розвиток в ор-

ганізмі метаболічної інтоксикації. Адсорбуючись на мембранах клітин, СМП блокують поверхневі рецептори клітин, внаслідок чого порушується стабільність їх захисних утворень. Слід відмітити, що такі процеси відбувались незалежно від хімічної природи ПЗ та постановок експериментів.

При визначенні деяких показників прооксидантної системи відмічено зростання рівня як первинних, так і вторинних продуктів пероксидації ліпідів. Накопичення продуктів переокиснення призводить до утворення в мембранах так званих "дір", через які вміст клітин виходить назовні. Тобто, у даному випадку можна говорити про асоційовану з окисним стресом структурно-функціональну перебудову мембран. Крім того, при дослідженні осмотичної стійкості еритроцитів виявлено значуще збільшення концентрації гемолізованих клітин червоної крові в групі тварин, що отримували ПЗ, що є наслідком руйнування клітинних мембран.

Відомо, що ПЗ мають виражені імуносупресивні властивості, що пов'язано з їх фармакологічною дією. Проте, проведені дослідження виявили активацію системи комплементу у тварин піддослідної групи. Підсилення активності останньої, з одного боку, можна розглядати в якості захисної реакції організму у відповідь на надходження ксенобіотику, оскільки в подальшому це може призвести до підсилення опсонізації, активації лейкоцитів та стимуляції фагоцитозу. З іншого боку, надмірна активація даної системи, а саме одного з його фрагментів — С5а сприяє утворенню вільних радикалів кисню та пошкодженню клітин внаслідок оксидативного стресу. Крім того, в кінцевій стадії каскаду біохімічних реакцій комплементу утворюється мембраноатакуючий комплекс, який немає мембраноспецифічності і мішенню якого можуть бути будь-які клітини організму.

Висновки. Таким чином, механізм цитотоксичної або ушкоджуючої дії зазначених ПЗ полягає у порушенні цілісності клітинних мембран, що обумовлено ініціюванням даними засобами деяких ендогенних патологічних біохімічних процесів.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ У КИШЕЧНИКУ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ ЦИТОСТАТИКІВ ПОХІДНОГО ДИГІДРОПРОЛУ, 5-ФТОРУРАЦИЛУ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЇ

Кузнецова Г.М.

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

Проблема пошуку ефективних і малотоксичних протипухлинних препаратів є особливо гострою. Часто саме висока частота і тяжкість

побічних ефектів з боку активно проліферуючих тканин є визначальною при виборі хіміотерапії та значною мірою впливає на її ефективність. Тому дослідження впливу потенційно протипухлинних препаратів на мітотично активні нормальні тканини є актуальним.

Було досліджено вплив нового цитостатика похідного дигідропіролу (1,4-заміщений 5-аміно-1,2-дигідропірол-3-он), далі Д1 (доза 2,3 мг/кг на добу, що за умов повного всмоктування створює концентрацію в крові 10-4М) (патент № 22204 UA від 25.04.2007) на слизову оболонку кишечника щурів *in vivo* протягом 7 і 27 тиж., і зроблено його порівняння з ефектами відомого антинеопластичного препарату 5-фторурацил (5-ФУ) (доза 45 мг/кг на тиж.) при дії протягом 7 тиж. За тих же умов було вивчено вплив комбінації Д1 і 5-ФУ. Для гістологічного аналізу використовувались постійні препарати порожньої, ободової і прямої кишок, забарвлені гематоксилін-еозин-оранжем.

Показано, що 5-ФУ спричиняє порушення капілярного кровотоку, лімфодренажу, запальний процес у слизовій оболонці всіх відділів кишечника, пригнічує функціональну активність епітеліоцитів порожньої та ободової кишок, фізіологічне відновлення клітин слизової оболонки ободової кишки, функцію слизовиділення у прямій кишці.

Д1 при дії протягом 7 тиж. дещо порушує капілярний крово- і лімфотік у стромі слизової оболонки всіх відділів кишечника, але значно менш виражено порівняно з 5-ФУ. Морфологічних змін, які б свідчили про пошкоджуючий вплив Д1 на епітеліоцити слизової оболонки всіх відділів кишечника, не спостерігається, в той же час компенсаторно-приспосувальні реакції слизової оболонки мають більш вражений характер порівняно з групою 5-ФУ.

Вплив Д1 на капілярний крово- і лімфотік слизової оболонки кишечника при дії протягом 27 тиж. і 7 тиж. є подібним. Д1 при 27-тижневому впливі пригнічує функціональну активність слизової оболонки порожньої і прямої кишки та фізіологічне відновлення епітелію ободової кишки без порушення його функцій. Спостережувані морфологічні зміни свідчать також про активізацію компенсаторних процесів у слизовій оболонці тонкої і прямої кишок.

Д1 і 5-ФУ при дії їх комбінації (7 тиж.) викликають реакції з боку кровоносних і лімфатичних капілярів та досліджуваних клітинних популяцій, подібні до таких у групі 5-ФУ. При цьому в порожній кишці морфологічні зміни слизової оболонки свідчать про деяке нівелювання токсичного впливу 5-ФУ, тоді як у прямій кишці пошкоджуючі ефекти даних речовин на абсорбційні епітеліоцити та келихоподібні клітини сумуються.

Таким чином Д1 при дії протягом 27 тиж. спричиняє більший негативний вплив на досліджувані клітинні популяції, порівняно з дією протягом 7 тиж. Але в обох випадках дана сполука є менш токсичною для слизової оболонки кишечника порівняно з 5-ФУ. При дії комбінації Д1 і 5-ФУ у порожній кишці Д1 дещо нівелює пошкоджуючий вплив 5-ФУ, тоді як у товстому кишечнику домінують ефекти останнього.

Таким чином Д1 є менш токсичним для слизової оболонки кишечника щурів порівняно з 5-ФУ, і може бути рекомендованим для подальших досліджень як потенційний протипухлинний препарат.

ОРИГІНАЛЬНІ ФОСФОРОВМІСНІ СУКЦИНІМІДИ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Вельчинська О.В., Ніженковська І.В., Ягупова А.С., *Чумак Н.Є.

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ; *Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя МОЗ України, Київ*

Робота присвячена синтезу та дослідженню токсичності і протисудомної активності біологічних властивостей нових потенційно біологічно активних сукцинимідів, які отримано на основі N-заміщених малеїнімідів та фосфорильованих амініотіадиазолів у якості фосфоровмісних синтонів.

Залежність і спрямованість фізіологічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду доведена та описана в численних наукових роботах. Похідні малеїніміду — це сполуки з анксиолітичним типом дії, психотропні агенти, протисудомні лікарські засоби, які застосовуються при лікуванні малих приступів епілепсії, при атипових загальних приступах при вторинній епілепсії, тяжких комплексних приступах. Відомими і найбільш перспективними сполуками з протисудомною активністю є похідні малеїнімідів.

З метою отримання нових біологічно активних сукцинимідів нами була досліджена реакційна здатність N-заміщених малеїнімідів вступати в реакції з фосфоровмісними синтонами, а саме, з фосфорильованим амініотіадиазолом. Шляхом взаємодії 5-(2-амініотіадиазоліл)дифенілфосфіну з N-заміщеними малеїнімідами у молярному співвідношенні 1:1 синтезовано оригінальні фосфорильовані N-заміщені сукциниміди I-III. Реакції проводилися у системі розчинників (бензол-піридин) при температурі 60-80°C та перемішуванні реакційної суміші 4-7 годин з подальшою обробкою продуктів реакції розчином етилового спирту у воді (1:1) та безводним бензолом (схема).