

ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ЗА УМОВ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ, ІНДУКОВАНОГО ДИМЕТИЛГІДРАЗИН ГІДРОХЛОРИДОМ, І ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РЕСВЕРАТРОЛУ

Вступ. За даними ВООЗ, смертність від злоякісних новоутворень займає друге місце у світі після серцево-судинної патології. При цьому захворюваність зростає в усіх країнах, особливо у промислових регіонах та великих містах. Одним із симптомів тяжкого перебігу захворювання є активація процесів вільнорадикального окиснення в організмі, що зумовлює пошук нових ефективних методів, які можна запропонувати в загальні схеми лікування онкохворих.

Мета дослідження – оцінити активність пероксидного окиснення ліпідів та окисної модифікації протеїнів за умов раку товстої кишки, індукованого диметилгідрозин гідрохлоридом, і при застосуванні ресвератролу.

Методи дослідження. Експеримент виконано на білих щурах-самцях, яким моделювали рак товстої кишки шляхом щотижневого підшкірного введення протягом 30-ти тижнів 1,2-диметилгідрозин гідрохлориду в дозі 7,2 мг/кг маси тіла. Антиоксидант ресвератрол вводили щоденно інтрагастрально в дозі 20,0 мг/кг упродовж 7-ми місяців. Активність вільнорадикальних процесів оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів, нітрит-іонів та 2,4-динітрофенілгідрозинів у сироватці крові й печінці експериментальних тварин.

Результати й обговорення. Після введення тваринам 1,2-диметилгідрозин гідрохлориду спостерігали збільшення вмісту ТБК-активних продуктів, 2,4-динітрофенілгідрозинів нейтрального та основного характеру, а також нітрит-іонів у всі терміни дослідження. На тлі щоденного застосування ресвератролу отримані результати вдвічі, а то й втричі були нижчими, ніж у групі щурів, яким вводили 1,2-диметилгідрозин гідрохлорид.

Висновок. Одержані результати підтверджують антиоксидантні властивості ресвератролу, на які вказує зниження вмісту ТБК-активних продуктів та 2,4-динітрофенілгідрозинів за умов індукованого раку товстої кишки. Це дасть змогу запропонувати його в загальні схеми лікування онкохворих.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: окисні процеси; ліпопероксидація; окисна модифікація протеїнів; неопластична інтоксикація; ресвератрол.

ВСТУП. Онкологічні захворювання і надалі залишаються однією з головних проблем сучасної медицини, яка, незважаючи на значні досягнення, все ще далека від вирішення. В останні роки спостерігають зростання захворюваності на колоректальний рак серед осіб молодого та середнього віку. Аналіз сучасної онкологічної статистики засвідчує, що у світі щорічно реєструють близько 600 тисяч нових випадків раку товстої кишки, майже 300 тисяч хворих помирають [1]. Найвищий рівень захворюваності реєструють в економічно розвинених країнах світу: США, Канаді, Новій Зеландії, країнах Східної Європи.

На сьогодні розроблено значну кількість експериментальних моделей ініціації пухлинного росту в різних органах. Однією з них є © О. Б. Рицик, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький, 2019.

диметилгідрозинова модель [2]. Це ефективний інструмент для дослідження особливостей кишкового канцерогенезу і дії різних хіміотерапевтичних агентів. Морфологічні зміни, які виникають у товстій кишці при індукції пухлинного процесу за допомогою 1,2-диметилгідрозин гідрохлориду (ДМГ), близькі до тих, які відбуваються в тканинах людини при розвитку раку товстої кишки. 1,2-Диметилгідрозин гідрохлорид є високоспецифічним непрямим канцерогеном, який у дозозалежний спосіб викликає ініціацію та наступні етапи онкогенезу, що в результаті призводить до виникнення раку товстої кишки [3].

Підвищення ефективності лікування онкологічних хворих – одне з пріоритетних завдань розвитку національної охорони здоров'я. Поряд із протипухлинною терапією в досягненні та

збереженні позитивних результатів лікування онкологічних хворих важливу роль відіграє своєчасно використана й адекватна терапія супроводу, яка направлена на попередження, зниження ступеня або усунення ускладнень протипухлинної терапії, що сприяє покращенню якості життя і загального стану цих хворих [4].

Пошук нових високоефективних біологічно активних речовин природного походження є одним з основних напрямів розробки лікарських засобів для лікування захворювань різної етіології.

Нашу увагу привернув антиоксидант ресвератрол, який є фітоалексином, що міститься в червоному вині та різноманітних рослинах, включаючи виноград, арахіс, шовковицю і бобові [5]. Відомо, що фітоалексини виробляються у відповідь на стрес, травму, грибкову інфекцію або опромінення ультрафіолетом [6].

На сьогодні опубліковано багато робіт, які демонструють позитивний вплив ресвератролу в клітинних системах [7, 8]. Показано, що він пригнічує активовані процеси окиснення ліпідів. Препарат чинить потужний інгібуючий вплив на утворення в організмі супероксиданіона та пероксиду водню. Ресвератрол також здатний нейтралізувати гідроксил-радикали [9].

Активно вивчають механізми протиракової активності ресвератролу [10, 11]. Він здатний інгібувати проліферацію більшості клітинних ліній раку людини, включаючи рак молочної, підшлункової та щитоподібної залоз, простати, шлунка, товстої кишки.

Мета дослідження – оцінити активність пероксидного окиснення ліпідів та окисної модифікації протеїнів за умов раку товстої кишки, індукованого 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом, і при застосуванні ресвератролу.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У дослідженні використовували білих безпородних щурів-самців, яких утримували на стандартному раціоні віварію Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Маса тіла тварин становила 180–220 г. Щурів було поділено на 3 групи: 1-ша – контрольна; 2-га – тварини, яким моделювали хронічну неопластичну інтоксикацію; 3-тя – тварини, яким моделювали хронічну неопластичну інтоксикацію та щоденно вводили антиоксидант ресвератрол.

Хронічну неопластичну інтоксикацію моделювали шляхом введення несиметричного 1,2-диметилгідразин гідрохлориду (фірми "SIGMA-ALDRICH CHEMIE", виробництва Японії), попередньо розведеного ізотонічним розчином натрію хлориду. Канцероген вводили підшкірно в міжлопаткову ділянку в дозі 7,2 мг/кг (з

розрахунку на діючу речовину) 1 раз на тиждень упродовж 30-ти тижнів відповідно до маси тварини з розрахунку 0,1 мл розчину ДМГ на 100 г маси тіла щура [3]. Контролем для групи тварин, яким вводили ДМГ, були щури, яким щотижня підшкірно вводили 0,1 мл фізіологічного розчину на 100 г маси тіла.

З метою корекції виявлених порушень щурам однієї з груп внутрішньошлунково вводили препарат "Ресверазин" (ТОВ "Нутрімед", Україна) в дозі 20 мг/кг (з розрахунку на діючу речовину). Перерахунок здійснювали, виходячи із середньотерапевтичної дози та беручи до уваги видову чутливість тварин за Ю. Р. Риболєвим.

Кожного місяця від початку дослідження уражених та лікованих тварин виводили з експерименту шляхом евтаназії під тіопенталовим наркозом.

Для дослідження брали сироватку крові та печінку тварин. З тканини печінки готували 10 % гомогенат на фізіологічному розчині.

Активність вільнорадикальних процесів в організмі щурів оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) [12] та нітрит-іонів [13]. Інтенсивність процесів окисної модифікації протеїнів (ОМП) визначали за методом R. Levine шляхом реєстрації оптичної щільності аліфатичних альдегідо- та кетодинітрофенілгідразонів основного і нейтрального характеру – 2,4-динітрофенілгідразонів (2,4-ДНФГ) [14].

При проведенні дослідження користувались загальними принципами експериментів на тваринах, узгодженими з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [15].

Результати дослідження піддавали статистичному аналізу [16] за допомогою статистичної програми STATISTICA 6.0 з використанням параметричного критерію Стьюдента і непараметричного критерію Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Виникнення та розвиток пухлини супроводжуються зміною окисно-відновної рівноваги з участю активних форм кисню, що призводить до активації процесу пероксидного окиснення ліпідів і порушень в антиоксидантній системі [3]. Доведено, що активність вільнорадикальних реакцій в організмі суттєво змінюється при розвитку пухлини. Активація пероксидного окиснення ліпідів за даної патології може бути зумовлена розвитком стресової реакції. Стрес – відображення всіх адаптаційних реакцій організму, що виникають у відповідь на певний подразник, у нашому до-

слідженні це введення ДМГ, який індукує утворення низки радикальних метаболітів, що є активними окисниками біологічних субстратів. Вони проявляють виражену цитотоксичну дію та ініціюють процеси пероксидного окиснення ліпідів і протеїнів [3].

Кінцевими продуктами пероксидного окиснення ліпідів є ТБК-АП, які здатні утворювати полімерні молекули з протеїнами та фосфоліпідами, що призводить до зниження проникності мембран, активності мембранозв'язаних ензимів і швидкості обміну фосфоліпідів [13].

За умов канцерогенезу, індукованого ДМГ, спостерігали збільшення вмісту ТБК-АП у сироватці крові та печінці в усі терміни експерименту (табл. 1).

У сироватці крові та печінці уражених щурів цей показник зріс: через 3 місяці від початку експерименту – в 4,7 і 3,8 раза відповідно порівняно з тваринами контрольної групи, через 5 місяців – у 5,3 та 4,7 раза. На 7-й місяць дослідження він підвищився порівняно з контрольною групою: у сироватці крові – в 6 разів, у печінці – в 4,8 раза. На тлі використання ресвератролу вміст ТБК-АП у сироватці крові був нижчим на 85,1, 214,6 та 276,9 % у відповідні терміни порівняно з показником у тварин, яким корекції не проводили. Схожу динаміку спостерігали в пе-

чінці щурів після застосування цього антиоксиданта – вміст ТБК-АП був меншим від рівня уражених ДМГ тварин на 94,1, 222,5 та 233,5 % у відповідні терміни.

Відомо, що раннім індикатором ушкодження клітин за умов вільнорадикального окиснення є ОМП. Вважають, що цей показник відіграє ключову роль у молекулярних механізмах оксидативного стресу та є пусковим механізмом до окисної деструкції інших молекул, наприклад ліпідів і нуклеїнових кислот [14].

При дослідженні процесів ОМП в організмі щурів було встановлено, що на 3-й місяць від початку експерименту під дією ДМГ вміст альдегідо- та кетопохідних нейтрального характеру (ОМП 370) зріс порівняно з тваринами контрольної групи: в сироватці крові – у 2,9 раза, в печінці – у 2,2 раза (табл. 2).

У подальшому вміст альдегідо- та кетопохідних нейтрального характеру (ОМП 370) зріс у сироватці крові й на 5-й місяць був більшим, порівняно з контрольною групою, в 3,1 раза, тоді як у печінці відмічали незначне зниження цього показника, який усе ж в 1,9 раза перевищував показник контрольної групи. Наприкінці експерименту він був більшим в уражених щурів відносно контрольної групи: в сироватці крові – у 4,6 раза, в печінці – у 2,2 раза.

Таблиця 1 – Вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові та печінці щурів у динаміці ураження 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом і при застосуванні ресвератролу ($M \pm m$, $n=6$)

Група тварин/ термін ураження	Сироватка крові, мкмоль/л		Печінка, мкмоль/кг	
	ДМГ	ДМГ+ресвератрол	ДМГ	ДМГ+ресвератрол
Контрольна	2,21±0,08		15,91±0,56	
1-й місяць	5,45±0,22*	4,28±0,21**	45,15±2,02*	39,10±2,05
2-й місяць	9,52±0,41*	8,61±0,42	54,74±2,24*	37,56±1,56**
3-й місяць	10,30±0,48*	8,42±0,35**	60,25±2,91*	44,48±2,76**
4-й місяць	12,25±0,60*	7,01±0,21**	65,12±3,06*	44,35±2,44**
5-й місяць	11,79±0,47*	7,05±0,40**	74,20±3,31*	38,80±2,25**
6-й місяць	12,53±0,52*	6,50±0,32**	72,34±3,55*	36,39±1,87**
7-й місяць	13,27±0,71*	7,15±0,29**	75,60±3,32*	38,45±1,43**

Примітки. Тут і в таблицях 2, 3 та на рисунках 1, 2:

1. * – вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи і щурів, уражених 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом ($p \leq 0,05$).

2. ** – вірогідні відмінності між показниками уражених 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом та лікованих ресвератролом тварин ($p \leq 0,05$).

Таблиця 2 – Вміст 2,4-динітрофенілгідрозонів (370) у сироватці крові та печінці щурів у динаміці ураження 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом і при застосуванні ресвератролу ($M \pm m$, $n=6$)

Група тварин/ термін ураження	Сироватка крові, мкмоль/г протеїну		Печінка, мкмоль/г протеїну	
	ДМГ	ДМГ+ресвератрол	ДМГ	ДМГ+ресвератрол
Контрольна	0,203±0,011		0,323±0,018	
1-й місяць	0,353±0,017*	0,290±0,020	0,380±0,017	0,353±0,018
2-й місяць	0,503±0,027*	0,453±0,022	0,523±0,025*	0,503±0,021
3-й місяць	0,582±0,026*	0,423±0,018**	0,723±0,038*	0,472±0,024**
4-й місяць	0,560±0,030*	0,340±0,012**	0,750±0,037*	0,602±0,031**
5-й місяць	0,622±0,032*	0,492±0,023**	0,642±0,031*	0,513±0,024**
6-й місяць	0,903±0,049*	0,570±0,028**	0,693±0,036*	0,390±0,018**
7-й місяць	0,933±0,057*	0,450±0,019**	0,710±0,036*	0,400±0,020**

На тлі застосування ресвератролу на 3-й місяць від початку експерименту в сироватці крові щурів спостерігали зменшення вмісту 2,4-ДНФГ нейтрального характеру на 78,3 % щодо ураженої групи тварин. На 5-й місяць дослідження ресвератрол призвів до зниження цього показника на 64,0 % порівняно з ураженими ДМГ тваринами, на 7-й місяць – на 237,9 %. Достовірно меншим вміст 2,4-ДНФГ (370) виявився в печінці уражених щурів після потрапляння в організм ресвератролу: на 77,7, 73,4 і 95,9 % у відповідні терміни дослідження (3-й, 5-й та 7-й місяці розвитку патологічного процесу) (табл. 2).

Щодо альдегідо- та кетопохідних основного характеру (ОМП 430), то їх вміст як у сироватці крові, так і в печінці достовірно підвищувався протягом експерименту в групі тварин, уражених ДМГ, та, відповідно, був більшим від рівня контрольних тварин у 2,5 і 2,3 раза в кінці дослідження (табл. 3).

При вивченні 2,4-ДНФГ (430) за умов використання препарату “Ресверазин” спостерігали зниження їх вмісту на 7-й місяць дослідження: в сироватці крові – у 2,2 раза, в печінці – в 1,8 раза порівняно з групою тварин, які його не отримували.

Отже, дані, які ми отримали, підтвердили дослідження інших авторів [2–4] про активацію процесів ліпопероксидації та окисної модифікації протеїнів за умов індукованого хімічного онкогенезу, що призводить до виникнення оксидативного стресу в організмі щурів.

З оксидативним стресом, який посилюється під впливом токсикантів, тісно пов'язаний нітрооксидативний. Він розвивається в результаті дії активних метаболітів нітроген оксиду та разом з оксидативним стресом призводить до ушкодження мембран клітин [13].

Головними шляхами утворення нітроген оксиду вважають NO-синтазну активність, ензимні й неензимні реакції відновлення нітрат- та нітрит-іонів. Наявність NO-синтазного механізму забезпечує ендogenous синтез NO, який у кінцевому результаті окиснюється до нітрит- та нітрат-іонів.

При дослідженні вмісту нітрит-іонів у сироватці крові щурів, уражених ДМГ, спостерігали достовірне зростання цього показника в усі терміни експерименту. На 7-й місяць він у 4,7 раза перевищував показник тварин контрольної групи (рис. 1).

У групі щурів, які отримували ресвератрол, вміст нітрит-іонів був нижчим порівняно з ура-

Таблиця 3 – Вміст 2,4-динітрофенілгідразонів (430) у сироватці крові та печінці щурів у динаміці ураження 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом і при застосуванні ресвератролу ($M \pm m$, $n=6$)

Група тварин/ термін ураження	Сироватка крові, мкмоль/г протеїну		Печінка, мкмоль/г протеїну	
	ДМГ	ДМГ+ресвератрол	ДМГ	ДМГ+ресвератрол
Контрольна	0,360±0,014		0,420±0,014	
1-й місяць	0,452±0,021*	0,393±0,019	0,602±0,026*	0,540±0,028
2-й місяць	0,473±0,026*	0,442±0,020	0,620±0,032*	0,513±0,024**
3-й місяць	0,602±0,024*	0,483±0,025**	0,732±0,034*	0,503±0,028**
4-й місяць	0,732±0,032*	0,512±0,024**	0,812±0,042*	0,520±0,026**
5-й місяць	0,790±0,036*	0,443±0,022**	0,912±0,047*	0,583±0,028**
6-й місяць	0,923±0,044*	0,523±0,028**	0,923±0,051*	0,523±0,024**
7-й місяць	0,903±0,045*	0,402±0,023**	0,982±0,051*	0,533±0,030**

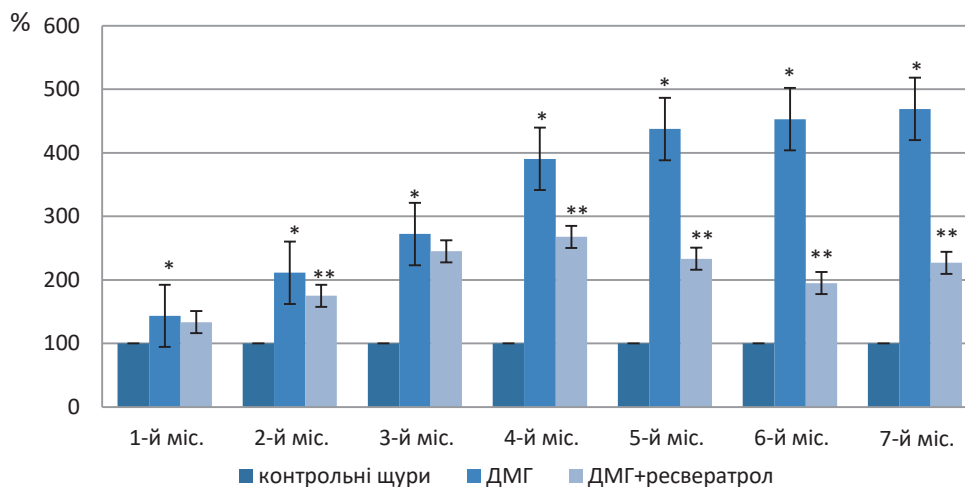


Рис. 1. Динаміка вмісту нітрит-іонів у сироватці крові щурів при ураженні 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом і застосуванні ресвератролу, %.

женими тваринами: на 3-й місяць розвитку неопластичної інтоксикації – на 27,1 %, на 5-й – на 204,3 %, на 7-й – на 242,0 %.

У печінці досліджуваних тварин протягом усього експерименту відмічали достовірне зростання вмісту нітрит-іонів порівняно зі щура-

ми контрольної групи: на 3-й місяць – у 3,4 раза, на 5-й – у 5,2 раза, на 7-й – у 6,2 раза. У групі щурів, яким вводили з метою корекції ресверазин, цей показник був нижчим порівняно з ураженими тваринами (на 82,6, 132,9 та 329,3 % у відповідні терміни дослідження) (рис. 2).

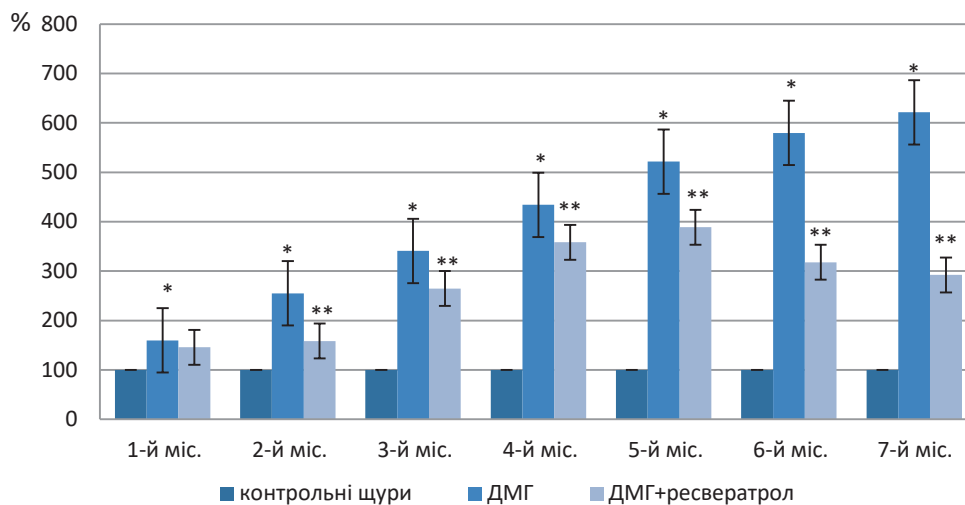


Рис. 2. Динаміка вмісту нітрит-іонів у печінці щурів при ураженні 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом і застосуванні ресвератролу, %.

Таким чином, в організмі щурів, яким відтворювали модель хімічного канцерогенезу шляхом введення ДМГ, достовірно зростає як у сироватці крові, так і в печінці вміст нітрит-іонів, що може бути наслідком активного утворення в організмі нітроген оксиду. Застосування ресвератролу попередило збільшення вмісту нітрит-іонів у щурів з неопластичною інтоксикацією, на що вказувало його зменшення при використанні антиоксиданта.

ВИСНОВКИ. За умов канцерогенезу, індукованого 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом, в організмі щурів активуються реакції вільнорадикального окиснення, що підтверджується інтенсифікацією процесів ліпопероксидації та окисної

модифікації протеїнів. На це вказує підвищення вмісту ТБК-активних продуктів та 2,4-динітрофенілгідразонів як у сироватці крові, так і в печінці тварин протягом 30-ти тижнів експерименту від початку застосування канцерогену. Одночасно встановлено збільшення вмісту нітрит-іонів у досліджуваних тканинах, що, очевидно, може бути наслідком розвитку нітрооксидативного стресу в організмі уражених щурів. Використаний антиоксидант ресвератрол ефективно вплинув на всі досліджувані показники, що підтверджує його як антиоксидантні, так і протипухлинні властивості. Це дозволить рекомендувати ресвератрол до застосування з профілактичною метою в онкологічних хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Electronic resource. Mode access : <https://www.who.int/cancer/nccp/en/> – National Cancer Control Programmes.
2. Mehta R. G. Phytochemicals as potential cancer chemopreventive agents / R. G. Mehta, J. M. Pezzuto // CRC Press. – 2004. – P. 237–246.
3. Сорока Ю. В. Сорбційна корекція змін імунологічної реактивності щурів за умов експериментального канцерогенезу та застосування хіміотерапевтич-

- них чинників / Ю. В. Сорока // Світ біології та медицини. – 2013. – № 4. – С. 82–86.
4. Терапія супроводу при поліхіміотерапії злоякісних новоутворень / І. Я. Крячок, Г. О. Губарева, Р. К. Тащів [та ін.] // Вісн. наук. дослідж. – 2009. – № 4 (57). – С. 122–125.
5. Мамчур В. Й. Фармакологічна характеристика ресвератролу / В. Й. Мамчур, Н. О. Мархонь // Фармакологія та лікар. токсикологія. – 2012. – № 4 (29). – С. 3–9.

6. Delmas D. Resveratrol preventing properties against vascular alterations and aging / D. Delmas, B. Jannin, N. Latruffe // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2005. – **49**. – P. 377–395.
7. Lopez R. Determination of trans-resveratrol in wine by micro-HPLC with fluorescence detection / R. Lopez, P. Dugo, L. Mondello // *J. Sep. Sci.* – 2007. – **30** (5). – P. 69–72.
8. Molecular mechanisms of resveratrol action in lung cancer cells using dual protein and microarray analyses / L. Whyte, Y. Y. Huang, K. Torres, R. G. Mehta // *Cancer Res.* – 2007. – **15**, 67 (24). – P. 12007–12017.
9. Resveratrol, a red wine polyphenol, attenuates ethanol-induced oxidative stress in rat liver / A. Kasdallah-Grissa, B. Mornagui, E. Aouani [et al.] // *Life Sci.* – 2007. – **20**, 80 (11). – P. 1033–1039.
10. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies / B. B. Aggarwal, A. Bhardwaj, R. S. Aggarwal [et al.] // *Anticancer Res.* – 2004. – **24** (5A). – P. 2783–2840.
11. Bhat K. P. Cancer chemopreventive activity of resveratrol / K. P. Bhat, J. M. Pezzuto // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2002. – **957**. – P. 210–229.
12. Луццак В. І. Показники оксидативного стресу. Тіобарбітурактивні продукти і карбонільні групи білків / В. І. Луццак, Т. В. Багнюкова, О. В. Луццак // *Укр. біохім. журн.* – 2004. – **26**. – С. 136–141.
13. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / [Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков и др.]. – М.: Слово, 2006. – 556 с.
14. Муравьева Л. Е. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования / Л. Е. Муравьева // *Фундаментальные исследования.* – 2010. – № 1. – С. 74–78.
15. Gross D. Ethics in animal-based research / D. Gross, R. Tolba // *Eur. Surg. Res.* – 2015. – **55** (1–2). – P. 43–57.
16. Okeh U. Statistical problems in medical research / U. Okeh // *East. Afr. J. Public. Health.* – 2009. – **6** (1). – P. 1–7.

REFERENCES

1. National Cancer Control Programmes. Electronic resource. Retrieved from: <https://www.who.int/cancer/nccp/en/>.
2. Mehta, R.G., & Pezzuto, J.M. (2004). Phytochemicals as potential cancer chemopreventive agents. *CRC Press*, 237-246.
3. Soroka, Yu.V. (2013). Sorbttsiina korektsiia zmin imunolohichnoi reaktivnosti shchuriv za umov eksperymentalnoho kantserohenezu ta zastosuvannia khimioterapevtychnykh chynnykiv [Sorption correction of changes in immunological reactivity of rats under conditions of experimental carcinogenesis and application of chemotherapeutic factors]. *Svit biolohii ta medytsyny – World of Biology and Medicine*, 4, 82-86 [in Ukrainian].
4. Kriachok, I.Ya., Hubareva, H.A., & Tashchiiev, R.K. (2009). Terapiia suprovodu pry polikhimioterapii zloiakisnykh novoutvoren [Therapy of accompaniment with polychemotherapy of malignant neoplasms]. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of Scientific Researches*, 4, 122-125 [in Ukrainian].
5. Mamchur, V.Y., & Marhon, N.O. (2012). Farmakolohichna kharakterystyka resveratrolu [Pharmacological characteristic of resveratrol]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia – Pharmacology and Drug Toxicology*, 4 (29), 3-9 [in Ukrainian].
6. Delmas, D., Jannin, B., & Latruffe, N. (2005). Resveratrol preventing properties against vascular alterations and aging. *Mol. Nutr. Food Res.*, 49, 377-395.
7. Lopez, R., Dugo, P., & Mondello, L. (2007). Determination of trans-resveratrol in wine by micro-HPLC with fluorescence detection. *J. Sep. Sci.*, 30 (5), 69–72.
8. Whyte, L., Huang, Y.Y., Torres, K., & Mehta, R.G. (2007). Molecular mechanisms of resveratrol action in lung cancer cells using dual protein and microarray analyses. *Cancer Res.*, 15, 67 (24), 12007-12017.
9. Kasdallah-Grissa, A., Mornagui, B., Aouani, E., Hammami, M., El-May, M., Gharbi, N., Kamoun, A., & El-Fazaa, S. (2007). Resveratrol, a red wine polyphenol, attenuates ethanol-induced oxidative stress in rat liver. *Life Sci.*, 20, 80 (11), 1033-1039.
10. Aggarwal, B.B., Bhardwaj, A., & Aggarwal, R.S. (2004). Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.*, 24 (5A), 2783-2840.
11. Bhat, K.P., & Pezzuto, J.M. (2002). Cancer chemopreventive activity of resveratrol. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 957, 210-229.
12. Lushchak, V.I., Bahniukova, T.V., & Lushchak, A.V. (2004). Pokaznyky oksydatyvnoho stresu. Tiobarbituraktyvni produkty i karbonilni hrupy bilkiv [Indicators of oxidative stress. The seobarbituratory products and carbonyl groups of proteins]. *Ukr. biokhim. zhurn. – Ukrainian Biochemistry Journal*, 26, 136-141 [in Ukrainian].
13. Mentshchikova, E.B., Lankin, V.Z., & Zenkov, N.K. (2006). *Okislitelnyy stress. Prooksidanty i antioksidanty [Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants]*. Moscow: Slovo [in Russian].
14. Muravyeva, L.Ye. (2010). Okislitel'naya modifikatsiya belkov: problemy i perspektivy issledovaniya [Oxidative modification of proteins: Problems and prospects of research]. *Fundamentalnyye issledovaniya – Basic Research*, 1, 74-78 [in Russian].
15. Gross, D., & Tolba, R. (2015). Ethics in animal-based research. *Eur. Surg. Res.*, 55 (1-2), 43-57.
16. Okeh, U. (2009). Statistical problems in medical research. *East. Afr. J. Public. Health*, 6 (1), 1-7.

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В УСЛОВИЯХ КАНЦЕРОГЕНЕЗА, ИНДУЦИРОВАННОГО ДИМЕТИЛГИДРАЗИН ГИДРОХЛОРИДОМ, И ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РЕСВЕРАТРОЛА

Резюме

Вступление. По данным ВОЗ, смертность от злокачественных новообразований занимает второе место в мире после сердечно-сосудистой патологии. При этом заболеваемость растет во всех странах, особенно в промышленных регионах и крупных городах. Одним из симптомов тяжелого течения заболевания является активация процессов свободнорадикального окисления в организме, что обуславливает поиск новых эффективных методов, которые можно предложить в общие схемы лечения онкобольных.

Цель исследования – оценить активность перекисного окисления липидов и окислительной модификации протеинов в условиях рака толстой кишки, индуцированного диметилгидразин гидрохлоридом, и при применении ресвератрола.

Методы исследования. Эксперимент выполнено на белых крысах-самцах, которым моделировали рак толстой кишки путем еженедельного подкожного введения в течение 30-ти недель 1,2-диметилгидразин гидрохлорида в дозе 7,2 мг/кг массы тела. Антиоксидант ресвератрол вводили ежедневно интрагастрально в дозе 20,0 мг/кг на протяжении 7-ми месяцев. Активность свободнорадикальных процессов оценивали по содержанию ТБК-активных продуктов, нитрит-ионов и 2,4-динитрофенилгидразонов в сыворотке крови и печени экспериментальных животных.

Результаты и обсуждение. После введения животным 1,2-диметилгидразин гидрохлорида наблюдали увеличение содержания ТБК-активных продуктов, 2,4-динитрофенилгидразонов нейтрального и основного характера, а также нитрит-ионов во все сроки исследования. На фоне ежедневного применения ресвератрола полученные результаты вдвое, а то и втрое были ниже, чем в группе крыс, которым вводили 1,2-диметилгидразин гидрохлорид.

Вывод. Полученные результаты подтверждают антиоксидантные свойства ресвератрола, на которые указывает снижение содержания ТБК-активных продуктов и 2,4-динитрофенилгидразонов в условиях индуцированного рака толстой кишки. Это даст возможность предложить его в общие схемы лечения онкобольных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: окислительные процессы; липопероксидация; окислительная модификация протеинов; неопластичная интоксикация; ресвератрол.

O. B. Rytsyk, L. S. Fira, P. H. Lykhatskyi
I. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

DYNAMICS OF ACTIVITY OF FREE RADICAL PROCESSES DURING DIMETHYLHYDRAZINE HYDROCHLORIDE-INDUCED CARCOGENESIS AT APPLICATION OF RESVERATROL

Summary

Introduction. According to WHO, mortality from malignant neoplasms ranks second in the world after cardiovascular disease. At the same time, the incidence is increasing in all countries, especially in industrial regions and large cities. One of the symptoms of the severe course of the disease is the activation of free radical oxidation processes in the body, which leads to the search for new effective methods that can be offered to the general schemes of treatment of cancer patients.

The aim of the study – to investigate the activity of lipid peroxidation and the oxidative modification of proteins under conditions of dimethylhydrazine hydrochloride-induced colon cancer after applying resveratrol.

Research Methods. The experiments were performed on white male rats, which were simulated colon cancer by weekly subcutaneous administration of 1,2-dimethylhydrazine at a dose of 7.2 mg/kg body weight for 30 weeks.

Antioxidant resveratrol was administered intragastrically at a dose of 20 mg/kg daily for 7 months. The activity of free radical processes was assessed by the content of TBA-active products, nitrite ion and 2,4-dinitrophenyl hydrazones in the serum and liver of experimental rats.

Results and Discussion. *After the administration of 1,2-dimethylhydrazine to the animals, an increase in the content of TBA-active products, 2,4-dinitrophenyl hydrazones of neutral and basic nature, as well as nitrite ion was observed during the whole study period. Against the background of daily use of resveratrol, the results were twice or even three times lower than in the group of animals that were administered 1,2-dimethylhydrazine.*

Conclusion. *The results obtained confirm the antioxidant properties of resveratrol, which are indicated by a decrease in the content of TBA-active products and 2,4-dinitrophenyl hydrazones under conditions of induced colon cancer.*

KEY WORDS: oxidative processes; lipid peroxidation; oxidative modification of proteins; neoplastic intoxication; resveratrol.

Отримано 03.01.19

Адреса для листування: Л. С. Фіра, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: luda.fira@ukr.net.