МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КАЧУР ОКСАНА ІГОРІВНА

УДК 616.15-002-008:611-013

ДИСЕРТАЦІЯ
БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ОКИСНЮВАЛЬНОГО СТРЕСУ ТА ЗАПАЛЕННЯ В УМОВАХ ІНДУКОВАНОГО ОНКОГЕНЕЗУ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТОСТАТИКІВ НА ТЛІ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ

091 «Біологія»
09 «Біологія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____О. І. Качур

Науковий керівник: Фіра Людмила Степанівна, доктор біологічних наук, професор

Тернопіль – 2021

АНОТАЦІЯ

Качур О.І. Біохімічні маркери окиснювального стресу та запалення в умовах індукованого онкогенезу після застосування цитостатиків на тлі ентеросорбції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія» (09 Біологія). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

Дисертація присвячена вивченню метаболічних порушень у експериментальних щурів під час моделювання канцерогенезу товстої кишки, а також експериментальному обгрунтуванню доцільності використання ентеросорбенту АУТ-М та протипухлинного препарату Вінкристин як засобів коригуючої терапії.

Експерименти проведені на 153 білих лабораторних статевозрілих щурах-самцях масою тіла 150-180 г віком 5-6 місяців. З них 13 тварин склали контрольну групу, 98 щурам вводили диметилгідразин (ДМГ) один раз на тиждень протягом 7-ми місяців для моделювання канцерогенезу товстої кишки. Експериментальним тваринам (28 щурів) з індукованим онкопроцесом протягом 21 доби проводили детоксикаційну терапію шляхом інтрагастрального введення диспергованого сорбенту АУТ-М. Після 30 тижнів ураження диметилгідразину дигідрохлоридом та 21 доби сорбційної терапії тваринам проводили цитостатичну корекцію Вінкристином. Препарат вводили внутрішньошлунково в дозі 0,23 мг/кг щоденно протягом 14 днів.

У результаті проведених досліджень встановлено, що в процесі моделювання канцерогенезу товстої кишки в експериментальних тварин активуються процеси вільнорадикального окиснення, на що вказує вірогідне підвищення ($p \leq 0,05$) в сироватці крові та печінці уражених щурів вмісту ТБК-

активних продуктів та 2,4-динітрофенілгідразонів нейтрального та основного характеру. Паралельно встановлено, що на тлі окисного порушення гомеостазу розвивається дисбаланс антиоксидантної системи. Зафіксовано вірогідне зниження ($p \leq 0,05$) супероксиддисмутазної активності в гомогенаті печінки з максимальним зниженням у кінцеві терміни ураження диметилгідразином (в 1,75 раза нижче рівня контролю). Аналогічні зміни відмічено при дослідженні каталазної активності в динаміці моделювання онкопроцесу. Досліджуваний показник в кінцеві терміни експерименту у сироватці крові вірогідно ($p \leq 0,05$) знизився в 3,2 раза, у печінці – в 3,6 раза щодо контрольних значень. Пригнічення активності ензимної ланки антиоксидатної системи в умовах оксидативного стресу відображається на функціональному стані системи глутатіону. Відмічено зниження вмісту відновленого глутатіону в сироватці крові та печінці уражених тварин. Детоксикаційна терапія сорбентом АУТ-М проявила позитивний вплив на перебіг оксидативного стресу, який виражено пригнічувався та нормалізацію показників антиоксидантної системи.

Протипухлинний препарат Вінкристин, що вводили після ентеросорбційної терапії, незначно вплинув на перебіг окислювальних процесів в організмі щурів із змодельованим онкопроцесом. Очевидно, детоксикаційна терапія забезпечує зменшення проявів побічної дії цитостатика на функціонування антиоксидатної системи.

Розвиток ДМГ-індукованого канцерогенезу в організмі тварин супроводжується вірогідним зростанням ($p \leq 0,05$) рівня основного маркеру ендогенної інтоксикації – молекул середньої маси. В усі терміни експерименту відмічено прогресуюче збільшення вмісту всіх досліджуваних фракцій. Встановлено, що деструктивних змін за дії канцерогену зазнають плазматичні мембрани еритроцитів експериментальних щурів. Підтвердженням зміни їх проникності було підвищення еритроцитарного індексу інтоксикації у всі терміни дослідження (показник збільшився на 7 місяць експерименту на 68,1 % щодо контрольних значень). Аналогічних змін зазнають плазматичні мембрани

гепатоцитів, що підтверджено підвищенням у сироватці крові основних маркерів їх цитолізу. До кінця експерименту активність аланінамінотрансферази у сироватці крові вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищилася в 1,25 раза, аспартатамінотрансферази в 2,7 раза, лужної фосфатази в 2,3 раза. Відповідно у печінці уражених щурів аналогічні показники вірогідно знижувалися ($p \leq 0,05$), що слугує підтвердженням деструктивних змін та зміни проникності плазматичних мембран гепатоцитів.

Застосований з метою корекції сорбент АУТ-М проявив ефективний вплив щодо зниження проявів цитолітичних процесів та ендогенної інтоксикації в умовах індукованого канцерогенезу, про що свідчить нормалізація активностей амінотрансфераз, лужної фосфатази та основних маркерів ендотоксикозу. Відмічено зниження відсотку проникності еритроцитарної мембрани та вмісту молекул середньої маси всіх досліджуваних фракцій.

Цитостатик Вінкристин, який застосовувався у щурів із індукованим колоректальним раком після проведення ентеросорбційної терапії, суттєво не вплинув на посилення ендотоксемії та цитолізу, що підтеджує ефективність попереднього застосування ентеросорбентів за даних умов.

Моделювання канцерогенезу супроводжується прогресуванням запальних процесів в організмі. Зареєстровано вірогідне підвищення вмісту С-реактивного протеїну у сироватці крові уражених тварин у 2,1 раза (в кінцеві терміни експерименту) відносно рівня контролю. Аналогічні зміни виявлено при дослідженні концентрації прозапального інтерлейкіну-6, до завершення експерименту вміст якого у сироватці крові вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищився в 3,5 раза щодо рівня контрольних тварин. На тлі збільшення прозапального цитокіну, вміст протизапального ІЛ-4 вірогідно зменшувався в 1,8 раза ($p \leq 0,05$) щодо контролю. Отримані результати вказують на виснаження протизапальних і антибластомних можливостей організму на заключному етапі моделювання аденокарциноми товстої кишки.

Застосування екстракорпоральної детоксикації приводить до вірогідного ($p \leq 0,05$) зсуву дисбалансу показників у сторону протизапальних процесів, що вказує на зменшення проявів запалення. Рослинний цитостатик Вінкристин на тлі сорбційної корекції сприяє зниженню вмісту прозапального ІЛ-6 та підвищенню концентрації протизапального ІЛ-4.

В умовах ДМГ-індукованого канцерогенезу відмічено вірогідне ($p \leq 0,05$) підвищення вмісту всіх досліджуваних класів імуноглобулінів (IgA, IgG, IgM) на фоні прогресуючого збільшення вмісту патогенних циркулюючих імунних комплексів. Отже, моделювання аденокарциноми товстої кишки супроводжується вираженим напруженням та дисбалансом факторів гуморальної ланки імунної системи піддослідних тварин.

В уражених тварин після детоксикаційної терапії вірогідно ($p \leq 0,05$) знижується сироватковий рівень циркулюючих імунних комплексів та імуноглобулінів, що свідчить про незначне відновлення стану гуморальної ланки імунної системи піддослідних тварин. Застосування цитостатика сприяло більш вираженому зниженню вмісту циркулюючих імунних комплексів та вмісту імуноглобулінів.

Таким чином, в експерименті на тваринах з ДМГ-індукованим канцерогенезом доведено ефективність застосування ентеросорбенту перед проведенням цитостатичної терапії.

Наукова новизна одержаних результатів. За результатами проведених експериментальних досліджень отримано нові дані та поглиблено існуючі уявлення про активність окиснювальних та запальних процесів в умовах експериментального онкогенезу та їх взаємозв’язок з розвитком ендогенної інтоксикації в організмі щурів. Вивчено активність вищеназваних процесів у тварин із змодельованим канцерогенезом товстої кишки та після застосування коригуючих засобів.

Уперше встановлено, що проведена детоксикаційна терапія з використанням сорбенту вуглецевої природи АУТ-М сприяє нормалізації

показників вільнорадикальних процесів, відновленню захисно-компенсаторних сил організму, зокрема антиоксидатної системи. Адсорбційні можливості препарату забезпечують зменшення проявів ендотоксикозу, що вперше нами доведено при дослідженні вмісту молекул середньої маси – маркерів ендогенної інтоксикації. Застосований сорбент забезпечує вірогідне ($p \leq 0,05$) зменшення вмісту молекул середньої маси у сироватці крові щурів відносно тварин з неопластичним ендотоксикозом.

Уперше запропоновано в умовах ДМГ-індукованого канцерогенезу використання цитостатика рослинного походження Вінкристин після проведення ентросорбційної корекції. Доведено, що даний препарат незначно впливає на процеси ліпопероксидації та окиснювальної модифікації протеїнів. Протипухлинний препарат на тлі детоксикації призводить до незначної зміни активності ензимної та неензимної ланок антиоксидантної системи.

На моделі експериментального онкогенезу вперше доведено виражені протизапальні властивості Вінкристину, що проявилось вірогідним ($p \leq 0,05$) підвищенням у сироватці крові щурів вмісту протизапального інтерлейкіну-4 (у 1,6 раза) та зниженням прозапального інтерлейкіну-6 (у 2,1 раза), зниженням вмісту раннього маркера запалення С-реактивного протеїну (в 1,3 раза).

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати доповнюють та уточнюють наукові дані щодо патологічних механізмів розвитку аденокарциноми товстої кишки, що дозволяє розробити більш ефективні методи корекції. Доведена ефективність препарату АУТ-М для корекції порушень за ендотоксемії, яка супроводжує розвиток аденокарциноми, що дає можливість рекомендувати сорбент для включення у загальні схеми лікування онкохворих та підготовки їх до проведення хіміотерапії. Це знижує ризик виникнення побічних ускладнень від застосування цитостатиків.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у науково-педагогічний процес кафедр: біологічної та медичної біохімії імені академіка Г.О. Бабенка Івано-Франківського національного медичного університету,

медичної біохімії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету, біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, медичної біології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Ключові слова: онкогенез, оксидативний стрес, запальні процеси, сорбент АУТ-М, цитостатик Вінкристин.

ANNOTATION

Kachur O. I. Biochemical markers of oxidative stress and inflammation in the conditions of induced onconegesis after the use of cytostatics on the background of enterosorption - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy on a specialty 091 "Biology" (09 Biology). - Ternopil National Medical University named after I. Gorbachev, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

Ternopil National Medical University AND I. Gorbachev Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

The dissertation is devoted to the study of metabolic disorders in experimental rats during modeling of carcinogenesis of the colon, as well as to the experimental substantiation of the expediency of using the enterosorbent AUT-M and the antitumor drug Vincristine as a means of corrective therapy.

The experiments were performed on 153 white laboratory adult male rats weighing 150-180 g aged 5-6 months. The 13 of these animals were a control group, 98 rats were administered dimethylhydrazine once a week for 7 months to simulate carcinogenesis of the colon. Experimental animals (28 rats) with induced cancer for 21 days underwent detoxification therapy by intragastric administration of dispersed sorbent AUT-M. After 30 weeks of dimethylhydrazine dihydrochloride and 21 days of

sorption therapy, the animals underwent cytostatic correction with Vincristine. The drug was administered intragastrically at a dose of 0.23 mg / kg daily for 14 days.

As a result of the conducted researches it was established that in the process of modeling the carcinogenesis of the colon in experimental animals the processes of free radical oxidation are activated, which indicates a probable increase ($p \leq 0.05$) in the serum and liver of affected rats of TBA-active products and 2,4-dinitrophenylhydrazones of neutral and basic character. In parallel, it was found that against the background of oxidative disturbance of homeostasis develops an imbalance of the antioxidant system. A probable decrease ($p \leq 0.05$) in superoxide dismutase activity in the liver homogenate was recorded with a maximum decrease in the final terms of dimethylhydrazine damage (1.75 times lower than the control level). Similar changes were observed in the study of catalase activity in the dynamics of modeling the cancer process. The studied indicator at the end of the experiment in the serum probably ($p \leq 0.05$) decreased by 3.2 times, in the liver - by 3.6 times relative to the control values. Inhibition of the activity of the enzyme link of the antioxidant system under oxidative stress is reflected in the functional state of the glutathione system. There was a decrease in the content of reduced glutathione in the serum and liver of affected animals. Detoxification therapy with the sorbent AUT-M had a positive effect on the course of oxidative stress, which was severely suppressed and the normalization of the antioxidant system.

The anticancer drug Vincristine, administered after enterosorption therapy, had a negligible effect on the course of oxidative processes in the body of rats with a simulated cancer process. Obviously, detoxification therapy reduces the side effects of cytostatics on the functioning of the antioxidant system.

The evolution of DMG-induced carcinogenesis in animals is accompanied by a probable increase ($p \leq 0.05$) in the level of the main marker of endogenous intoxication - molecules of medium weight. At all times of the experiment there was a progressive increase in the content of all studied fractions. It was established that the plasma membranes of erythrocytes of experimental rats undergo destructive changes under the

action of a carcinogen. Confirmation of the change in their permeability was an increase in the erythrocyte index of intoxication in all terms of the study (the indicator increased on 7 month of the experiment by 68.1% relative to control values). Plasma membranes of hepatocytes undergo similar changes, which is confirmed by an increase in serum of the main markers of their cytolysis. By the end of the experiment, the activity of alanine aminotransferase in serum probably ($p \leq 0.05$) increased 1.25 times, aspartate aminotransferase 2.7 times, alkaline phosphatase 2.3 times. Accordingly, in the liver of the affected rats, similar indicators were probably reduced ($p \leq 0.05$), which serves as a confirmation of destructive changes and changes in the permeability of the plasma membranes of hepatocytes.

Used for correction, the sorbent AUT-M had an effective effect on reducing the manifestations of cytolytic processes and endogenous intoxication in induced carcinogenesis, as evidenced by the normalization of the activities of aminotransferases, alkaline phosphatase and major markers of endotoxicosis. There was a decrease in the percentage of permeability of the erythrocyte membrane and the content of molecules of the average mass of all studied fractions.

The cytostatic Vincristine, which was used in rats with induced colorectal cancer after enterosorption therapy, did not significantly affect the enhancement of endotoxemia and cytolysis, which confirms the effectiveness of previous use of enterosorbents under these conditions.

Modeling of carcinogenesis is accompanied by the progression of inflammatory processes in the body. A probable increase in the content of C-reactive protein in the serum of the affected animals by 2.1 times (at the end of the experiment) relative to the level of control was registered. Similar changes were found in the study of the concentration of proinflammatory interleukin-6, before the end of the experiment the content of which in the serum probably ($p \leq 0.05$) increased 3.5 times relative to the level of control animals. Against the background of an increase in proinflammatory cytokine, the content of anti-inflammatory IL-4 probably decreased 1.8 times ($p \leq 0.05$) relative to control. The obtained results indicate the depletion of anti-

inflammatory and antiblastoma capabilities of the body at the final stage of modeling of adenocarcinoma of the colon.

The use of extracorporeal detoxification leads to a probable ($p \leq 0.05$) shift of the imbalance in the direction of anti-inflammatory processes, which indicates a reduction in the manifestations of inflammation. Plant cytostatic Vincristine on the background of sorption correction helps to reduce the content of pro-inflammatory IL-6 and increase the concentration of anti-inflammatory IL-4.

Under conditions of DMG-induced carcinogenesis, a probable ($p \leq 0.05$) increase in the content of all studied classes of immunoglobulins (Ig A, IgG, IgM) was observed against the background of a progressive increase in the content of pathogenic circulating immune complexes. Thus, modeling of adenocarcinoma of the colon is accompanied by a pronounced tension and imbalance of factors of the humoral part of the immune system of experimental animals.

In affected animals after detoxification therapy, the serum level of circulating immune complexes and immunoglobulins is probably reduced ($p \leq 0.05$), which indicates a slight recovery of the humoral part of the immune system of experimental animals. The use of cytostatics contributed to a more pronounced decrease in the content of circulating immune complexes and the content of immunoglobulins.

Thus, in an experiment on animals with DMG-induced carcinogenesis, the effectiveness of enterosorbent before cytostatic therapy was proven.

Scientific novelty of the obtained results. According to the results of experimental studies, new data were obtained and the existing ideas about the activity of oxidative and inflammatory processes in the conditions of experimental oncogenesis and their relationship with the development of endogenous intoxication in rats were deepened. The activity of the above processes in animals with simulated carcinogenesis of the colon and after the use of corrective agents has been studied.

For the first time it was established that the conducted detoxification therapy with the use of carbonic sorbent AUT-M contributes to the normalization of free radical processes, the restoration of the body's protective and compensatory forces, in

particular the antioxidant system. The adsorption capacity of the drug provides a reduction in the manifestations of endotoxicosis, which we first proved in the study of the content of molecules of medium weight - markers of endogenous intoxication. The applied sorbent provides a probable ($p \leq 0.05$) reduction in the content of medium weight molecules in the serum of rats relative to animals with neoplastic endotoxicosis.

The use of the cytostatic of plant origin Vincristine after entrosorption correction was proposed for the first time in the conditions of DMG-induced carcinogenesis. It is proved that this drug has little effect on the processes of lipoperoxidation and oxidative modification of proteins. Antitumor drug on the background of detoxification leads to a slight change in the activity of enzymatic and non-enzymatic parts of the antioxidant system.

The model of experimental oncogenesis for the first time proved the pronounced anti-inflammatory properties of Vincristine, which was manifested by a probable ($p \leq 0.05$) increase in the serum of rats of anti-inflammatory interleukin-4 (1.6 times) and a decrease in pro-inflammatory interleukin-6 (2.1 times).), reducing the content of the early marker of inflammation of C-reactive protein (1.3 times).

The practical significance of the obtained results. The obtained results supplement and clarify the scientific data on the pathological mechanisms of adenocarcinoma of the colon, which allows to develop more effective methods of correction. The effectiveness of the drug AUT-M for the correction of disorders of endotoxemia, which accompanies the development of adenocarcinoma, has been proven, which makes it possible to recommend the sorbent for inclusion in general treatment regimens for cancer patients and their preparation for chemotherapy. This reduces the risk of side effects from the use of cytostatics.

The results of the dissertation work are introduced into the scientific and pedagogical process of a number of departments: biological and medical biochemistry named after academician G.O. Babenko Ivano-Frankivsk National Medical University, medical biochemistry of Ternopil National Medical University named after I. Gorbachevsky of the Ministry of Health of Ukraine, bioorganic, biological and clinical

chemistry of Bukovynian State Medical University of Ukraine, biological and general chemistry of Vinnytsia National Medical University M.I. Pirogov.

Key words: oncogenesis, oxidative stress, inflammatory processes, AUT-M sorbent, Vincristine cytostatic.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P, Fira D, Kramar S. State of humoral immunity, cytokine status in rats under experimental carcinogenesis and applying enterosorporation and chemotherapeutic factors. Polski Merkuriusz Lekarski.2020;48(288);431-436.

2. Качур ОІ, Фіра ЛС, Лихацький ПГ.Ентеросорбція як перспективний метод усунення порушень в умовах індукованого канцерогенезу. Colloquium-journal. 2020;5(57):8-15.

3. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P. Inflammation and impact of vincristine and enterosorption use in chemically induced colon carcer in rats. International Journal of Medicine and Medical Research.2020;6(1):74-80.

4. Качур ОІ, Фіра ЛС, Лихацький ПГ. Ендогенна інтоксикація в щурів з експериментальним канцерогенезом після застосування цитостатика на тлі сорбційної терапії. Медична та клінічна хімія. 2020;2:39-46.

5. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P. Garlitska N. Dynamics of changes in markers of endogenous intoxication of rats by imital column carcinogenesis and after application of vincristine on the background of enterosorption. Norwegian Journal of development of the International Science. 2020;46:3-8.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Качур ОІ. Зміни показників ендотоксикозу при експериментальному канцерогенезі. Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2019 квіт.15-17; Тернопіль. Тернопіль; 2019, с. 213.

7. Качур ОІ, Фіра ЛС. Дослідження гуморальної ланки імунної системи щурів з експериментальним канцерогенезом та після сорбційної корекції. Матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Хімія природних сполук; 2019 трав. 30-31; Тернопіль. Тернопіль;2019, с.83-84.

8. Качур ОІ. Зміни показників антиоксидантної системи щурів в умовах експериментального колоректального канцерогенезу та після ентеросорбційної терапії. Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2020 квіт.13-15; Тернопіль. Тернопіль; 2020, с. 213.

9. Качур ОІ, Фіра ЛС. Зміна цитокінового профілю у сироватці крові щурів, уражених 1,2-диметилгідразином, під впливом вінкристину на тлі ентеросорбції. Матеріали VIII науково-практичної конференції з міжнародною участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2020 верес. 23-24; Тернопіль. Тернопіль;2020, с.281-282.

10. Качур ОІ, Фіра ЛС. Дослідження запальних процесів у щурів за умов експериментального колоректального раку. Матеріали науково-практичної дистанційної конференції з міжнародною участю. Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії; 2020 жовт. 2; Харків. Харків;2020, с.17.

11. Качур ОІ, Фіра ЛС. Зміни вмісту відновленого глутатіону в сироватці крові та печінці тварин в умовах ураження 1,2-диметилгідразином та після цитостатичної терапії на тлі ентеросорбції. Матеріали науково-практичноєї конференції Галицькі читання. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм; 2020 жовт. 29-30; Тернопіль. Тернопіль; 2020, с. 49-50.

З М І С Т

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів 16
ВСТУП 18
Розділ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ ТА ВПЛИВ НА НЬОГО ЕНТЕРОСОРБЦІЇ І ЦИТОСТАТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ (Огляд літератури) 24
1.1. Біохімічні основи метаболічних порушень за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу 24
1.2 Ентеросорбція як один із способів усунення неопластичної інтоксикації в умовах канцерогенезу 33
1.3 Цитостатична терапія як спосіб пригнічення розвитку аденокарциноми товстої кишки 41
Розділ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 49
Розділ 3 МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ АДЕНОКАРЦИНОМИ 63
3.1 Особливості прооксидантно-антиоксидантних процесів у щурів з ДМГ-індукованим канцерогенезом 63
3.2 Показники ендогенної інтоксикації у щурів з експериментальним канцерогенезом 72
3.3 Показники цитокінової системи та імунного статусу у тварин з індукованим канцерогенезом 79
3.4 Морфо-функціональні зміни товстої кишки тварин уражених диметилгідразином 87
Розділ 4. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ ПЕРЕД ПРОВЕДЕННЯМ ЦИТОСТАТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ЗА УМОВ ДМГ-ІНДУКОВАНОГО КАЦЕРОГЕНЕЗУ 93
4.1 Показники вільнорадикального окиснення у тварин із індукованим канцерогенезом після сорбційнної детоксикації та застосування цитостатика 93

4.2 Показники ендогенної інтоксикації та знешкоджувальної функції печінки у щурів з експериментальним канцерогенезом після застосування коригуючих чинників 101
4.3 Показники запальних процесів та гуморальної ланки імунної системи за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу після корекції цитостатиком Вінкристин на тлі ентеросорбції 109
4.4 Морфо-функціональні зміни товстої кишки у тварин з індукованим канцерогенезом на тлі дії коригуючих чинників 114
Розділ 5.АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ 118
ВИСНОВКИ 137
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 140
ДОДАТКИ 168

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АОС – антиоксидантна система

АсАТ - аспартатамінотрансфераза

АФО- активні форми оксигену

ВГ-відновлений глутатіон

ВРО – вільно-радикальне окиснення

ГПО- глутатіонпероксидаза

ГР- глутатіонредуктаза

ДМГ- 1,2 диметилгідразину дигідрохлорид

ЕІІ – еритроцитарний індекс інтоксикації

ІЛ-4 – інтерлейкін - 4

ІЛ-6 – інтерлейкін – 6

IgM – імуноглобулін М

IgA – імуноглобулін А

IgG – імуноглобулін G

КАТ - каталазна активність

КРР - колоректальний рак

ЛФ – лужна фосфатаза

МАМ – метилазоксиметанол

МДА – малоновий диальдегід

МСМ – молекули середньої маси

ОМП – окисна модифікація протеїнів

ПОЛ - пероксидне окиснення ліпідів

СЕІ - синдром ендогенної інтоксикації

С-РП – С-реактивний протеїн

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК-АП – ТБК-активні продукти

ХТ- хіміотерапія

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЦП- церулоплазмін

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність теми. Колоректальний рак (КРР) належить до найбільш поширених онкологічних захворювань. Статистичні дані свідчать, що кількість випадків злоякісних новоутворень зростає. Так, показник захворюваності КРР в Україні становить 20,5 на 100 тис. населення [75]. У світі даний показник захворюваності коливається від 32,1 на 100 тис. населення в Північній Європі до 4,9 на 100 тис. населення в Південно-Центральній Азії [115, 116]. Показники смертності населення в Центральній та Східній Європі перебувають в межах 15,2 на 100 тис. населення, а в Україні — 10,6 на 100 тис. населення [91].

Одним із основних методів в лікуванні онкологічних хвороб є хіміотерапія. Однак, токсичні побічні ефекти компонентів хіміотерапії іноді можуть ставати причиною припинення лікування ще до отримання чіткого протипухлинного ефекту [163, 184]. Пріорітетним залишається проблема усунення побічної дії цитостатиків без ослаблення їх протипухлиних властивостей. У літературних джерелах є інформація щодо ефективності використання сорбентів в терапевтичному супроводі онкологічних хворих [11, 71]. Проте, результатів досліджень щодо ефективності використання ентеросорбентів перед проведенням хіміотерапії у медичній літературі та практиці недостатньо.

Відомо, що розвиток злоякісного процесу супроводжується множинними патологічними проявами. Активна генерація активних форм оксигену (АФО) впливає на посилення вільнорадикального окиснення в організмі та розвитку оксидативного стресу [168, 186]. Неконтрольована генерація вільних радикалів провокує каскад реакцій, що негативно впливають на баланс антиоксидантної системи. АФО здатні провокувати прогресування запального процесу і, як наслідок, виникає дисбаланс цитокінового профілю [161].

В умовах розвитку колоректального раку, перспективним є використання детоксикаційної корекції сорбентами. Малодослідженими залишається питання ефективності використання вуглецевого ентеросорбенту АУТ-М для корекції

ендогенної інтоксикації перед початком спеціального лікування, а також з метою попередження розвитку інтоксикації в процесі хіміотерапії.

У сучасній літературі недостатньо вивченим залишається питання про стан гуморальної ланки імунної системи в процесі розвитку колоректального раку. Зустрічаються поодинокі публікації щодо стану гуморальної ланки імунної системи пухлинних клітин [167, 169]. Актуальним є питання вивчення імунологічних порушень в організмі піддослідних тварин за розвитку аденокарциноми товстого кишківника та при попередньому застосуванні сорбенту перед проведенням цитостатичної терапії.

Таким чином, доцільним є більш глибоке вивчення біохімічних та метаболічних розладів за умов розвитку аденокарциноми товстої кишки. Актуальною залишається проблема пошуку нових коригуючих чинників для усунення метаболічних порушень, що виникають в динаміці розвитку канцерогенезу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексних міжкафедральних науково-дослідних робіт Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України на тему “Біохімічні механізми порушень метаболізму за умов надходження до організму токсикантів різного генезу” (№ держреєстрації 0116U003353) та “Експериментальне дослідження метаболічних порушень в організмі за дії екзогенних токсикантів та при різних патологічних станах” (№ держреєстрації 0120U104148), де авторка є співвиконавцем частини зазначених НДР.

Мета дослідження: дослідити метаболічні порушення у щурів за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу та оцінити ефективність попередньо проведеної сорбційної терапії препаратом АУТ-М перед застосуванням цитостатику Вінкристин.

Виходячи з мети дослідження були поставлені наступні завдання:

1. Дослідити активність прооксидантної й антиоксидантної систем у щурів із змодельованим канцерогенезом товстої кишки та на тлі цитостатичної та ентеросорбційної корекції.

2. Встановити ступінь вираженості синдрому ендогенної інтоксикації в організмі щурів у динаміці індукованого онкогенезу та за умов впливу цитостатика Вінкристин після ентеросорбційної терапії.

3. Дослідити зміни прозапального та протизапального інтерлейкінів в організмі щурів при хронічній неопластичній ендотоксемії на тлі застосування коригуючих засобів (ентеросорбенту та цитостатика).

4. Вивчити інтенсивність мембранодеструктивних процесів в органах щурів у динаміці розвитку аденокарциноми товстого кишківника після застосування сорбенту АУТ-М та Вінкристину.

5. Вивчити активність гуморальної ланки імунної системи за хронічного неопластичного ендотоксикозу на тлі застосування коригуючих чинників.

6. Встановити особливості структурної організації товстої кишки в умовах розвитку експериментального канцерогенезу після застосування ентеросорбентів та цитостатичної терапії.

Об'єкт дослідження: індукований канцерогенез товстої кишки.

Предмет дослідження: метаболічні, імунологічні та гістологічні порушення в організмі щурів за умов індукованої аденокарциноми товстої кишки та цитостатичної корекції на тлі ентеросорбента.

Методи дослідження: біохімічні – показники процесів вільнорадикального окиснення, антиоксидантної системи, мембрано-деструктивних процесів, ендогенної інтоксикації; *імуноферментні* –показники запальних процесів, гуморальної ланки імунної системи; *гістологічні* — для оцінки структурних змін в товстій кишці за умов змодельованої патології та після застосування коригуючих чинників; *статистичні* — для аналізу отриманих результатів

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше отримано нові дані про активність окиснювальних та запальних процесів в умовах експериментального онкогенезу та їх взаємозв'язок з розвитком ендогенної інтоксикації в організмі щурів. Вивчено активність вищеназваних процесів у тварин із змодельованим канцерогенезом товстої кишки та при застосуванні цитостатичної корекції на тлі екстракорпоральної детоксикації.

Уперше встановлено, що проведена корекція з використанням сорбенту вуглецевої природи АУТ-М сприяє нормалізації показників вільнорадикальних процесів та відновленню балансу антиоксидатної системи. Адсорбційні можливості препарату забезпечують зменшення проявів ендотоксикозу. Застосований ентеросорбент призводить до зменшення вмісту молекул середньої маси у сироватці крові щурів з експериментальним неопластичним ендотоксикозом (фракції з переважанням ланцюгових амінокислот у 1,3 раза після 21 денного його застосування, фракції з переважанням ароматичних амінокислот у 1,5 раза щодо тварин, які даний сорбент не отримували).

Вперше, за умов індукованого аденокарциноматозу товстої кишки та на тлі корегуючих чинників, проведено комплексне вивчення вираженості мембранодеструктивних процесів та досліджено стан гуморальної ланки імунної системи.

Уперше запропоновано в умовах індукованого канцерогенезу використання цитостатика рослинного походження Вінкристин після попередньо проведеної ентросорбційної корекції препаратом АУТ-М. Доведено, що даний препарат, за умов попередньо проведеної детоксикації, проявляє менш виражену токсичну дію на процеси ліпопероксидації (після 14 денного його застосування вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові знижується у 7,2 раза порівнянні з показником у тварин, уражених протягом 7 місяців канцерогеном ДМГ) та окиснювальної модифікації протеїнів.

На моделі експериментального онкогенезу вперше доведено виражені протизапальні властивості Вінкристину, що проявилось підвищенням у сироватці крові щурів вмісту протизапального інтерлейкіну-4 (у 1,6 раза) та

зниженням прозапального інтерлейкіну-6 (у 2,1 раза), а також зниженням вмісту раннього маркера запалення С-реактивного протеїну (в 1,3 раза).

Доведено, що проведення детоксикаційної корекції перед використанням цитостатика в умовах індукованого канцерогенезу, сприяє менш вираженому токсичному прояву дії хіміотерапії.

Практичне значення одержаних результатів.

Отримані результати доповнюють та уточнюють наукові дані щодо патологічних механізмів розвитку аденокарциноми товстої кишки, що дозволяє розробити більш ефективні методи корекції. Доведена ефективність застосування препарату АУТ-М для корекції проявів хронічної неопластичної ендотоксемії, що дозволяє рекомендувати цей сорбент як препарат «терапії супроводу» для підготовки пацієнтів до проведення хіміотерапії, що значно знизить ризик виникнення побічних ускладнень від застосування цитостатиків.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у науково-педагогічний процес ряду кафедр: біологічної та медичної біохімії імені академіка Т. О. Бабенка ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», медичної біохімії Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету, біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, медичної біології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Разом із науковим керівником визначено мету та завдання, зроблені висновки, а також визначено обсяг методичних підходів. Автором здійснений самостійний інформаційний пошук у вітчизнятих та закордонних джерелах. Самостійно відпрацьовано моделі та методики, виконано експериментальні дослідження. Автором самостійно проведено статистичну обробка отриманих даних, систематизацію й узагальнення отриманих

результатів. Оформлення дисертаційної роботи, підготовка роботи до друку та основних результатів власних досліджень виконано дисертантом самостійно.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи доповідались на XXIII Міжнародному медичному конгресі молодих вчених (Тернопіль, 2019), V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Хімія природних сполук” (Тернопіль, 2019), XXIV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2020), VIII Науково-практичній конференції з міжнародною участю “Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів” (Тернопіль,2020), науково-практична дистанційна конференція з міжнародною участю "Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії" (Харків, 2020), Науково-практична конференція Галицькі читання “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм” (Тернопіль, 2020).

Публікації. Результати дисертаційного дослідження висвітлено у 11 наукових працях, серед яких 1 стаття у іноземному періодичному виданні, що проіндексовано у наукометричній базі даних Scopus, 2 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України; 2 статті у періодичних наукових виданнях інших держав; 6 публікацій у матеріалах і тезах наукових конференцій.

Структура та об’єм дисертації. Дисертаційна робота викладена на 173 сторінках комп′ютерного тексту (з них 123 основного тесту). Складовими частинами роботи є анотація, вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, 2 розділи власних досліджень, аналіз й узагальнення результатів досліджень, висновки, список використаних джерел, що становить 245 посилань (98 – кирилицею і 147 – латиницею) та 5 додатків. Робота ілюстрована 24 таблицями та 17 рисунками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ ТА ВПЛИВ НА НЬОГО ЕНТЕРОСОРБЦІЇ ТА ЦИТОСТАТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

(огляд літератури)

1.1. Біохімічні основи метаболічних порушень за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу.

Всесвітня організація охорони здоров'я щороку оприлюднює прогресуючу статистику зростання онкологічних захворювань. За даними Міжнародного агентства з досліджень раку [114,115], кількість онкохворих пацієнтів у всьому світі в 2018 році становило понад 18 мільйонів. За попереднім прогнозом, до 2040 року очікується, що цей показник збільшиться до 29,5 мільйона людей [103]. За персоніфікованими даними Національного канцреєстру України, рак товстої кишки належить до трійки найбільш розповсюджених видів раку серед українців обох статей. Колоректальний рак займає 5 місце в структурі захворюваності чоловічого населення після раку легень, простати, шкіри, шлунку та 4 місце – серед пацієнтів жіночої статі, після раку молочної залози, шкіри та тіла матки [75]. Оскільки кількість онкологічних хворих щороку зростає, проблема дослідження раку товстої кишки залишається актуальною.

Науковці зазначають, що до найбільш поширених причин онкологічних захворювань відносяться забруднення навколишнього середовища, вік, віруси, гострий та хронічний стрес, а також спадковий компонент, гормональні та імунні зрушення [62, 241].

Сучасні наукові дослідження досить часто використовують моделі на тваринах для вивчення молекулярних механізмів розвитку канцерогенезу, що не можуть бути ефективно вивченими на людському організмі. Однією з таких експериментальних моделей є використання 1,2-диметилгідразину як хімічного канцерогену [147, 148, 221]. 1,2 –диметилгідразин (ДМГ) – токсичний забруднювач навколишнього середовища, канцерогенність якого відома більше

40 років [153, 177]. Дана хімічна речовина в дозозалежний спосіб викликає індукування пухлинного генезу в експериментальних моделях гризунів. Вчені відмітили, що морфологічні та гістологічні зміни, що виникають в товстій кишці гризунів внаслідок ураження ДМГ, максимально точно імітують процеси, що мають місце в людському організмі за розвитку канцерогенезу товстої кишки. Саме тому, диметилгідразинова модель слугує ідеальною експериментальною моделлю для хіміопрофілактичних досліджень при онкозахворюваннях [170, 183, 231].

У літературних джерелах описується різні дози, терміни та шляхи введення хімічного канцерогену. Зустрічаються дослідження побудовані на пероральному, внутрішньочеревному, ректальному та інгаляційному введенні препарату [220, 224, 230].

Найчастіше в експериментальних моделях використовують ін'єкційне підшкірне введення ДМГ, рідше - пероральне введення. В експериментальних роботах зазначено, що ін'єкції з дозі 7-21 мг/кг маси тіла тварин викликають високу частоту канцерогенезу товстої кишки, рідше уражається тонка кишка. Гістологічні дослідження підтверджують розвиток аденом із помірно диференційованими аденокарциномами в дистальній частині кишки [93, 148, 185]. У наукових дослідженнях зустрічається інформація, що ДМГ може викликати рак у тварин в дозі 0,06-19 мг/кг і при пероральному введенні [192, 196].

ДМГ сам по собі не є канцерогеном, він послідовно метаболічно активується в ДНК-реактивні метаболіти. Для цього процесу необхідно безліч ксенобіотико-метаболізуючих ензимів, що проходять кілька етапів окиснення та гідроксилювання [185, 196]. Продукти метаболізму активують перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) та пухлиногенну активність. У літературних джерелах вказано, що метаболізм ДМГ, як канцерогену, відбувається в печінці. На початковому етапі ДМГ окислюється до азометану. Цей метаболіт під впливом

ензимів оксигеназ перетворюється на проміжний метаболіт – азоксиметан. Останній гідролізується, утворюючи метилазоксиметанол (МАМ) [47, 52].

У літературних джерелах зустрічається ряд досліджень, де показано, що окислення азоксометану до метилазоксиметанолу каталізується печінковими мікросомами, а метилазоксиметанол розкладається до відповідного альдегіду за допомогою НАД-дегідрогенази [120,196, 209, 225, 229].

Наступним етапом метаболізму ДМГ є перетворення МАМ до формальдегіду шляхом деметилювання. Цей метаболіт є субстратом НАД-дегідрогенази, що присутня в товстій кишці та печінці. Молекула метилазоксиметанолу є досить малою, тому в ряді досліджень зазначають, що транспорт МАМ від печінки до кишечника відбувається через кровоносну систему [123, 221]. Однак, інші науковці вважають, що МАМ може кон'югуватися та виводитися з жовчю. Підтвердженням цього є спостереження, що у тварин, уражених ДМГ, розвиваються аденокарцинома в дистальному відділі товстої кишки [123, 240].

Період напіввиведення МАМ становить 12 год, цього часу цілком достатньо для його перетворення у товстій кишці до формальдегіду та азоту [196, 197]. Активними ензимами даного процесу можуть виступати моноамінооксидаза та мікросомальний цитохромом Р-450.

Метаболіти МАМ проявлять активність до метилювання ДНК та РНК, утворюючи аддукти, що в кінцевому рахунку призводить до мутагенезу і тим самим до пухлинного генезу [170, 223]. Злоякісні новоутворення характеризуються надмірним і неконтрольованим ростом біологічно аномальних диференційованих клітин. Більшість злоякісних пухлин здатні до швидкого росту та поступово метастазують у віддалені сусідні тканини.

Пухлини умовно класифікують за місцем первинного новоутворення та мікроскопічним виглядом. Фактори раку епітеліального походження можуть бути як зовнішнього, так і внутрішнього характеру [223].

Вітчизняні та закордонні дослідники показують, що тривале введення до організму тварин ДМГ зумовлює порушення функціонування життєвоважливих органів, нагромадження токсичних продуктів, інтенсивне утворення активних форм оксигену (АФО) і, як наслідок, розвитку ендотоксикозу [109, 216].

АФО - є вільними радикалами з високою реакційною активністю. З літературних джерел відомо, що вільні радикали проявляють високу активність в ініціації онкологічного процесу, зокрема беруть участь у прогресивному розвитку пухлинних клітин, підтримують ріст, інвазивність та метастатичний потенціал. Надлишкова кількість АФО виявляє потужну руйнівну дію в клітинах та організмі загалом, спричиняючи розвиток оксидативного стресу [60, 67]. Оксидативний стрес є проявом дисбалансу між антиоксидантною та прооксидантною системами, що призводить до метаболічних порушень і деструктивних змін клітин і тканин. Саме тому, оксидативний стрес вважається одним із основних факторів розвитку канцерогенезу в товстій кишці [168, 190].

У живому організмі оксидативний стрес зумовлює зміни у захисних системах, зокрема в антиоксидантній, яка протистоїть додатковому утворенню вільних радикалів та знешкоджує вже існуючі АФО.

Антиоксиданти поділяють на первинну (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ), глутатіонпероксидаза (ГПО), глутатіонредуктаза (ГР)), вторинну (вітамін Е, вітамін С, бета-каротин, сечова кислота, білірубін та альбумін) та третинну (біомолекули, пошкоджені вільними радикалами) захисну ланку клітин [92, 170, 175, 231].

Під час ендогенних метаболічних реакцій аеробні клітини продукують супероксид-аніон радикал (O^{2-}), гідрогену пероксид (H_2O_2), гідроксильний радикал (ОН•) та органічні пероксиди як нормальні продукти біологічного відновлення молекулярного кисню [16, 190]. Науковці відзначають, що внаслідок таких змін відбувається зниження активності ензимів першої ланки антиоксидантної системи – СОД та КТ. Дані ензими АОС здатні до знешкодження супероксидних радикалів, інгібують розвиток пухлинного

процесу. Однак, внаслідок токсичної дії канцерогену ДМГ, КТ та СОД активність значно зменшуються, тому вільнорадикальні реакції в уражених експериментальних тварин прогресують, підвищується рівень АФО. Ще однією з причин зниження СОД активності може бути накопичення гідрогену пероксиду, який є інгібітором даного ензиму. У ряді наукових публікацій відзначено, що зниження ензимів АОС на тлі ураження хімічним канцерогенем посилює розвиток окиснювального стресу та розмноження колоноцитів у колоректальній злоякісній карциномі [32, 141, 183, 189].

Багатьма дослідниками відзначено, що ПОЛ виступає одним із факторів окисного стресу та може відігравати першочергову роль у канцерогенезі. У динаміці введення канцерогену виникає гіпоксія тканин органів гепатобіліарної системи, внаслідок чого активуються вільнорадикальні процеси. Проміжні продукти, що утворюються при окиснювальному стресі, можуть викликати ПОЛ поліненасичених жирних кислот, утворення ліпопероксильного радикалу. Останній вступає в реакцію з ліпідом, продукуючи ліпідний радикал і гідрогену пероксид [109, 186].

За ураження ДМГ у експериментальних щурів спостерігається підвищення вмісту ТБК-активних продуктів (ТБК-АП). Рівень малонового диальдегіду (МДА) вимірюється як речовина, що реагує на тіобарбітурову кислоту та виступає маркером ПОЛ [56]. Відомо, що МДА регулює декілька клітинних функцій, включаючи експресію генів, вступає в реакцію з ДНК, утворюючи відповідні мутагенні аддукти. Це може свідчити про прогресування онкологічних захворювань, в тому числі й аденокарциноми товстої кишки [7, 109].

Рівень ПОЛ тісно пов'язаний із активністю антиоксидантних ензимів, оскільки вони разом утворюють єдиний метаболічний ланцюг, порушення функціонування якого супроводжується підвищенням вмісту АФО і, як наслідок, накопичення продуктів ПОЛ. Відомо, що активація вільнорадикального окиснення призводить до оксидативного пошкодження мембран, пригнічення

каталітичної активності ензимів та інших шкідливих ефектів, які порушують життєві функції клітин [92,110].

У наукових дослідженнях зазначено, що важливу роль у знешкодженні гідропероксидів ПОЛ відіграє система глутатіонпероксидази. У щурів, уражених ДМГ, активність глутатіонпероксидази підвищується, що свідчить про участь ензиму в метаболізмі канцерогену. Підвищення активності глутатіонзалежних ензимів може свідчити про активацію процесів знешкодження продуктів ПОЛ, детоксикації, деградації та виведення з організму проканцерогенів. Ці зміни супроводжуються підвищенням рівня ВГ, що є косубстратом для ензимів [94, 110].

У контексті порушень окисно-відновного балансу, виснаження антиоксидантної системи в організмі уражених тварин розвивається синдром ендогенної інтоксикації (CEI). Основним маркером ендотоксемії виступають молекули середньої маси (МСМ), які беруть участь у підтриманні гомеостазу організму, у регуляції проліферації, диференціації та клітинній гибелі. Збільшення їх вмісту є важливим показником ступеня інтоксикації. За своєю будовою вони схожі на регуляторні пептиди та здатні блокувати клітинні рецептори, тим самим, змінюючи внутрішньоклітинний метаболізм та функції клітин [37, 59, 189]. У ряді публікацій відмічено, що саме такі зміни характерні при запальних процесах у разі впливу канцерогену та розвитку злоякісних новоутворень [65, 82, 197].

Науково підтверджено, що в процесі розвитку індукованого онкогенезу відбувається ураження печінки. Аспартатамінотрансфераза (АсАТ) та аланінамінотрансфераза (АлАТ) переважно локалізуються у печінці, хоча також містяться в еритроцитах, кардіоцитах та міоцитах. Відомо, що амінотрансферази виступають маркерами цитолізу та належать до внутрішньоклітинних ензимів, саме тому в нормі їх вміст у сироватці крові невисокий [59, 143, 144, 222] Науковці підтверджують, що функціональне навантаження на печінку, внаслідок детоксикації ДМГ, виражається в некротичних пошкодженнях органу.

Внаслідок тривалого введення ДМГ у щурів порушується функціональна цілісність мембран гепатоцитів, що призводить до виходу амінотрансфераз у кров'яне русло уражених тварин [48, 53]. Досить високий ступінь ураження печінки пояснюється тим, що в ній відбувається метаболічна активація ДМГ до іона метилдіазонію, який є індуктором вільнорадикального окислення, і печінка першою зазнає його токсичного впливу [183]. Про пошкодження плазматичних мембран гепатоцитів свідчить зміна активності органоспецифічного ензиму ЛФ у сироватці крові тварин з ДМГ-індукованим канцерогенезом. Ензим у клітинах знаходиться у зв'язаному стані з з плазматичними мембранам. ЛФ поділяється на кілька видів ізоензимів, які переважно розміщуються в епітелії жовчовивідних шляхів, кишківнику, нирках, цитоплазматичних мембран гепатоцитів. Метаболіти ДМГ порушують функціонування біліарної системи, і як наслідок, розвиваються запальні процеси у печінці та холестаз [82].

Важливим діагностичним тестом, який вказує на зміни у функціонуванні печінки, є концентрація сечовини. Даний показник є кінцевим продуктом обміну протеїнів та складає основну частину залишкового азоту в організмі. В експериментальних тварин вміст сечовини залежить від інтенсивності її синтезу та виведення. Деякими авторами встановлено, що за умов індукованого канцерогенезу вміст сечовини зростає [95]. Вчені відмітили, що отримані результати можуть вказувати на прогресуюче ураження печінки та розвиток печінкової недостатності на тлі активації сечовиносинтетичої функції печінки, посилення катаболізму протеїнів і дезамінування амінокислот в організмі піддослідних щурів, а також як наслідок дефіциту метаболічної енергії [69, 183].

У сучасних наукових дослідженнях є багато повідомлень про зв'язок між генетичними, біохімічними показниками, запаленням та пухлиногенезом. Доведено, що імунна система здатна розпізнавати злоякісні трансформації клітин та реагувати на зміни імунними реакціями. Однак, у динаміці розвитку канцерогенезу, Т-лімфоцити імунної системи втрачають здатність розпізнавати антигени і, як наслідок, прогресує запалення. Вважається, що запалення,

незалежно від етіології, викликає канцерогенез шляхом пошкодження клітин та геному, що сприяє виникненню тканинного мікросередовища, багатого медіаторами запалення, які можуть посилити реплікацію клітин [29, 35].

У науковій літературі є публікації, де показано, що в тварин із змодельованим онкогенезом товстої кишки спостерігаються порушення імунологічного статусу (підвищення рівня імуноглобулінів, зростання рівня прозапальних цитокінів та підвищення активності циркулюючих імунних комплексів) [19].

Цитокіни – це невеликі глікопротеїни, що продукуються низкою клітин, переважно лейкоцитами, та виконують сигнальну функцію в імунній системі кишки [84]. В організмі цитокіни функціонують як єдина система, між усіма цитокінами існує чітка кооперація, що забезпечує поетапну регуляцію імуномодулюючої та запальної реакції організму.

Злоякісні клітинні перетворення тісно пов’язують із зміною рівня протизапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-4 (ІЛ-4), прозапальних цитокінів, таких інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-17 (ІЛ-17), фактор некрозу пухлини (TNF), інтерлейкін-23 (ІЛ-23), інтерлейкін-12 (ІЛ-12) та інтерлейкін-8 (ІЛ-8) [10, 131].

Рівень прозапальних цитокінів спостерігається підвищеним у тварин, уражених ДМГ, і це може бути наслідком запалення в клітинах та його пошкоджувального впливу під час конверсії раку. Вважається, що саме ІЛ-6 утворюється безпосередньо у вогнищі запалення та виступає активатором генів пухлинної трансформації клітини. [12,121, 228].

Протизапальні цитокіни взаємопов'язані з прозапальними цитокінами, та регулюють їх функції. В той час як, прозапальні інтерлейкіни реагують на фазу гострого запального процесу, протизапальні медіатори відповідають за затихання імунних реакцій в зоні запалення та перехід до фази регенерації пошкоджених тканин. За умов змодельованого канцерогенезу відбувається виснаження протизапальних і антибластомних можливостей організму на

заключному етапі канцерогенезу, тому протизапальний ІЛ-4 розглядається як прогностичний фактор виникнення ускладнень [199].

Маркером гострої фази запалення виступає С-реактивний протеїн (С-РП), який продукується гепатоцитами під контролем прозапальних цитокінів. Синтез С-РП посилюється при запальних процесах. Доведено, що підвищення вмісту С-РП спостерігається при посиленому виділенні фагоцитами ІЛ-6 [198, 244].

У літературі зустрічається незначна кількість публікацій, де наведені результати з дослідження гуморальної ланки імунітету за умов індукованого онкогенезу, зокрема вмісту основних класів імуноглобулінів Ig G, Ig A і Ig M та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові [134].

Відмічено, що важливе значення при оцінці стану гуморальної відповіді організму належить рівню ЦІК. Вони утворюються при безпосередньому зв'язуванні антигенів, як екзо-, так і ендогенного походження, з антитілами. В умовах надлишкового утворення імунні комплекси тривало зберігаються в циркуляторному руслі, можуть відкладатися в різних органах та судинах, що стає причиною ініціації запальних процесів. Високий рівень ЦІК, особливо тих, що містять IgG, стимулює супресорну активність Т-клітин, що може бути патогенним чинником для розвитку запальних уражень [187].

З огляду на опубліковані дані, ЦІК можна також відносити до маркерів ендогенної інтоксикації, оскільки, вони можуть викликати розвиток запальних процесів та пошкодження тканин організму, взаємодіючи з системою згортання крові та іншими регуляторними системами організму. В умовах розвитку канцерогенезу товстої кишки, даний показник має тенденцію до збільшення та вказує на включення захисної реакції імунної системи, внаслідок потрапляння токсиканту до організму та розвиток запальних процесів у тканинах уражених тварин [85].

Відомо, що у хворих з онкологічними захворюваннями часто знижується здатність до утворення антитіл проти різноманітних бактерійних, грибкових і вірусних антигенів, а також спостерігається дисімуноглобулінемія – зміна вмісту

у сироватці крові одного, двох і навіть трьох класів імуноглобулінів [138]. Це може стати основою для формування у таких пацієнтів порушень гуморальних імунних механізмів, які приймають участь у нейтралізації та кліренсі ендотоксинів.

Однак слід зазначити, що наукових даних про стан гуморального антиендотоксинового імунітету при онкологічних патологіях недостатньо – вони представлені лише фрагментарними дослідженнями.

Відповідно до наведеного літературного огляду, можна підсумувати, що вплив ДМГ, який застосовують для моделювання онкологічного процесу, мало описаний для органів шлунково-кишкового тракту. Не дивлячись на значний об'єм досліджень, ряд питань, що стосуються канцерогенезу, ступеня ендогенної інтоксикації за умов індукованого онкогенезу залишилися поза увагою вчених. Зустрічаються лише окремі публікації, в яких відображено стан цитокінової регуляції за умов штучно змодельованого канцерогенезу. Вказані питання викликають практичний інтерес, тому потребують подальшого вивчення. Не до кінця вивченими є питання впливу ентеросорбції та біохімічні показники в організмі при ДМГ-індукованому онкогенезі. .

1.2 Ентеросорбція як один із способів усунення неопластичної інтоксикації в умовах канцерогенезу

У клінічній практиці одним із найбільш поширеніших методів усунення інтоксикації є ентеросорбція [22]. До переваг даного методу належить простота використання, дешевизна, відсутність протипоказів, ускладнень. Це дозволяє застосовувати ентеросорбцію без виникнення негативних наслідків [2,3,9]. Ентеросорбція застосовується в медицині для лікування гострих і хронічних захворювань, що супроводжуються токсикозами, порушеннями травлення, метаболізму ліпідів, жовчних кислот та інших видів обміну [17, 29]. З кожним роком показання для ентеросорбції розширюються, використання сорбентів

дозволяє знизити дози засобів медикаментозної терапії, зокрема протимікробних, протиалергійних та протипухлинних препаратів [136].

Відомо, що над дослідженням сорбційних методів працювали науковці Інституту експериментальної патології онкології та радіобіології ім. Кавецького, м. Київ НАН України. Ними були вперше сформульовані основні уявлення про механізми дії ентеросорбентів [2, 78]. Беляковою О.М. сформованого [15] класифікацію сучасних на той момент сорбентів на основі декількох ознак:

1) фармацевтивтична форма та фізичні властивості;

2) хімічна структура;

3) механізм дії сорбції;

4) селективність.

У сучасній медицині метод ентеросорбції використовується в комплексі лікувальної терапії для зменшення проявів ендотоксикозу. Синдром ендогенної інтоксикації спостерігається при хворобах як інфекційного, так і неінфекційного генезу й розвивається внаслідок накопичення токсинів на тлі недостатньої активності детоксикаційних систем. Учені вважають, що за таких умов ефективним стають ентеросорбційні методи [2,4]. Ентеросорбенти належать до фармакологічної групи лікарських засобів, однак не мають власної фармакокінетики. Як правило, вони нерозчинні і не всмоктуються в шлунково-кишковому тракті [81].

Терапевтичному супроводі використовують сорбенти, що відповідають основним медичним вимогам [2]:

- висока сорбційна ємність;
- можливість інтенсивно поглинати шкідливі сполуки, в тому числі речовини з великою молекулярною масою, бактерії,токсини;
- нетравматичність;
- нетоксичність;
- відсутність десорбції;

- селективність;
- зручна лікарська форма.

Сорбенти позитивно впливають на зниження навантаження органів екскреції та детоксикації, відновлення цілісності та проникності слизових оболонок, поліпшення кровопостачання, пригнічення дії системної запальної реакції, сприяють компенсації всіх ланок імунної системи [21]. Ентеросорбенти впливають на процеси ПОЛ, зменшуючи в крові концентрацію токсичних речовин, що можуть бути ініціаторами ВРО. Десорбція цих частинок відбувається шляхом дифузії та осмосу крізь стінку капілярів ворсинок тонкої кишки з подальшою фіксацією на сорбенті [2, 3]. Метод ентеросорбції вважається перспективним у корекції порушень, що спостерігаються в онкологічних хворих, у яких розвивається СЕІ.

У літературних джерелах зустрічаються різні підходи щодо класифікації ентеросорбентів. В основі поділу покладено ознаки, що грунтуються на фізичних, хімічних можливостях ентеросорбентів та вульнеросорбентів[17, 50]:

- за лікарською формою та фізичними властивостями ентерособенти поділяють на: гранули, порошки, таблетки, пасти, гелі, волокна, інкапсульовані матеріали, харчові добавки, аплікаційні матеріали тощо;

- за хімічною структурою сорбенти можна класифікуватина: активоване вугілля, силікагелі, цеоліти, алюмогелі, харчові волокна, органомінеральні сорбенти та композиційні сорбенти;

- за механізмом сорбції: адсорбенти, абсорбенти, іонообмінні матеріали, сорбенти з комбінованими механізмами дії.

- за селективними можливостями сорбенти поділяються на: неселективні, селективні монофункціональні, селективні бі- та поліфункціональні сорбенти.

Згідно сучасним дослідженням, найбільш прийнятною вважається хімічна класифікація ентеросорбентів, розроблена науковцями Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Їх класифікують на:

- вуглецеві ентеросорбенти I–IV поколінь;
- ентеросорбенти на основі природних й синтетичних смол, синтетичних полімерів і ліпідів, що не піддаються перетравлюванню;
- кремнійвмісні ентеросорбенти, в тому числі, кремнійорганічні, аеросили й глини;
- природні органічні ентеросорбенти на основі харчових волокон, гідролізного лігніну, хітину, пектинів й альгінатів;
- комбіновані ентеросорбенти, до складу яких входять два й більше типів згаданих ентеросорбентів.

Досліджено, що лікувальний ефект ентеросорбентів залежить від фізико-хімічних властивостей сорбуючої речовини, яка зв’язує та елімінує токсини з організму. Сорбційний потенціал препаратів залежить від об’єму та питомої площі поверхні пор. Пори відповідно від радіусу, поділяються на макро- (більше 200 нм), мезо- (100–1,6 нм), мікропори (менше 1,6 нм) [26]. Дифузія та переміщення біологічно-активних сполук відбувається за допомогою макропор, тоді як мікро- та мезопори виконують функцію поглинання. Адсорбція сполук у структурі адсорбента залежить від розміру та кількості макропор та мезопор. Натомість мезопори та мікропор відповідають за фіксацію молекул адсорбата [26].

Відомо, що детоксикаційні мікропористі препарати мають потужний адсорбційний потенціал, саме тому ефективні при гострих кишкових отруєннях. Сорбенти з мезо- та макропористою структурою використовують при аутоімунних хворобах.

В літературі виділяють кілька механізмів дії ентеросорбентів, що пов'язані із результатами їхньої терапевтичної дії [26]. В результаті екстракорпоральної детоксикації поглинаються: 1) екзогенні токсики шлунко-кишкового тракту; 2) токсини кишечника, що дифундують з крові та лімфи; 3) токсини кишечника, що виділяються з травними соками; 4) ендогенненні токсини шлунко-кишкового

тракту (індол, скатол, феноли, поліаміни, біологічно активні пептиди, бактеріальні ліпополісахариди).

Доведено, що вуглецеві сорбенти на основі активованого вугілля (91,3 %) є найпоширенішими ентеросорбентами в медичній практиці [58]. Одержання таких сорбентів грунтується на карбонізації полімерних, природних та синтетичних матеріалів із наступним очищенням пор, що сприяє збільшенню активної поверхні.

У детоксикаційній терапії використовують вуглецеві сорбенти гранульованого та фіброзного типу. До першого типу відносяться сорбенти з пористою структурою, високою адсорбційною здатністю (питома поверхня до 3000 г/м^2). Такі активні адсорбенти ефективно працюють над зменшенням проявів запальних реакцій. До сорбентів фіброзного виду належать препарати виготовлені на основі активованого волокнистого вуглецю, з питомою поверхнею поглинання 1500-2500 г/м^2 [3, 99].

Ентеросорбція виявилася ефективним корегуючим чинником внаслідок прямого і опосередкованого ефектів. Прямі ефекти ентеросорбції забезпечуються різними фізико-хімічними механізмами, що діють на активній поверхні різних пористих структур при час руху ентеросорбенту в просвіті кишки. Опосередковані ефекти ентеросорбентів забезпечують ослаблення та запобігання алергічного запалення, корекцію імуннного статусу, профілактику ендо- та екзотоксикозів, зменшення метаболічного навантаження на систему виділення та корекцію обмінних процесів хворого [13].

Аналізуючи результати багаторічного вивчення механізмів дії ентеросорбентів, можна прийти до висновку, що на особливу увагу заслуговують похідні волокнистого вуглецевого матеріалу, гранульованого типу. До них належить АУТ-М – тканинний вуглецевий адсорбент чорного кольору, який випускається у вигляді серветок, бинтів та рулонів. Зустрічається диспергована форма сорбенту у вигляді порошку чорного кольору. Сам препарат складається з мікро-, мезо- та макропор та має питому поверхню пор

близько 2000-2500 $м^2$/г, що дозволяє поглинати широкий спектр речовин різної молекулярної маси. АУТ-М призначений для аплікаційної терапії опікових ран, трофічних виразок, нориць, ускладнених післяопераційних ран, гнійних порожнин різної етіології. Як ентеросорбент його застосовують для профілактики та лікування будь-яких отруєнь та інтоксикацій [17, 77, 79].

Одним із найефективніших сорбентів вуглецевої природи є ентеросорбент IV покоління Карболайн. Вперше він був рекомендований для підвищення якості медичного обслуговування учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС і населення потерпілих регіонів, а також регіонів з несприятливою екологією.

Препарат виготовлений на основі вуглецевих волокон АУТ-М. Волокна отримані шляхом пресування екструзійно подрібненого тканинного вуглецевого сорбенту. Як зв'язуючий компонент використовують дистильову воду. Це дозволяє повністю зберегти поглинальні можливості сорбенту, забезпечити високу комфортність перорального прийому та покращити його кінетичні характеристики [3]. Карболайн можна застосовувати як самостійний терапевтичний препарат, і як допоміжний засіб практично за всіх патологічних станів, що супроводжуються інтоксикацією. Завдяки високій сорбційній здатності, Карболайн у просвіті шлунково-кишкового тракту зв'язує та виводить токсини екзо- та ендогенної природи, у тому числі патогенні бактерії та бактерійні токсини, харчові алергени, антигени, лікарські препарати, отрути, солі важких металів та алкоголь. Він ефективний щодо підвищення антитоксичної функції печінки, проявляє імунокоригуючу властивість. Карболайн поглинає з організму деякі продукти обміну речовин, в тому числі білірубін, надлишок жовчних кислот, сечовину, холестерол, а також метаболіти, що сприяють розвитку ендогенного токсикозу. Сорбент не розщеплюється й не всмоктується в ШКТ, виділяється в незмінному вигляді [17, 179, 200].

У сучасній медицині є позитивний досвід використання ентеросорбенту Карболайн у детоксикаційній терапії цілого ряду патологічних станів [5].

Позитивним ефектом відмічено застосування вуглецевого ентеросорбенту Карболайн у комплексній терапії подагри. Детоксикаційна терапія сприяє зниженню концентрації МДА та ЦП в сироватці крові та підвищення СОД та каталазної активностей. Таким чином, зменшуються прояви дисбалансу між показниками ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в пацієнтів [6, 71].

У наукових джерелах накопичено дані, щодо ефективності використання ентеросорбції при лікуванні хвороб шлунково-кишкового тракту. Встановлена висока клінічна ефективність застосування сорбенту в даної категорії хворих, відмічено його позитивний вплив на стан слизової оболонки кишечника, процеси травлення та всмоктування, склад кишкової мікрофлори [86].

Ефективним є напрямок використання сорбентів у пацієнтів із порушеними видами обміну, розвитком метаболічної інтоксикації. Зокрема, у пацієнтів з цукровим діабетом відмічено нормалізацію рівня глюкози в крові, сечовини, креатиніну, зменшуються прояви трофічних порушень судинних стінок [2, 72, 89].

Окрім цього, природні ентеросорбенти регулюють склад і концентрацію соків травного тракту, мінеральний обмін і кислотно-лужну рівновагу в організмі. Вони можуть використовуватись як носії ензимів, вітамінів, біологічно- активних речовин і виступати як пролонгатори їх дії [89].

Вивчення ентеросорбентів на тлі алергічних захворювань вказує на позитивну динаміку посилення клітинного та гуморального імунітетів. Так, знижується рівень ЦІК, стабілізується вміст імуноглобулінів, про- та протизапальних цитокінів [98, 156].

У літературних джерелах зустрічаються дані щодо використання ентеросорбції при серцево-судинних захворюваннях та атеросклерозі. Науковцями відзначено достовірне покращання показників ліпідного спектру крові, нормалізація вмісту глюкози, позитивний вплив на симпатичний та парасимпатичний відділи нервової системи [4,5].

Відомо про позитивний досвід застосування ентеросорбційної терапії в

лікуванні онкологічних хворих. Ракові захворювання нерозривно пов'язані зі симптомами онкологічного токсикозу. Онкологічний токсикоз проявляється у впливі на обмін речовин, стан імунної системи, порушення біохімічного гомеостазу, метаболічну інтоксикацію та наслідки лікувальної терапії [83, 134].

Перспективність використання ентеросорбції з метою нівелювання токсичних ефектів протипухлинних цитостатиків підтверджена результатами експериментальних досліджень та даними клінічних спостережень [11, 180]. Проте відкритим залишається важливе питання, що стосується правомірності прийому ентеросорбентів перед сеансом хіміотерапії з метою максимального попередження системних токсичних ефектів швидкодіючих цитостатиків, зважаючи на ризик зниження їх протипухлинної дії через можливість поглинання частини препаратів.

У наукових працях Ніколаева В.Г. зазначено, що ентеросорбенти в онкологічній клініці використовують в доопераційній підготовці онкологічних хворих, детоксикаційній терапії в післяопераційному періоді. Адсорбційна терапія спрямована на підготовку пацієнта із вираженою інтоксикацією до оперативного втручання та усунення післяопераційних гнійних ускладнень [55, 178].

Оскільки дія цитостатиків реалізується не тільки щодо пухлинних, але й нормальних клітин, відбувається посилення катаболічних процесів в організмі при розвитку онкопатології. Вуглецеві сорбенти сприяють зниженню рівня інтоксикації за даних станів [201, 202].

Сорбційна детоксикаційна терапія, за даними літератури, має значну ефективність як супровідна терапія у хворих з онкопатологією [77, 208]. Як показують отримані Шевчук О.О. результати при дослідженні карциноми Герена, поєднання ентеросорбції з гемостимулюючими цитокінами, має виражену здатність зменшувати прояви оксидативного стресу, викликаного алкілуючим цитостатиком, та нормалізує прооксидантно-антиоксидантний баланс [72, 97].

Результати досліджень показали, що екстракорпоральна детоксикація може проявляти імунокоригуючі властивості. Шляхом зв'язування сорбентами антитіл, зменшується вміст Т-хелперів та комплементарна активність сироватки крові. Сорбенти можуть позитивно впливати на місцеві імунні реакції в тонкій кишці. Детоксикаційна корекція стимулює локальний імунітет, як наслідок збільшується кількість клітин-продуцентів основних класів імуноглобулінів (Ig A, Ig M, Ig G, Ig E) і нормалізує співвідношення між ними [3,4,5].

Слід вказати, що, не дивлячись на достатньо велику кількість робіт, присвячених вивченню впливу ентеросорбентів, питання механізмів дії ентеросорбції за умов хронічної онкогенної інтоксикації залишається до кінця не вирішеним. З наведених літературних даних випливає, що на теперішній час зустрічаються публікації щодо вивчення ефективності застосування ентеросорбенту Карболайн при різних захворюваннях, в тому числі онкологічних. Однак, у літературі відсутні дослідження детоксикаційної дії вуглецевого сорбенту АУТ-М за умов канцерогенезу, що робить доцільним його вивчення за даної патології. Залишаються не висвітленими молекулярні механізми позитивного ефекту ентеросорбції при хронічній неопластичній інтоксикації перед застосуванням хіміотерапевтичних середників.

1.3 Цитостатична терапія як спосіб пригнічення розвитку аденокарциноми товстої кишки.

Лікування хворих онкологічного профілю передбачає комплексне використання хірургічних, променевих методів та хіміотерапії (ХТ). Остання доповнює та розширює можливості хірургії та променевої терапії, а при багатьох пухлинах є базисним методом лікування. Основою цитостатичної терапії є застосування з лікувальною метою лікарських препаратів, які гальмують проліферацію, або незворотно пошкоджують пухлинні клітини [113].

У літературних джерелах зустрічається кілька класифікацій протипухлинних препаратів. Їх систематизують за такими критеріями:

- походження (синтетичні; напівсинтетичні; алкалоїди; антибіотики; ензими);
- спектр дії (гемобластоми; солідні пухлини);
- специфіка впливу на клітинні цикли (препарати, що діють у певні фази або незалежно від клітинного циклу);
- токсичність (препарати з негайними, ранніми або пізніми проявами токсичності);
- механізм дії (алкілюючі, інгібітори поліізомерази ДНК, інгібітори мітозу, міжкаланти, аспарагіназа, антиметаболіти).

Однак, внаслідок ХТ гинуть не тільки злоякісні клітини. Токсичний вплив препарату викликає цілу низку побічних ефектів, пов'язаних із нормальними тканинами. Використання протипухлинних препаратів супроводжується виникненням ряду ускладнень щодо функціональних можливостей печінки, нирок, серця кісткового мозку, імунної системи.

Профілактику та корекцію токсичних ефектів протипухлинних препаратів розглядають як супровідну або підтримуючу терапію. На сьогоднішній день супровідна терапія є одним із ключових напрямків досліджень, що займає суттєве місце в комплексному лікуванні хворих [36]. Це дозволяє не тільки попередити або зменшити прояви небажаних побічних ефектів цитостатичної терапії, а й значною мірою зменшити ступінь прояву важких ускладнень, та підвищити якість життя хворих [184]. У свою чергу, комплексне використання супровідної терапії також дозволяє підвищити агресивність протипухлинного лікування, що підвищує його ефективність. На даний час супровідна терапія носить переважно симптоматичний характер: для усунення чи певного обмеження окремих токсичних ефектів, що з'являються під час або після проведення основного лікування використовують лікарські засоби симптоматичного призначення.

Досліджено, що найбільш чутливими до токсичної дії метаболітів цитостатиків є клітинні мембрани гепатоцитів. Саме тому, при токсичних

ураженнях печінки підвищується інтенсивність процесів ПОЛ, що призводить до зниження резистентності гепатоцитів та їхньої функціональної здатності. Надмірна активність процесів ліпопероксидації супроводжується виснаженням антиоксидантної системи організму. За таких умов посилюються процеси ВРО та ОМП [104].

Наукові дослідження підтвержують, що у пацієнтів онкологічного профілю синдром ендотоксикозу є причиною структурно-функціональних змін гепатоцитів. Причиною СЕІ є пухлинна інтоксикація, бактерійні та вірусні інфекції, масивний лізис пухлинної тканини, що розвивається у відповідь на протипухлинну корекцію [159].

У деяких публікаціях відмічено, що вивчити причини токсичного ураження печінки можна за імунозапальною реакцією організму. Синтез прозапальних цитокінів посилюється у відповідь на розвиток окислювального стресу, що розвивається внаслідок надмірної активності ензимів цитохрому Р-450 [158,159].

ХТ є одним із основних способів лікування онкологічних хворих, однак розроблені на сьогоднішній день протипухлинні препарати не завжди дають позитивний лікувальний результат. В окремих випадках курс хіміотерапії може погіршувати стан пацієнтів, зокрема, призводити до ендогенної інтоксикації організму.

Тому ретельна підготовка пацієнта до початку ХТ, коригуюче лікування у процесі її застосування, а також детальний вибір методів і засобів для боротьби з ускладненнями є вкрай важливими компонентами лікування хворих онкологічного профілю.

Сучасні цитостатики (40% всієї світової номенклатури протипухлинних препаратів) можна розподілити на наступні класи:

- алкілюючі препарати;
- антиметаболіти;
- металоорганічні препарати;

- алкалоїди і синтетичні похідні алкалоїдів.

В останні роки все більшу перевагу надають застосуванню антрациклінів (доксорубіцину гідрохлорид, епірубіцину гідрохлорид), а також їх ліпосомальним формам як препаратам першої лінії при лікуванні хворих з місцевопоширеним та метастатичним раком [157, 188].

Антибіотики антрациклічного ряду, можуть переривати поділ клітини, що повязано з антибактеріальними властивостями препаратів. Серед перших антрациклінів був розроблений Доксорубіцин. Даний препарат володіє вираженими антинеопластичними та протилейкозними властивостями. [118]. Доксорубіцин широко використовують при лейкозах, саркомах, лімфомах, раку легень, шлунку, молочних залоз. Механізм дії пов'язаний із інгібуючим впливом на макромолекулярний синтез шляхом інтеркаляції на ДНК. Натомість активність ензиму топоізомерази II пригнічується, суперспіраль ДНК для транскрипції розслаблюється, що зупиняє процес реплікації. В літературних джерелах описано й інший механізмом дії препарату. Доксорубіцин може генерувати вільні радикали, що пошкоджують ДНК та плазматичні мембрани клітин. [135, 242]. В клітині препарат зазнає впливу мітохондріальних редуктаз, що стає причиною надмірної генерації АФО. За даних умов, пошходжуються клітини саме з великим вмістом мітохондрій, які не є мішенями дії Доксорубіцину (кардіоміоцити та гепатоцити). Саме тому побічна дія антибіотику пов'язана з розвитком нефро-, гепато- та кардіотоксичними проявами. [123, 195]. Доксорубіцину також взаємодіє з Fe^{3+} , що може також ставати причиною надмірної продукції АФО [172].

Як протипухлинний препарат в лікування хворих з злоякісними новоутвореннями використовують також Цисплатин. Цей препарат належить до цитотоксичих засобів з алкілуюючою дією, в своєму складі містить важкий метал - платину [118] .

Цисплатин використовують в терапевтичному супроводі хворих з злоякісними новоутворенями сечового міхура, стравоходу, легень, шлунку,

яєчників, шийки матки, молочних залоз. Підвищують ефективність препарату шляхом його використання у поєднанні з іншими лікарськими засобами. Використання протипухлинного препарату обмежене через побічні дії на нормальні тканини [119, 133].

Протипухлинна дія Цисплатину переважно пов'язана з пригніченням синтезу ДНК. Він зв'язується з усіма основами ДНК, утворює перехресні зв'язки всередині ниток ДНК і між ними, що інгібує синтез ДНК. Відповідно до наукових даних, Циспластин може також підвищувати імуногенність пухлини[126].

До побічніх ефектів препарату відносять нефротоксичність, гастротоксичність, гепатотоксичність та алергічні реакції. Потрапляючи в клітину Цисплатин перетворюється на високореакційні метаболіти. За таких умов порушується баланс АОС, накопичуються ендогенні АФО, оскільки швидко виснажуються можливості антиоксидантних ензимів. Зростає також ризик розвитку запальних реакції, на що вказує дисбаланс в цитокіновому профілі [117].

В онкологічній практиці одними з найпоширеніших препаратів є ті, що містять алкалоїди. Вони належать до лікарських препаратів рослинного походження. Лікарські рослини та лікарські засоби на основі алкалодів при правильному дозуванні практично нетоксичні, ефективні, відносно доступні.

Більшість алкілюючих агентів добре сорбуються в ШКТ. Однак, через сильну місцевоподразнювальну дію деякі з них можуть вводитися внутрішньовенно за допомогою інфузійної техніки.

Науково доведено позитивна цитостатична активність алкалоїдів барвінку рожевого. Екстракти листя, квітки та кореня цієї рослини містять понад 400 алкалоїдів. Їх широко використовують у багатьох хіміотерапевтичних схемах при ракових захворюваннях [132, 174].

Механізм дії такого типу цитостатиків пов'язаний із взаємодією з тубуліном та блокуванням мітотичного поділу клітини. Вони здатні до

руйнування мікротрубочки, шляхом розчинення мітотичного веретена та зупинки метафази в клітинах [159]. У пухлинних клітинах ці агенти гальмують відновлення ДНК та механізми синтезу РНК, блокуючи ДНК-залежну РНК-полімеразу [158,159].

Накопичені експериметальні дані свідчать, що алкілуючі агенти здатні до опосередкованої дії на біомембрани, шляхом генерації вільних радикалів і стимуляції процесів перекисного окислення ліпідів. Продукти ПОЛ змінюють лабільність та проникність біомембран, метаболізм АТФ, викликають порушення електронтранспортних ланцюгів мітохондрій, зміни ступеня глікозилювання протеїнів, активності ензимів [158, 159, 245]. Алкалоїди даного типу пригнічують синтез протеїнів і нуклеїнових кислот, підвищують рівень окисленого глутатіону, змінюють ліпідний обмін [108, 158].

У клінічному застосуванні є чотири основні препарати алкалоїдів барвінку рожевого: Вінбластин, Винорелбін, Вінкристин та Віндезин. Однак, лише вінбластин та вінкристин, отримали широку клінічну оцінку [147]. Хоча обидва структурно майже однакові, вони помітно відрізняються за типом новоутворень, на які вони впливають, та за своїми токсичними властивостями.

Вінбластин – потужний протипухлинний препарат, який застосовувався в клінічному лікуванні лейкемії, неходжкинської хвороби, хвороби Ходжкіна, раку молочної залози, пухлини Вілма, саркоми Юінга, дрібноклітинного раку легені, карциноми яєчок та пухлин зародкових клітин. Вінбластин вперше був досліджений вченими Робертом Ноублом та Чарльзом Томасом Бір [174]. Науковцями було висунуто гіпотезу, що Вінбластин може бути ефективним при ракових захворюваннях лейкоцитів, таких як лімфома [145**,** 158].

Вінбластин виступає як мітотичний інгібітор і може специфічно зв'язуватися з тубуліном, пригнічуючи його полімеризацію та подальше приєднання мікротрубочок. Побічні ефекти Вінбластину полягають у токсичності для лейкоцитів, нудоті, блювоті, запорах, задишці, болях у грудині, хрипах, лихоманці, рідше - секреції антидіуретичного гормону [158,159].

Вінбластин метаболізується до деацетилвінбластину насамперед у печінці, активно використовуючи систему цитохромом Р-450. Цей шлях може бути порушений у пацієнтів із печінковою дисфункцією, або викликаний дією інших лікарських препаратів, що індукують, або інгібують активність цитохрому Р-450 [145]

Період напіввиведення Вінбластину становить приблизно 25 год, в організмі залишається дуже мало препарату через 48 год. Приблизно 70% введеної дози виводиться з калом, решта 10% - з сечею.

Вінкристин використовується частіше, ніж Вінбластин. Можливе перетворити Вінбластин у Вінкристин хімічно або з використанням мікроорганізмів. Препарат відомий лікарськими властивостями з 17 століття, але вперше був успішно використаний як цитотоксичний засіб у 1962 р. Вінкристин був затверджений Управлінням харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) у липні 1963 року (Farnsworth, 1985) як Онковін [160, 166].

Вінкристин є важливим компонентом комбінованої схеми лікування злоякісних захворювань, включаючи гострий лімфобластний лейкоз, В-клітинну лімфому, метастатичну меланому, рак молочної залози, колоректальний рак, неходжкінську лімфому, лімфому Ходжкіна, нейробластому [158, 159, 160]. Однак, його застосування обмежується нейротоксичними побічними ефектами.

У літературних джерелах зазначено, що механізм дії препарату побудований на цитотоксичній активності доклітинного циклу завдяки зв’язку з тубуліном, деполімеризації мікротрубочок, зупинки метафази та апоптичної загибелі клітин. Протипухлинна активність препарату залежить від концентрації, тривалості впливу та кількості клітин, що проходять мітоз протягом періоду дії препарату [106].

Відомо, що основним органом метаболізму цитостатиків виступає печінка. Однак, у кількох наукових публікаціях зазначено, що Вікристин досить рідко асоціюється з печінковою токсичністю [23, 36]. Вінкристин швидко виводиться

з крові та зв’язується з тканинами. Період напіввиведення становить близько 85 год, виводиться, головним чином, з жовчю та калом.

У зв’язку зі зростаючою частотою та поширеністю онкологічних захворювань травної системи у сучасному суспільстві гостро стоїть питання пошуку та дослідження ефективних та малотоксичних цитостатиків. Саме тому дослідження фармакологічної активності алкалоїдів барвінку рожевого при онкологічних захворюваннях є актуальним.

З наведеного огляду випливає, що на даний час, зустрічаються лише поодинокі публікації, щодо використання цитостатиків алкалоїдів барвінку рожевого у хіміотерапевтичному лікуванні колоректального раку.

Аналізуючи дані літератури з питань експериментального канцерогенезу та способів усунення метаболічних порушень у динаміці його розвитку, можна констатувати, що провідна роль у виникненні патологічного стану належить активації вільнорадикальних процесів, які зумовлюють розвиток окисного стресу та зниження активності захисно-компенсаторних сил в організму. Всі ці порушення викликають розвиток синдрому ендогенної інтоксикації та створення передумов для прогресування запальних процесів в організмі. Тому, необхідним є створення нових схем усунення токсимії перед проведенням хіміотерапії. Цим питанням присвячене дане експериментальне дослідження, мета і завдання якого визначені у вступі роботи.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн експерименту

Експериментальну частину роботи виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (свідоцтво про технічну компетентність №001/18 видане 26 вересня 2018 року).

Досліди проведені на 153 білих щурах-самцях, масою 200-250 г. Утримували тварин за стандартних умов віварію ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Піддослідні тварини були поділені на наступні групи:

- контрольна – 13 білих щурів;
- група тварин із змодельованим канцерогенезом товстої кишки – 98 щурів (контрольна патологія);
- група тварин із змодельованим канцерогенезом товстої кишки, яким вводили препарат ентеросорбційної терапії – 28 тварини;
- група тварин із змодельованим канцерогенезом товстої кишки, яким після детоксикаційної корекції вводили цитостатик – 14 щурів.

Тваринам контрольної групи один раз в тиждень протягом 7 місяців відповідно до маси тварини підшкірно в міжлопаткову ділянку вводили ізотонічний розчин натрію хлориду.

Моделювали канцерогенез товстої кишки шляхом підшкірного введення тваринам несиметричного 1,2-диметилгідразину гідрохлориду (ДМГ) (фірми «SIGMA-ALDRICH CHEMIE», виробництва Японії), в міжлопаткову ділянку в дозі 7,2 мг/кг. ДМГ вводили 1 раз на тиждень протягом 30 тижнів [28].

Експериментальним тваринам із індукованим канцерогенезом проводили детоксикаційну терапію. Диспергований сорбент АУТ-М вводили щодня інтрагастрально у вигляді завису на крохмалі, протягом 21 доби після закінчення

моделювання онкопроцесу. Добова доза сорбенту – 1 мл завису (що відповідає 0,2 г чистої маси препарату) на 100 г маси тіла тварини.

Після 30 тижнів ураження ДМГ та 21 доби сорбційної терапії тваринам проводили цитостатичну корекцію. Вінкристин вводили внутрішньошлунково в дозі 0,23 мг/кг щоденно протягом 14 днів (перерахунок дози здійснювали за Ю. Р. Риболовлєвим, враховуючи видову чутливість) [76].

Тварин, яким вводили канцероген, виводили з експерименту щомісяця. Забір матеріалу в групі тварин із ентеросорбційною корекцією проводився на 14 та 21 добу введення сорбенту, в експериментальній групі щурів, де проводилася цитостатична терапія, на 14 добу експерименту. Евтаназію проводили з використанням тіопенталу натрію.

Матеріалом дослідження були гомогенат печінки, частини товстої кишки, цільна кров та сироватка крові. Кров забирали із серця тварин, центрифугували при 3000 об/хв впродовж 30 хв. Отриману сироватку крові (надосадову рідину) використовували для проведення досліджень. Печінку (250 мг), використовували для отримання гомогенату за допомогою магнітного гомогенізатора Silent Crusher S після попередньої перфузії з 2,5 мл фізіологічного розчину. Для гістологічного дослідження забирали частину товстої кишки.

У ході експериментальної роботи було проведено дві серії досліджень для вивчення імунологічних, біохімічних та гістологічних показників.

Експериментальне дослідження було проведене із дотриманням етичних норм відповідно до положення «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей», «Науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними» [139]. Комісія з біоетики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол № 61 від 13 листопада 2020 року) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявила.

2.2. Методи дослідження

Біохімічні методи дослідження

Визначення каталазної активності, КАТ (К.Ф.1.11.1.6)

Каталазну активність в досліджуваних тканинах визначали спетрофотометричним методом. Для дослідження використовували супернатант гемолізату еритроцитів та приготовлений на холоді на 0,05 М тріс-буфері гомогенат печінки (10%).

Принцип методу визначення активності ензиму базується на здатності пероксиду гідрогену розкладатися на воду та оксиген та утворювати з амонію молібдатом стійкий комплекс жовтого кольору [14, 45, 140].

До 0,1 мл досліджуваного зразка додавали 2 мл 0,03 % розчину пероксиду гідрогену. Через 10 хв реакцію зупиняли шляхом внесення у проби 1 мл 4 % амонію молібдату. В холостій пробі досліджуваний матеріалу замінили на дистильовану воду (0,1 мл). У контрольну пробу додавали 2 мл дистильованої води замість 0,03 % розчину пероксиду гідрогену.

Каталазну активність вимірювали на спектрофотометрі ULAB-108UA проти контрольної проби.

Одиниця вимірювання – катали. Каталазну активність визначали за формулою:

$$A = (E_к – E_д) / V \times t \times k \qquad (2.1)$$

де А - активність досліджуваного ензиму

$E_к$ і $E_д$ - екстинції холостої і дослідної проб

t - час інкубації (с)

k-коефіцієнт молярної екстинції переексиду гідрогену, який дорівнює $22,2\times10^3$ моль$^{-1}$ см$^{-1}$.

Визначення супероксиддисмутазної активності, СОД (К.Ф. 1.15.1.1)

Визначення супероксиддисмутазної активності проводили у гомогенаті печінки, відповідно до методу Чеварі С. та співавт [14, 96]. Принцип методу

базується на здатність ензиму інгібувати відновлення нітротетразолію синього (НТЗС).

Гомогенату печінки (10 %), готували на фосфатному буфері (pH = 7,4). У дві пробірки відміряли 1 мл досліджуваного зразка гомогенату та обробляли хлороформ-спиртовою сумішшю. Розчин центрифугували при на протязі 15 хв при 1200 об/хв. До утвореного супернатанту (0,2 мл) додавали 1,3 мл 0,1 М пірофосфатного буферу (pH = 8,3). Механічно змішували та додавали 1 мл розчину НТЗС, 3 мл розчину феназинметасульфату та 2 мл розчину $НАДН_2$, з молярна концентрацією якого становила 0,2 ммоль/л. Досліджуваний матеріал 10 хв. витримували в темноті. Оптичну щільність визначали на спектрофотометрі ULAB-108UA при довжині хвилі 540 нм. В зразки, проти яких було здійснено фотометрування, не додавали $НАДН_2$. В контролі зразки замість досліджуваної тканини вносили фосфатний буфер.

Відсоток гальмування реакції відновлення НТЗС в дослідній пробі за 1 хв (Т%) визначали за формулою:

$$Т\% = 100 \times (Е_{конт.} - Е_{досл.})/Е_{конт.} \quad (2.2)$$

де $Е_{конт}$ - екстинкція контрольної проби;

$Е_{досл}$ - екстинкція дослідної проби.

Активність ензиму розраховували за формулою:

$$А_{СОД} = Т\%/(100\% - Т\%) \quad (2.3)$$

Виражали активність СОД в умовних одиницях на 1 мг дослідної тканини.

Визначення вмісту церулоплазміну в сироватці крові, ЦП (К.Ф. 1.16.3.1)

Дослідження церулоплазміну, як складової сироватки крові з оксидазними властивостями, грунтується на забарвлення *п*-фенілендиаміну В присутності церулоплазміну *п*-фенілендиаміну окиснюватись до сполук синьо-фіолетового кольору. Кількість ензиму пропорційна інтенсивності забарвлення. [14].

У дві пробірки вносили по 0,1мл сироватки. Для інактивації ензиму в пробірки з контрольними зразка вносили 1 мл 0,5 % розчину гідроксиламіну

солянокислого. Далі до кожної пробірки вносили 8 мл 0,4 М розчину ацетатного буферу (pH=5,5) і по 1 мл *n*-фенілендиаміну. Пробірки витримували в термостаті при 37° С протягом 1 год. У дослідну пробірку додавали 1 мл солянокислого гідразину. Далі всі досліджувані пробірки витримували 30хв при 4 °С. Оптичну щільність дослідної проби визначали (спектрофотометр ULAB-108UA) при довжині хвилі 530 нм проти контрольної.

Розрахунок проводили за формулою:

$$C = E \times 87,5, \text{ де} \qquad (2.4)$$

С- вміст церулоплазміну в мг/л сироватки крові

Е – екстинкція проби

87,5 – сталий коефіцієнт перерахунку у г/л

Визначення вмісту відновленого глутатіону, ВГ

Для визначення вмісту відновленого глутатіону використовували супернатант гемолізату еритроцитів та гомогенат печінки. Принцип методу базується на взаємодії 5,5-дитіобіс (2-нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) з вільними SH-групами відновленого глутатіону, з наступним утворенням аніону тіонітрофенильного жовтого кольору. Кількість аніону тіонітрофенильного прямо пропорційна вмісту SH-груп [128].

В пробірки вносили 0,2 мл сироватки крові або гомогенату печінки. До досліджуваних зразків додавали 1,6 мл H_2O_2 та 0,2 мл сульфосаліцилової кислоти. Потім досліджувані зразки центрифугували протягом 15 хв при 1100 . В центрифугат (0,5 мл), крім контролю, вносили 2,5 мл 0,2 М трис-буферу (pH=8,4) і розчин реактиву Елмана (0,05 мл 0,04 % розчину). В контрольну пробірку вносили 0,2 мл дистильованої води, замість досліджуваної тканини. Через 10 хв проби фотометрували проти контролю. Використовували спектрофотометрі ULAB-108UA, довжина хвилі 412 нм.

Концентрацію ВГ визначали, виходячи з коефіцієнта молярної екстинції для тіонітрофенильного аніону, який дорівнює 11400 $M^{-1}см^{-1}$. Одиниці вимірювання ВГ виражали у ммоль/л або ммоль/кг тканини.

Визначення вмісту ТБК – активних продуктів, ТБК-АП

Принцим методу базується на здатності малонового діальдегіду в умовах кислого середовища та високої температури реагувати з тіобарбітуровою кислотою. Утворений продукт реакції забарвлюється в червоний колір з максимумом поглинання при довжині хвилі 535 нм [56].

Для дослідження використовували гомогенат печінки та супернатант гемолізату еритроцитів. В пробірки додавали 1 мл H_2O, 1 мл 10 % гомогенату або 0,5 мл сироватки крові. Далі в кожнк пробірку вносили 2 мл розчину трихлороцтової кислоти (30 %) з молярною концентрацією 5 моль/л та 2 мл розчину тіобарбітурової кислоти. Проби витримували 15 хв у водяній бані. Далі охолоджували та центрифугували протягом 40 хв при 1100 об/хв. Надосадову рідину фотометрували при довжині хвилі 535 нм на спектрофотометрі ULAB-108UA.

Кількість малонового диальдегіду розраховували, виходячи з коефіцієнта молярної екстинкції ($1,56\times105$ $см^{-1}моль^{-1}$) забарвленого комплексу. Одиниці вимірювання - мкмоль/л сироватки крові або мкмоль/кг гомогенату печінки.

Визначення вмісту С-реактивного протеїну, С-РП

Для визначення вмісту С-РП використовували турбідиметричний метод вимірюванні. Принцим методу грунтується на утворенні помутніння внаслідок синтезу нерозчинних імунокомплексів антиген-антитіло. Динаміка утворення комплексів збільшується шляхом додавання поліетиленгліколю [1,13,33].

До пробірок з калібрувальними розчинами (60 мкл) додавали 900 мкл буферного розчину. Буферний розчин (900 мкл) також вносили у пробірки з

контрольними розчинами (60 мкл) та дослідними пробами (60 мкл). Отримані розчини перемішували. Оптичну щільність (A_1) визначали при довжині хвилі 340 нм. Далі до кожної пробірки вносили 75 мкл реагенту антитіл. Перемішували, та інкубували протягом 5хв. Оптичну щільність (A_2) визначали при довжині хвилі 340 нм. Вираховували різницю між A_1 та A_2.

Потім готували С-РП калібратор, що був розведений 1:2 ізотонічним розчином натрію хлориду. Далі будували калібрувальний графік з використанням С-РП калібратора та проводили розрахунок. Одиниці вимірювання С-РП - мг/л.

Визначення окиснювальної модифікаці протеїнів (2,4 динітрофенілгідразонів)

Окисну модифікацію протеїнів у сироватці крові досліджують за методом Мещишена І.Ф.

Принцип методу базується на утворенні альдегідних та кетонних груп залишками аліфатичних амінокислот. Синтезові групи взаємодіють з 2,4-динітрофенілгідразином та утворюються 2,4-динітрофенілгідразони із відповідними спектрами поглинання. Вміст фенілгідразонів основного та нейтрального типутвизначають із використанням молярного коефіцієнту екстинції ($2{,}1\times10^4 М^{-1}см^{-1}$) [63].

Як досліджуваний матеріал використовують сироватку крові або надосадову рідтну гомогенату печінки. У пробірки вносили 0,8 мл 0,85 % розчину NaC1, 0,2 мл досліджуваного зразку, розчин 2,4-динітрофенілгідразину (0,1 М) об’ємом 1 мл. Розчин 2,4-динітрофенілгідразин попередньо розчиняють в хлоридній кислоті з молярною концентрацією 2 моль/л і 1 мл 10 % розчину трихлороцтової кислоти. В контрольні проби замість 2,4-динітрофенілгідразину додавали 1 мл 2 М розчину НСІ. Далі досліджувані зразки інкубують протягом 1 год при температурі 37°С. Після інкубації проводять центрифугування протягом 10 хв при частоті обертання 3000 об/хв. Тричі промивають утворений

осад 5 % розчином трихлороцтової кислоти (по 5 мл), кожного разу перемішуючи осад скляною паличкою. В наступному етапі до одержаного осаду додають сечовину (5 мл з молярною концентрацією 8 М), витримували до повного розчинення у водяній бані (5 хв). Оптичну щільність вимірюють на спектрофотометрі ULAB-108UA при довжині хвиль 370 і 430 нм проти контролю.

Кількість 2,4-динітрофенілгідразонів вираховують за формулою:

$$A = 10^3 E / 21 c, \text{ де} \qquad (2.5)$$

А - вміст 2,4-динітрофенілгідразонів в ммоль/г протеїну,

Е - оптична густина дослідних взірців,

С - вміст протеїнів у 0,2 мл сироватки крові,

21 – коефіцієнт, який відповідає 1 ммоль/г.

Визначення еритроцитарного індексу інтоксикації, ЕІІ

Еритроцитарний індекс інтоксикації визначали за методом Тогайбаєва А.А. та співавторів. Принцип методу полягає в уявленні еритроцита як адсорбенту. Сорбційна здатність еритроцитів оцінюється за еритроцитарної мембрани поглинати і пропускати забарвлені речовини [87].

В пробірку поміщають 1 мл 3,8 % розчину цитрату натрію та 4 мл цільної крові. Далі перемішують, центрифугують впродовж 10 хв при 3000 об/хв для відділяли еритроцитарної маси. Потім 1 мл еритроцитарної маси переносять в пробірку з 3 мл метиленової синьки (0,025 %), виготовленої на фізрозчині. Досліджувані проби перемішують та інкубують протягом 10-12 хв при кімнатній температурі. Після цього впродовж 10 хв центрифують при 1100 об/хв. Відбирають надосадову рідину і визначають оптичну щільність проти фізіологічного розчину на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 630 нм. Кількість поглинутого барвника (у відсотках) обраховують за формулою:

$$A = 100 - C \times 100 / B, \text{ де} \qquad (2.6)$$

А – кількість поглинутого барвника (в %),

В – оптична щільність вихідного розчину (метиленова синька) в одиницях екстинкції,

С – оптична щільність розчину барвника після інкубації з еритроцитами (в одиницях екстинкції),

100 – відсоток щільності мембрани в нормі, %.

Визначення вмісту молекул середньої маси в сироватці крові, МСМ

Вміст молекул середньої маси визначають відповідно до методики Ліфшиц Р.І. Принцип методу базується на виділенні кислоторозчинної фракції МСМ. [46, 65].

У пробірку поміщають 0,5 мл супернатанту гемолізату еритроцитів. Далі додають 4,5 мл 10 % розчину трихлороцетової кислоти. Досліджувані проби центрифують протягом 30 хв при 3000 об/хв. Виділяють фракцію в об'ємі 0,5 мл розводять дистильованою водою у співвідношенні 1:10. Оптичну щільність визначають при довжині хвилі 254, 238, 260 та 280 нм проти дистильованої води на спектрофотометрі ULAB-108UA. Отримані результати виражають в одиницях, що чисельно рівні показникам екстинкції (Е×2000), та перераховували в ум.од/л.

Визначення активності аланінамінотрансферази, АлАТ (К.Ф. 2.6.1.2)

Активність ензиму АлАТ у сироватці крові визначали за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора Humalyzer 2000 з використанням колориметричного набору реагентів Human (Німеччина).

Принцип методу грунтується на здатності АлАТ трансамінувати 2-кетоглютарової кислоти й аланіну, з утворенням L-глутамінова та піровиноградна кислоти. Визначення грунтується на вимірюванні оптичної густини в лужному середовищі 2,4-динітрофенілгідразонів 2-кетоглютарової та піровиноградної кислот.

Оптичну щільність вимірюють при хвилі 340 нм, що вказує на активність АлАТ в досліджуваній пробі. [194].

Визначення активності аспартатамінотрансферази, АсАТ (К.Ф. 2.6.1.1)

Активність ензиму АсАТ у сироватці крові визначали турбідиметричним методом за допомогою напівавтоматичного аналізатора біохімічного Humalyzer 2000 з використанням колориметричного набору реагентів Human (Німеччина).

Принцип методу базується на трансамінуванні АсАТ аспарагінової кислоти з утворенням та глутамінової кислоти та ацетооцетової кислот із 2-кетоглютарової. Ацетооцетова кислота може декарбоксилюватися до піровиноградної. Визначення грунтується на вимірюванні оптичної густини у лужному середовищі 2,4-динітрофенілгідразонів 2-кетоглутарової та піровиноградної кислот.

Оптичну щільність вимірюють при хвилі 340 нм, що вказує на активність АсАТ в досліджуваній пробі. [194].

Визначення активності лужної фосфатази, ЛФ (К.Ф. 3.1.3.1)

Активність ЛФ у сироватці крові визначали турбідиметричним методом за допомогою напівавтоматичного аналізатора біохімічного Humalyzer 2000 з використанням колориметричного набору реагентів Human (Німеччина).

Принцим методу визначення активності ЛФ грунтується на властивості ензиму в лужному середовищі переносити фосфатної групи від п-нітрофенілфосфату до діетаноламін із наступним виділенням п-нітрофенолу. Вміст останього, що синтезується за одиницю часу, прямо пропорційно активності ензиму в досліджуваних тканинах. Оптична щільність визначається при довжині хвилі 405 нм.

Визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів, ЦІК

Принцип методу грунтується на визначенні вмісту циркулюючих імунних

комплексів у сироватці крові шляхом реакції преципітації з поліетиленгліколю-6000 [24].

В пробірку переносили 0,3 супернатанту гемолізату еритроцитів та додавали 0,6 мл 0,1 М боратного буферу (pH=8,4). Отриману суміш розділяли на 2 пробірки по 0,3 мл розчину. До 1-ої пробірки (контрольна проба) додавали того ж боратного буферу в об'ємі 2,7 мл. В 2-гу пробірку (дослідна проба) вносили 2,7 мл розчину ПЕГ-6000 (10 г ПЕГ в 240 мл боратного буферу). Досліджувані зразки інкубували при кімнатній температурі на протязі 60 хв. Оптичну щільність вимірювали на спектрофотометрі ULAB-108UA при довжині хвилі 450 нм.

Обрахунок вмісту ЦІК проводили за формулою:

$$\text{ум.од.} = (\text{Ед-Ек}) \times 1000 \qquad (2.7)$$

де Ед – екстинція 2-ої пробірки (дослідна проба)

Ек – екстинція 1-ої пробірки (контрольна проба).

Визначення вмісту сечовини

Активність сечовини у сироватці крові визначали турбідиметричним методом за допомогою напівавтоматичного аналізатора біохімічного Humalyzer 2000 з використанням колориметричного набору реагентів Human (Німеччина). Принцип методу грунтується на уреазному гідролізу сечовини. Продукти реакціями виступають аміак і вуглекислий газ. Аміак утворює розчин забарвлений в зелений колір, внаслідок реакції з гіпохлоритом і саліцилатом. Оптичної щільності вимірюють при довжині хвилі 560 нм, що прямопропорційно концентрації сечовини в досліджуваній пробі [14];

2.3 Імуноферментні методи дослідження

Визначення вмісту інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-4 у сироватці крові

ІЛ-6 визначали за допомогою наборів "ІФА-IL-6" та "ІФА-IL-4".

Принцип методу базується на "сендвіч"-варіант твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням моноклональних антитіл до ІЛ-4 та ІЛ-6.

На першій стадії в лунки скрипів вносять по 250 мкл промиваючого розчину та інкубують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Далі розчин з лунок видаляють та вносять 100 мкл робочого розчину (робоча концентрація) та 100 мкл супернатанту гемолізату еритроцитів. Потім інкубують при температурі 37 °С протягом 60 хвилин. Після першої інкубації відбувається зв'язування цитокінів з моноклональними антитілами, що іммобілізовані на внутрішній поверхні лунок. Вміст скрипів видаляли. На другому етапі, лунки промивали 250 мкл промиваючого розчину три рази. Далі в лунки вносили субстрантний розчин в об’мі 100 мкл. Інкубували при кімнатній температурі в темному місці. Під час інкубації з субстратною сумішшю відбувається фарбування розчину в лунках. Після цього в досліджувані зразки вносили по 50 мкл зупинячого реагенту. Інтенсивність жовтого забарвлення прямопропорційна вмісту цитокінів в аналізованих зразках. Оптичну щільність вимірювали при довжині хвилі 450 нм. Одиниця вимірювання – пг/мл.

Вміст цитокінів розраховували після вимірювання оптичної щільності розчину в лунка на підставі каліброваного графіка.

Визначення вмісту імуноглобулінів у сироватці крові турбідиметричним методом

Вміст імуноглобулінів А, М, G у сироватці крові визначали турбідиметричним методом за допомогою напівавтоматичного аналізатора біохімічного Humalyzer 2000 з використанням колориметричного набору реагентів Human (Німеччмна).

Імуноглобуліни класів А, М, G здатний в пробі та калібраторі реагувати з імуноглобуліном із специфічним анти-імуноглобуліном-антигеном в реагенті і

утворює турбідиметричну вимірювальну аглютинацію. Ступінь аглютинації прямо пропорційна концентрації імуноглобулінів.

2.4 Морфологічне дослідження тканин товстої кишки.

Забір метеріалів та виготовлення гістологічних препаратів відбувався відповідно до загальноприйнятної методики[20]. Для гістологічних досліджень брали товсту кишку піддослідних уражених ДМГ тварин щомісяця протягом 30 тижнів ураження, а також на 14 та 21 доби ентеросорбційної терапії, а також 14 добу корекції цитостатиком.

Фрагменти товстої кишки фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Далі досліджувагі зразки дегідратували в спиртах зростаючої концентрації та заключали в парафін. Зрізи досліджуваних блоків в парофіном фарбували гематоксиліном та еозином. Вивчення мікропрепаратів проводили під мікроскопом Mikros 400. Фотодокументували мікроскопічні зображення за допомогою цифрового фотоапаратом Nicon COOL Pix 4500.

2.5 Методи статистичного аналізу

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за програмного забезпечення SPSS-22 [146,182], з використанням парметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Оскільки 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 $\chi 2$ застосовували для оцінки різниці між категоріальними даними. Різниця значень ймовірності була $p \geq 0,95$ (рівень значимості p). Розбіжності вважалися вірогідними при $p \leq 0,05$.

При оцінки кореляційного аналізу вираховували лінійний коефіцієнт кореляції Пірсона (r). Перевірку достовірності отриманих даних проводили за допомогою критерію Стьюдента. Від’ємне значення коефіцієнту вказувало на зворотний (негативний) зв’язок між досліджуваними явищами, а позитивне

значення коефіцієнту зазначає на прямопропорційний (прямий) зв’язок. У випадку нульового значення коефіцієнту – зв'язок відсутній. Зв'язок вважали сильним, при коефіцієнті кореляції |r| = 0,70–0,99. У випадку |r| = 0,30–0,69 зязок розцінювали як середньої сили, слабким називають зв'язок – при |r| = 0,01–0,29. Значимість коефіцієнта кореляції оцінювали за допомогою критерію Ст’юдента за вірогідності похибки p.

РОЗДІЛ 3
МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ АДЕНОКАРЦИНОМИ

(експериментальне дослідження)

У даному розділі наведено результати досліджень метаболічних порушень у щурів після ураження канцерогеном ДМГ. Експериментальне дослідження проведено для підтвердження змін в АОС, розвитку оксидативного стресу, активізації цитолізу, нагромадження ендогенних токсинів, поглиблення СЕІ, розвиток імунних порушень за умов змодельованого стану.

3.1 Особливості прооксидантно-антиоксидатних процесів у щурів з ДМГ-індукованим канцерогенезом.

Розвиток ракової інтоксикації супроводжується надмірною генерацією АФО, натомість детоксикаційні можливості організму зменшуються [92, 93]. У фізіологічних концентраціях АФО беруть участь у роботі регуляторних систем, з якими пов’язана функціональна активність клітин та їхня життєдіяльність [16, 141]. Тривала та надмірна генерація вільних радикалів та АФО сприяє розвитку оксидативного стресу, накопиченню токсичних продуктів ПОЛ, що зумовлюють метаболічні порушення в організмі. Первинні продукти ПОЛ (гідропероксиди ліпідів) є нестійкими речовинами, що легко руйнуються з утворенням більш стабільних вторинних продуктів. Серед них найвідоміший – малоновий діальдегід, вміст якого визначається у реакції з ТБК, його накопичення призводить до інтоксикації організму [16, 105, 107, 168, 186].

Встановлено, що в динаміці ураження ДМГ у сироватці крові та печінці експериментальних тварин вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищується вміст ТБК-АП (табл. 3.1).

У сироватці крові щурів уже через 1 місяць введення канцерогену цей показник вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищився в 2,4 раза порівняно з контролем. Через 5 місяців моделювання канцерогенезу вміст ТБК-АП продуктів вірогідно ($p \leq 0,05$) збільшився в 6,2 раза. Найвищий показник зафіксовано на 7 місяць

дослідження (в 7,1 раза перевищував вміст ТБК-АП у групі контрольних тварин).

Таблиця 3.1. Вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові та печінці щурів у динаміці ураження ДМГ (M±m)

Досліджуваний показник/ Група тварин, термін ураження	ТБК-АП у сироватці крові, мкмоль/л	ТБК-АП у гомогенаті печінки, мкмоль/кг
Контроль, n=7	1,93±0,09	16,27±0,93
1 місяць, n=7	4,72±0,30*	47,26±2,75*
2 місяць, n=7	8,31±0,51*	50,42±3,83*
3 місяць, n=7	9,69±0,57*	56,71±4,10*
4 місяць, n=7	11,12±0,65*	60,50±4,87*
5 місяць, n=7	11,93±0,69*	68,67±5,23*
6 місяць, n=7	12,90±0,76*	73,96±5,34*
7 місяць, n=7	13,70±0,77*	74,02±5,45*

Примітка. * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ

У сироватці крові щурів уже через 1 місяць введення канцерогену цей показник вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищився в 2,4 раза порівняно з контролем. Через 5 місяців моделювання канцерогенезу вміст ТБК-АП продуктів збільшився в 6,2 раза ($p \leq 0,05$). Найвищий показник зафіксовано на 7 місяць дослідження (в 7,1 раза перевищував вміст ТБК-АП у групі контрольних тварин).

У печінці щурів протягом експерименту відмічено аналогічне підвищення продуктів ліпопероксидації після ураження канцерогеном. Через 1 місяць ураження ДМГ у групі експериментальних тварин вміст ТБК-АП продуктів вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищився в 2,9 раза. На 5 місяці моделювання неопластичного процесу в товстій кишці досліджуваний показник зріс у 4,2 раза, на 7-й місяць експерименту в 4,5 раза порівняно з контролем.

Отже, за ДМГ-індукованого канцерогенезу активуються процеси ВРО, зокрема ліпопероксидації, на що вказує прогресуюче підвищення вмісту ТБК-АП в обох досліджуваних тканинах щурів [150].

Прогресуюче зростання ВРО викликає неконтрольовану окисну

модифікацію протеїнів. Відомо, що ОМП виконує функцію маркера раннього розвитку оксидативного стресу. Його інтенсифікація виступає пусковим механізмом процесів денатурації, фрагментації, зміни функціональної активності протеїнів та утворення амінокислотних радикалів, які далі вступають у вторинну взаємодію з сусідніми амінокислотними залишками [32, 141, 175, 216]. Усі ці зміни призводять до втрати протеїнами їхньої біологічної активності й порушення обміну речовин. Крім того, негативний ефект ОМП пов'язують із тим, що вони є джерелом вільних радикалів і виснажують запаси клітинних антиоксидантів [58, 61, 101, 142].

Розвиток неопластичного процесу в товстій кишці, індукованого введенням ДМГ, призводить до прогресуючого підвищення вмісту ОМП у сироватці крові щурів всіх досліджуваних фракцій. Так, вміст $ОМП_{370}$ у сироватці крові та печінці тварин зростав, починаючи з перших місяців введення канцерогену, та досяг максимальних значень у кінцеві терміни моделювання аденокарциноми (табл. 3.2.).

Таблиця 3.2. Вміст продуктів окисної модифікації протеїнів у сироватці крові та печінці щурів у динаміці ураження ДМГ, (M±m)

Досліджуваний показник/ Група тварин, термін ураження	$ОМП_{370}$ мкмоль/г протеїну		$ОМП_{430}$ мкмоль/г протеїну	
	Сироватка крові	Печінка	Сироватка крові	Печінка
Контроль, n=7	0,15±0,01	0,29±0,02	0,30±0,02	0,38±0,02
1 місяць, n=7	0,34±0,02*	0,41±0,02*	0,39±0,02*	0,56±0,04*
2 місяць, n=7	0,47±0,03*	0,47±0,03*	0,49±0,02*	0,64±0,04*
3 місяць, n=7	0,51±0,04*	0,60±0,04*	0,57±0,04*	0,68±0,04*
4 місяць, n=7	0,59±0,04*	0,68±0,04*	0,64±0,05*	0,73±0,05*
5 місяць, n=7	0,68±0,05*	0,70±0,05*	0,74±0,05*	0,80±0,06*
6 місяць, n=7	0,74±0,05*	0,72±0,06*	0,80±0,05*	0,83±0,06*
7 місяць, n=7	0,81±0,06*	0,78±0,06*	0,86±0,06*	0,91±0,08*

Примітка. * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ

На 1 місяць експерименту у сироватці крові та печінці уражених щурів вміст $ОМП_{370}$ вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищився в 2,3 раза та 1,4 раза відповідно

порівняно з тваринами контрольної групи, на 7 місяць дослідження цей показник збільшився порівняно із неураженими канцерогеном тваринами у сироватці крові в 5,4 раза, у печінці – в 2,7 раза ($p \leq 0,05$).

Схожу динаміку підвищення показників альдегідо- та кетопохідних основного характеру ($ОМП_{430}$) виявлено в сироватці крові тварин та їх печінці протягом всього експерименту: на 1 місяць у сироватці крові показник вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищився в 1,3 раза, в печінці уражених щурів – в 1,5 раза порівняно з відповідними показниками тварин групи контролю. На 7 місяць експерименту вміст $ОМП_{430}$ у сироватці крові щурів підвищився у 2,9 раза, у печінці – в 2,4 раза ($p \leq 0,05$) у порівнянні з контрольними значеннями.

Дослідження вітчизняних та зарубіжних науковців, а також наші власні дослідження, вказують на посилення вільнорадикальних процесів і розвиток оксидативного стресу в динаміці злоякісних колоректальних новоутворень. На тлі окисного порушення гомеостазу відбуваються зміни у функціональній активності антиоксидантної системи організму. Порушення рівноваги між процесами ліпопероксидації та АОС призводять до лавиноподібної реакції переокиснення, яка закінчується загибеллю клітини [82].

Система антиоксидантного захисту забезпечує знешкодження надлишку продуктів ПОЛ та підтримання внутрішньоклітинної концентрації вільних радикалів. Основними компонетами АОС є її ензимна та неензимна ланки [105, 141]. Кожен із компонентів АОС діє у тісному взаємозв'язку з іншими структурними компонентами, доповнюючи, а в багатьох випадках, підсилюючи дію один одного [48]. Саме тому, доцільним було дослідження ензимних та неензимних показників АОС за ДМГ-індукованого канцерогенезу [43].

Першу лінію захисту складають внутрішньоклітинні інгібітори вільнорадикального окислення: СОД, КАТ і пероксидаза.

СОД вважається ключовим ензимом в АОС. Функція даного ензиму полягає в перериванні ланцюгів кисневозалежних вільнорадикальних реакцій

через дисмутацію супероксидного аніон-радикала (O^{2-}) з наступним синтезом триплетного оксигену та гідроген пероксиду [92,101].

В умовах індукованого канцерогенезу товстої кишки, нами зафіксовано статистично вірогідне ($p \leq 0,05$) зниження СОД активності у гомогенаті печінки, починаючи з 4 місяця ураження (в 1,4 раза) (табл. 3.3). Цей показник зазнав зниження і в наступні терміни експерименту (на 7 місяць ураження ДМГ в 1,75 раза був нижче рівня контрольних щурів).

Таблиця 3.3 Супероксиддисмутазна активність у гомогенаті печінки щурів за умов змодельованого канцерогенезу (M±m)

Досліджуваний показник/ Група тварин, термін ураження	СОД, од./мг
Контроль, n=7	0,42±0,03
1 місяць, n=7	0,39±0,03
2 місяць, n=7	0,36±0,03
3 місяць, n=7	0,32±0,03
4 місяць, n=7	0,29±0,02*
5 місяць, n=7	0,25±0,02*
6 місяць, n=7	0,23±0,02*
7 місяць, n=7	0,24±0,01*

Примітка. * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ

Стійка динаміка пригнічення активності СОД може свідчити про постійне прогресуюче пошкодження клітини та розвиток гіпоксії в ураженому організмі. Отримані результати вказують на зменшення пулу ензиму внаслідок посиленого його використання на нейтралізацію вільних радикалів, продукція яких значно інтенсифікується в організмі тварин за умов експериментального канцерогенезу.

З іншого боку, відомо про безпосередній вплив АФО на ступінь окиснення іонів металів в активних центрах ензимів, що обумовлює пригнічення їх функціонування [193]. Ще однією з причин зниження СОД активності може бути накопичення гідрогену пероксиду, який є інгібітором ензиму та може чинити негативний вплив на клітину. Саме тому, потрібна його постійна інактивація в

реакції (розщеплення до води та кисню), що каталізується каталазою.

Поряд із СОД реакцію дисмутації каталізує й купрумвмісний протеїн з ензиматичною активністю – церулоплазмін. Його максимальна концентрація зосереджена в плазмі крові, а основна функція полягає в здатності до знешкодження токсичних гідроксил-радикалів. Даний протеїн функціонує в міжклітинному просторі та на поверхні клітинних мембран, спільно із СОД, каталазою та системою глутатіону, регулює вільнорадикальні процеси в організмі [165, 170].

У групі щурів, уражених ДМГ, нами зафіксовано вірогідне ($p \leq 0,05$) збільшення вмісту ЦП, порівняно з контролем (в 1,4 раза вже у перший місяць експерименту). Після 5 місяців моделювання аденокорциноми даний показник вірогідно ($p \leq 0,05$) зріс у 5,6 раза, після 30-тижнів ураження щурів ДМГ ми виявили його підвищення в 3,8 раза щодо рівня контрольних тварин (табл 3.4).

Таблиця 3.4 Вміст церулоплазміну у сироватці крові щурів, уражених диметилгідразином (M±m)

Досліджуваний показник/ група тварин, термін ураження	ЦП, мг/л
Контроль, n=7	1,99±0,22
1 місяць, n=7	2,81±0,26*
2 місяць, n=7	3,32±0,30*
3 місяць, n=7	5,25±0,40*
4 місяць, n=7	7,07±0,54*
5 місяць, n=7	11,2±0,46*
6 місяць, n=7	7,71±0,52*
7 місяць, n=7	7,58±0,66*

Примітка. * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ

Наведені результати можуть вказувати на миттєве включення ЦП у захист організму від вільних радикалів уже на початкових етапах моделювання канцерогенезу.

Враховуючи те, що обидва вищенаведені показники АОС беруть участь у

знешкодженні АФО на початку зародження вільнорадикального ланцюга, доцільним було вивчити каталазну активність та вміст ВГ за умов індукованого канцерогенезу товстої кишки.

Каталаза - гемвмісний ензим, що міститься практично у всіх тканинах, особливо її багато у клітинах печінки, нирок та еритроцитах. Ензим є синергістом до СОД, оскільки каталізує розщеплення гідроген пероксиду з утворенням води та Оксигену [170].

У таблиці 3.5 наведено результати дослідження каталазної активності в сироватці крові та печінці уражених ДМГ тварин.

Таблиця 3.5. Каталазна активність у сироватці крові та гомогенаті печінки щурів, уражених диметилгідразином M±m

Досліджуваний показник/ Група тварин, термін ураження	Каталаза в сироватці крові, (мккат/л)	Каталаза в гомогенаті печінки, (мккат/кг)
Контроль, n=7	1,29±0,66	1,71±0,09
1 місяць, n=7	1,19±0,07	1,49±0,08
2 місяць, n=7	1,16±0,06	1,25±0,07*
3 місяць, n=7	0,80±0,05*	1,00±0,06*
4 місяць, n=7	0,64±0,04*	0,93±0,06*
5 місяць, n=7	0,55±0,04*	0,78±0,05*
6 місяць, n=7	0,49±0,04*	0,53±0,05*
7 місяць, n=7	0,40±0,03*	0,47±0,04*

Примітка. * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ

У щурів експериментальної групи, яким вводили ДМГ, даний показник вірогідно ($p \leq 0,05$) знижується у печінці та сироватці крові досліджуваних тварин протягом усього терміну моделювання. Отримані дані можуть вказувати на накопичення в організмі гідроген пероксиду. Однією із причин зниження активності ензиму може бути спричинена тривалою дією токсину деградація вільних та зв'язаних із мембранами ендоплазматичної сітки рибосом, які відповідають за синтез протеїнів.

Нами зафіксовано, що каталазна активність у сироватці крові уражених

щурів вірогідно ($p \leq 0,05$) знизилась на 3 місяць експерименту (на 38 %) та продовжувала знижуватися впродовж наступних місяців ураження (7 місяць на 69 %).

Аналогічне зниження активності досліджуваного ензиму виявлено в печінці уражених щурів. Починаючи з другого місяця введення ДМГ, даний показник знизився на 27 %, на 7 місяць моделювання аденокарциноми товстого кишківника каталазна активність вірогідно ($p \leq 0,05$) зменшилася на 72 % відносно контрольної групи.

Відомо, що наслідком активації процесів ліпопероксидації є накопичення гідроперекисних сполук. Ключова роль у знешкодженні токсинів належить системі глутатіону. Дана система проявляє потужні антиоксидатні властивості. Вона складається з глутатіону та трьох ензимів, що каталізують зворотній напрямок реакції окиснення-відновлення [73, 226].

ВГ належить до центральних компонентів у АОС. Він неензиматичним шляхом інактивує гідрогену пероксид та інгібує АФО. Швидкість реакції, у якій бере участь ВГ, залежить від його концентрації в крові. При її зниженні збільшується вміст гідроген пероксиду та підвищується концентрація цитотоксичних вільних радикалів [8, 27, 207].

Таблиця 3.6 Вміст відновленого глутатіону в сироватці крові та гомогенаті печінки уражених диметилгідразином щурів (M±m)

Досліджуваний показник/ Група тварин, термін ураження	ВГ у гомогенаті печінки, (ммоль/кг)	ВГ у сироватці крові, (ммоль/л)
Контроль, n=7	1,40±0,03	1,21 ±0,03
1 місяць, n=7	1,70±0,09*	1,35±0,04*
2 місяць, n=7	1,87±0,04*	1,42±0,06*
3 місяць, n=7	2,33±0,08*	1,94±0,06*
4 місяць, n=7	1,12±0,05*	1,04±0,05*
5 місяць, n=7	0,65±0,06*	0,77±0,06*
6 місяць, n=7	0,74±0,04*	0,72±0,04*
7 місяць, n=7	0,79±0,05*	0,71±0,04*

Примітка. * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ

Внаслідок введення канцерогену ДМГ, вміст ВГ у сироватці крові лабораторних тварин вірогідно ($p \leq 0,05$) збільшувався до 3 місяця експерименту та перевищував контрольні значення в 1,6 раза (табл 3.6).

У наступні терміни експерименту вміст ВГ у сироватці крові уражених тварин вірогідно ($p \leq 0,05$) знижувався. Дефіцит ВГ на більш пізніх термінах індукованого процесу, може вказувати на інтенсифікацію вільнорадикальних процесів або на підсилення катаболізму самого ж глутатіону. Так, на 4 місяць експерименту рівень досліджуваного показника вірогідно ($p \leq 0,05$) знизився в 1,1 раза, у кінці дослідження виявився нижче рівня контролю в 1,7 раза відносно контрольних показників.

Відомо, що ВГ синтезується у печінці, тому доцільним стало визначення його вмісту саме в цьому органі. У тварин, уражених канцерогеном, спостерігається вірогідне ($p \leq 0,05$) підвищення досліджуваного показника в 1 місяць експерименту (в 1,2 раза відповідно до контролю). Максимальне підвищення визначено на 3 місяць дослідження (в 1,6 раза).

У наступні терміни моделювання канцерогенезу вміст ВГ у печінці зменшувався, на 4 та 7 місяць введення ДМГ цей показник вірогідно ($p \leq 0,05$) знизився у 1,25 раза та 1,7 раза відповідно (табл. 3.6).

Виявлені зміни вмісту ВГ у печінці та сироватці крові в усіх групах експериментальних тварин можна трактувати як відповідь на розвиток оксидативного стресу. Дестабіліцізація показників ВГ сприяє ще більшій активації процесів ПОЛ та деструкції гепатоцитів.

На нашу думку, тривала дія ДМГ, з одного боку, може призвести до надмірної генерації вільних радикалів, з іншого, до виснаження субстратів кон'югації ВГ. Тривале зниження рівня ВГ може стати причиною накопичення в клітині гідроген пероксиду з наступним посиленим синтезом гідроксильного радикалу та суттєвим пошкодженням молекулярних структур.

Таким чином, отримані результати вказують на те, що в умовах

ДМГ-індукованого канцерогенезу спостерігаються порушення функціонування антиоксидантної системи (як ензимної, так і неензимної її ланок). Збільшується кількість вільних радикалів і гідроген перексиду. Останній здатний ініціювати розвиток оксидативного стресу [168, 189].

3.2. Показники ендогенної інтоксикації у щурів з експериментальним канцерогенезом.

Ріст та розвиток злоякісних новоутворень в організмі супроводжується розвитком явища інтоксикації. Неопластична інтоксикація за механізмом утворення та клінічними ознаками визначається як ендогенна інтоксикація, що має місце при інших захворюваннях, які супроводжуються розвитком оксидативного стресу [30,88].

У літературних джерелах зустрічаються публікації, які констатують, що за канцерогенезу, в першу чергу, порушується азотистий та вуглеводний метаболізм. Це може бути пов'язано з тим, що ракові клітини додатково використовують азот та глюкозу з тканинних протеїнів та глікогену, і як наслідок, провокують дистрофію органів. За таких умов у крові збільшується вміст азоту, сечовини, аміаку та МСМ [21, 22].

Вважається, що показники рівня МСМ є основними біохімічними маркерами, що можуть відображати рівень ендотоксемії та патологічного протеїнового метаболізму [67]. Важливою характеристикою МСМ є можливість чіткого вираження високої біологічнії активності. Накопичення МСМ є не тільки маркером ендогенної інтоксикації, в подальшому вони посилюють перебіг патологічного процесу, набувають роль вторинних токсичних сполук та можуть впливати на життєдіяльність усіх систем й органів.

Як показали наші дослідження (табл.3.7), у тварин із змодельованою онкопатологією спостерігалося зростання вмісту всіх фракцій МСМ, як маркерів ендотоксикозу. Так, показник фракції $МСМ_{254}$ у сироватці крові вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищувався на 2 місяць ураження на 60 %, на 7 місяці ураження ДМГ

цей показник збільшився на 90 % ($p \leq 0,05$) порівняно з аналогічним показником контрольних тварин [44].

Аналогічне збільшення дослідного показника спостерігалось при визначенні фракці $МСМ_{280}$: на 2 місяці ураження – на 72 %, на 7 місяці – на 83 %. Підвищувався й рівень $МСМ_{238}$ (2 місяць моделювання неопластичної інтоксикації – на 52 %, 7 місяць – на 65 %.). Вміст фракції $МСМ_{260}$ зростав на 63 % і 76 % на 2 та 7 місяці експерименту відповідно.

Таблиця 3.7. Вміст молекул середньої маси у сироватці крові щурів, уражених диметилгідразином (M±m)

Досліджуваний показник/ Група тварин, термін ураження	МСМ 254, ум.од./л	МСМ 280, ум.од./л	МСМ 238, ум.од./л	МСМ 260, ум.од./л
Контроль, n=7	0,100±0,007	0,104±0,007	0,110±0,007	0,108±0,008
1 місяць, n=7	0,121±0,009	0,116±0,005	0,145±0,010*	0,114±0,006
2 місяць, n=7	0,161±0,010*	0,179±0,011*	0,168±0,010*	0,176±0,011*
3 місяць, n=7	0,153±0,012*	0,162±0,013*	0,150±0,008*	0,162±0,009*
4 місяць, n=7	0,164±0,011*	0,173±0,009*	0,154±0,008*	0,158±0,007*
5 місяць, n=7	0,172±0,010*	0,180±0,009*	0,160±0,008*	0,166±0,009*
6 місяць, n=7	0,185±0,013*	0,185±0,009*	0,178±0,008*	0,184±0,008*
7 місяць, n=7	0,191±0,011*	0,191±0,011*	0,182±0,007*	0,190±0,008*

Примітка. * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ

Таким чином, аналіз результатів показав, що вміст усіх фракцій молекул середньої маси різко збільшується впродовж перших двох місяців, після чого залишається стабільно високим до 7 місяця ураження.

Отримані зміни у вмісті МСМ досліджуваних фракцій, може вказувати про дисбалан між синтезом та елімінацією біополімерів в організмі тварин із ДМГ-індукованим канцерогенезом. Ймовірно, що посилений протоліз тканин та вхід протеолітичних ензимів у сироватку крові щурів виступає причиною

зазначених змін. До найбільш токсичних належать продукти деградації протеїнів [68].

Нагромадження МСМ в умовах індукованого онкогенезу у тваринному організмі чинить токсичний вплив на мембрани еритроцитів.

Нами відмічено вірогідне ($p \leq 0,05$) збільшення ЕІІ з другого місяця експерименту (на 24,8 %). Даний показник зростав протягом усього дослідження і на 7 місяць перевищував показник контрольних тварин на 68,1 % (табл.3.8).

Таблиця 3.8 Еритроцитарний індекс інтоксикації (%) у крові щурів за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу (M±m)

Досліджуваний показник/ Група тварин, термін ураження	ЕІІ, %
Контроль, n=7	24,4±1,91
1 місяць, n=7	32,0±2,67
2 місяць, n=7	49,2±2,42*
3 місяць, n=7	57,5±3,50*
4 місяць, n=7	70,6±4,48*
5 місяць, n=7	85,7±5,31*
6 місяць, n=7	88,9±6,04*
7 місяць, n=7	92,5±5,13*

Примітка. * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ

Про розвиток ендотоксикозу свідчить збільшення вмісту сечовини, як компонента азотного обміну. Азот сечовини дозволяє оцінити знешкоджувальну функцію печінки, наявність активного запального процесу, ревматичного процесу, а також порушення водно-сольового обміну та дисбаланс мікроелементів [154].

Сечовина синтезується в печінці при знешкодженні аміаку, який утворюється в реакціях дезамінування амінокислот та виводиться з організму нирками. Відповідно, якщо із крові сечовина виводиться повільно, то це є ознакою порушення видільної функції нирок [150,176].

Отже, концентрація сечовини як кінцевого продукту обміну протеїнів та

основної складової частини залишкового азоту в тварин залежить від інтенсивності її синтезу та виведення. Тому її визначення є важливим діагностичним тестом для печінки.

У процесі моделювання канцерогенезу, вміст сечовини в сироватці крові уражених тварин вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищувався в усі терміни експерименту (2 міс – на 15 %, 3 міс – на 20 %, 7 міс – на 12 %) відносно показників контролю (табл.3.9).

Таблиця 3.9 Вміст сечовини у сироватці крові щурів з індукованим онкологічним процесом (M±m)

Досліджуваний показник/ Група тварин, термін ураження	Сечовина, (ммоль/л)
Контроль, n=7	40,96±1,11
1 місяць, n=7	40,48±0,46
2 місяць, n=7	47,00±0,85*
3 місяць, n=7	49,08±0,53*
4 місяць, n=7	51,68±0,76*
5 місяць, n=7	46,13±0,78*
6 місяць, n=7	46,09±0,84*
7 місяць, n=7	45,91±0,62*

Примітка. * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ

Максимальні зміни відмічені через 4 місяці від початку моделювання неопластичного процесу. У цьому терміні вміст сечовини у сироватці крові щурів підвищився на 26 %. У наступні терміни експерименту даний показник в уражених тварин знижувався, але й надалі перевищував рівень групи контролю.

Відомо, що основні стадії метаболізму канцерогену ДМГ відбуваються в печінці. Як зазначалося у попередніх розділах, проміжний метаболіт іон метилдіазонію є активатором вільнорадикального окиснення й саме тому печінка зазнає найбільшого токсичного впливу на ранніх стадіях ураження [219, 229].

У печінці синтезуються та локалізовані біологічні каталізатори –

амінотрасферази. У процесі моделювання канцерогенезу нагромаджуються ендогенні токсини, що змінюють проникність плазматичних мембран гепатоцитів. Відповідно, внаслідок індукування раку товстої кишки, амінотрансферази виходять в кров. За таких умов розвивається цитолітичний синдром в організмі тварин [47, 48].

Відомо, що амінотрансферази (АлАТ та АсАТ) - це внутрішньоклітинні ензими, які, в основному, депонуються в цитоплазмі гепатоцитів, тому в нормі їх вміст у сироватці невисокий [144, 183]. Однак, внаслідок довготривалого введення ДМГ, в організмі щурів зафіксовано зміни активності АлАТ та АсАТ у сироватці крові протягом усіх термінів моделювання аденокарциноми. Встановлена гіперферментемія вказує на пошкодження плазматичних мембран гепатоцитів та вихід печінкових ензимів у кров [148, 203].

Так, через 1 місяць від початку експерименту активність АлАТ у сироватці крові уражених щурів вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищилася на 36 % у порівнянні з показниками активності даного ензиму у тварин контрольної групи (табл.3.10). Найвищим цей показник був на 4-ому місяці експерименту (на 56 % вище від показника групи контролю).

Дані результати вказують на розвиток гепатоцелюлярного пошкодження печінки протягом 4-ьох місяців. У наступні терміни дослідження спостерігається тенденція до зниження активності АлАТ (5 міс – активність ензиму була лише на 42 % вище рівня контрольних тварин, на 7 міс – на 25 % перевищувала їх рівень). Такі дані, на нашу думку, можуть вказувати або на поступове зменшення кількості зруйнованих гепатоцитів за рахунок компенсаторних процесів у печінці, або ж на повну деградацію клітин паренхіми печінки, які є джерелом даних ензимів [111,171].

Аналогічні зміни зафіксовані при дослідженні активності АсАТ. Отримані результати вказують (табл.3.10), що після 1 місяця ураження активність ензиму в сироватці крові зросла на 26 % порівняно з групою тварин контролю. У наступних термінах експерименту активність АсАТ продовжувала

збільшуватися. Зокрема, на 5 місяці експерименту даний показник підвищився на 107 % , на 7-му місяці – на 172 % порівняно з контролем.

Таблиця 3.10 Зміна активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази у сироватці крові щурів в умовах хронічної неопластичної ендотоксемії (M±m)

Досліджуваний показник/ Групи тварин, терміни ураження	АлАТ (мккат/год л)	АсАТ (мккат/год л)
Контроль, n=7	1,58±0,06	1,18±0,03
1 місяць, n=7	2,15±0,13*	1,49±0,06*
2 місяць, n=7	1,98±0,07*	1,74±0,05*
3 місяць, n=7	2,31±0,09*	1,91±0,05*
4 місяць, n=7	2,47±0,13*	2,19±0,05*
5 місяць, n=7	2,25±0,06*	2,45±0,07*
6 місяць, n=7	2,05±0,10*	2,84±0,07*
7 місяць, n=7	1,98±0,07*	3,22±0,06*

Примітка. * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ

Для об’єктивності оцінки патологічних змін у печінці та підтвердження функціонального порушення вивчалася активність маркерів цитолізу мембран гепатоцитів (АлАТ та АсАТ) у печінкових гомогенатах. Введення ДМГ викликало вірогідне ($p \leq 0,05$) зниження активності АсАТ та АлАТ у печінці досліджуваних тварин. Після 1 місяця експерименту активність АсАТ та АлАТ незначного зменшилася відносно аналогічних показників контрольної групи (табл. 3.11).

У наступні терміни експерименту зберігається тенденція до зниження АлАТ: 3 міс – на 42 % , 5 міс – на 59 % , 7 міс – на 66 % ($p \leq 0,05$). Активність ензиму АсАТ у гомогенаті печінки вірогідно ($p \leq 0,05$) знизилася на 28 %, 57 %, 69 % порівняно з контрольними тваринами у відповідні терміни дослідження.

На пізніх стадіях розвитку онкопроцесу печінка зазнає максимальних змін із порушенням протеїнсинтезувальної функції. Наведені результати узгоджуються із літературними даними, оскільки максимальні зміни амінотрансфераз виявлені на 7 місяці експерименту [82].

Таблиця 3.11 Зміна активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази у печінці щурів в умовах хронічної неопластичної ендотоксемії (M±m)

Досліджуваний показник/ Групи тварин, терміни ураження	АлАТ, мккат/год кг	АсАТ, мккат/год кг
Контроль, n=7	3,86±0,18	1,94±0,09
1 місяць, n=7	3,24±0,09*	1,84±0,05
2 місяць, n=7	2,99±0,05*	1,57±0,04*
3 місяць, n=7	2,23±0,06*	1,40±0,03*
4 місяць, n=7	1,77±0,07*	1,11±0,05*
5 місяць, n=7	1,59±0,04*	0,84±0,02*
6 місяць, n=7	1,38±0,07*	0,65±0,05*
7 місяць, n=7	1,30±0,03*	0,60±0,05*

Примітка. * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ

Наступним етапом дослідження було вивчити активність ЛФ, специфічного для печінки ензиму, який є чутливим індикатором її стану. Підвищення активності ЛФ у сироватці крові свідчить про розвиток запальних процесів у даному органі та холестазу [222].

Під час моделювання канцерогенезу було встановлено прогресуюче зростання активності ЛФ у сироватці крові щурів, уражених ДМГ, порівняно з контрольними тваринами. Це може бути зумовлено інтенсифікацією процесів дефосфорилювання, що підтримують внутрішньоклітинну концентрацію фосфору.

Так, активність ЛФ прогресуюче підвищувалася у сироватці крові уражених ДМГ тварин: на 1 місяці після введення канцерогену на 46 %, 3 місяці – на 114 %, 5 місяці – на 127 %, 7 місяці – на 129 % (табл.3.12). Усі зміни були вірогідними ($p \leq 0,05$).

Моделювання раку товстої кишки, супроводжувалося зміною активності ЛФ у гомогенаті печінки. Активність даного ензиму знизилась на 18 % у 1 місяць експерименту, на 5 місяць – на 50 %, на 7 місяць – на 61 % відповідно до контролю (табл 3.12).

Таблиця 3.12 Активність лужної фосфатази у сироватці крові та печінці щурів з індукованим канцерогенезом (M±m)

Досліджуваний показник/ Групи тварин, терміни ураження	ЛФ в сироватці крові,(мкат/л)	ЛФ в гомогенаті печінки,(мкат/кг)
Контроль, n=7	2,19±0,06	1,71±0,08
1 місяць, n=7	3,20±0,07*	1,40±0,08*
2 місяць, n=7	4,83±0,04*	1,32±0,05*
3 місяць, n=7	4,69±0,09*	1,12±0,03*
4 місяць, n=7	4,59±0,05*	1,00±0,06*
5 місяць, n=7	4,99±0,04*	0,85±0,05*
6 місяць, n=7	5,01±0,07*	0,76±0,05*
7 місяць, n=7	5,03±0,06*	0,67±0,05*

Примітка. * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ

Підсумовуючи вище описані результати, можна зробити висновок, що в процесі моделювання аденокарциноми товстої кишки відбувається зміна низки маркерів деструктивних процесів, на що вказує підвищений рівень амінотрансфераз та лужної фосфатази в сироватці крові експериментальних тварин з онкопроцесом. Це може свідчити про розвиток цитолізу в ураженому організмі, а також запальних процесів у печінці.

Отримані результати свідчать про посилення процесів катаболізму протеїнів і порушення у процесах дезамінування амінокислот в організмі уражених щурів. Однією із причин цього може бути прогресуюче ураження печінки під дією використаного нами екзогенного токсиканта, зокрема канцерогену, а також на пошкоджувальний вплив ендогенних токсинів саме на гепатоцити [176].

3.3. Показники цитокінової системи та імунного статусу у тварин з індукованим канцерогенезом.

У підрозділах 3.1 та 3.2 було показано, що в процесі моделювання канцерогенезу відбувається активація вільнорадикальних процесів, порушується цілісність клітинних мембран, що є наслідком деструктивних змін у органах.

У клітинах щурів нагромаджується надмірна кількість токсинів та поглиблюється ендогенна інтоксикація. Всі згадані чинники зумовлюють розвиток запальної реакції організму. На тлі функціональних розладів гомеостазу відбуваються зміни в імунному статусі уражених організмів.

Важливою функцією імунітету є протипухлинний захист [57]. Виникнення патологічного стану може супроводжуватися утворенням антитіл та Т-лімфоцитів, які направлені проти власних антигенів, і як наслідок, розвиваються автоімунні реакції [134, 244].

Зміни у формуванні імунологічної відповіді виступають провідними факторами у розвитку запального процесу в організмі. Встановлено, що в більшості онкологічних хворих виявлено порушення імунологічного статусу на фоні змін цитокінового профілю. При загостренні хвороби підвищується абсолютна кількість В-лімфоцитів та рівень циркулюючих імунних комплексів [80, 227].

Вважаться, що дослідження вмісту С-РП слугує раннім маркером діагностики та моніторингу запального процесу. С-РП належить до протеїнів гострої фази й зміна його концентрації вказує на можливі деструктивні процеси в організмі. Особливістю С-РП є те, що він виробляється печінкою у відповідь на запальні та некротичні фактори, які мають місце в різних органах. Період напіввиведення з організму досить тривалий, тому вміст С-РП стабільний на противагу короткоживучим цитокінам [130, 137, 191, 243].

Нами досліджено, що вміст С-РП у сироватці крові щурів за умов введення ДМГ призводить до підвищення даного показника вже з першого місяця експерименту, однак ці показники не було вірогідними ($p \geq 0,05$).

Вміст С-РП на третій місяць моделювання канцерогенезу вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищився в 1,5 раза, на 5 місяць – 1,7 раза порівняно з контролем (табл. 3.13). Нами зафіксовано максимальні зміни вмісту досліджуваного показника на 7 місяці ураження ДМГ, що в 2,1 раза перевищує аналогічний показник у групі контрольних тварин.

Отримані дані можуть свідчити про розвиток запального процесу в організмі експериментальних тварин, уражених ДМГ.

Таблиця 3.13 Вміст С-реактивного протеїну у сироватці крові щурів за умов неопластичного ураження (M±m)

Досліджуваний показник/ Групи тварин, терміни ураження	Сечовина, (мг/л)
Контроль, n=6	2,45±0,18
1 місяць, n=7	2,78±0,21
2 місяць, n=7	3,15±0,29
3 місяць, n=7	3,66±0,34*
4 місяць, n=7	4,12±0,38*
5 місяць, n=7	4,25±0,39*
6 місяць, n=7	5,10±0,49*
7 місяць, n=7	5,25±0,50*

Примітка. * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ

Відомо, що С-РП синтезується в печінці під контролем прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6. Стимулюючу дію на секрецію С-РП здійснюють також й інші цитокіни, такі як ІЛ-1β, тромбоцитарний фактор росту, ФНП-α [102, 181, 244].

Цитокіни належать до класу сигнальних молекул та виступають первинною ланкою прозапальної та протизапальної відповіді організму. Більшість цитокінів не секретуються постійно, однак синтезуються безпосередньо у вогнищі запального процесу, тому можуть впливати на всі клітини, що задіяні у запальній реакції [166, 243, 244].

Дослідження рівня представників цитокінового профілю має важливе прогностичне значення, оскільки їх співвідношення відображає інтенсивність, динаміку деструктивно-запальних процесів та прогресування захворювання [165].

Виходячи із вище сказаного, доцільним було дослідити цитокіновий баланс у тварин, уражених ДМГ. За умов ДМГ-індукованого канцерогенезу встановлено, що збільшення вмісту С-РП у сироватці крові експериментальних

тварин супроводжується вірогідним ($p \geq 0,05$) підвищенням вмісту прозапального ІЛ-6 (табл.3.14).

Таблиця 3.14 Вміст про- та протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові щурів із індукованим онкогенезом (M±m)

Досліджуваний показник/ Групи тварин, терміни ураження	ІЛ-4, пг/л	ІЛ-6, пг/л
Контроль, n=6	1,10±0,08	1,97±0,13
1 місяць, n=7	1,04±0,08	3,20±0,31*
2 місяць, n=7	1,60±0,08	3,09±0,28*
3 місяць, n=7	0,98±0,08	3,49±0,32*
4 місяць, n=7	0,85±0,08	4,07±0,37*
5 місяць, n=7	0,78±0,07*	5,56±0,52*
6 місяць, n=7	0,76±0,06*	6,65±0,61*
7 місяць, n=7	0,61±0,05*	6,92±0,62*

Примітка. * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ

У наших експериментах зафіксовано вірогідне ($p \leq 0,05$) підвищення у сироватці крові досліджуваних тварин прозапального ІЛ-6 (порівняно з контрольними значеннями) вже з 1 місяця експерименту (в 1,6 раза). Аналогічне підвищення досліджуваного показника зафіксовано на 5 місяці (в 2,8 раза) та 7 місяці (в 3,5 раза) моделювання канцерогенезу.

Відомо, що ІЛ-6 утворюється безпосередньо у вогнищі запалення та може виступати активатором генів пухлинної трансформації клітини [129, 238]. Отже, отримані результати можуть вказувати на посилення запальних процесів в організмі уражених тварин.

Згідно літературних даних, представники сімейства цитокінів працюють як єдина система. Каскадний механізм їхньої взаємодії забезпечує поетапне регулювання імуномодулюючої, запальної, проліферативної реакції організму. Будь-яке токсичне ураження викликає дисбаланс про- та протизапальних цитокінів [236, 237].

До функціональних антагоністів ІЛ-6 належить ІЛ-4. Даний цитокін проявляє протипухлинну дію, він є сильним ростовим фактором для

В-лімфоцитів, що сприяє їх диференціації, активації та розмноження [166, 243].

Саме тому, доцільним стало вивчення вмісту протизапального цитокіну ІЛ-4. У динаміці моделювання канцерогенезу товстої кишки зафіксовано зниження у сироватці крові експериментальних щурів вмісту ІЛ-4 у всі терміни дослідження.

Вірогідні ($p \leq 0,05$) зміни встановлені у більш пізні терміни експерименту. Починаючи з 5-го місяця введення канцерогену ДМГ, даний показник вірогідно ($p \leq 0,05$) зменшився в 1,4 раза, після 30 тижнів потрапляння до організму токсиканта вміст ІЛ-4 у сироватці крові щурів із індукованим канцерогенезом товстої кишки знизився в 1,8 раза порівняно з контролем.

Очевидно, що отримані результати свідчать про виснаження протизапальних і антибластомних можливостей організму на заключному етапі канцерогенезу, тому ІЛ-4 розглядається як прогностичний фактор виникнення ускладнень. Всі вище вказані зміни пов’язані з активною роботою Т-хелперів ІІ типу. Останні не тільки можуть продукувати про- та протизапальні цитокіни, але й беруть участь в активації гуморальної імунної відповіді та у функціонуванні В-лімфоцитів [131, 166, 215, 228].

В-лімфоцити безпосередньо не беруть участь у знешкодженні антигенів. Під впливом фагоцитів і Т-хелперів вони трансформуються в плазмоцити, які синтезують антитіла імуноглобуліни, що знешкоджують антигени [205, 232].

Відповідно до сучасних уявлень, В-лімфоцити вважаються основними клітинними структурами, що регулюють гуморальну імунну відповідь [143, 169]. Саме тому, імуноглобуліни можна вважати маркерами функціонування та диференціювання В-лімфоцитів. За зміною вмісту основних класів імуноглобулінів можна визначити ступінь ураження В-системи імунітету [113]. При дозріванні В-лімфоцити можуть змінювати клас імуноглобулінів, що синтезуються ними. Спочатку В-лімфоцити синтезують імуноглобуліни класу М (Ig M). При дозріванні 10 % В-лімфоцитів продовжуються синтезуватись Ig M, 70 % перемикаються на синтез Ig G, 20 % - на синтез Ig A [125].

У ході експерименту виявлено статистично вірогідне ($p \leq 0,05$) підвищення вмісту сироваткових Ig A, Ig M, Ig G у всіх тварин із змодельованим канцерогенезом товстої кишки (табл.3.15).

Моделювання неопластичного ендотоксикозу товстої кишки супроводжується прогресуючим підвищенням вмісту Ig M протягом усього експерименту. Так, досліджуванний показник вірогідно ($p \leq 0,05$) збільшився на початку експерименту (1 місяць введення ДМГ) на 16 %, у проміжний термін (5 місяць введення канцерогена) на 52 % та у кінці ДМГ-індукованого канцерогенезу на 60 % (табл.3.15). Це можна пояснити тим, що саме Ig M виступає первинним маркером імунної відповіді та секретується на початкових стадіях взаємодії з антигеном [134].

Таблиця 3.15 Динаміка вмісту імуноглобулінів у сироватці крові щурів із ДМГ-індукованим канцерогенезом (M±m)

Досліджуваний показник/ Групи тварин, терміни ураження	Ig M, мг/мл	Ig A, мг/мл	Ig G, мг/мл
Контроль, n=6	0,560±0,02	1,25±0,07	9,91±0,30
1 місяць, n=7	0,653±0,01*	1,58±0,03*	10,70±0,37
2 місяць, n=7	0,690±0,02*	1,60±0,02*	11,53±0,22*
3 місяць, n=7	0,772±0,02*	1,66±0,04*	12,03±0,46*
4 місяць, n=7	0,824±0,02*	1,73±0,04*	12,24±0,44*
5 місяць, n=7	0,854±0,02*	1,81±0,03*	13,15±0,45*
6 місяць, n=7	0,886±0,02*	1,89±0,04*	14,06±0,38*
7 місяць, n=7	0,901±0,02*	2,06±0,05*	15,12±0,41*

Примітка. * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ

Відомо, що імуноглобуліни класу М синтезуються плазматичними клітинами й складають 5-10% від загальної кількості імуноглобулінів у сироватці крові. Ig M існують у 2-х структурних формах – мономерній та пентамерній, які мають різні біологічні функції. Мономерні Ig M належать до складу мембранних рецепторів, та можуть розпізнавати антигени (наприклад, рецептор В-клітин – BCR). Тоді як Ig M мають додатковий трансмембранний пептид, вони локалізовані на поверхневій плазматичній мембрані незрілих

В-лімфоцитів. Вони синтезуються переважно у початковий період гуморальної імунної відповіді та стимулюють наступний синтез Ig G [208]. Ig G синтезуються зрілими Т-лімфоцитами, тому з'являються у крові у більш пізні терміни антигенної стимуляції [155].

Вміст Ig G у сироватці крові уражених тварин (2 місяць введення ДМГ) був статистично ($p \leq 0,05$) вищим на 16 %, ніж у щурів контрольної групи. Після 5-ти місяців моделювання канцерогенезу досліджуваний показник підвищився на 33 %, в кінцеві терміни введення канцерогену вміст Ig G вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищився на 52 % порівняно з аналогічним показником у групі контрольних тварин (таб.3.15).

Отримані нами результати корелюють із літературними даними, оскільки статистично вірогідні ($p \leq 0,05$) дані (підвищення вмісту Ig G) зафіксовано, починаючи з другого місяця ураження тварин канцерогеном.

Сироватковий імуноглобулін А забезпечує місцевий імунітет, у відповідь на вплив антигену синтезується плазматичними клітинами слизових оболонок. Він належить до важливих імуноглобулінів шлунково-кишкового тракту [117].

У наших експериментах за хімічно індукованого канцерогенезу відбувається вірогідне ($p \leq 0,05$) збільшення вмісту IgA, що може свідчити про перебудову гуморальної ланки імунної системи в кишечнику в сторону захисної реакції від утворення пухлини. Вміст Ig A в сироватці крові вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищився у всі терміни експерименту.Так, після 1 місяця введення ДМГ досліджуваний показник збільшився на 26 % порівняно зі щурами контрольної групи (табл.3.15). Проміжні результати 3 та 5 місяців моделювання раку вказують на підвищення вмісту IgA на 32 % та 45 % відповідно. Максимальне зростання досліджуваного показника зафіксовано на 7 місяці експерименту (на 64 %). Отримані результати підтверджують істотне ураження слизових оболонок, насамперед шлунково-кишкового тракту.

Посилене утворення імуноглобулінів супроводжується накопиченням у сироватці крові імунних комплексів. Вміст циркулюючих імунних комплексів

виступає маркером ендогенної інтоксикації та стану імунної системи. Секреція ЦІК забезпечує захисною реакцією організму, шляхом з'єднання антигену з відповідним антитілом [187], яке завжди закінчується нейтралізацією або елімінацією антигену.

Тривалість перебування ЦІК в кров'яному руслі прямопропорційна їх патогенному впливу на тканини. Про сприятливий стан імунної системи свідчить перевага елімінація ЦІК над їх синтезом, а тривала персистенція імунних комплексів в організмі – про порушення імунорегуляторних функцій [217, 220].

Таблиця 3.16. Вміст циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові щурів із індукованим онкогенезом (M±m)

Досліджуваний показник/ Група тварин, термін ураження	ЦІК, ум.о./л
Контроль, n=6	58,75±4,96
1 місяць, n=7	106,23±7,31*
2 місяць, n=7	142,35±9,45*
3 місяць, n=7	169,30±11,57*
4 місяць, n=7	192,45±10,47*
5 місяць, n=7	182,12±5,68*
6 місяць, n=7	190,60±10,94*
7 місяць, n=7	196,75±7,80*

Примітка. * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ

У всіх експериментальних тварин за індукованого ДМГ онкогенезу спостерігається суттєве зростання вмісту ЦІК у сироватці крові порівняно з контрольною групою (табл.3.16).

Збільшення вмісту ЦІК також може вказувати на поглиблення порушень мікроциркуляції, гіпоксію.

Через 1 місяць індукованого канцерогенезу показник вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищився в 1,8 раза. Через 3 та 5 місяців експерименту вміст ЦІК став більшим від рівня контролю в 2,9 та 3,1 раза відповідно. Аналогічна тенденція зафіксована й у кінцеві терміни ураження тварин, вміст ЦІК перевищував

значення контрольної групи в 3,3 раза (табл. 3.16).

Результати досліджень свідчать про те, що моделювання аденокарциноми товстої кишки супроводжується вираженим напруженням та дисбалансом факторів гуморальної ланки імунної системи піддослідних тварин

3.4. Морфо-функціональні зміни товстої кишки тварин уражених диметилгідразином

Результати, що були наведенні у попередніх підрозділах, підтверженні морфологічними дослідженнями товстої кишки щурів ураження ДМГ.

Для встановлення морфологічних змін у товстій кишці щурів було вивчено структуру органу контрольної групи. На мікроскопічному рівні у стінці товстої кишки контрольних тварин спостерігається чотири оболонки: слизова, підслизова, м’язова та серозна (рис.3.1).

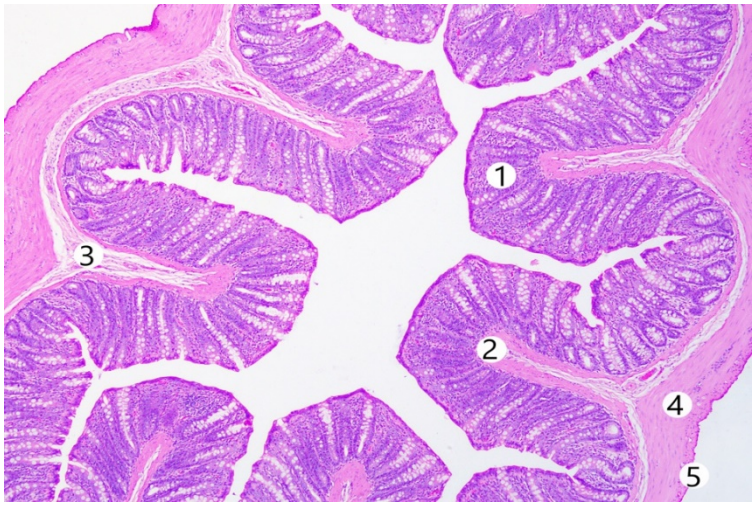


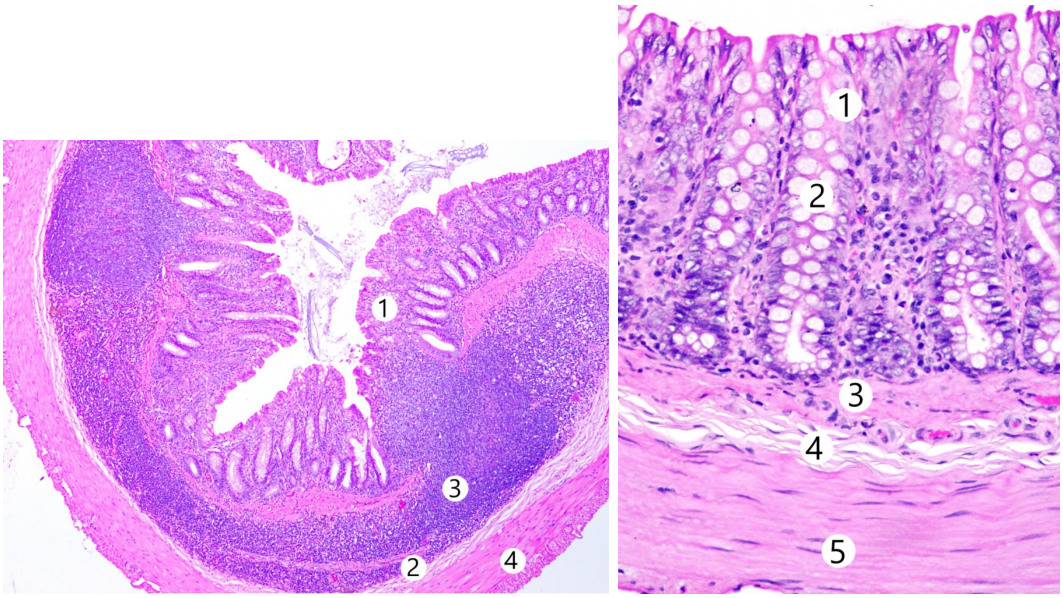
Рисунок 3.1 – Гістологічний стан товстої кишки інтактної тварини. Крипти (1), м’язова пластинка (2), підслизова основа (3), м’язова оболонка (4), серозна оболонка (5). Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 40

Одношаровий циліндричний епітелій крипт містить численні оптично світлі келихоподібні клітини. Власна пластинка подекуди інфільтрована незначною кількістю лімфоцитів. М’язова пластинка добре структурована,

рівномірної товщини. Пухка сполучна тканина підслизової основи без ознак набряку та інфільтрацій, містить лімфатичні фолікули з чіткими контурами. Гладкі міозити м'язової оболонки розташовані у два шари: внутрішній – циркулярний, зовнішній – поздовжній. Волокниста сполучна тканина серози вкрита клітинами мезотелію.

Мікроскопічні дослідження товстої кишки за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу вказують на наступні зміни.

Світлооптично на 1 місяць експерименту одношаровий циліндричний епітелій крипт товстої кишки несуттєво відрізняється від норми (рис.3.2).



А Б

Рисунок 3.2 Мікроскопічні зміни товстої кишки тварини через 1 місяць після хронічної дії ДМГ.

А – слизова оболонка (1), підслизова основа (2), солітарний фолікул (3), м'язова оболонка (4). Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 40

Б – крипта (1), келихоподібні клітини (2), м'язова пластинка (3), підслизова основа (4), м'язова оболонка (5). Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 400

Спостерігається збільшення площі цитоплазми келихоподібних клітин за рахунок накопичення слизу. При цьому значно звужується просвіт крипт. Ядра епітеліоцитів округлі, розміщені базально, їх нуклеоплазма просвітлена, з гетерохроматином по периферії. Базальна мембрана зберігає свою цілісність. У

власній пластинці крипт наявні незначні лімфогістіоцитарні інфільтрати. Гладкі міоцити м’язової пластинки розташовані повздовжньо. У підслизовій основі спостерігаються лімфоїдні фолікули великих розмірів.

Гістологічно на 3 місяць дослідження встановлено наростання деструктивних змін у стінці товстої кишки. Спостерігається розширення крипт, внаслідок чого зменшується товщина слизової оболонки. Більшість епітеліоцитів у складі крипт перебуває у фазі підвищеної секреторної активності. Посилюється лімфо- та гістіоцитарної інфільтрації власної пластинки крипт. Компоненти мікроциркуляторного русла слабо повнокровні. Лімфатичні фолікули підслизвої основи та м’язова оболонка світлооптично залишаються незмінними (рис.3.3).

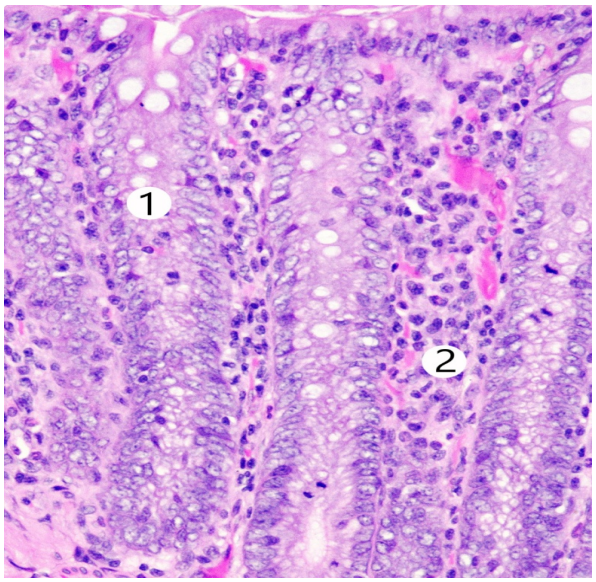


Рисунок 3.3 Гістологічні зміни товстої кишки тварини через 3 місяці після хронічної дії ДМГ. Крипти (1), лімфо- та гістіоцитарна інфільтрація власної пластинки (2). Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 400

На 5 місяць експерименту світлооптично наростали альтеративні зміни циліндричного епітелію товстої кишки, спостерігалася його десквамація з утворенням мікроерозій.

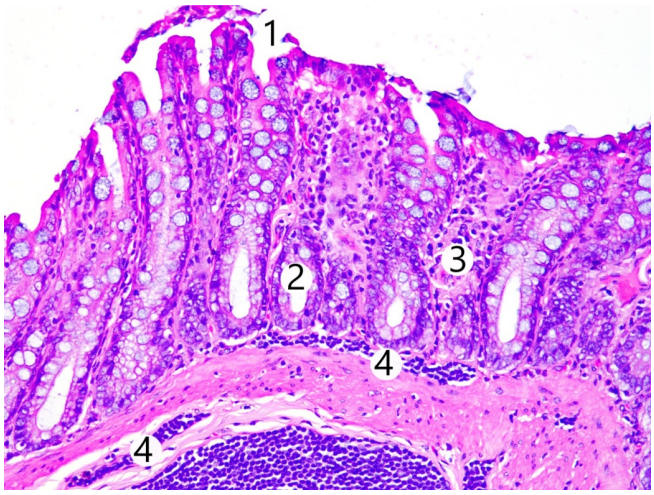


Рисунок 3.4 Мікроскопічні зміни товстої кишки тварини через 5 місяців після хронічної дії ДМГ. Десквамовані епітеліоцити (1), крипти (2), лімфоцитарна інфільтрація слизової оболонки (3), лімфостаз у лімфатичних судинах (4). Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 200

У структурі крипт наявне поширення лімфоцитів по лімфатичних судинах із утворенням лімфостазів. Встановлено гіперплазію лімфатичних фолікулів підслизової основи та поширення лімфоїдної тканини у власну пластинку слизової оболонки. Спостерігається нерівномірне кровонаповнення судин та периваскулярний набряк (рис. 3.4).

Гістологічні зміни товстої кишки на 7 місяць експериментально індукованого канцерогенезу представлені на рис.3.5.

За умов ДМГ-індукованого канцерогенезу спостерігається тяжка дисплазія епітелію крипт товстої кишки, яка характеризується наявністю гіперхромних ядер та порушенням впорядкованості епітеліоцитів. Ядра клітин епітелію гіперхроміні, різної форми та величини, ядерно-цитоплазматичне співвідношення зсунуте у бік ядра, що свідчить про прояви клітинного атипізму.

Порушена цілісность базальної мембрани. Дані морфологічні зміни свідчать про розвиток у товстій кишці Аденокарциноми *in situ.*

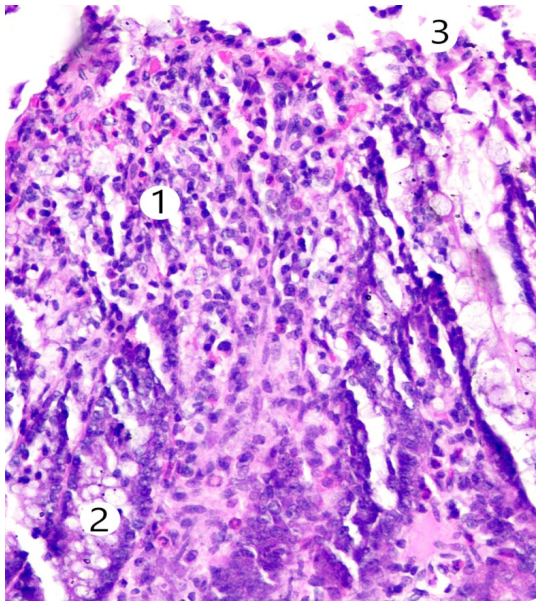


Рисунок 3.5 – Мікроскопічні зміни товстої кишки тварини через 7 місяців після хронічної дії ДМГ. Дисплазія епіделію слизової оболонки (1), крипта (2), ерозія епітелію слизової (3). Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 400

Таким чином, отримані результати мікроскопічного дослідження товстої кишки щурів уражених канцерогеном ДМГ вказують на морфо-функціональні зміни. Найбільші зміни зафіксовані в кінцеві терміни моделювання аденокарциноми.

Результати проведених досліджень дозволили зробити наступні висновки:

1. Моделювання канцерогенезу товстої кишки супроводжується розвитком оксидативного стресу, про що свідчить вірогідне ($p \leq 0,05$) підвищення продуктів ліпопероксидації протягом усіх термінів ураження. Найвищий вміст ТБК-активних продуктів зареєстровано в сироватці крові в кінцеві терміни індукованого процесу (в 7,1 раза вище контролю) та печінці щурів (у 4,5 раза). Аналогічне підвищення відмічено для показників окисної модифікації протеїнів у обох досліджуваних субстратах.

2. В умовах оксидативного стресу в сироватці крові та печінці щурів, уражених диметилгідразином, відбуваються зміни в антиоксидантній системі. Свідченням відповідних змін є зниження супероксиддисмутазної (в 1,75 раза) та каталазної активності (у 3,8 раза) у печінці щурів, вмісту відновленого глутатіону в сироватці крові (на 41 % щодо норми).

3. Встановлено, що за індукованого онкогенезу відбуваються зміни функціонального стану печінки, про що свідчить підвищення вмісту сечовини у сироватці крові щурів протягом семи місяців моделювання онкопроцесу. За даних умов в ураженому організмі розвивається цитолічний синдром та холестаз, на що вказує підвищення активності амінотрансфераз та лужної фосфатази в сироватці крові та зниження цих показників у печінці тварин з експериментальним онкопроцесом.

4. Встановлено, що в умовах індукованого канцерогенезу зростає вміст продуктів деградації протеїнових молекул різних фракцій ($МСМ_{238}$, $МСМ_{254}$, $МСМ_{260}$ та $МСМ_{280}$), що супроводжується нагромадженням вторинних ендогенних токсинів та поглибленням ендогенної інтоксикації організму.

5. За ДМГ-індукованого канцерогенезу в організмі щурів активуються запальні процеси. Про це свідчить вірогідне підвищення ($p \leq 0,05$) у сироватці крові вмісту С-реактивного протеїну (в 2,1 раза відносно контролю), вмісту прозапального цитокіну ІЛ-6 (в 3,5 раза щодо групи контрольних тварин) та зниження вмісту протизапального ІЛ-4 (в 1,8 раза щодо контролю) через 30 тижнів розвитку онкопроцесу. При моделюванні колоректального раку в щурів зафіксовано порушення у гуморальній ланці імунітету, що проявляється змінами вмісту імуноглобулінів та збільшенням у сироватці крові патогенних циркулюючих імунних комплексів. Протягом 30 тижнів вміст циркулюючих імунних комплексів прогресуюче підвищувався й до кінця експерименту перевищував рівень контрольної групи тварин у 3,3 раза. У цей же період максимальних змін зазнав вміст імуноглобулінів (вміст Ig A та Ig M підвищився в 1,6 раза, Ig G – в 1,5 раза порівняно з групою контрольних тварин).

6. Результати мікроскопічного дослідження товстої кишки щурів уражених канцерогеном ДМГ вказують на морфо-функціональні зміни які найбільш виражені зафіксовані в кінцеві терміни моделювання аденокарциноми.

Результати, викладені у розділі 3, опубліковано у наукових працях автора [37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 149, 150, 151].

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ ПЕРЕД ПРОВЕДЕННЯМ ЦИТОСТАТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ЗА УМОВ ДМГ-ІНДУКОВАНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Хіміотерапія належить до основних терапевтичних підходів у лікуванні онкологічних хворих. Однак дія протипухлинних препаратів зосереджена не лише на пухлинних клітинах, шкідливого впливу зазнають і нормальні клітини.

Пошук ефективних шляхів корекції, здатних нормалізувати стан антиоксидантної, імунної систем та підвищити здатність організму протистояти пухлинному процесу, й надалі залишається актуальним.

Виходячи з вище сказаного, доцільним стало вивчити активність окиснювальних процесів, показники антиоксидантної системи, стан гуморальної ланки імунної системи, запалення в організмі щурів, використовуючи індуковану модель канцерогенезу, за дії цитостатика Вінкристин на тлі попередньо проведеної ентеросорбційної корекції сорбентом АУТ-М. Результати дослідження наведені в даному розділі.

4.1. Показники вільнорадикального окиснення у тварин із індукованим канцерогенезом після сорбційнної детоксикації та застосування цитостатика.

Введення ДМГ викликає дисбаланс прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу з надмірною активацією процесів ПОЛ, виснаження резервів ендогенного антиоксидантного захисту. Отримані результати наведені в розділі 3.1. На підставі наведених даних щодо участі ПОЛ та АОС в механізмах розвитку патологічного процесу при ДМГ-індукованому канцерогенезі, на наш погляд, доцільним є вивчення активності змін цих систем під впливом коригуючих чинників.

Запропонована нами детоксикація сорбентом АУТ-М сприяла зниженню проявів оксидативного стресу у всіх досліджуваних групах тварин. На 14 добу введення препарату вміст ТБК-АП вірогідно ($p \leq 0,05$) зменшився у сироватці

крові тварин у 1,2 раза, на 21 добу – в 1,5 раза відносно групи уражених щурів. Аналогічна динаміка змін вмісту ТБК-АП відмічена й у гомогенаті печінки, даний показник на 14 добу дії ентеросорбенту вірогідно ($p \leq 0,05$) зменшився в 1,3 раза, на 21 добу – в 1,4 раза (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 Показники ТБК-АП в організмі щурів із змодельованим канцерогенезом після цитостатичної корекції на тлі ентеросорбції (M±m)

Досліджуваний показник/ Група тварин, термін ураження	Сироватка крові, мкмоль/л	Печінка, мкмоль/кг
Контроль, n=7	1,93±0,09	16,27±0,93
7 місяць ДМГ, n=7	13,70±0,77*	74,02±5,45*
7 місяць ДМГ+АУТ-М (14 днів), n=7	10,80±0,60**	55,29±3,62**
7 місяць ДМГ+АУТ-М (21 день), n=7	9,05±0,56**	50,52±3,20**
7 місяців ДМГ + АУТ-М (21день) + Вінкристин (14 днів), n=7	9,57±0,57$^{\#}$	52,45±2,30$^{\#}$

Примітка: * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ; ** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин та тваринами, які отримували ентеросорбент; $^{\#}$ - вірогідні зміни між ураженими канцерогеном тваринами (7 місяць) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів) на тлі ентеросорбційної терапії (21 день)

З наукових джерел відомо, що типовою реакцією організму на дію препаратів ХТ є надмірна ліпопероксидація з наступним розвитком оксидативного стресу [135, 164]. Нами встановлено, що на 14 добу після введення Вінкристину на тлі попередньої детоксикаційної терапії, вміст ТБК-АП незначно збільшився у порівняно з тваринами ураженої групи, яким протягом 21 доби вводити сорбент (табл. 4.1).

За умов розвитку ДМГ-індукованого канцерогенезу в організмі щурів відбувається гіперпродукція АФО та прогресуюче зростання активності вільнорадикальних процесів, на що вказує вірогідне підвищення у сироватці крові та печінці вмісту продуктів ОМП поряд з активацією процесів ПОЛ. Ступінь ОМП у наших експериментах оцінювали за рівнем кето- та альдегідопохідних нейтрального ($ОМП_{370}$) та основного ($ОМП_{430}$) характеру.

Застосований нами сорбент АУТ-М впливає на пригнічення розвитку окиснювального стресу, зокрема, процесів ОМП у тварин з аденокарциномою

товстої кишки (рис. 4.1). Застосування детоксикаційного коригуючого чинника забезпечує вірогідне ($p \leq 0,05$) зниження вмісту $ОМП_{370}$ та $ОМП_{430}$ у сироватці крові та печінці уражених ДМГ тварин. Вміст $ОМП_{370}$ на 21 добу дослідження в сироватці та печінці щурів знизився після використання сорбента АУТ-М на 200 % та 83 % відповідно, вміст $ОМП_{430}$ – на 100 % та 55 % порівняно з показниками уражених тварин.

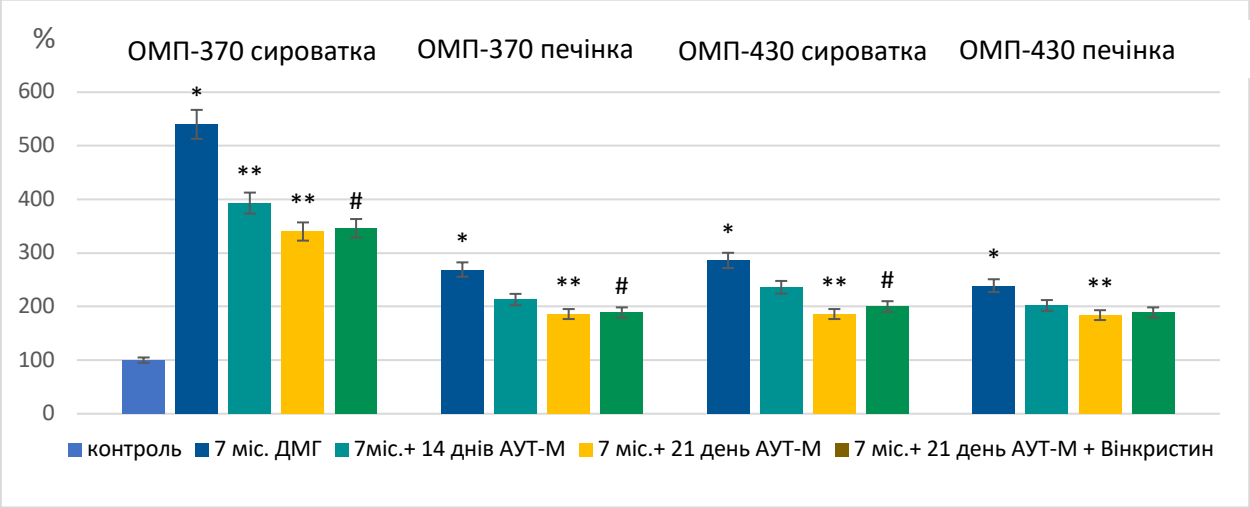


Рисунок 4.1 Динаміка змін вмісту окисної модифікації протеїнів у сироватці крові та гомогенаті печінки щурів з аденокарциномою товстої кишки після проведеної цитостатичної корекції на тлі застосування сорбента

Примітка: * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ; ** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин та тваринами, які отримували ентеросорбент; # - вірогідні зміни між ураженими канцерогеном тваринами (7 місяць) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів) на тлі ентеросорбційної терапії (21 день)

Після детоксикаційної терапії одній із груп тварин було використано цитостатик Вінкристин. Отримані результати вказують на незначне підвищення вмісту продуктів ОМП нейтрального та основного характеру як у сироватці крові, так і в печінці тварин відносно групи щурів із модельованим канцерогенезом на тлі сорбційної терапії (21 день). Щодо групи тварин із канцерогенезом, які не отримували ентеросорбент, вміст $ОМП_{370}$ та $ОМП_{430}$ після ентеросорбційної та цитостатичної корекції був вірогідно нижчим

($p \leq 0,05$).

Отримані результати підтверджують позитивний вплив ентеросорбента АУТ-М на вміст продуктів ОМП, оскільки, знижений їх вміст у досліджуваних тканинах призводить до зменшення проявів оксидативного стресу. Застосування Вінкристину після попередньо проведеної ентеросорбційної корекції незначно впливає на перебіг окиснювальних процесів в організмі щурів із експериментальним канцерогенезом.

Зміни вмісту продуктів ПОЛ у досліджуваних тканинах супроводжуються напруженням АОС. У проведених дослідженнях при неопластичному ендотоксикозі активність ензимів АОС вірогідно зменшувалася (розділ 3.1). Проте, застосування ентеросорбента АУТ-М позитивно вплинуло на показники ензиматичної та неензиматичної ланок АОС.

Таблиця 4.2. Супероксиддисмутазна активність у гомогенаті печінки щурів за умов змодельованого канцерогенезу на тлі використання ентеросорбента АУТ-М та цитостатика Вінкристин, (M±m)

Досліджуваний показник/ Група тварин, термін ураження	Гомогенат тканин печінки, (од./мг)
Контроль, n=7	0,42±0,03
7 місяць ДМГ, n=7	0,24±0,01*
7 місяць ДМГ+АУТ-М (14 днів), n=7	0,34±0,03**
7 місяць ДМГ+АУТ-М (21 день), n=7	0,36±0,04**
7 місяців ДМГ + АУТ-М (21день) +Вінкристин (14 днів), n=7	0,33±0,02$^{\#}$

Примітка: * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ; ** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин та тваринами, які отримували ентеросорбент; $^{\#}$ - вірогідні зміни між ураженими канцерогеном тваринами (7 місяць) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів) на тлі ентеросорбційної терапії (21 день)

Спостерігалася значна активація показників антиоксидантного захисту. Так, СОД активність у печінці вірогідно ($p \leq 0,05$) зростала на 14 добу закастосування сорбенту в 1,4 раза, на 21 добу – в 1,5 раза відносно показників

групи уражених тварин (табл 4.2).

Відомо, що СОД є одним із найпотужніших ензимів першої ланки захисту АОС [162]. Проведення цитостатичної корекції на тлі ентеросорбенту призводить до вірогідних ($p \leq 0,05$) змін СОД активності. Даний показник дещо знижений щодо тварин, яким проводили ентеросорбційну корекцію, але значно перевищує рівень щурів, уражених протягом 7 місяців диметилгідразином.

Застосування сорбенту АУТ-М сприяє відновленню каталазної активності. Отримані результати вказують на вірогідне ($p \leq 0,05$) підвищення активності ензиму в печінці досліджуваних тварин на 14 добу на 11 %, на 21 добу - на 23 % відносно тварин із змодельованою аденокарциномою (рис.4.2).

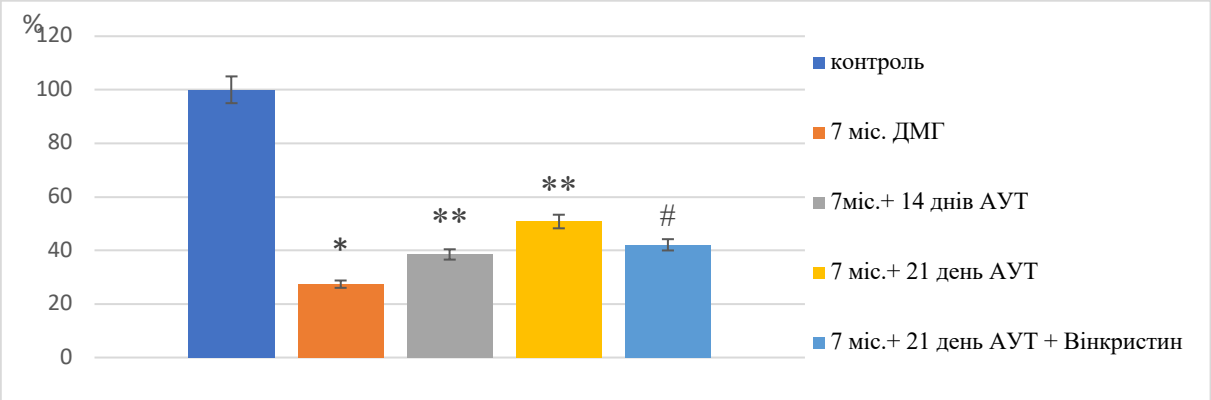


Рисунок 4.2. Каталазна активність у гомогенаті печінки щурів за умов змодельованого канцерогенезу на тлі використання ентеросорбента АУТ-М та цитостатика Вінкристин

Примітка: * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ; ** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин та тваринами, які отримували ентеросорбент; # - вірогідні зміни між ураженими канцерогеном тваринами (7 місяць) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів) на тлі ентеросорбційної терапії (21 день).

У сироватці крові щурів каталазна активність на 14 добу дії сорбенту вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищилася на 11 %, в кінцеві терміни детоксикації збільшилася на 18 % відносно групи уражених тварин (рис.4.3).

Після застосування Вінкристину сироватці крові щурів активність даного ензиму вірогідно ($p \leq 0,05$) зросла на 12 % щодо тварин з канцерогенезом, але

знизилась на 6 % щодо тварин з проведеною детоксикаційною терапією.

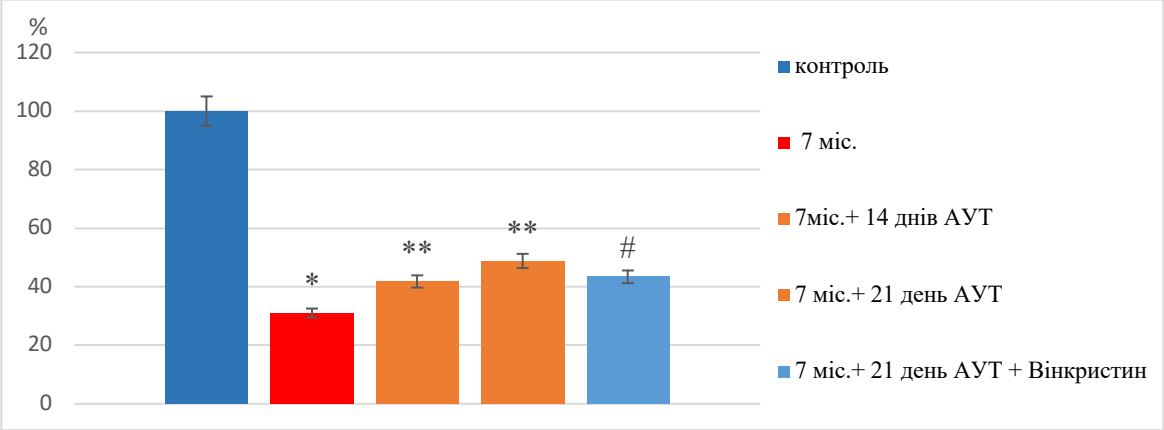


Рисунок 4.3. Каталазна активність у сироватці крові щурів за умов змодельованого канцерогенезу на тлі використання ентеросорбента АУТ-М та цитостатика Вінкристин

Примітка: * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ; ** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин та тваринами, які отримували ентеросорбент; # - вірогідні зміни між ураженими канцерогеном тваринами (7 місяць) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів) на тлі ентеросорбційної терапії (21 день)

Отже, детоксикаційна корекція сприяє відновленню каталазної активності у всіх досліджуваних субстратах. Це зумовлює активізацію процесу знешкодження гідроген пероксиду, що утворювався під час супероксиддисмутазної реакції. Цитостатик Вінкристин призводить до менш виражених каталазної активності щодо застосованого нами сорбенту.

Результати дослідження вмісту ЦП у сироватці крові щурів після сорбційної корекції наведені в табл. 4.3. Особливістю даного ензиму є висока стабільність до токсичної дії АФО. Це дозволяє ЦП зберігати біологічну активність навіть за умов їх інтенсивного синтезу.

Через 14 днів детоксикаційної корекції досліджуваний показник вірогідно ($p \leq 0,05$) зменшився в 1,3 раза. Через 21 добу під початку введення сорбенту вміст ЦП знизився в 1,4 раза у порівнянні з тваринами, яким вводили канцероген.

Таблиця 4.3. Вміст церулоплазміну у сироватці крові щурів, уражених диметилгідразином, та після застосування ентеросорбента АУТ-М й цитостатика Вінкристин (M±m)

Досліджуваний показник/ Група тварин, термін ураження	ЦП, (мг/л)
Контроль, n=7	1,99±0,22
7 місяць ДМГ, n=7	7,58±0,66*
7 місяць ДМГ+АУТ-М (14 днів), n=7	5,72±0,27**
7 місяць ДМГ+АУТ-М (21 день), n=7	5,42±0,31**
7 місяців ДМГ + АУТ-М (21день) + Вінкристин (14 днів), n=7	5,70±0,40$^{\#}$

Примітка: * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ; ** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин та тваринами, які отримували ентеросорбент; $^{\#}$ - вірогідні зміни між ураженими канцерогеном тваринами (7 місяць) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів) на тлі ентеросорбційної терапії (21 день)

За введення цитостатика Вінкристину рівень ЦП дещо знизився (в 1,3 раза) у порівнянні з групою тварин, яким не проводили коригуючої терапії сорбентом (7 місяць ураження), але дещо перевищував рівень даного показника в уражених ДМГ тварин, які отримували ентеросорбент (табл.4.3). Це можна пояснити тим, що цитостатики належать до високотоксичних препаратів та здатні провокувати вільнорадикальні процеси.

На фоні активізації процесів ПОЛ в умовах ДМГ-індукованого канцерогенезу детоксикаційну функцію виконує ВГ. Введення АУТ-М сприяло позитивній динаміці відновлення вмісту ВГ у досліджуваних субстратах. Зокрема, на 14-ту добу дії сорбенту даний показник у сироватці крові вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищився на 13 %, на 21-шу добу – на 28 % відносно групи уражених тварин (табл. 4.4).

При дослідженні вмісту ВГ у гомогенаті печінки тварин із змодельованим канцерогенезом товстої кишки та після проведення детоксикаційної терапії виявлено позитивну тенденцію до нормалізації досліджуваного показника. Свідченням цього є те, що після 14 діб корекції вміст ВГ вірогідно ($p \leq 0,05$)

збільшився на 18 %, після 21 доби – на 26 % відносно групи тварин, де моделювали канцерогенез.

Таблиця 4.4. Вміст відновленого глутатіону у сироватці крові та гомогенаті печінки у щурів, уражених диметилгідразином, та після застосування ентеросорбента АУТ-М та цитостатика Вінкристин (M±m)

Досліджуваний показник/Група тварин, термін ураження	ВГ у сироватці крові, мкмоль/л	ВГ у гомогенаті печінки, мкмоль/кг
Контроль, n=7	1,40±0,03	1,21 ±0,03
7 місяців ДМГ, n=7	0,79±0,05*	0,71±0,04*
7 місяців ДМГ+АУТ-М (14 днів), n=7	1,04±0,03**	0,87±0,05**
7 місяців ДМГ+АУТ-М (21 день), n=7	1,15±0,04**	1,05±0,06**
7 місяців ДМГ + АУТ-М (21день) + Вінкристин (14 днів), n=7	0,92±0,07***	0,97±0,06$^{\#}$

Примітка: * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ; ** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин та тваринами, які отримували ентеросорбент; *** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин після ентеросорбційної терапії (21 день) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів); $^{\#}$ - вірогідні зміни між ураженими канцерогеном тваринами (7 місяць) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів) на тлі ентеросорбційної терапії (21 день)

На 14-ту добу цитостатичної терапії вміст ВГ у сироватці крові незначно знизився відносно тварин із індукованим канцерогенезом після 21-денної корекції ентеросорбентом, але перевищував рівень щурів, уражених ДМГ протягом 30 тижнів на 21 % (табл.4.4).

Проведення цитостатичної терапії сприяла незначному зменшенню вмісту ВГ в гомогенаті печінки. Так, на 14-ту добу введення Вінкристину зафіксовано вірогідні ($p \leq 0,05$) зміни досліджуваного показника, вміст ВГ знизився на 16 % відносно групи експериментальних тварин на тлі ентеросорбційної терапії (21 доба).

Отже, дія протипухлинних препаратів тісно пов’язана зі зниженням рівноваги між про- та антиоксидантною системою. За таких умов розвивається

оксидативний стрес, що вказує на неспроможність АОС забезпечити знешкодження АФО.

Результати наших досліджень підтверджують ефективність застосування сорбційної терапії за онкопроцесу, оскільки, АУТ-М сприяє нормалізації досліджуваних показників антиоксидантної системи. Цитостатик Вінкристин на тлі сорбційної корекції незначно впливає на показники антиоксидантної системи, проте поряд з ентеросорбцією сприяє зменшенню їх активності. Наведені результати можуть вказувати на те, що попередньо проведена детоксикаційна терапія сприяє відновленню захисних можливостей АОС та, ймовірно, підвищує стійкість експериментальних тварин до токсичної дії цитостатику.

4.2. Показники ендогенної інтоксикації та знешкоджувальної функції печінки у щурів із експериментальним канцерогенезом після застосування коригуючих чинників

З огляду на дані літератури та наші власні дослідження, що опубліковані в розділі 3.2, розвиток аденокарциноми товстої кишки супроводжується активізацією ВРО, зокрема ПОЛ. За таких умов основною мішенню для АФО є біологічні мембрани. Тому, дослідження впливу ентеросорбції та цитостатику на тлі детоксикаційного чинника в умовах хронічного ендотоксикозу є доцільним.

Проведені дослідження підтвердили позитивний вплив сорбційної корекції препаратом АУТ-М щодо зниження проявів ендогенної інтоксикації за показниками МСМ.

Вміст $МСМ_{254}$ у сироватці крові дослідних тварин після застосування АУТ-М зменшився на 14 добу на 18 % порівняно зі щурами, ураженими ДМГ. На 21 добу введення сорбента даний показник зменшився на 46 %. Аналогічні зміни спостерігались при дослідженні інших фракцій МСМ. Так, рівень $МСМ_{280}$ зменшився на 27 % (14 доба) і на 64 % (21 доба) у щурів, які отримували сорбент, щодо уражених тварин. Застосування ентеросорбента АУТ-М призвело до

зменшення вмісту $МСМ_{238}$ у сироватці крові уражених щурів на 17 % та 45 % відповідно на 14 та 21 доби його застосування. Вміст фракції $МСМ_{260}$ знизився на 20 % у відповідні терміни дослідження (рис. 4.4).

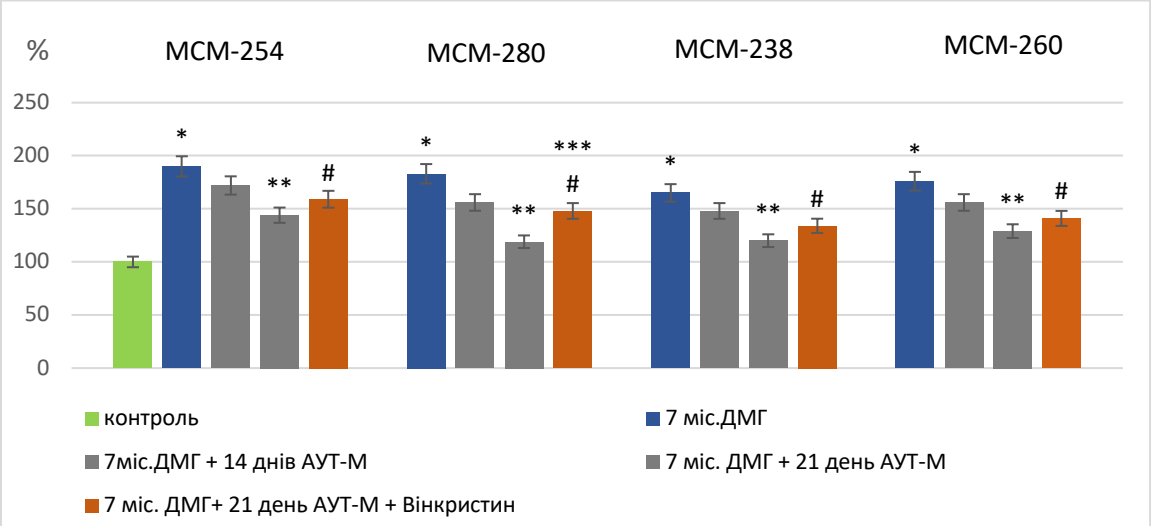


Рисунок 4.4. Вміст молекул середньої маси у сироватці крові щурів із індуковани канцерогенезом на тлі застосування коригуючих чинників

Примітка: * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ; ** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин та тваринами, які отримували ентеросорбент; *** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин після ентеросорбційної терапії (21 день) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів); $^{\#}$ - вірогідні зміни між ураженими канцерогеном тваринами (7 місяць) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів) на тлі ентеросорбційної терапії (21 день)

Згідно з результатами проведених досліджень, можна зробити висновок, що застосування ентеросорбента АУТ-М сприяє нормалізації показників ендотоксикозу, про що свідчить вірогідне ($p \leq 0,05$) зменшення вмісту МСМ усіх фракцій. Найбільш виражені зміни вмісту МСМ відмічено після 21 денної ентеросорбції.

Введення цитостатика протягом 14 діб характеризується змінами показників МСМ. Так, вміст $МСМ_{254}$ вірогідно ($p \leq 0,05$) знизився на 31 % порівняно з показниками групи тварин, де моделювали онкопроцес. Аналогічне

зниження спостерігається при визначенні вмісту $МСМ_{238}$ (на 31 %) та $МСМ_{260}$ (на 35 %).

Нами відмічено вірогідне ($p \leq 0,05$) зростання вмісту $МСМ_{280}$ на 29 % порівняно з показниками групи тварин після ентерособційної терапії, та зниження його на 35 % у порівнянні з ураженими щурами (рис. 4.4).

Для вивчення стану клітинних мембран після застосування коригуючих чинників, було проведено оцінку проникності еритроцитарних мембран, що є одним із критеріїв впливу СЕІ на плазматичну мембрану [52, 66]. В основі визначення ЕІІ лежить вивчення проникності мембран еритроцитів, зміни властивостей ліпідного бішару та конформації протеїнів.

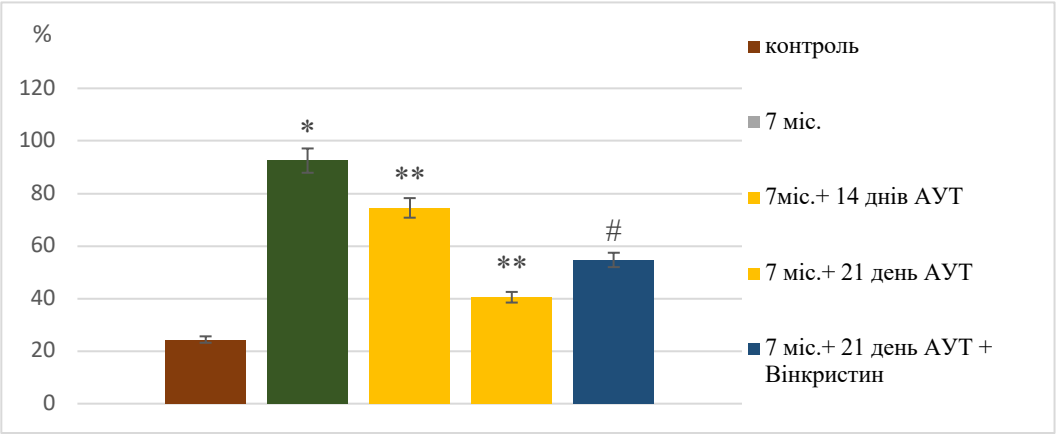


Рисунок 4.5. Еритроцитарний індекс інтоксикації у крові щурів із індуковани канцерогенезом після застосування цитостатика на тлі попередньо проведеної детоксикації

Примітка: * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ; ** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин та тваринами, які отримували ентеросорбент; # - вірогідні зміни між ураженими канцерогеном тваринами (7 місяць) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів) на тлі ентеросорбційної терапії (21 день)

Встановлено, що під впливом екстракорпоральної детоксикації ЕІІ вірогідно ($p \leq 0,05$) зменшувався у всі терміни дослідження. Так, на 14-ий день застосування ентеросорбента ЕІІ зменшився на 18%, на 21 добу експерименту – на 52 % відносно групи тварин із змодельованим ендотоксикозом (рис 4.5).

Таким чином, застосування вуглецевого ентеросорбенту АУТ-М, сприяє адсорбції токсичних речовин, зупиняє процеси їх циркуляції в організмі, чим послаблює вплив ендогенної інтоксикації на організм, що полегшує перебіг захворювання.

Натомість, цитостатична терапія призвела до зростання ЕІІ у порівнянні з ураженими тваринами, де було проведено ентеросорбційну терапію (на 14 %). Відмічено, що після проведення цитостатичної терапії на тлі ентеросорбційної проникність мембран еритроцитів у крові щурів знизилась на 38 % щодо тварин, які уражались ДМГ (рис 4.5).

Отримані результати вказують на незначне посилення ендотоксикозу після використання цитостатиків. Це підтверджує побічний вплив ХТ на організм, однак на на тлі детоксикаційної корекції токсичність цитостатику менш виражена.

Таблиця 4.5 Вміст сечовини у сироватці крові щурів із індукованим онкологічним процесом та після застосування ентеросорбента АУТ-М та цитостатика Вінкристин (M±m)

Досліджуваний показник /Група тварин, терм ураження	Сечовина, (ммоль/л)
Контроль, n=7	40,96±1,11
7 місяць ДМГ, n=7	45,91±0,62*
7 місяць ДМГ+АУТ-М(14 днів), n=7	44,83±0,27
7 місяць ДМГ+АУТ-М(21 день), n=7	44,02±0,35
7 місяців ДМГ +АУТ-М (21день) + Вінкристин (14 днів), n=7	46,35±0,55***

Примітка: * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ; *** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин після ентеросорбційної терапії (21 день) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів).

Застосування ентеросорбентів у групі щурів із індукованим хронічним ендотоксикозом супроводжується нормалізацією вмісту сечовини. У всі терміни

введення сорбенту спостерігалась тенденція до зниження досліджуваного показника. Вірогідних змін при цьому не відміченно (табл. 4.5).

Однак, після застосування цитостатика Вігкристин нами зафіксовано незначне зростання вмісту сечовини у порівнянні з аналогічним показником у групі уражених ДМГ тварин на тлі 21- денної детоксикації.

За умов індукованого онкопроцесу в товстій кишці зафіксовано зміни у біохімічних показниках, які є маркерами пошкоджувального впливу канцерогену на печінку та свідчать про прогресування цитолізу.

Нами досліджено активність органоспецифічних ензимів печінки – амінотрансфераз у сироватці крові та гомогенаті печінки за дії ДМГ на тлі ентеросорбційної та цитостатичної корекції.

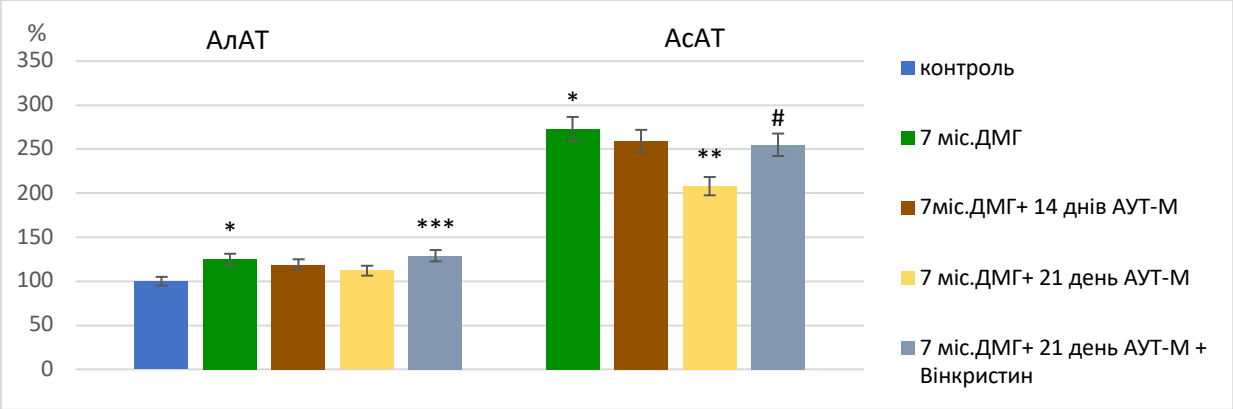


Рисунок 4.6. Динаміка змін амінотрансфераз у сироватці крові щурів із індуковани канцерогенезом після застосування цитостатика на тлі попередньо проведеної детоксикації

Примітка: * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ; ** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин та тваринами, які отримували ентеросорбент; *** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин після ентеросорбційної терапії (21 день) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів); # - вірогідні зміни між ураженими канцерогеном тваринами (7 місяць) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів) на тлі ентеросорбційної терапії (21 день)

У тварин, яким проводився курс екстракорпоральної детоксикації, відмічено зменшення прояву цитолітичного синдрому. У терміні 14 та 21 день введення АУТ-М у щурів із канцерогенезом спостерігалась тенденція до

зниження активності АлАТ у сироватці крові. Активність АсАТ у сироватці крові на 21 день застосування АУТ-М вірогідно знижувалась ($p \leq 0,05$) на 65 % щодо рівня уражених тварин (рис. 4.6).

При аналізі активності амінотрасфераз у гомогенаті печінки встановлено, що після застосування сорбента активність АлАТ вірогідно ($p \leq 0,05$) зросла на 10 % (14 доба) та 16 % (21 доба) порівняно з групою тварин, яким протягом 30 тижнів уводили канцероген. Схожа динаміка зафіксована при вивченні активності АсАТ у гомогенаті печінки, на 14 добу введення показник вірогідно ($p \leq 0,05$) збільшився на 10 %, 21 добу – на 22 % (рис. 4.7).

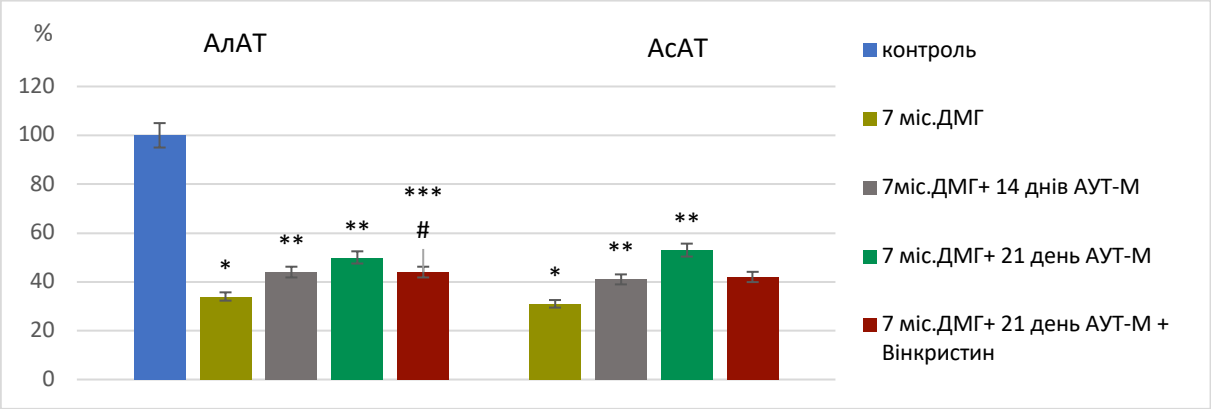


Рисунок 4.7. Динаміка змін амінотрансфераз у гомогенаті печінки щурів із індуковани канцерогенезом після застосування цитостатика на тлі попередньо проведеної детоксикації

Примітка: * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ; ** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин та тваринами, які отримували ентеросорбент; *** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин після ентеросорбційної терапії (21 день) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів); # - вірогідні зміни між ураженими канцерогеном тваринами (7 місяць) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів) на тлі ентеросорбційної терапії (21 день)

Після детоксикаційної корекції сорбентом АУТ-М тваринам була проведена ХТ цитостатиком Вінкристин. Побічним явищем більшості цитостатичних препаратів є гепатотоксичність. Нами встановлено, що у групі тварин, де проводили цитостатичну корекцію після попередньої детоксикації,

виявлені менш виражені зміни функціонального стану печінки. Зокрема, у групі щурів, де проводили ХТ незначно виражений цитолітичний синдром у порівнянні з тваринами із ДМГ-індукованою аденокарциномою після проведеної ентеросорбції.

На вираженість синдрому цитолізу вказує підвищення активності амінотрансфераз у сироватці крові (рис. 4.6). Так, на 14 добу дії цитостатику та тлі застосування лорбенту АУТ-М активність АлАТ вірогідно ($p \leq 0,05$) зросла на 17 % у порівнянні з показниками експериментальних тварин, яким протягом 21 доби вводити сорбент. Показник АсАТ вірогідно ($p \leq 0,05$) збільшився на 18 % у порівнянні з аналогічним показником у групі тварин, яким протягом 30 тижнів моделювали канцерогенез товстої кишки.

Натомість активність досліджуваних ензимів у гомогенаті печінки незначно зменшилася (рис. 4.7). Виявлено, що АлАТ вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищилася на 10 % порівняно з групою ДМГ-уражених тварин, та незначно знизилася відповідно до групи щурів із модельованим канцерогенезом на тлі ентеросорбційної корекції.

Рівень активності амінотрансфераз корелюється зі ступенем пошкодження гепатоцитів. З літературних джерел відомо, що цитостатики проявляють виражену гепатотоксичність. Попередньо проведена детоксикація забезчує менш виражені деструктивні зміни після протипухлинної корекції.

Введення ентеросорбенту АУТ-М протягом 21 доби з моменту припинення ураження тварин канцерогеном, проявляється зменшенням холестатичного синдрому.

Ми дослідили активність ЛФ – маркера холестазу та запальних поцесів у печінці. Після застосування сорбенту АУТ-М активність ЛФ у сироватці крові уражених щурів вірогідно ($p \leq 0,05$) знизилась на 22 %, у гомогенаті печінки збільшилася – на 18 % (табл.4.6).

Цитостатик Вінкристин призвів до незначного збільшення активності ЛФ у сироватці крові експериментальних тварин.

Таблиця 4.6. Активність лужної фосфатази у сироватці крові та печінці щурів з індукованим онкологічним процесом та після застосування ентеросорбента АУТ-М та цитостатика Вінкристин (M±m)

Досліджуваний показник/ Група тварин, термін ураження	Сироватка крові, (мкат/л)	Печінка, (мкат/кг)
Контроль, n=7	2,19±0,06	1,71±0,08
7 місяць ДМГ, n=7	5,03±0,06*	0,67±0,05*
7 місяць ДМГ+АУТ-М (14 днів), n=7	4,72±0,12	0,90±0,06**
7 місяць ДМГ+АУТ-М (21 день), n=7	4,54±0,12**	0,98±0,07**
7 місяців ДМГ +АУТ-М (21день) + Вінкристин (14 днів), n=7	5,01±0,05***	0,86±0,03$^{\#}$

Примітка: * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ; ** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин та тваринами, які отримували ентеросорбент; *** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин після ентеросорбційної терапії (21 день) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів); $^{\#}$ - вірогідні зміни між ураженими канцерогеном тваринами (7 місяць) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів) на тлі ентеросорбційної терапії (21 день)

Показник вірогідно ($p \leq 0,05$) зріс у сироватці крові на 21 % у порівнянні з тваринами, яким проводили детоксикаційну терапію і знаходився практично на рівні уражених щурів.

Нами встановлено зниження даного показника у печінці без вірогідних змін, по відношенню до уражених тварин на тлі ентеросорційної корекції. Однак, зафіксовано вірогідне ($p \leq 0,05$) збільшення на 11 % досліджуваного ензиму в печінці відповідно до групи тварин із індукованим раком. Отримані результати можуть вказувати на незначні прояви синдрому холестазу.

Отже, ефективність сорбенту АУТ-М за розвитку пухлини товстої кишки у щурів найбільш виразно проявилася через 21 день його введення в організм. Вінкристин на тлі детоксикаційної терапії незначно вплинув на зниження ступеня неопластичної інтоксикації та знешкоджувальну функцію печінки.

4.3. Показники запальних процесів та гуморальної ланки імунної системи за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу після корекції цитостатиком Вінкристин на тлі ентеросорбції

Нами виявлено надмірна активація вільнорадикальних процесів, порушення цілісності цитоплазматичних мембран. Дані зміни призводять до нагромадження токсинів, що поглиблюють СЕІ та активізує розвиток запальної відповіді в організмі.

Інформативними маркерами запалення є протеїни гострої фази, такі як С-РП. Основна біологічна роль даного показника, як і інших гострофазних протеїнів, є стимулювання імунологічної відповіді.

Таблиця 4.7. Вміст С-реактивного протеїну у сироватці крові щурів із індукованим онкогенезом та після застосування цитостатика Вінкристин на тлі детоксикаційної терапії (M±m)

Досліджуваний показник/Група тварин, термін ураження диметилгідразином	С-РП, мг/л
Контроль, n=6	2,45±0,18
7 місяць ДМГ, n=7	5,25±0,50*
7 місяць ДМГ+АУТ-М (14 днів), n=7	4,55±0,40
7 місяць ДМГ+АУТ-М (21 день), n=7	3,80±0,36**
7 місяців ДМГ +АУТ-М (21день) + Вінкристин (14 днів), n=7	4,01±0,16$^{\#}$

Примітка: * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ; ** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин та тваринами, які отримували ентеросорбент; $^{\#}$ - вірогідні зміни між ураженими канцерогеном тваринами (7 місяць) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів) на тлі ентеросорбційної терапії (21 день)

У результаті проведеної ентеросорбційної терапії у тварин із індукованим канцерогенезом товстої кишки встановлено зниження вмісту С-РП у сироватці крові щурів, однак отримані дані не вірогідні ($p \geq 0,05$). Вірогідні ($p \leq 0,05$) зміни зафіксовані після 21 доби коригуючої терапії (показник зменшився в 1,6 раза у порівняні з ураженими тваринами). Отримані результати вказують на зниження активності запального процесу в організмі щурів внаслідок проведеної

ентеросорбції (табл 4.7).

Результати дослідження С-РП у ході проведення хіміотерапії на тлі застосування ентеросорбента вказують на вірогідне ($p \leq 0,05$) підвищення його вмісту в сироватці крові тварин із індукованим канцерогенезом (табл.4.8). Так, введення цитостатика Вінкристин протягом 14 днів призвело до вірогідного ($p \leq 0,05$) зниження вмісту С-РП у сироватці крові в 1,3 раза у порівнянні з тваринами, яким протягом 30 тижнів моделювали канцерогенез товстої кишки, але даний показник незначно перевищував рівень уражених тварин, які отримували ентеросорбент АУТ-М (21 день).

Оскільки синтез С-РП в основному контролюється цитокінами, важливо було оцінити вплив ентеросорбції на вміст про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові щурів на тлі коригуючих чинників.

Введення сорбента АУТ-М призводить до зниження вмісту ІЛ-6 у сироватці крові тварин з онкопроцесом (рис.4.8).

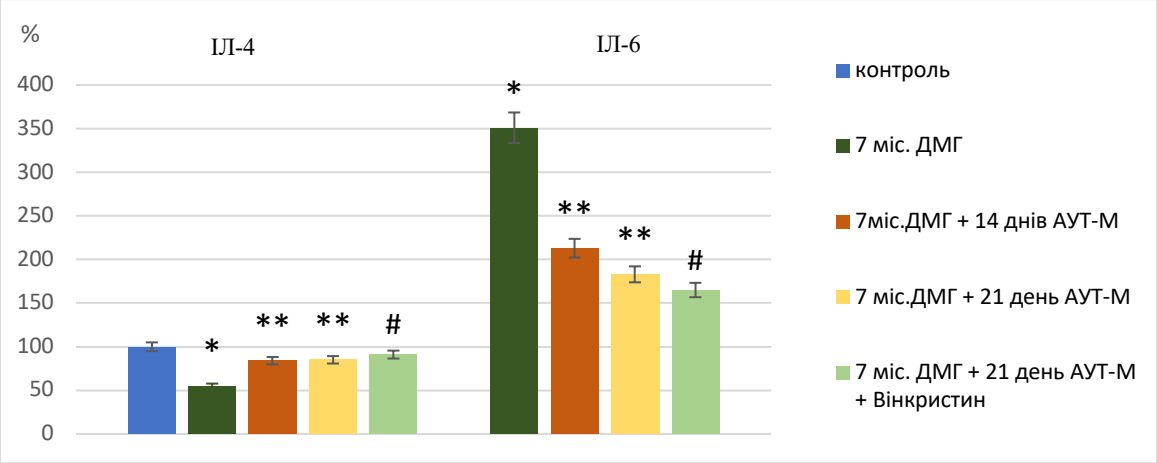


Рисунок 4.8. Динаміка вмісту інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-4 у сироватці крові щурів із індуковани канцерогенезом на тлі застосування коригуючих чинників

Примітка: * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ; ** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин та тваринами, які отримували ентеросорбент; # - вірогідні зміни між ураженими канцерогеном тваринами (7 місяць) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів) на тлі ентеросорбційної терапії (21 день)

Встановлено, що вміст ІЛ-6 вірогідно ($p \leq 0,05$) знизився в сироватці крові на 138 % після 14 днів застосування сорбента. Максимальні зміни зафіксовані після 21 доби корекції дослідним препаратом (показник знизився на 168 %).

В аналогічні терміни, на тлі зниження прозапального ІЛ-6, у сироватці крові тварин підвищився вміст протизапального ІЛ-4. Після 21 доби застосування детоксикаційної терапії вміст ІЛ-4 вірогідно ($p \leq 0,05$) збільшився на 30 % порівняно з групою тварин, де детоксикаційна терапія не проводилася. Зміни носили статистично вірогідний характер. Отримані результати можуть вказувати на пригнічення запального процесу в тварин із індукованим канцерогенезом під впливом сорбенту.

Застосування Вінкристину на тлі детоксикаційної корекції протягом 14 днів призвела до незначних змін вмісту прозапального цитокіну в сироватці крові. Введення цитостатика супроводжувалось вірогідним ($p \leq 0,05$) зниженням досліджуваного показника на 18 % у порівнянні з ураженими тваринами, яким протягом 21 доби проводили детоксикаційну терапію (рис. 4.8).

У групі тварин, де застосовували Вінкристин після ентеросорбції, відмічено незначне збільшення вмісту протизапального ІЛ-4 відносно тварин з канцерогенезом на тлі корекції ентеросорбентом АУТ-М (рис. 4.8).

Отже, за умов розвитку експериментального канцерогенезу спостерігається дисбаланс у вмісті про- та протизапальних цитокінів. Застосована нами детоксикаційна корекція призвела до вірогідного зсуву дисбалансу показників у сторону протизапальних процесів. Введення ураженим щурам (після 21-денного використання ентеросорбенту) цитостатика Вінкристину викликало ще більше зниження вмісту прозапального ІЛ-6 та підвищення вмісту протизапального ІЛ-4.

В літературних джерелах зазначається, що препарати екстракорпоральної детокстикації можуть володіти імунокоригуючими властивостями. Сорбенти можуть позитивно впливати на локальний імунітет, поглинати антитіла та нормалізувати співвідношення між основними класами імуноглобулінів [5, 10,

173] .

Ми оцінювали вміст у сироватці крові ЦІК та Ig M, Ig G, Ig A після потрапляння до організму, ураженого канцерогеном, ентеросорбента АУТ-М.

У результаті проведених досліджень встановлено суттєві зміни в імунному статусі тварин із ДМГ-індукованою аденокарциномою (рис.4.9). Після 14 днів застосування сорбента вміст Ig M у сироватці крові вірогідно ($p \leq 0,05$) зменшився на 11 %, вміст Ig A та Ig G на 17 % у порівнянні з аналогічним показником у групі тварин, де детоксикація не проводилася. На тлі 21-денної ентеросорбційної корекції вміст сироваткових імуноглобулінів вірогідно ($p \leq 0,05$) знижувався наступним чином: Ig G (на 24 %), Ig M (на 31 %), Ig A (на 26 %).

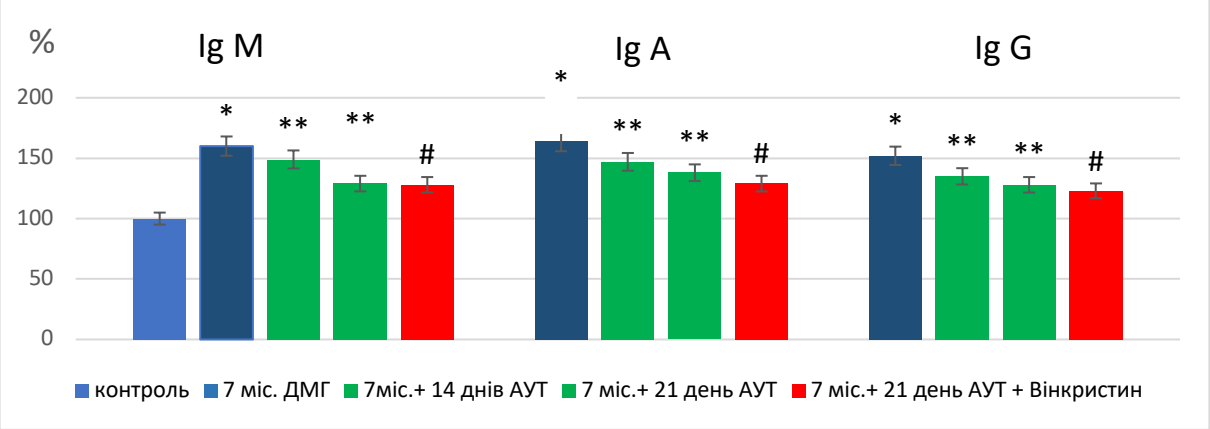


Рисунок 4.9. Динаміка показників гуморальної ланки імунної системи у щурів із індуковани канцерогенезом після застосування цитостатика на тлі екстракорпоральної детоксикації

Примітка: * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ; ** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин та тваринами, які отримували ентеросорбент; # - вірогідні зміни між ураженими канцерогеном тваринами (7 місяць) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів) на тлі ентеросорбційної терапії (21 день)

Проведення ХТ після детоксикаційної корекції, як видно з показників табл.4.9, сприяє незначним змінам у вмісті досліджуваних класів імуноглобулінів. Нами відмічено статистично вірогідне ($p \leq 0,05$) збільшення вмісту сироваткових Ig A, Ig M, Ig G після прийому цитостатичного препарату

Вінкристин на тлі ентеросорбенту АУТ-М щодо тварин з індукованим канцерогенезом.

Проведення екстракорпоральної детоксикації у тварин із ДМГ-індукованим канцерогенезом забезпечує зміни, що проявляються у зростанні вмісту ЦІК у сироватці крові (табл.4.8).

Після 21-денного введення ентеросорбента вміст ЦІК вірогідно ($p \leq 0,05$) зменшився в 2,6 раза. Введення препарату цитостатичної терапії призвело до незначного зниження вмісту ЦІК (на 10 %) порівняно з групою тварин із змодельованим канцерогенезом та після застосування ентеросорбції без застосування цитостатика.

Таблиця 4.8. Вміст циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові щурів із індукованим онкогенезом та після застосування цитостатика Вінкристин на тлі детоксикаційної терапії (M±m)

Досліджуваний показник/ Група тварин, термін ураження	ЦІК, ум.о./л
Контроль, n=6	58,75±4,96
7 місяць ДМГ , n=7	196,75±7,80*
7 місяць ДМГ+АУТ-М (14 днів), n=7	88,67±5,12**
7 місяць ДМГ+АУТ-М (21 день), n=7	76,25±2,81**
7 місяців ДМГ +АУТ-М (21день) + Вінкристин (14 днів), n=7	70,51±3,75$^{\#}$

Примітка: * - вірогідні зміни між показниками тварин контрольної групи та ураженими ДМГ; ** - вірогідні зміни між показниками уражених канцерогеном тварин та тваринами, які отримували ентеросорбент; $^{\#}$ - вірогідні зміни між ураженими канцерогеном тваринами (7 місяць) та тваринами, які отримували цитостатик (14 днів) на тлі ентеросорбційної терапії (21 день)

Таким чином, проведені дослідження показали, що в умовах розвитку експериментального канцерогенезу спостерігається активація запалення, що підтверджено збільшенням у сироватці крові та зсув цитокінового балансу у сторону запальних процесів. Затосування сорбенту позитивно вплинула на дані показники, що призвело до пригнічення запальних процесів. Цитостатик Вінкристин виявився менш ефективним, ніж сорбент, хоча після застосування

останнього, прояви його торксичності були менш виражені. Застосовані нами коригуючі чинники позитивно вплинули на тан гуморального імунітету, що призвело до зниження вмісту ЦІК та імуноглобулінів у щурів, які протягом 30 тижнів уражались канцерогеном.

4.4. Морфо-функціональні зміни товстої кишки тварин з індукованим канцерогенезом на тлі дії коригуючих чинників.

У тварин, які в якості коригуючого чинника отримували курс ентеросорбції, при гістологічному дослідженні товстої кишки виявлено покращення досліджуваної тканини.

На 14 добу введення ентеросорбенту АУТ-М, після введення ДМГ, на мікроскопічному рівні спостерігається десквамація клітин одношарового циліндричного епітелію, у значній кількості ентероцитів наявні пікнотичні ядра.

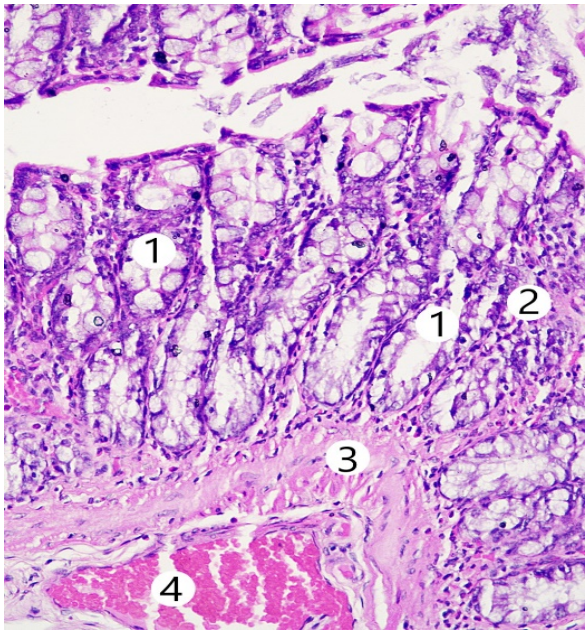


Рис. 4.10 Гістологічні зміни товстої кишки тварини на 14 добу застосування АУТ-М після 7 місяців хронічної дії ДМГ. Крипти (1), лімфоцитарна інфільтрація власної пластинки (2), м’язова пластинка слизової оболонки (3), вена (4). Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 200

У власній пластинці слизової оболонки та підслизової основи виявляли застійні явища у лімфатичних судинах та капілярах. Лімфатичні вузлики дещо гіперплазовані, а довкола судин наявний набряк (рис. 4.10).

На світлооптичному рівні встановлено, що на 21 добу ентеросорбційної терапії, за умов змодельованого канцерогенезу товстої кишки, відбувається покращення стану структурних її компонентів. У слизовій оболонці збережена цілісність епітеліального вистелення крипт, подекуди помітна гіперплазія келихоподібних клітин. У власній пластинці наявна незначна лімфоцитарна інфільтрація (рис.4.11). Довкола судин у підслизовій основі спостерігається периваскулярний набряк.

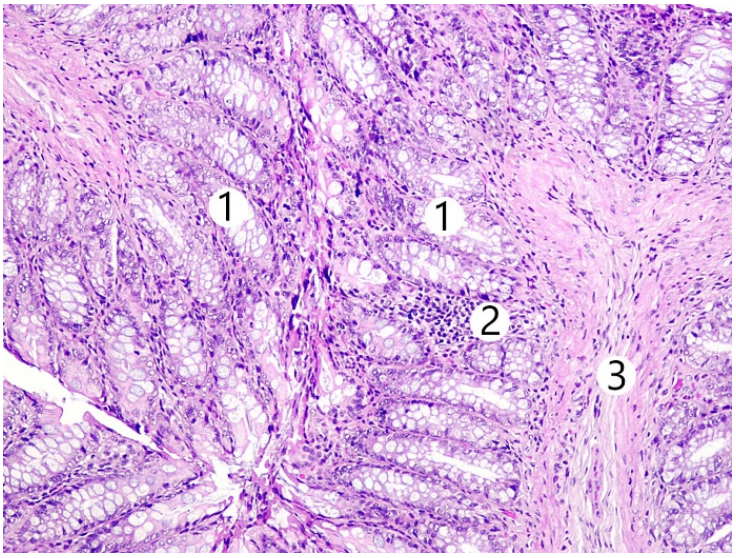


Рис. 4.11 Мікроскопічні зміни товстої кишки тварини на 21 добу застосування АУТ після 7 місяців хронічної дії ДМГ. Крипти (1), лімфоцитарна інфільтрація власної пластинки (2), підслизова основа (3). Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 200

При застосуванні 14 діб цитостатика Вінкристину та тлі ентеросорбційної терапії, гістологічні дослідження вказують, що у слизовій оболонці уражених тварин визначаються розширені простори між криптами. Одношаровий циліндричний епітелій включає ентероцити з гіперхромними ядрами та келихоподібні клітини різного розміру. Наявна незначна інфільтрація сполучної

тканини власної пластинки клітинами лейкоцитарного ряду. Волокна підслизової основи дещо набряклі, подекуди розшаровані (рис. 4.12).

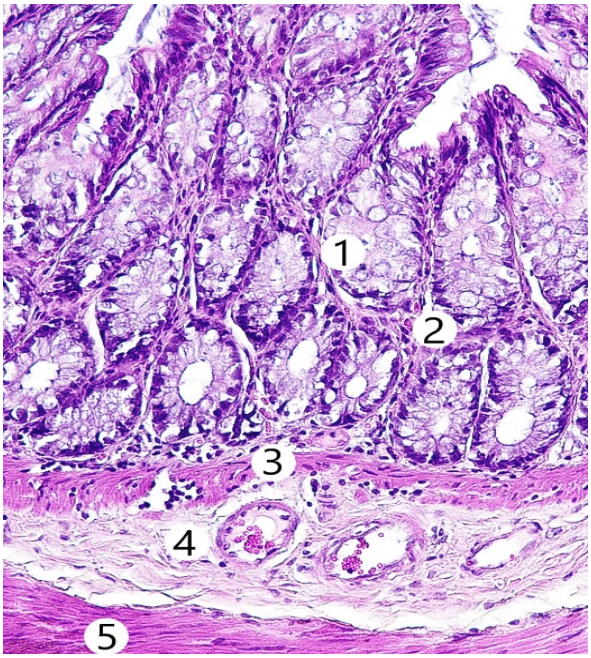


Рис. 4.12 Гістологічні зміни товстої кишки уражених ДМГ тварини при застосуванні цитостатика Вінкристину на тлі 21-денної ентеросорбційної терапії. Крипти (1), власна пластинка (2), м’язова пластинка (3), підслизова основа з кровоносними судинами (4). Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 200.

Таким чином, проведені гістологічні дослідження товстої кишки щурів із змодельованим канцерогенезом встановили розвиток клітинного атипізму та порушення цілісності базальної мембрани. Дані морфологічні зміни свідчать, що тривале введення канцерогену ДМГ сприяє розвитку в товстій кишці аденокарциноми. Ентеросорбційна терапія сприяє покращення стану структурних компонентів товстої кишки. Протипухлинна дія цитостатиків пов'язана з побічною дією на організм, однак на тлі детоксикаційної терапії токсична дія Вінкристину менш виражена, що підтверджено гістологічними дослідженнями.

Результати проведених досліджень дозволили зробити наступні висновки:

1. Застосування ентеросорбенту АУТ-М призводить до зниження інтенсивності вільнорадикальних процесів і супроводжується відновленням показників ензиматичної ланки антиоксидантної системи, зокрема супероксиддисмутазної та каталазної активностей. Ентеросорбент АУТ-М більш ефективним виявився у кінці дослідження (21 день його застосування тваринам з колоректальним раком). Позитивний вплив проявив даний засіб на показники цитолізу (активність амінотрансферази та еритоцитарний індекс інтоксикації) та призвів до нормалізації вмісту молекул середньої маси, що знижує прояви ендогенної інтоксикації.

2. Цитостатик Вінкристин на тлі ентеросорбційної терапії, яка проводилась для щурів з колоректальним раком, суттєво не вплинув показники ліпопероксидації та окисної модифікації протеїнів, а також стан антиоксидантної системи в організмі експериментальних щурів. Застосування Вінкристину сприяло вірогідному ($p \leq 0,05$) зниженню показників цитолізу та маркерів запалення (лужна фосфатаза) щодо щурів з канцерогенезом і сприяло зменшенню появів ендогенної інтоксикації.

3. Застосування протягом 21 дня вуглецевого сорбенту АУТ-М після закінчення моделювання патологічного процесу призводить до покращення імунного статусу піддослідних тварин. Це проявляється вірогідним ($p \leq 0,05$) зниженням сироваткового рівня циркулюючих імунних комплексів, зниженням вмісту імуноглобулінів та нормалізації показників запалення (С-реактивного протеїну та цитокінів).

4. Застосування еннтеросорбенту АУТ-М перед проведенням хіміотерапії сприяє покращенню стану структурних компонентів товстої кишки. За цих умов на тлі детоксикаційної терапії токсична дія цитостика Вінкристину менш виражена, що підтверджено гістологічними дослідженнями.

Результати, викладені у розділі 3, опубліковано у наукових працях автора [37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 149, 150, 151].

РОЗДІЛ 5
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Кількість онкологічних хворих в Україні та світі невпинно зростає. Щороку в світі реєструється близько 14 млн нових випадків захворювання і до 9 млн випадків смертей внаслідок злоякісних новоутворень, значне місце серед яких займає рак товстої кишки. За даним ВООЗ колоректальний рак став причиною смерті 9,6 млн людей серед всіх онкологічних захворювань [75, 91]. Щороку кількість хворих зі злоякісними пухлинами шлунко-кишкового тракту зростає, тому пошук доступних та ефективних методів корекції залишається актуальним [127, 212, 213].

Відомо, що в динаміці розвитку колоректального раку відбуваються зміни, які пов'язані з порушеннями метаболізму та імунного статусу в ураженому організмі. За таких умов в ураженому організмі розвивається синдром ендогенної інтоксикації, накопичуються екзо- то ендогенні токсини, відбувається активація процесів ПОЛ, що в результаті призводить до розвитку оксидативного стресу та запальних процесів [70, 204].

Поряд із вищенаведеними змінами перебіг індукованої неопластичної інтоксикації супровожується розвитком імунної недостатності. Імунна система завдяки наявності механізмів протипухлинного захисту відіграє важливу роль у підтриманні імунного гомеостазу. Слід відзначити, що розвиток злоякісних новоутворень супроводжується індукцією імунної недостатності, в основі якої лежать різні механізми [139].

Детальне вивчення різних аспектів канцерогенезу товстої кишки можливе за допомогою створення штучно-індукованого онкопроцесу в різних органах лабораторних щурів. Канцероген ДМГ належить до високоспецифічних канцерогенів, що в дозозалежний спосіб викликає ініціацію онкопроцесу та розвиток раку товстої кишки [140, 147, 206]. Дана експериментальна модель є

ефективним інструментом для вивчення особливостей кишкового канцерогенезу й дії хіміотерапевтичних чинників [37, 52].

Враховуючи, що одним із наслідків пухлинного процесу є надмірна генерація ендогенних токсинів, доцільним є застосування ентеросорбційної терапії. У науковій літературі зустрічаються поодинокі публікації про вплив детоксикаційної терапії на конкретні механізми розвитку колоректального раку. Однак, зустрічаються дані, що свідчать про потужний адсорбційний потенціал сорбентів із макропористою структурою. Нашу увагу привернув ентеросорбент IV покоління АУТ-М, який складається з вуглецевих волокон та має питому поверхню пор близько 2000-2500 $м^2/г$ [99].

Відомо, що одним із основних методів лікування онкологічних хворих є хіміотерапія. Однак, цитостатики можуть незворотньо пошкоджувати нормальні клітини поряд із злоякісними. Тому й надалі залишається актуальним пошук ефективних малотоксичних препаратів рослинного походження.

Таким вимогам відповідають алкалоїди барвінку рожевого. Зокрема, в наукових джерелах зазначається позитивна цитостатична активність Вінкристину. Його широко використовують у хіміотерапевтичних схемах при лікуванні багатьох онкологічних захворювань [163]. Однак, практично не зустрічаються публікації щодо застосування протипухлинного препарату Вінкристину в хіміотерапевтичній корекції колоректального раку.

З огляду на вищенаведене, метою даної роботи було дослідити метаболічні порушення в щурів за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу та оцінити ефективність попередньо проведеної сорбційної терапії перед застосуванням цитостатика Вінкристин.

Відомо, що розвиток злоякісних новоутворень супроводжується зміною інтенсивності окисного метаболізму. У клітинах ураженого організму наростає дефіцит надходження кисню, відбувається інтенсивна генерація АФО. Значне виробництво АФО з подальшим їх накопиченням в клітинах або тканинах може сприяти взаємодії цих молекул з компонентами ДНК, пошкоджуючи їх, і

призводити до розвитку канцерогенезу. Така ситуація стає підгрунтям для активації поцесів вільнорадикального окиснення біосубстратів. Деякими авторами зазначено, що розвиток злоякісних новоутворень супроводжується ініціацією ПОЛ [16, 67, 194]. Продукти ПОЛ спричиняють дестабілізацію мембран, порушення трансмембранного транспорту й міжклітинних регуляторних співвідношень та викликають значні зміни метаболізму. Вказані умови сприяють трансформуванню нормальної клітини у злоякісну та розвитку пухлини [18].

Підвищена інтенсивність вільнорадикальних реакцій у онкохворих на тлі порушення функціонального стану АОС викликає розвиток окиснювального стресу [25, 66].

Нами відмічено, що розвиток неопластичного процесу супроводжується активацією процесів ліпопероксидації, на що вказує вірогідне ($p \leq 0,05$) підвищення вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові та печінці експериментальних тварин. Досліджуваний показник у кінці експерименту перевищував норму в 7,1 раза в сироватці крові щурів, в печінці – в 4,5 раза.

Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень, в яких показано, що ДМГ активує процеси ВРО в організмі тварин, уражених ДМГ [147, 196].

У літературних джерелах є повідомлення, де показано, що під впливом вільних радикалів окисних змін зазнають поліненасичені жирні кислоти. Останні за ланцюговим механізмом утворюються гідроперекиси (дієнові кон'югати), які в наступному метаболізуються у вторинні – малоновий діальдегід і третинні продукти ПОЛ – шиффові основи [90]. Утворений продукт малоновий діальдегід взаємодіє з тіобарбітуровою кислотою та може розглядатися як маркер оксидативного стресу, що й було підтверджено в наших дослідженнях.

Доведено, що в стані окисного стресу під дією АФО перекисному окисненню піддаються не тільки ліпіди, але й протеїни плазматичних мембран. Існує думка, що на тлі оксидативного стресу АФО атакують першими саме протеїни, а не ліпіди. Вважається, що негативний вплив на клітину окисно-

модифікованих протеїнів пов'язаний із джерелом вільних радикалів, що можуть виснажувати запаси клітинних антиоксидантів [64]. При цьому перекисне окиснення протеїнів є найбільш раннім маркером окиснювального стресу. Динаміка змін продуктів ПОЛ є відображенням ступеня окиснювального ураження клітин та резервно-адаптаційних можливостей організму.

Моделювання канцерогенезу супроводжується вірогідним збільшенням вмісту 2,4-ДНФГ у досліджуваних зразках уже в ранні терміни введення канцерогену. Даний показник вірогідно підвищувався протягом всього періоду моделювання онкопроцесу та досяг максимальних значень на 30 тижні експерименту. У наших експериментах зміни вмісту продуктів ОМП основного та нейтрального характеру в сироватці крові та печінці уражених тварин узгоджується з літературними даними [25, 82].

Нами відмічено позитивний сильний кореляційний зв'язок між показниками ліпопероксидації та ОМП за умов індукованого онкопроцесу. Максимальна активність процесів ПОЛ супроводжувалася найбільшим вмістом модифікованих протеїнових молекул. Це свідчить про взаємозв’язок цих процесів при розвитку онкопатології.

Відмічено позитивний сильний кореляційний зв'язок між продуктами ліпопероксидації (ТБК-активні продукти) та $ОМП_{370}$ у сироватці крові уражених тварин |r = 0,97| та печінці експериментальних щурів |r = 0,94|. Аналогічні показники отримано при дослідженні кореляційних зв’язків між показниками ТБК-АП та $ОМП_{430}$ у сироватці крові |r = 0,97| та печінці |r = 0,97,| уражених щурів.

Отримані результати підтверджують пряму залежність між активністю процесів ліпопероксидації та показниками антиоксидантної системи.

Відомо, що в ракових клітинах при надмірному накопиченні вмісту АФО та інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення важливе місце відводиться функціональній активності системі антиоксидантного захисту [98]. Антиоксидантні ензими проявляють високу специфічність дії та здатні

перехоплювати АФО, перетворюючи їх на менш шкідливі сполуки, або ж нейтралізувати джерело їх виникнення.

Виходячи з цього, доцільним стало дослідження ензимної та неензимної ланки антиоксидантної системи за умов індукованого онкопроцесу за дії цитостатичної терапії на тлі попередньо проведеної ентеросорбційної терапії.

Представником першої лінії антиоксидантного захисту є СОД. Даний ензим здійснює реакцію дисмутації супероксидних аніон-радикалів, перетворюючи їх на менш реакційно здатні молекули гідроген пероксиду [51, 168].

Дослідження СОД активності у гомогенаті печінки уражених щурів вказує на вірогідне зниження ($p \leq 0,05$) досліджуваного показника, починаючи з 4-го місяця експерименту. Одержаний результат може свідчити про компесаторну здатність АОС у ранні терміни онкогенезу з наступним її визнаженням.

У наступні терміни дослідження активність ензиму продовжувала зменшуватися й на 7 місяць експерименту даний показник був у 1,75 раза нижчим рівня контролю. Отримані результати підтверджують виснаження пулу СОД й підтверджують можливість накопичення супероксидного радикала у більш пізні терміни ураження. Нами відзначено негативний сильний зворотній зв'язок у печінці тварин із індукованим онкопроцесом між ТБК-активними продуктами та СОД активністю $|r = - 0,98|$.

Важливе місце серед ензимів антиоксидатного захисту належить каталазі. Ензим є синергістом до СОД та каталізує розщеплення гідроген пероксиду до води та кисню.

Динаміка каталазної активності у сироватці крові та печінці уражених тварин здебільшого нагадує зміни СОД у відповідних зразках. Зниження активності досліджуваного ензиму відмічено вже з перших місяців експерименту. Найбільше пригнічення каталазної активності у сироватці крові та печінці зафіксовано на 7 місяці експерименту. Активність ензиму зменшилася в 3,2 раза та 3,6 раза відповідно.

Церулоплазмін – купрумвмісний протеїн гострої фази запальних процесів, відноситься до антиоксидантів сироватки крові. Синтез ЦП відбувається в печінці, функціонує він в крові. Завдяки своїй високій фероксидазній активності церулоплазмін запобігає запуску неензимних реакцій, під час яких утворюються реактивні форми оксигену з подальшим розвитком оксидативного стресу. Посилюючи зв'язування окислених іонів заліза із трансферином, церулоплазмін унеможливлює їх участь в оксидативному стресі, що було доведено в ряді досліджень [218].

У групі тварин із змодельованою аденокарциномою, зафіксовано вірогідне підвищення даного показника у всі терміни спостереження. Очевидно, це може бути пов'язане зі зміною його катаболізму в ураженому організмі. У нормі катаболізм ЦП відбувається в печінці за допомогою нейрамінідази, яка здійснює десіалювання до асіалоцерулоплазміну, що може виводитися з органу. В уражених гепатоцитах десіалізація, ймовірно, менш ефективна, саме тому розпад ЦП в печінці пригнічується, що призводить до підвищення його вмісту в сироватці крові.

Ключова роль у захисті клітини від оксидативного стресу належить системі глутатіону. Важливим компонентом глутатіонової системи є ВГ. Він виконує антиоксидантну функцію, бере участь у підтриманні клітинного редокс-статусу. Крім інактивації ензиматичним шляхом гідроперекисів ліпідів, ВГ неензиматичним шляхом інактивує H_2O_2 й інгібує АФО та одночасно окислює тіольні угрупування, у першу чергу, до дисульфідів [73].

У початкові терміни експерименту вміст ВГ у сироватці крові та печінці щурів збільшувався, однак, починаючи з 4 місяця спостереження досліджуваний показник вірогідно ($p \leq 0,05$) зменшувався. Зростання вмісту ВГ у печінці в перші терміни дослідження є цілком закономірним, оскільки це головний орган біосинтезу ВГ. Зареєстроване нами зниження вмісту ВГ у більш пізні терміни дослідження узгоджується з даними, наведеними у ряді літературних джерел, де вказано, що зниження рівня ВГ у більш пізні терміни індукованого

неопластичного процесу може бути пов'язане із прогресуючим наростанням оксидативного стресу та зниженням активності глутатіонредуктази, яка здатна за допомогою $НАДФН_2$ відновлювати дисульфідну його форму [34, 239].

Отримані результати свідчать, що, поряд із змодельованим онкопроцесом, у тварин розвивається дисбаланс антиоксидантної системи на фоні активації процесів вільнорадикального окиснення. Виявлені порушення вказують, що в умовах моделювання канцерогенезу можливості ензимної ланки антиоксидатної системи знешкоджувати токсичні продукти ПОЛ знижуються [42].

Значне підвищення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення може відігравати ключову роль у патогенезі деструктивних процесів і розвитку синдрому ендогенної інтоксикації за виникнення злоякісних новоутворень [25, 214].

Літературні дані вказують на тісний зв'язок між вмістом МСМ та посиленням процесів вільнорадикального окиснення за різних патологічних станів (в тому числі й онкологічних захворюваннях). МСМ за своєю будовою подібні до регуляторних пептидів та можуть змінювати фізико-хімічні властивості мембран, що робить їх більш доступними для різноманітних ушкоджувальних дій [31]. Збільшення вмісту МСМ призводить до поглиблення ендогенної інтоксикації. Вподальшому вони набувають ролі вторинних токсинів та посилюють перебіг патологічного процесу у всіх системах і органах. Показник рівня МСМ вважається основним біохімічним маркером, що може вказувати на рівень патологічного протеїнового метаболізму [74].

Доцільним було визначити у сироватці крові уражених тварин вміст МСМ ланцюгових та ароматичних фракцій. За умов ДМГ-ураження у тварин відмічено вірогідне ($p \leq 0,05$) підвищення вмісту МСМ усіх досліджуваних фракцій упродовж перших двох місяців. У наступні терміни експерименту досліджувані показники залишалися стабільно високими. Отримані результати вказують на можливий розвиток деструктивних процесів, деградацію біомакромолекул в умовах прогресування раку.

Важливим показником у дослідженні функціональної активності печінки є визначення концентрації сечовини. Сечовина є кінцевим продуктом обміну протеїнів, вміст якої в сироватці крові експериментальних тварин залежить від інтенсивності синтезу та виведення. Після 30-тижневого введення ДМГ вміст сечовини у сироватці крові уражених тварин підвищився на 12 % відносно групи контрольних щурів. Наведені дані можуть свідчити про посилення протеїнового розпаду та неспроможності печінки та нирок забезпечити інактивацію та своєчасне виведення токсинів.

Причиною більшості патологічних змін, в тому числі поліорганної недостатності, є зростання ендотоксикозу. Вважається, при функціональній виснаженості АОС та регуляторних систем в організмі підвищується вміст токсичних продуктів. Нагромадження речовин ендогенного походження можуть порушувати метаболізм в клітинах та спричиняти декструктивний вплив на їхні цитоплазматичні мембрани [233].

Підтвердженням ушкодження плазматичної мембрани еритроцитів у щурів із змодельованою аденокарциномою товстої кишки є підвищення в крові рівня еритроцитарного індексу інтоксикації. Вірогідне зростання показника відмічено з другого місяця експерименту (на 24,8 %) відносно контрольних значень. Найбільше пошкодження еритроцитарних мембран зафіксовано на 7 місяці введення ДМГ, проникність яких збільшилася на 68,1 %.

У літературних джерелах зазначається, що процес моделювання канцерогенезу товстої кишки супроводжується, в першу чергу, ураженням печінки. Основні стадії активації ДМГ до токсичних метаболітів азометану та метилазоксиметанолу відбуваються саме в цьому органі. Наслідком тривалого функціонального навантаження на печінку є порушення цілісності плазматичних мембран гепатоцитів та елімінація амінотрансфераз в кров’яне русло тварин [143].

Нами зафіксовано зміни активності амінотрансфераз у сироватці крові та печінці уражених ДМГ тварин. Моделювання канцерогенезу призвело до

підвищення активності АсАТ у сироватці крові в 1,3 раза в перший місяць дослідження. Найвищим цей показник був на 7 місяці експерименту (в 2,7 раза перевищував рівень контролю). Аналогічна тенденція до підвищення зафіксована при визначенні активності АлАТ. Даний показник у сироватці крові прогресуюче зростав і до кінця експерименту перевищував значення у контрольної групи тварин у 1,25 раза.

Відомо, що амінотрансферази є маркерами цитолізу в ураженому організмі [142, 159]. Підвищення їх активності у сироватці крові тварин із аденокарциномою може бути наслідком ушкодження токсинами печінки та зміни проникності гепатоцитів. Підвищення амінотрансферазної активності у сироватці крові вказує на вираження цитолітичного синдрому та наростання печінкової недостатності [100, 111].

Натомість у печінці щурів з колоректальним раком активність АсАТ та АлАТ прогресуюче зменшувалася. У тварин із змодельованим канцерогенезом (7 місяць експерименту) активність даних ензимів зменшилася в 3 рази (АлАТ) та 3,2 раза (АсАТ) відповідно.

Інформативним показником мембранних деструкцій гепатоцитів є ЛФ. Моделювання канцерогенезу призводить до порушення функціонального стану біліарної системи, що супроводжується зміною активності ЛФ у сироватці крові та печінці експериментальних щурів.

Отримані нами дані підтвержують прогресуюче підвищення активності ЛФ у сироватці крові тварин у всі терміни ураження. У ряді публікацій вказано, що збільшення активності ЛФ у сироватці крові є наслідком розвитку запальних процесів та холестазу за різних захворювань печінки [154].

Натомість активність даного ензиму в гомогенаті печінки в динаміці спостереження зменшувалася порівняно з контрольними значеннями. Одержані результати можуть свідчити про розвиток запальної реакції у печінці та цитоліз гепатоцитів.

Отже, нами встановлено, що в процесі моделювання неопластичного

процесу у товстій кишці відбуваються зміни маркерів деструктивних процесів. Це підтверджується підвищеною активністю амінотрансфераз та лужної фосфатази, підвищенням відсотку проникнення еритроцитарної мембрани, а також підвищеним вмістом усіх досліджуваних фракцій МСМ у сироватці крові експериментальних тварин.

Результати наших досліджень вказують на те, що одним із головних механізмів розвитку метаболічних порушень в організмі з ДМГ-індукованим канцерогенезом є активація процесів вільно-радикального окиснення, пригнічення системи антиоксидантного захисту. Як наслідок, це призводить до деструктивних змін та поглиблення СЕІ.

Синдром ендогенної інтоксикації розглядають як один із найважливіших критеріїв оцінки патологічних порушень та призначення детоксикаційної терапії. З наукових джерел відомо, що ентеросорбенти сприяють помітному зниженню рівня інтоксикації, яка супроводжується поглинанням та нейтралізацією ними ендогенних токсинів, а також біотрансформацією високотоксичних речовин у менш токсичні, або навіть нетоксичні [2,171].

У дослідженнях Андрейчина М.А. вказано, що ентеросорбенти, проходячи по травному каналу можуть адсорбувати ряд токсичних речовин, в тому числі метаболіти з різною молекулярною масаю. Тому ентеросорбенти впливають на процеси ПОЛ, зменшують в крові концентрацію токсичних сполук, що можуть виступати ініціаторами вільнорадикального окислення. Видалення цих частинок може відбуватися шляхом осмосу, дифузії через стінки капілярів ворсинок тонкої кишки з наступною фіксацією на сорбенті [54].

Ряд авторів зазначають, що відновлююча дія ентеросорбентів пов’язано з адсорбцією різних екзо- та ендогенних токсинів, серед них продукти вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів [15, 26].

Нами підтверджено, що сорбент АТУ-М спряє пригніченню вільнорадикальних процесів в організмі уражених ДМГ тварин, на що вказує

зниження вмісту продуктів ліпопероксидації та окисної модифікації протеїнів у сироватці крові та гомогенаті печінки щурів з індукованим канцерогенезом.

Застосований нами ентеросорбент позитивно вплинув на стан антиоксидантної системи в організмі щурів з колоректальним раком. Застосування енторосорбенту АУТ-М сприяє відновленню СОД-активності в печінці тварин. Максимальний коригуючий ефект зафіксовано після 21-доби введення сорбенту. Аналогічні зміни підвищення каталазної активності після застосування сорбційної терапії відмічено у сироватці крові та гомогенаті печінки тварин із аденокарциномою товстої кишки.

Корекція сорбентом АУТ-М сприяє відновленню функціональної активності глутатіонової системи. Встановлено вірогідне ($p \leq 0,05$) підвищення вмісту ВГ у сироватці крові та печінці тварин із змодельованим канцерогенезом після застосування сорбенту.

Використаний нами сорбент призвів до відновлення як ензиматичної, так і неензиматичної ланки антиоксидантної системи тварин, що, призвело до зменшення інтенсивності вільнорадикальних процесів та відновлення проникності плазматичних мембран клітин в ураженому ДМГ організмі щурів.

З літературних джерел відомо, що цитостатики продукують АФО та індукують апоптоз ракових клітин. Протипухлинний препарат Вінкристин може сприяти утворенню агресивних кисневих радикалів, які чинять деструктивний вплив на мембрани, викликаючи активацію переокиснення ліпідів. Це може призводити до зменшення рідинних властивостей мембран, мембранного потенціалу, збільшення проникності мембрани для різних іонів [47].

Механізм протипухлинної дії цитостатика Вінкристин проявляється тим, що він зв’язується з тубуліновими димерами цитоскелету клітини. Це призводить до інгібування збирання мітотичного веретена під час поділу клітини. Дія Вінкристину викликає зупинку клітин-мішеней на стадії метафази мітозу. Отже, алкалоїд, який входить до складу препарату, має цитостатичну

дію на всі клітини, що активно діляться, включаючи клітини злоякісних новоутворень та здорові клітини [152, 158].

Ряд науковців відзначають, що цитостатики можуть провокувати дисфункцію мітохондрій, генерування оксидативного стресу, в результаті чого нагромаджуються продукти ліпопероксидації, і як наслідок виникає дисбаланс про- та антиоксидатних факторів [112, 210].

Вивчення показників прооксидантної й антиоксидантної систем у тварин із аденокарциномою товстого кишківника за умов дії цитостатика Вінкристин на тлі ентеросорбції, показало незначне підвищення вмісту ТБК-активних продуктів та продуктів ОМП, зниження активності ензимів – СОД, каталази. Також зафіксовано збільшення вмісту ЦП у сироватці крові експериментальних тварин за аналогічних умов.

Отже, індукований онкопроцесу товстоій кишці супроводжується накопиченням надмірної кількості продуктів ліпопероксидації та окиснювальної модифікації протеїнів, і, як наслідок, прогресує дисбаланс у активності антиоксидантної системи. Використання цитостатика Вінкристин на тлі ентеросорбційної терапії незначно вплинуло на показники антиоксидантної системи, зокрема на СОД та каталазну активність та вміст ВГ.

Високі сорбційні властивості препарату АУТ-М зумовлюють зниження вмісту середньомолекулярних пептидів, токсичних метаболітів, сечової кислоти. Отримані результати узгоджуються з даними інших авторів, оскільки проведення детоксикаційної терапії протягом 21 доби сприяє нормалізації проникності еритроцитарної мембрани та вмісту МСМ у сироватці експериментальних щурів. Дослідження активності ензимів АлАТ, АсАТ та ЛФ показало зниження активності даних ензимів у сироватці крові та підвищення в печінці щурів після застосування ентеросорбента. Отже, проведена сорбційна корекція сприяє стабілізації функціонального стану печінки.

Вважається, що хіміотерапія злоякісних пухлин – це медикаментозно індукований критичний стан організму, оскільки всі хіміопрепарати є отрутою,

яку застосовують з метою отримання циторедуктивного, цитостатичного чи цитоелімінативного ефекту. Ряд авторів зазначає, що гепатоцити є найбільш чутливими до дії препаратів хіміотерапії. Під дією цитостиків цілісність плазматичних мембран клітин печінки порушується, як наслідок прогресує клітинно-печінкова недостатність та цитоліз гепатоцитів [143, 154, 183].

Введення Вінкристину на тлі застосування ентеросорбенту не призвело до значних змін активності амінотрансфераз. Після 14-денної дії цитостатика активність АлАТ та АсАТ у сироватці крові підвищилася на 17% та 18 % відповідно відносно даних показників у групі тварин із індукованою аденокарциномою. Після проведеної ентеросорбції, аналогічно незначне зниження активності амінотранфераз зафіксовано у печінці щурів після застосування цитостатика.

Оскільки рівень активності амінотрасфераз корелює зі ступенем пошкодження гепатоцитів, то отримані результати можуть свідчити про незначні деструктивні зміни під впливом цитостатичної корекції на тлі дії сорбенту.

Наші результати досліджень підтверджуються даними інших авторів щодо проникності плазматичних мембран еритроцитів за умов експериментального канцерогенезу [211]. Після застосування Вінкристину ЕІІ вірогідно зменшився на 38 % щодо уражених протягом 30 тижнів тварин та на 14 % щодо такого показника у групі уражених ДМГ тварин, які отримували протягом 21 дня ентеросорбент.

Застосування вуглецевого ентеросорбенту АУТ-М сприяє адсорбції токсичних речовин, пригнічує процеси їх циркуляції в організмі, чим послаблює вплив ендогенних токсинів на організм, що полегшує перебіг захворювання. Через 14 днів хіміотерапії цитостатиком Вінкристин досліджувані показникики вірогідно змінювалися, що вказує на посилення ендотоксикозу. Так, вміст МСМ $_{254}$ знизився на 31 % порівняно з показниками групи уражених тварин, яким корекція не проводилася. Аналогічне зниження спостерігається при визначенні вмісту $МСМ_{238}$ (на 31 %) та $МСМ_{260}$ (на 35 %).

Також нами відмічено зростання вмісту $МСМ_{280}$ на 29 % порівняно з показниками групи тварин після ентерособційної терапії, та зниження його на 35 % у порівнянні з ураженими щурами.

ДМГ є класичним канцерогеном, що діє як ДНК-метилюючий агент та індукує онкопроцес у товстій кишці. Вище зазначалося, що канцерогенний метаболіт ДМГ йон діазонію провокує розвиток оксидативного стресу та запальних процесів в ураженому організмі. Все це призводить до зміни імунного статусу в організмі.

В літературних джерелах зазначено, що С-РП належить до раннього клініко-лабораторного маркеру запалення та некрозу. Вміст даного білка у сироватці крові характеризується швидким синтезом та більш тривалішим періодом елімінації з організму, на відміну від короткоживучих цитокінів [35]. Як центральний гостофазний протеїн він активує запальну відповідь організму та виступає імуномодулятором, який активує функцію тканин та систем. [1].

У наших експериментах доцільним було визначити вміст С-РП у сироватці крові щурів як маркера гострої фази запального процесу. Ми дослідили, що введення канцерогену в організм супроводжується збільшенням вмісту С-РП у всі терміни моделювання колоректального раку. Особливістю С-РП є те, що він синтезується в печінці у відповідь на тканинні пошкодження, гіпоксію та запалення [244].

Досліджений нами вміст С-РП прямопропорційно корелює зі вмістом ЦІК. Між досліджуваними показниками у сироватці крові уражених щурів відмічено сильний позитивний зв'язок | r = 0,88 |. Кореляційний позитивний зв'язок середньої сили відмічено у сироватці крові тварин зі штучно індукованим канцерогенезом між показниками ЦП та С-РП | r = 0,71 |.

Протягом експерименту вміст С-РП у динаміці експерименту зростав і через 30 тижнів моделювання аденокарциноми товстої кишки підвищився у сироватці крові щурів у 2,1 раза. Введення протягом 21 дня ураженим тваринам

сорбенту АУТ-М призвело до вірогідного ($p \leq 0,05$) зниження вмісту С-РП, що може бути зумовлене високими адсорбційними можливостями препарату.

Вінкристин, який застосовувася для пригнічення розвитку неопластичного процесу у товстої кишки щурів, призвів до вірогідного ($p \leq 0,05$) зниження вмісту СРП щодо тварин, уражених ДМГ протягом 7 місяців, але незначно перевищив рівень уражених щурів, які отримували 21 день сорбент АУТ-М.

Є дані, які вказують на те, що за експериментального канцерогенезу активуються запальні процеси, зокрема, за допомогою індукції прозапальних цитокінів [152]. Характерною ознакою прозапальних цитокінів є те, що вони секретуються активованими макрофагами. Макрофаги регулюють процес запалення, оскільки можуть синтезувати медіатор - α (ФНП-α) [169]. Активність та тяжкість перебігу патологічних процесів залежить від концентрації прозапальних медіаторів і цитокінів.

У дослідженнях Лисенка С.А. вказується, що прозапальний ІЛ-6 є медіатором гострої фази запалення та вважається одним із найбільш активних цитокінів, що забезпечує реалізацію імунної відповіді на запальний процес [12]. За даними літератури, активна секреція прозапального ІЛ-6 відбувається після впливу на клітини різних токсикантів. Це вказує на те, що вказаний цитокін можна віднести до ранніх медіаторів запалення [161, 234].

Нами досліджено, що вміст прозапального цитокіну ІЛ-6 у сироватці крові вірогідно ($p \leq 0,05$) збільшувався, починаючи з першого місяця ураження тварин та досяг максимального значення в останні терміни моделювання аденокарциноми. Отримані результати підтверджують прогресуюче наростання запальних процесів в організмі експериментальних тварин.

Встановлено, що паралельно з підвищенням вмісту цитокіну ІЛ-6 в організмі уражених щурів збільшується рівень гострофазних показників запалення – церулоплазміну та С-реактивного протеїну. Між даними показниками існує позитивний кореляційний зв'язок середньої сили | $r = 0,58$ |.

В ряді різних патологічних станів, С-РП може зв’язуватися з фосфоліпідами плазматичних мембран упошкоджених клітин, стимулювати фагоцитарну здатність макрофагів та регулювати запальний каскад. При запальному процесі можуть відбуватися зміни в системі цитокінів, що виражається в надмірній генерації прозапальних цитокінів із зменшенням секреції протизапальних інтерлейкінів. Дисбаланс в системі цитокінів визначає вираженість та направленість системної запальної реакції. Так, збільшення вмісту прозапальних інтерлейкінів у сироватці крові свідчить, що індукований канцерогенез у товстій кишці перебігає на тлі хронічного запального процесу.

В результаті визначення вмісту протизапального ІЛ-4 у сироватці крові щурів із експериментальною аденокарциномою товстої кишки встановлено, що протизапальний інтерлейкін поступово знижувався й досяг на кінець експерименту 55 % відносно рівня контролю.

Отже, моделювання канцерогенезу у щурів супроводжується вираженим дисбалансом у вмісті про- та протизапальних цитокіні з наступним розвитком запальних процесів. Відмічається збільшення вмісту прозапального ІЛ-6 та зниження вмісту протизапального ІЛ-4.

Нами виявлено нормалізацію вмісту ІЛ-6 та ІЛ-4 у порівнянні з ураженими тваринами після 21-денної корекції сорбентом АУТ-М. Після застосування сорбенту вміст протизапального цитокіну практично досяг рівня контролю, проте вміст прозапального знизився, але ще в 1,8 раза перевищував норму.

Введення ураженим щурам (після 21-денного використання ентеросорбенту) цитостатика Вінкристину викликало ще більше зниження вмісту прозапального ІЛ-6 та підвищення вмісту протизапального ІЛ-4, хоча дані зміни не були вірогідними щодо тварин, які не отримували цитостатичний препарат.

Аналогічна динаміка змін складових цитокінового профілю під дією протипухлинних препаратів описана й іншими авторами [122, 235].

Для боротьби зі злоякісними пухлинами організм реалізує природні фактори захисту, формує специфічний імунітет. Оцінка гуморальної ланки імунної системи обумовлює визначення вмісту імуноглобулінів IgA, IgM, IgG. Вчені відмічають, що в динаміці розвитку аденокарциноми товстої кишки спотерігається дестабілізація в продукуванні вказаних класів імунних протеїнів. В експериментальних дослідженнях Сороки Ю.В вказано, що за хронічного диметилгідразинового ураження тварин має місце дестабілізація та підвищений вміст у сироватці крові вказаних класів імуноглобулінів [82]. Наші результати узгоджуються з раніше опублікованими даними. Встановлено, що після 30-тижневого введення ДМГ зростає вміст досліджуваних імуноглобулінів відносно контрольних значень. Так, в групі тварин, де протягом 30-тижнів вводили канцероген, вміст IgM вірогідно збільшувався протягом усього експерименту. Це можна пояснити тим, що саме IgM виступає первинним маркером імунної відповіді та секретується на початкових стадіях взаємодії з антигеном [134], а також стимулює наступний синтез Ig G, який синтезується зрілими Т-лімфоцитами. Тому останній з'являється у сироватці крові в більш пізні терміни антигенної стимуляції.

Відомо, що сироватковий Ig A забезпечує місцевий імунітет у відповідь на вплив антигену, синтезується плазматичними клітинами слизових оболонок. Він належить до важливих імуноглобулінів шлунково-кишкового тракту [124].

У наших експериментах за хімічно індукованого канцерогенезу відбувається вірогідне ($p \leq 0,05$) збільшення вмісту IgA (в 1,6 раза до кінця експерименту), що свідчить про перебудову гуморальної ланки імунної системи в кишечнику в сторону захисної реакції.

Як відомо, для підтримання сталості основних фізіологічних функцій організму, імуноглобули можуть сполучатися з антигеном та продукувати імунні комплекси. Тривала циркуляція ЦІК в організмі може свідчити про нагромадження у тканинах та активізацію ряду патологічних змін, що

нерозривно пов’язано з змінами мікроциркуляції крові, некрозом тканин [35, 80, 83].

За умов ДМГ-індукованого канцерогенезу швидкість утворення ЦІК значно перевищує швидкість їх елімінації. Нами встановлено, що моделювання канцерогенезу супроводжується вірогідним підвищенням у сироватці крові щурів вмісту імунних комлексів у всі терміни ураження. Максимальне зростання вмісту ЦІК зафіксовано на 7 місяць введення канцерогену (у 3,3 раза перевищував рівень контрольних тварин).

За умов надлишкового утворення ЦІК зберігаються в циркуляції впродовж тривалого часу і можуть відкладатися в різних органах та судинах, що може ініціювати запальні процеси. Великі концентрації ЦІК блокують проліферацію В-лімфоцитів, пригнічують функцію клітин-ефекторів (у тому числі природних клітин-кілерів) і перешкоджають взаємодії клітин в імунній відповіді [84, 240].

Застосування нами вуглецевого ентеросорбенту покращувало стан гуморальної ланки імунної системи. Показники вмісту імуноглобулінів нормалізувалися, що свідчить про зменшення проявів імунного пригнічення та підтверджує раніше заявлені імунокоригуючі властивості сорбенту [82]. Аналогічні зміни зафіксовані у вмісті ЦІК, який під дією АУТ-М зменшився в 2,6 раза порівняно з ураженими тваринами.

Введення препарату цитостатичної терапії призвело до аналогічного зниження вмісту ЦІК у сироватці крові щурів у порівнянні з групою тварин із змодельованим канцерогенезом та після застосування ентеросорбції.

Таким чином, проведені нами дослідження з вивчення механізмів розвитку колоректального раку в щурів, засвідчили, що за даної патології в організмі активується оксидативний стрес, який зумовлює порушення у захисних системах, зокрема, антиоксидантній та імунній, поглиблення ендогенної інтоксикації, що призводить до розвитку запалення та цитодеструктивних процесів.

Застосовані нами засоби коригуючої терапії різними шляхами зумовлюють нормалізацію метаболічних порушень в організмі щурів з колоректальним раком. У першу чергу, запропонований ентеросорбент АУТ-М сприяє зниженню ендогенної інтоксикації та виведенню з ураженого організму як ендогенних, так і токсичних метаболітів, що утворилися внаслідок знешкодження канцерогену в печінці. Можна передбачити, що проведення ентеросорбційної терапії перед хіміотерапією сприяє зменшенню побічної дії цитостатиків на організм.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що вуглецевий ентеросорбент АУТ-М в умовах індукованого канцерогенезу здійснює нормалізуючий вплив на процеси вільнорадикального окиснення, впливає на усунення дисбалансу в АОС, сприяє відновленню цілісності та проникності плазматичних мембран, гуморальної ланки імунітету тварин.

Враховуючи дані літератури та отримані нами результати, можна запропонувати подальше дослідження щодо доцільності застосування методу екстракорпоральної детоксикації перед проведенням курсів хіміотерапії для онкохворих, які лікуються цитостатичними препаратами, що сприятиме їх швидшій реабілітації.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вперше наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової задачі щодо встановлення особливостей метаболічних порушень за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу товстої кишки, та пошуку нових ефективних схем корекції виявлених порушень. Експериментально обгрунтовано доцільність застосування сорбенту АУТ-М та цитостатика Вінкристин з метою корекції виявлених метаболічних змін. За результатами проведених досліджень зроблено такі наукові висновки:

1. У динаміці ураження експериментальних тварин канцерогеном ДМГ у дигідрохлоридом спостерігається підвищення вмісту продуктів ліпопероксидації та окисної модифікації протеїнів у сироватці крові та печінці. Максимальні зміни зафіксовані в кінцеві терміни моделювання канцерогенезу товстої кишки. Вміст ТБК-активних продуктів на 7 місяці експерименту в сироватці крові підвищився в 7,1 раза, в печінці – в 4,5 раза відносно контрольної групи щурів ($p \leq 0,05$).

2. Моделювання онкопроцесу супроводжується розвитком оксидативного стресу, що викликає порушення з боку антиоксидатної системи. Зафіксовано зниження супероксиддисмутазної активності у всі терміни ураження (на 7 місяць показник зменшився в 3,8 раза). Аналогічні зміни відмічені у сироватці крові та гомогенаті печінки уражених тварин при дослідженні каталазної активності. Прогресуючу динаміку до підвищення виявлено при дослідженні вмісту церулоплазміну. Після 30 тижнів введення ДМГ даний показник в сироватці крові піддослідних тварин зріс у 3,8 раза порівняно з контролем ($p \leq 0,05$).

3. Експериментальний онкогенез призводить до поглиблення синдрому ендогенної інтоксикації, що підтверджується вірогідним підвищенням вмісту молекул середньої маси усіх фракцій (з переважанням ланцюгових й ароматичних амінокислот) у сироватці крові в динаміці розвитку колоректального раку. Індукований онкогенез супроводжується змінами у

проникності плазматичних мембран еритроцитів та гепатоцитів. Еритроцитарний індекс інтоксикації до кінця експенрименту вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищився на 68,1 % щодо показника контрольної групи тварин. Активність аланінамінотрансферази у сироватці крові після 30 тижнів введення канцерогену підвищилася на 25 % ($p \leq 0,05$), натомість у печінці даний показник знизився на 66 %. Паралельно у сироватці крові щурів із канцерогенезом підвищувалась активність аспартатамінотрансферази та лужної фосфатази (на 130 %). Остання вказує на розвиток холестазу в ураженому організмі.

4. Виявлені порушення підтверджуються морфологічними дослідженнями товстої кишки щурів із аденокарциномою. Встановлено, що після 30 тижнів моделювання онкопроцесу в експериментальних тварин відмічено тяжка дисплазія епітелію крипт товстої кишки, яка характеризується наявністю гіперхромних ядер та порушенням впорядкованості епітеліоцитів. Після проведеної ентеросорбційної терапії протягом 21 доби встановлено покращення стану структурних компонентів товстої кишки.

5. В умовах індукованого онкогенезу встановлена інтенсифікація запальних процесів в організмі тварин, на що вказує підвищення рівня С-реактивного протеїну в сироватці крові в 2,1 раза (7 місяць ураження) та прозапального інтерлейкіну-6 (в 3,5 раза) щодо контрольних значень. У цей же термін вміст протизапального інтерлейкіну-4 у сироватці крові тварин знижувався (в 1,8 раза) щодо контролю. Одночасно зафіксовано порушення в гуморальній ланці імунної системи, на що вказує збільшення вмісту імуноглобулінів A, G, M та прогресуюче підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів (у 3,3 раза до кінця дослідження) у сироватці крові тварин, уражених диметилгідразином.

6. Застосування ентеросорбенту АУТ-М протягом 21 доби після моделювання канцерогенезу призводить до відновлення активності факторів ензиматичної ланки антиоксидантної системи на тлі зниження інтенсивності вільнорадикальних процесів. Збільшується супероксиддисмутазна активність у

печінці на 28 %, каталазна активність у сироватці зростає на 23 %, у печінці на 18%. Встановлено позитивний вплив сорбенту на показники цитолізу (активність амінотрансфераз та еритроцитарний індекс інтоксикації), нормалізацію вмісту молекул середньої маси, що знижує прояви ендогенної інтоксикації. На тлі проведеної детоксикаційної терапії зафіксовано зниження проявів запалення в організмі щурів з індукованим колоректальним раком. Це проявляється вірогідним ($p \leq 0,05$) зменшенням вмісту С-реактивного протеїну та прозапальних цитокінів, зниженням показників гуморальної ланки імунної системи, вмісту імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів (у 2,6 раза) щодо тварин, які сорбент не отримували.

7. Протипухлинний препарат Вінкристин, який тварини із змодельованим онкопроцесом отримували після ентеросорбційної терапії, проявив незначний вплив на показники ліпопероксидації та окисної модифікації протеїнів, а також стан антиоксидантної системи в організмі експериментальних щурів. Застосування Вінкристину протягом 14 діб сприяло вірогідному ($p \leq 0,05$) зниженню показників цитолізу та маркерів запалення щодо щурів із канцерогенезом і сприяло зменшенню проявів ендогенної інтоксикації. Позитивний вплив цитостатика Вінкристин встановлено також щодо показників гуморальної ланки імунної системи та інтенсивності проявів запальних процесів. Однак, не відмічено вірогідних змін щодо аналогічних показників у групі тварин, яким проводили лише сорбційну корекцію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алибаева КМ, Бердиярова НА, Мухамеджанова НК, Маймакова АМ, Нурахова АД. Анализ количественного определения уровня С-реактивного белка и прокальцитонина у пациентов с инфекционной патологией. Вісник біології та медицини. 2015;3(120):257-262.

2. Андрейчин МА, Ніколаєв ВГ, Йосик ЯІ, Бідованець ОЮ. Клініко-патогенетичне обґрунтування ентеросорбційної терапії інфекційних хвороб. Ліки України. 2011;5(151):46-50.

3. Андрейчин СМ, Лотоцька СВ, Мерецький ВМ. Зміни показників цитокінової ланки імунітету у хворих на ХОЗЛ при застосуванні ентеросорбції. Інфекційні хвороби. 2015;3:44-47.

4. Андрейчин СМ, Лотоцька СВ. Ефективність застосування ентеросорбенту «Карболайн» при лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(5):125-130.

5. Андрейчин СМ, ЛотоцькаСВ. Зміни показників імунологічного статусу у хворих з ХОЗЛ різного віку при застосуванні ентеросорбції. Експериментальна і клінічна медицина. 2015;3:48-52.

6. Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентеросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020:1(93); 10-17.

7. Баныра ОБ, Строй АА, Шуляк АВ. Маркеры опухолевого роста в диагностике рака. Экспериментальная и клиническая урология. 2011;4:72–78.

8. Біленко О, Руденко М, Леус І, Бабій С, Скорік О, Штеменко Н. Дослідження системи глутатіону за умов гальмування пухлинного росту. Вісник Львівського університету. Серія біологічна. 2013;62:68-74.

9. Боброва ІА. Ентеросорбенти вчора та сьогодні: аспекти застосування. Новости медицины и фармации. 2015;3:8-11.

10. Бойко ТЙ, Стойкевич МВ, Сорочан ОВ, Толстикова ТМ, Мосалова НМ, Егорова СЮ. Роль цитокінової ланки імунорегуляції у формуванні

ендотеліальної дисфункції при хронічних запальних захворюваннях кишечнику. Буковинський медичний вісник. 2011;15(2):189-192.

11. Бондаренко І.М, Завізіон ВФ, Артеменко МВ. Можливості удосконалення терапії супроводу при цитостатичному лікуванні пухлин. Медичні перспективи.2012;4:48–53.

12. Васильєва ІМ, Вишницька ІА, Вінник ЮО, Жуков ВІ, Денисенко СА. Ендогенна інтоксикація і стан про- і антибластомних медіаторів імунної системи у хворих на рак шлунка. Український медичний альманах. 2014;17(3):124-128.

13. Вельков ВВ. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Лабораторная диагностика. 2010;2(52):39-76.

14. Влізло ВВ, Федорук РС, Ратич ІБ та ін. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині.За ред. В. В. Влізла. Львів: Сполом.2012.764 с.

15. Воронін ЄП, Чекман ІС, Руденко АВ, Носач ЛВ, Осіння ЛМ. Властивості нанорозмірного кремнезему як медичного сорбенту. Інтегративна Антропологія.2017;1(29).44-48

16. Воронкова ЮС, Голобородько КК, Маренков ОМ, Горбань ВА. Проблема дослідження оксидативного стресу у біологічних дослідженнях. Питання біоіндикації та екології.2016;21(1–2):222-234

17. Геращенко ІІ. Ентеросорбенти: лікарські засоби і дієтичні добавки. К.: НАН України, ІХП ім. О. О. Чуйка. 2014. 250 с.

18. Головчак НП, Тарновська АВ, Коцюмбас ГІ. Процеси перекисного окиснення ліпідів у живих організмах: Монографія. ЛНУ імені Івана Франка. 2012.250 с.

19. Головченко ОІ. Носова ІА. Імунологічний дисбаланс у хворих на запальні захворювання кишечника. Новости медицины и фармации. 2012;414:29-35.

20. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфологічні методи досліджень у нормі та при патології. Навчальний

посібник. Видання третє, виправлене і доповнене. Житомир: «Полісся». 2015.286 с

21. Григ НІ. Ендогенна інтоксикація як фактор ризику в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту. Современная стоматология. 2015;1:28-31.

22. Григ НІ. Сорбційна терапія у комплексному лікування хворих та генералізований пародонтит. Вісник проблем біології та медицини. 2015;4(121):300-305.

23. Гриджук І. Стан пероксидного окиснення ліпідів та системи антиоксидантного захисту при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки у хворих на хронічний лімфолейкоз. Буковинський медичний вісник.2014; 2(70):24-28

24. Гриневич ЮА, Алферов АН. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных. Лаб. дело.1981;8:493- 496.

25. Гуніна ЛМ, Олійник СА. Оксидативний стрес і його роль у канцерогенезі.Фізіол.журн. 2006;52(4):78-89.

26. Гуріна НМ, Бардахівська КІ. Ентеросорбенти як засіб детоксикації організму. Довкілля та здоров'я. 2007;42(3):64-66.

27. Демченко АВ, Бєленічев ІФ. Стан глутатіонового ланцюга тіолдисульфідної системи мозку білих щурів після корекції цитиколіном модельованої хронічної ішемії. Фармакологія та лікарська токсикологія, 2015;3(44):28-34.

28. Дерягина ВП, Рыжова НИ, Разин АН. Экспериментальное изучение действия Lentinus Edodes (Шиитаке) на рост опухоли у мышей на моделях трансплантационного и химического канцерогенеза. Российский онкологический журнал. 2009;1:33–38.

29. Желеховський ОА, Богомол АГ. Ефективність ентеросорбентів атоксіл при гострих отруєннях сурогатами алкоголю. Проблеми військової охорони здоров'я.2011;30:179-186.

30. Жуков ВИ, Перепадя СВ, Винник ЮА, Зайцева ОВ, Моисеенко АС. Оксидантно-антиоксидантні взаємодії та структурно-функціональний стан плазматичних мембран у хворих на рак прямої кишки. Вісник проблем біології і медицини. 2010;1:116-120.

31. Жуков ВІ, Перепадя СВ, Баранніков КВ, Вінник ЮО, Зайцева ОВ, Книгавка ВГ, Моїсеєнко АС. Спряженість метаболічної активності мікробіоценозу кишечника, його бар'єрної функції та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на колоректальний рак. Експериментальна і клінічна медицина.2012;2(55):58-65.

32. Зинь А. Прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз і мембранний транспорт у живих організмах. Вісник Львівського університету.2012;60:21-39.

33. Инякина ТВ. С-реактивный белок. Методики оценки в биологических жидкостях. Медицина и экология. 2011;1:25-30.

34. Калинина ЕВ, Чернов НН, Новичкова МД. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов. Успехи биологической химии.2014;54:299–348.

35. Кармазіна ІС, Кулініч ВА. Кореляційний аналіз показників білкового обміну при канцерогенезі та при запаленні. Природничий альм. 2015;12:112–118.

36. Карнабеда ОА, Ткач СМ, Пєрєдєрій ВГ, Чичула ЮВ. Токсичне ураження печінки у пацієнтів з онкологічною патологією (дігностика, лікування). Клиническая онкология.2013;1(9):125-131.

37. Качур ОІ, Фіра ЛС, Лихацький ПГ. Ендогенна інтоксикація в щурів з експериментальним канцерогенезом після застосування цитостатика на тлі сорбційної терапії. Медична та клінічна хімія. 2020;2:39-46.

38. Качур ОІ, Фіра ЛС, Лихацький ПГ. Ентеросорбція як перспективний метод усунення порушень в умовах індукованого канцерогенезу. Colloquium-journal. 2020;5(57):8-15

39. Качур ОІ, Фіра ЛС. Дослідження гуморальної ланки імунної системи щурів з експериментальним канцерогенезом та після сорбційної корекції. Матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Хімія

природних сполук; 2019 трав. 30-31; Тернопіль. Тернопіль;2019, с.83-84.

40. Качур ОІ, Фіра ЛС. Дослідження запальних процесів у щурів за умов експериментального колоректального раку. Матеріали науково-практичної дистанційної конференції з міжнародною участю. Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії; 2020 жовт. 2; Харків. Харків;2020, с.17.

41. Качур ОІ, Фіра ЛС. Зміна цитокінового профілю у сироватці крові щурів, уражених 1,2-диметилгідразином, під впливом вінкристину на тлі ентеросорбції. Матеріали VIII науково-практичної конференції з міжнародною участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2020 вер. 23-24; Тернопіль. Тернопіль;2020, с.281-282.

42. Качур ОІ, Фіра ЛС. Зміни вмісту відновленого глутатіону в сироватці крові та печінці тварин в умовах ураження 1,2-диметилгідразином та після цитостатичної терапії на тлі ентеросорбції. Матеріали науково-практичноєї конференції Галицькі читання. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм; 2020 жовт. 29-30; Тернопіль. Тернопіль; 2020, с.

43. Качур ОІ. Зміни показників антиоксидантної системи щурів в умовах експериментального колоректального канцерогенезу та після ентеросорбційної терапії. Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2020 квіт.13-15; Тернопіль. Тернопіль;2020,с. 213.

44. Качур ОІ. Зміни показників ендотоксикозу при експериментальному канцерогенезі. Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2019 квіт.15-17; Тернопіль. Тернопіль; 2019, с. 213.

45. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело. 1988;1:16-19.

46. Корюкиной ИП. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации : метод. рек. Пермь. 2012. 35 с.

47. Кузнєцова ГМ, Линчак ОВ, Данилов МО, Котляр ІП, Рибальченко ВК. Вплив похідних дигідропіролу та малеїміду на стан печінки і товстої кишки щурів у

нормі та в умовах індукованого диметилгідразином колоректального раку. Укр. Біохім. Журн.2013;85(3):74-84.

48. Кузнєцова ГМ. Протипухлинна активність похідного дигідропіролу на моделі раку товстої кишки щурів, індукованого диметилгідразином. Біологічні Студії.2013;7(1):31–40.

49. Лавришин ЮЮ, Вархоляк ІС, Мартишук ТВ, Гута ЗА, Іванків ЛБ, Паладійчук ОР, Мурська СД, Гутий БВ, Гуфрій ДФ. Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму тварин. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Ґжицького. 2016;2(66):100-111.

50. Левенець ЛС. Ентеросорбція як метод еферентної терапії. Загальна характеристика та види сорбентів**.** Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини.2016;4(1):22-28.

51. Леус ІВ, Шамелашвілі КЛ, Скорик ОД, Третяк СЮ, Голіченко ОА, Штеменко ОВ, Штеменко НІ. Антиоксидантна і протипухлинна активність дикарбоксилатів диренію у тварин із карциномою Герена. Український біохімічний журнал.2012;84(3):72-81.

52. Линчак ОВ, Рибальченко ВК, Карпезо НО, Островська ГВ, Бабута ОМ. Гепатотоксичність 1,2-диметилгідразину при моделюванні колоректального раку у щурів. Сучасні проблеми токсикології.2012;1:29-34.

53. Линчак ОВ. Морфологічні зміни у печінці щурів під впливом похідного малеіміду на фоні хемо-індукованого раку товстої кишки**.** Біологічні Студії. 2013;7(1):41–54.

54. Лотоцька СВ. Застосування ентеросорбенту «Карболайн» при корекції змін вільнорадикального окиснення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2015;2-3:96-98.

55. Лотоцька СВ. Обґрунтування використання ентеросорбентів у лікуванні синдрому ендогенної інтоксикації при різноманітних захворюваннях (огляд літератури). Буковинський медичний вісник.2015;1(73):222-226.

56. Лущак ВІ, Багнюкова ТВ, Лущак ОВ. Показники оксидативного стресу. Тіобарбітуративні продукти і карбонільні групи білків. Укр. біохім. журнал. 2004;26:136-141.

57. Любенко ЯМ. Роль імуномудуляторів у стабільності фізіологічних процесів у тварин. Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок. 2014;4(15):260-270.

58. Мазепа ЮС, Терещенко ВП, Піщиков ВА. Клінічні аспекти застосування ентеросорбентів у лікувально-профілактичних закладах україна. Здоров'я нації. 2010;1(13):87-93.

59. Макаренко Т.М., Радченко О.М. Співвідношення біохімічних показників крові в медичній практиці: клініко-діагностичне значення. Практикуючий лікар. 2017;2(6):49-53.

60. Марущак МІ. Роль активних форм кисню у розвитку та прогресуванні гострого ураження легень в експерименті. Медична хімія. 2012;1(50):104-108.

61. Марущак МІ, Копаниця ОМ, Криницька ІЯ, Ярошенко ТЯ. Пероксидне окиснення білків стінки тонкої кишки, міокарда та печінки щурів при експериментальному застосуванні карагініну. Медична та клінічна хімія.2017;19(4):109-114.

62. Медведовська ЮВ. Сучасні дослідження захворюваності на новоутворення та фактори, що спричинюють її зростання.Сімейна медицина.2013;5(49):30-34.

63. Мещишен ІФ. Метод визначення окисно-модифікованих білків плазми крові. Буков. мед. вісн.1998;1(2):156–158.

64. Нетюхайло ЛГ, Харченко СВ. Активні форми кисню (огляд літератури). Young Scientist.2014;9(12):131-5.

65. Николайчук ВВ, Корковский БВ, Лобычева ГА. Средние молекулы – образование и способы определения. Лабораторное дело.1989;8:31–33.

66. Новиков ВЕ, Левченкова ОС, Пожилова ЕВ. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция. Обзоры по

клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014;12(4):13-19.

67. Особа ІА. Особливості функціонування системи антиоксидантного захисту організму. Рибогосподарська наука України.2009;1:133-139.

68. Паніна ЛВ, Терлецька СМ, Ковальчук СМ. Оцінка ендогенної інтоксикації організму за умов експериментальної гемічної гіпоксії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини.2008;2:72–76.

69. Перепадя СВ, Жуков ВІ, Зайцева ОВ, Кнігавко ВГ, Мещерякова ОП, Мірошниченко НМ. Метаболічна активність мікробіоценозу кишечника у хворих на колоректальний рак. Современные исследования и развитие: материалы VIII международной научно–практической конференции, София, 17–25 января : сборник научных статей.2012;17:32–38.

70. Пожилова ЕВ, Новиков ВЕ, Левченкова ОС. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки. Вест. Смоленской гос. мед. акад. 2015;14(2):13-21.

71. Пономарьова ОВ, Півнюк ВМ, Носко ММ, та ін. Профілактика за допомогою вуглецевого ентеросорбенту гострої та відстроченої еметогенної токсичності хіміотерапевтичного лікування онкологічних хворих. Онкологія. 2008;10(3):370–373.

72. Посохова КА, Шевчук ОО. Корекція гепатотоксичної дії антиретровірусних засобів за допомогою глутаргіну та ентеросгелю. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2010;4(5):130–133.

73. Поступаленко АВ, Зайвелєва ЮІ, Зотов ОС. Система глутатіону — перспективна мішень для підвищення чутливості до хіміотерапевтичних препаратів (огляд літератури) Практична онкологія. 2019;2(2):16-21.

74. Радченко МО, Кондратюк ОМ. Синдром ендогенної інтоксикації в клініці внутрішніх хвороб (огляд літератури та власні спостереження). Медична гідрологія та реабілітація.2009;3(7):25-32.

75. Рак в Україні 2018–2019: юлетень Нац. канцерреєстру України. – К.: Нац. інститут раку.2020;21.

76. Рыболовлев ЮР. Рыболовлев НС. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. Доклады АН СССР.1979;6(247):1513–1516.

77. Сарнацкая ВВ, Климчук ВА, Мележик ИА, Юшко ЛА, Яворская НА, Шепелевич ВВ, Николаев ВГ. Влияние липидного покрытия на основные характеристики аппликационных углеродных волокнистых материалов. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки.2015;1-2:83-90.

78. Сахно ЛА, Сарнацкая ВВ, Масленный НА, Юшко ЛА, Корнеева ЛН, Коротич ВГ, Николаев ВГ. Сравнительная оценка способности энтеросорбентов различной природы связывать бактериальные эндотоксины. Доповіді Національної академії наук України.2009;(2):168-172.

79. Сахно ЛО, Масленний ВМ, Сидоренко ОС, Щербатюк ОМ, Ніколаєв ВГ. Експериментальне вивчення деяких лікувальних ефектів ентеросорбції. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки.2014;1:74-79.

80. Світіна ГМ, Калмикома ОО, Шедест ДВ, Скачкова ОВ, Гарманчук ЛВ, Шаблій ВА. Клітинна імунна відповідь у щурів з 1,2-диметилгідразин-індукованим раком товстої кишки після трансплантації мультипотентних клітин плаценти. Клітинна та органна трансплантологія. 2016;4(1):48-54.

81. Сегеда ТП. Перспективи використання сорбентів у спортивній діяльності**.** Фізична культура і спорт у сучасному суспільстві: досвід, проблеми, рішення. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції;2015 лист. 20-22; Київ. Київ; 2015, с.135-139.

82. Сорока ЮВ, Ковальчук ЮО, Олещук ОМ. Фактори розвитку оксидативного стресу за умов індукованого канцерогенезу та їх сорбційна корекція. Здобутки клінічної та експериментальної медицини.2013;2:176-180.

83. Сорока ЮВ. Сорбційна корекція змін імунологічної реактивності щурів за умов експериментального канцерогенезу та застосування хіміотерапевтичних чинників.Світ медицини та біології.2013;4:82-86.

84. Соснина АВ, Великая НВ, Аутеншлюс АИ. Роль цитокинов в патогенезе

злокачественных новообразований. Новосибирск: Вектор-Бест. 2013.80 с.

85. Степура НМ, Замотаєва ГА. Вміст циркулюючих імунних комплексів у хворих на рак щитоподібної залози різного віку з легеневими метастазами у процесі радіойодотерапії. Український радіологічний журнал. 2016;2: 41-44.

86. Терешин ВА, Круглова ОВ, Могиленец ЕИ,и др. Эффективность сорбентов на основе диоксида кремния в инфекционной практике. Инфекционные болезни.2016;14 (2):47–54.

87. Тогайбаев АА, Кургузкин АВ, Рикун ИВ. Способ диагностики эндогенной интоксикации. Лаб. дело. 1988;9:22-24.

88. Томей АІ. Етіопатогенетичні аспекти виникнення синдрому ендогенної інтоксикації (огляд літератури). Проблеми клінічної педіатрії.2017;3-4:37-38.

89. Томчук ВА. Ентеросорбенти, їх властивості та застосування. Біологія тварин.2014;16(1):148-159.

90. Трохимович АА, Кишко АА, Сливка ММ, Ганич ОТ. Вільнорадикальне окислення і антиоксидантна система в серцево-судинній патології. Науковий вісник Ужгородського університету. 2011;2(41):361-364.

91. Федоренко ЗП, Колеснік ОО, Гулак ЛО, Рижов АЮ, Сумкіна ОВ. Колоректальний рак в Україні: епідеміологічні та організаційні аспекти проблеми. Практична онкологія.2019;2(2):2-9**.**

92. Філінська ОМ, Яблонська СВ, Мандрик СЯ, Харчук ІВ, Островська ГВ, Рибальченко ВК. Стан антиоксидантної системи печінки та вміст матриксної металопротеїнази-2 товстого кишечника у разі дії похідного малеіміду за експериментального колоректального канцерогенезу щурів. Укр. біохім. журн. 2010;4:69-77.

93. Філінська ОМ, Яблонська СВ, Линчак ОВ, Бурлака АП, Островська ГВ, Рибальченко ТВ, Лук'янчук ЄВ. Вплив похідного малеіміду на розвиток окисного стресу в печінці при індукованому 1,2-диметилгідразином канцерогенезі товстого кишечника щурів. Доповіді Національної академії наук України. 2010;8:185-190.

94. Харчук ІВ, Островська ГВ, Воловенко ЮМ,. Рибальченко ВК. Відновлення стану підшлункової залози за умов застосування похідного малеіміду при канцерогенезі товстої кишки. Сучасні проблеми токсикології. 2011;3:30-35.

95. Харчук ІВ, Філінська ОМ, Яблонська СВ, Рибальченко ВК. Вплив похідного метіоніну на морфофункціональний стан нирок щурів за умов експериментального концерогенезу товстої кишки. Фізіологічний журнал.2010;56(6):62-69.

96. Чевари С, Чаба И, Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. Лаб. дело.1985;11:678-681.

97. Шевчук ОО, Тодор ІМ, Посохова КА, Снєжкова ЄО, Ніколаєв ВГ. Дослідження мієлопротекторної активності двох препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора на моделі цитостатичної мієлосупресії (огляд літератури і результати власних досліджень).Вісник наукових досліджень.2017;1:16-20.

98. Шляховенко ВО, Залєток СП, Гоголь СВ, Кленов ОО. Протипухлинна дія активних форм кисню у штучно створених АФК-генеруючих системах. Експерим. онкологія. 2016;18(4):283-8.

99. Юшко ЛО, Сарнацька ВВ, Сахно ЛО, Мельник ВО, Корнєєва ЛМ, Ніколаєв ВГ. Аналіз адсорбції білокзв'язаних метаболітів і токсинів, характерних для печінкової недостатності, ентеросорбентами різного походження. Доповіді Національної академії наук України. 2009;9:177-181

100. Abd-Elmoneim AM, Bakar AA, Awad IM, Mohamed EM, Moharib SA. Anticarcinogenic Effect of Raphanus sativus on 1,2 Dimethylhydrazine (DMH) Induced Colon Cancer in Rats. The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 2013;51:473– 486.

101. Aksoy S, Cam N, Gurcan U, Oz D, Özden K, Altay S, Durmus G, Agirbasli M. Oxidative stress and severity of coronary artery disease in young smokers with acute myocardial infarction. Cardiology Journal. 2012;19 (4):381–386.

102. Allin KH, Nordestgaard BG, Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Bojesen SE.

103. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 4th Edition. Atlanta:American Cancer Society.2018.75.

104. Areti A, Yerra VG, Naidu V, Kumar A. Oxidative stress and nerve damage: Role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. Redox Biology. 2014;18(2):289–295

105. Arigesavan K. Sudhandiran G. Carvacrol exhibits anti-oxidant and anti-inflammatory effects against 1, 2-dimethylhydrazine plus dextran sodium sulfate induced inflammation associated carcinogenicity in the colon of Fischer 344 rats. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2015;461(2):314–320.

106. Asha A, Gayathri D. Synergistic impact of Lactobacillus fermentum, Lactobacillus plantarum and vincristine on 1,2-dimethylhydrazine-induced colorectal carcinogenesis in mice. Experimental and therapeutic medicine.2013;(6):1049-1054.

107. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Oxid Med Cell Longev. 2014; 360438.

108. Babu A, Prasanth KG, Balaji B. Effect of curcumin in mice model of vincristine-induced neuropathy. Pharm Biol.2015;53(6):838–848.

109. Barrera G. Oxidative Stress and Lipid Peroxidation Products in Cancer Progression and Therapy. International Scholarly Research Network ISRN Oncology.2012.ID 137289.

110. Baskar AA, Al Numair KS, Gabriel Paulraj M, et al. β-Sitosterol Prevents Lipid Peroxidation and Improves Antioxidant Status and Histoarchitecture in Rats with 1,2-Dimethylhydrazine-Induced Colon Cancer. J Med Food. 2012;15:335-43.

111. Bekusova VV, Patsanovskii VM, Nozdrachev AD, Alexandr P. Trashkov AP, Artemenko MR, Anisimov VN. Metformin prevents hormonal and metabolic disturbances and 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in non-diabetic rats. Cancer Biol Med.2017;14(1):100–107.

112. Bordini HP, Kremer JL, Fagundes TR, Melo GP, Conchon-Costa I, Da Silva SS, Cecchini AL, Panis C, Luiz RC. Protective effect of metformin in an aberrant crypt foci model induced by 1,2-dimethylhydrazine: Modulation of oxidative stress and inflammatory process.Molocular Carcinogenesis.2017;56(3):913-922.

113. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, et al.: Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: Implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. Cell Death and Differentiation, 2014;21:15–25.

114. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2018;68:394–424.

115. Bray F, Jemal A, Grey N, et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. Lancet Oncol. 2012;13:790–801.

116. Brozovic A, Ambriovic-Ristov A, Osmak M. The relationship between cisplatin-induced reactive oxygen species, glutathione, and BCL-2 and resistance to cisplatin. Crit Rev Toxicol. 2010;40(4):347-59.

C-reactive protein and the risk of cancer: a Mendelian randomization study. J Natl Cancer Inst.2010;102:202–206.

117. Carpenet H, Cuvillier A, Perraud A, Martin O, Champier G, Jauberteau MO, Monteil J, Quelven I. Radiolabelled polymeric IgA: from biodistribution to a new molecular imaging tool in colorectal cancer lung metastases. Oncotarget. 2017 Jul 27;8(49):85185-85202

118. Cesar J. Antioxidants in Cancer Treatment. Current Cancer Treatment – Novel Beyond Conventional Approaches. 2011;623-50.

119. Che CM, Siu FM. Metal complexes in medicine with a focus on enzyme inhibition. Curr Opin Chem Biol.2010;14(2):255-61.

120. Cipe G, Idiz UO, Firat D, Bektasoglu H. Relationship between intestinal microbiota and colorectal cancer. World J Gastrointest Oncol.2015;7(10):233-40.

121. Crucitti A, Corbi M, Tomaiuolo PM, Fanali C, Mazzari A, Lucchetti D, Migaldi M, Sgambato A. Laparoscopic surgery for colorectal cancer is not associated with an increase in the circulating levels of several inflammation-related factors. Cancer Biol Ther. 2015;16(5):671-7.

122. Cuiping L, Chen C, Fuguo Y, Xin L, Lixue C, Yang S. Phytic acid improves intestinal mucosal barrier damage and reduces serum levels of proinflammatory cytokines in a 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colorectal cancer model.Br J Nutr.2018;120:121-130.

123. DE-Souza ASC, Costa-Casagrande TA. Animal models for colorectal cancer. Arq. Bras. Cir. Dig.2018;31(2):e1369.

124. Decaudin D, Geley S, Hirsch T, Castedo M, Marchetti P, Macho A, Marchetti P, Macho A, Kofler R, Kroem G. Bcl-2 and Bcl-XL antagonize the mitochondrial dysfunction preceding nuclear apoptosis induced by chemotherapeutic agents. Cancer Res. 1997;57(1):62-7.

125. Deng H, Ma J, Jing Z, Deng Z, Liang Y, A L, et al. Expression of immunoglobulin A in human mesangial cells and its effects on cell apoptosis and adhesion. Mol Med Report. 2018;17:5272-82.

126. Desoize B, Madoulet C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. Crit Rev Oncol Hematol. 2002;42(3):317-25.

127. Doubeni CA. Early-onset colorectal cancer: what reported statistics can and cannot tell us and their implications. Cancer. 2019;125(21):3706-3708.

128. Ellman G. L. Biochem.Biophys. 1959;82(1):70–77.

129. Elsaid A, Abdel-Aziz AF, Elmougy R, Elwaseef AM. Association of polymorphisms G(-174)C in IL-6 gene and G(-1082)A in IL-10 gene with tranditional cardiovascular risk factors in patients with coronary artery disease. Indian J Biochem Biophys, 2014; 51(4): 282-292.

130. Erlinger T. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer / T. Erlinger,E. Plaiz, N. Rifai, K. Helzlsouer. JAMA.2004;291(5):585-590.

131. Fan H, Jiang C, Zhong B, Sheng J, Chen T, Chen Q, Li J, Zhao H. Matrine Ameliorates Colorectal Cancer in Rats via Inhibition of HMGB1 Signaling and Downregulation of IL-6, TNF- α, and HMGB1. Journal of Immunology Research.2018:5408324.

132. Fathy WM, Amar MS, Montaser B, Ahmed MM. Association between survivin gene polymorphism and colorectal cancer.Menoufia Medical Journal. 2019;32(1):296-300.

133. Frezza M, Hindo S, Chen D, Davenport A, Schmitt S, Tomco D, Dou QP. Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy. Curr Pharm Des. 2010;16(16):1813-25.

134. Geng ZH, Ye CX, Huang Y, Jiang HP, Ye YJ, Wang S, Zhou Y, Shen ZL, Qiu XY. Human colorectal cancer cells frequently express IgG and display unique Ig repertoire. World J Gastrointest Oncol.2019;11:195-207.

135. Gerashchenko BI, Todor IM, Shevchuk OO, Nikolaev VG. Melphalan-induced cytotoxicity in the bone marrow of rats by flow cytometry measurements. International Journal of Medicine and Medical Research. 2018;4(2):72-78.

136. Gerashchenko II. Physicochemical aspects of therapeutic effect of enterosorbents (theoretical research) Chemistry, Physics and Technology of Surface.2018;9(4):373-382.

137. Godos J, Biondi A, Galvano F, Basile F, Sciacca S, Giovannucci EL, Grosso G. Markers of systemic inflammation and colorectal adenoma risk: Meta-analysis of observational studies. World J Gastroenterol. 2017;23(10):1909-1919.

138. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M: Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010;140:883–899.

139. Gross D, Tolba RH. Ethics in Animal-Based Research. Eur Surg Res. 2015;55: 43-57.

140. Hadwan MH. Simple spectrophotometric assay for measuring catalase activity in biological tissues. BMC Biochemistry.2018;19(1):7.

141. Hamiza OO, Rehman MU, Tahir M, Khan R, Khan AQ, Lateef A, Ali F, Sultana S. 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.2012;13:4393-4402.

142. Harzallah HJ, Grayaa R, Kharoubi W, Maaloul A, Hammami M, Mahjoub T. Thymoquinone, the Nigella sativa bioactive compound, prevents circulatory oxidative stress caused by 1,2-dimethylhydrazine in erythrocyte during colon postinitiation carcinogenesis. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2012; (12): 1–6.

143. He HW, Wang NN, Yi XM, Tang CP, Wang D. Low-level serum miR-24-2 is associated with the progression of colorectal cancer. Cancer Biomark. 2018;21(2):261-267.

144. Huang XJ HS, Yarimaga O, Yoon E, Kim HS. Aspartate Aminotransferase (AST/GOT) and Alanine Aminotransferase (ALT/GPT) Detection Techniques. Sensors (Basel).2006;6(7):756–782.

145. Inam-ul-Haqu, Saba N Vinblastine: A Review J. Chem.Soc.Pak. 2010;32(2):245-258.

146. Jannot AS, Agoritsas T, Gayet-Ageron A, Perneger TV. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. J Clin Epidemiol. 2013;66(3):296-301.

147. Johnson RL, Fleet JC. Animal Model of Colorectal Cancer. Cancer Metastasis Rev.2013;32(0):39-61.

148. Juca, MG, Bandeiraa BC, Carvalhoa DS, Lealb AT. Comparative study of 1,2-dimethylhydrazine and azoxymethane on the induction of colorectal cancer in rats. J coloproctol (RIO J).2014;34(3):167–173.

149. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P, Fira D, Kramar S. State of humoral immunity, cytokine status in rats under experimental carcinogenesis and applying enterosorporation and chemotherapeutic factors. Polski Merkuriusz Lekarski.2020;XLVIII(288);35-39.

150. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P. Inflammation and impact of vincristine and enterosorption use in chemically induced colon carcer in rats. International Journal of Medicine and Medical Research.2020;6(1):74-80.

151. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P. Garlitska N. Dynamics of changes in markers of endogenous intoxication of rats by imital column carcinogenesis and after application of vincristine on the background of enterosorption. Norwegian Journal of development of the International Science. 2020;46:3-8.

152. Karthikkumar V, Sivagami G, Viswanathan P, Nalini N. Rosmarinic acid inhibits DMH-induced cell proliferation in experimental rats. J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol. 2015;26:185–200.

153. Kemp CJ. Animal Models of Chemical Carcinogenesis: Driving Breakthroughs in Cancer Research for 100 Years. Cold Spring Harbor Protocols. 2015;9:865-874.

154. Keshet R, Szlosarek P, Carracedo A, Erez A. Rewiring urea cycle metabolism in cancer to support anabolism. Nat Rev Cancer. 2018;18(10):634-645.

155. Khan R, Rehman MU, Khan AQ, et al.: Glycyrrhizic acid suppresses 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumorigenesis in Wistar rats: Alleviation of inflammatory, proliferation, angiogenic, and apoptotic markers. Environmental toxicology, 2018; 33: 1272-83.

156. Komov VV, Krynskiy SA, Snezhkova EA. Use of sorption-based methods in treatment of asthma and allergic diseases. Hemoperfusion, Plasmaperfusion and Other Clinical Uses of General, Biospecific, Immuno and Leucocyte Adsorbents. 2017.714-747.

157. Kozak YS, Panchuk RR, Skorokhyd NR, Semenovich DS, Moiseenok AG, Stoika RS. Antioxidants selenomethionine and D-pantethine differentially affect doxorubicin’s action on glutathione system in human leukemia cells varying in their resistance to chemotherapy in vitro. Studia Biologica. 2018;12(2):13-24.

158. Kumar A, Patil D, Rajamohanan PR, Ahmad A. Isolation, purification and characterization of Vinblastine and Vincristine from an endophytic fungi of Catharanthus roseus., Plos One.2013;8(9): e71805.

159. Kumar A. Vincristine and vinblastine: A REVIEW. International Journal of Medicine and Pharmaceutical Science.2016;6(1):23-30.

160. Lee CT, Huang YW, Yang CH, Keng-Shiang H. Drug delivery systems and combination therapy by using vinca alkaloids. Current Topics in Medicinal Chemistry. 2015;15(15):1491-1500.

161. Lokeshkumar B, Thamaraiselvan R, Mathiwos, Derseh D, Balasubramanian MR. Anti-inflammatory effect of myrtenal against cytokines in experimental colon cancer. Australian Journal of Science and Technology. 2017;1:11-15.

162. Lu J, Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. Free Radic Biol Med. 2014;66:75-87.

163. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. Critical Reviews in Oncology/Hematology.2014;90(3):190–199.

164. Madsen ML, Due H, Ejskjer N, Jensen P, Madsen J, Dybker K. Aspects of Vincristine-Induced Neuropathy in Hematologic Malignancies: A Systematic Review Cancer Chemother Pharmacol., 2019; 84: 471-485.

165. Magalhães CS, Takarada JE, Carvalho NC. The Coffee Protective Effect on Catalase System in the Preneoplastic Induced Rat Liver Hindawi Publishing Corporation Journal of Chemistry. 2016;1:1-9.

166. Mager LF, Wasmer MH, Rau TT, Krebs P. Cytokine-Induced Modulation of Colorectal Cancer. Frontiers in Oncology.2016;6:96.

167. Makkouk A, Weiner GJ. Cancer immunotherapy and breaking immune tolerance: new approaches to an old challenge. Cancer Res. 2015;75:5–10.

168. Mandal P. Potential biomarkers associated with oxidative stress for risk assessment of colorectal cancer. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2017;390(6):557-565.

169. Mandili G, Follia L, Ferrero G, Katayama H, Hong W, Amin A. Immune-Complexome Analysis Identifies Immunoglobulin-Bound Biomarkers That Predict the Response to Chemotherapy of Pancreatic. Cancers.2020;12:746.

170. Mariyappan P , Kalaiyarasu T, Manju V. Cite this: Toxicol. Res., 2017, 6, 678 Effect of eriodictyol on preneoplastic lesions, oxidative stress and bacterial enzymes in 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis. Cite this: Toxicol. Res. 2017;6:678-692.

171. Mikhalovsky SV, Sandeman SR, Howell CA, et al.: Biomedical applications of carbon adsorbents. In Novel Carbon Adsorbents, 2012; 21: 639–669.

172. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Pharmacol Rev.2004;56(2):185-229.

173. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases — elimination, equilibrium and escape. Curr Opin Immunol. 2014;27:16–25.

174. Moudi M, Go R, Yien CY, Nazre M. Vinca alkaloids. Int. J. Prev. Med. 2013;4:1231–1235.

175. Murdolo G, Piroddi M, Luchetti F, Tortoioli C, Canonico B, Zerbinati C, Galli F, Iuliano L. Oxidative stress and lipid peroxidation by-products at the crossroad between adipose organ dysregulation and obesity-linked insulin resistance. Biochimie. 2013;95(3):585–594

176. Nagamani SC, Erez A. A metabolic link between the urea cycle and cancer cell proliferation.// Molecular Cellular Oncology. 2016;3(2):e1127314.

177. Narayanan S, Gupta P, Nazim U, Ali M, Karadkhelkar N, Ahmad M, Chen ZS. Anti-cancer effect of Indanone-based thiazolyl hydrazone derivative on colon cancer cell lines. Int J Biochem Cell Biol. 2019;110:21-28.

178. Nikolaev V.G. Sorption therapy with the use of activated carbons: effects on regeneration of organs and tissues. Hemoperfusion, Plasmaperfusion and Other Clinical Uses of General, Biospecific, Immuno and Leucocyte Adsorbents. 2017;4:221-243.

179. Nikolaev VG, Andreychin MA, Bardakhivska KI, Sakhno LA, Kopcha VS, Yushko LA, Shevchuk OO. Practical recommendations on the use of granulated carbon enterosorbents «Carboline».Kyiv: DIA, 2013. 28 p.

180. Nikolaev VG, Sakhno LA, Snezhkova EA, Sarnatskaya VV, Yushko LA, Kavetsky RE. Carbon adsorbents in oncology: achievements and perspectives. Exp Oncol.2011;33(1):2–8.

181. Odewumi C, Latinwo L, Ruden M. Badisa VL, Fils-Aime S, Badisa RB. Modulation of cytokines and chemokines expression by NAC in cadmium chloride treated human lung cells. Environ Toxicol. 2016;31(11):1612-1619.

182. Okeh U. Statistical problems in medical research. East Afr J Public Health. 2009;6(1):1-7.

183. Omnia, Abdel-Hamid M, Abeer AN, Emam, MA, Elshimaa, MA. The ameliorative effect of Vitamin C in experimentally induced colon cancer in rats. Benha veterinary medical journal.2018;34(1):329-343.

184. Parkhill AL. Oral Mucositis and Stomatitis Associated with Conventional and Targeted Anticancer Therapy. Journal of Pharmacovigilance. 2013;01(03): DOI: 10.4172/2329-6887.1000112.

185. Perse M, Cerar A. Morphological and Molecular Alterations in 1,2 Dimethylhydrazine and Azoxymethane Induced Colon Carcinogenesis in Rats. Journal of Biomedicine and Biotechnology.2011;(2):473964.

186. Perse M. Oxidative stress in the pathogenesis of colorectal cancer: cause or consequence. BioMed Research International.2013;1–9: Article ID 725710

187. Pilaczyńska-Cemel M, Gołda R, Dąbrowska A, Przybylski G. Analysis of the level of selected parameters of inflammation, circulating immune complexes, and related indicators (neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, CRP/CIC) in patients with obstructive diseases. Clinical immunology. 2019;44(3):292-298.

188. Plichta Z, Kozak Y, Panchuk R, Sokolova V, Epple M, Kobylinska, L. Cytotoxicity of doxorubicin-conjugated poly[N-(2-hydroxypropyl) methacry-

lamide]-modified γ-Fe_2O_3 nanoparticles towards human tumor cells. Beilstein Journal of Nanotechnology. 2018;9:2533-25.

189. Poprac P, Jomova K, Simunkova M, Kollar V, Rhodes C, Valko M. Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. Trends Pharmacol Sci. 2017;38(7):592-607.

190. Prasad S, Srivastava SK. Oxidative Stress and Cancer: Chemopreventive and Therapeutic Role of Triphala. Antioxidants (Basel). 2020;9(1):72.

191. Prizment AE, Folsom AR, Dreyfus J, Anderson KE, Visvanathan K, Joshu CE, Platz EA, Pankow JS. Plasma C-reactive protein, genetic risk score, and risk of common cancers in the atherosclerosis risk in communities study. Cancer Causes Control.2013;24:2077–2087.

192. Rasmy GE, Khalil W KB, Moharib SA, Kawkab AA, Jwanny EW. Dietary fish oil modulates the effect of dimethylhydrazine-induced colon cancer in rats.Chemistry.2011;62(3):253-267.

193. Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. Cell Signal.2012;24(5):981-90.

194. Reitman S, Frankel S. In vitro determination of transaminase activity in serum. Am J Clin Pathol. 1957;28:56-60.

195. Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. J Cancer Res Ther. 2014;10(4):853-8.

196. Rosemberg DW, Giardina C, Tanaka T. Mouse models for the study of colon carcinogenesis. Carcinogenesis.2009;30(2):183–96.

197. Ryabov GA, Azizov YM, Pasechnik IN, Krylov VV, Tsvetkov DS. Oxidative stress and endogenous intoxication in patients in critical conditions. J. Intensive Care.2002;4:4–7.

198. Sadik NA. Chemopreventive efficacy of green tea drinking against 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis. Cell Biochem Funct. 2013;31(3):196-207.

199. Saini MK, Vaish V, Sanyal SN. Role of cytokines and Jak3/Stat3 signaling in the 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride-induced rat model of colon carcinogenesis: early target in the anticancer strategy. Eur J Cancer Prev. 2013;22(3):215-28.

200. Sarnatskaya V, Mikhailenko V, Prokopenko I, Gerashchenko B, Shevchuk O, Yushko L, Glavin A, Makovetska L, Sakhno L, Sydorenko O, Kozynchenko O, Nikolaev V. The effect of two formulations of carbon enterosorbents on oxidative stress indexes and molecular conformation of serum albumin in experimental animals exposed to CCl_4. Heliyon. 2020;6(1):e03126

201. Sarnatskaya VV, Sidorenko AS, Klymchuk DA. Optimization of physico-chemical properties of carbon enterosorbents and evaluation of their sorption activity for use in the treatment of paraneoplastic syndrome and other endogenous intoxications in cancer patients.2013;35:83–88.

202. Sarnatskaya VV, Yushko LA, Snezhkova EA, Bardakhivskaya KI, Shevchuk OO, Sidorenko AS, Nikolaev VG. Adsorptive therapy as a modificator for tumor-host interaction.Exp Oncol.2019;41(3):254–257.

203. Scheipner L, Smolle MA, Barth D, Posch F, Stotz M, Pichler M, StÖger H, Gerger A, Riedl JM.The AST/ALT Ratio Is an Independent Prognostic Marker for Disease-free Survival in Stage II and III Colorectal Carcinoma Anticancer Res. 2021;41(1):429-436.

204. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. Current biology. 2014; 24(10): R453-R462.

205. Schumacher TN, Kesmir C, Buuren MM. Biomarkers in cancer immunotherapy. Cancer Cell, 2015; 27(1): 12–14.

206. Shalapour, S., Karin, M. Immunity, inflammation, and cancer: An eternal fight between good and evil. J. Clin. Invest, 2015; 125: 3347–55.

207. Shelly CLu. Glutathione synthesis. Biochim Biophys Acta.2013;1830(5):3143–3153.

208. Shevchuk OO, Posokhova KA, Sakhno LA, Nikolaev VG. Theoretical ground for adsorptive therapy of anthracyclines cardiotoxicity. Experimental Oncology.2012;34(4):314–322.

209. Shimada T. Inhibition of Carcinogen-Activating Cytochrome P450 Enzymes by Xenobiotic Chemicals in Relation to Antimutagenicity and Anticarcinogenicity. Toxicol Res. 2017;33(2):79-96.

210. Siddique AI, Mani V, Arivalagan S, Thomas NS, Namasivayam N. Asiatic acid attenuates pre-neoplastic lesions, oxidative stress, biotransforming enzymes and histopathological alterations in 1,2-dimethylhydrazine-induced experimental rat colon carcinogenesis. Toxicol. Mech. Methods. 2017;27:136–150.

211. Sidelnikova VI, Chernitskii AE, Retsky MI. Endogenous intoxication and inflammation: A sequence of reactions and markers' informativeness. Agric. Biol. 2015;50(2):152–161.

212. Siegel R. Naishad-ham D, Jemal A. Cancer statistics. Cancer Journal for Clinicians. 2013;63(1):11–30.

213. Siegel RL, Miller KD, Sauer AG, Fedewa SA, Butterly LF, Joseph C Anderson JC, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2020. A Cancer J Clin.2020;70(3):145-164.

214. Sivaranjani A, Sivagami G, Nalini N. Chemopreventive effect of carvacrol on 1,2-dimethylhydrazine induced experimental colon carcinogenesis. J Cancer Res Ther.2016;12(2):755-62.

215. Speiser DE, Utzschneider DT, Oberle SG, et al.: T cell differentiation in chronic infection and cancer: functional adaptation or exhaustion. Nat Rev Immunol., 2014; 14: 768–774.

216. Sreevalsan S, Safe S. Reactive oxygen species and colorectal cancer. Curr Colorectal Cancer Rep. 2013;9(4):350–357.

217. Stepura NM, Zamotayeva GA. Content of circulating immune complexes in patients with thyroid cancer of all ages with metastases to lungs in the course of radioiodine therapy. Ukrainian journal of radiology. 2016;2:41-44.

218. Stevens JL, Martin F, Daniel SM. Perioperative Oxidative Stress: The Unseen Enemy. Anesthesia & Analgesia. 2019;129(6):1749-1760.

219. Suzui M, Morioka T, Yoshimi N. Colon Preneoplastic Lesions in Animal Models. J Toxicol Pathol 2013;26:335–341.

220. Svitina H, Kalmukalo O, Shelest D, Skachkava O, Garmanchuk L, Shablii. Cellular immune response in rats with 1,2-dimethylhydrazine- induced colon cancer after transplantation of placenta- derived multipotent cells. Cell and Organ Transplantology.2016;1:47-60.

221. Tanaka T. Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studiesJ Carcinog.2009;8:5.

222. Tarrant J, Meyer D, Katavolos P. Use of optimized aminotransferase methods in regulated preclinical studies. Technical report. 2013;42(4):535-538.

223. Thangaraj K, Natesan K, Palani M, Vaiyapuri M. Orientin, a flavanoid, mitigates 1,2-dimethylhydrazine-induced colorectal lesions in Wistar rats fed a high-fat diet. Toxicol Rep. 2018;5:977–987.

224. Thurnherr N, Deschner EE, Stonehill EH, Lipkin N. Induction of Adenocarcinomas of the Colon in Mice by Weekly Injections of 1,2-Dimethylhydrazine. Cancer research.1973;33:940-945.

225. Tong Y, Yang W, Koeffler HP. Mouse models of colorectal cancer. Chin J Cancer. 2011;30(7):450-62.

226. Traverso N, Ricciarelli R, Nitti M, Marengo B, Furfaro AL, Pronzato MA, Marinari UM, Domenicotti C. Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance. Oxid Med Cell Longev 2013;id972913.

227. Trinchieri G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts. Annu Rev Immunol., 2012; 30: 677–706.

228. Umesalma S, Sudhandiran G. Differential Inhibitory Effects of the Polyphenol Ellagic Acid on Inflammatory Mediators NF-kappaB, iNOS, COX-2, TNF-alpha, and IL-6 in 1,2-dimethylhydrazine-induced Rat Colon Carcinogenesis. Basic & Clinical Pharmacology. 2010;107:650-5.

229. Venkatachalam K, Vinayagam R, Arokia Vijaya Anand M, Isa NM, Ponnaiyan R. Biochemical and molecular aspects of 1,2-dimethylhydrazine (DMH)-induced colon carcinogenesis: a review. Toxicol Res (Camb). 2020;9(1):2-18.

230. Vinothkumar R, Sudha M, Viswanathan P, Kabalimoorthy J, Balasubramanian T, Nalini N. Modulating effect of d-carvone on 1,2-dimethylhydrazine-induced pre-neoplastic lesions, oxidative stress and biotransforming enzymes, in an experimental model of rat colon carcinogenesis. Cell Prolif.2013;46(6):705-20.

231. Walia S, Kamal R, Dhawan DK, Kanwar SS. Chemoprevention by Probiotics During 1,2-Dimethylhydrazine-Induced Colon Carcinogenesis in Rats. Digestive Diseases and Sciences.2018;63(4);900–909.

232. Wang Y, Song G, Wang Y, Qin X, Qin X, Liu H, Li F, Wang X, Li F, Guo S, Zhang Y, Li F. Elevated serum levels of circulating immunoinflammation-related protein complexes are associated with cancer. J Proteome Res.2014;13(2):710-9.

233. Watson J. Oxidants, antioxidants and the current incurability of metastatic cancers. Open biology.2013;3(1):120144.

234. Wei L, Wang X, Lv L, Zheng Y, Zhang N, Yang M. The emerging role of noncoding RNAs in colorectal cancer chemoresistance. Cell Oncol (Dordr). 2019;42(6):757-768.

235. Wen X, Xin X, Li J, Qiao L, Liu F, Guo Y, Qu Z, Wang R, Li X. The correlation between IL-4 polymorphisms and colorectal cancer risk in a population in Northwest China. Eur J Cancer Prev. 2020;29(2):95-99.

236. Yamaguchi M, Okamura S, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Shetty V, Koizumi T. Plasma cytokine levels and the presence of colorectal cancer. PLoS One. 2019;14(3):e0213602.

237. Yang H, Qi H, Ren J, et al.: Involvement of NF-κB/IL-6 Pathway in the Processing of Colorectal Carcinogenesis in Colitis Mice. International Journal of Inflammation, 2014;id130981

238. Yang Y, Jiang H, Li W, Chen L, Zhu W, Xian Y, Han Z, Yin L, Liu Y, Wang Y, Pan K, Zhang K. FOXM1/DVL2/Snail axis drives metastasis and chemoresistance of colorectal cancer. Aging.2020;12(23):24424-24440.

239. Yiu AJ, Yiu CY. Biomarkers in Colorectal Cancer. Anticancer Res. 2016;36(3):1093-102.

240. Yu C, Wen XD, Zhang Z, Zhang CF, Wu XH, Martin A, Du W, He TC, Wang CZ, Yuan CS. American ginseng attenuates azoxymethane/dextran sodium sulfate-induced colon carcinogenesis in mice. J. Ginseng. Res. 2015;39(1):14-21.

241. Yurochko TP. Early detection and screening as the main components of the cancer prevention strategy. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019;2(80):23-32.

242. Zhang X, Li J, Cheng Y, Yi J, Liu X, Cheng W. Downregulation of CUEDC2 prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity in H9c2 cells. Mol Med Rep. 2018;18(1):855-863.

243. Zhang X. Liu S, Zhou Y. Circulating levels of C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor-α and risk of colorectal adenomas: a meta-analysis. Oncotarget. 2016;27;7(39):id 64371-64379.

244. Zhou B, Shu B, Yang J, Liu J, Xi T, Xing Y. C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. Cancer Causes Control. 2014;25(10):1397-405.

245. Zhu X, Zeng X, Sun C, Chen S. Biosynthetic pathway of terpenoid indole alkaloids in Catharanthus roseus. Front Med.2014;8(3):285-93.

ДОДАТКИ А

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P, Fira D, Kramar S. State of humoral immunity, cytokine status in rats under experimental carcinogen[nesis and applying enterosorporation and chemotherapeutic factors. Polski Merkuriusz Lekarski.2020;48(288);431-436

2. Качур ОІ, Фіра ЛС, Лихацький ПГ.Ентеросорбція як перспективний метод усунення порушень в умовах індукованого канцерогенезу. Colloquium-journal. 2020;5(57):8-15

3. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P. Inflammation and impact of vincristine and enterosorption use in chemically induced colon carcer in rats. International Journal of Medicine and Medical Research.2020;6(1):74-80

4. Качур ОІ, Фіра ЛС, Лихацький ПГ. Ендогенна інтоксикація в щурів з експериментальним канцерогенезом після застосування цитостатика на тлі сорбційної терапії. Медична та клінічна хімія. 2020;2:39-46

5. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P. Garlitska N. Dynamics of changes in markers of endogenous intoxication of rats by imital column carcinogenesis and after application of vincristine on the background of enterosorption. Norwegian Journal of development of the International Science. 2020;46:3-8

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Качур ОІ. Зміни показників ендотоксикозу при експериментальному канцерогенезі. Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2019 квіт.15-17; Тернопіль. Тернопіль; 2019, с. 213.

7. Качур ОІ, Фіра ЛС. Дослідження гуморальної ланки імунної системи щурів з експериментальним канцерогенезом та після сорбційної корекції. Матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Хімія природних сполук; 2019 трав. 30-31; Тернопіль. Тернопіль;2019, с.83-84

8. Качур ОІ. Зміни показників антиоксидантної системи щурів в умовах експериментального колоректального канцерогенезу та після ентеросорбційної терапії. Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2020 квіт.13-15; Тернопіль. Тернопіль; 2020, с. 213.

9. Качур ОІ, Фіра ЛС. Зміна цитокінового профілю у сироватці крові щурів, уражених 1,2-диметилгідразином, під впливом вінкристину на тлі ентеросорбції. Матеріали VIII науково-практичної конференції з міжнародною участю. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2020 верес. 23-24; Тернопіль. Тернопіль;2020, с.281-282.

10. Качур ОІ, Фіра ЛС. Дослідження запальних процесів у щурів за умов експериментального колоректального раку. Матеріали науково-практичної дистанційної конференції з міжнародною участю. Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії; 2020 жовт. 2; Харків. Харків;2020, с.17

11. Качур ОІ, Фіра ЛС. Зміни вмісту відновленого глутатіону в сироватці крові та печінці тварин в умовах ураження 1,2-диметилгідразином та після цитостатичної терапії на тлі ентеросорбції. Матеріали науково-практичноєї конференції Галицькі читання. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм; 2020 жовт. 29-30; Тернопіль. Тернопіль; 2020, с 49-50.

ДОДАТКИ Б.1

«Затверджую»
Проректор з наукової роботи Тернопільського
національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського
професор І.М.Кліщ
2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Зміни показників антиоксидантної та імунної системи щурів за умов канцерогенезу, індукованого 1,2-диметилгідразином

2. Установа, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра медичної біохімії, Качур Оксана Ігорівна.

3. Джерело інформації: 1. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P, Fira D, Kramar S. State of humoral immunity, cytokine status in rats under experimental carcinogenesis and applying enterosorporation and chemotherapeutic factors. Polski Merkuriusz Lekarski.2020;48(288);431-436.

2. Качур ОІ. Зміни показників антиоксидантної системи щурів в умовах експериментального колоректального канцерогенезу та після ентеросорбційної терапії. Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2020 квіт.13-15; Тернопіль. Тернопіль; 2020, с. 213.

4. Де впроваджено: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра медичної біохімії.

5. Форма впровадження: науково-навчальний процес кафедри.

6. Ефект від впровадження: поглиблення знань студентів з вивчення стану захисних систем організму за умов розвитку онкопроцесу

7. Строки впровадження: 2020-2021 н.р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри медичної біохімії
Тернопільського національного
медичного університету імені І.Я.Горбачевського,
доктор медичних наук, доцент С.Р. Підручна

ДОДАТКИ Б.2

«Затверджую»
Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного
медичного університету ім. І.Я.Горбачевського
професор І.М.Кліщ
_____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Зміни показників запальних процесів та імунної системи щурів за умов канцерогенезу, індукованого 1,2-диметилгідразином

2. Установа, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра медичної біохімії, Качур Оксана Ігорівна.

3. Джерело інформації: 1. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P, Fira D, Kramar S. State of humoral immunity, cytokine status in rats under experimental carcinogenesis and applying enterosorporation and chemotherapeutic factors. Polski Merkuriusz Lekarski.2020;48(288);431-436.

2. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P. Inflammation and impact of vincristine and enterosorption use in chemically induced colon carcer in rats. International Journal of Medicine and Medical Research.2020;6(1):74-80

4. Де впроваджено: Тернопільський національний медичний університет ім.І.Я. Горбачевського, кафедра медичної біохімії

5. Форма впровадження: науково-навчальний процес кафедри.

6. Ефект від впровадження: поглиблення знань студентів з вивчення стану захисних систем організму та розвитку запалення у динаміці утворення аденокарциноми товстої кишки

7. Строки впровадження: 2020-2021 н.р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
медичної біохімії
Тернопільського національного
Медичного університету імені
І.Я.Горбачевського
доктор мед.наук, доцент С.Р. Підручна

ДОДАТКИ Б.3

Затверджую
Проректор з науково-педагогічної
(навчальної роботи)
Вінницького національного
медичного університету ім.М.І.Пирогова
професор Ю.Й.Гумінський
27 січня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Зміни показників запальних процесів та імунної системи щурів за умов канцерогенезу, індукованого 1,2-диметилгідразином

2. Установа, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра медичної біохімії, Качур Оксана Ігорівна.

3. Джерело інформації: 1. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P, Fira D, Kramar S. State of humoral immunity, cytokine status in rats under experimental carcinogenesis and applying enterosorporation and chemotherapeutic factors. Polski Merkuriusz Lekarski.2020;48(288);431-436.

2. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P. Inflammation and impact of vincristine and enterosorption use in chemically induced colon carcer in rats. International Journal of Medicine and Medical Research.2020;6(1):74-80

4. Де впроваджено: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра біологічної та загальної хімії

5. Форма впровадження: Використання результатів наукових досліджень О.І. Качур в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів медичного факультету про зміни показників запальних процесів та імунної системи, що сприяє кращій підготовці студентів з теми «Біохімія імунної системи. Структура та функції імуноглобулінів. Біохімічні основи клітинного та гуморального імунітетів. Біохімія системи комплементу. Біохімічні основи імунодефіцитів».

6. Ефект від впровадження: поглиблення знань студентів з вивчення стану захисних систем організму та розвитку запалення у динаміці утворення аденокарциноми товстої кишки

7. Строки впровадження: 2020-2021 н.р.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, протокол № 12 від 27. 01. 2021 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
біологічної та загальної хімії
доктор мед.наук, професор Н.В.Заічко

ДОДАТКИ Б.4

«Затверджую»
Проректор з наукової роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
_____професор А.Й. Наконечний
_____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Зміни показників запальних процесів та імунної системи щурів за умов канцерогенезу, індукованого 1,2-диметилгідразином

2. Установа, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра медичної біохімії, Качур Оксана Ігорівна.

3. Джерело інформації: 1. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P, Fira D, Kramar S. State of humoral immunity, cytokine status in rats under experimental carcinogenesis and applying enterosorporation and chemotherapeutic factors. Polski Merkuriusz Lekarski.2020;48(288);431-436.

2. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P. Inflammation and impact of vincristine and enterosorption use in chemically induced colon carcer in rats. International Journal of Medicine and Medical Research.2020;6(1):74-80

4. Де впроваджено: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра медичної біології.

5. Форма впровадження: науково-навчальний процес кафедри.

6. Ефект від впровадження: поглиблення знань студентів з вивчення стану захисних систем організму та розвитку запалення у динаміці утворення аденокарциноми товстої кишки

7. Строки впровадження: 2020-2021 н.р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри медичної біології
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
доктор біологічних наук, професор З.Д. Воробець

ДОДАТКИ Б.5

«Затверджую»
Перший проректор Івано-Франківського
національного медичного університету
професор Г.М. Ерстенюк
2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Зміни показників запальних процесів та імунної системи щурів за умов канцерогенезу, індукованого 1,2-диметилгідразином

2. Установа, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра медичної біохімії, Качур Оксана Ігорівна.

3. Джерело інформації: 1. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P, Fira D, Kramar S. State of humoral immunity, cytokine status in rats under experimental carcinogenesis and applying enterosorporation and chemotherapeutic factors. Polski Merkuriusz Lekarski.2020;48(288);431-436.

2. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P. Inflammation and impact of vincristine and enterosorption use in chemically induced colon carcer in rats. International Journal of Medicine and Medical Research.2020;6(1):74-80

4. Де впроваджено: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра біологічної та медичної хімії імені академіка Г.О. Бабенка

5. Форма впровадження: науково-навчальний процес кафедри.

6. Ефект від впровадження: поглиблення знань студентів з вивчення стану захисних систем організму та розвитку запалення у динаміці утворення аденокарциноми товстої кишки

7. Строки впровадження: 2020-2021 н.р.

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувача кафедри біологічної та медичної хімії імені академіка Г.О. Бабенка, кандидат біологічних наук, доцент Т.П. Максимчук

ДОДАТКИ Б.6

«Затверджую»
Проректор з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного університету

_____ доцент І.В. Геруш
_____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Зміни показників запальних процесів та імунної системи щурів за умов канцерогенезу, індукованого 1,2-диметилгідразином

2. Установа, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра медичної біохімії, Качур Оксана Ігорівна.

3. Джерело інформації: 1. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P, Fira D, Kramar S. State of humoral immunity, cytokine status in rats under experimental carcinogenesis and applying enterosorporation and chemotherapeutic factors. Polski Merkuriusz Lekarski.2020;48(288);431-436.

2. Kachur O, Fira L, Lykhatskyy P. Inflammation and impact of vincristine and enterosorption use in chemically induced colon carcer in rats. International Journal of Medicine and Medical Research.2020;6(1):74-80

4. Де впроваджено: Буковинський державний медичний університет, кафедра біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії

5. Форма впровадження: науково-навчальний процес кафедри.

6. Ефект від впровадження: поглиблення знань студентів з вивчення стану захисних систем організму та розвитку запалення у динаміці утворення аденокарциноми товстої кишки

7. Строки впровадження: 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри біоорганічної і
біологічної хімії та клінічної біохімії
кандидат біологічних наук, доцент Н.П. Григор'єва