

ВПЛИВ РЕСВЕРАТРОЛУ НА ПОКАЗНИКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДИМЕТИЛГІДРАЗИН-ІНДУКОВАНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

- О. Б. Рицик, аспір. каф. мед. біохім.
Л. С. Фіра, д. біол. н., проф., зав. каф. фармац. ННІ ПО
П. Г. Лихацький, д. біол. н., проф. каф. мед. біохім.
О. С. Линда, к. фарм. н., асист. каф. упр. та екон. з техн. ліків

■ Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

Колоректальний рак є третім найбільш поширеним типом пухлин у чоловіків і другим у жінок, що становить 10% серед усіх типів пухлин у світі [12]. Міжнародна статистика раку вказує на те, що щороку в світі виникає 1,36 мільйона нових випадків даного захворювання [15].

Штучно індуковані пухлини у лабораторних тварин дозволяють дослідити різні аспекти канцерогенезу, які не можуть бути ефективно вивчені безпосередньо на людському організмі. У зв'язку з цим, розроблено значну кількість експериментальних моделей ініціації пухлинного росту в різних органах. Однією з них є диметилгідразинова модель. Морфологічні зміни, які виникають у товстому кишечнику при індукції пухлинного процесу за допомогою 1,2-диметилгідразину (ДМГ), близькі до тих, які мають місце в тканинах людини при розвитку раку товстої кишки [22]. ДМГ є високоспецифічним непрямим канцерогеном, який у дозозалежний спосіб викликає ініціацію та наступні етапи онкогенезу, що в результаті призводить до виникнення раку товстої кишки [24].

Поряд із різними методами терапії онкологічного процесу використання природних сполук стало новим горизонтом у лікуванні хворих. Деякі дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що фітохімічні речовини мають потенційні антиоксидантні, протизапальні та антиканцерогенні властивості, моделюючи певні сигнальні шляхи та молекулярні біомаркери для зупинки захворюваності та прогресування колоректального раку [25].

Нашу увагу привернув ресвератрол – фітоалексин, який природним чином зустрічається у багатьох видах рослин, включаючи арахіс, виноград та ягоди, і допомагає реагувати на патогенні інфекції [6, 19].

Опубліковано ряд досліджень, які підтверджують позитивний вплив ресвератролу на стан клітинних систем [18, 20], також даний фітоалексин демонструє ефективність при лікуванні раку та може застосовуватися в клінічній терапії, проте, це потребує подальшого клінічного вивчення.

Метою роботи було дослідити антиоксидантні властивості ресвератролу за умов розвитку хімічно індукovanого канцерогенезу.

Матеріали та методи дослідження

Для досліджень використовували білих безпородних щурів-самців, яких утримували на стандартному раціоні віварію Тернопільського національного медичного університету. Маса тіла тварин становила 180-220 г. Щури були поділені на три групи: 1-а – інтактний контроль (ІК); 2-а – група тварин, яким моделювали хронічну аденокарциному товстої кишки (КП), 3-я – група тварин, яким моделювали аденокарциному товстої кишки та щоденно вводили антиоксидант ресвератрол.

Аденокарциному товстої кишки моделювали шляхом введення несиметричного 1,2-диметилгідразин гідрохлориду (ДМГ) (фірми SIGMA-ALDRICH CHEMIE, виробництва Японії), попередньо розведеного ізотонічним розчином натрію хлориду. Канцероген вводили підшкірно в міжлопаткову ділянку в дозі 7,2 мг/кг (з розрахунку на діючу речовину) 1 раз на тиждень впродовж 30 тижнів, відповідно до маси тварини з розрахунку 0,1 мл розчину ДМГ на 100 грам маси тіла щура [3, 23]. Контролем для групи тварин з введенням ДМГ були щури, яким щотижня підшкірно вводили 0,1 мл фізіологічного розчину на 100 грам маси тіла.

З метою корекції виявлених порушень однієї із груп тварин внутрішньошлунково вводили препарат «Ресверазин» (ТОВ «Нутрімед», Україна) в дозі 20 мг/кг (з розрахунку на діючу речовину). Перерахунок проводили, виходячи із середньотерапевтичної дози та враховуючи видову чутливість тварин за Ю.Р. Риболєвцевим [9].

Кожного місяця від початку дослідження уражені та ліковані тварини виводили із експерименту шляхом евтаназії під тіопенталовим наркозом. При проведенні досліджень користувались загальними принципами експериментів на тваринах, узгодженими з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [16].

Для дослідження брали сироватку крові та печінку тварин.

Показники ензиматичної ланки антиоксидантного захисту визначали за супероксиддисмутазою актив-

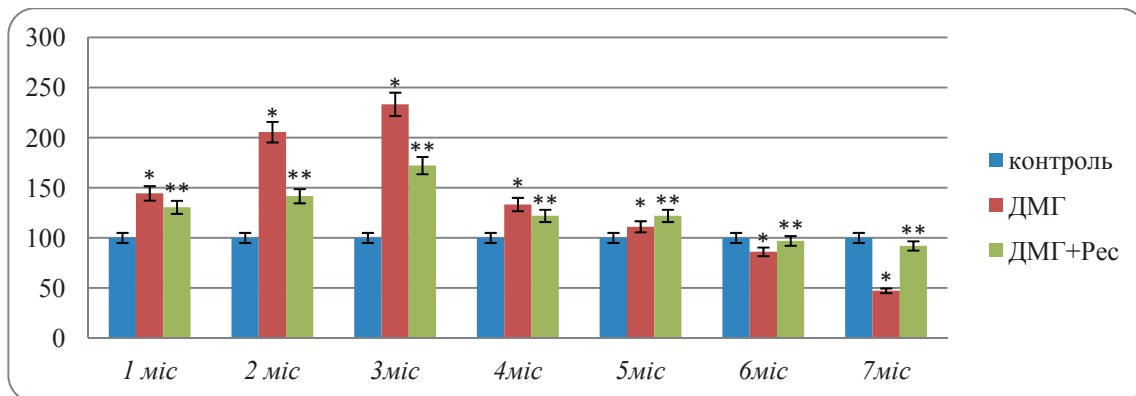


Рис. 1. Супероксиддисмутазна активність у печінці щурів в динаміці ураження 1,2-ДМГ та після застосування ресвератролу, %.

Примітка. * – вірогідні зміни між показниками контрольної та ураженої ДМГ груп тварин ($p \leq 0,05$);

** – вірогідні відмінності між показниками уражених ДМГ та лікованих ресвератролом тварин ($p \leq 0,05$).

ністю [11] з нітротетразолієм синім, каталазою активністю [4] у реакції з молібдатом амонію, вміст церулоплазміну за реакцією окиснення пара-фенілендіаміну [2]. Неензиматичну ланку антиоксидантної системи вивчали за вмістом відновленого глутатіону [13] – при взаємодії реактиву Елмана з вільними SH-групами.

Результати досліджень піддавали статистичному аналізу [21] за допомогою статистичної програми STATISTICA 6.0 з використанням параметричного критерію Ст'юдента та непараметричного критерію Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Зміни вважали вірогідними при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Відомо, що при онкологічних захворюваннях відбувається активація вільнорадикальних процесів, зокрема ліпопероксидації та окисної модифікації протеїнів [17]. Накопичення в організмі проміжних та кінцевих продуктів цих процесів призводить до змін активності систем антиоксидантного захисту.

Основними антиоксидантними ензимами, які беруть участь у знешкодженні вільних радикалів та активних форм кисню є супероксиддисмутаза (СОД) та каталаза (КАТ). СОД нейтралізує супероксидний іон-радикал, перетворюючи його на воду і гідроген пероксид – активний окисник, який, у свою чергу, знешкоджується КАТ [1].

Нами було встановлено, що за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу СОД активність вірогідно зростала ($p \leq 0,05$) у гомогенаті печінки в перші місяці експерименту, й на 3-ому місяці була в 2,3 рази вищою від інтактного контролю (рис. 1). Надалі спостерігалось зниження даного показника – на 7-ому місяці активність досліджуваного ензиму була в 2,1 рази нижчою порівняно з групою тварин інтактного контролю.

Відомо, що активні форми кисню безпосередньо впливають на ступінь окиснення іонів металів в активних центрах ензимів, що обумовлює пригнічення функціонування останніх [7]. Ще однією з причин зни-

ження супероксиддисмутадної активності може бути накопичення пероксиду гідрогену, який є інгібітором даного ензиму.

На початку дослідження застосування ресвератролу призвело до зниження підвищеної СОД активності в уражених ДМГ тварин. Даний показник на 4-му та 5-му місяцях дослідження був на одному рівні та становив 122% щодо норми. В останні два місяці дослідження застосування ресверетролу призвело до вірогідного підвищення ($p \leq 0,05$) зниженої активності ензиму відносно тварин з контрольною патологією, яка в кінці експерименту лише на 8,3% відрізнялась від норми.

Порушення у функціонуванні антиоксидантної системи проявляються уже на перших етапах активації вільнорадикальних процесів (супероксиддисмутазна активність) і тривають у термінальній стадії цього процесу (зниження каталазної активності) [1].

Це зумовило доцільність визначення каталазної активності у сироватці крові та печінці щурів, уражених 1,2-ДМГ. За умов ДМГ-індукованого канцерогенезу спостерігалось зниження даного показника як у сироватці крові, так і в гомогенаті печінки в усі терміни експерименту (табл. 1).

Даний показник прогресуюче знижувався у сироватці крові уражених щурів і досяг найменшого значення на 4-ий місяць дослідження (у 3 рази нижче рівня контрольних тварин). Надалі до кінця експерименту КАТ активність дещо зростала, але на 7 місяць розвитку аденокарциноми вона все ще залишалась у 2,3 рази нижчою від норми. В усі терміни дослідження спостерігався позитивний вплив ресвератролу на активність даного ензиму в сироватці крові тварин. Застосований антиоксидант підвищував КАТ активність і в кінці експерименту нами зареєстроване зростання даного показника у 2,1 рази щодо рівня уражених щурів.

Аналогічне зниження КАТ активності відмічено у печінці дослідних тварин. Найнижчим даний показник ви-

Таблиця 1

Каталазна активність у сироватці крові (мккат/л) та печінці (мккат/кг) щурів у динаміці ураження 1,2-ДМГ та після застосування ресвератролу ($M \pm m$; $n=6$)

Групи тварин	Сироватка крові, мккат/л		Печінка, мккат/кг	
	ДМГ	ДМГ+Рес	ДМГ	ДМГ+Рес
Контроль	1,34 \pm 0,05		1,84 \pm 0,03	
1 місяць	1,24 \pm 0,03	1,22 \pm 0,02	1,37 \pm 0,05*	1,76 \pm 0,04
2 місяць	1,18 \pm 0,04*	1,19 \pm 0,26	1,20 \pm 0,06*	1,54 \pm 0,05**
3 місяць	0,55 \pm 0,04*	0,76 \pm 0,02**	0,94 \pm 0,05*	1,39 \pm 0,04**
4 місяць	0,44 \pm 0,03*	0,75 \pm 0,03**	0,83 \pm 0,03*	1,52 \pm 0,02**
5 місяць	0,57 \pm 0,03*	0,84 \pm 0,01**	0,73 \pm 0,05*	1,69 \pm 0,03**
6 місяць	0,56 \pm 0,04*	1,03 \pm 0,07**	0,44 \pm 0,03*	1,72 \pm 0,04**
7 місяць	0,59 \pm 0,05*	1,21 \pm 0,06**	0,62 \pm 0,04*	1,79 \pm 0,05**

Примітка: * – вірогідні зміни між контрольними та ураженими тваринами ($p \leq 0,05$); ** – вірогідні відмінності між ураженими та лікованими ресвератролом тваринами ($p \leq 0,05$).

явився на 6-ому місяці дослідження і в 4,2 рази був нижчим норми ($p \leq 0,05$). Введення ураженим ДМГ щурам ресвератролу призвело до підвищення КАТ активності в даному органі протягом усього експерименту і на 7 місяць розвитку пухлини вона лише на 3% відрізнялась від рівня інтактного контролю.

Відомо, що процес формування пухлини супроводжується утворенням значної кількості токсинів [10], які на нашу думку, проявляють негативний вплив на печінку. При цьому пригнічується протеїнсинтезувальна функція, що призводить до зниження активності протеїнів-ензимів та продуктів протеїнового походження. Це може бути однією із причин зниження СОД та КАТ активності в умовах експериментального канцерогенезу.

Один із основних антиоксидантів плазми крові – церулоплазмін – купрумвмісний протеїн альфа2-глобулінової фракції крові. Особливістю цього протеїну є висока стабільність до токсичної дії АФО, що дозволяє йому зберігати біологічну активність за умов їх інтенсивної генерації [14].

У ході експерименту встановлено зростання вмісту церулоплазміну (рис. 2) в сироватці крові в усі терміни дослідження.

Так, на 3-ій місяць після початку експерименту даний показник зріс на 294,5% у порівнянні з інтактним контролем, на 5-ому – на 675,9% та 7-ому місяці він дещо знизився, але залишався вищим від контролю на 331,7%.

Відомо, що церулоплазмін синтезується мембранозв'язаними полісомами гепатоцитів [5]. Можливо, збільшення вмісту ензиму пов'язане зі зміною його катаболізму в ураженому організмі.

Після застосування препарату «Ресверазин» спостерігалось зниження вмісту ЦП (на 7-ому місяці він був нижчим в 3,8 рази порівняно із групою, де корекція не застосовувалась).

У руйнуванні гідроперекисів, що утворюються при ПОЛ, основну роль відіграє система глутатіонпероксидаза – глутатіонредуктаза – відновлений глутатіон [3]. Відновлений глутатіон (ВГ) відіграє важливу роль у

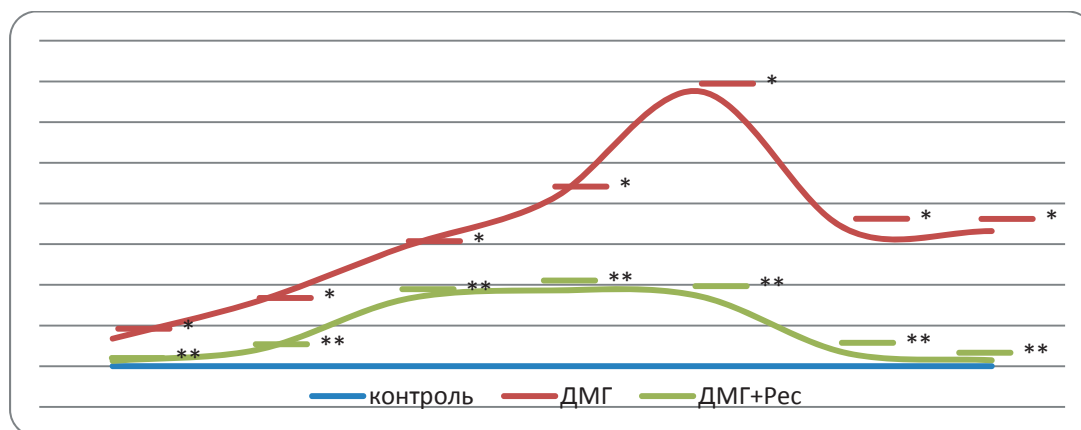


Рис. 2. Вміст церулоплазміну в сироватці крові щурів в динаміці ураження 1,2-ДМГ та після застосування ресвератролу, %.

Примітка. * – вірогідні зміни між показниками контрольної та ураженої ДМГ груп тварин ($p \leq 0,05$); ** – вірогідні відмінності між показниками уражених ДМГ та лікованих ресвератролом тварин ($p \leq 0,05$).

Таблиця 2

Вміст відновленого глутатіону в сироватці крові та печінці щурів у динаміці ураження 1,2-ДМГ та після застосування ресвератролу ($M \pm m$; $n=6$)

Групи тварин	Сироватка крові, ммоль/л		Печінка, ммоль/кг	
	ДМГ	ДМГ+Рес	ДМГ	ДМГ+Рес
Контроль	1,10 \pm 0,04		1,32 \pm 0,05	
1 місяць	1,24 \pm 0,03*	1,20 \pm 0,02	1,97 \pm 0,07*	1,50 \pm 0,07**
2 місяць	1,48 \pm 0,04*	1,22 \pm 0,05**	2,11 \pm 0,11*	1,69 \pm 0,07**
3 місяць	1,85 \pm 0,04*	1,35 \pm 0,03**	2,62 \pm 0,12*	2,14 \pm 0,08**
4 місяць	0,90 \pm 0,03*	0,95 \pm 0,04	1,14 \pm 0,04*	1,40 \pm 0,05**
5 місяць	0,67 \pm 0,03*	0,84 \pm 0,02**	0,56 \pm 0,04*	0,90 \pm 0,06**
6 місяць	0,75 \pm 0,04*	1,03 \pm 0,07**	0,65 \pm 0,05*	1,10 \pm 0,10**
7 місяць	0,75 \pm 0,05*	1,10 \pm 0,06**	0,70 \pm 0,05*	1,28 \pm 0,04**

Примітка: * – вірогідні зміни між контрольними та ураженими тваринами ($p \leq 0,05$); 2. ** – вірогідні відмінності між ураженими та лікованими тваринами ($p \leq 0,05$).

функціонуванні ланок системи детоксикації та захисті клітин від окиснювального стресу.

Нами досліджено вміст ВГ у сироватці крові щурів із змодельованим канцерогенезом. За умов індукованого канцерогенезу у перші місяці експерименту спостерігалось вірогідне ($p \leq 0,05$) зростання досліджуваного показника протягом 3-ох місяців, на 4-ий місяць вміст ВГ почав знижуватись і найнижчим виявився у кінці експерименту (в 1,5 раза нижче рівня щурів інтактного контролю) (табл. 2).

Протягом усіх термінів дослідження ресвератрол ефективно вплинув на даний показник – на початкових етапах, знижуючи його, на наступних вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищував і в останній термін вміст ВГ у сироватці крові уражених щурів був на рівні норми.

Аналогічні зміни відмічено в печінці щурів, уражених 1,2-ДМГ. На перший місяць експерименту вміст ВГ підвищився в 1,5 рази, до кінця експерименту знизився в 1,9 раза. Ефективність застосування ресвератролу проявилась на всіх етапах дослідження і на 7-ий місяць даний показник лише на 5% відрізнявся від вмісту такого у інтактних тварин.

Одним із наслідків зниження вмісту ВГ у тварин після ураження може бути оксидативний стрес, що було показано нами раніше [8], який супроводжувався інтенсифікацією процесів ліпопероксидації та окиснювальної модифікації протеїнів. Застосований нами

ресвератрол проявив ефективний вплив на показники антиоксидантної системи щурів за умов експериментального канцерогенезу.

Висновки

Експериментально встановлено, що ресвератрол за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу проявляє виразну антиоксидантну активність шляхом відновлення захисно-компенсаторних сил в організмі уражених тварин. Після застосування досліджуваного антиоксиданта рослинного походження спостерігали вірогідне підвищення каталазної активності та вмісту відновленого глутатіону, зниження рівня церулоплазміну в сироватці крові уражених диметилгідразинном тварин, що свідчить про активне включення даних показників у антиоксидантний захист від дії вільних радикалів. Використання ресвератролу призвело до нормалізації активності ендогенних антиоксидантів у печінці уражених щурів, що проявилось підвищенням супероксиддисмутази та каталазної активностей у даному органі.

Отримані результати підтверджують антиоксидантні властивості ресвератролу, що зумовлює доцільність подальшого його дослідження з метою впровадження у лікувальну практику, зокрема, при лікуванні раку товстої кишки.

Література

- Бєленічев І. Ф. Антиоксидантна система захисту організму / І. Ф. Бєленічев, Е. Л. Левицький, Ю. І. Губський [та ін.] // Сучас. пробл. токсикол. – 2002. – № 3. – С. 15-23.
- Влізко В. В., Федорук Р. С., Ратич І. Б. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник. Львів: СПОЛОМ. – 2012. – 764 с.
- Зинь А. Прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз і мембранний транспорт у живих організмах / А. Зинь // Вісн. Львів. ун-ту. – 2012. – Випуск 60. – С. 21-39.
- Королюк М. А. Метод определения активности каталазы /

- М. А. Королюк, Л. М. Майорова, В. Э. Токарев // Лабор. дело. – 1988. – №1. – С. 16-19.
- Лихацький П. Г. Дослідження показників ендогенної антиоксидантної системи у щурів, уражених натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації / П. Г. Лихацький // Sci. Rise: Biol. Sci. – 2017. – № 5(8). – С. 18-23.
- Мамчур В. Й. Фармакологічна характеристика ресвератролу / В. Й. Мамчур, Н. О. Мархонь // Фармакол. та лік. токсикол. – 2012. – № 4 (29). – С. 3-9.
- Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и ан-

тиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков [и др.]. М.: Слово, 2006. – 556 с.

8. Рицик О.Б. Динаміка активності вільнорадикальних процесів за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу та після застосування ресвератролу / О. Б. Рицик, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький // Мед. та клін. хімія. – 2019. – №1. – С. 17-24.

9. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – № 6. – С. 1513-1516.

10. Сорока Ю. В. Сорбційна корекція змін імунологічної реактивності щурів за умов експериментального канцерогенезу та застосування хімотерапевтичних чинників / Ю. В. Сорока // Світ біол. та мед. – 2013. – № 4. – С. 82-86.

11. Чевари С. Роль СОД в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале. / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей. // Лабор. дело. – 1985. – №11. – С. 678-681.

12. Cancer statistics: colorectal cancer. [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <http://www.isdscotland.org/isd/1425>.

13. Ellman G. L. Tissue sulphydryl groups / G. L. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – Vol. 82, № 1. – P. 70-77. doi: 10.1016/0003-9861(59)90090-6.

14. Fox P. L., Ceruloplasmin and cardiovascular disease / P. L. Fox, B. Mazumder, E. Ehrenwald // Free Radic Biol Med. – 2000. – Vol. 28, № 12. – P. 735-744. doi:10.1016/S0891-5849(00)00231-8

15. Gan Y. CCNA2 acts as a novel biomarker in regulating the growth and apoptosis of colorectal cancer / Y. Gan Y, Y. Li, T. Li [ma in.] // Cancer Manag Res. – 2018. – №10. – P. 5113-5124. doi: 10.2147/CMAR.S176833.

16. Gross D. Ethics in Animal-Based Research / D. Gross, R. Tolba. // Eur. Surg. Res. – 2015. – № 55. – P. 43-57. doi: 10.1159/000377721

17. Hamiza O. Amelioration of 1,2 Dimethylhydrazine (DMH) Induced Colon Oxidative Stress, Inflammation and Tumor Promotion Response by

Tannic Acid in Wistar Rats / O. Hamiza, MU Rehman, M. Tahir [et al.] // Asian Pacific J / of Cancer Prevent. – 2012. – №13 (9). – P. 4393-402.

18. Jiang Z. Resveratrol and cancer treatment: updates / Z. Jiang, K. Chen, L. Cheng, B. Yan // Ann N-Y Acad Sci. – 2017. – Sep.;1403(1). – P. 59-69. doi: 10.1111/nyas.13466.

19. Kasdallah-Grissa A. Resveratrol, a red wine polyphenol, attenuates ethanol-induced oxidative stress in rat liver / A. Kasdallah-Grissa, B. Mornagui, E. Aouani [et al.] // Life Sci. – 2007. – 20, 80(11). – P. 1033-9.

20. Ko JH. The Role of Resveratrol in Cancer Therapy / JH Ko, G Sethi, JY Um [et al.] // J Mol Sci. – 2017. – Vol. 18, №12. doi: 10.3390/ijms18122589.

21. Okeh U. (2009). Statistical problems in medical research / U. Okeh // East. Afr. J. Public. Health. – 2009. – Vol. 6. № 1. – P. 1-7.

22. Onose J. Rapid induction of colorectal tumours in rats initiated with 1,2 dimethylhydrazine followed by dextran sodium sulfare treatment / J. Onose, T. Imai, M. Hasumura // Cancer Lett. – 2003. – Vol. 198, №2. – P. 145-152.

23. Saini MK. The cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib is a potent chemopreventive agent of colon carcinogenesis in the rat model / MK Saini, P. Sharma, J. Kaur, SN Sanyal // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. – 2009. – Vol. 28, № 1. – P. 39-46.

24. Veceric Z. Comparison of wistar vs. fischer rat in the incidence of 1,2 dimethylhydrazine induced intestinal tumours / Z. Veceric, A. Cerar // Radiol Oncol. – 2004. – Vol. 38, №1. – P. 227-234.

25. Yin TF. Research progress on chemopreventive effects of phytochemicals on colorectal cancer and their mechanisms / T.F. Yin, M. Wang, Y. Qing, Y. M. Lin [ma in.] // World J. Gastroenterol. – 2016. – № 22. – P. 7058-7068. doi: 10.3748/wjg.v22.i31.7058.

Надійшла до редакції 26.11.2019

УДК 547.234+616-006-085]-068.5

DOI:10.33617/2522-9680-2019-4-20

О. Б. Рицик, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький, О. С. Линда

ВПЛИВ РЕСВЕРАТРОЛУ НА ПОКАЗНИКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДИМЕТИЛГІДРАЗИН-ІНДУКОВАНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Ключові слова: ресвератрол, 1,2-диметилгідразин, колоректальний рак, антиоксиданти.

В експерименті на тваринах встановлено, що за умов хімічного канцерогенезу, індукованого 1,2-диметилгідразином, відбуваються зміни в показниках системи антиоксидантного захисту, що проявляється підвищенням супероксиддисмутазної активності та вмісту відновленого глутатіону в сироватці крові та печінці щурів на початкових термінах дослідження та пригніченням їх до кінця експерименту (на 7-й місяць). Одночасно спостерігалось прогресуюче зниження каталазної активності в досліджуваних тканинах протягом усього експерименту та підвищення вмісту протеїну з ензиматичною активністю – церулоплазмину в сироватці крові.

Встановлено позитивний вплив рослинного засобу ресвератролу на показники антиоксидантної системи, які до кінця дослідження знаходились практично на рівні щурів інтактного контролю.

Отримані результати підтверджують антиоксидантні властивості ресвератролу, що дозволяє провести його подальші дослідження з метою включення до схем лікування онкохворих.

О. Б. Рицик, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький, А. С. Линда

ВЛИЯНИЕ РЕСВЕРАТРОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС В УСЛОВИЯХ ДИМЕТИЛГИДРАЗИН-ИНДУЦИРОВАННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Ключевые слова: ресвератрол, 1,2-диметилгидразин, колоректальный рак, антиоксиданты.

В эксперименте на животных установлено, что в условиях химического канцерогенеза, индуцированного 1,2-диметилгидразином, происходят изменения в показателях системы антиоксидантной защиты, что проявляется повышением супероксиддисмутазной активности и содержания восстановленного глутатиона в сыворотке крови и печени крыс на начальных стадиях исследования и угнетением их до конца эксперимента (на 7 месяцев). Одновременно наблюдалось прогрессирующее снижение каталазной активности в исследуемых тканях в течение всего эксперимента и повышение содержания протеина с энзиматической активностью – церулоплазмину в сыворотке крови.

Установлено положительное влияние растительного средства ресвератрола на показатели антиоксидантной системы, которые к концу исследования находились практически на уровне крыс интактного контроля.

Полученные результаты подтверждают антиоксидантные свойства ресвератрола, что позволяет провести его дальнейшее исследование с целью включения в схемы лечения онкобольных.

О. Б. Rytsyk, L. S. Fira, P. H. Lyhatskyi, O. S. Lynda

INFLUENCE OF RESVERATROL ON INDICATORS OF ANTIOXIDANT SYSTEM OF RATS UNDER CONDITIONS OF DIMETHYLHYDRAZINE-INDUCED CARCINOGENESIS

Key words: resveratrol, 1,2-dimethylhydrazine, colorectal cancer, antioxidants.

In an animal experiment, it was found that under the conditions of chemical carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine, changes in the indices of the antioxidant defense system occur, which is manifested by an increase in superoxide dismutase activity and the content of reduced glutathione in the blood serum and liver of rats at the initial stages of the study and their inhibition to end of experiment (at 7 months). At the

same time, there was a progressive decrease in catalase activity in the studied tissues throughout the experiment and an increase in the content of protein with enzymatic activity - ceruloplasmin in serum.

The positive effect of the herbal remedy resveratrol on the indices of the antioxidant system, which at the end of the study were almost at the level of rats of intact control, was established.

The results confirm the antioxidant properties of resveratrol, which allows its further research to be included in the treatment regimen of cancer patients.



DOI:10.33617/2522-9680-2019-4-25

УДК 615.322:577.127.4:615.212:615.276

ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ, ОДЕРЖАНОГО З ПЛОДІВ СЛИВИ ДОМАШНЬОЇ «ПРУНОФІТ», НА МОДЕЛІ КАРАГЕНІНОВОГО ТА ФОРМАЛІНОВОГО НАБРЯКУ КІНЦІВКИ У ПІДДОСЛІДНИХ ТВАРИН

- **І. В. Сенюк** (<http://orcid.org/0000-0003-3819-7331>), к. фарм. н, доц. каф. біол. хім.
Башар Джабар Алі Аль-Сахлані (<https://orcid.org/0000-0003-3793-3958>), аспір. каф. біол. хім.
 (м. Багдад, Республіка Ірак)
А. Г. Кононенко (<https://orcid.org/0000-0002-2132-7702>), к. фарм. н., доц. каф. фізіол. та анатом. людини
- *Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Різноманітність та унікальність рослинного світу здавна використовується людством для профілактики та лікування будь-яких хвороб. Часом та досвідом безперечно доведені переваги фітотерапії у порівнянні з використанням синтетичних лікарських засобів.

У нашому випадку представлені експериментальні дані з виявлення протизапальної активності екстракту з плодів сливи домашньої, які є логічним продовженням експериментів з вивчення фармакологічних властивостей зазначеної рослинної сировини.

Згідно з даними літератури щодо використання плодів сливи домашньої у народній медицині та з даними фітохімічного аналізу, проведені фармакологічні дослідження з вивчення послаблювальних та гепатопротекторних властивостей екстрактів, одержаних з зазначеної рослинної сировини [1, 5, 6, 15]. Так, у результаті первинного фармакологічного скринінгу з вивчення послаблювальних властивостей на моделі лоперамід-індукованого запору серед вперше представлених чотирьох екстрактів з плодів сливи домашньої були виявлені найбільш ефективні – екстракт, який містить волокна (СЕВ), та екстракт з полісахаридним комплексом (СЕПК). На моделі порушення перистальтики кишечника барієм хлориду було підтверджено послаблювальні властивості екстрактів СЕВ та СЕПК, а також виявлено екстракт СЕВ як найактивніший за збільшенням швидкості проходження контрастної маси по кишечнику мишей в умовно ефективній дозі 200 мг/кг [13]. Щодо вивчення гепатопротекторних властивостей екстрактів з плодів сливи, то було доведено нормалізуючий вплив екстракту СЕВ (в умовно ефективній дозі 200 мг/кг) на показники функціонального

стану печінки, який був на рівні відомого та популярного лікарського засобу гепатопротектору «Силібор» [14, 20]. Іншими експериментальними дослідженнями доведена мембраностабілізуюча, антиоксидантна, пребіотична та частково антиексудативна (на моделі зимозанового набряку) активність відібраного екстракту з плодів сливи домашньої, що містить волокна, який умовно названий «Прунофіт» [12, 16, 18].

Враховуючи хімічний склад екстракту «Прунофіт», до складу якого входять фенольні сполуки, які в свою чергу можуть виявляти протизапальні властивості [17], доцільним було вивчити вплив досліджуваного екстракту на ексудативні процеси, викликані різними флогенними агентами.

Метою експериментальних досліджень було підтвердження антиексудативних властивостей екстракту «Прунофіт» через вивчення його впливу на активність прозапальних ензимів – простагландинсинтетази, циклооксигенази (за моделлю карагенінового набряку) та на вміст запальних медіаторів – біогенних амінів й лейкотриєнів (за методом формалінового набряку).

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження був сухий екстракт з плодів сливи домашньої (*Prunus domestica*) L. родини *Rosaceae* сорту «Угорка» (СЕВ, «Прунофіт»), відібраний в результаті попередніх скринінгових досліджень з вивчення послаблювальної та гепатопротекторної активності чотирьох фітооб'єктів. Екстракт «Прунофіт» отриманий та стандартизований (за вмістом нейтральних цукрів) співробітниками кафедри хімії природних сполук НФаУ. Згідно фітохімічного аналізу досліджу-