

ХАРАКТЕРИСТИКА АНЕМІЧНОГО ТА ГІПОГЛІКЕМІЧНОГО СТАНУ КРОВІ ПРИ РОЗВИТКУ КАРЦИНОМИ ГЕРЕНА ТА ЗАСТОСУВАННІ ЦИСПЛАТИНУ І КЛАСТЕРНИХ СПОЛУК РЕНІЮ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ВВЕДЕННЯ

Вивчено вплив кластерних сполук ренію з органічними лігандами у вигляді ліпосом та цисплатину на біохімічні показники крові щурів при канцерогенезі та його корекції даними сполуками і системою реній–платина. Показано, що система реній–платина має значний антианемічний та протипухлинний ефект, пригнічуючи ріст пухлини, що супроводжується також нормалізацією досліджуваних біохімічних показників крові, таких, як рівень гемоглобіну, концентрація глюкози у плазмі та еритроцитах, а також зменшується рівень патологічних форм еритроцитів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: анемія, гіпоглікемія, кластерні сполуки ренію, ліпосоми, еритроцити, карцинома Герена, система реній–платина.

ВСТУП. В онкологічній практиці зустрічаються декілька синдромів, патогенез яких тісно пов'язаний з розвитком ендогенної інтоксикації. До них відносять анемію, синдром кахексії, синдром розпаду пухлини, гіпоглікемію, синдром підвищеної в'язкості крові, лактацидоз тощо. Усі ці стани є наслідком одного захворювання – злоякісного пухлинного росту [8, 34]. Канцерогенез та хіміотерапія, а також застосування цисплатину – відомого хіміотерапевтичного препарату в більшості випадків характеризуються розвитком анемічного та гіпоглікемічного станів [15, 21, 27, 32, 33, 35], що негативно відображається на біохімічній картині крові та загальному стані організму, адже цисплатин має виражену токсичність [35].

Майже у 50 % пацієнтів з онкологічним та онкогематологічним діагнозом розвивається анемія. Механізми розвитку анемії при канцерогенезі [1, 12] включають значне підвищення втрати еритроцитів внаслідок гострої або хронічної крововтрати.

Енергетичний обмін пухлин перебуває сьогодні в центрі уваги, оскільки об'єднує в собі дані про взаємозв'язок ракових генів, біоенергетики та злоякісної трансформації. Так, енергетичний обмін пухлинних клітин значно відрізняється від такого нормальних клітин [13, 22, 26]. Для більшості своїх енергетичних потреб нормальні клітини використо-

вують процес дихання, який полягає в отриманні кисню і глюкози для виробництва енергії та зберігання її у вигляді АТФ, але навіть за присутності кисню ракові клітини підвищують свій потенціал до продукування лактату. Злоякісні клітини, як правило, застосовують інший механізм – гліколіз (анаеробний розпад глюкози до АТФ) [20]. Відомо, що при розвитку новоутворень пухлина інтенсивно споживає глюкозу, що викликає гіпоглікемічний стан. Це підвищене споживання глюкози (навіть за присутності активних форм кисню) відоме як ефект Варбурга. Швидкість гліколізу в пухлинних клітинах може бути більш ніж у 30 разів більшою, ніж у нормальних клітинах [19], і близько 63 % енергетичних потреб злоякісні клітини отримують саме таким чином [14].

У наших попередніх дослідженнях [28–30] було охарактеризовано нову систему реній–платина, яка включає введення пухлиноносіям одноразово цисплатину та кластерної сполуки ренію, що об'єднані в одну систему у вигляді наноліпосом. Показано значний терапевтичний ефект з мінімальним негативним впливом на біохімічну картину крові, біохімічний та функціональний стан нирок і печінки та значну редукцію пухлини і загальний стан організму [2, 28–30].

Тому метою даної роботи було дослідити анемічний та гіпоглікемічний стани системи червоної крові за допомогою визначення зміни показників крові при експериментальному

канцерогенезі, введенні ліпосом і застосуванні різних способів введення комплексних сполук ренію в поєднанні з цисплатином.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У роботі досліджували кластерні сполуки ренію (III) з органічними лігандами та їх ліпосомні форми, а також кластерні сполуки ренію в розчині. Цисплатин та ліпосоми, навантажені лише кластерною сполукою ренію та різними співвідношеннями ренію і цисплатину, готували в Українському державному хіміко-технологічному університеті на кафедрі неорганічної хімії [4].

Дослідження проводили на щурах лінії Вістар масою 120–150 г віком 2–3 місяці, яких утримували в стандартних умовах. Суспензію клітин карциноми Герена Т8 (20 % у фізіологічному розчині) перещеплювали здоровим щурам від пухлиноносіїв, отриманих в Інституті експериментальної патології, онкології та радіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України.

Сполуки ренію і платини вводили таким чином. Одноразове внутрішньочеревне введення розчину цисплатину в дозі 8 мг/кг на 9 добу після трансплантації пухлини [31] та внутрішньочеревне введення кластерних сполук ренію у формі звичайних ліпосом розміром 5–10 мкм за схемою антиоксидантної терапії [9] у дозі 7 мкмоль/кг починали на 3 добу після трансплантації ракових клітин з інтервалом в 1 добу протягом 21 доби. На 21 добу після трансплантації пухлини тварин декапітували згідно з вимогами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, видалляли і зважували пухлину та збирали кров у пробірки з гепарином.

Шляхом центрифугування зібраної крові відокремлювали плазму.

Досліджували такі параметри: рівень гемоглобіну – гемоглобінціанідним методом [3], концентрацію глюкози у плазмі та еритроцитах – глюкозооксидазним методом [3], морфологічну картину крові – цитохімічним методом [10]. Активність даних біохімічних показників визначали спектрофотометрично в цільній крові, плазмі крові та гемолізаті еритроцитів за стандартними лабораторними методиками з використанням тест-наборів фірми “Філісіт-Діагностика” (Україна, м. Дніпропетровськ) і фірми “Реагент” (Україна, м. Дніпропетровськ).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми “Excel”, використовуючи t-критерій Стьюдента. Вірогідними вважали результати, якщо $p < 0,05$ [6].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати дослідження біохімічних показників крові у піддослідних тварин свідчать про те, що канцерогенез призводить до порушення загальної картини крові. Ступінь гальмування пухлинного росту, масу пухлини, а також біохімічні показники крові при розвитку новоутворення та введенні ліпосом наведено у таблиці 1.

Відомо, що канцерогенез супроводжується значним зниженням рівня гемоглобіну [18]. Захворювання, які пов'язані з низьким рівнем гемоглобіну, характеризуються зменшенням цього показника майже на 30–40 % [1, 8, 12]. У групі Т8 відмічали низький рівень гемоглобіну – $(97,6 \pm 4,88)$ г/л. Порушення гемо- та еритропоезу належать до постійних ознак онкозахворювань, які вказують на злякисність пухлинного росту [8]. Особливо різкого ступеня анемія досягає у тих випадках, коли має

Таблиця 1 – Ступінь гальмування пухлини (%), концентрація глюкози у плазмі та еритроцитах (ммоль/л), рівень гемоглобіну (г/л), загальна кількість еритроцитів (10^6 /л) та патологічні форми еритроцитів (%) у щурів-пухлиноносіїв при окремому введенні кластерних сполук ренію з органічними лігандами в різних формах введення

Група тварин	Ступінь гальмування пухлини, %	Глюкоза, ммоль/л		Рівень Hb, г/л	Кількість еритроцитів		Маса пухлини, г
		плазма	еритроцити		загальна, 10^6 /л	патологічні форми, %	
Контроль	–	5,93±0,297	32,55±1,63	145,53±7,28	6,71±1,6	11,70±2,16	–
Т8	–	3,46±0,173 [#]	23,8±1,19 [#]	97,6±4,88 [#]	4,51±1,93 [#]	58,96±4,54 [#]	63,27±15,19
[Re-isob.]lip	26,77±1,34	5,07±0,253 [*]	16,73±0,84	141,26±2,06 [*]	6,62±1,04 [*]	14,61±0,83 ^{**}	46,33±15,60
[Re-Adam.]lip	28,45±1,42	4,63±0,232	20,19±1,01	64,15±3,21	2,26±0,11 [*]	17,29±0,86 ^{**}	45,27±16,77
[Re-GABA]lip	36,3±2,81	8,38±0,419 ^{**}	20,42±1,02	107,26±5,36 [*]	5,31±0,13	19,55±0,75 ^{**}	40,3±10,34 [*]
[Re-prop.]lip	16,61±1,83	5,31±0,31 [*]	61,22±2,81 [*]	93,57±11,36	5,28±0,87	42,73±0,64 [*]	52,76±9,41
[Re-pival.]lip	35,36±3,79	6,02±0,44 [*]	58,34±2,63 [*]	111,26±5,36 [*]	6,64±1,04 [*]	40,2±2,01 [*]	40,9±19,34 [*]
[Re ₂ (CH ₃ COO) ₄ (H ₂ PO ₄) ₂ ·2H ₂ O]	63,25± 3,16	5,48±0,36 [*]	38,95±1,25 [*]	132,6±1,15 [*]	3,57 ±0,18	21,43±1,07 [*]	21,35±5,34 ^{**}

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з групою Т8 ($p < 0,05$); ** – ($p < 0,01$); # – достовірна різниця порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

місце кровотеча пухлин, а також метастазування їх у кістковий мозок. Ріст та розвиток карциноми Герена супроводжуються некротичними явищами, особливо на кінцевих етапах прогресії пухлини. У свою чергу, ураження та розклад онкоутворення викликають всмоктування токсинів та підсилюють розклад еритроцитів. Існують деякі припущення відносно механізмів дії ракових токсинів. При вивченні впливу кластерних сполук ренію з органічними лігандами у ліпосомах на рівень гемоглобіну в щурів з карциномою Герена було виявлено підвищення концентрації гемоглобіну під впливом сполук ренію, порівняно з групою Т8, у середньому на 10–44 %. Можливо, це спричинено зменшенням розмірів пухлини та її токсичного впливу на організм тварин.

Карцинома Герена інтенсивно розвивається та на 21 день після імплантації ракових клітин досягає маси 40–85 г, що складає 20–40 % маси тварини. Так, у групі Т8 її маса складала $(63,27 \pm 15,19)$ г. В середньому при введенні кластерних сполук ренію маса пухлини зменшувалася на 17–65 % порівняно з групою Т8. Найкращий результат – $[\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4(\text{H}_2\text{PO}_4)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, де ступінь гальмування пухлини становив близько 64 %. Слід зазначити, що розвиток пухлини має індивідуальний характер, тому спостерігалися значні коливання розмірів пухлини і всередині групи. Також можна прослідкувати певну узгодженість між ефективністю пригнічення росту пухлини та рівнем гемоглобіну в крові піддослідних тварин. Це особливо помітно у групі $[\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4(\text{H}_2\text{PO}_4)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, де концентрація гемоглобіну складала $(132,6 \pm 1,15)$ г/л, а редукція пухлини становила 63,25 %; при цьому рівень гемоглобіну підвищувався на 35 % порівняно з групою Т8.

Канцерогенез також викликав зміни кількості еритроцитів та зміни у морфологічній картині крові. Кількість еритроцитів зменшувалася на 33 % порівняно з контрольною групою. Причиною зменшення кількості еритроцитів була анемія. Потенційні механізми процесів, які призводили до зниження цього показника, включали у себе значні втрати еритроцитів внаслідок гострих та хронічних крововтрат у онкохворих, абсорбцію на мембрані різних речовин (продуктів метаболізму, пухлинних антигенів), що спричиняла зменшення стійкості еритроцитів та їх більш швидку утилізацію. Також значних змін зазнає еритропоез у онкохворих, і перш за все знижується синтез еритропоетину [8]. Зазнають змін еритроцитарні мембрани, а отже, змінюється морфологічна картина крові, тобто кількісні показни-

ки дискоцитів та патологічних форм еритроцитів. Показано підвищення патологічних форм еритроцитів у 6 разів порівняно з контролем. Спостерігалася велика кількість мікроцитів, макроцитів, еритроцитів зміненої форми, іноді зустрічались “тіні” та уламки еритроцитів. Такі зміни вказують на швидке старіння еритроцитів, яке супроводжується гіпоксією та метаболічними перебудовами. Негативні наслідки анемії помічають ще й у тому, що тканинна гіпоксія, яка виникає внаслідок анемії, може знижувати ефективність хіміотерапії та променевої терапії, а також гіпоксія підвищує кількість спонтанних мутацій [26]. Введення сполук ренію з органічними лігандами викликало збільшення кількості еритроцитів на 17–47 % порівняно з групою Т8. Наближеними до нормальних значень були показники в групах: $[\text{Re-pival}]_{\text{lip}}$ та $[\text{Re-isob}]_{\text{lip}}$. У цих групах також було відмічено зниження патологічних форм еритроцитів на 33 та 76 % відповідно порівняно з групою Т8, рівень гемоглобіну перебував у межах норми. Отже, дані сполуки проявляють антианемічну дію та здатність стабілізувати еритроцитарні мембрани. У групах $[\text{Re-prop}]_{\text{lip}}$ та $[\text{Re-GABA}]_{\text{lip}}$ спостерігалася підвищення загальної кількості еритроцитів на 17,5 % порівняно з групою Т8. Однак загалом ефективність $[\text{Re-GABA}]_{\text{lip}}$ сполуки за іншими досліджуваними показниками була вищою. У цій групі відмічено зменшення кількості патологічних форм еритроцитів у 3 рази порівняно з групою Т8.

Антианемічна активність сполук ренію залежить від природи, довжини та конфігурації органічних лігандів. При введенні сполук $[\text{Re-Adam}]_{\text{lip}}$ та $[\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4(\text{H}_2\text{PO}_4)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ підвищення кількості еритроцитів не відбувалося. Хоча у цих сполук відмічали помірну антиканцерогенну властивість, однак метаболічних порушень, викликаних пухлиною, вони не нормалізують достатньою мірою.

Отже, при вивченні впливу кластерних сполук ренію з органічними лігандами на рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів та масу пухлини щурів з карциномою Герена було виявлено підвищення концентрації гемоглобіну під впливом кластерних сполук ренію в середньому на 15 %, зниження кількості патологічних форм еритроцитів на 40 %, зменшення маси пухлини на 45 % порівняно з групою Т8.

Таким чином, сполуки ренію проявляють антианемічну та антиканцерогенну активність. Антиканцерогенні та антианемічні ефекти сполук ренію пов'язані, оскільки лікування анемії підвищує ефективність протипухлинної терапії.

Слід зазначити, що розвиток новоутворення супроводжується також зміною вуглеводного та енергетичного обміну клітини й організму в цілому, що призводить до розвитку гіпоглікемії [11, 16, 17, 24–27, 32]. За літературними даними, рівень глюкози у плазмі становить 5,05 г/л, що майже не відрізняється від даних наших експериментів – 5,93 ммоль/л. До того ж показано, що при розвитку новоутворення цей показник становив 3,46 ммоль/л. У всіх експериментальних групах тварин, яким вводили кластерні сполуки ренію, було помічено підвищення рівня глюкози у плазмі на 33–142 % порівняно з групою Т8, але даний показник у групі [Re-GABA]lip перевищував значення контролю на 41 %.

Аналіз літературних джерел виявив повну відсутність даних щодо вмісту глюкози в еритроцитах. Ми вперше показали, що рівень глюкози в еритроцитах дорівнює (32,55±1,63) ммоль/л. Адаже відомо, що еритроцити – це без'ядерні клітини, єдиним джерелом енергії яких є гліколіз та пентозофосфатний шунт. Швидкість гліколізу в пухлинних клітинах може бути більш ніж у 30 разів вищою, ніж у нормальних клітинах [19], і близько 63 % енергетичних потреб злякисні клітини отримують саме таким чином [14]. Тому в групі Т8 рівень глюкози був значно нижчим та становив (23,8±1,19) ммоль/л. Введення кластерних сполук ренію з різними органічними лігандами сприяло значному підвищенню цього показника на 63–157 % по-

рівняно з групою Т8. Але при введенні ліпосомних форм Re-isob., Re-Adam та Re-GABA знижувався рівень глюкози в еритроцитах на 15–30 % порівняно з групою Т8 та на 38–49 % порівняно з контролем. Це можна пояснити механізмами дії кластерних сполук ренію з лігандами різної природи на еритроцит, а також формою введення кластерних сполук ренію, бо саме в цьому випадку було застосовано ліпосомні форми.

Наступним етапом роботи було дослідження розвитку карциноми Герена та біохімічної картини крові при використанні кластерних сполук ренію і цисплатину, системи реній–платина (табл. 2).

Введення системи реній–платина викликало значну редукцію пухлини і ступінь гальмування, який досягав 99,9 % і перевищував значення показника у групі тварин, яким вводили цисплатин (81,22 %), а також сприяло збільшенню кількості еритроцитів на 36–103 % порівняно з групою Т8 для всіх експериментальних груп, окрім Т8+cisPt+[Re₂(CH₃COO)₄(H₂PO₄)₂].2H₂O, де цей показник не перевищував такий у групі Т8. Спостерігалось значне зниження кількості патологічних форм еритроцитів – на 26–83 % порівняно з групою Т8. Однак у групі Т8+cisPt+[Re₂(CH₃COO)₄(H₂PO₄)₂].2H₂O цей показник залишався майже у 4 рази вищим, ніж у контрольній групі.

Використання цисплатину призводило до підвищення гемоглобіну до 79 % порівняно з

Таблиця 2 – Ступінь гальмування пухлини (%), концентрація глюкози у плазмі та еритроцитах (ммоль/л), рівень гемоглобіну (г/л), загальна кількість еритроцитів (10⁶/л) та патологічні форми еритроцитів (%) у щурів-пухлиноносців при введенні системи реній–платина

Група тварин	Ступінь гальмування пухлини, %	Глюкоза, ммоль/л		Рівень Hb, г/л	Кількість еритроцитів		Маса пухлини, г
		плазма	еритроцити		загальна, 10 ⁶ /л	патологічні форми, %	
Контроль	–	5,93±0,297	32,55 ±1,63	145,53±7,28	6,71±1,6	11,70±2,16	–
Т8	–	3,46±0,173 [#]	23,8±1,19 [#]	97,6±4,88 [#]	4,51±1,93 [#]	58,96±4,54 [#]	63,27±15,19
к+cisPt	–	5,81±0,255 [*]	24,77±1,24	168,2±8,41 [*]	5,24±1,85 [*]	16,65±2,34 ^{**}	–
Т8+cisPt	81,22±4,06	6,22±0,311 [*]	50,99±2,55 ^{**}	114,89±8,74 [*]	4,03±0,55	28,65±3,98 ^{**}	11,88±4,90 ^{**}
cisPt+[Re-isob.]lip	99,56±4,97	6,22±0,311 [*]	34,76±1,74 [*]	148,87±7,44 [*]	6,75±1,02 [*]	10,25±2,54 ^{**}	0,28±0,10 ^{***}
cisPt+[Re-Adam]lip	78,0±3,90	7,31±0,366 ^{**}	54,3±2,72 ^{**}	104,17±5,21	7,43±1,05 [*]	26,31±2,96 [*]	13,92±1,55 ^{**}
cisPt+[Re-GABA]sol	87,48±4,37	9,08±0,454 ^{**}	13,67±0,69 [*]	115,45±5,77 [*]	9,2±1,6 [*]	21,23±1,85 [*]	7,92±2,30 ^{**}
cisPt+[Re-cis-propion.]lip	97,63±4,88	9,44±0,472 ^{**}	14,72±0,74 [*]	119,67±5,98 [*]	6,15±1,12 [*]	12,73±0,64 ^{**}	1,497±0,34 ^{**}
cisPt+[Re-cis-pival.]lip	99,91±4,99	10,43±0,522 ^{**}	16,69±0,83 [*]	100,64±5,03	6,64±1,04 [*]	10,20±2,01 ^{**}	0,06±0,001 ^{***}
cisPt+[Re ₂ (CH ₃ COO) ₄ (H ₂ PO ₄) ₂].2H ₂ O	97,85±4,89	6,07±0,304 [*]	24,35±1,22	128,9±6,45 [*]	2,77±0,14	43,83±1,19	1,36±0,29 ^{**}

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з групою Т8 (p<0,05); ** – (p<0,01); *** – (p<0,001); # – достовірна різниця порівняно з контрольною групою (p<0,05).

групою T8. При введенні відомого цитостатика цисплатину його вміст зменшувався на 21 % порівняно з контрольною групою. Застосування в лікуванні платиновмісних режимів – достовірний прогностичний фактор розвитку анемії [5, 7]. Цисплатин – один із найбільш ефективних хімотерапевтичних сполук у клінічній практиці, однак у 10–40 % пацієнтів зустрічається гостра анемія, що, можливо, є наслідком зниження продукування еритропоетину через ураження нирок і безпосередні токсичні ефекти на кістковий мозок [35]. Однак система реній–платина сприяє нормалізації системи кровотворення, про що свідчить підтримка на рівні контрольних значень кількості еритроцитів та концентрації гемоглобіну, а також нормалізація морфологічної картини крові. Найкращою виявилася сполука cisPt+[Re-isob.]lip. Слід зазначити, що при окремому введенні сполук саме для цього органічного ліганду показана стабілізація показників крові.

Щодо вмісту глюкози у плазмі, то в даному випадку було відмічено значне підвищення рівня глюкози у 2–5 разів порівняно з групою T8. Введення піддослідним тваринам лише цисплатину також спричинило підвищення глюкози у плазмі на 79 % порівняно з групою T8. Глюкоза як основне джерело енергії засвоюється в нормальних клітинах при наявності кисню, що приводить до повного окиснення глюкози й, у свою чергу, запускає цитоплазматичний процес гліколізу, а згодом цикл трикарбонових кислот та окиснювальне фосфорилування (OxPhos). На відміну від нормальних клітин, пухлинні клітини використовують більше гліколіз як конверсію глюкози в піруват, а згодом у лактат, ніж окиснювальне фосфорилування, навіть за присутності кисню [13]. Цей

шлях є не настільки ефективним, як окиснювальне фосфорилування, у продукуванні енергії. Тому, щоб відповідати високим енергетичним потребам, клітини пухлини збільшують продуктивність гліколізу. Перш за все це досягається збільшенням поглинання глюкози і транспортом її специфічними переносниками, GLUT's, на поверхні клітинної мембрани [23]. Залежність клітин пухлини від надпродукування гліколізу, з метою отримання енергії, сьогодні розглядають як новий шлях у лікуванні новоутворень. При вивченні впливу кластерних сполук ренію у системі з цисплатином показано, що відбувається підвищення рівня глюкози в еритроцитах у 2–3,5 раза порівняно з групою T8; для груп cisPt+[Re-cis-propion.]lip, cisPt+[Re-cis-pival.]lip, cisPt+[Re₂(CH₃COO)₄(H₂PO₄)₂].2H₂O – зниження рівня глюкози в еритроцитах на 26–55 % та нормалізація даного показника для групи cisPt+[Re-isob.]lip (34,76 ммоль/л).

ВИСНОВКИ. Імовірно, антианемічні властивості кластерних сполук ренію пов'язані з їх здатністю взаємодіяти з фосфоліпідним бішаром еритроцитарних мембран та запобігати руйнації еритроцитів. Завдяки своїм антирадикальним властивостям сполуки ренію нейтралізують вільні радикали, що перешкоджає окисненню та деструкції гемоглобіну. Стосовно антиканцерогенних властивостей сполук, то за результатами дослідів припускають, що використання системи реній–платина призводить до переважно апоптотичного механізму загибелі клітин. Очевидно, застосування системи ініціює в клітині сигнальні шляхи, які призводять до обох шляхів клітинної смерті, що і спричиняє максимальні ефекти смертності ракової клітини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабичева Л. Г. Лечение анемии в онкологии: роль нового стимулятора эритропоэза Аранесп (дарбэпозтин альфа) / Л. Г. Бабичева, И. В. Поддубная // Совр. онкология. – 2010. – 9, № 3. – С. 69–74.
2. Бабій С. О. Вплив протипухлинної системи “реній-платина” на функціональний стан нирок щурів у моделі токсичної нефропатії // Вісник проблем біол. і мед. – 2010. – Вип. 3. – С. 94–101.
3. Горячковский А. М. Пособие по клинической биохимии / А. М. Горячковский. – Одесса : ОКФА, 1994. – С. 255–258.
4. Єгорова Д. Є. Взаємодія біядерних кластерів ренію(III) з фосфоліпідами та вищими карбоновими кислотами за формування мікрокапсул : автореф. дис. на здобуття наук. степеня канд. хім. наук / Д. Є. Єгорова. – Дніпропетровськ, 2010. – 18 с.
5. Изменение внутриэритроцитарного протеолиза гемоглобина при онкологических заболеваниях / А. В. Пивник, Т. Н. Моисеева, И. В. Карпова [и др.] // Гематол. и трансфузиол. – 2000. – 45, № 4. – С. 14–19.
6. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высшая Школа, 1990. – 352 с.

7. Михайленко В. М. Нанотехнології – перспективи застосування та ризику для здоров'я людини / В. М. Михайленко, П. М. Михайленко, Л. О. Єлейко // Онкологія. – 2008. – **10**, № 4. – С. 420–426.
8. Новик А. В. Анемія і метаболічні розлади у онкологічних хворих / А. В. Новик // Прак. онкологія. – 2009. – **10**, № 3. – С. 131–140.
9. Предупреждение повреждения миокарда при гемолитической анемии с помощью антиоксидантов / Ф. З. Меерсон, А. Б. Сухомлинов, М. Е. Евсеева [и др.] // Кардиология. – 1983. – **23**, № 6. – С. 94–99.
10. Сибірня Н. О. Методи дослідження системи крові : навч.-метод. посіб. / Н. О. Сибірня, В. А. Бурда, Я. П. Чайка. – Львів : Видавничий центр ЛНУ імені Івана Франка, 2005. – 100 с.
11. Andrian Simons L. Glucose deprivation-induced metabolic oxidative stress and cancer therapy // *J. Cancer Res. Ther.* – 2009. – **5** (Suppl 1): S2. – P. 1–7.
12. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review / J. J. Caro, M. Salas, A. Ward [et al.] // *Cancer*. – 2001. – **91**, №12. – P. 2214–2221.
13. Buentke E. Glucocorticoid-induced cell death is mediated through reduced glucose metabolism in lymphoid leukemia cells / E. Buentke // *Blood Cancer Journal*. – 2011. – **1**, № 31. – P. 1–9.
14. Busk M. Aerobic glycolysis in cancers: Implications for the usability of oxygen-responsive genes and fluorodeoxyglucose-PET as markers of tissue hypoxia / M. Busk // *Int. J. Cancer*. – 2008. – **122**. – P. 2726–2734.
15. D'Alessandro V. Severe spontaneous acute tumor lysis syndrome and hypoglycemia in patient with germ cell tumor / V. D'Alessandro // *Tumori*. – 2010. – **96**. – P. 1040–1043.
16. Derek Le Roith. Tumor-induced hypoglycemia / Derek Le Roith // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – **341**. – P. 757–759.
17. Dietary glycemic index, glycemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis / H. G. Mulholland, L. J. Murray, C. R. Cardwell, M. M. Cantwell // *Br. J. Cancer*. – 2008. – **99**, № 3. – P. 434–441.
18. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo - controlled trial / M. Henke, R. Laszig, C. Rubin [et al.] // *Lancet*. – 2003. – **362**. – P. 1255–1260.
19. Ganapathy V. Nutrient transporters in cancer: Relevance to Warburg hypothesis and beyond / V. Ganapathy, M. Thangaraju, P. D. Prasad // *Pharmacol. Ther.* – 2009. – **121**. – P. 29–40.
20. Jones R. G. Tumor suppressors and cell metabolism: a recipe for cancer growth / R. G. Jones, C. B. Thompson // *Genes & Development*. – 2009. – **23**. – P. 537–548.
21. Kataoka T. Malignant Phyllodes Tumor of the Breast with Hypoglycemia: Report of a Case / T. Kataoka, R. Haruta, T. Goto // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 1998. – **28**, № 4. – P. 276–280.
22. Kellenberger L. D. The role of dysregulated glucose metabolism in epithelial ovarian cancer / L. D. Kellenberger // *Journal of Oncology*. – 2010. – **32**. – P. 1–13.
23. Macheda M. L. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer / M. L. Macheda // *J. of cellular physiology*. – 2005. – **202**. – P. 654–662.
24. Michaud D. S. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women / D. S. Michaud // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2005. – **14**. – P. 138–147.
25. Nomellini R. S. Relationship between plasma glucose levels and malignant uterine cervical neoplasias / R. S. Nomellini // *Oncology*. – 2011. – **5**. – P. 77–82.
26. Plathow C. Tumor cell metabolism imaging / C. Plathow, W. A. Weber // *The Journal of Nuclear Medicine*. – 2008. – **49**, № 6. – P. 43–63.
27. Shah S. N. Hypoglycemia: prevention, consequences and management / S. N. Shah // *J. Indian Med. Assoc.* – 2002. – **100**, № 3. – P. 166–177.
28. Shtemenko N. I. Dichlorotetra-m-isobutyrtodirhenium (III): Enhancement of cisplatin action and RBC-stabilizing properties / N. I. Shtemenko // *Anticancer Research*. – 2007. – **27**. – P. 2487–2492.
29. Shtemenko N. I. Liposomal forms of rhenium cluster compounds: Enhancement of biological activity / N. I. Shtemenko // *Chemistry & Biodiversity*. – 2008. – **5**. – P. 1660–1667.
30. Shtemenko A. V. Synthesis, characterization, in vivo antitumor properties of the cluster rhenium compound with GABA ligands and its synergism with cisplatin / A. V. Shtemenko // *Dalton Trans.* – 2009. – **26**. – P. 5132–5136.
31. Taylor S. K. Is recombinant human erythropoietin (rh-epo) more than just a treatment of anemia in cancer and chemotherapy? / S. K. Taylor // *Medical Hypotheses*. – 2003. – **60**, № 1. – P. 89–93.
32. Tennant D. A. Metabolic transformation in cancer / D. A. Tennant // *Carcinogenesis*. – 2009. – **30**, № 8. – P. 1269–1280.
33. Thews. Erythropoietin Restores the Anemia-induced Reduction in Cyclophosphamide Cytotoxicity in Rat Tumors / Thews // *Cancer Research*. – 2001. – **61**. – P. 1358–1361.
34. Vaupel P. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis / Vaupel P. // *Oncologist*. – 2008. – **13**, Suppl. 3. – P. 21–26.
35. Wood P. A. Cisplatin-associated anemia: An erythropoietin deficiency syndrome / P. A. Wood, W. Hrushesky // *J. Clin. Invest.* – 1995. – **95**. – P. 1650–1659.

ХАРАКТЕРИСТИКА АНЕМИЧЕСКОГО И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ ПРИ РАЗВИТИИ КАРЦИНОМЫ ГЕРЕНА И ПРИМЕНЕНИИ ЦИСПЛАТИНА И КЛАСТЕРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ РЕНИЯ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ВВЕДЕНИЯ

Резюме

Изучено влияние кластерных соединений рения с органическими лигандами в виде липосом и цисплатина на биохимические показатели крови крыс при канцерогенезе и его коррекции данными соединениями и системой рений–платина. Показано, что система рений–платина имеет значительный антианемический и противоопухолевый эффект, угнетая рост опухоли, что сопровождается также нормализацией исследуемых биохимических показателей крови: уровня гемоглобина, концентрации глюкозы в плазме и эритроцитах, а также уменьшается уровень патологических форм эритроцитов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **анемия, гипогликемия, кластерные соединения рения, липосомы, эритроциты, карцинома Герена, система рений–платина.**

Yu. S. Voronkova, O. D. Skoryk, N. I. Shtemenko
OLES HONCHAR DNIPROPETROVSK NATIONAL UNIVERSITY

CHARACTERISTICS OF THE ANAEMIC AND HYPOGLYCEMIA STATE OF BLOOD AT THE GUERIN'S CARCINOMA GROWTH AND APPLICATION OF CISPLATINUM AND RHENIUM CLUSTER COMPOUNDS AT DIFFERENT FORMS OF INTRODUCTION

Summary

It was studied the influence of rhenium cluster compounds with organic ligands and systems rhenium-platinum on the biochemical indic of blood of rats in the model of tumor growth. It was shown antianaemic and anticancer effects of system rhenium-platinum, and it was accompanied by inhibition of tumor growth, and also normalization of the biochemical indices of blood: level of haemoglobin, concentration of glucose in plasma and erythrocytes, morphological picture of blood.

KEY WORDS: **anemia, hypoglycemia, rhenium cluster compounds, liposomes, erythrocytes, Guerin's carcinoma, rhenium-platinum system.**

Отримано 20.12.11

Адреса для листування: Ю. С. Воронкова, пров. Вольний, 3, кв. 122, Дніпропетровськ, 49130, Україна, e-mail: yuliya_v@inbox.ru.