

ФАКТОР АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ – ЕФЕКТИВНИЙ ПОКАЗНИК ОЦІНКИ ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНИХ ПРОЦЕСІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ ТА ЙОГО СОРБЦІЙНА КОРЕКЦІЯ

©Н. Є. Лісничук, І. Я. Демків, О. В. Чихира

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Встановлено достовірне зниження фактора антиоксидантного захисту за умов змодельованої неопластичної інтоксикації на тлі введення препаратів цитостатичної терапії, як математичного відображення посиленого утворення та накопичення ТБК-активних продуктів і функціональної неспроможності ферментативної ланки антиоксидантної системи. Застосування ентеросорбенту «Карболайн» за змодельованих патологічних умов сприяло зменшенню вираженості процесів ВРО, оптимізації функціонування ферментної ланки антиоксидантного захисту, про що свідчила нормалізація фактора антиоксидантного захисту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: 1,2-диметилгідрозин, цитостатики, фактор антиоксидантного захисту, кора головного мозку.

Вступ. В умовах хімічного канцерогенезу організм втрачає здатність зберігати фізіологічну рівновагу. Доведено, що при хімічно індукованому онкологічному процесі відбувається настільки сильне ураження мембран клітин, що змінюються їх фізико-хімічні властивості [1, 2]. Згідно з дослідженнями молекулярної біології, у патогенезі хімічного канцерогенезу провідну роль відіграє активація вільнорадикальних процесів (ВРО) – основного фактора цитолізу. Утворені радикали та продукти ініційованих ними реакцій здатні порушити нормальне функціонування електронотранспортних ланцюгів, локалізованих в мітросомах та мітохондріях, а також створити умови для утворення активних форм кисню [3, 4].

Крім вільних радикалів і пероксидів, активація ВРО супроводжується нагромадженням в клітині й інших токсичних речовин: малонового, пропіонового і гексанового діальдегідів, спиртів, кетонів, епоксидів тощо.

Інтенсивність ВРО визначається, з одного боку, швидкістю утворення ініціаторів переокиснення – вільних радикалів, а з іншого – функціональним станом антиоксидантної системи (АОС). Для оцінки балансу між про- та антиоксидантними процесами в організмі за умов впливу на нього патологічних чинників застосовується фактор антиоксидантного захисту (Ф-АОЗ). Цей показник дає можливість оцінити ступінь інтенсивності утворення ТБК-активних продуктів в ураженому організмі та функціональну спроможність ферментної ланки антиоксидантної системи [5].

Нейротоксичність є одним з найбільш патогенетично несприятливих ефектів цитостатичної терапії. Крім того, негативно впливають на функціональний стан ЦНС і токсичні продукти ВРО, частина яких здатна проникати через гематоенцефалічний бар'єр [6, 7].

Метою даного експериментального дослідження стало визначення Ф-АОЗ в тканині кори

головного мозку та корекція його змін за допомогою вуглецевого ентеросорбенту «Карболайн».

Матеріал і методи дослідження. Робота виконана на 55 лабораторних білих щурах з масою тіла (190 ± 5) г, яких утримували у стандартних умовах віварію. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили із дотриманням правил «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей», а також згідно з «Науково-практичними рекомендаціями з утримання лабораторних тварин та роботи з ними» [8, 9].

Піддослідні тварини були поділені на такі групи: контрольна – 10 голів; група тварин із змодельованою неопластичною інтоксикацією (НІ) – 15 голів; група тварин із змодельованою НІ, яким вводили компоненти цитостатичної терапії – 15 голів; група тварин із хронічною НІ та введенням цитостатиків, яким вводили ентеросорбент «Карболайн» – 15 голів.

Хронічну НІ моделювали шляхом введення несиметричного 1,2-диметилгідрозин гідрохлориду (ДМГ), попередньо розведеного ізотонічним розчином натрію хлориду. Канцероген вводили підшкірно в міжлопаткову ділянку в дозі 7,2 мг/кг (в перерахунку на діючу речовину) 1 раз на тиждень впродовж 30 тижнів з розрахунку 0,1 мл розчину ДМГ чітко на 10 маси тіла [10]. Контролем для групи тварин з введенням ДМГ були щури, яким щотижня підшкірно вводили 0,1 мл фізіологічного розчину на 10 маси тіла. Як компоненти цитостатичної терапії використовували доксорубіцин і метотрексат. Метотрексат вводили внутрішньошлунково 2 рази на тиждень розрахунку 15 мг/кг маси тварини, доксорубіцин вводили внутрішньоочеревинно в дозі 10 мг/кг перший раз і далі по 5 мг/кг щотижнево впродовж останніх 8 тижнів, паралельно до введення ДМГ [11].

Вуглецевий сорбент Карболайн вводили тваринам у вигляді завису на фізіологічному розчині

внутрішньошлунково впродовж 2 тижнів після закінчення моделювання патологічного процесу в добовій дозі – 1 мл (що відповідає чистій масі сорбенту – 0,2 г) на 100 г маси тіла тварини [12].

Прооксидантно-антиоксидантний статус оцінювали у гомогенаті кори головного мозку за змінами концентрації малонового діальдегіду (МДА) [13]; стан ферментної ланки антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за змінами активності каталази (Кат) та супероксиддисмутази (СОД) [13]. Для оцінки антиоксидантного стану розраховували фактор (Ф-АОС), який відображає активність важливих ферментів і рівень ВРО [13].

Результати й обговорення. Для математичного розрахунку Ф-АОС визначали активність двох важливих антиоксидантних ферментів: СОД, яка каталізує процеси дисмутації супероксидних радикалів, і Кат, яка запобігає акумуляції пероксиду водню, що утворюється при аеробному окисненні. Інтенсивність процесів пероксидації ліпідів

оцінювали за накопиченням у гомогенаті кори головного мозку МДА.

У результаті проведених досліджень встановлено, що за умов змодельованої НІ спостерігається достовірне підвищення концентрації МДА у гомогенаті кори головного мозку – на 47,6 %, порівняно з аналогічним показником у групі контрольних тварин. В умовах введення цитостатичних препаратів тваринам з хронічною НІ цей показник достовірно зростає (на 66,9 % порівняно з показниками контрольної групи тварин) та перевищує аналогічний у групі тварин з ДМГ-ураженням на 13,2 %.

Як видно з таблиці 1, за умов моделювання неопластичного процесу відбувається достовірно значиме зниження вмісту Кат у корі головного мозку, порівняно з тваринами контрольної групи: на 35,8 %. Застосування при цьому хіміотерапевтичних засобів призвело до ще більш вираженого пригнічення активності Кат – на 39,0 %.

Таблиця 1. Показники антиоксидантної системи білих щурів за умов неопластичного ураження на тлі прийому цитостатичних препаратів та їх корекції сорбентом «Карболайн» (M±m)

Показник	Контроль	ДМГ	ДМГ+цитостатики	ДМГ+цитостатики+Карболайн
МДА, мкмоль/кг	2,06±0,02	3,04±0,07***	3,44±0,09***	2,58±0,12###
Кат, мкат/кг	3,10±0,09	1,99±0,07 ***	1,89±0,06 ***	2,46±0,09###
СОД, ум.од/мг	4,59±0,10	4,02±0,11*	3,82±0,17**	4,12±0,10
Ф-АОС	554,3±2,8	278,2±1,4 ***	169,2±1,2 ***	467,5±1,9###

Примітка. 1. * – показники, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних в контрольній групі тварин (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001); 2. # – показники, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних в групі тварин з неопластичним ендотоксикозом при введенні цитостатичних препаратів (# – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001).

Активність СОД у гомогенаті кори головного мозку достовірно знижувалась (на 12,4 %) як у групі тварин з ДМГ-ураженням, так і у групі тварин, яким додатково вводили цитостатики (на 16,8 %), порівняно з аналогічними показниками у контрольній групі тварин.

Базуючись на визначених показниках про- та антиоксидантних активностей ми розраховували Ф-АОС за формулою:

$$\Phi = \frac{\text{активність Кат} \cdot \text{активність СОД}}{\text{концентрація МДА}}$$

У групі тварин, яким вводили ДМГ, Ф-АОС у тканині кори головного мозку становив (278,2±1,4) і був меншим на 49,8 % за контрольний показник (554,3±2,8). На тлі поєднаного застосування ДМГ та цитостатиків у даній тканині встановлено прогресуюче зменшення Ф-АОС – на 69,6 %.

Таким чином, за умов хронічної НІ при поєднаному застосуванні компонентів цитостатичної терапії у піддослідних тварин відбувається значна інтенсифікація вільнорадикальних процесів, яка призводить до активації ліпопероксидації та нагромадження ендогенних токсичних продуктів.

Застосування в якості детоксикаційного засобу сорбенту «Карболайн» сприяло достовірному зниженню концентрації МДА у гомогенаті кори головного мозку (на 25,1 %), порівняно з аналогічним показником у групі тварин з НІ на тлі прийому цитостатиків, яким корекція не проводилась. При дослідженні ферментів АОС спостерігалось достовірне підвищення активності СОД та Кат у тканині кори головного мозку за умов сорбційної корекції змодельованого патологічного процесу на 8,1 % та на 30,1 % відповідно, порівняно з аналогічним показником у групі тварин з хронічним неопластичним ендотоксикозом на тлі прийому цитостатиків, яким сорбент не вводили.

Розрахунок Ф-АОС показав, що за умов застосованого корегуючого впливу він зростає і перевищує аналогічний показник у групі тварин з НІ та введенням цитостатиків у 2,8 раза, тобто демонстрував виражену тенденцію до нормалізації.

Зростання Ф-АОС вказує на відновлення ефективності функціонування ферментної ланки АОС і підтверджує позитивний ефект ентеросорбції за змодельованих патологічних умов.

Висновки.

1. Застосування сорбенту Карболайн при хронічній неопластичній інтоксикації та поєднаному введенні цитостатичних препаратів сприяє нормалізації процесів вільнорадикального окиснення, зменшенню концентрації в крові токсичних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, і, як наслідок, відновленню функціонування

ферментної ланки системи антиоксидантного захисту.

2. Математично обчислений нами фактор АОЗ наочно і кількісно відображає зниження спроможності антиоксидантної системи організму піддослідних тварин функціонувати при змодельованому патологічному процесі та є важливим критерієм оцінки ефективності застосованої терапії.

ЛІТЕРАТУРА

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

2. Попова Н. А. Модели экспериментальной онкологии / Н. А. Попова // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 8. – С. 33–38.

3. Белицкий Г. А. Химический канцерогенез / Г. А. Белицкий // Современные проблемы токсикологии. – 2010. – № 2. – С. 5–21.

4. Клебанова В. К. вопросу о механизме возникновения рака / В. К. Клебанова // Труды клуба ученых. – Бостон. США, 2009. – www.russianscientist.org

5. Гончарова Р. И. Молекулярные основы применения антимуагенов в качестве антиканцерогенов / Р. И. Гончарова, Т. Д. Кужир // Экологическая генетика. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 19–32.

6. Стан антиоксидантної системи печінки та вміст матричної металопротеїнази-2 товстого кишечника у разі дії похідного малеїміду за експериментального колоректального канцерогенезу щурів / О. М. Філінська, С. В. Яблонська, С. Я. Мандрик, І. В. Харчук, Г. В. Островська // Український біохімічний журнал. – 2010. – Т. 82, № 4. – С. 69–77.

7. Демидов Д. В. Динамика перекисного окислення ліпидов под воздействием препаратов антиоксидантного типа действия в условиях экспериментального опу-

холевого роста / Д. В. Демидов, Н. А. Плотникова // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 4. – С. 14–17.

8. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.

9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 56 p.

10. Дерягина В. П. Экспериментальное изучение действия (Шиитак) на рост опухоли у мышей на моделях трансплантационного и химического канцерогенеза / В. П. Дерягина, Н. И. Рыжова, А. Н. Разин // Российский онкологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 33–38.

11. Зарипова И. В. Эндогенная интоксикация в формировании патологии сердца, вызванной компонентами цитостатической химиотерапии (экспериментальное исследование) / И. В. Зарипова : автореф. дисс. канд. мед. наук. – Волгоград, 2008. – 22 с.

12. Доклиническое изучение энтеросорбентов методические рекомендации / Николаев В. Г., Картель Н. Т., Посохова Е. А. [и др.]. – К. : ДІА, 2010. – 56 с.

13. Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрэнгер // Лабораторное дело. – 1991. – № 3. – С. 9–13.

ANTIOXIDANT PROTECTION FACTOR AS EFFECTIVE INDICATOR OF PRO – AND ANTIOXIDANT PROCESSES IN EXPERIMENTAL CARCINOGENESIS AND ITS SORPTION CORRECTION

©N. Ye. Lisnychuk, I. Ya. Demkiv, O. V. Chykhrya

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. The significant reduction of antioxidant protection factor in simulated neoplastic intoxication under cytostatic therapy as mathematical reflection of intensive formation and accumulation of TBA-active products and functional inefficiency of antioxidant system enzymes is identified. Application of enterosorbent «Karbolaın» in simulated pathological conditions conduces the reduction of the severity of free radical oxidation processes, optimization of antioxidant protection enzymes, indicated by the normalization of antioxidant protection factor.

KEY WORDS: 1,2-dimethylhydrazine, cytostatics, antioxidant protection factor, cerebral cortex.