УДК 615.2773:615.272+612-006-080
DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13201

**Л. Є. Грицишин, Л. С. Фіра, В. Д. Фіра, П. Г. Лихацький**
*ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ*

# ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛУТАРГІНУ ДЛЯ УСУНЕННЯ ПОБІЧНОЇ ДІЇ ЦИТОСТАТИКІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

***Вступ.*** *За персоніфікованими даними Національного канцер-реєстру України, рак товстої кишки належить до трійки видів раку, найбільш розповсюджених серед українців обох статей. Дослідження механізмів впливу цитостатичних препаратів на розвиток колоректального раку є актуальною проблемою сьогодення. Більшість таких засобів спричиняє побічні ефекти після їх застосування, серед яких найбільш виражені гепатотоксичність, кардіотоксичність та нейротоксичність. Доцільним при цьому є використання препаратів, які б усували побічну дію від проведеної хіміотерапії.*

***Мета дослідження*** *– вивчити активність вільнорадикальних процесів і ступінь ендогенної інтоксикації у щурів з індукованим колоректальним раком після застосування цитостатика "Кселода" та гепатопротектора "Глутаргін".*

***Методи дослідження.*** *Експерименти проведено на 72 білих щурах-самцях з дотриманням усіх правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Моделювали колоректальний рак за допомогою 1,2-диметилгідразин гідрохлориду в дозі 7,2 мг/кг маси тіла. Деякі групи тварин на тлі його розвитку отримували цитостатик "Кселода" в дозі 134 мг/кг маси тіла. Ще декілька груп щурів для усунення побічної дії кселоди на печінку піддавали дії глутаргіну в дозі 130 мг/кг маси тіла. Евтаназію проводили під тіопенталовим наркозом. Дослідження виконували кожні 30 днів протягом 7 місяців. Визначали вміст продуктів ліпопероксидації та окисної модифікації протеїнів, а також молекул середньої маси у сироватці крові.*

***Результати й обговорення.*** *За умов індукованого канцерогенезу в сироватці крові та гомогенаті печінки щурів збільшувався вміст ТБК-активних продуктів, який досягнув максимуму на 7-й місяць дослідження (у сироватці крові підвищився у 3,5 раза, в гомогенаті печінки – у 2,6 раза). Застосування кселоди призвело до ще більшого зростання цього показника. Аналогічне підвищення за канцерогенезу та після застосування кселоди відмічено і для продуктів окисної модифікації протеїнів як нейтрального, так і основного характеру. Введення в уражений організм гепатопротектора "Глутаргін" викликало вірогідне ($p<0,05$) зниження даних показників. Поряд з посиленням окисних процесів в організмі щурів з індукованим канцерогенезом спостерігали збільшення вмісту молекул середньої маси у сироватці крові, на що вказував коефіцієнт розподілу між обома фракціями (з переважанням ланцюгових та ароматичних амінокислот). Ефективним виявилось застосування глутаргіну і для цього показника.*

***Висновки.*** *Застосування цитостатика "Кселода" призводить до більш вираженої активації процесів ліпопероксидації та окисної модифікації протеїнів в організмі щурів з експериментальним канцерогенезом. Підтверджено ефективність використання гепатопротектора "Глутаргін" для усунення побічної дії кселоди на печінку щурів з колоректальним раком, що дозволяє рекомендувати його для подальшого дослідження з метою впровадження у клінічну практику.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **індукований канцерогенез; ліпопероксидація; окисна модифікація протеїнів; ендогенна інтоксикація; цитостатик "Кселода"; гепатопротектор "Глутаргін".**

ВСТУП. З кожним роком смертність від онкології, як у світі, так і в Україні, збільшує свої показники. За даними Всесвітньої статистики ВООЗ, рак товстої кишки за частотою виникнення виходить на четверту позицію. Злоякісні новоутворення кишечника найчастіше виявляють на 3-й і 4-й стадіях, коли хворому необхідно призначати не тільки хірургічне лікування, але й хіміотерапію [1, 2].

Дуже часто основною причиною терапевтичних невдач у лікуванні хворих на рак є формування резистентності пухлин до різних хіміопрепаратів. Тому особливий інтерес викликають препарати, що підвищують протипухлинну ре-

© Л. Є. Грицишин, Л. С. Фіра, В. Д. Фіра, П. Г. Лихацький, 2022.

зистентність та перешкоджають розвитку метастазів і рецидивів пухлин, а також знижують токсичні прояви хіміотерапії.

Для оцінки гістологічних та біохімічних особливостей розвитку пухлин широко використовують модель раку кишечника щурів, індукованого 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом (ДМГ), що зумовлено його морфологічною подібністю до колоректального раку людини [3]. 1,2-Диметилгідразин гідрохлорид є непрямим специфічним канцерогеном і викликає ініціацію та розвиток раку товстої кишки дозозалежним способом [4].

У літературі є повідомлення про зв'язок між процесами утворення пухлини в організмі та вільнорадикального окиснення, що може бути причиною стрімкого розвитку канцерогенезу. Відомо, що вільні радикали не лише здатні ініціювати рак, але й беруть участь у прогресії пухлинних клітин, підтримуючи ріст клітин, їх інвазивність і метастатичний потенціал (за рахунок активації сигнальних шляхів) та порушення експресії генів росту і диференціювання [5]. Розвиток злоякісних пухлин, у тому числі колоректальних, супроводжується оксидативним стресом внаслідок накопичення значної кількості активних форм оксигену, що є пусковим механізмом до деструкції біомолекул.

При злоякісних пухлинах спостерігають системне ураження організму продуктами розпаду пухлин і компонентами хіміотерапії. Хіміотерапія злоякісних пухлин може призвести до медикаментозно критичного стану організму, оскільки хіміопрепарати застосовують з метою отримання циторедуктивного, цитостатичного чи цитоелімінативного ефекту [6, 7].

Цитостатичні препарати проявляють такі побічні впливи, як кардіотоксичність, гепатотоксичність, нейротоксичність, нефротоксичність і вплив на імунну систему [8]. На сьогодні не існує стандартів лікування ускладнень хіміотерапії. Тому питання ефективної терапії супроводу є надзвичайно важливим.

У нашій попередній роботі було встановлено, що за експериментального диметилгідразинового онкогенезу в організмі щурів активуються вільнорадикальні процеси, які ще більше посилюються після використання цитостатика "Кселода" (капецитабін) [9]. Кселода – представник фторпіримідинів, має унікальний туморактивний механізм дії, завдяки якому більша кількість препарату, що знищує ракові клітини (5-фторурацил), потрапляє безпосередньо в пухлину, порівняно з внутрішньовенною хіміотерапією 5-фторурацилом/лейковорином [7]. Застосування протипухлинних препаратів спричиняє гепатотоксичний ефект, що супроводжується широким спектром клініко-морфологічних проявів патології печінки [8, 10].

Тому є очевидним використання гепатопротекторних засобів з антирадикальною активністю для корекції цитостатичної гепатотоксичності.

Глутаргін є препаратом, який у своєму складі поєднує аргінін та глутамінову кислоту, що відіграють важливу роль у забезпеченні біохімічних процесів. Завдяки своїм антиоксидантним, антигіпоксичним та мембраностабілізувальним властивостям він має гепатопротекторну дію [11].

Мета дослідження – вивчити активність вільнорадикальних процесів і ступінь ендогенної інтоксикації у щурів з індукованим колоректальним раком після застосування цитостатика "Кселода" та гепатопротектора "Глутаргін".

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на 72 нелінійних білих щурах-самцях віком 6 місяців з початковою масою 180–190 г. Їх утримували в умовах віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на стандартному харчовому раціоні при нормальному світловому дні. Усі маніпуляції з експериментальними тваринами виконували з дотриманням правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [12].

Піддослідних тварин поділили на такі групи: контрольна – 6 щурів; експериментальна група тварин, уражених 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом (з них: виведені з експерименту через 1 місяць – 6 особин; виведені з експерименту через 2 місяці – 6 особин; виведені з експерименту через 3 місяці – 6 особин; 4, 5, 6, 7 місяців – 24 особини); група щурів, уражених ДМГ, яким вводили компоненти цитостатичної терапії, – 12 тварин (з них 6 щурів отримували цитостатик "Кселода" протягом 14 днів, 6 – упродовж 21 дня); ще дві групи щурів, уражених ДМГ, яких піддавали дії кселоди, одержували гепатопротектор "Глутаргін" (6 тварин – протягом 14 днів, 6 – упродовж 21 дня).

1,2-Диметилгідразин гідрохлорид (фірма "SIGMA-ALDRICH CHEMIE", виробництво Японії, серія D161802) вводили, попередньо розвівши ізотонічним розчином натрію хлориду. Канцероген вводили підшкірно в міжлопаткову ділянку в дозі 7,2 мг/кг (у розрахунку на діючу речовину) 1 раз на тиждень протягом 30 тижнів чітко за масою тварини [4]. Контролем для групи тварин, яким вводили ДМГ, були щури, яким в аналогічну ділянку тіла щотижня підшкірно вводили 0,1 мл фізіологічного розчину на 100 г маси тіла.

Як компонент цитостатичної терапії використовували препарат "Кселода". Враховуючи

шлях застосування препарату при лікуванні онкохворих, кселоду вводили внутрішньошлунково в дозі 134 мг/кг маси тіла щура щоденно протягом 21 дня, починаючи відразу після семимісячного моделювання онкопроцесу. Дозу цитостатика підбирали, користуючись інструкцією до застосування препарату та враховуючи видову чутливість тварин (перерахунок здійснювали за Ю. Р. Риболовлєвим) [13]. Для усунення побічної дії цитостатика на печінку вводили гепатопротектор "Глутаргін" (інтрагастрально в дозі 130 мг/кг) протягом 21 дня після моделювання онкопроцесу та дії кселоди.

У сироватці крові та гомогенаті печінки досліджували вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) [14], продуктів окисної модифікації протеїнів (ОМП) [15], у сироватці крові – вміст молекул середньої маси (МСМ) як маркерів ендогенної інтоксикації [16].

Обробку статистичних даних виконували за допомогою пакета програмного забезпечення SPSS-22 [17]. Отримані значення мали параметричний розподіл, тому різницю між групами було проаналізовано відповідно до t-критерію Стьюдента і непараметричного критерію Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Критерій $\chi^2$ використано для оцінки різниці між категоріальними даними. Різниця значень імовірності – $p \geq 0,95$ (рівень значимості p). Розбіжності вважали вірогідними при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Реакції вільнорадикального окиснення, субстратом для яких є ліпіди, сприяють утворенню різноманітних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, що здатні гальмувати поділ клітин [18]. Одними з проміжних продуктів цього процесу є продукти, які реагують з тіобарбітуровою кислотою, зміни їх вмісту в крові є маркерами активності ліпопероксидації.

В експерименті ми досліджували основні ланки окисно-відновного гомеостазу за умов розвитку в товстій кишці злоякісного процесу, індукованого введенням 1,2-диметилгідразин гідрохлориду.

Для онкологічних захворювань характерне надлишкове надходження та споживання кисню, що призводить до зростання вмісту молекулярних продуктів пероксидного окиснення ліпідів – ТБК-АП [19].

За умов індукованого онкогенезу в сироватці крові щурів зареєстровано збільшення вмісту ТБК-АП: у 1-й місяць введення – в 1,7 раза, на 2-й місяць – у 2 рази, на 7-й місяць він вірогідно зріс у 3,5 раза ($p<0,001$) порівняно з аналогічним показником у тварин без канцерогенезу (табл. 1).

Аналогічну тенденцію до підвищення спостерігали при визначенні вмісту ТБК-АП у гомогенаті печінки за умов індукованого онкогенезу (див. табл. 1). Цей показник вірогідно ($p \leq 0,05$) зріс у 1-й місяць експерименту в 1,2 раза і до кінця експерименту (7-й місяць введення ДМГ) збільшився у 2,6 раза.

Застосування цитостатика "Кселода" впродовж 14 та 21 днів не призвело до зниження вмісту ТБК-АП, а навпаки, спровокувало незначне зростання цього показника як у сироватці крові, так і в гомогенаті печінки уражених тварин. Вірогідне його підвищення (на 22 %) відмічали у сироватці крові щурів, лікованих

Таблиця 1 – **Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові (мкмоль/л) та гомогенаті печінки (мкмоль/кг) щурів при диметилгідразиновому ураженні після застосування цитостатика "Кселода" і введення гепатопротектора "Глутаргін" (M±m, n=72)**

| Група тварин/термін ураження 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом | Сироватка крові | Гомогенат печінки |
|---|---|---|
| Контрольна група | 2,60±0,20 | 10,33±0,34 |
| 1 місяць ураження | 4,41±0,10* | 12,47±0,33* |
| 2 місяці ураження | 5,11±0,09* | 13,55±0,24* |
| 3 місяці ураження | 5,88±0,11* | 16,55±0,35* |
| 4 місяці ураження | 6,35±0,17* | 18,32±0,41* |
| 5 місяців ураження | 7,52±0,12* | 19,54±0,38* |
| 6 місяців ураження | 8,66±0,12* | 25,28±0,71* |
| 7 місяців ураження | 9,18±0,11* | 27,19±0,80* |
| 7 місяців ураження+кселода (14 днів) | 9,53±0,10 | 28,27±0,14 |
| 7 місяців ураження+кселода+глутаргін (14 днів) | 8,21±0,33$^{\&}$ | 19,35±0,81$^{\&}$ |
| 7 місяців ураження+кселода (21 день) | 9,75±0,10$^{\#}$ | 28,75±0,43 |
| 7 місяців ураження+кселода+глутаргін (21 день) | 5,34±0,15$^{\&}$ | 15,90±0,75$^{\&}$ |

Примітки. Тут і в таблицях 2–5, на рисунках 1, 2:

1. * – вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та щурів, уражених 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом.
2. $^{\#}$ – вірогідні зміни між показниками уражених тварин і щурів, яких після ураження канцерогеном піддавали дії цитостатика "Кселода".
3. $^{\&}$ – вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин на тлі введення кселоди та уражених щурів, які отримували гепатопротектор "Глутаргін" з метою корекції.

протягом 21 дня кселодою, порівняно з показником у тварин на 7-й місяць ураження ДМГ.

У гомогенаті печінки уражених тварин, які протягом 21 дня отримували кселоду, вміст ТБК-АП підвищився на 15 % щодо групи щурів, які впродовж 7 місяців одержували тільки ДМГ (рис. 1).

У щурів з індукованим канцерогенезом, яким на тлі цитостатичної терапії вводили гепатопротектор "Глутаргін", вміст продуктів ліпопероксидації вірогідно ($p \leq 0,05$) зменшувався у сироватці крові та гомогенаті печінки. Після 14 та 21 днів застосування глутаргіну даний показник знизився в 1,2 й 1,8 раза у сироватці крові та в 1,5 й 1,8 раза в гомогенаті печінки піддослідних тварин порівняно з групою щурів, які цього препарату не отримували.

Отже, застосування глутаргіну виявилось ефективним щодо пригнічення активності процесів ліпопероксидації в організмі щурів з експериментальним канцерогенезом після лікування кселодою. Це підтверджується зниженням вмісту ТБК-АП як у сироватці крові, так і в гомогенаті печінки щурів, лікованих гепатопротектором.

Відомо, що активні форми оксигену, що генеруються в процесі метаболізму ксенобіотиків, зумовлюють не лише пероксидацію ліпідів, але й окисну модифікацію протеїнів [15, 20].

Протеїни плазми, які зазнали окисної деструкції, мають тривалий період розпаду порівняно з продуктами пероксидного окиснення ліпідів, що робить їх перспективним маркером інтенсивності вільнорадикального окиснення [21].

Результати проведених досліджень свідчать про те, що інтенсивність процесів ОМП у білих щурів, яким моделювали експериментальний канцерогенез упродовж 7 місяців, вірогідно підвищувалась у всі терміни спостереження (табл. 2).

У щурів з канцерогенезом, індукованим ДМГ, протягом усього експерименту прогресуюче збільшувався у сироватці крові вміст продуктів $ОМП_{370}$ (нейтрального характеру), в кінці дослідження (7 місяців ураження ДМГ) він у 4,3 раза перевищував рівень тварин контрольної групи.

Вміст похідних основного характеру (2,4-$ДНФГ_{430}$) аналогічно перевищував відповідний показник тварин контрольної групи впродовж усіх термінів дослідження. Особливо вираженим було зростання вмісту $ОМП_{430}$ ($p \leq 0,05$) на 5-й (у 2,1 раза), 6-й (у 2,3 раза) та 7-й (у 2,5 раза) місяці моделювання канцерогенезу.

Дані, які ми отримали, підтверджують те, що, з одного боку, підвищується чутливість протеїнів до окисної модифікації в динаміці розвитку онкопроцесу, з іншого – зменшується швидкість їх деградації шляхом протеолізу. Це може бути наслідком змін у структурі протеїнових молекул, порушення співвідношення металів зі змінною валентністю, а також результатом зниження активності ензиматичної ланки антиоксидантної системи організму.

Застосування цитостатика "Кселода" впродовж 14 та 21 днів призвело до ще більшого

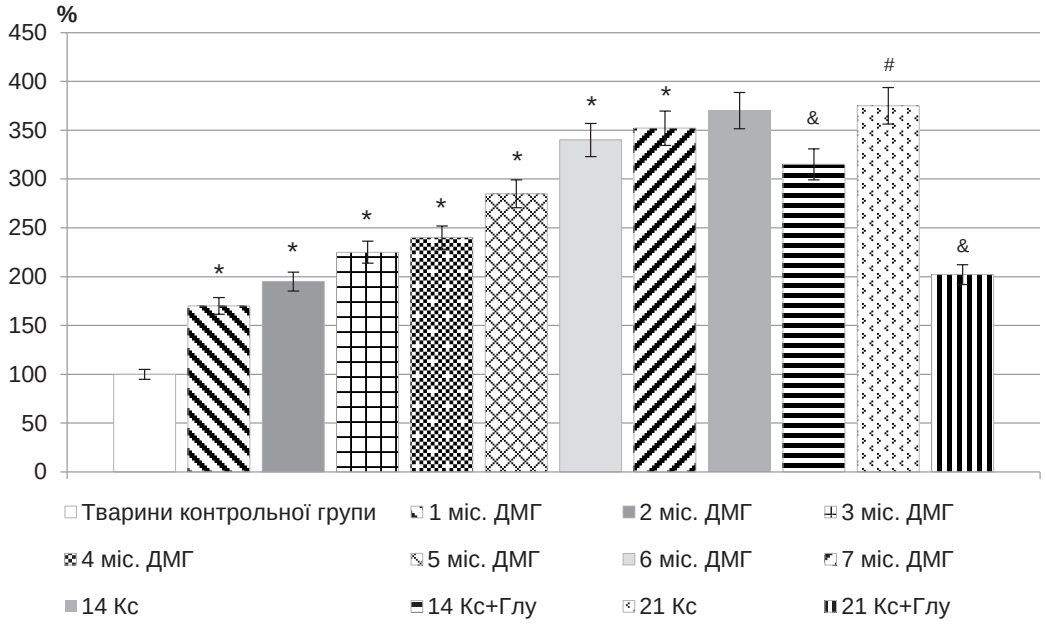


Рис. 1. Вміст ТБК-активних продуктів у гомогенаті печінки щурів при диметилгідразиновому ураженні після застосування цитостатика "Кселода" та введення гепатопротектора "Глутаргін", %.

Примітка. Тут і на рисунку 2: Кс – цитостатик "Кселода"; Глу – гепатопротектор "Глутаргін".

Таблиця 2 – **Вміст продуктів окисної модифікації протеїнів у сироватці крові (мкмоль/г протеїну) щурів при експериментальному канцерогенезі після застосування цитостатика "Кселода" і введення гепатопротектора "Глутаргін" (M±m, n=72)**

| Група тварин/термін ураження 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом | 2,4-ДНФГ$_{370}$ | 2,4-ДНФГ$_{430}$ |
|---|---|---|
| Контрольна група | 0,267±0,014 | 0,412±0,014 |
| 1 місяць ураження | 0,395±0,010* | 0,525±0,018* |
| 2 місяці ураження | 0,542±0,023* | 0,573±0,016* |
| 3 місяці ураження | 0,675±0,024* | 0,655±0,015* |
| 4 місяці ураження | 0,705±0,023* | 0,773±0,013* |
| 5 місяців ураження | 0,832±0,022* | 0,876±0,010* |
| 6 місяців ураження | 1,038±0,034* | 0,953±0,013* |
| 7 місяців ураження | 1,138±0,036* | 1,028±0,032* |
| 7 місяців ураження+кселода (14 днів) | 1,343±0,025# | 1,375±0,022# |
| 7 місяців ураження+кселода+глутаргін (14 днів) | 0,672± 0,022& | 0,863± 0,023& |
| 7 місяців ураження+кселода (21 день) | 1,492±0,019# | 1,547±0,031# |
| 7 місяців ураження+кселода+глутаргін (21 день) | 0,593±0,020& | 0,767±0,019& |

зростання активності процесів ОМП й утворення альдегідо- і кетопохідних нейтрального та основного характеру в сироватці крові щурів зі змодельованим експериментальним канцерогенезом (див. табл. 2).

Використання з метою корекції змін, викликаних хімічним канцерогеном після введення цитостатика "Кселода", гепатопротектора "Глутаргін" призвело до стабілізації і наближення до контрольного рівня вмісту 2,4-ДНФГ нейтрального та основного характеру. Так, після введення глутаргіну протягом 14 днів вміст 2,4-ДНФГ$_{370}$ і 2,4-ДНФГ$_{430}$ у сироватці крові зменшився у 2 та 1,5 раза відповідно щодо тварин, уражених ДМГ та лікованих кселодою. Ще більш виражене зниження досліджуваного показника спостерігали після введення глутаргіну впродовж 21 дня (у 2,5 та 2 рази відповідно).

Аналогічну тенденцію до зростання відмічали при визначанні вмісту 2,4-ДНФГ$_{370}$ і 2,4-ДНФГ$_{430}$ у гомогенаті печінки за умов індукованого онкогенезу впродовж усього експерименту (табл. 3).

До кінця експерименту (7-й місяць введення ДМГ) вміст 2,4-ДНФГ$_{370}$ і 2,4-ДНФГ$_{430}$ у гомогенаті печінки збільшився у 2,5 і 2,1 раза відповідно.

Вірогідне підвищення ($p \leq 0,05$) цих показників відмічали в гомогенаті печінки тварин, лікованих цитостатиком "Кселода" впродовж 14 та 21 днів, порівняно з показниками щурів на 7-му місяці ураження ДМГ. На 14-й день лікування кселодою вміст ОМП нейтрального характеру в гомогенаті печінки збільшився на 27 % щодо нелікованих тварин, на 21-й день її застосування – на 33 %, що підтвердило негативний вплив даного цитостатика на печінку.

У щурів з індукованим канцерогенезом, яким на тлі цитостатичної терапії вводили гепатопротектор "Глутаргін", вміст продуктів ОМП вірогідно ($p \leq 0,05$) зменшувався в гомогенаті печінки. Після 14 та 21 днів застосування глутаргіну ці показники знизились на 89 і 113 % (2,4-ДНФГ$_{370}$) та на 42 і 61 % (2,4-ДНФГ$_{430}$) відповідно в гомогенаті печінки піддослідних тварин порівняно з групою щурів, які даного препарату не отримували (рис. 2).

Таблиця 3 – **Вміст продуктів окисної модифікації протеїнів у гомогенаті печінки (мкмоль/г протеїну) щурів при експериментальному канцерогенезі після застосування цитостатика "Кселода" і введення гепатопротектора "Глутаргін" (M±m, n=72)**

| Група тварин/термін ураження 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом | 2,4-ДНФГ$_{370}$ | 2,4-ДНФГ$_{430}$ |
|---|---|---|
| Контрольна група | 0,401±0,009 | 0,498±0,009 |
| 1 місяць ураження | 0,467±0,010 | 0,643±0,017* |
| 2 місяці ураження | 0,550±0,012* | 0,682±0,022* |
| 3 місяці ураження | 0,723±0,013* | 0,707±0,013* |
| 4 місяці ураження | 0,785±0,013* | 0,752±0,015* |
| 5 місяців ураження | 0,853±0,015* | 0,987±0,033* |
| 6 місяців ураження | 0,911±0,015* | 1,025±0,031* |
| 7 місяців ураження | 0,986±0,016* | 1,062±0,015* |
| 7 місяців ураження+кселода (14 днів) | 1,112±0,018# | 1,196±0,015# |
| 7 місяців ураження+кселода+глутаргін (14 днів) | 0,755±0,009& | 0,985±0,008& |
| 7 місяців ураження+кселода (21 день) | 1,198±0,019# | 1,223±0,019# |
| 7 місяців ураження+кселода+глутаргін (21 день) | 0,741±0,009& | 0,924±0,008& |

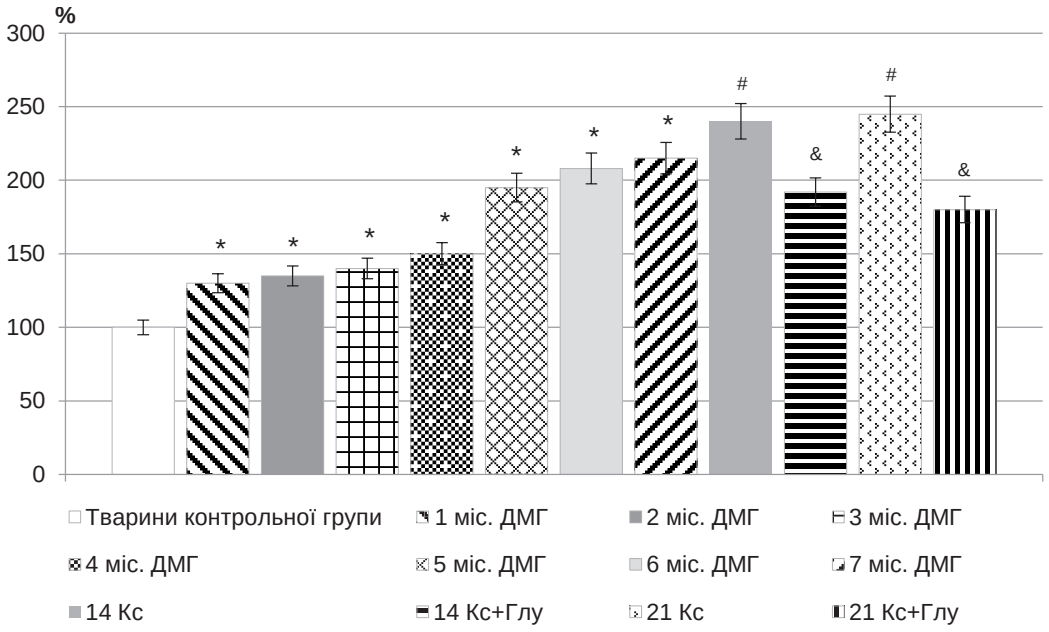


Рис. 2. Вміст 2,4-динітрофенілгідразону$_{430}$ у гомогенаті печінки щурів при експериментальному канцерогенезі після застосування цитостатика “Кселода” та введення гепатопротектора “Глутаргін”, %.

Отже, використання цитостатичної терапії посилює перебіг окисних процесів в організмі за умов індукованого канцерогенезу, що свідчить про накопичення в організмі вторинних ендогенних токсинів, які поглиблюють ендогенну інтоксикацію. Усе це вказує на прояви побічного ефекту від застосування препарату “Кселода”.

Використання гепатопротектора “Глутаргін” призвело до вираженого зниження активності процесів ліпопероксидації та окисної модифікації протеїнів в організмі щурів з ДМГ-індукованим канцерогенезом, що свідчить про його антиоксидантні й гепатозахисні властивості.

З літератури відомо, що велика частина онкохворих гине від ендогенної інтоксикації [22]. Вивчення цього питання за умов індукованого канцерогенезу є найбільш перспективним, оскільки онкопроцес супроводжується вираженими проявами синдрому ендогенної інтоксикації, системного патологічного процесу, що здатний швидко прогресувати. Найперспективнішими для поглибленого вивчення ендогенної інтоксикації як субстрати є молекули середньої маси, які мають пряму мембранотоксичну дію та ініціюють появу пептидів, близьких за структурою до біорегуляторів.

Показник рівня МСМ вважають одним з основних біохімічних маркерів, що відображають рівень патологічного протеїнового метаболізму [23].

Вміст МСМ$_{254}$ є загальним інтегральним показником, що відображає рівень речовин низької та середньої молекулярної маси (від 500 до 5000 Da), до яких, окрім пептидів, належить близько 200 сполук нормального й аномального метаболізму.

Результати дослідження вмісту МСМ$_{254}$ у сироватці крові щурів з експериментальним канцерогенезом після застосування коригувальних чинників наведено в таблиці 4.

Динаміка цього показника більш яскраво ілюструвала виявлену тенденцію – первинне (місяць після початку моделювання індукованого ураження) збільшення у сироватці крові вмісту МСМ, далі – період типу “плато”, коли рівень МСМ істотно не змінювався (2–5 місяці), й, нарешті, лавиноподібне нагромадження МСМ, починаючи з 6–7 місяців розвитку онкопроцесу.

Застосування цитостатика “Кселода” впродовж 14 та 21 днів призвело до ще більшого зростання цього показника щодо рівня уражених ДМГ тварин в останній місяць дослідження. Через 14 днів використання кселоди вміст МСМ$_{254}$ підвищився на 15 %, через 21 день – на 30 %.

Отже, застосування цитостатика “Кселода” не призводить до зменшення вмісту МСМ, в яких переважають аліфатичні амінокислоти, у сироватці крові тварин. Після його використання цей показник ще більше підвищується.

Застосований гепатопротектор проявив позитивний вплив на досліджуваний показник, після 14 та 21 днів його використання зареєстровано вірогідне зниження ($p \leq 0,05$) вмісту МСМ$_{254}$ у сироватці крові тварин, які після розвитку експериментального канцерогенезу одночасно отримували цитостатик “Кселода” і гепатопротектор “Глутаргін” (в 1,6 та 1,9 раза відповідно),

Таблиця 4 – **Вміст молекул середньої маси у сироватці крові (ум. од./л) щурів при диметилгідразиновому ураженні після застосування цитостатика "Кселода" і введення гепатопротектора "Глутаргін" (M±m, n=72)**

| Група тварин/термін ураження 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом | $МСМ_{254}$ | $МСМ_{280}$ |
|---|---|---|
| Контрольна група | 0,062±0,001 | 0,069±0,001 |
| 1 місяць ураження | 0,098±0,001* | 0,101±0,002* |
| 2 місяці ураження | 0,161±0,002* | 0,180±0,002* |
| 3 місяці ураження | 0,151±0,001* | 0,161±0,001* |
| 4 місяці ураження | 0,163±0,002* | 0,171±0,002* |
| 5 місяців ураження | 0,168±0,003* | 0,179±0,003* |
| 6 місяців ураження | 0,174±0,003* | 0,187±0,003* |
| 7 місяців ураження | 0,182±0,002* | 0,193±0,003* |
| 7 місяців ураження+кселода (14 днів) | 0,192±0,002# | 0,199±0,002* |
| 7 місяців ураження+кселода+глутаргін (14 днів) | 0,121±0,001& | 0,113±0,001& |
| 7 місяців ураження+кселода (21 день) | 0,201±0,003# | 0,210±0,003# |
| 7 місяців ураження+кселода+глутаргін (21 день) | 0,106±0,001& | 0,102±0,001& |

щодо показника в уражених канцерогеном щурів, які одержували тільки цитостатик.

Рівень $МСМ_{280}$, що більшою мірою відображає вміст ароматичних амінокислот, статистично значимо почав зростати від початку експерименту. На 2-й місяць введення ДМГ він перевищив контрольне значення у 2,6 раза ($p<0,001$). Починаючи з 6-го і 7-го місяців спостереження, цей показник підвищився у 2,7 та 2,8 раза відповідно.

Виражене нагромадження у сироватці крові $МСМ_{280}$ виявили пізніше, коли формувався синдром ендогенної інтоксикації і до патогенетичного кола включалося системне ушкодження внутрішніх органів. Відповідно, нагромадження $МСМ_{280}$ можна вважати маркером розвитку синдрому ендогенної інтоксикації.

Дослідження вмісту $МСМ_{280}$ показало його збільшення протягом 7 місяців ураження ДМГ з максимальним показником у кінці експерименту (279 % щодо рівня контролю).

У щурів, яким протягом 7 місяців моделювали канцерогенез, та в групі тварин, які на тлі розвинутого онкопроцесу впродовж 14 днів отримували цитостатик "Кселода", вміст $МСМ_{280}$ практично перебував на одному рівні (у 2,8 та 2,9 раза відповідно перевищував рівень контролю). Застосування кселоди протягом 21 дня призвело до вірогідного ($p\leq0,05$) підвищення цього показника щодо рівня тварин із канцерогенезом (7-й місяць дослідження).

При дослідженні вмісту $МСМ_{280}$ у сироватці крові щурів із канцерогенезом, які отримували одночасно цитостатик "Кселода" та гепатопротектор "Глутаргін", відмічено позитивний вплив останнього на цей показник. Вміст МСМ, в яких переважають ароматичні амінокислоти, через 14 днів застосування глутаргіну зменшився в 1,8 раза порівняно з тваринами, які одержували тільки цитостатик, через 21 день – у 2,1 раза.

Ендогенна інтоксикація може бути зумовлена не тільки нагромадженням у крові токсинів, але й порушенням співвідношення між окремими компонентами пулу речовин низької і середньої молекулярної маси [23]. Для оцінки цього співвідношення ми розраховували індекси, що відображали співвідношення екстинцій на певних довжинах хвиль.

Індекс розподілу (Ір), який відображає співвідношення МСМ різних фракцій, протягом усіх термінів спостереження зростав, особливо на 7-й місяць моделювання індукованого канцерогенезу – в 1,2 раза щодо контрольного рівня ($p<0,001$) (табл. 5).

Це вказує на нагромадження у сироватці крові тварин зі змодельованим онкопроцесом пептидів, що містять хроматофори ароматичної природи, як у ранні, так і в пізні періоди спостереження. У щурів, яким протягом 7 місяців вводили ДМГ, та в групі тварин, які на тлі розвинутого онкопроцесу впродовж 14 і 21 днів отримували цитостатик "Кселода", індекс розподілу перебував на одному рівні.

У наукових працях проф. Л. Л. Громашевської йдеться про те, що тривале підвищення рівня Ір молекул середньої маси вказує на наявність клініко-лабораторного синдрому ендогенної інтоксикації. Це зумовлено активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів на зростання вмісту ароматичних амінокислот у МСМ [24].

При дослідженні рівня Ір у сироватці крові щурів з канцерогенезом, які отримували одночасно цитостатик "Кселода" та гепатопротектор "Глутаргін", відмічено позитивний вплив останнього на цей показник. Рівень Ір через 14 і 21 дні застосування глутаргіну знизився в 1,3 раза порівняно з ураженими тваринами, які одержували тільки цитостатик.

За умов використання гепатопротектора "Глутаргін" встановлено зниження рівня Ір, що є

Таблиця 5 – **Рівень індексу розподілу в сироватці крові щурів при диметилгідразиновому ураженні після застосування цитостатика “Кселода” і введення гепатопротектора “Глутаргін” (M±m, n=72)**

| Група тварин/термін ураження 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом | $Ip_{280/254}$ |
|---|---|
| Контрольна група | 1,01±0,01 |
| 1 місяць ураження | 1,13±0,01* |
| 2 місяці ураження | 1,12±0,01* |
| 3 місяці ураження | 1,17±0,01* |
| 4 місяці ураження | 1,15±0,01* |
| 5 місяців ураження | 1,17±0,02* |
| 6 місяців ураження | 1,17±0,02* |
| 7 місяців ураження | 1,24±0,02* |
| 7 місяців ураження+кселода (14 днів) | 1,24±0,02 |
| 7 місяців ураження+кселода+глутаргін (14 днів) | 0,93±0,01& |
| 7 місяців ураження+кселода (21 день) | 1,24±0,01 |
| 7 місяців ураження+кселода+глутаргін (21 день) | 0,96±0,01& |

позитивним маркером у патогенетичному відношенні для прогнозу тяжкості перебігу онкопроцесу.

Отже, аналіз динаміки МСМ та розрахункового індексу кількісно підтвердив припущення про значення і внесок різних фракцій МСМ у розвиток індукованого ДМГ канцерогенезу. Застосування гепатопротектора “Глутаргін” привело до нормалізації вмісту МСМ у бік його зменшення у сироватці крові щурів з ДМГ-індукованим канцерогенезом, яких лікували цитостатиком “Кселода”. Позитивний ефект досягнув найкращого рівня після використання гепатопротектора “Глутаргін” упродовж 21 дня.

ВИСНОВКИ. 1. За умов розвитку ДМГ-індукованого канцерогенезу активуються вільнорадикальні процеси, що підтверджується активацією ліпопероксидації та окисної модифікації протеїнів. На це вказує збільшення їх вмісту як у сироватці крові, так і в гомогенаті печінки щурів з онкопроцесом. Після застосування цитостатика “Кселода” вміст цих продуктів у досліджуваних тканинах стає ще вищим. Використання гепатопротектора “Глутаргін” призводить до зменшення вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові та гомогенаті печінки (в 1,8 раза) після його застосування протягом 21 дня.

2. На тлі активації окисних процесів спостерігають поглиблення ендогенної інтоксикації у щурів з колоректальним раком. Введення в уражений організм цитостатика “Кселода” викликає незначне збільшення вмісту молекул середньої маси обох фракцій у сироватці крові, яке вірогідно ($p \leq 0,05$) зменшується у тварин після застосування гепатопротектора “Глутаргін”.

3. Отримані результати дозволяють рекомендувати гепатопротектор “Глутаргін” для хворих на колоректальний рак для усунення побічної дії цитостатиків на печінку.



СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Рак в Україні, 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / [З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак та ін.] // Бюл. Нац. канцер-реєстру України № 18. – К., 2017. – С. 130.

2. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts and Figures 2014–2016. Atlanta: American Cancer Society. – 2014.

3. Hamiza O.O. Amelioration of 1,2 dimethylhydrazine (DMH) induced colon oxidative stress, inflammation and tumor promotion response by tannic acid in Wistar rats / O.O. Hamiza, M.U. Rehman, M. Tahir [et al.] // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2012. – No. 13. – P. 4393-4402.

4. Гепатотоксичність 1,2-диметилгідразину при моделюванні колоректального раку у щурів / О. В. Линчак, В. К. Рибальченко, Н. О. Карпезо [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології. – 2012. – № 1 (2). – С. 29–34.

5. Стан антиоксидантної системи печінки та вміст матриксної металопротеїнази-2 товстого кишечника у разі дії похідного малеіміду за експериментального колоректального канцерогенезу щурів / О. М. Філінська, С. В. Яблонська, С. Я. Мандрик [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2010. – № 4 (82). – С. 69–77.

6. Сорока Ю. В. Метаболические нарушения при хронической неопластической интоксикации и применении цитостатической терапии / Ю. В. Сорока //

Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 2. – С. 16–19.

7. Доброва Н. В. Применение кселоды в лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком / Н. В. Доброва // Онкология. – 2011. – № 13 (1). – С. 41–45.

8. Токсичне ураження печінки у пацієнтів з онкологічною патологією (діагностика лікування) / О. А. Карнабеда, С. М. Ткач, В. Г. Передерій [та ін.] // Клинич. онкология. – 2013. – № 1 (9). – С. 125–131.

9. Грицишин Л. Є. Окиснювальний стрес та ендогенна інтоксикація в щурів за умов експериментального канцерогенезу та після застосування цитостатиків / Л. Є. Грицишин, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький // Вісн. проблем біології та медицини. – 2020. – № 1 (155). – С. 112–116.

10. Цитотоксичний вплив на пухлинні клітини in vitro агентів з протипухлинним та антиметастатичним ефектом / Л. В. Гарманчук, Н. В. Сенчило, В. В. Нікуліна [та ін.] // Фізика живого. – 2011. – № 19 (2). – С. 51–53.

11. Андрейчин С. М. Вплив глутаргіну на зв'язувальну функцію сироваткового альбуміну та інші показники функціонального стану печінки при гострому токсичному гідразиновому гепатиті / С. М. Андрейчин, З. С. Скірак // Мед. хімія. – 2014. – **16**, № 4 (16). – С. 66–69.

12. Gross D. Ethics in animal-based research / D. Gross, R. Tolba // Eur. Surg. Res. – 2015. – No. 55 (1–2). – P. 43–57.

13. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Докл. АН СССР. – 1979. – № 247 (6). – С. 1513–1516.

14. Лущак В. І. Показники оксидативного стресу. 2. Пероксиди ліпідів / В. І. Лущак, Т. В. Багнюкова, Л. І. Лужна // Укр. біохім. журн. – 2006. – № 78 (5). – С. 113–119.

15. Дубініна Є. Є. Окиснювальна модифікація протеїнів, їх роль при патологічних станах / Є. Є. Дубініна, А. В. Пустигіна // Укр. біохім. журн. – 2008. – № 80 (6). – С. 5–18.

16. Никольская В. А. Биохимический аспект рассмотрения роли молекул средней массы в организме / В. А. Никольская, Ю. Д. Данильченко, З. Н. Меметова // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия "Биология, химия". – 2013. – № 1 (65). – С. 139–145.

17. Okeh U. Statistical problems in medical research / U. Okeh // East. Afr. J. Public. Health. – 2009. – No. 6 (1). – P. 1–7.

18. Овсяннікова Л. М. Методи оцінки вільнорадикального окиснення та стану антиоксидантної системи організму у клінічній практиці / Л. М. Овсяннікова. – К. : Вища школа, 2007. – 24 с.

19. Bhagat S. Lipid peroxidation and antioxidant vitamin status in colorectal cancer patients / S. Bhagat, R. Ghone, A. Rahul [et al.] // Indian J. Physiol. Pharmacol. – 2011. – No. 55 (1). – P. 72–76.

20. Муравьева Л. Е. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования / Л. Е. Муравьева // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 1. – С. 74–78.

21. Cai Z. Protein Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health / Z. Cai, Yan Liang-Jun // J. Biochem. Pharmacol. Res. – 2013. – No. 1 (1). – P. 15–26.

22. Качур О. І. Ендогенна інтоксикація в щурів з експериментальним канцерогенезом після застосування цитостатика на тлі сорбційної терапії / О. І. Качур, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький // Мед. та клініч. хімія. – 2020. – **22**, № 2 (84). – С. 39–46.

23. Спряженість метаболічної активності мікробіоценозу кишечника, його бар'єрної функції та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на колоректальний рак / В. І. Жуков, С. В. Перепадя, К. В. Баранніков [та ін.] // Эксперим. і клініч. медицина. – 2012. – № 2 (55). – С. 58–65.

24. Громашевская Л. Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л. Л. Громашевская // Лаб. диагностика. – 2006. – № 1 (35). – С. 3–13.

REFERENCES

1. Fedorenko, Z.P., Gulak, L.O., Mykhailovych, Yu.Y., Goroh, E.L., Ryzhov, A.Yu., Sumkina, O.V., & Kutsenko, L.B. (2017). Cancer in Ukraine, 2015–2016. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service. *Byul. national Chancery Registry of Ukraine, Kyiv,* 18, 130. Retrieved from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_18/index.htm. [in Ukrainian].

2. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts and Figures 2014-2016. *Atlanta: American Cancer Society*. Retrieved from: file:///C:/Users/admin/Downloads/colorectal-cancer-facts-and-figures-2014-2016.

3. Hameeza, Come O, Rehman, Munib U., Tahir, Mir, Khan, Rehan, Khan, Abdul Quayyum, Latif, Ali, Farrah, & Sultana, Sarwat (2012). Amelioration of 1,2 dimethylhydrazine (DMH) induced colon oxidative stress, inflammation and tumor promotion response by tannic acid in Wistar rats. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention,* 13, 4393-4402. PMID: 23167349 DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.9.4393

4. Lynchak, O.V., Rybalchenko, V.K., Carpezo, N.O., Ostrovska G.V., & Babuta, O.M. (2012). Hepatotoxicity of 1,2-dimethylhydrazine in modeling colorectal cancer in rats. *Modern Problems of Toxicology*, 1 (2), 29-34. Retrieved from: http://library.zsmu.edu.ua/cgi/irbis64r_14/cgiirbis_64.exe [in Ukrainian].

5. Filinska, O.M., Yablonska, S.V., Mandryk, S.Ya., Kharchuk, I.V., Ostrovska, G.V., & Rybalchenko, V.K. (2010). The state of the antioxidant system of the liver

and the content of matrix metalloproteinase-2 in the large intestine in the case of the action of a maleimide derivative during experimental colorectal carcinogenesis in rats. *Ukr. Biochem. Journal*, 4 (82), 69-77. Retrieved from: http://ubj.biochemistry.org.ua/images/stories/pdf/ubj4. [in Ukrainian].

6. Soroka, Yu.V. (2013). Metabolic disorders in chronic neoplastic intoxication and the use of cytostatic therapy. *Medicine and Education in Siberia,* 2, 16-19 [in Ukrainian].

7. Dobrova, N.V. (2011). The use of xeloda in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Oncology*, 13 (1), 41-45. Retrieved from: http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/19685/41.pdf [in Ukrainian].

8. Karnabeda, O.A., Tkach, S.M., Perederiu, V.G., & Chichula, Yu.V. (2013). Toxic liver damage in patients with oncological pathology (treatment diagnostics). *Clinical Oncology,* 1 (9), 125-131. Retrieved from: https://www.clinicaloncology.com.ua/article/7342/ [in Ukrainian].

9. Hrytsyshyn, L.E., Fira, L.S., & Lykhatskyi, P.H. (2020). Oxidative stress and endogenous intoxication in rats under conditions of experimental carcinogenesis and after the use of cytostatics. *Herald of Problems of Biology and Medicine,* 1 (155), 112-116. Retrieved from: http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2020-1-155-112-116[in Ukrainian].

10. Harmanchuk, L.V., Senchylo, N.V., Nikulina, V.V., Denis, E.O., Nikolayenko, T.V., & Ostapchenko L.I. (2011). Cytotoxic effect on tumor cells in vitro of agents with antitumor and antimetastatic effects. *Physics of the Living,* 19 (2), 51-53. Retrieved from: https://cyberleninka.ru/article/n/tsitotoksichniy- [in Ukrainian].

11. Andreychyn, S.M., & Skirak, Z.S. (2014). The influence of glutargin on the binding function of serum albumin and other indicators of the functional state of the liver in acute toxic hydrazine hepatitis. *Medical and Clinical Chemistry,* 4 (16), 66-69. DOI: https://doi.org/10.11603/16812557.2014.v16.i4.4029[in Ukrainian].

12. Gross, D., & Tolba, R. (2015). Ethics in animal-based research. *Eur. Surg. Res*., 55 (1-2), 43-57. DOI: 10.1159/000377721

13. Rybolovlev, Y.R., & Rybolovlev R.S. (1979). Dosing of substances for mammals according to biological activity constants. *Proceedings of the Academy of Sciences of the USSR*, 247 (6), 1513-1516 [in Russian].

14. Lushchak, V.I., Bagniukova, T.V., & Lyzna, L.I. (2006). Indicators of oxidative stress. 2. Lipid peroxides. *Ukr. biochem. Journal*, 78 (5), 113-119. Retrieved from: http://ubj.biochemistry.org.ua/index.php/journal-archive-ac/ww2006/5-nvx [in Ukrainian].

15. Dubinina, E.E., & Pustigina, A.V. (2008). Oxidative modification of proteins, their role in pathological conditions. *Ukrainian Biochemical Journal,* 80 (6), 5-18. Retrieved from: http://ubj.biochemistry.org.ua/index.php/journal-archiveac/[in Ukrainian].

16. Nikolskaya, V.A., Danilchenko, J.D, & Memetova, Z.N. (2013). Biochemical aspect of consideration of the role of molecules of average mass in the body in the body. *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsionalnogo universiteta im. V. I. Vernadsky. Ser.: Biology, Chemistry,* 1 (65), 139-145. Retrieved from: https://cyberleninka.ru/article/n/biohimicheskiy- [in Russian].

17. Okeh, U. (2009). Statistical problems in medical research. *East. Afr. J. Public. Health,* 6 (1), 1-7. DOI: 10.4314/eajph.v6i3.45762

18. Ovsyannikova, L.M. (2007). *[Methods of evaluating free radical oxidation and the state of the body's antioxidant system in clinical practice].* Kyiv: Vyshcha shkola [in Ukrainian].

19. Bhagat, Sonali S., Ghoun, Rahul A., Suryakar, Adinath N., & Khundekar, Prakash S. (2011). Lipid peroxidation and antioxidant vitamin status in colorectal cancer patients. *Indian J Physiol Pharmacol,* 55 (1), 72–76. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315813/

20. Muravieva, L.E. (2010). Oxidative modification of proteins: problems and prospects of research. *Fundamental research*, 1, 74–78. https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=1617 [in Russian].

21. Cai, Z., & Liang-Jun, Yan (2013). Protein Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health. *J. Biochem. Pharmacol. Res*. 1(1),15–26. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3646577/

22. Kachur, O.I., Fira, L.S., & Lykhatskyi, P.H. (2020). Endogenous intoxication in rats with experimental carcinogenesis after the use of cytostatics against the background of sorption therapy. *Medical and Clinical chemistry,* 2, 39-46. DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i2.11356 [in Ukrainian].

23. Zhukov, V.I., Perepadya, S.V., Barannikov, K.V., Vinnyk, Yu.O., Zaitseva, O.V., Kyzhavko, V.G., & Moiseyenko A.S. (2012). Conjugation of the metabolic activity of the intestinal microbiocenosis and its barrier function and the level of endogenous intoxication in patients with colorectal cancer. *Experimental and Clinical Medicine,* 2 (55), 58-65. http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe [in Ukrainian].

24. Gromashevskaya, L.L. (2006). Metabolic intoxication in pathogenesis and diagnostics of pathological processes. *Laboratory Diagnosis,* 1 (35), 3-13 [in Ukrainian].

**L. E. Hrytsyshyn, L. S. Fira, V. D. Fira, P. H. Lykhatskyi**
*I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY*

# EFFECTIVENESS OF THE USE OF GLUTARGINE TO ELIMINATE THE SIDE EFFECTS OF CYTOSTATICS IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL CARCINOGENESIS

**Summary**

***Introduction.*** *According to personalized data of the National Registry of Ukraine, colon cancer is one of the three most common types of cancer among Ukrainians of both sexes. Studying the mechanisms of the effect of cytostatic drugs on the development of colorectal cancer is an urgent problem today. Most of these agents cause side effects after their use, among which hepatotoxicity, cardiotoxicity and neurotoxicity are the most pronounced. In this case, it is advisable to use drugs that would eliminate the side effects of chemotherapy.*

***The aim of the study*** *– to investigate the activity of free radical processes and the degree of endogenous intoxication in rats with induced colorectal cancer after the use of the cytostatic Xeloda and the hepatoprotector Glutargin.*

***Research Methods.*** *The experiments were conducted on 72 white male rats in compliance with all the rules of the Convention on the Protection of Vertebrate Animals. Modeling of colorectal cancer was carried out with 1,2-dimethylhydrazine hydrochloride at a dose of 7.2 mg/kg of body weight. Some groups of animals against the background of the development of colorectal cancer received cytostatic Xelodu in a dose of 134 mg/kg of body weight. Several more groups of rats were exposed to the hepatoprotector Glutargin at a dose of 130 mg/kg of body weight to eliminate the side effect of Xeloda on the liver. Euthanasia was performed under thiopental anesthesia. The study was conducted every 30 days for 7 months. The content of products of lipoperoxidation and oxidative modification of proteins, as well as molecules of average mass in blood serum was determined.*

***Results and Discussion.*** *Under the conditions of induced carcinogenesis, the content of TBA-active products increased in the blood serum and liver of rats, which reached a maximum at the 7$^{th}$ month of the study (in the blood serum it increased by 3.5 times, in the liver by 2.6 times). The use of Xeloda led to an even greater increase in this indicator. A similar increase during carcinogenesis and after the use of Xeloda was also noted for the products of oxidative modification of proteins of both neutral and basic nature. The introduction of the hepatoprotector Glutargin into the affected body caused a probable ($p<0.05$) decrease in these parameters. Along with an increase in oxidative processes in the liver of rats with induced carcinogenesis, an increase in the content of medium-mass molecules in blood serum was observed, as indicated by the distribution coefficient between both fractions (with a predominance of chain and aromatic amino acids). The use of Glutargin proved to be effective for this indicator as well.*

***Conclusions.*** *The use of cytostatic Xeloda led to a more pronounced activation of lipoperoxidation processes and oxidative modification of proteins in the body of rats with experimental carcinogenesis. The effectiveness of the use of the hepatoprotector Glutargin to eliminate the side effect of Xeloda on the liver in rats with colorectal cancer has been confirmed, which makes it possible to recommend it for further research with the aim of introducing it into clinical practice.*

KEY WORDS: **induced carcinogenesis; lipoperoxidation; oxidative modification of proteins; endogenous intoxication; Xeloda; Glutargin.**

*Отримано 08.04.22*

**Адреса для листування:** *Л. С. Фіра, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: fira@tdmu.edu.ua.*