

## ВИВЧЕННЯ МЕМБРАНО-ПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ РЕСВЕРАТРОЛУ ЗА УМОВ НЕОПЛАСТИЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ

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

[o.rytsyk@gmail.com](mailto:o.rytsyk@gmail.com)

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

**Вступ.** У світі колоректальний рак є однією з найбільш поширених нозологічних форм злоякісних новоутворень, частота якої має тенденцію до неухильного зростання. За даними ВООЗ, кожного року реєструють 500 тис. випадків раку товстої кишки. Загалом у структурі злоякісних пухлин шлунково-кишкового тракту колоректальний рак знаходиться на третьому місці за частотою захворюваності та на другому – за рівнем смертності [1].

Існує значна кількість експериментальних моделей ініціації пухлинного росту в різних органах. Для оцінки гістологічних та біохімічних особливостей розвитку пухлин широко використовується модель раку кишечника щурів, індукованого 1,2-диметилгідразином (ДМГ), що зумовлено його морфологічною подібністю до колоректального раку людини [2]. Дослідження продемонстрували, що епітеліальні клітини товстої кишки щура здатні метаболізувати ДМГ в канцерогенний метаболіт без попереднього метаболізму іншим тканинами [3].

На сучасному етапі розвитку онкологічної науки та практики сумісне призначення кількох лікарських засобів досить часто виявляється необхідним у зв'язку з наявністю множинної патології та множинних симптомів, а також необхідності додаткового лікування і/або профілактики побічних ефектів й ускладнень протиракової терапії, що підвищує сумарний ризик виникнення несприятливих реакцій [4]. Саме тому, пошук нових високоефективних біологічно активних речовин природного походження є одним із основних напрямів розробки лікарських засобів для лікування захворювань різної етіології.

Нашу увагу привернув ресвератрол – біофлавоноїд, фітоалексин, що в природних умовах виробляється рослинами за умов їхнього інфікування бактеріями або грибами [5]. Його знайдено у винограді, горці гострокінцевому, арахісі, тощо – більше, ніж у 70 видах рослин.

Опубліковано багато досліджень, які підтверджують позитивний вплив ресвератролу на клітини організму [6,7], а також дана речовина була охарактеризована як плейотропний агент – виявляє численні мішені в ракових клітинах з незначними ефектами на немітотичні клітини [8,9].

**Метою даної роботи** було дослідити мембрано-протекторні властивості ресвератролу за умов індукованого канцерогенезу.

**Об'єкт і 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, 2-а – група тварин, яким моделювали хронічну неопластичну інтоксикацію, 3-я – група тварин, яким моделювали хронічну неопластичну інтоксикацію та щоденно вводили антиоксидант ресвератрол.

Хронічну неопластичну інтоксикацію 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 [10]. 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. Риболовцевим.

Кожного місяця від початку дослідження уражені та ліковані тварини виводили із експерименту шляхом етаназії під тіопенталовим наркозом.

Для дослідження брали цільну кров, сироватку крові та печінку тварин.

Стан цитоплазматичних клітинних мембран вивчали за активністю гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) в досліджуваних тканинах [11]. Крім цього оцінювали інтенсивність прояву цитолітичного синдрому шляхом визначення в матеріалах активності аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) кінетичним методом [12]. Ступінь ендотоксемії оцінювали шляхом визначення еритроцитарного індекса ендогенної інтоксикації (ЕІІ), який ґрунтується на зміні сорбційної здатності мембран еритроцитів при ендотоксикозі за методом А.А. Тогайбаєва [13].

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 [14].

Результати досліджень піддавали статистичному аналізу [15] за допомогою статистичної програми STATISTICA 6.0 з використанням параметричного критерію Стьюдента та непараметричного критерію Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Зміни вважали достовірними при  $p \leq 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** Відомо що, розвиток пухлинного процесу супроводжується порушеннями окисно-відновної рівноваги. Значну роль тут відіграють активні форми кисню, що призводять до активації процесів вільнорадикального окиснення, що в свою чергу викликає руйнування клітинних мембран.

Нами було вивчено активність ГГТ – ензиму, який локалізується, в основному, на рівні цитоплазматичних мембран клітин, вистеляючих порожнини з секреторною та адсорбуючою функціями. За умов ДМГ-індукованого канцерогенезу спостерігалось збільшення активності цього ензиму в сироватці крові в усі терміни експерименту. На 7 місяць дослідження даний показник підвищився порівняно з групою контролю в 2,3 раза. У гомогенаті печінки відмічалось зниження активності ГГТ й на 7-ому місяці він був вдвічі нижчим від показника інтактної групи (табл. 1).

На тлі застосування ресвератролу активність ГГТ у сироватці крові була нижчою на 120 % у відповідний термін дослідження, порівняно із показником у тварин, яким корекція не застосовувалась. Щодо динаміки у печінці щурів після застосування даного антиоксиданта – активність ГГТ зростала й її показник був вище рівня уражених ДМГ тварин на 52,2 % на 7-ому місяці експерименту.

Таблиця 1.

**Активність ГГТ у сироватці крові (мккат/л) та печінці (мккат/кг) щурів у динаміці ураження 1,2-ДМГ та після застосування ресвератролу (M±m; n=6)**

Група тварин	Сироватка крові, мккат/л		Печінка, мккат/кг	
	ДМГ	ДМГ+Рес	ДМГ	ДМГ+Рес
Контроль	0,85±0,02		1,13±0,03	
1 місяць	0,97±0,02*	0,90±0,015	0,99±0,04*	1,12±0,03
2 місяць	1,18±0,02*	1,15±0,015	0,89±0,02*	0,93±0,013
3 місяць	1,21±0,02*	1,14±0,011**	0,79±0,03*	0,94±0,02**
4 місяць	1,36±0,03*	1,11±0,03**	0,69±0,03*	1,01±0,02**
5 місяць	1,74±0,04*	1,05±0,03**	0,64±0,02*	1,03±0,03**
6 місяць	1,88±0,02*	0,97±0,03**	0,54±0,02*	1,09±0,03**
7 місяць	1,96±0,03*	0,94±0,02**	0,57±0,02*	1,16±0,02**

**Примітка.** Тут і в наступних таблицях: \* - вірогідні зміни між показниками контрольної та ураженої ДМГ груп тварин (p ≤ 0,05); \*\* - вірогідні відмінності між показниками уражених ДМГ та лікованих ресвератролом тварин (p ≤ 0,05).

Таблиця 2.

**Активність АлАТ у сироватці крові (мккат/л) та печінці (мккат/кг) щурів у динаміці ураження 1,2-ДМГ та після застосування ресвератролу (M±m; n=6)**

Група тварин	Сироватка крові, мккат/л		Печінка, мккат/кг	
	ДМГ	ДМГ+Рес	ДМГ	ДМГ+Рес
контроль	1,78±0,06		3,62±0,11	
1 місяць	1,97±0,03	1,95±0,04	3,17±0,03*	3,15±0,04
2 місяць	2,41±0,03*	2,35±0,04	2,79±0,06*	2,65±0,02
3 місяць	2,13±0,02*	1,91±0,03**	2,21±0,14*	2,99±0,05**
4 місяць	2,95±0,04*	1,90±0,03**	1,83±0,03*	3,07±0,04**
5 місяць	3,80±0,05*	2,06±0,03**	1,63±0,04*	3,36±0,03**
6 місяць	3,96±0,03*	1,89±0,03**	1,43±0,02*	3,50±0,03**
7 місяць	3,93±0,04*	1,87±0,03**	1,40±0,03*	3,54±0,04**

Таблиця 3.

**Активність АсАТ у сироватці крові (мккат/л) та печінці (мккат/кг) щурів у динаміці ураження 1,2-ДМГ та після застосування ресвератролу (M±m; n=6)**

Група тварин	Сироватка крові, мккат/л		Печінка, мккат/кг	
	ДМГ	ДМГ+Рес	ДМГ	ДМГ+Рес
Контроль	1,33±0,01		2,15±0,04	
1 місяць	2,17±0,08*	2,11±0,05	1,95±0,17	2,03±0,10
2 місяць	2,93±0,07*	2,73±0,03	1,74±0,13*	1,98±0,11
3 місяць	3,57±0,10*	3,19±0,05**	1,48±0,05*	1,71±0,04**
4 місяць	3,92±0,09*	2,69±0,09**	1,18±0,03*	1,70±0,03**
5 місяць	4,63±0,05*	2,26±0,04**	0,79±0,03*	1,75±0,04**
6 місяць	4,74±0,05*	2,14±0,07**	0,62±0,03*	1,91±0,02**
7 місяць	4,84±0,04*	1,78±0,04**	0,62±0,04*	1,99±0,04**

Паралельно було проведено визначення активності ензимів цитолізу – АсАТ та АлАТ у сироватці крові та печінці дослідних та інтактних тварин. Під дією ДМГ спостерігалось збільшення активності АлАТ (табл. 2) у сироватці крові: 3 міс – на 119,7 %, 5 міс – 213,5 %, 7-міс – 220,8 %. У гомогенаті печінки відмічалось зниження даного показника на 39,0 %, 55,0 %, 61,3 % порівняно з інтактним контролем у відповідні терміни.

Після застосування з коригуючою метою ресвератролу активність АлАТ у сироватці крові на 3-ому місяці дослідження на 58,4 % була нижчою, ніж у групі тварин уражених ДМГ, 5-ому місяці – на 97,7 %, на 7 місяці – на 102,8 %.

Схожа динаміка спостерігалась й при вивченні АсАТ (табл. 3).

На 7-ому місяці від початку дослідження даний показник був в 3,6 раза вищим від інтактного контролю у сироватці крові, та в 3,5 раза нижчим у гомогенаті печінки. У групі лікованих тварин даний показник на 230,0 % був нижчим у сироватці крові, ніж у групі уражених тварин, та на 63,7 % вищим у печінці у відповідний термін дослідження.

Зростання даних показників у сироватці крові та зниження у печінці вказує на цитоліз гепатоцитів за умов неопластичної інтоксикації.

Поряд зі змінами проникності мембран клітин ми спостерігали зміну проникності еритроцитарної мембрани, підтвердженням чого є збільшення відсотку ЕІІ (рис.). Так на 3-ому місяці – на 27,4 %, 5-ому – на 55,2 %, 7-ому – на 65,9 % більший у групі уражених тварин, ніж у групі контрольних щурів. Застосований нами коригуючий чинник призвів до зменшення ЕІІ (на 7-ому місяці він був нижчим на 50,7 % порівняно із групою, де корекція не застосовувалась), що свідчить про стабілізацію проникності мембран еритроцитів.

Отже, з подовженням терміну дослідження відмічається прогресуюче збільшення проникності еритроцитарної мембрани, що підтверджує токсичну дію ДМГ на кров. Застосований ресвератрол, очевидно, через прояв антиоксидантних властивостей, призводить до відновлення проникності плазматичної мембрани еритроцитів, що може вказувати на його мембранопротекторні властивості.

**Висновки.** Результати проведених досліджень свідчать, що за умов непластичного канцерогенезу відбувається активація цитолітичних процесів, яка призводить до зміни проникності клітинних мембран.

На останнє вказує підвищення у сироватці крові активності таких мембранозалежних ензимів як гама-глутамілтранспептидаза та амінотрансферази та їхнє зниження у печінці. Застосований нами у профілактичному режимі ресвератрол зумовив зниження активності органоспецифічних ензимів у сироватці крові та призвів до вираженого зменшення еритроцитарного індексу інтоксикації. Отримані результати підтверджують мембрано-протекторні властивості ресвератролу, що дозволяє рекомендувати його включення до комплексної терапії онкологічних захворювань.

### Перспективи подальших досліджень.

Проведені дослідження та отримані результати дають можливість подальшого вивчення лікарського препарату ресвератролу як антиоксидантного, мембранопротекторного та цитопротекторного засобу при експериментальному канцерогенезі

з метою включення його до схем лікування онкозахворювань, а також можливість використання його з профілактичною метою при неопластичній інтоксикації.

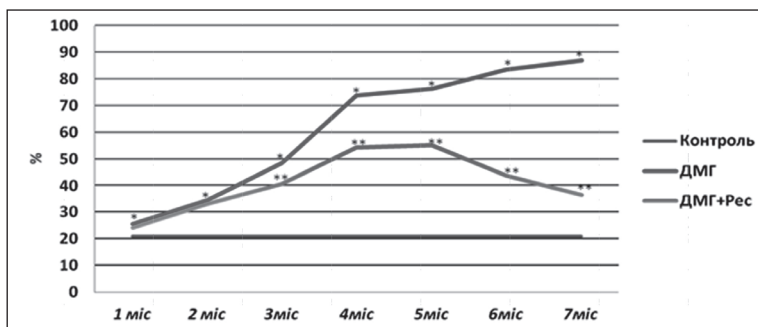


Рис. Еритроцитарний індекс інтоксикації у крові щурів в динаміці ураження 1,2-ДМГ та після застосування ресвератролу, %.

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 ( $p \leq 0,05$ ).

### Література

1. Mykhailovych YuY, Zhurbenko AV, Sumkina OV. Praktichni aspekty vprovadzhennia skryninhu kolorektalnogo raku v Ukraini. Sotsialno-ekonomichne obgruntuvannia. Klynycheskaia onkologhiia. 2013;3:6-10. [in Ukrainian].
2. Perse M, Cerar A. The dimethylhydrazine induced colorectal tumours in rat-experimental colorectal carcinogenesis. Radiol. Oncol. 2005;39(1):61-70.
3. Filinska OM, Yablonska SV, Lynchak OV, Burlaka AP, Ostrovska HV, Rybalchenko TV, et al. Vplyv pokhidnoho maleimidu na rozvytok okysnoho stresu v pečintsii pry indukovanomu 1,2-dymetylhidrazynom kantserohenezi tovstoho kyshechnyka shchuriv. Dopovidi Natsionalnoi akademii nauk Ukrainy. 2010;8:185-90. [in Ukrainian].
4. Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. Lancet Oncol. 2004;5(8):489-96.
5. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. Nat. Rev. Drug Discov. 2006;5:493-506.
6. Aziz MH, Kumar R, Ahmad N. Cancer chemoprevention by resveratrol: in vitro and in vivo studies and the underlying mechanisms (review). Int J Oncol. 2003;23:17-28.
7. Bishayee A. Cancer prevention and treatment with resveratrol: from rodent studies to clinical trials. Cancer Prev Res (Phila). 2009;2:409-18.
8. Britton RG, Kovoor C, Brown K. Direct molecular targets of resveratrol: identifying key interactions to unlock complex mechanisms. Ann N Y Acad Sci. 2015;1348:124-33.
9. Saud SM, Li W, Morris NL, Matter MS, Colburn NH, Kim YS, et al. Resveratrol prevents tumorigenesis in mouse model of Kras activated sporadic colorectal cancer by suppressing oncogenic Kras expression. Carcinogenesis. 2014;35:2778-86.
10. Soroka YuV. Sorbtsiina korektsiia zmin imunolohichnoi reaktyvnosti shchuriv za umov eksperymentalnoho kantserohenezi ta zastosuвання khimioterapevtychnykh chynnykiv. Svit biolohii ta medytsyny. 2013;4:82-6. [in Ukrainian].
11. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. Crit Rev Clin Lab Sci. 2001 Aug;38(4):263-355.
12. Kamyshnikov VS. Spravochnyk po klynyko-byokhymycheskoi laboratornoi dyahnostyke: v 2-kh t. Mynsk: Belarus; 2000. 1: 495 s.; 2: 463 s. [in Russian].
13. Chaplyk VV, Lytvynchuk VH. Do pytannia endohennoi intoksykatsii. Eksperyem. ta klinich. fiziolohiia i biokhimiia. 2006;3:66-71. [in Ukrainian].
14. Gross D, Tolba R. Ethics in Animal-Based Research. Eur. Surg. Res. 2015;55(1-2):43-57.
15. Okeh U. Statistical problems in medical research. East. Afr. J. Public. Health. 2009;6(1):1-7.

### ВИВЧЕННЯ МЕМБРАНО-ПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ РЕСВЕРАТРОЛУ ЗА УМОВ НЕОПЛАСТИЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ

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

**Резюме.** Поширеність онкологічних захворювань зростає у всіх країнах світу. Колоректальний рак – третій за поширеністю тип раку в західному світі. Важкість стану хворих з онкологією часто зумовлена порушенням проникності цитоплазматичних мембран та руйнуванням клітин.

Метою даної роботи було дослідити мембранопротекторні властивості ресвератролу за умов індукованого канцерогенезу.

Експерименти проведені на білих щурах-самцях, яким моделювали рак товстої кишки шляхом щотижневого підшкірного введення 1,2-диметилгідразину в дозі 7,2 мг/кг маси тіла протягом 30 тижнів. Антиоксидант ресвератрол вводили інтрагастрально в дозі 20 мг/кг щоденно протягом 7 місяців. Стан цитоплазматичних мембран оцінювали за активністю гамма-глутамілтранспептидази, аланін- та аспаратамінотранспептидази, еритроцитарного індексу ендогенної інтоксикації.

Встановлено зниження активності даних ензимів у печінці, та їхнє зростання у сироватці крові у всі терміни експерименту, порівняно з контрольною групою. Щодо індексу ендогенної інтоксикації – спостерігалось його збільшення у всі терміни дослідження. Застосований з метою корекції виявлених порушень антиоксидант ресвератрол проявив мембрано-протекторні властивості, що підтверджується достовірно нижчими показниками у лікованій групі тварин. Результати досліджень дозволяють рекомендувати ресвератрол до включення у схеми лікування патологій, що супроводжуються розвитком цитолітичних процесів.

**Ключові слова:** вільні радикали, неопластична інтоксикація, колоректальний рак, цитоліз, ендотоксемія, ресвератрол.

### ИЗУЧЕНИЕ МЕМБРАНО-ПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ РЕСВЕРАТРОЛА В УСЛОВИЯХ НЕОПЛАСТИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС

Рицик О. Б., Фира Л. С., Лихацкий П. Г.

**Резюме.** Распространенность онкологических заболеваний растет во всех странах мира. Колоректальный рак – третий по распространенности тип рака в западном мире. Тяжесть состояния больных с онкологией часто обусловлена нарушением проницаемости цитоплазматических мембран и разрушением клеток.

Целью данной работы было исследовать мембранопротекторные свойства ресвератрола в условиях индуцированного канцерогенеза.

Эксперименты проведены на белых крысах-самцах, которым моделировали рак толстой кишки путем еженедельного подкожного введения 1,2-диметилгидразина в дозе 7,2 мг/кг массы тела в течение 30 недель. Ресвератрол вводили интрагастрально в дозе 20 мг/кг ежедневно в течении 7 месяцев. Состояние цитоплазматических мембран оценивали по активности гамма-глутамилтрансферазы, аланин- и аспаратаминотрансферазы, эритроцитарного индекса эндогенной интоксикации.

Установлено снижение активности данных ферментов в печени, и их рост в сыворотке крови во все сроки эксперимента по сравнению с контрольной группой. По индексу эндогенной интоксикации – наблюдалось его увеличение во все сроки исследования. Примененный с целью коррекции выявленных нарушений антиоксидант ресвератрол проявил мембрано-протекторные свойства, что подтверждается достоверно более низкими показателями в леченной группе животных. Результаты исследований позволяют рекомендовать ресвератрол к включению в схемы лечения патологий, сопровождающихся развитием цитологических процессов.

**Ключевые слова:** свободные радикалы, неопластическая интоксикация, колоректальный рак, цитолиз, эндотоксемия, ресвератрол.

### THE STUDY OF MEMBRANES' PROTECTIVE PROPERTIES OF RESVERATROL UNDER NEOPLASTIC INTOXICATION IN RATS

Rytsyk O. B., Fira L. S., Lyhatskyy P. G.

**Abstract.** The prevalence of cancer is rapidly increasing in all countries of the world. Colorectal cancer is the third most common type of cancer in Europe. The severity of the patients with this pathology is often due to a violation of the permeability of the cytoplasmic membranes and the destruction of cells, which leads to a change in the activity of organ-specific enzymes. This may be one of the tests to detect the severity of the oncological process.

*The aim of this work* was to investigate the membrane-protective properties of resveratrol in conditions induced carcinogenesis.

*The object and methods.* Experiments were carried out on white male rats, which modeled colon cancer by weekly subcutaneous administration of 1,2-dimethylhydrazine (DMH) at a dose of 7.2 mg/kg of body weight for 30 weeks. Antioxidant resveratrol was injected intragastrally at a dose of 20 mg/kg daily for 7 months. The state of cytoplasmic membranes was evaluated by activity of gamma-glutamyltransferase (GGT), alanine and aspartate aminotransferase (ALT and AST), erythrocytic index of intoxication (EII).

*Results.* Under conditions of DMH-induced carcinogenesis an increase in the activity of GGT in serum is observed at all times of the experiment (for 7 months, the activity of the enzyme is 2.3 times that of the norm). In the liver homogenate there is a decrease in the activity of GGT and at the 7th month, this figure was twice as low as the intact group. Against the background of the use of resveratrol, the GGT activity in serum was lower by 120% in the corresponding study period, compared to the indicator in animals for which no correction was applied. In the liver of rats, the activity of this enzyme increased and this indicator was higher than the level of affected DMH animals by 52.2% at the 7th month of the experiment.

The determination of activity of membrane-dependent enzymes – AST and ALT, which are markers of cytolytic processes in an organism, was also investigated. There was an increase in the activity of ALT in serum under the action of DMH: 3 months – by 119.7%, 5 months – 213.5%, 7 months – 220.8%. In the homogenate of the liver there was a decrease of this indicator by 39.0%, 55.0%, 61.3% compared with intact control in the appropriate time. After resveratrol administration, the activity of ALT in serum in the 3rd month of study was 58.4% lower than in the DMH-treated group, by 97.7% in the 5th month and by 102.8% in the 7th month.

A similar dynamics was observed in the study of AST. At the 7th month of study, this indicator was 3.6 times higher than intact control in serum, and 3.5 times lower in liver homogenate. In the group of treated animals, this indicator decreased by 230.0% in serum compared with the group of affected DMH animals, and increased by 63.7% in the liver during the corresponding period of the study.

Along with changes in the permeability of hepatocyte membranes, there was a change in the permeability of the erythrocytic membrane, which confirms the increase in the percentage of EII. Thus, in the 3rd month – by 27.4%, the 5th – by 55.2%, and the 7th – by 65.9%, the degree of permeability of the erythrocytic membrane is greater in the group of affected animals than in the group of intact control. The applied antioxidant has led to a decrease in EII (at the 7th month it was lower by 50.7% compared with the group where the correction was not used), which indicates the stabilization of the permeability of erythrocytes membranes under the influence of resveratrol.

**Conclusions.** Under the conditions of neoplastic carcinogenesis, activation of cytolytic processes occurs, which leads to a change in the permeability of plasma membranes of hepatocytes and erythrocytes. The used antioxidant – resveratrol, caused a decrease in the activity of organ-specific enzymes in serum and led to a marked decrease in the erythrocytic index of intoxication. The obtained results confirm the membrane-protective properties of resveratrol, which allows to recommend its inclusion in the complex therapy of oncological diseases.

**Key words:** free radicals, neoplastic intoxication, colorectal cancer, cytolysis, endotoxemia, resveratrol.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Статья надійшла 07.05.2019 року