

ОКИСНЮВАЛЬНИЙ СТРЕС ТА ЕНДОГЕННА ІНТОКСИКАЦІЯ В ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ ТА ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТОСТАТИКІВ

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль)

vanessa_v@meta.ua

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана згідно плану НДР Тернопільського національного медичного університету «Біохімічні механізми порушень метаболізму за умов надходження до організму токсикантів різного генезу», № державної реєстрації 0116U003353.

Вступ. Колоректальний рак займає 3 місце в структурі смертності від злоякісних захворювань. Близько 50 % онкологічних хворих помирає впродовж 2 років від лімфогенного та гематогенного метастазування [1].

Велика частина онкохворих гине від так званої ендогенної інтоксикації. Вивчення даного питання в умовах індукованого канцерогенезу є доцільним, так як онкопроцес супроводжується вираженими проявами синдрому ендогенної інтоксикації, системного патологічного процесу, що здатний швидко прогресувати. Для поглибленого вивчення ендогенної інтоксикації в якості субстратів досліджують молекули середньої маси (МСМ), тобто олігопептиди з масою від 500 до 5000 Д, що по своїй природі відносяться до протеїнових токсинів з високим вмістом дикарбонових і низьким – ароматичних кислот [2]. МСМ мають пряму мембранотоксичну дію та ініціюють появу пептидів, близьких за структурою до біорегуляторів. МСМ притаманна висока біологічна активність. Значне підвищення вмісту МСМ у крові при різних патологічних станах є прогностично несприятливим показником перебігу захворювань [3,4].

Розвиток злоякісних пухлин, в тому числі колоректальних, супроводжується оксидативним стресом внаслідок накопичення великої кількості активних форм кисню, які стимулюють процеси перекисного окиснення та викликають порушення в антиоксидантній системі [5].

Відомо, що оксидативний стрес, який є наслідком порушення рівноваги між процесами окиснення і відновлення, супроводжує всі етапи канцерогенезу [6,7].

На фоні онкопатології активується низка метаболічних шляхів, внаслідок чого відбувається надмірне утворення активних форм кисню (АФО), насамперед супероксид-аніона ($O_2^{\cdot-}$), який, взаємодіючи з іншими сполуками, перетворюється на високореакційноздатний гідроксилрадикал (HO^{\cdot}), синглетний кисень (O_2^1), пероксид гідрогену (H_2O_2) та пероксинітрил ($ONOO^-$) [8]. АФО – надзвичайно цитотоксичні сполуки, які безпосередньо або опосередковано можуть взаємодіяти з низкою молекул у клітині, модифікуючи їхні біологічні функції та спричинюючи розвиток оксидативного стресу. При цьому пероксинітрил інтенсивно модифікує

протеїни, нітруючи їх за залишками тирозину, інтенсифікуються процеси пероксидного окиснення ліпідів, утворюються розриви ДНК [9].

Активация зазначених механізмів АФО та надпродукція $O_2^{\cdot-}$ значно посилює прояви оксидативного стресу та призводить до деструктивних уражень внутрішніх органів, особливо в умовах хронічної неопластичної ендотоксемії на тлі застосування компонентів цитостатичної терапії [10].

При прогресуванні колоректального раку, коли пухлина вийшла за межі стінки кишечника відзначаються метастази у віддалених органах. Найчастіше саме печінка є основним локусом метастазування [11,12,13].

Терапевтичні заходи, спрямовані на деструкцію вогнищ злоякісного росту, одночасно викликають наростання синдрому ендогенної неопластичної інтоксикації. Ушкодження хіміотерапевтичними агентами пулу клітин, що швидко діляться і серед них клітин епітелію кишечника, призводить до транслокації у системний кровоплин грамнегативних кишкових бактерій та їх ендотоксинів. Токсичні метаболіти викликають деструкцію плазматичних та цитоплазматичних мембран, призводять до розвитку токсемії – виходу в кров із локального осередку токсинів, що викликають генералізацію патологічного процесу. При цьому в тканинах відбувається потужна активация процесів вільнорадикального окиснення, найбільш сприятливим субстратом якого стають мембранні ліпіди. Активация прооксидантних процесів за даних умов поєднується з депресією системи антиоксидантів [14].

Метою дослідження було з'ясувати особливості перебігу оксидативного стресу та ендогенної інтоксикації у щурів із змодельованим канцерогенезом на тлі застосування цитостатиків.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження виконано на 60 статевозрілих білих щурах з масою тіла (190 ± 5) г, які утримувались у стандартних умовах віварію. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами здійснювали з дотриманням правил «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей», а також згідно «Науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними» [15].

Піддослідні тварини були розділені на такі групи: контрольні – 6 тварин; експериментальна група щурів, уражених диметилгідразином (контрольна патологія – КП) – 42 тварини (з них кожен місяць відбирали та виводили з експерименту по 6 тварин протягом 7 місяців); група тварин, уражених диметилгідразином, яким щоденно вводили

компоненти цитостатичної терапії, починаючи зі 7 місяця після моделювання аденокарциноми товстої кишки – 12 щурів (забій проводили через 14 та 21 день від початку введення цитостатика Кселоди).

1,2-диметилгідразину дигідрохлорид (ДМГ) (фірми SIGMA-ALDRICH CHEMIE виробництво Японія серія D161802) вводили, попередньо розвівши ізотонічним розчином натрію хлориду. Канцероген вводили підшкірно в міжлопаткову область в дозі 7,2 мг/кг (в розрахунку на діючу речовину) 1 раз на тиждень впродовж 30 тижнів [16].

Як компоненти цитостатичної терапії використовували препарат Кселоду, який вводили внутрішньошлунково щоденно в дозі 134 мг/кг маси тварини протягом 21 дня [17] після моделювання аденокарциноми товстої кишки.

Експериментальне моделювання та забір крові для досліджень здійснювали в один час доби (10.00-12.00 год.) у спеціальному приміщенні при температурі повітря 18-20°C.

У сироватці крові та гомогенаті печінки досліджували вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) та окисної модифікації протеїнів (ОМП) – 2,4-динітрофенілгідразонів (альдегідо-та кетопохідних нейтрального (370 нм) та основного характеру (430 нм); 2,4-ДНФГ) згідно методики [18].

Ступінь ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом молекул середньої маси у сироватці крові (їх низько- та високомолекулярних фракцій) за методом [19].

Обробка статистичних даних виконувалась за допомогою пакету програмного забезпечення SPSS-22. Отримані значення мали параметричний розподіл, тому різниця між групами була проаналізована відповідно до t-критерію Стьюдента та непараметричного критерію Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Критерій χ^2 був використаний для оцінки різниці між категоріальними даними. Різниця значень ймовірності була $p \geq 0,95$ (рівень значимості P). Розбіжності вважалися вірогідними при $p \leq 0,05$ [20].

Результати дослідження та їх обговорення. Відомо, що при надлишковому споживанні кисню, яке характерне для всіх онкологічних захворювань, відбувається зростання вмісту кінцевих продуктів ПОЛ – ТБК-активних продуктів [21].

У наших експериментах за умов індукованого онкогенезу в сироватці крові щурів виявлено статистично вірогідне ($p \leq 0,05$) підвищення вмісту ТБК-АП у 1-й місяць дослідження в 1,7 раза, на 2-й місяць – у 2 рази, на 3-й і 4-й місяці введення в 2,3 і 2,4 раза відповідно, на 5-й і 6-й місяць введення у 2,9 та 3,3 раза, і до кінця експерименту на 7-й місяць дослідження даний показник вірогідно зростав у 3,5 раза ($p < 0,001$) порівняно з аналогічним показником контрольної групи тварин (табл. 1).

Аналогічна тенденція до зростання спостерігалась при визначенні вмісту ТБК-АП у гомогенаті печінки за умов індукованого онкогенезу. Проте, даний показник дещо більше підвищувався в пізні терміни спостереження (6-й і 7-й місяці введення ДМГ) – у 2,4 і 2,6 раза відповідно.

Таблиця 1 – Вміст ТБК-АП у сироватці крові та печінці щурів при диметилгідразиновому ураженні та після застосування цитостатиків (M±m; n=60)

Група тварин / термін ураження диметилгідразином	Сироватка крові мкмоль/л	Печінка мкмоль/кг
Інтактний контроль	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 (21 день)	9,75±0,10**	28,75±0,43

Примітка: * – вірогідні зміни між тваринами інтактного контролю та ураженими диметилгідразином; ** – вірогідні зміни між ураженими тваринами та тваринами, які після ураження диметилгідразином піддавались дії цитостатика Кселоди.

Застосування цитостатика Кселоди впродовж 14 та 21 дня не призвело до зниження вмісту ТБК-АП, а навпаки, спровокувало зростання даного показника, як у сироватці крові, так і в гомогенаті печінки уражених ДМГ тварин.

Активні форми кисню, що генеруються в процесі метаболізму ксенобіотиків, зумовлюють не лише пероксидацію ліпідів, але й окиснювальну модифікацію протеїнів (ОМП) [5,7,8].

Збільшення інтенсивності впливу активних форм кисню викликає посилення процесів окислення біологічних молекул і може призводити до пошкодження клітин і тканин, що імовірно грає важливу роль в патогенезі розвитку раку. Протеїни плазми, які зазнали окислювальної деструкції, мають тривалий період розпаду в порівнянні з продуктами перекисного окислення ліпідів, що робить їх перспективним маркером інтенсивності вільнорадикального окислення [21,22]. Процеси окислення протеїнів і ліпідів при різних типах ураження можуть мати свої особливості, проте, їх характер і вираженість за онкопатології практично не вивчені.

Результати проведених досліджень свідчать, що інтенсивність ОМП у білих щурів, яким моделювали експериментальний канцерогенез впродовж семи місяців вірогідно підвищувалась у всі терміни спостереження (табл. 2).

Вміст 2,4-ДНФГ_{370'}, що включають альдегідо- та кетопохідні нейтрального характеру, перевищував аналогічний показник контрольних тварин у 1,5 раза (1-й місяць), 2 рази (2-й місяць), 2,5 раза (3-й місяць) і до кінця експерименту 4,3 раза (7-й місяць). Вміст похідних основного характеру 2,4-ДНФГ₄₃₀ аналогічно перевищував відповідний показник контрольної групи впродовж усіх термінів дослідження. Особливо вираженим було зростання вмісту ОМП₄₃₀ основного характеру ($p \leq 0,05$) на 5-й (в 2,1 раза), 6-й (2,3 раза) та 7-й (2,5 раза) місяці моделювання канцерогенезу.

Отримані нами дані вказують на те, що, з одного боку, відбувається підвищення чутливості протеїнів до окиснювальної модифікації в процесі розвитку онкопроцесу, а з іншого – на зниження швидкості їх дегградації шляхом протеолізу.

Таблиця 2 – Вміст продуктів окисної модифікації протеїнів у сироватці крові щурів при експериментальному канцерогенезі та застосуванні цитостатика ($M \pm m$; $n=60$)

Група тварин / термін ураження диметилгідразином	2,4-ДФНГ ₃₇₀	2,4-ДФНГ ₄₃₀
Інтактний контроль	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 (21 день)	1,492±0,019**	1,547±0,031**

Примітка: * – вірогідні зміни між тваринами інтактного контролю та ураженими диметилгідразином; ** – вірогідні зміни між ураженими тваринами та тваринами, які після ураження диметилгідразином піддавались дії цитостатика Кселоди.

Таблиця 3 – Динаміка вмісту МСМ_{254/280} у сироватці крові щурів при експериментальному канцерогенезі та після введення цитостатика ($M \pm m$; $n=60$)

Групи тварин / терміни ураження диметилгідразином	МСМ ₂₅₄	МСМ ₂₈₀
Інтактний контроль	0,062±0,004	0,069±0,004
1 місяць ураження	0,099±0,001*	0,102±0,002*
2 місяці ураження	0,162±0,001*	0,180±0,001*
3 місяці ураження	0,152±0,001*	0,161±0,001*
4 місяці ураження	0,163±0,001*	0,171±0,001*
5 місяців ураження	0,168±0,001*	0,179±0,002*
6 місяців ураження	0,175±0,001*	0,189±0,001*
7 місяців ураження	0,182±0,001*	0,196±0,001*
7 місяців ураження + Кселода (14 днів)	0,193±0,002**	0,200±0,001
7 місяців ураження + Кселода (21 день)	0,201±0,002**	0,210±0,002**

Примітка: * – вірогідні зміни між тваринами інтактного контролю та ураженими диметилгідразином; ** – вірогідні зміни між ураженими тваринами та тваринами, які після ураження диметилгідразином піддавались дії цитостатика Кселоди.

Застосування цитостатика Кселоди впродовж 14 та 21 дня призвело до ще більшого зростання ОМП нейтрального та основного характеру у сироватці крові щурів зі змодельованим експериментальним канцерогенезом (**табл. 2**).

Отже, використання цитостатичної терапії посилює перебіг окиснювальних процесів в організмі за умов індукованого канцерогенезу, що свідчить про накопичення в організмі вторинних ендогенних токсинів, які поглиблюють ендогенну інтоксикацію. Все це вказує на прояви побічного ефекту від застосованого нами препарату Кселоди.

Рівень МСМ₂₅₄ вважають загальним інтегральним показником вмісту речовин низької й середньої молекулярної маси (від 500 Da до 5000 Da), до яких, крім пептидів, відносять близько двохсот сполук нормального й аномального метаболізму [2,3,4].

Динаміка зростання вмісту МСМ₂₅₄ починалася з 1 місяця (в 1,6 раза) введення ДМГ з подальшим зростанням на 2-й (у 2,6 раза), 3-й (у 2,3 раза), 4-й (у 2,5 раза), 5-й (у 2,5 раза) місяці спостереження та з наступним збільшенням на 6-й (у 2,7 раза) та 7-й (у 2,8

раза) місяці змодельованого онкопроцесу. При застосуванні таким тваринам препарату Кселода спостерігалось подальше достовірне зростання даного показника на 14 та 21 день на 18 % та 31 % відповідно порівняно з групою тварин, яким 7 місяців моделювали канцерогенез (**табл. 3**).

Динаміка цього показника яскраво ілюструвала виявлену тенденцію – первинне (місяць після початку моделювання індукованого ураження) підвищення в крові МСМ, далі – період типу «плато», коли рівень МСМ практично знаходився на однаковому рівні (2-5 місяці) і, нарешті, – значне нагромадження МСМ, починаючи з 6-7 місяців розвитку онкопроцесу.

Рівень МСМ₂₈₀, що більшою мірою відображає вміст ароматичних амінокислот, статистично значимо почав збільшуватися тільки з 2-го місяця введення ДМГ, перевищивши контрольне значення у 2,6 раза ($p < 0,001$). Утворення ароматичних похідних мало свої особливості: не збільшувались з 2 по 5 місяці моделювання індукованого канцерогенезу, воно істотно зростало, починаючи з 6-го та 7-го місяця спостереження у 2,7 та 2,8 раза відповідно. Застосування цитостатика Кселоди впродовж 14 та 21 дня призвело до ще більшого зростання вмісту МСМ₂₈₀ у сироватці крові щурів зі змодельованим експериментальним канцерогенезом (**табл. 3**).

Нагромадження в крові МСМ₂₈₀ виявилось пізніше, коли формувалась синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ) і до патогенетичного кола включалося системне ушкодження внутрішніх органів. Відповідно нагромадження в крові МСМ₂₈₀ можна вважати маркером розвитку СЕІ за умов розвитку онкопроцесу.

Висновок. Встановлено, що за умов індукованого ДМГ-канцерогенезу в організмі активується окиснювальний стрес, на що вказує прогресуюче збільшення у сироватці крові та печінці вмісту проміжних продуктів ліпопероксидації – ТБК-активних продуктів. Паралельно відмічено підвищення вмісту 2,4-динітрофенілгідразнів як нейтрального, так і основного характеру в сироватці крові уражених тварин. Все це призвело до розвитку окиснювального стресу в організмі щурів, уражених 1,2-диметилгідразином.

Накопичення продуктів переокиснення викликало поглиблення ендогенної інтоксикації в ураженому організмі, що підтверджується підвищенням у сироватці крові вмісту молекул середньої маси, які є її маркерами.

Застосований з метою пригнічення розвитку онкопроцесу цитостатик Кселода призвів до ще більшої активації окиснювального стресу та поглиблення синдрому ендогенної інтоксикації, що вказує на побічну дію даного препарату та зумовлює необхідність пошуку лікарських засобів, які б її змогли усунути.

Перспективи подальших досліджень. У наступних дослідженнях планується вивчення впливу гепатопротектора з метою корекції окиснювального стресу та ендогенної інтоксикації, що викликані експериментальним канцерогенезом та після застосування цитостатиків.

Література

1. Kancer-reestr Ukrainy. Dostupno: www.health.gov.ua [in Ukrainian].
2. Karjakina EV. Molekuly srednei massy kak integralnyi pokazatel metabolicheskikh narushenii: (obzor. let.). Klinicheskaja laboratornaja diagnostica. 2004;3:3-7. [in Russian].
3. Nikolskaja VA. Biohimicheskii aspekt rassmotrenija roli molekul srednei massy v organizme. Uchyonye zapiski Tavricheskogo nacionalnogo universiteta im. V. I. Vernadskogo Ser.: Biologija, himia. 2013;1(65):139-45. [in Russian].
4. Bendardaf R. Prognostic and predictive molecular markers in colorectal carcinoma. Anticancer Res. 2004;4:2519-30.
5. Gunina LM. Oksydatyvnyi stress i jogo rol v kancerogenezi. Fiziologichnyi zhurnal. 2006;4:78-88. [in Ukrainian].
6. Dimant II, Sharipov RK, Murathodzaev NK. Okislitel'nyy procesy i opuholevyi rost. Tashkent: Izd.-poligraf. Obedinenie im. Ibn. Siny; 2012. 155 s. [in Russian].
7. Reuter S. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? Free Radic Biol Med. 2010;11:1603-16.
8. Sánchez-Pérez Y. Oxidative stress in carcinogenesis. Correlation between lipid peroxidation and induction of preneoplastic lesions in rat hepatocarcinogenesis. Cancer Letters. 2005;1:25-32.
9. Skrzydlewska E, Sulkowski S, Koda M. Lipid peroxidation and antioxidant status in colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2005;3:403-6.
10. Seyfried T, Shelton L. Cancer as a metabolic disease. Nutrition & Metabolism. 2010;7:1-22.
11. Bhagat S, Ghone R, Suryakar A. Lipid peroxidation and antioxidant vitamin status in colorectal cancer patients. Indian J Physiol Pharmacol. 2011;1:72-6.
12. Viganò L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. Ann. Surg. Oncol. 2008;15(9):2458-64.
13. Dubinina EE, Pustygina AV. Okysljuvalna modyfikacija proteiniv, ih rol pry patologichnyh stanah. Ukrainskiy biohimichnyi zhurnal. 2008;6:5-18. [in Ukrainian].
14. Gür T, Demir H, Cetin M. Tumor markers and biochemical parameters in colon cancer patients before and after chemotherapy. Asian pacific journal of cancer prevention. 2011;12:3147-50.
15. Gross D, Tolba R. Ethics in Animal-Based Research. Eur. Surg. Res. 2015;55(1-2):43-57.
16. Derjagina VP, Ryzhova NI. Eksperimentalnoe izuchenie deistvia Lentinus Edodes (Shyitake) na rost opuholi u myshei na modeljah transplantacionnogo i himicheskogo kancerogeneza. Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2009;1:33-8. [in Russian].
17. Dobrova NV. Primenenie kselody v lechenii pacientov s metastaticheskimi kolorektalnymi rakami. Onkologija. 2011;1:41-5. [in Russian].
18. Muravjova LE. Okislitel'naja modyfikacija belkov: problem i perspektivy issledovaniya. Phundamentalnye issledovaniya. 2010;1:74-8. [in Russian].
19. Panina LV, Terlecka OI. Ocinka endogennoi intoksykacii organizmu za umov eksperymentalnoi gemichnoi gipoksii. Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medycyny. 2008;2:72-6. [in Ukrainian].
20. Okeh U. Statistical problems in medical research. East. Afr. J. Public. Health. 2009;6(1):1-7.
21. Banyra OB, Stroi AA, Shuljak AV. Markery opuholevogo rosta v diagnostike raka. Eksperimentalnaja i klinicheskaja urologija. 2011;4:72-8. [in Russian].
22. Lusck VI. Pokaznyky oksydatyvnoho stresu. Tiobarbituratni produkty i karbonilni grupy bilkiv. Ukrainskiy biohimichnyi zhurnal. 2004;6:136-41. [in Ukrainian].

ОКИСНЮВАЛЬНИЙ СТРЕС ТА ЕНДОГЕННА ІНТОКСИКАЦІЯ В ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ ТА ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТОСТАТИКІВ

Грицишин Л. Є., Фіра Л. С., Лихацький П. Г.

Резюме. Розвиток злоякісних пухлин, у тому числі колоректальних, супроводжується оксидативним стресом, який супроводжує всі етапи канцерогенезу. Велика частина онкохворих гине від так званої ендогенної інтоксикації, яка має місце за даної патології. Для пригнічення росту пухлини використовують цитостатичні засоби, що часто проявляють побічний ефект та викликають порушення в організмі.

Метою роботи було з'ясувати особливості перебігу оксидативного стресу та ендогенної інтоксикації у щурів із змодельованим канцерогенезом на тлі застосування цитостатиків.

Експерименти проведені на білих щурах-самцях, яким моделювали рак товстої кишки шляхом щотижневого підшкірного введення 1,2-диметилгідразину в дозі 7,2 мг/кг маси тіла протягом 30 тижнів. Як компоненти цитостатичної терапії використовували препарат Кселоду в дозі 134 мг/кг маси тварини протягом 21 дня після моделювання аденокарциноми товстої кишки. У сироватці крові та печінці досліджували вміст ТБК-активних продуктів та окисної модифікації протеїнів. Ступінь ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом молекул середньої маси у сироватці крові.

В умовах експериментального канцерогенезу встановлено прогресуюче зростання вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові та печінці, окисної модифікації протеїнів та молекул середньої маси у сироватці крові, показники яких до кінця експерименту (7 місяць) виявились найвищими. Використання хіміотерапевтичного середника Кселоди призвело до ще більшого наростання окиснювального стресу та ендогенної інтоксикації в ураженому організмі, що вказує на побічний ефект при його застосуванні. Це зумовлює пошук лікарських засобів, які б усунули дані негативні прояви цитостатика.

Ключові слова: окиснювальний стрес, ендогенна інтоксикація, канцерогенез, цитостатична терапія.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА И ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИТОСТАТИКОВ

Грицишин Л. Е., Фира Л. С., Лихацкий П. Г.

Резюме. Развитие злокачественных опухолей, в том числе колоректальных, сопровождается оксидативным стрессом, который проявляется на всех этапах канцерогенеза. Значительное количество онкобольных погибает от так называемой эндогенной интоксикации, которая имеет место при данной патологии. Для подавления опухолевого роста используют цитостатические средства, которые часто проявляют побочный эффект и вызывают нарушения в организме.

Целью работы было выяснить особенности течения оксидативного стресса и эндогенной интоксикации у крыс с моделированным канцерогенезом на фоне использования цитостатиков.

Експерименти проведені на білих крысах-самцях, котрим моделювали рак товстої кишки путем еженедельного підкожного введення 1,2-диметилгідразину в дозу 7,2 мг/кг маси тіла в течение 30 тижнів. Як компоненти цитостатическої терапії використовували препарат Кселоду в дозі 134 мг/кг маси тіла тваринного на протязі 21 дня після моделювання аденокарциноми товстої кишки. В сировотці крові і печінки досліджували вміст ТБК-активних продуктів і окислювальної модифікації протеїнів. Степень ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом молекул середньої маси в сировотці крові.

В умовах експериментального канцерогенезу відмічено прогресуюче збільшення вмісту ТБК-активних продуктів в сировотці крові і печінки, окислювальної модифікації протеїнів і молекул середньої маси в сировотці крові, показателі котрих к концу експерименту (7 місяців) опинилися найбільш високими. Використання хіміотерапевтичного препарату Кселоди привело к ще більшому наростанню окислювального стресу і ендогенної інтоксикації в ураженій організмі, що вказує на побічний ефект при його застосуванні. Це обумовлює пошук лікарських засобів, котрі б усунули негативне впливання цитостатика.

Ключевые слова: окислювальний стрес, ендогенна інтоксикація, канцерогенез, цитостатическа терапія.

OXIDATIVE STRESS AND ENDOGENOUS INTOXICATION IN RATS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL CARCINOGENESIS AND AFTER THE USE OF CYTOSTATICS

Grytcishin L. E., Fira L. S., Lykhatskyi P. H.

Abstract. The development of malignant tumors, including the correct ones, is accompanied by oxidative stress, which manifests itself at all stages of carcinogenesis. A significant number of people with cancer die from the so-called endogenous intoxication, which occurs with this pathology. To suppress tumor growth, cytostatic agents are used, which often show a side effect and cause disorders in the body.

The aim of the work was to elucidate the features of the course of oxidative stress and endogenous intoxication in rats with simulated carcinogenesis against the background of the use of cytostatics.

The experiments were performed on white male rats, which were colon cancer modeled by weekly subcutaneous administration of 1,2-dimethylhydrazine at a dose of 7.2 mg/kg body weight for 30 weeks. As components of cytostatic therapy, Xeloda was used in a dose of 134 mg/kg body weight of the animal for 21 days after modeling of colon adenocarcinoma. In the serum of blood and liver, the content of TBA-active products and the oxidative modification of proteins were studied. The degree of endogenous intoxication was evaluated for the content of medium weight molecules in blood serum.

Under experimental carcinogenesis, there was a progressive increase in the content of TBA-active products in the blood serum and liver, and the oxidative modification of proteins and medium-weight molecules in the blood serum, the rates of which by the end of the experiment (7 months) were the highest. The use of the chemotherapeutic drug Xeloda led to an even greater increase in oxidative stress and endogenous intoxication in the affected body, which indicates a side effect when used. This leads to the search for drugs that would eliminate the negative impact of cytostatic.

Key words: oxidative stress, endogenous intoxication, carcinogenesis, cytostatic therapy.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 21.01.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-1-155-116-120

УДК 618.1:618.33

Громова А. М., Бережна В. А.

РОЛЬ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПРИ ЗАТРИМЦІ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОСТУ ПЛОДА

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

berejnayapoltava@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР: «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворювань», державний реєстраційний № 0117U005253.

Вступ. Синдром затримки внутрішньоутробного росту плода (ЗВУРП) – проблема, яка на сьогоднішній день набирає більшої актуальності в сучасному акушерстві та неонатології та посідає провідні позиції у структурі перинатальної захворюваності та смертності. Репродуктивні втрати та затрати на лікування новонароджених наносять істотний соціальний та економічний збиток, як для держави, так і для кожної окремої родини [1,2].

Новонароджені з малою вагою до гестаційного віку відносяться до групи особливого ризику затримки нервово-психологічного розвитку дитини. Перинатальна смертність при ЗВУРП збільшена в 28-45%, а смертність маловагових дітей вже на першому тижні життя здебільшого відмічалась від інфекцій та неврологічних ускладнень [3,4]. На сьогоднішній день в Україні немає визначеної тактики ведення вагітності і пологів у даній групі жінок.

ЗВУРП є своєрідною реакцією плода у відповідь на функціональні зміни під час внутрішньоутробного росту, що обумовлено впливом різноманітних материнських, плацентарних, внутрішньоутробних, порушення генетичних та епігенетичних факторів ризику, або внаслідок поєднаної дії будь якого з цих чинни-