

**ХАРАКТЕРИСТИКА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ЕРИТРОЦИТІВ ЩУРІВ-ПУХЛИНОНОСІЇВ ЗА ВВЕДЕННЯ КЛАСТЕРНИХ СПОЛУК РЕНІЮ(III) З БІОЛОГІЧНО АКТИВНИМИ ЛІГАНДАМИ**

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

<sup>2</sup>ДЗ «Інститут гастроентерології МОЗ України» (м. Дніпро)

<sup>3</sup>Національний ТУ «Дніпровська політехніка» (м. Дніпро)

verashatornaya67@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Роботу виконано згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри біофізики та біохімії Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара у рамках держбюджетних тем: «Наноліпосоми та тверді наночастки, навантажені системою Реній-Платина у моделях гепато-, нефропатій та гемолітичних анемії» (№ державної реєстрації 0113U003034, 2013-2015 рр.).

**Вступ.** Оксидативний стрес визначається як дисбаланс між утворенням вільних радикалів і реактивних метаболітів, так званих окиснювачів або активних форми кисню (АФК), та їх усунення за допомогою захисних механізмів організму та антиоксидантів. Відомо, що процес розвитку пухлини супроводжується зміною окисно-відновної рівноваги за участю активних форм кисню, так званим «радикальним вибухом», що призводить до активації перекисного окиснення ліпідів і до руйнування мембранних структур організму. У наших попередніх дослідженнях показано що кластерні сполуки Ренію(III) містять унікальний почервний зв'язок, мають антиканцерогенну активність та знижують інтенсивність оксидативного стресу при канцерогенезі [1,2,3]. Нещодавно колегами – хіміками Українського державного хіміко-технологічного університету (УДХТУ) отримано нові сполуки ряду *цис*-дикарбоксилатів диренію(III) з заміщеними індолями, ферулатними і адамантільними лігандами, які входять до складу багатьох природних і синтетичних біологічно активних речовин [4]. Такі ліганди ми умовно називаємо «біологічними». Серед сполук, що вивчалися, окреме місце займають сполуки з лігандами – похідними адамантанової кислоти, оскільки їхнє введення щурам-пухлиноносійам призводило практично до повного гальмування новоутворення та підтримки білок-синтезуючої функції печінки [5,6]. Актуальним і своєчасним стало дослідження антиоксидантних властивостей кластерних сполук Ренію з біологічно активними лігандами у еритроцитах, оскільки такі дослідження проводяться вперше.

**Метою роботи** було дослідити вплив кластерних сполук Ренію з адамантільними лігандами у наноліпосомних формах окремо та разом з *цис*платино (система Реній-Платина) на інтенсивність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та активність ферментів антиоксидантного захисту еритроцитів за їхнього введення щурам-пухлиноносійам із карциномою Герена.

**Об'єкт і методи дослідження.** Кластерні сполуки Ренію(III) з органічними лігандами та *цис*платин (*cPt*) було синтезовано на кафедрі неорганічної хімії УДХТУ (м. Дніпро) [7]. У роботі використовували наступні кластерні сполуки Ренію(III): *цис*- $\text{Re}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$  – біс-диметилсульфоксид-*цис*-тетрахлороди- $\mu$ -

адамантилкарбоксилато-реній(III) ( $\text{Re}_{\text{cis-Adam}}$ ); *транс*- $\text{Re}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{COO})_2\text{Cl}_4$  – *транс*-тетрахлороди- $\mu$ -адамантилкарбоксилато-реній(III) ( $\text{Re}_{\text{trans-Adam}}$ ); *цис*- $[\text{Re}_2(\text{NH}_3\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}]\text{Cl}_2$  – біс-диметилсульфоксид-*цис*-тетрахлороди- $\mu$ -аміноад-адамантилкарбоксилато-реній(III) хлорид ( $\text{Re}_{\text{NH}_2\text{Ad}}$ );  $\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{CONHC}_{10}\text{H}_{14}\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$  – біс-ацетонітрил-тетрахлороди- $\mu$ -ацетіламіноадамантилкарбоксилато-реній(III) ( $\text{Re}_{\text{AcAd}}$ ) [7]. Експеримент з вивчення протипухлинної та антиоксидантної активності сполук Ренію проводили на щурах з карциномою Герена (Т8) згідно процедури, детально описаній в [2]. Кластерні сполуки Ренію і *цис*платин вводили: 1 спосіб – введення окремо сполук Ренію у ліпосомних формах – групи  $\text{T8}+[\text{Re}_{\text{trans-Ad}}]\text{nl}$ ,  $\text{T8}+[\text{Re}_{\text{cis-Ad}}]\text{nl}$ ,  $\text{T8}+[\text{Re}_{\text{NH}_2\text{Ad}}]\text{nl}$ ,  $\text{T8}+[\text{Re}_{\text{AcAd}}]\text{nl}$ ; 2 спосіб – введення компонентів протипухлинної системи Реній-Платина ( $\text{Re-Pt}$ ), де сполука Ренію у ліпосомах та *cPt* у розчині вводилися окремо – групи  $\text{T8}+[\text{Re}_{\text{trans-Ad}}]\text{nl}+\text{cPt}$ ,  $\text{T8}+[\text{Re}_{\text{cis-Ad}}]\text{nl}+\text{cPt}$ ,  $\text{T8}+[\text{Re}_{\text{NH}_2\text{Ad}}]\text{nl}+\text{cPt}$ ,  $\text{T8}+[\text{Re}_{\text{AcAd}}]\text{nl}+\text{cPt}$ ; 3 спосіб – введення системи  $\text{Re-Pt}$  у вигляді змішаних наноліпосом, де обидва цитостатики знаходилися всередині ліпідної нанокапсули у молярному співвідношенні 4:1, групи –  $\text{T8}+[\text{Re}_{\text{trans-Ad}}+\text{cPt}]\text{nl}$ ,  $\text{T8}+[\text{Re}_{\text{cis-Ad}}+\text{cPt}]\text{nl}$ ,  $\text{T8}+[\text{Re}_{\text{NH}_2\text{Ad}}+\text{cPt}]\text{nl}$ ,  $\text{T8}+[\text{Re}_{\text{AcAd}}+\text{cPt}]\text{nl}$ .

На 21 день після трансплантації пухлини проводили декапітацію щурів під етерним наркозом та визначали активність супероксиддисмутази (СОД), активності каталази (КАТ) та концентрацію ТБК-активних продуктів у еритроцитах, визначали еритроцитарну стійкість за загальноприйнятими та описаними раніше [2,8] методами.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Як і за введення кластерних сполук Ренію(III) з алкільними лігандами [2], за введення кластерних сполук Ренію з адамантільними лігандами різними способами відбувається гальмування оксидативного стресу (**табл. 1**).

Введення сполук Ренію з адамантільними лігандами способом 1 знизило вміст ТБК-активних сполук, в середньому вдвічі порівняно з Т8. Окреме введення *цис*- та *транс*-адамантільних сполук призводить до зниження вмісту ТБК-активних сполук порівняно з групою Т8 на 65% та на 18% відповідно. Тобто, сполука Ренію в *транс*-конформації менш сильно знизила інтенсивність перекисного окиснення ліпідів. Найефективніше зниження інтенсивності перекисного окиснення (ПОЛ) ми спостерігаємо за введення способом 1 речовини  $\text{Re}_{\text{AcAd}}$ , де вміст ТБК-активних продуктів наближується до групи інтактних тварин.

Введення системи  $\text{Re-Pt}$  (спосіб 2) також знижує інтенсивність ПОЛ. Так, у групах  $\text{T8}+[\text{Re}_{\text{trans-Ad}}]\text{nl}+\text{cPt}$  та  $\text{T8}+[\text{Re}_{\text{NH}_2\text{Ad}}]\text{nl}+\text{cPt}$  вміст ТБК-активних продуктів знизено у 3,6 та 4,7 разів відповідно. Введення інших ренієвих сполук у складі системи способом 2 призводить

**Таблиця 1.** Концентрація ТБК-активних продуктів в плазмі експериментальних тварин за введення сполук Ренію з адамантильними лігандами, n = 8 – 10

№	Експериментальні групи	Вміст ТБК, мкмоль/л	Ступінь гемолізу%
1	Контроль	7,57 ± 0,38	7,94 ± 0,38
2	T8	50,74 ± 2,54#	62,00 ± 3,10#
3	T8+[Re <sub>trans-Ad</sub> ]nl	41,67 ± 2,08*	12,65 ± 1,54*
4	T8+[Re <sub>cis-Ad</sub> ]nl	17,63 ± 0,88*	7,00 ± 0,24*
5	T8+[Re <sub>NH2Ad</sub> ]nl	28,4 ± 1,42*	8,45 ± 0,42*
6	T8+[Re <sub>AcAd</sub> ]nl	12,56 ± 0,63**	8,34 ± 0,32*
7	T8+[Re <sub>trans-Ad</sub> ]nl+cPt	14,01 ± 1,71**	16,00 ± 1,30*
8	T8+[Re <sub>cis-Ad</sub> ]nl+cPt	8,17 ± 0,42**	6,00 ± 1,42*
9	T8+[Re <sub>NH2Ad</sub> ]nl+cPt	10,74 ± 0,53**	8,65 ± 0,54*
10	T8+[Re <sub>AcAd</sub> ]nl+cPt	8,02 ± 0,44**	6,00 ± 0,24*
11	T8+[Re <sub>trans-Ad</sub> +cPt]nl	23,35 ± 1,17*	22,00 ± 8,10*
12	T8+[Re <sub>cis-Ad</sub> +cPt]nl	14,42 ± 0,72*	8,44 ± 1,66*
13	T8+[Re <sub>NH2Ad</sub> +cPt]nl	22,12 ± 1,1*	8,65 ± 1,56*
14	T8+[Re <sub>AcAd</sub> +cPt]nl	10,90 ± 0,5*5	7,00 ± 0,14*

Примітки. # – P<0,05 відносно контрольної групи, \* – P<0,05; \*\* – P<0,01; \*\*\* – P<0,001 відносно групи T8.

до майже повного наближення інтенсивності ПОЛ до значення цього показника в групі інтактних тварин. У середньому інтенсивність ПОЛ знижено у 5 разів порівняно з групою T8.

Введення змішаних наноліпосом Ренію з адамантильними лігандами способом 3 також знижує інтенсивність ПОЛ у середньому на 65% у порівнянні з групою T8. Так, в групі T8+[Re<sub>trans-Ad</sub>+cPt]nl вміст ТБК-активних сполук знижено на 54%, в групі T8+[Re<sub>cis-Ad</sub>+cPt]nl на 72%, T8+[Re<sub>NH2Ad</sub>+cPt]nl на 56%, T8+[Re<sub>AcAd</sub>+cPt]nl на 79%.

Таким чином, показано здатність усіх сполук Ренію з адамантильними лігандами пригнічувати інтенсивність ПОЛ еритроцитів. Якщо ж порівнювати між собою групи щурів, яким вводили сполуки Ренію з різними адамантильними лігандами, то з усіх введених у даному експерименті груп, найбільш ефективними є групи з Re<sub>AcAd</sub>. Незалежно від способу введення саме в цій групі спостерігається наближення інтенсивності ПОЛ до значення групи з інтактними тваринами. Найменш ефективним щодо гальмування ПОЛ виявилось введення Re<sub>trans-Ad</sub>, причому не залежно від способу введення цієї сполуки. Отримані дані підтверджують висновки, отримані у роботі Леус І.В. [9] щодо виявленого факту більш інтенсивного пригнічення ПОЛ алкільними сполуками диренію(III) *cis*-конфігурації ніж аналогічними щодо природи лігандів сполуками *trans*-конфігурації.

У наших попередніх роботах було показано унікальна властивість кластерних сполук Ренію(III) запобігати гемолізу еритроцитів *in vitro*, яка перевищувала властивість деяких гормонів [10] та в експериментах з тваринами *in vivo* [11]. У отриманих нами результатах, наведених у таблиці 1, стійкість еритроцитів підтримувалася за введення сполук Ренію незалежно від

способу введення, що на нашу думку є наслідком прояву антиоксидантних властивостей почверного зв'язку. Окремо слід відмітити, що введення *trans*-сполуки як окремо, так і у складі системи Re-Pt, характеризувалося меншою здатністю до підтримки цілісності червонокривців в умовах гемолітичного розкладу. Подальші наші дослідження були спрямовані на дослідження захисної ензиматичної активності червонокривців у даному експерименті.

Введення сполук Ренію з адамантильними лігандами способом 1 призводило до збільшення активності СОД порівняно з групою T8 у середньому у 3,7 рази (табл. 2).

В групах T8+[Re<sub>trans-Ad</sub>]nl та T8+[Re<sub>NH2Ad</sub>]nl активність СОД збільшено у 2,6 рази порівняно з групою щурів-пухлиноносіїв, та вдвічі порівняно з інтактними тваринами. Для груп T8+[Re<sub>cis-Ad</sub>]nl та T8+[Re<sub>AcAd</sub>]nl відмічається більш сильна активація СОД, а саме у 5,5 та у 4 рази порівняно з T8, та в 4,7 і 3,4 рази порівняно з контролем відповідно.

За введення дослідних сполук способом 2 виявлено збільшення активності СОД порівняно з групою щурів-пухлиноносіїв для усіх дослідних груп у середньому в 3,5 рази. Так в групі T8+[Re<sub>trans-Ad</sub>]nl+cPt активність ферменту збільшено в 1,7 рази, в групі T8+[Re<sub>cis-Ad</sub>]nl+cPt в 3,7 рази, в групі T8+[Re<sub>NH2Ad</sub>]nl+cPt в 4,4 рази та в групі T8+[Re<sub>AcAd</sub>]nl+cPt в 4,5 рази порівняно з групою T8. До того ж слід відмітити, що активність СОД збільшено у порівняно з групою інтактних тварин.

Введення змішаних наноліпосом (спосіб 3) виявило підвищення активності ферменту в усіх дослідних групах порівняно з групою T8 у 5 разів та з групою інтактних тварин у 4,5 рази. А саме в T8+[Re<sub>trans-Ad</sub>+cPt (4:1)]nl та T8+[Re<sub>cis-Ad</sub>+cPt (4:1)]nl активність СОД збільшено в 4,8 рази, в групі T8+[Re<sub>NH2Ad</sub>+cPt (4:1)]nl в 6,2 рази, а в групі T8+[Re<sub>AcAd</sub>+cPt]nl в 5,2 рази порівняно групою щурів-пухлиноносіїв.

Така значна активація ензиму може бути пов'язана як з накопиченням продуктів перекисного окиснення ліпідів (субстрату), так і з безпосередньою взаємодією кластерних сполук Ренію(III) з білками антиоксидантного захисту, що у порівнянні з попередніми даними і нашими експериментами *in vitro* є цілком імовірним [12,13,14].

За введення кластерних сполук Ренію з адамантильними лігандами спостерігається така ж закономірність щодо гальмування оксидативного стресу і активації СОД, як і для кластерних сполук Ренію з алкільними лігандами.

Дослідження впливу введень кластерних сполук Ренію з адамантильними лігандами на активність КАТ показало підвищення активності ензиму в порівнянні з групою щурів-пухлиноносіїв під впливом саме сполук Ренію. Так, у середньому активність КАТ збільшено на 97% порівняно з даними групи T8. В групах T8+[Re<sub>AcAd</sub>]nl та T8+[Re<sub>NH2Ad</sub>]nl активність каталази перевищує не тільки цей показник в групі T8 (в 3 рази), а і активність каталази в групі інтактних тварин (на 10-26%).

Активність КАТ за введення сполук Ренію з адамантильними лігандами способом 2 також збільшена порівняно з групою T8 у середньому у 2,5 рази порівняно з групою T8.

При 3 способі введення активність КАТ збільшено у 3 рази порівняно з групою щурів-пухлиноносіїв. Крім

Таблиця 2.

**Активність ензимів антиоксидантного захисту еритроцитів експериментальних тварин за введення сполук Ренію з адамантильними лігандами**

	Експериментальні групи	Активність СОД, МО на мг білку	Активність КАТ, Кат/л
1	Контроль	7,81 ± 0,39	18,34 ± 0,91
2	T8	6,71 ± 0,34#	7,55 ± 0,38#
Спосіб 1			
3	T8+[Re <sub>trans-Ad</sub> ]nl	17,37 ± 0,87#*	14,35 ± 0,7#*
4	T8+[Re <sub>cis-Ad</sub> ]nl	36,68 ± 1,83#*	13,82 ± 0,69#*
5	T8+[Re <sub>NH2Ad</sub> ]nl	17,75 ± 0,89#*	20,39 ± 1,02#*
6	T8+[Re <sub>AcAd</sub> ]nl	26,52 ± 1,33#*	23,16 ± 1,16#*
Спосіб 2			
7	T8+[Re <sub>trans-Ad</sub> ]nl+cPt	11,60 ± 0,58#*	19,01 ± 0,95#*
8	T8+[Re <sub>cis-Ad</sub> ]nl+cPt	36,54 ± 1,83#*	19,33 ± 0,96#*
9	T8+[Re <sub>NH2Ad</sub> ]nl+cPt	43,07 ± 2,15#*	21,70 ± 1,09#*
10	T8+[Re <sub>AcAd</sub> ]nl+cPt	44,75 ± 2,24#*	22,82 ± 1,14#*
Спосіб 3			
11	T8+[Re <sub>trans-Ad</sub> +cPt]nl	40,89 ± 2,04#*	22,85 ± 1,14#*
12	T8+[Re <sub>cis-Ad</sub> +cPt]nl	31,47 ± 1,57#*	22,46 ± 1,12#*
13	T8+[Re <sub>NH2Ad</sub> +cPt]nl	31,77 ± 1,59#*	24,83 ± 1,24#*
14	T8+[Re <sub>AcAd</sub> +cPt]nl	34,73 ± 1,74#*	22,13 ± 1,11#*

Примітки. # – P<0,05 відносно контрольної групи, \* – P<0,05; \*\* – P<0,01; \*\*\* – P<0,001 відносно групи T8.

того, і при 2 і при 3 способах введення відбувається активація каталази, порівняно з інтактними тваринами в середньому на 13-25%. Отже, введення кластерних сполук Ренію з адамантильними лігандами, незалежно від способу введення сприяє підвищенню активності каталази в еритроцитах щурів-пухлиноносців.

Явище підвищення активності КАТ за введення адамантильних похідних Ренію відбувається у вищеписаних експериментах на відміну від впливу кластерних сполук Ренію з алкільними лігандами, показаного раніше [9].

**Висновки.** Отже, сполуки Ренію з адамантильними лігандами не відрізняються від сполук Ренію з алкільними лігандами щодо здатності до зниження активності ПОЛ, підтримки цілісності червонокривців та підвищення активності СОД, але, на відміну від алкільних дикарбоксилатів диренію(III), сприяють активації КАТ у моделі пухлинного росту. Сполуки Ренію *транс*-конфігурації виявилися менш ефективними, ніж *цис*-дикарбоксилати. Ці дані можна частково пояснити різною безпосередньою взаємодією *цис*- і *транс*-дикарбоксилатів з білками та отриманими нами нещодавно даними про здатність кластерних сполук Ренію з адамантильними лігандами до власної КАТ-активності і активації нативної каталази *in vitro*.

**Перспективи подальших досліджень.** 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.

**Література**

- Voronkova YS, Babiy SO, Ivans'ka LV, Shtemenko OV, Shtemenko NI. Antyoksydantni vlastyivosti klasternykh spolk reniyu ta yikh vplyv na erytropoez shchuriv iz kartsynomoyu Herena. Ukr. Biochem. 2015;87(1):45-54. [in Ukrainian].
- Shamelashvili KL, Shtemenko NI, Leus IV, Babiy 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.
- Shtemenko OV, Shtemenko NI. Rhenium-Platinum antitumor systems. Ukr. Biochem. J. 2017;89(2):5-30.
- Bashri G, Prasad SM. Exogenous IAA differentially affects growth, oxidative stress and antioxidants system in Cd stressed *Trigonella foenum-graecum* L. seedlings: Toxicity alleviation by up-regulation of ascorbate-glutathione cycle. Ecotoxicol Environ Saf. 2016;132:329-38.
- Ivchuk VV, Polishko TM, Sorochan OO, Shtemenko NI. Stan pechinky shchuriv pry rozvytku kartsyonnykh hereniv ta hal'muvannya yiyi rostu spolukamy reniyu. Medychna khimiya. 2009;11(3):60-4. [in Ukrainian].
- Klenina IA, Horila MV, Polishko TM, Shtemenko NI. Vplyv klasternykh spolk reniyu ta protypukhlynnoyi systemy reniyu-platyny na bilky plazmy krov. Medychna khimiya. 2011;13(1):63-8. [in Ukrainian].
- Velychko OV, Golichenko OA, Neikovskiy SI, Shtemenko OV. Syntez tsys-tetrakhlorody-μ-karboksylata dyreni<sup>3</sup>u (III) z 3-atsetilamino-1-adamantankarbonovoiu kyslotoiu. Visnyk Odeskogo Natsionalnogo Universytetu. Khimiya. 2012;17(3):5-12. [in Ukrainian].
- Grabovska OI, Kyrychenko SV, Shtemenko NI. Intensyvnyy okyslyuvallynoho stresu krov. Vplyv klasternykh spolk reniyu ta vvedennya tsysplatynu. Medychna khimiya. 2014;2:42-6. [in Ukrainian].
- Leus I, Shamelashvili K, Skorik O, Tretiyak C, Golichenko O, Shtemenko O, ta in. Antioksidantnaya i protivopukhlevaya aktivnost' dikarboksylatov direniya u zhivotnykh s kartsinomoyu gerena. Ukr. Biochem. J. 2012;84(3):72-81. [in Russian].
- Shtemenko N, Pirozhkova-Patalah I, Shtemenko A, Golichenko A. Izuheniye vliyaniya kompleksov reniya s organicheskimi ligandami na kislотноuyu rezistentnost' eritrotsitov cheloveka. Ukr Biochem J. 2000;72(3):77-81. [in Russian].
- Pirozhkova-Patalah I, Shtemenko N. Influence of cis-[Re2GABA2Cl4]Cl2 on the antioxidant defence system parameters of normal human blood. Biochemistry (Mosc). 2001;66(7):721-4.
- Velychko OV, Shtemenko NI, Shamelashvili KL, Shtemenko OV. Katalazna aktyvnist' deyakykh klasternykh spoluchen' dorinnya (III). Voprosy khimiyi ta khimichnykh tekhnolohiy. 2017;3(112):4-9. [in Ukrainian].
- Shtemenko NI, Babiy SA, Chifotides HT. Synthesis, X-ray structure, interactions with DNA, remarkable in vivo tumor growth suppression and nephroprotective activity of cis-tetrachloro-dipivalato dirhenium(III). J Inorg Biochem. 2013;129:127-34.
- Leus I, Klenina I, Zablotska K, Golichenko O, Shtemenko O, Shtemenko N. Vzayemodiya syrovatkovoho al'buminu z klasternymy spolukamy reniyu tsys- i trans-konfiguratsiyi. Biopolymers&Cells. 2011;27(6):465-71. [in Ukrainian].

**ХАРАКТЕРИСТИКА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ЕРИТРОЦИТІВ ЩУРІВ-ПУХЛИНОНОСЦІВ ЗА ВВЕДЕННЯ КЛАСТЕРНИХ СПОЛУК РЕНІЮ(III) З БІОЛОГІЧНО АКТИВНИМИ ЛІГАНДАМИ**

**Шамелашвілі К. Л., Шаторна В. Ф., Грабовська О. І., Штеменко Н. І.**

**Резюме.** Вперше досліджено вплив введення кластерних сполук Ренію(III) з біологічно активними лігандами на інтенсивність процесу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), стійкість еритроцитів та активність ензимів антиоксидантного захисту еритроцитів супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КАТ) у моделі пухлинного росту (карцинома Герена). Показано, що сполуки Ренію з адамантильними лігандами не відрізняються від сполук Ренію з алкільними лігандами щодо здатності до зниження активності ПОЛ, підтримки цілісності червонокривців та підвищення активності СОД, але, на відміну від алкільних дикарбоксилатів диренію(III), сприяють активації

КАТ у моделі пухлинного росту. Сполуки Ренію *транс*-конфігурації виявилися менш ефективними, ніж *цис*-дикарбоксилати. Ці дані можна частково пояснити раніше показаною різною безпосередньою взаємодією *цис*- і *транс*-дикарбоксилатів з білками та отриманими нами нещодавно даними про здатність кластерних сполук Ренію з адамантильними лігандами до власної КАТ-активності і активації нативної каталази *in vitro*.

**Ключові слова:** карцинома Герена, перекисне окиснення ліпідів, стійкість еритроцитів, каталаза, супероксиддисмутаза, кластерні сполуки Ренію(III).

### ХАРАКТЕРИСТИКА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСА ЭРИТРОЦИТОВ КРЫС-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ ПРИ ВВЕДЕНИИ КЛАСТЕРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ РЕНИЯ(III) С БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ЛИГАНДАМИ

Шамелашвили К. Л., Шаторная В. Ф., Грабовская О. И., Штеменко Н. И.

**Резюме.** Впервые исследовано влияние введения кластерных соединений Рения(III) с биологически активными лигандами на интенсивность процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ), устойчивость эритроцитов и активность энзимов антиоксидантной защиты эритроцитов супероксиддисмутаза (СОД) и каталазы (КАТ) в модели опухолевого роста (карцинома Герена). Показано, что кластерные соединения Рения(III) с адамантильными лигандами не отличаются от соединений Рения с алкильными лигандами способностью к снижению активности ПОЛ, поддержанию целостности эритроцитов и к повышению активности СОД, но, в отличие от алкильных дикарбоксилатов Рения(III), способствуют активации КАТ в модели опухолевого роста. Соединения Рения *транс*-конфигурации оказались менее эффективными, чем *цис*-дикарбоксилаты. Эти данные можно частично объяснить ранее показанным разным непосредственным взаимодействием *цис*- и *транс*-дикарбоксилатов с белками и полученными нами недавно данными о способности кластерных соединений Рения с адамантильными лигандами к собственной КАТ-активности и активации нативной каталазы *in vitro*.

**Ключевые слова:** карцинома Герена, перекисное окисление липидов, устойчивость эритроцитов, каталаза, супероксиддисмутаза, кластерные соединения Рения(III).

### CHARACTERISTIC OF OXIDATIVE STRESS OF ERYTHROCYTUS OF TUMOR-BEARING RATS FOR THE INTRODUCTION OF CLINICAL COMPOSITION OF RHENIUM(III) WITH BIOLOGICALLY ACTIVE LIGANDS

Shamelashvili K. L., Shatorna V. F., Grabovska O. I., Shtemenco N. I.

**Abstract.** It is known that the development of the tumor is accompanied by a change in the oxidative-reducing equilibrium with the participation of active forms of oxygen, by the so-called "radical burst", that leads to the activation of lipid peroxidation (LPO) and to the destruction of the membrane structures of the body. In our previous studies, it has been shown that the cluster Rhenium(III) compounds contain an unique quadruple bond, have anti-carcinogenic activity and reduce the intensity of oxidative stress during carcinogenesis. Recently, our colleagues chemists have synthesized new compounds – a number of *cis*-dicarboxylates with adamantyl, ferulate and indolyl ligands, which are the constituents of many natural and synthetic biologically active substances that we called "biologically active ligands". Among the compounds studied, the compounds with adamantyl acid derivatives occupied a separate position, since their administration to tumor rats led to virtually complete inhibition of tumors and support for protein-synthesizing liver function. Actual studies of antioxidant properties of cluster Rhenium(III) compounds with biologically active ligands in erythrocytes are in time, as such studies are being carried out for the first time.

*The aim of this research* was to investigate the effects of Rhenium cluster compounds with adamantyl ligands in nano-liposomal forms, separately and in combination with cisplatin (Rhenium-Platinum system), on the intensity of lipid peroxidation, erythrocyte integrity and activity of antioxidant enzymes in red blood cells following administration to rats with tumor carcinoma of Guerink.

*Objects and methods of research.* Experiments were performed on the Wistar line rats. 14 animal groups were used. In this work, Rhenium(III) compounds were studied with adamantyl ligands and cisplatin. The introduction of drugs by 3 methods in nanoliposomal forms to Guerink carcinoma-bearing rats was performed. The activity of superoxide dismutase and catalase, concentration of TBA-active products in erythrocytes and erythrocytic integrity were determined.

*Research results and discussion.* A decrease in the content of TBC-active products was found for the administration of all experimental compounds to rat tumors, regardless of the method of administration to the 6-fold level in comparison to the groups of tumor-bearing rats. The introduction of Re AcAd, regardless of the method, was found to be the most effective in suppressing the intensity of the LPO (5 times compared with the group of rat-tumor carriers) than other experimental compounds. Also, for this group, an increase in the activity of SOD (up to 3 times) and the activity of KAT (on 20%) of erythrocytes for introductions in different ways in comparison with the control was found. The introduction of Rhenium(III) cluster compounds with adamantyl ligands, along with inhibition of tumor growth and activation of SOD, leads to an increase in KAT activity by 13-25% compared with control.

*Conclusions.* Consequently, Rhenium(III) compounds with adamantyl ligands did not differ from Rhenium(III) compounds with alkyl ligands in terms of the ability to decrease the activity of LPO, maintain the integrity of red blood cells, and increase the activity of SOD, but, unlike alkyl dicarboxylates, these substances promoted the activation of CAT in tumor growth erythrocytes. Rhenium(III) carboxylates with *trans*-configuration has been less effective than *cis*-dicarboxylates. These data may be partially explained by the different direct interaction between *cis*- and *trans*-dicarboxylates and proteins that was confirmed by our recently obtained data.

*Prospects for further research.* The further study of the properties of cluster Rhenium(III) compounds and the Rhenium-Platinum systems is promising for the development of new antitumor compounds that would not only suppress tumor growth but also possess antioxidant properties to overcome oxidative stress.

**Key words:** Guerink carcinoma, lipid peroxidation, catalase, superoxide dismutase, cluster Rhenium(III) compounds, erythrocytes integrity.

Рецензент – проф. Нетюхайло Л. Г.  
Стаття надійшла 25.11.2018 року