

ПОКАЗНИКИ КРОВІ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ ЗА ВВЕДЕННЯ ПОЛІМЕРНИХ НОСІЇВ ОЛІГОДЕЗОКСИНУКЛЕОТИДІВ

Н. Ю. Сусол, аспірант
ua.nataliia@gmail.com

Інститут біології тварин НААН, м. Львів

Олігодезоксинуклеотиди (ОДН) є перспективним класом синтетичних препаратів. Такі сполуки можуть бути розроблені для будь-яких послідовностей клітинної ДНК або іРНК. Однак при використанні ОДН виникають певні труднощі внаслідок нестабільності та розщеплення їх у крові, тому ефективність їх застосування залежить від вибору носіїв для них. Полімерні катіонні носії забезпечують суттєві переваги стосовно спрямування та доставки олігодезоксинуклеотидів і відіграють роль одного з важливих інструментів в антисенс-терапії. Водночас проблемою для їх використання є токсичний вплив на організм тварин. Тому особливої актуальності набувають розробка та дослідження нових полімерних носіїв ОДН і вивчення їх впливу на організм.

Метою роботи було дослідити вплив трьох зразків ново-синтезованих олігомерів (олігоелектролітних полімерних носіїв) ОДН на стан організму лабораторних щурів (*Rattus norvegicus* var. alba, лінії *Wistar*), а саме вивчити вплив носіїв на гематологічні показники крові, дослідити лейкоцитарну формулу та визначити вміст загального білка і профіль протеїнів плазми крові щурів.

У дослідженнях ми використовували олігоелектролітні полімерні носії ОДН на основі диметиламіноетилметакрилату (DMAEM), а саме PEG-DMAEM-MP-27 (MP-27), PEG-DMAEM-MP-2 (MP-2), PEG-DMAEM-MP-3 (MP-3).

Для проведення дослідів було сформовано чотири групи щурів *Rattus norvegicus* var. Alba лінії *Wistar* — контрольну та три дослідні по 10 тварин у кожній. Тваринам дослідних групи одноразово у хвостову вену вводили розчин з полімерами у дозі 2 мг/кг маси тіла; першій дослідній групі — MP-27, другій — MP-2 і третій — MP-3. Контрольній групі щурів вводили еквівалентні дози фізіологічного розчину. Через 1, 2 та 7 діб від початку експерименту тварин декапітували під легким хлороформним наркозом і вивчали кількість еритроцитів ($10^{12}/л$), концентрацію гемоглобіну (мг/мл), лейкоцитарну формулу (%), загальний вміст білка (г/л) методом Лоурі та профіль протеїнів плазми крові щурів у 7.5 % ПААГ (поліакриламідному гелі).

За введення полімерів MP-2 та MP-3 суттєвих змін у досліджуваних показниках впродовж першої доби не спостерігали. Однак на сьому добу досліджень після введення цих полімерів було відмічено зниження гемопоезу: кількість еритроцитів та концентрація гемоглобіну знизилась на 34 % та 30 % порівняно з контрольною групою. Також було встановлено, що кількість лейкоцитів була в межах норми, але дещо зріс відсотковий вміст моноцитів. Причиною збільшення вмісту моноцитів і зниження гемопоезу, ймовірно, є вплив полімерів на процеси кровотворення; подібні зміни спостерігаються при прийомі деяких фармакологічних протипухлинних препаратів і сульфаніламідних антибіотиків. Також встановлено зниження β -глобулінів на 15 % та 17 % при застосуванні носіїв MP-2 і MP-3. Таке зниження β -глобулінів може бути спричинене змінами функціонального стану печінки, оскільки цим полімерам характерні токсичні властивості.

При застосуванні носія MP-27 впродовж перших двох діб гематологічні показники крові щурів коливались в межах фізіологічних норми. Встановлено, що на 7-му добу після ін'єкцій цих олігомерів кількість еритроцитів поступово знизилась на 9 %, а концентрація гемоглобіну — на 6 % порівняно з контрольною групою. Змін у відсотковому співвідношенні лімфоцитів-моноцитів-гранулоцитів не виявлено. Загальний вміст білка в сироватці крові дослідних груп щурів коливається в межах норми 58–69 г/л. Введення носіїв MP-27 не зумовлює змін відсоткового співвідношення альбуміну та глобулінів в сироватці крові щурів, оскільки, всі показники були в межах фізіологічних коливань.

Введення полімерів MP-2 та MP-3 спричиняє зниження вмісту еритроцитів та гемоглобіну в крові лабораторних тварин, а також спричиняє зміни у відсотковому співвідношенні лейкоцитів. Загальний вміст білка в сироватці крові дослідних груп щурів коливається в межах норми, однак встановлено зниження вмісту β -глобулінів при застосуванні носіїв MP-2 і MP-3.

Порівняно з електролітними носіями MP-2 та MP-3, носій MP-27 зумовлює найменший вплив на досліджувані показники крові у лабораторних щурів та може бути використаним для транспортування ОДН при конструюванні лікарських засобів і потребує подальших досліджень.