

К.Л. Шамелашвілі

Дніпровський державний
медичний університет
Дніпро, Україна

Надійшла: 14.10.2024
Прийнята: 15.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.4.114-119>

УДК 46.719:54.024:577.151:616-006.69

АНТИОКСИДАНТНА І ПРОТИПУХЛИН- НА АКТИВНІСТЬ НАНОЛІПОСОМ ТА ТВЕРДИХ НАНОЧАСТОК, НАВАНТАЖЕ- НИХ РЕНІЙ-ПЛАТИНОВОЮ СИСТЕ- МОЮ У ЩУРІВ З КАРЦИНОМОЮ ГЕ- РЕНА

Shamelashvili K.L.   Antioxidant and antitumor activity of nanoliposomes and solid nanoparticles loaded with rhenium-platinum system in rats with Guerin carcinoma.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Despite significant progress in recent decades in the development of chemotherapeutic agents with high efficacy and tolerability, cancer treatment often continues to be challenging due to adverse effects and drug resistance developed by tumor cells. These problems still call for research into new treatments that combine good efficacy and selectivity. **Objective** of the work was to investigate the effect of the administration of rhenium(III) cluster compounds on the intensity of lipid peroxidation (LPO), the activity of erythrocyte antioxidant protection enzymes superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GP) in a model of tumor growth (Herren's carcinoma). **Methods** - experimental models of carcinogenesis (development of Guerin's carcinoma). Photocolorimetric methods - to determine the content of TBC-active products and the activity of antioxidant protection enzymes (catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase) in the blood of rats. **Results.** Administration of Re tetraisobut alone in the form of nanoliposomes and solids was not effective in inhibiting the growth of Guerin's carcinoma, however, it led to a significant decrease in the intensity of LPO in the blood plasma compared to the group of tumor-bearing rats, group T8. The introduction of the Re-Pt system led not only to a significant inhibition of tumor growth, but also to a significant decrease (normalization) of the concentration of LPO products. Encapsulation of the Re-Pt system in one nanoliposome or in a solid nanoparticle did not lead to the loss of anticarcinogenic and antioxidant properties of its components. The introduction of the Rhenium-Platinum system and its components led to an increase in the activity of SOD of erythrocytes and a decrease in the activity of CAT in comparison with the control and an increase in the activity of SOD in comparison with the group of tumor-bearing rats. It should be noted that the introduction of Re tetraisobut did not lead to the activation of CAT in comparison with the control group. When the Re-Pt system was introduced separately and in the system, an increase in the activity of HP was observed compared to the T8 group. **Conclusion.** Therefore, the normalization of the redox state of erythrocytes under the influence of Re tetraisobut in different forms of administration can be explained both by the activation of SOD, as a result of which the concentration of superoxide anion decreases, and by the activation of HP, which leads to a decrease in the concentration of hydrogen peroxide.

Key words: Guerin carcinoma, lipid peroxidation, superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase.

Citation:

Shamelashvili KL. [Antioxidant and antitumor activity of nanoliposomes and solid nanoparticles loaded with rhenium-platinum system in rats with Guerin carcinoma]. Morphologia. 2024;18(4):114-9. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.4.114-119>

 Shamelashvili K.L. 0000-0001-5509-3011

 Shamelashvili2018@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Рак – смертельно небезпечне захворювання, що характеризується неконтрольованим зростанням та поширенням аномальних клітин, що призводить до 9,6 мільйонів смертей і посідає друге місце серед провідних світових причин смерті [1].

Останнім часом дедалі більше досліджень демонструють чітку кореляцію між окислювальним стресом та виникненням/розвитком раку [2,3,4]. Окислювальний стрес визначається як нефізіологічний стан організму, при якому спостерігається виражений дисбаланс між продукцією речовин з окисними властивостями та

функціонуванням ендогенних захисних систем з антиоксидантною здатністю. Речовин з окисними властивостями зазвичай класифікуються на активні форми кисню, азоту, сірки та хлору. Активні форми кисню (АФК) виробляються найчастіше і є найшкідливішими. До них відносяться супероксидний аніон-радикал ($O_2^{\bullet-}$), гідроксильний радикал ($OH^{\bullet}$), гідроксильний іон (OH^-), перекис водню (H_2O_2), синглетний кисень (1O_2) та озон (O_3) [5]. Вони можуть бути викликані екзогенними джерелами (наприклад, УФ-випромінюванням, токсичними речовинами, лікарськими засобами), фізіологічними змінами (наприклад, стресовими станами, хронічними запальними станами, старінням) або ендогенними джерелами (наприклад, побічними продуктами мітохондріального дихального ланцюга, трансмембран -оксидази, мієлопероксидазою у фагоцитах) [6]. В нормальних фізіологічних умовах оксидативний стрес контролюється достатньою присутністю кофакторів метаболічних шляхів з властивостями поглиначів вільних радикалів (наприклад, віт. С, віт. Е, CoQ10) та активністю антиоксидантних ферментів, таких як каталаза (КАТ), супероксиддисмутаза (СОД). Навпаки, неконтрольований оксидативний стрес відіграє ключову роль канцерогенезі; його дія відбувається через кілька шляхів, включаючи пряме окисне пошкодження ДНК, нестабільність генетичного матеріалу, втручання в сигнальні шляхи росту пухлини та запрограмовану загибель клітин, продукцію цитокінів, хемокінів та медіаторів імунної системи тощо [7].

Металоорганічні речовини представляють собою перспективний клас антиканцерогенних сполук, оскільки атом(и) металу у їхньому складі обумовлюють значно більший редокс-потенціал, ніж мають суто органічні молекули [8.], а регуляція редокс-стану ракової клітини і малігнізованих тканин відноситься до однієї з найперспективніших стратегій антиракової терапії [9].

У сучасних роботах, присвячених біохімії редокс системи клітини і організму, підкреслюється, що антиоксидантні властивості препаратів можуть відігравати вирішальну роль у кореляції патологічних станів, в тому числі і в протипухлинній активності. У наших попередніх дослідженнях показано що кластерні сполуки Ренію(III) містять унікальний почверний зв'язок, мають антиканцерогенну активність та знижують інтенсивність оксидативного стресу при канцерогенезі.

Таким чином метою роботи було дослідити вплив різних форм введення сполуки Ренію (наноліпосоми, тверді наночастки) окремо і разом з цисплатиною на інтенсивність ПОЛ та активність СОД, КАТ і глутатіонпероксидази (ГП) крові щурів-пухлиноносців.

Матеріали та методи

Кластерні сполуки Ренію(III) з органічними

лігандами та цисплатин (сPt) було синтезовано на кафедрі неорганічної хімії УДХТУ (м. Дніпро) [10]. У роботі використовували $Re_2(i-C_3H_7COO)_4Cl_2$ – дихлоротетра- μ -ізобутиратодиреній(III) ($Re_{tetraisobut}$). Експеримент з вивчення протипухлинної та антиоксидантної активності сполук Ренію проводили на щурах з карциномою Герена (Т8) згідно процедури, детально описаній в [11]. Кластерні сполуки Ренію і цисплатин вводили: 1 спосіб – введення окремо сполук Ренію у наноліпосомній формі ту у формі твердих наночастинок – групи $T8+[Re_{tetraisobut}]nl$, $T8+[Re_{tetraisobut}]np$; 2 спосіб – введення компонентів протипухлинної системи Реній-Платина (Re-Pt), де сполука Ренію у наноліпосомах та у формі твердих наночастинок та сPt у розчині вводилися окремо – групи $T8+[Re_{tetraisobut}]nl+cPt$, $T8+[Re_{tetraisobut}]np+cPt$; 3 спосіб – введення системи Re-Pt у вигляді змішаних наноліпосом та твердих наночастинок, де обидва цитостатики знаходилися всередині ліпідної нанокapsули у молярному співвідношенні 4:1, групи – $T8 + [Re_{tetraisobut} + cPt(4:1)] nl$, $T8 + [Re_{tetraisobut} + cPt(4:1)] np$, та 4:2 групи $T8 + [Re_{tetraisobut} + cPt(4:2)] nl$, $T8 + [Re_{tetraisobut} + cPt(4:2)] np$. На 21 день після трансплантації пухлини проводили декапітацію щурів під етерним наркозом та визначали масу пухлини, активність супероксиддисмутази (СОД), активності каталази (КАТ), глутатіонпероксидази (ГП) та концентрацію ТБК-активних продуктів у плазмі крові та еритроцитах, визначали еритроцитарну стійкість за загальноприйнятими та описаними раніше [11] методами.

Результати та обговорення

Обрана модель пухлинного росту – карцинома Герена (Т8) – характеризується інтенсивним ростом та на 21 день після трансплантації ракових клітин досягає маси 50 - 65 г, що складає 20 – 40 % маси тіла тварини (Табл. 1).

У групі Т8 спостерігалось значне підвищення (більш ніж у 6 разів) концентрації ТБК-активних продуктів, що свідчить про інтенсифікацію процесу ПОЛ, притаманну «радикальному вибуху» у цій моделі. При дії сPt (група сPt) маса пухлини на 21 добу у 3,5 рази менше порівняно з групою Т8. Також практично вдвічі знижується інтенсивність ПОЛ у плазмі крові щурів з карциномою Герена, яким вводили цисплатин, завдяки гальмуванню росту пухлини.

За введення $Re_{tetraisobut}$ внутрішньочеревно (групи $T8 + [Re_{tetraisobut}] nl$, $T8 + [Re_{tetraisobut}] np$,) маса пухлини зменшувалась в 1,3-1,8 рази, тобто, набагато менше, ніж за введення сPt. Вміст ТБК-активних продуктів в групах $T8 + [Re_{tetraisobut}] nl$, $T8 + [Re_{tetraisobut}] np$ зменшується в 2, 7 та 4,3 рази відповідно порівняно з групою Т8, та в групі $T8 + [Re_{tetraisobut}] np$ відбувається зменшення цього показника на 41% порівняно з групою де вводили лише сPt.

Таблиця 1

Маса пухлини, індекс гальмування пухлини та концентрація ТБК-активних продуктів в плазмі тварин за введення сполук Ренію з тетраізобутиратним лігандом ($\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$) способом 1, $n = 8 - 10$

	Експериментальні групи	Маса пухлини, г	Гальмування, % до Т8	Вміст ТБК, мкмоль/л
1	Контроль	-	-	$7,69 \pm 0,38$
2	T8	$63,27 \pm 3,16$	-	$52,88 \pm 2,64 \#$
3	cPt	$17,72 \pm 0,89^{**}$	$71,99 \pm 3,60$	$21,16 \pm 1,06 \#, *$
4	T8 + [$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$] nl	$45,64 \pm 2,15^*$	$27,86 \pm 1,39^*$	$19,50 \pm 0,90^{**\#}$
5	T8 + [$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$] np	$34,68 \pm 2,46^*$	$45,18 \pm 2,26^*$	$12,44 \pm 0,60^{**\#}$
6	T8 + cPt + [$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$] nl	$1,98 \pm 0,11^{***}$	$96,87 \pm 4,84^{***}$	$11,90 \pm 0,62^{***\#}$
7	T8 + cPt + [$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$] np	$0,93 \pm 0,05^{***}$	$98,53 \pm 4,93^{***}$	$8,65 \pm 0,43^{**}$
8	T8 + [$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$ + cPt(4:1)] nl	$1,38 \pm 0,07^{***}$	$97,82 \pm 4,89^{***}$	$7,53 \pm 0,38^{**}$
9	T8 + [$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$ + cPt(4:1)] np	$2,39 \pm 0,12^{***}$	$96,22 \pm 4,81^{***}$	$12,72 \pm 0,64^{**\#}$
10	T8 + [$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$ + cPt(4:2)] nl	$18,13 \pm 0,90^{**}$	$71,35 \pm 3,57^{**}$	$10,90 \pm 0,55^{**\#}$
11	T8 + [$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$ + cPt(4:2)] np	$30,03 \pm 1,51^*$	$52,54 \pm 2,63^*$	$26,44 \pm 1,22^{*\#}$

– $P < 0,05$ відносно контрольної групи,

* – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$ відносно групи Т8.

Отже, окреме введення $\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$ шурам-пухлиноносійм показало помірну протипухлинну активність $\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$, здатність цієї кластерної сполуки до гальмування оксидативного стресу крові тварин та перспективність використання твердих наночастинок у терапії для пошуку нових класів протипухлинних засобів.

Введення компонентів системи Re-Pt є зразком ефективного, практично повного гальмування росту перещепленої пухлини. В групах Т8 + [$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$] nl, Т8 + [$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$] np ріст пухлини знижується в 34 та 68 рази порівняно з групою Т8. Слід зазначити, що введення компонентів системи Re-Pt призводить не тільки до значного гальмування росту пухлини, але й до значного зниження (нормалізації) концентрації продуктів ПОЛ. Тобто в групі Т8 + [$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$] nl вміст ТБК-активних продуктів зменшується в 4,4 рази порівняно з групою Т8, а в групі Т8 + [$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$] np в 6, 1 рази порівняно з тією же групою і наближується до рівня контролю.

Отримані результати з ефективності системи Re-Pt стали поштовхом для створення нових нанопорм, а саме розробки форм наноліпосом та на-

ночастинок, які б містили всередині ліпідної нанокapsули обидва цитостатики – cPt і $\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$.

Як було відмічено в літературному огляді такі змішані наноліпосоми та тверді наночастки були синтезовані і охарактеризовані. Введення піддослідним тваринам комбінованої системи Re-Pt у змішаних наноліпосом (Т8+[$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$ + cPt(4:1)] nl) і наночастках (Т8+[$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$ + cPt(4:1)] np) виявилось також ефективним, як з точки зору протипухлинних властивостей (маса пухлини менша в 42 та 26 разів відповідно в порівнянні з групою Т8), так і антиоксидантних (вміст ТБК-активних продуктів знизився в 7 та 4 рази відповідно, порівняно з групою Т8), за виключенням експериментів, де було збільшено кількість цисплатини всередині нанокapsули (групи Т8+[$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$ + cPt(4:2)] nl, Т8+[$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$ + cPt(4:2)] np). Можливість варіювання вмістом цитостатиків всередині нанокapsули, на нашу думку, є значним кроком уперед в напрямку нанотехнологій та комбінаційної терапії у лікуванні раку.

Окрім вмісту ТБК-активних продуктів в плазмі крові, вивчався також вміст ТБК-активних продуктів в еритроцитах (Табл. 2).

Таблиця 2

Концентрація ТБК-активних продуктів в еритроцитах експериментальних тварин, $n = 8 - 10$

	Експериментальні групи	Вміст ТБК, мкмоль/л
1	Контроль	$7,54 \pm 0,38^{**}$
2	T8	$50,74 \pm 2,54\#$
3	T8 + cPt	$20,36 \pm 1,01^*$
4	T8 + [$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$] nl	$19,75 \pm 0,99^*$
5	T8 + [$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$] np	$13,19 \pm 0,66^*$
6	T8 + [$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$] nl + cPt	$10,45 \pm 0,52^{**}$
7	T8 + [$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$] np + cPt	$7,76 \pm 0,39^{**}$
8	T8 + [$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$ + cPt(4:1)] nl	$8,24 \pm 0,41^{**}$
9	T8 + [$\text{Re}_{\text{tetraisobut}}$ + cPt(4:1)] np	$13,68 \pm 0,68^*$

– $P < 0,05$ відносно контрольної групи,

* – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$ відносно групи Т8

Порівнюючи інтенсивність перекисного окиснення ліпідів в еритроцитах та в плазмі крові щурів можна побачити, що не має суттєвої різниці між вмістом ТБК-активних продуктів як в контрольних групах і групах щурів-пухлиноносіїв, так і за введення дослідних сполук Ренію. Тобто, не зважаючи на форму введення кластерних сполук Ренію відбувається зниження інтенсивності ПОЛ в еритроцитах щурів за розвитку карциноми Герена.

Якщо відомі антиоксиданти призводять до

зниження інтенсивності ПОЛ крові за різних патологій максимально у 1,5 – 2 рази, то ефективність гальмування процесу ПОЛ сполукою $\text{Re}_{\text{tetraiso-but}}$ набагато перевищує ефективність відомих антиоксидантів і досягає чотирьохкратної величини.

У наших експериментах розвиток оксидативного стресу (група Т8) призводить до зниження активності еритроцитарних СОД (на 14 %) та КАТ (на 59 %) у порівнянні з контролем (Табл. 3).

Таблиця 3

Активність ензимів антиоксидантного захисту еритроцитів експериментальних тварин (у % до контролю), $n = 8 - 10$

	Експериментальні групи	Активність СОД, %	Активність КАТ, %
1	Контроль	100,00	100,00
2	Т8	$85,92 \pm 5,20\#$	$41,08 \pm 2,05\#$
3	cPt	$291,49 \pm 6,62\#, *$	$66,70 \pm 3,34\#*$
6	$\text{T8} + [\text{Re}_{\text{tetraiso-but}}] \text{ nl}$	$294,00 \pm 10,24^{***\#}$	$90,46 \pm 5,02^*$
7	$\text{T8} + [\text{Re}_{\text{tetraiso-but}}] \text{ np}$	$262,15 \pm 8,15^{***\#}$	$94,46 \pm 4,32^*$
10	$\text{T8} + \text{cPt} + [\text{Re}_{\text{tetraiso-but}}] \text{ nl}$	$280,15 \pm 7,56^{***\#}$	$68,14 \pm 3,26\#*$
11	$\text{T8} + \text{cPt} + [\text{Re}_{\text{tetraiso-but}}] \text{ np}$	$246,18 \pm 6,16^{***\#}$	$82,14 \pm 4,12\#*$
12	$\text{T8} + [\text{Re}_{\text{tetraiso-but}} + \text{cPt}(4:1)] \text{ nl}$	$318,46 \pm 11,56^{***\#}$	$72,18 \pm 4,12\#*$
13	$\text{T8} + [\text{Re}_{\text{tetraiso-but}} + \text{cPt}(4:1)] \text{ np}$	$306,15 \pm 8,14^{***\#}$	$84,18 \pm 5,46\#*$
16	$\text{T8} + [\text{Re}_{\text{tetraiso-but}} + \text{cPt}(4:2)] \text{ nl}$	$261,18 \pm 8,14^{***\#}$	$62,16 \pm 4,14\#*$
17	$\text{T8} + [\text{Re}_{\text{tetraiso-but}} + \text{cPt}(4:2)] \text{ np}$	$274,15 \pm 8,45^{***\#}$	$60,12 \pm 3,96\#$

$\# - P < 0,05$ відносно контрольної групи,

$* - P < 0,05$; $** - P < 0,01$; $*** - P < 0,001$ відносно групи Т8

Введення цисплатину (група cPt) призводить до значного підвищення активності (практично втричі) СОД і зменшення активності КАТ (в 1,5 рази) у порівнянні з контролем і підвищення активності СОД і КАТ у порівнянні з групою Т8. Введення $\text{Re}_{\text{tetraiso-but}}$ призводить до активації СОД у порівнянні з контролем (в 2-3,1 рази) та у порівнянні з групою пухлиноносіїв (в 2,1 – 3,3 рази) та цисплатиновою групою (на 5-9 % для груп $\text{T8} + [\text{Re}_{\text{tetraiso-but}} + \text{cPt}(4:1)] \text{ nl}$, $\text{T8} + [\text{Re}_{\text{tetraiso-but}} + \text{cPt}(4:1)] \text{ np}$). Активність КАТ збільшується у групах, де вводили $\text{Re}_{\text{tetraiso-but}}$ в 1,5-2,3 рази у порівнянні з групою Т8 і та в 1,4 рази максимум у порівнянні з цисплатиновою групою, хоча не досягає контрольних значень.

Дані щодо різного впливу сполук Re та Pt на активність СОД і КАТ можна пояснити, по-перше, різним їх впливом на еритропоез. Зокрема, за канцерогенезу відбувається пригнічення Nrf-2 (еритроїд-похідного) ядерного фактору, який регулює експресію антиоксидантних ензимів; кластерні сполуки Ренію підтримують процес еритропоезу за розвитку новоутворення; цисплатин пригнічує еритропоез, формуються еритроцити із менш коротким строком життя, проте з більшою кількістю СОД.

З іншого боку, металоорганічні сполуки мо-

жуть безпосередньо взаємодіяти з ензимами антиоксидантного захисту еритроцитів. Однак, відомо, що цисплатин за безпосередньої взаємодії дезактивує ензими СОД і КАТ, зв'язуючись з тіоловими залишками цистеїну. В той же час для сполук Ренію безпосередня активація ензимів можлива.

Інтерпретація даних стосовно активності КАТ ускладнюється тим, що в еритроцитах існує ще один ензим, який розкладає гідроген пероксид – глутатіонпероксидаза. Оскільки активність КАТ зменшувалася в крові експериментальних щурів порівняно з контролем в усіх групах, то для деяких груп додатково було проведено дослідження активності ГП (Рис. 1).

В процесі росту перещепленої карциноми Герена активність ГП знижується на 50 %, порівняно з контролем. Причини зниження активності цього ензиму, вірогідно, такі самі, як і для інших ензимів антиоксидантного захисту. Введення cPt не вплинуло на активність ензиму у порівнянні з групою щурів-пухлиноносіїв (Т8), не дивлячись на значний протипухлинний ефект cPt. Оскільки ГП є глутатіон-залежним ензимом, то необхідно зазначити, що cPt безпосередньо взаємодіє з глутатіоном та специфічно зв'язується з селеновими і тіоловими групами в активному центрі ГП, що призводить до інактивації ензиму. Вірогідно, саме

тому за значного гальмування пухлини рівень активності ГП не зростає.

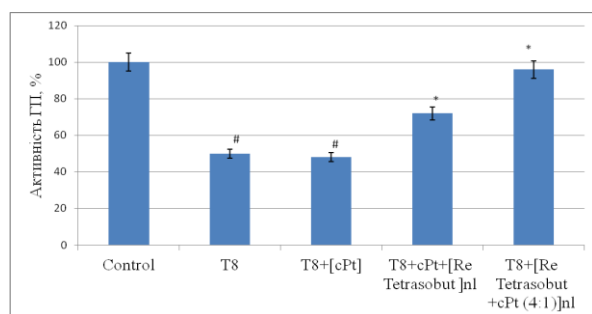


Рис. 1 Активність глутатіонпероксидази еритроцитів в деяких групах експериментальних тварин. #– $P < 0,05$ відносно контрольної групи, *– $P < 0,05$ відносно групи T8.

За введення системи Re-Pt окремо та у вигляді системи спостерігалось підвищення активності ензиму на 22-77 % порівняно з групою T8. Отже, нормалізація редокс-стану еритроцитів під дією $\text{Re}_{\text{Tetrasobut}}$ може бути пояснена як активацією СОД, внаслідок чого зменшується концентрація супероксидного аніону, так і активацією ГП, яка призводить до зниження концентрації гідроген пероксиду. Активація ензимів антиоксидантного захисту еритроцитів і зниження концентрації активних форм кисню обумовлює зниження інтенсивності процесу ПОЛ самої клітини і всього організму в цілому.

Активація еритроцитарної СОД за введення деяких сполук Ренію була пояснена нами їхньою СОД-подібною активністю або можливою взаємодією з молекулою СОД із наступною зміною конформації апоензиму та відповідним підсиленням швидкості реакції у активному центрі ензиму.

Висновки: регуляція оксидативного стресу крові щурів-пухлиноносіїв кластерними сполуками Ренію відбувається, в першу чергу, за допомогою унікального почверного зв'язку, здатного до гасіння радикальних реакцій, позитивного впливу на процес еритропоезу, можливий безпосередній взаємодії з ензимами антиоксидантного захисту і притаманній їм СОД-подібній активності.

Отже, досліджено вплив способу введення дихлоротетра- μ -ізобутиратодиренію(III) – (нано-

ліпосомах, твердих наночастках і разом з цисплатином – система Реній-Платина) на інтенсивність процесу перекисного окиснення ліпідів та активність ензимів антиоксидантного захисту еритроцитів у моделі пухлинного росту.

Встановлено зменшення вмісту ТБК-активних продуктів плазми за введення дихлоротетра- μ -ізобутиратодиренію(III) щурам-пухлиноносійм незалежно від способу та інтенсивності гальмування пухлини.

Показано ефективність зниження (до чотирьох разів) інтенсивності перекисного окиснення ліпідів за введення дихлоротетра- μ -ізобутиратодиренію(III), що значно перевищує ефективність відомих антиоксидантів.

Виявлено збільшення активності супероксиддисмутази (у середньому на 168 %) та зменшення активності каталази (у середньому на 20 %) еритроцитів за введення дихлоротетра- μ -ізобутиратодиренію(III) різними способами у порівнянні з контролем.

Показано перспективність використання кластерних сполук Ренію у медицині як нетоксичних ефективних антиоксидантів, здатних до дезактивації супероксидного радикалу.

Перспективи подальших розробок

Таким чином, подальше дослідження властивостей сполук Ренію і системи Реній-Платина є перспективним для розробки нових протипухлинних сполук які б не тільки пригнічували пухлинний ріст, а і володіли антиоксидантними властивостями для подолання оксидативного стресу

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної теми «Наноліпосоми та тверді наночастки, навантажені системою Реній-Платина у моделях гепато-, нефропатій та гемолітичних анемій» (номер державної реєстрації 0113U003034).

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Mehboob Z, Sharif S, Lodhi MS, Shah AB, Romman M, Nayila I. Phytochemical profiling and anticancer potential of gardenia latifolia extracts against arsenic trioxide induced liver fibrosis in rat model. *Front Pharmacol.* 2024. doi: 10.3389/fphar.2024.1389024
2. Li Y, Yu Y, Yang L, Wang R. Insights into the Role of Oxidative Stress in Hepatocellular Carcinoma Development. *Front. Biosci.* 2023;28:286.

- doi: 10.31083/j.fbl2811286
3. Allameh A, Niayesh-Mehr R, Aliarab A, Sebastiani G, Pantopoulos K. Oxidative Stress in Liver Pathophysiology and Disease. *Antioxidants.* 2023;12:1653. doi: 10.3390/antiox12091653
4. Brahma MK, Gilgioni EH, Zhou L, Trépo E, Chen P, Gurzov EN. Oxidative stress in obesity-associated hepatocellular carcinoma: Sources, signaling and therapeutic challenges. *Oncogene.* 2021;40:5155–

5167.

5. Cristani M, Citarella A, Carnamucio F, Micale N. Nano-Formulations of Natural Antioxidants for the Treatment of Liver Cancer. *Biomolecules*. 2024;14(8):1031. doi: 10.3390/biom14081031

6. de Almeida AJPO, de Oliveira JCPL, Pontes LVdS, Júnior JFdS, Gonçalves TAF, Dantas SH, Feitosa MSdA, Silva AO, de Medeiros IA. ROS: Basic Concepts, Sources, Cellular Signaling, and its Implications in Aging Pathways. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2022. doi: 10.1155/2022/1225578

7. Arfin S, Jha NK, Jha SK, Kesari KK, Ruokolainen J, Roychoudhury S, Rath B, Kumar D. Oxidative Stress in Cancer Cell Metabolism. *Antioxidants*. 2021;10:642. doi: 10.3390/antiox10050642

8. Jungwirth U, Kowol C, Keppler B, Hartinger C, Berger W, Heffeter P. Anticancer activity of metal complexes: involvement of redox processes. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(4):1085–1127.

9. Davis A, Qiao S, Lesson J, Rojo de la Vega M, Park S, Seanez C, Gokhale V, Cabello C, Wondrak G. The Quinone Methide Aurin Is a Heat Shock Response Inducer That Causes Proteotoxic Stress and Noxa-dependent Apoptosis in Malignant Melanoma Cells. *J. Biol. Chem*. 2015;290:1623–1638.

10. Velychko OV, Golichenko OA, Neikovskiy SI, Shtemenko OV. [Syntez tsys-tetrakhlорody-μ-kar-boksylata dyreni³u (III) z 3-atsetilamino-1- adaman-tankarbonovoiu kyslotoiu.]. *Visnyk Odeskogo Natsionalnogo Universytetu. Khimiya*. 2012;17(3):5-12. Ukrainian.

11. Shamelashvili KL, Shtemenko NI, Leus IV, Babi SO, Shtemenko OV. Changes in oxidative stress intensity in blood of tumor-bearing rats following different modes of administration of rhenium-platinum system. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2016;88(4):29-39.

Шамелашвілі К. Л. Антиоксидантна і протипухлинна активність наноліпосом та твердих наночастинок, навантажених реній-платиновою системою у щурів з карциномою Герена.

РЕФЕРАТ. Актуальність Незважаючи на значний прогрес останніх десятиліть у розробці хіміотерапевтичних препаратів з високою ефективністю та переносимістю, лікування раку часто продовжує бути складним через несприятливі ефекти та лікарську резистентність, що розвивається пухлинними клітинами. Ці проблеми все ще обумовлюють необхідність дослідження нових методів лікування, які поєднують хорошу ефективність і вибірковість. **Метою** роботи було дослідити вплив введення кластерних сполук Ренію(III) на інтенсивність процесу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), активність ензимів антиоксидантного захисту еритроцитів супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ) та глутатіонпероксидази (ГП) у моделі пухлинного росту (карцинома Герена). **Методи** - експериментальні моделі канцерогенезу (розвиток карциноми Герена). Фотоколориметричні методи – для визначення вмісту ТБК-активних продуктів та активності ферментів антиоксидантного захисту (каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази) в крові щурів. **Результати.** Введення окремо $\text{Re}^{\text{tetraiso-but}}$ у формах наноліпосом і твердих не було ефективним щодо пригнічення росту карциноми Герена, проте, призводило до значного зниження інтенсивності ПОЛ у плазмі крові порівнянні з групою щурів-пухлиноносіїв, група Т8. Введення системи Re-Pt призводило не тільки до значного гальмування росту пухлини, але й до значного зниження (нормалізації) концентрації продуктів ПОЛ. Інкапсулювання системи Re-Pt в одну наноліпосому або в тверду наночастику не призводило до втрати антиканцерогенних та антиоксидантних властивостей її компонентів. Введення системи Реній-Платина та її компонентів призводило до підвищення активності СОД еритроцитів і до зниження активності КАТ у порівнянні з контролем і підвищення активності СОД у порівнянні з групою щурів-пухлиноносіїв. Слід відмітити, що введення $\text{Re}^{\text{tetraiso-but}}$ не призводило до активації КАТ у порівнянні з контрольною групою. За введення системи Re-Pt окремо і в системі спостерігалось підвищення активності ГП порівняно з групою Т8. **Підсумок.** Отже, нормалізація редокс-стану еритроцитів під дією $\text{Re}^{\text{tetraiso-but}}$ за різних форм введення може бути пояснена як активацією СОД, внаслідок чого зменшується концентрація супероксидного аніону, так і активацією ГП, яка призводить до зниження концентрації гідроген пероксиду.

Ключові слова: карцинома Герена, перекисне окислення ліпідів, супероксиддисмутаза, каталаза та глутатіонпероксидаза.