

УДК 546.719+577.352.3+612.111

О. О. Сорочан, Ю. С. Воронкова, О. Д. Жабицька, Н. І. Штеменко

Дніпропетровський національний університет

НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНІ СПОЛУКИ ЕРИТРОЦИТІВ

Досліджено рівень глюкози та вільних амінокислот у плазмі крові та гемолізаті еритроцитів щурів при розвитку карциноми Герена, а також при введенні сполук ренію і цис-платину. Показано доцільність використання комплексних сполук ренію з органічними лігандами як антиоксидантів для нормалізації концентрації низькомолекулярних сполук у еритроцитах при канцерогенезі.

Glucose and free amino acids levels in rats' blood plasma and erythrocytes hemolysate under carcinoma Geuren T8 development as well as after introduction of Rhenium (III) and cys-Platinum compounds were studied. The complex Rhenium (III) compounds with organic ligands act as antioxidant and normalize the concentration of low-molecular compounds in erythrocytes under the carcinogenesis.

Вступ

Розвиток патологічного процесу в організмі супроводжується зміною окисно-відновного стану, наслідком чого є зміна інтенсивності та порушення каскаду пов'язаних між собою біохімічних реакцій [2]. Серед таких біохімічних процесів обов'язковою ланкою є вуглеводний та білковий обміни [2; 3; 7–9; 11; 12; 16; 18; 19]. Аналіз сучасних літературних джерел виявив практичну відсутність даних про внутрішньоклітинний пул низькомолекулярних сполук, зокрема глюкози та вільних амінокислот такої важливої у діагностичному плані клітини як еритроцит, не тільки при патологіях, а і в нормі.

У наших попередніх роботах показано зниження кількості зв'язаних і підвищення кількості вільних амінокислот при анеміях різного походження [5; 6; 10], що вказує на можливий зв'язок між ступенем протеолізу та рівнем вільних амінокислот у крові. Нами вперше визначено, що при анеміях різного походження пул вільних амінокислот еритроцитів змінюється сильніше, ніж пул вільних амінокислот плазми. У продовження цих робіт необхідно було перевірити можливість використання внутрішньоклітинного пулу еритроцитів у аналітичних дослідженнях на моделях зі щурами, у яких оксидативний стрес та його гальмування супроводжуються коливаннями еритроцитарної стійкості та анемічного стану.

Мета даної роботи – встановити вміст низькомолекулярних сполук (глюкози та вільних амінокислот) у плазмі крові та гемолізаті еритроцитів у здорових щурів і щурів з імплантованою карциномою Герена в умовах введення [17] цис-платину та кластерних сполук ренію з органічними лігандами.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження проводили на щурах лінії Вістар вагою 100–150 г віком 2 місяці. Суспензія клітин карциноми Герена T_8 (30 % у фізіологічному розчині) перещеплювалася здоровим щурам від пухлиноносців, отриманих в Інституті онкології та радіології ім. Кавецького МОЗ України.

Досліджували плазму та еритроцити декапітованих щурів на 21-у добу після імплантації пухлини. Тварин поділили на такі групи: № 1 – інтактні, № 2 – з імплантованою пухлиною, № 3, № 4, № 5 та № 6 – з імплантованою пухлиною, яким вводили препарати (№ 3 – цис-платин за [20], № 4 – $Re_2(i-C_3H_7COO)_4Cl_2$; № 5 – цис- $Re_2(AdCOO)_2Cl_4 \cdot 2CH_3CN$ (Ad – адамантил); № 6 – цис- $[Re_2(GABA)_2Cl_3]Cl \cdot H_2O$ за

© О. О. Сорочан, Ю. С. Воронкова, О. Д. Жабицька, Н. І. Штеменко, 2006

160

схемою антиоксидантної терапії за [14]). Еритроцити відділяли та проводили гемоліз за [13]. У плазмі та гемолізаті еритроцитів визначали концентрацію глюкози за [4] та загальний аміноазот за [15].

Результати та їх обговорення

Концентрація глюкози в еритроцитах щурів у нормі (група № 1) у 6,5 раза вища, ніж у плазмі крові (рис. 1, 2). Нами розраховано коефіцієнт розподілу (КР) речовин еритроцит : плазма – співвідношення концентрації речовин у клітинах і рідині крові. Так $KP_{\text{глю}}$ (коефіцієнт розподілу глюкози) у групі № 1 дорівнює 6,5.

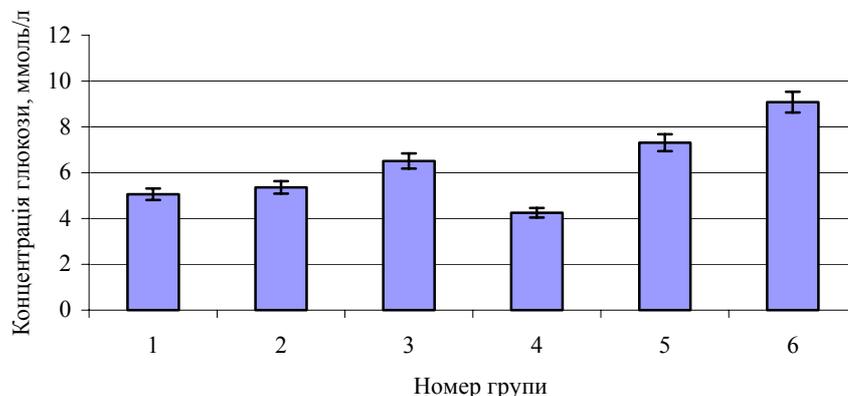


Рис. 1. Концентрація глюкози (ммоль/л) у плазмі у щурів:
1 – контроль, 2 – пухлина, 3 – цис-Рт, 4 – *Re1*, 5 – *Re2*, 6 – *Re3*.

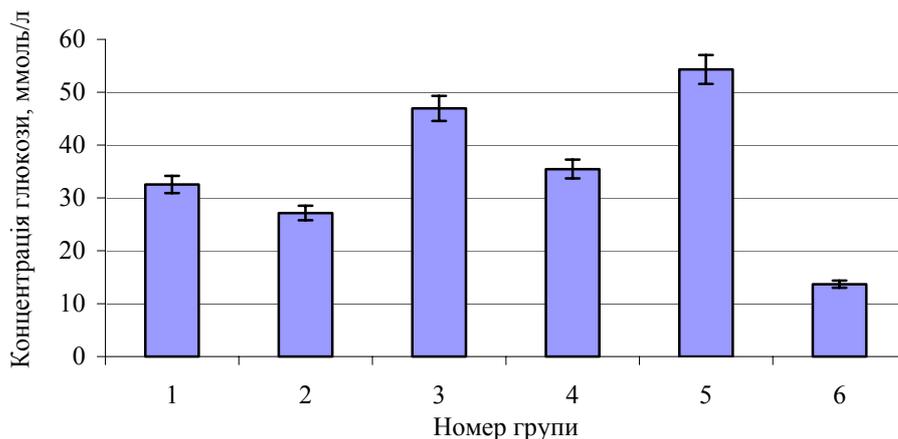


Рис. 2. Концентрація глюкози (ммоль/л) в еритроцитах у щурів:
1 – контроль, 2 – пухлина, 3 – цис-Рт, 4 – *Re1*, 5 – *Re2*, 6 – *Re3*.

Гліколіз – найважливіше джерело енергії еритроцитів. Знайдене значення концентрації цього моноцукру в гемолізаті свідчить про необхідність підтримки рівня субстрату саме внутрішньоклітинно для ефективності процесу забезпечення еритроциту енергією. При розвитку новоутворення (група № 2) спостерігається незначне підвищення рівня глюкози в плазмі крові та зниження в еритроцитах. $KP_{\text{глю}}$ знижується до 5,9. При гальмуванні росту карциноми за допомогою відомого цитостатика цис-платину (група № 3) відбувається помітне збільшення концентрації глюкози як у плазмі, так і в еритроцитах. При цьому в еритроцитах спостерігається збільшення рівня глюкози в 1,7 раза. $KP_{\text{глю}}$ в групі № 3 становить 7,7. Якщо розгляда-

ти групу № 2 як модель патогенезу, а групу № 3 – як модель корекції патогенетичного стану, то значення $KP_{\text{глю}}$ яскраво відображає стан організму: тобто, збільшення коефіцієнта розподілу глюкози корелює із гальмуванням росту новоутворення. Це спостереження підтверджується в групі № 4, де використано сполуку ренію із тетраізобутиратними лігандами, відому як ефективний антиоксидант у моделях гемолітичної анемії [1]. При застосуванні цієї сполуки рівень глюкози у плазмі знижується, а в еритроцитах – підвищується. $KP_{\text{глю}}$ дорівнює приблизно 8,0. При застосуванні інших сполук ренію рівень глюкози в плазмі значно зростає, що може бути охарактеризовано як гіперглікемічний стан. Отже, найбільш вдалою може бути корекція канцерогенезу за допомогою кластерної сполуки ренію з ізобутиратними лігандами.

У нормі (група № 1) в еритроцитах у 2,3 раза більше вільних амінокислот, ніж у плазмі (рис. 3). Тобто коефіцієнт розподілу вільних амінокислот ($KP_{\text{ВАК}}$) складає 2,3. У групі № 2 під впливом епідермальної видоспецифічної пухлини щурів, яка розвивається, спостерігається підвищення концентрації загальної кількості вільних амінокислот у плазмі у 2,5 раза, у гемолізаті еритроцитів – у 4 рази порівняно з контрольною групою тварин. Це може бути пояснено протеолітичними процесами, що відбуваються в організмі та, зокрема, в еритроцитах при розвитку новоутворень. $KP_{\text{ВАК}}$ у групі № 2 становить 3,6, тобто збільшується порівняно з нормою.

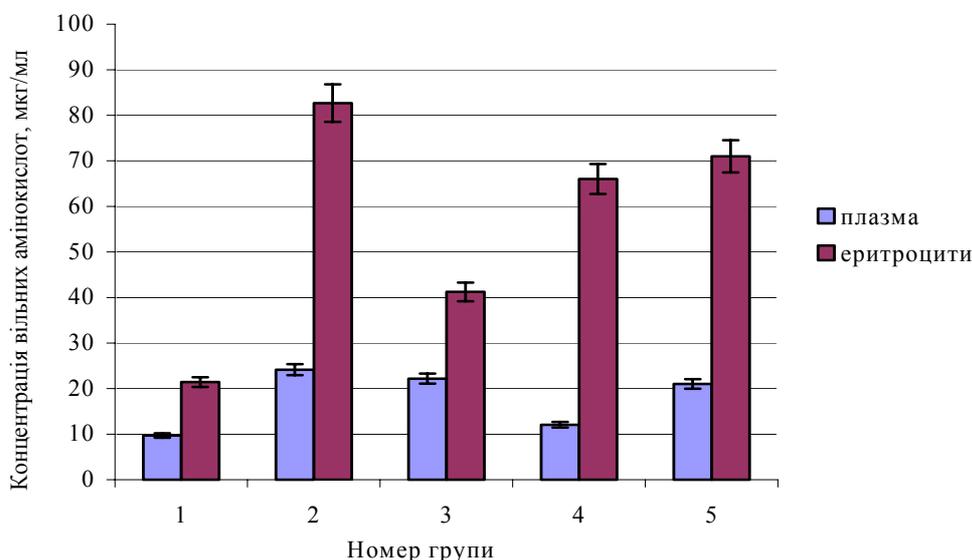


Рис. 3. Вміст вільних амінокислот (мкг/мл) у плазмі та еритроцитах крові:
1 – контроль, 2 – пухлина, 3 – цис-Рt, 4 – *Re1*, 5 – *Re2*.

На відміну від глюкози, вільні амінокислоти не виконують роль енергетичного субстрату, а їх підвищений пул свідчить про суттєві деструктивні процеси. При гальмуванні росту карциноми різними сполуками відбувається зменшення пулу вільних амінокислот як у плазмі, так і в еритроцитах.

У групах № 3 та 5 відбувається незначне зниження концентрації вільних амінокислот у плазмі крові, тоді як у групі № 4 – до рівня норми (група № 1). В еритроцитах спостерігається зниження пулу амінокислот у всіх групах порівняно з групою № 2 ($KP_{\text{ВАК}}$ для групи № 3 – 1,9, для групи № 4 – 4,3, для групи № 5 – 3,4). Збільшення значення $KP_{\text{ВАК}}$ у групі № 4 порівняно з групою № 1 пов'язане з підвищеним вмістом вільних амінокислот саме в еритроцитах крові, що вказує на більш чутливу реакцію клітин крові на вплив канцерогенезу.

Висновок

Концентрація низькомолекулярних сполук у плазмі та, особливо, в еритроцитах – корисний показник, який яскраво відбиває стан організму та вплив на нього металоорганічних сполук різної будови. Ці показники можуть бути рекомендовані як додаткові діагностичні, а також як чутливі характеристики, що відбивають дію різноманітних фармакологічних засобів.

Кластерні сполуки ренію з органічними лігандами перспективні для подальших досліджень, оскільки вони мають великий спектр біологічної активності й тим самим заслуговують ретельного вивчення та застосування у медичній практиці. Робота з дослідження цих сполук триває.

Бібліографічні посилання

1. **Антирадикальна активність** кластерних комплексів ренію з органічними лігандами / С. А. Олійник, Н. І. Штеменко, О. В. Штеменко та ін. // Доповіді НАНУ. – 2001. – № 7. – С. 176–180.
2. **Барабой В. А.** Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. – К.: Наукова думка, 1997. – 420 с.
3. **Гогуев Н. Т.** Аминокислотный состав крови у больных бронхиальной астмой в клинико-генеалогическом аспекте // Терапевтический архив. – 1987. – Т. 59. – С. 29–31.
4. **Горячковский А. М.** Справочное пособие по клинической биохимии. – Одесса: ОКФА, 1994. – С. 255–258.
5. **Дослідження взаємодії** кластерної сполуки ренію з еритроцитами людини / Н. І. Штеменко, О. Д. Жабицька, О. О. Сорочан та ін. // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія. – 2003. – Вип. 11. – С. 214–218.
6. **Жабицькая Е. Д.** Влияние эритроцитарных аномалий на аминокислотный состав плазмы крови / Е. Д. Жабицькая, Н. И. Штеменко, О. А. Сорочан // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія. – 2004. – Вип. 12, т. 1. – С. 46–49.
7. **Жадкевич М. М.** Аминокислоты плазмы крови у больных перитонитом: значение индекса Фишера / М. М. Жадкевич, Л. А. Баратова, Д. В. Матвеев // Лабораторное дело. – 1989. – № 2. – С. 29–32.
8. **Заболевание крови** и сердечно-сосудистая патология у детей. – Куйбышев, 1979. – 123 с.
9. **Запороженко Б. С.** Изменение уровня свободных аминокислот в плазме крови больных острым панкреатитом и их коррекция с помощью раннего парентерального питания / Б. С. Запороженко, В. И. Шишлов // Клінічна хірургія. – 2000. – № 1. – С. 13–15.
10. **Изучение состава** свободных аминокислот крови здоровых и больных анемией людей / Е. Д. Жабицькая, Н. И. Штеменко, О. А. Сорочан, А. А. Пупченко // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія. – 2002. – Вип. 10. – С. 146–149.
11. **Маслакова Н. Д.** Аминокислотный фонд у больных с обтурационной желтухой до и после оперативного устранения препятствий оттоку желчи / Н. Д. Маслакова, Л. И. Нефедов // Клінічна хірургія. – 1994. – № 5. – С. 42–45.
12. **Одинокова В. А.** Эритроциты при некоторых аллергических заболеваниях / В. А. Одинокова, Д. Б. Калинин // Лаб. дело. – 1985. – № 6. – С. 344–346.
13. **Практическая химия белка** / Под ред. А. Дарбе. – М.: Мир, 1989. – 623 с.
14. **Предупреждение повреждения миокарда** при гемолитической анемии с помощью антиоксидантов / Ф. З. Меерсон, А. Б. Сухомлинов, М. Е. Евсеева и др. // Кардиология. – 1983. – Т. 23, № 6. – С. 94–99.
15. **Ушакова Г. О.** Методичні вказівки до вивчення курсу «Клінічна біохімія» / Г. О. Ушакова, Є. О. Лепьохін. – Д.: ДДУ, 1995. – 55 с.

16. **Changes in myocardial concentration** of glutamate and aspartate during coronary artery surgery / M. S. Suleiman, W. C. Dihmis, M. Caputo et al. // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 272. – P. 1063–1069.
17. **Lyposome forms** of rhenium cluster compounds in models of haemolytic anemia / A. V. Shtemenko, N. I. Shtemenko, S. A. Oliynik, M. A. Zelenuk // *Metal ions in biology and medicine.* – 2002. – Vol. 7. – P. 558–562.
18. **Mariani A.** Accuracy of plasma amino acid - consumption test in detecting pancreatic diseases is due to different methods / A. Mariani, C. Mezzi // *Pancreas.* – 1999. – Vol. 18, N 2. – P. 203–211.
19. **Preservation of amino acids** during long term ischemia and subsequent reflow with supplementation of L-arginine, the nitric oxide precursor in the rat heart / M. Desrois, M. Sciaky, C. Lan et al. // *Amino Acids.* – 2003. – Vol. 24. – P. 141–148.
20. **Taylor S. K.** Erythropoietine (Erh-ipo) more than treatment of anemia in cancer and chemotherapy? // *Medical Hypothesis.* – 2003. – Vol. 60, N 1. – P. 89–93.

Надійшла до редколегії 11.01.06.