

**Abstract.** The mesenchymal stem cells (MSC) of the Warton's jelly of the human umbilical cord give immunomodulatory effects, stimulate oligodendrogenesis, secretion of anti-inflammatory cytokines, and decrease demyelination in the central nervous system in experimental allergic encephalomyelitis (EAE). These properties can be extremely important for the correction of autoimmune states.

**Aim of the study.** To study the influence of the umbilical cord –derived MSC and anti-inflammatory IL-10 on EAE's course. **Object and methods.** The study was conducted on 46 white, non-breeding, sexually mature female rats weighing 200-230 g. The recurrent course of the EAE was induced via injection of homogenate of the rat's spinal cord with Freund's adjuvant (produced by "SIGMA", USA) into the hind limb on the plantar surface. Animals were divided into 4 groups with different intravenous or suboccipital injection scheme IL-10, MSC and MSCT. All animals were divided into 4 groups depending on the MSC and IL-10 treatment scheme. Synthesis of recombinant IL-10 and transfection with plasmid containing the cDNA variant of the IL-10 gene in MSC of Warton's jelly of the human umbilical cord dangers of the 2nd passage were conducted at the Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine. The degree of gravity of the clinical condition was evaluated in balls. Statistical processing of the data was performed using MS Excel 2007 and STATISTICA 6.1. **Results.** In animals of all experimental groups, the average severity of the condition (1.3 – 1.8 points) was found at the peak of the illness (20-22 days) and the chronic remitting course of the disease. In the comparison group (No. 1), the peak of clinical manifestations was observed at 22 days. In rats of group 2 after transplantation of xenogeneous MSCs for 17 days from the induction of EAE, the state deteriorated statistically insignificantly. The peak of clinical manifestations EAE was displaced for 20 days. Next, there was a gradual regress of the EAE clinic with a complete clinical recovery for 32 days. The course of EAE up to the peak of clinical manifestations in group № 4, which received two-stage treatment with interleukin and MSC, similar to the course of EAE in group № 2. However, after suboccipital administration of interleukin and MSC at day 17th, the severity of the EAE course increases significantly in the first two days followed by a statistically insignificant faster improvement compared to group № 2. A similar dynamics of recovery is observed in-group № 3, which was introduced with suboccipital administration of MSCT. Acceleration of the decline of the indicator of the severity of the clinical condition in groups 3 and 4 was for both of the above-mentioned study groups – 50% on the 28-th day. **Conclusions.** The use of MSCT, anti-inflammatory IL-10 and MSC in various combinations promotes complete clinical healing of animals up to 32th days of experiment. Comparison of dynamic rows shows a greater efficacy of intravenous use of IL-10 for 10th day and 17th day – of MSC with IL-10 and suboccipital MSCT.

**Key words:** experimental allergic encephalomyelitis, mesenchymal stem cells, interleukin-10, transfection of the gene, xenotransplantation.

Рецензент – проф. Литвиненко Н. В.  
Стаття надійшла 19.03.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-234-238

УДК 577.35+577.352

<sup>1</sup>Шалай Я. Р., <sup>1</sup>Мандзинець С. М., <sup>1</sup>Гренюх В. П., <sup>2</sup>Фінюк Н. С., <sup>1</sup>Бабський А. М.

### ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНІ ПРОЦЕСИ В КЛІТИНАХ ЛІМФОМИ НК/Љу і ГЕПАТОЦИТАХ ЗА ДІЇ НОВОСИНТЕЗОВАНОГО ПОХІДНОГО ТІАЗОЛУ

<sup>1</sup>Львівський національний університет імені Івана Франка (м. Львів)

<sup>2</sup>Інститут біології клітини НАН України (м. Львів)

yarunash@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Роботу виконували у рамках держбюджетної теми 0116U001533 «Енергетичні процеси у мітохондріях ракових клітин та гепатоцитів за дії азолів і похідних фурану з протипухлинною активністю».

**Вступ.** Онкологічні захворювання займають друге місце серед причин смертності населення після серцево-судинних захворювань. Однією з найбільш поширених форм неоплазії є лімфома, яка становить 55,6% усіх випадків раку крові [1]. Лімфома – це група гематологічних захворювань лімфатичної тканини, для якої характерне збільшення лімфатичних вузлів і неконтрольоване нагромадження у внутрішніх органах ракових лімфоцитів. Лімфому Немет-Келлера (НК/Љу) широко використовують як модель раку

за дослідження ефектів різних протипухлинних хіміотерапевтичних препаратів [2].

Відомо, що неоплазматична трансформація тканин супроводжується зміною окисно-відновної рівноваги внаслідок зростання рівня активних форм Оксигену (АФО). Це призводить до активації процесу пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) [3,4]. ПОЛ проходить у всіх мембранних структурах, у т.ч. мітохондріях, мікросомах, оболонках еритроцитів, лізосомах і мембранах ендоплазматичного ретикулуму.

Триває інтенсивний пошук нових ефективних протипухлинних препаратів [5]. Особливою групою речовин, яким притаманний широкий спектр дії, є похідні тіазолів, які проявляють окрім антипухлинної [6-10,11,12] також антибактерійну, протигрибкову, противірусну, протизапальну, протисудомну та ан-

тидепресивну активність [13]. Похідні тіазолів здатні взаємодіяти з АФО, які утворюються у клітинах за різних патологічних станів [14].

Відомо, що у процесах виведення лікарських препаратів з організму важливу роль відіграє печінка, як основний детоксикуючий орган у людини та тварин. Тому для встановлення рівня безпечності новосинтезованих речовин доцільно досліджувати функціональний стан клітин печінки. Зокрема, вплив на вільнорадикальні процеси у клітинах печінки може свідчити про можливі механізми негативних побічних ефектів, які часто супроводжують прийом тих чи інших лікарських препаратів.

Отже, вивчення процесів окиснення ліпідів у ракових та нормальних клітинах за дії нових протипухлинних сполук є актуальним для розуміння механізму дії та підвищення їх ефективності.

**Мета дослідження:** виявлення змін вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів і вмісту супероксидного радикалу як у ракових (лімфома у мишей) так і нормальних клітинах (гепатоцити здорових мишей) за дії новосинтезованого похідного тіазолу.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження рівня процесів ПОЛ проводили на нелінійних мишах-самцях масою 20-30 г з привитою лімфомаю НК/Лу. Асцитну форму лімфоми прививали методом внутрішньочеревної інюкуляції мишам 10–15 млн ракових клітин. Асцит відбирали дренаванням черевної порожнини мишей стерильним шприцом під етерним наркозом на 7–10 доби після інюкуляції. Для екстирпації печінки мишей наркотизували хлороформом, після чого декапітували, робили розтин черевної порожнини і швидко вирізали печінку. Охолоджену і промиту від крові печінку подрібнювали через металевий прес і гомогенізували в гомогенізаторі Поттера-Евельгейма зі швидкістю 800 об/хв за три вертикальних ходів товчачика у співвідношенні 1 г тканини до 8 мл середовища гомогенізації. Середовище гомогенізації містило (мМ): сахарозу – 250, ЕГТА – 1, НЕРЕС – 10; рН 7,2. По 1 мл кожного зразка печінки і лімфоми заморожували в морозильній камері до –20 °С, які, в подальшому, використовували для досліджень. Кількість білка, в кожному зразку, визначали за методом О. Лоурі [15].

Синтез 2,5-дизаміщеного тіазолу, що використовували у роботі, детально описаний у нашій попередній роботі [5]. Із одержаних у цій роботі сполук використали N-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-3,5-диметил-1-бензофуран-2-карбоксамід (**рис. 1**):

Речовину розчиняли у диметилсульфоксиді, додавали до дослідного зразка (гомогенат печінки чи гомогенат лімфоми) у діючих концентраціях – 1, 10 та 50 мкМ та інкубували протягом 10 хв. У відібраних

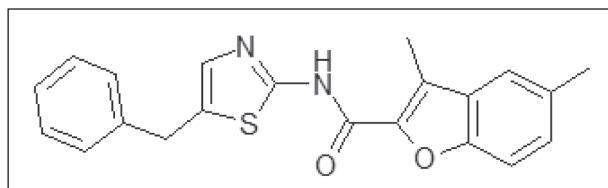


Рис. 1. Структура похідного тіазолу (речовина 1).

зразках визначали інтенсивність процесів ліпопероксидації за вмістом первинних (гідропероксиди ліпідів) та вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, які утворюються в реакції з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-позитивні продукти).

Вміст гідропероксидів визначали фотометрично за методикою В. Мирончика [16] за довжини хвилі поглинання 480 нм. Вміст гідропероксидів ліпідів визначали в умовних одиницях на 1 мг білка.

ТБК-позитивні продукти визначали за методикою Р. Тимирбулатова і Е. Селезнева [17]. Екстинкцію вимірювали за довжини хвилі 532 нм. Обчислення виконували за формулою:

$$[ТБК] = \frac{E \cdot V_1 \cdot V_2}{\epsilon \cdot V \cdot C}$$

де [ТБК] – вміст ТБК-позитивних продуктів, мкмоль/мг білка;  $E$  – екстинкція дослідної проби;  $\epsilon$  – молярний коефіцієнт екстинкції, рівний 156000  $M^{-1} \times cm^{-1}$ , в розрахунках використовували значення мілімолярного коефіцієнта екстинкції, виражене як 156  $cm^2/mкмоль$ ;  $V_1$  – об'єм бутанолу;  $V_2$  – об'єм проби;  $V$  – об'єм супернатанту;  $C$  – концентрація білка в супернатанті.

Вміст супероксидного радикалу визначали за методикою С. Денисенко і В. Костенка [18].

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням програми MS Excel-2013. Для оцінки достовірності різниці між статистичними характеристиками двох альтернативних сукупностей даних вираховували коефіцієнт Стьюдента. Достовірною вважалася різниця за достовірності  $p \geq 0,95$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** На **рис. 2** представлено зміни вмісту первинних продуктів окиснення АФО (гідропероксидів) у гомогенатах лімфоми та печінки за дії речовини 1. Контрольні рівні гідропероксидів становили 0,02±0,001 ум. од./мг білка (у лімфомі) та 0,021±0,001 ум. од./мг білка (у печінці) і достовірно не відрізнялись. Встановлено, що рівень первинних продуктів окиснення АФО у клітинах лімфоми зростає за дії речовини у концентраціях 1 і 10 мкМ на 25 і 20% відповідно. У печінці рівень гідропероксидів за дії препарату не змінювався, на відміну від клітин лімфоми, що може свідчити про відсутність значного його впливу на процеси утворення первинних продуктів ПОЛ у печінці мишей (**рис. 2**).

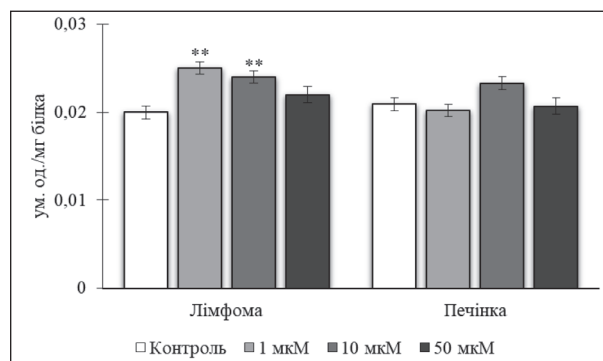


Рис. 2. Зміни вмісту гідропероксидів у гомогенатах лімфоми та печінки за дії похідного тіазолу (речовина 1) у концентраціях 1, 10 і 50 мкМ.  $M \pm m$ ;  $n = 5$ . Достовірність: \*\* –  $P < 0,01$ .

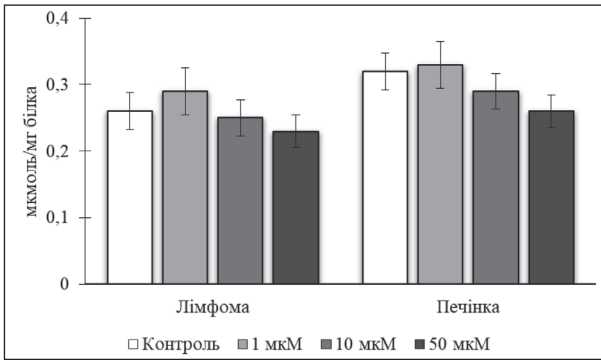


Рис. 3. Зміни вмісту ТБК-позитивних продуктів у гомогенатах лімфоми та печінки за дії похідного тіазолу (речовина 1) у концентраціях 1, 10 і 50 мкМ.  $M \pm m$ ;  $n = 5$ .

На рис. 3 представлено зміни вмісту вторинних продуктів ПОЛ (ТБК-позитивних продуктів) у гомогенатах лімфоми та печінки за дії речовини 1. Контрольні рівні ТБК-позитивних продуктів становили  $0,026 \pm 0,03$  мкмоль/мг білка (у лімфомі) та  $0,032 \pm 0,02$  мкмоль/мг білка (у печінці) і достовірно не відрізнялись. Вміст вторинних продуктів ПОЛ не змінювався за дії речовини у всіх досліджуваних концентраціях як у гомогенаті лімфоми, так і у гомогенаті печінки (рис. 3).

На рис. 4 представлено зміни вмісту супероксидного радикалу у гомогенатах лімфоми та печінки за дії речовини 1. Контрольний рівень супероксидного радикалу був суттєво вищий у лімфомі ( $0,75 \pm 0,03$  нмоль/гхС), ніж у печінці ( $0,2 \pm 0,01$  нмоль/гхС,  $P < 0,01$ ). Встановлено, що у гомогенаті лімфоми вміст супероксидного радикалу достовірно знижувався за дії досліджуваної речовини у концентраціях 1, 10 і 50 мкМ на 11, 14 та 19% відповідно. Вміст супероксидного радикалу у гомогенаті печінки достовірно знижувався за дії речовини 1 тільки у концентрації 10 мкМ (на 15%) (рис. 4).

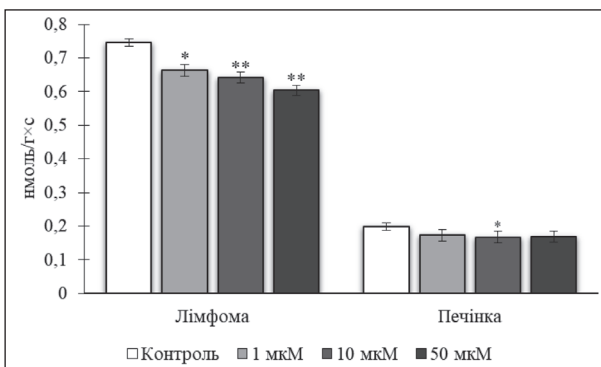


Рис. 4. Зміни вмісту супероксидного радикалу у гомогенатах лімфоми та печінки за дії похідного тіазолу (речовина 1) у концентраціях 1, 10 і 50 мкМ.  $M \pm m$ ;  $n = 5$ . Достовірність: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$

Відомо, що рівень вільнорадикальних процесів визначається балансом прооксидантних та антиоксидантних реакцій у клітинах. Основною причиною вільнорадикальних процесів у клітинах є АФО,

джерелом яких у клітині є мітохондрії, де проходить основний процес клітинного дихання.

У попередніх дослідженнях проведених N. Finiuk et al. [5] встановлено, що досліджуване у роботі похідне тіазолу має високий цитотоксичний ефект на клітинних лініях U251 гліобластоми і WM793 меланоми. Наші попередні дані виявили, що досліджуване похідне тіазолу втрачало свою цитотоксичність стосовно ракових клітин, коли застосовували речовини-затримувачі (скевенджери) для АФО.

Досліджуване похідне тіазолу (речовина 1) викликало зростання гідропероксидів, що може бути зумовлене, наприклад, зниженням активності чи кількості ферментів антиоксидантної системи (каталази чи глутатіонпероксидази). Можна припустити, що зниження антиоксидантної активності за дії речовини 1 може бути частиною механізму збільшення чутливості ракових клітин до протипухлинних препаратів. Вміст ТБК-позитивних продуктів у лімфомі не змінювався. Натомість, рівень супероксидного радикалу знижувався, що може свідчити про те, що дана речовина, ймовірно, взаємодіє з АФО. На відміну від клітин лімфоми, у гомогенаті печінки вміст гідропероксидів і ТБК-позитивних продуктів практично не зазнавав змін.

Таким чином, на нашу думку, похідні тіазолів є перспективним матеріалом для вивчення їх цитотоксичності щодо ракових клітин. Отримані результати демонструють, що АФО, очевидно, залучені у протипухлинну дію похідних тіазолу, але їхня протипухлинна дія потребує додаткових досліджень.

#### Висновки

1. Досліджуване похідне тіазолу у гомогенаті лімфоми зумовлює зростання рівня гідропероксидів, тоді як вміст ТБК-позитивних продуктів не змінюється. Натомість, рівень супероксидного радикалу знижується, що може свідчити про те, що дана речовина взаємодіє з АФО.

2. На відміну від клітин лімфоми у гомогенаті печінки похідне тіазолу не змінює рівень гідропероксидів і ТБК-позитивних продуктів. Рівень супероксидного радикалу в печінці дещо знижується за дії речовини тільки у концентрації 10 мкМ.

3. Отже, досліджуване похідне тіазолу активує процеси утворення первинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у клітинах лімфоми і практично не впливає на ці процеси у здоровій печінці. Можна припустити, що цитотоксична дія похідного тіазолу реалізується через взаємодію АФО. Такі зміни пероксидного окиснення повинні сприяти збільшенню чутливості клітин лімфоми до протипухлинних препаратів.

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідно дослідити вплив похідного тіазолу на активність ферментів антиоксидантної системи захисту та параметри дихання і окисного фосфорилування, зокрема за умов *in vivo*.

## Література

1. Horner MJ, Ries LG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlander N. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2009. Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006)
2. Li Z, Yang Q, Qian X. Novel thiazonaphthalimides as efficient nititumor and DNA photocleaving agents: Effects of intercalation, side chains, and substituent groups. *Bioorg Med Chem.* 2005;13(16):4864-70.
3. Bilenko O, Rudenko M, Leus I, Babiy S, Skorik O, Shtemenko N. Doslidzhennia systemy hlutiationu za umov halmuvannia pukhlynnoho rostu. *Visnyk Lvivskoho universytetu. Ser.: Biolohichna.* 2013;62:68-74. [in Ukrainian].
4. Kotsiumbas IYa T-2 toksykoz ptytsi: metodychni rekomendatsii. Kyiv: Triada plus; 2004. 13 s. [in Ukrainian].
5. Finiuk NS, Hreniuh VP, Ostapiuk YuV, Matychuk VS, Frolov DA, Obushak MD, et al. Antineoplastic activity of novel thiazole derivatives Biopolym. *Cell.* 2017;33(2):135-46.
6. Al-Saddi M, Faidallah H, Rostom S. Synthesis and biological evaluation of some 2,4,5-trisubstituted thiazole derivatives as potential antimicrobial and anticancer agents. *Arch Pharm Sci.* 2008;341(7):424-34.
7. Carter PH, Scherle PA, Muckelbauer JK, Voss ME, Liu RQ, Thompson LA, et al. Photochemically enhanced binding of small molecules to the tumor necrosis factor receptor-1 inhibits the binding of TNF-alpha. *Proc Natl Acad Sci.* 2001;98(21):11879-84.
8. Clarkson RM, Moule AJ, Podlich HM. The shelf-life of sodium hypochlorite irrigating solutions. *Australian Dental Journal.* 2001;46(4):269-76.
9. Degterev A, Lugovskoy A, Cardone M, Mulley B, Wagner G, Mitchison T, et al. Identification of small-molecule inhibitors of interaction between the BH3 domain and Bcl-xL. *Nat Cell Biol.* 2001;3(2):173-82.
10. Dos Santos TA, da Silva AC, Silva EB, Gomes PA, Espindola JW, Cardoso MV, et al. Antitumor and immunomodulatory activities of thiosemicarbazones and 1,3-Thiazoles in Jurkat and HT-29 cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2016;82:555-60.
11. Geronikaki A, Eleftheriou P, Vicini P, Alam I, Dixit A, Saxena AK. 2-Thiazolylimino/Heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as New Agents with SHP-2 Inhibitory Action. *Med. Chem.* 2008;51(17):5221-8.
12. Kok S, Gambari R, Chui C, Yuen MC, Lin E, Wong RS. Synthesis and anti-cancer activity of benzothiazole containing phthalimide on human carcinoma cell lines. *Bioorg. Med. Chem.* 2008;16(7):3626-31.
13. Turov KV, Krupskaya TV, Barvinchenko VM. Antyradykalni vlastyivosti pokhidnykh tiazolu. Vplyv na metabolichnu aktyvnist drizhdzhiv *Biotechnologia Acta.* 2012;5(3):75-83. [in Ukrainian].
14. Hubsnyi Yul. Metody otsinky antyoksydantnykh vlastyivostei fiziolohichno aktyvnykh spulok pry initsiuivanni vilnoradykalnykh protsesiv u doslidakh in vitro: metodychni rekomendatsii. *Derzh. farm. tsentr MOZ Ukrainy.* Kyiv; 2002. 26 s. [in Ukrainian].
15. Lowry OH. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry.* 1951;193(1):404-15.
16. Myronchuk VV. Sposob opredeleniya hydroperekysy lypydov v byolohycheskykh tkaniakh. A. S. № 1084681 SSSR, MKI; 1984. 8 s. [in Russian].
17. Timirbulatov RR, Seleznev EI. Metod povyisheniya intensivnosti svobodnoradikalnogo okisleniya lipidosoderzhaschikh komponentov krovi i ego diagnosticheskoe znachenie. *Lab. delo.* 1981;4:209-11. [in Russian].
18. Denisenko SV, Kostenko VA. Izmeneniya produktsii aktivnykh form kisloroda v semennikah belykh kryis v usloviyah hronicheskoy intoksikatsii nitratom natriya. *Sovr. probl. toksikologii.* 2002;4:44-6. [in Russian].

### ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНІ ПРОЦЕСИ В КЛІТИНАХ ЛІМФОМИ НК/Ї І ГЕПАТОЦИТАХ ЗА ДІЇ НОВОСИНТЕЗОВАНОГО ПОХІДНОГО ТІАЗОЛУ

Шалай Я. Р., Мандзинець С. М., Гренюх В. П., Фінюк Н. С., Бабський А. М.

**Резюме.** Вивчено вплив новосинтезованого похідного тіазолу N-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-3,5-диметил-1-бензофуран-2-карбоксаміду на вміст первинних і вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів та супероксидного радикалу у клітинах мишачої лімфоми Немет-Келнера та печінці мишей. Рівні гідропероксидів ліпідів, ТБК-позитивних та супероксидного радикалу визначали спектрофотометрично у гомогенаті клітин лімфоми та гомогенаті печінки миші після інкубації із препаратом впродовж 10 хв. У гомогенаті лімфоми за дії препарату рівень гідропероксидів достовірно зростав, тоді як у гомогенаті печінки не змінювався. Рівень ТБК-позитивних продуктів не змінювався як у гомогенаті лімфоми, так і в гомогенаті печінки. Рівень супероксидного радикалу знижувався як у гомогенаті лімфоми, так і у гомогенаті печінки. Отже, похідне тіазолу активує процеси утворення первинних продуктів, не впливає на рівень вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, але знижує рівень супероксидного радикалу у клітинах лімфоми. Такі зміни пероксидного окиснення повинні сприяти збільшенню чутливості клітин лімфоми до протипухлинних препаратів.

**Ключові слова:** лімфома, похідні тіазолу, вільнорадикальні процеси, цитотоксичність.

### СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В КЛЕТКАХ ЛИМФОМЫ НК/Ї И ГЕПАТОЦИТАХ ПРИ ДЕЙСТВИИ НОВОСИНТЕЗИРОВАННОГО ПРОИЗВОДНОГО ТИАЗОЛА

Шалай Я. Р., Мандзинець С. М., Гренюх В. П., Фінюк Н. С., Бабський А. М.

**Резюме.** Изучено влияние новосинтезированного производного тиазола N-(5-бензил-1,3-тиазол-2-ил)-3,5-диметил-1-бензофуран-2-карбоксиамида на содержание первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов и уровень супероксидного радикала в клетках лимфомы Немет-Келнера и гепатоцитах мышей. Уровни гидропероксидов липидов, ТБК-положительных продуктов и супероксидного радикала определяли спектрофотометрически в гомогенате клеток лимфомы и гомогенате печени мыши после инкубации с препаратом в течении 10 мин. В гомогенате лимфомы при действии препарата уровень гидропероксидов достоверно возрастал, тогда как в гомогенате печени не изменялся. Содержание ТБК-положительных продуктов не изменялся как в гомогенате лимфомы, так и в гомогенате печени. Уровень супероксидного радикала снижался как в гомогенате лимфомы, так и в гомогенате печени. Таким образом, производное тиазола активизирует процессы образования первичных продуктов, не влияет на уровень вторичных продуктов

перекисного окислення ліпидов, но знижує рівень супероксидного радикала в клітках лимфому. Такі змієнення перекисного окислення повинні сприяти збільшенню чутливості кліток лимфому до противоопухольових препаратів.

**Ключеві слова:** лимфома, производні тиазола, свободнорадикальні процеси, цитотоксичність.

### FREE-RADICAL PROCESSES IN NK/Ly LYMPHOMA CELLS AND HEPATOCYTES UNDER THE EFFECT OF THIAZOLE DERIVATIVE

Shalai Ya. R., Mandzynets S. M., Hreniukh V. P., Finiuk N. S., Babsky A. M.

**Abstract. Research purpose.** To study the influence of new thiazole derivative N-(5-Benzyl-1,3-thiazole-2-yl)-3,5-dimethyl-1-benzofuran-2-carboxamide on the level of primary and secondary products of peroxide lipid oxidation, and superoxide radicals in the mouse Nemeth-Kellner lymphoma (NK/Ly) cells and hepatocytes.

**Object and research methods.** Studies were performed on nonlinear male mice weighing 20-30 g. Two groups of mice were used. Mice from the first group grafted lymphoma and healthy mice from the second group were used for study of liver. The ascites form of lymphoma was passaged by intraperitoneal inoculation of 10-15 million cancer cells to mice. Thiazole derivative (compound 1) was dissolved in dimethyl sulfoxide and added to the test sample (lymphoma or liver homogenate) in final concentrations of 1, 10 and 50  $\mu$ M. The levels of lipid hydroperoxides, positive products of thiobarbituric acid (TBA) and superoxide radical were determined spectrophotometrically in a homogenate of lymphoma cells and liver homogenate after incubation with the drug for 10 minutes.

**Research results and their discussion.** In the homogenate of lymphoma, the level of hydroperoxides has increased significantly by compound 1, that may indicate a damaging in the antioxidant defense system, while the hepatocyte fraction in the membrane fraction has not changed. The level of TBA-positive products has not changed in both lymphoma homogenate and in the liver homogenate. The level of superoxide radical significantly reduced in lymphoma under the influence of compound 1. Thus, the derivative of thiazole activates the processes of the formation of primary products of peroxide oxidation of lipids in the cell-lymphoma cells. At the same time, there is a significant decrease in the level of superoxide radicals. Such changes in peroxide oxidation may increase the sensitivity of lymphoma cells to antitumor drugs.

#### Conclusions

1. In lymphoma homogenate thiazole derivative increases the level of hydroperoxides, whereas the content of TBA-positive products does not change. At the same time, the level of superoxide radicals decreases, which may indicate that compound 1 may interact with the active forms of oxygen.

2. Unlike in lymphoma cells, the presence of compound 1 in the liver homogenate does not change the level of hydroperoxides and the content of TBA-positive products. The level of the superoxide radical was slightly reduced by the action of the compound 1 only at a concentration of 10  $\mu$ M.

3. Thus, the studied thiazole derivative activates the processes of the formation of primary products of lipid peroxidation in lymphoma cells and practically does not affect these processes in the healthy liver. It can be assumed that the cytotoxic action of the thiazole derivative is realized through the interaction with active forms of Oxygen. Such changes in peroxide oxidation should increase the sensitivity of lymphoma cells to antitumor compounds.

**Key words:** lymphoma, thiazole derivatives, free radical processes, cytotoxicity.

Рецензент – проф. Непорада К. С.  
Стаття надійшла 22.03.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-238-241

УДК 616-006-036.66-053.4-071:4-071:616-036.82:615.838

Шаповалова Г. А., Бабов К. Д.

## КЛІНІЧНИЙ СТАН ДІТЕЙ В ПЕРІОДІ РЕМІСІЇ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРЕД ПРОВЕДЕННЯМ САНАТОРНО-КУРОРТНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології  
МОЗ України» (м. Одеса)

gigienakurort@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом наукової теми «Розробити диференційовані комплекси санаторно-курортної реабілітації найбільш поширених супутніх захворювань у дітей після радикального лікування онкопатології», № державної реєстрації 0111U004328.

**Вступ.** В останні чотири десятиліття відзначається помітне поліпшення показників довгострокової виживаності при більшості злоякісних новоутворень у дітей і підлітків.

Приміром, в США у 1960 р. показники 5-літньої виживаності становили менше 30%, а до 1990 р. вони підвищилися до 70%. В Англії, за даними Манчестерського дитячого ракового реєстру цей показник складає 60% [1].

Слід зазначити, що результати лікування залежать не тільки від виду злоякісного захворювання і