

УДК 615.9:599.32:615.2-085]-092.4

<https://doi.org/10.24959/ubphj.19.216>

О. І. Качур, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький

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

## **ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ**

**Актуальність.** Рак товстої кишки є однією з найбільш поширених злоякісних пухлин. На його частку припадає 45 % випадків захворювання на рак шлунково-кишкового тракту у жінок і 60 % – у чоловіків. Виникнення пухлин супроводжується синдромом ендогенної інтоксикації, що потребує, окрім протипухлинної терапії, застосування терапії супроводу, зокрема, ентеросорбції.

**Мета дослідження** – з'ясувати зміни маркерів ендогенної інтоксикації в організмі білих щурів за умов індукованого 1,2-диметилгідразинового канцерогенезу та після застосування ентеросорбенту АУТ.

**Матеріали та методи.** Експерименти виконано на білих щурах-самцях, яким моделювали рак товстої кишки шляхом щотижневого підшкірного введення 1,2-диметилгідразину в дозі 7,2 мг/кг маси тіла впродовж 30 тижнів. Ентеросорбент АУТ вводили інтрагастрально щоденно впродовж 21 доби після моделювання канцерогенезу в дозі 1 мл завису (що відповідає 0,2 г чистій масі препарату) на 100 г маси тіла тварини. Ступінь ендогенної інтоксикації визначали за еритроцитарним індексом інтоксикації та вмістом молекул середньої маси. Стан гуморальної ланки імунної системи оцінювали за вмістом циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові.

**Результати та їх обговорення.** В умовах індукованого 1,2-диметилгідразином канцерогенезу зареєстровано збільшення вмісту усіх фракцій молекул середньої маси. Одночасно відмічено підвищення проникності еритроцитарних мембран, на що вказувало зростання відсотка еритроцитарного індексу інтоксикації (до кінця дослідження на 68 %). Виявлено статистично достовірне підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів за умов хронічної неопластичної інтоксикації, який на 7-ий місяць експерименту досяг найвищого рівня (335 %). Застосування вуглецевого ентеросорбенту АУТ призвело до нормалізації досліджуваних показників.

**Висновки.** Розвиток індукованого хімічного канцерогенезу супроводжується поглибленням ендогенної інтоксикації організму. Застосування ентеросорбенту АУТ приводить до зниження ступеня інтоксикації, що дає можливість запропонувати його до включення у схеми лікування онкохворих з метою полегшення перебігу захворювання.

**Ключові слова:** маркери ендогенної інтоксикації; циркулюючі імунні комплекси; 1,2 диметилгідразин; ентеросорбент АУТ

O. Kachur, L. Fira, P. Lykhatskyi

*I. Horbachevsky Ternopil State Medical University*

### **Changes in the indicators of endogenous intoxication in rats with experimental carcinogenesis and the use of enterosorption**

**Topicality.** Colon cancer is one of the most common malignant tumors. It accounts for 45 % of cases of gastrointestinal cancer in women and 60 % in men. The occurrence of tumors is accompanied by endogenous intoxication syndrome, which requires, in addition to antitumor therapy, the use of accompaniment therapy, in particular, enterosorption.

**Aim.** To find out changes in endogenous intoxication markers in the body of white rats under conditions of induced 1,2-dimethylhydrazine carcinogenesis and after the application of the AUT enterosorbent.

**Materials and methods.** The experiments were performed on white male rats, which simulated colon cancer by weekly subcutaneous administration of 1,2-dimethylhydrazine at a dose of 7.2 mg/kg body weight for 30 weeks. Enterosorbent AUT was administered intragastrally daily for 21 days after modeling carcinogenesis at a dose of 1 ml of suspension (which corresponds to 0.2 g of pure mass of the product) per 100 g of animal body weight. The degree of endogenous intoxication was determined by the erythrocyte index of intoxication and the content of molecules of average weight. The state of the humoral immune system was assessed by the content of circulating immune complexes in the serum.

**Results and discussion.** Under conditions of induced 1,2-dimethylhydrazine carcinogenesis, an increase in the content of all fractions of molecules of average weight was registered. At the same time, an increase in the permeability of erythrocyte membranes was observed, as indicated by an increase in the percentage of erythrocyte intoxication index (the end of the study by 68 %). A statistically significant increase in the content of circulating immune complexes in conditions of chronic neoplastic intoxication was revealed, which reached the highest level in the seventh month of the experiment (335 %). The use of carbon enterosorbent AUT led to the normalization of the studied parameters.

**Conclusions.** The development of induced chemical carcinogenesis is accompanied by a deepening of the endogenous intoxication of the organism. The use of enterosorbent AUT leads to a decrease in the degree of intoxication, which makes it possible to offer it to be included in the treatment regimen of cancer patients in order to alleviate the course of the disease.

**Key words:** endogenous intoxication markers; circulating immune complexes; 1,2 dimethylhydrazine; enterosorbent AUT

О. И. Качур, Л. С. Фира, П. Г. Лихацкий

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»

### Изменения показателей эндогенной интоксикации у крыс при экспериментальном канцерогенезе и применении энтеросорбции

**Актуальность.** Рак толстой кишки является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей. На его долю приходится 45 % случаев заболевания раком желудочно-кишечного тракта у женщин и 60 % – у мужчин. Возникновение опухолей сопровождается синдромом эндогенной интоксикации, что требует, кроме противопухолевой терапии, применения терапии сопровождения, в частности, энтеросорбции.

**Цель исследования** – выяснить изменения маркеров эндогенной интоксикации в организме белых крыс в условиях индуцированного 1,2-диметилгидразинового канцерогенеза и после применения энтеросорбента АУТ.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены 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. Энтеросорбент АУТ вводили интрагастрально ежедневно в течение 21 суток после моделирования канцерогенеза в дозе 1 мл взвеси (что соответствует 0,2 г чистой массы продукта) на 100 г массы тела животного. Степень эндогенной интоксикации определяли по эритроцитарному индексу интоксикации и содержанию молекул средней массы. Состояние гуморального звена иммунной системы оценивали по содержанию циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови.

**Результаты и их обсуждение.** В условиях индуцированного 1,2-диметилгидразинового канцерогенеза зарегистрировано увеличение содержания всех фракций молекул средней массы. Одновременно отмечено повышение проницаемости эритроцитарных мембран, на что указывало увеличение процента эритроцитарного индекса интоксикации (к концу исследования на 68 %). Выявлено статистически достоверное повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов в условиях хронической неопластичной интоксикации, которое на седьмой месяц эксперимента достигло наивысшего уровня (335 %). Применение углеродного энтеросорбента АУТ привело к нормализации исследуемых показателей.

**Выводы.** Развитие индуцированного химического канцерогенеза сопровождается углублением эндогенной интоксикации организма. Применение энтеросорбента АУТ приводит к снижению степени интоксикации, что дает возможность предложить его к включению в схемы лечения онкобольных с целью облегчения течения заболевания.

**Ключевые слова:** маркеры эндогенной интоксикации; циркулирующие иммунные комплексы; 1,2 диметилгидразин; энтеросорбент АУТ

### ВСТУП

Кількість онкологічних хворих в Україні та світі неспинно зростає. Щороку реєструється близько 14 млн нових випадків захворювання і до 9 млн випадків смертей внаслідок злоякісних новоутворень, значне місце серед яких посідає рак товстої кишки [1].

Для оцінки біохімічних особливостей розвитку злоякісної пухлини кишечника на теперішній час є можливість використання експериментальних моделей ініціації пухлинного росту. Диметилгідразинова модель є інструментом для подальшого дослідження різних аспектів пухлинного росту. Морфологічні та фізіологічні зміни, що виникають під впливом канцерогенних метаболітів 1,2-диметилгідразину гідрохлориду (ДМГ), близькі до тих, що відбуваються в тканинах людського організму при розвитку онкології товстої кишки. За умов тривалого введення канцероген ДМГ викликає онкологічні новоутворення у білих щурів, що супроводжуються хронічною ендогенною інтоксикацією [2, 3].

Ендогенна інтоксикація – процес накопичення у тканинах та біологічних рідинах надлишкової концентрації токсичних речовин, які перевищують функціональні можливості природних систем детоксикації [4]. При функціональній неспроможності захисних антиоксидантних і регуляторних систем в організмі нарастає вміст ендогенних токсинів, що на тлі глибо-

ких порушень структури та функції імунної системи призводить до зниження резистентності організму [5].

Для зменшення ендотоксикозу при індукованому канцерогенезі та для пошуку нового підходу у лікуванні та профілактиці раку товстого кишківника широко застосовують сорбційні методи [6, 7].

Нашу увагу привернув ентеросорбент АУТ – сорбент з питомою площею поверхні 1500-2000 м<sup>2</sup>/г [8], який має виражені сорбційні і детоксикаційні властивості. У просвіті ШКТ вуглецеве волокно зв'язує і виводить з організму ендо- та екзогенні токсичні речовини різної природи, у тому числі патогенні бактерії та бактерійні токсини, антигени, харчові алергени, лікарські препарати та отрути, солі важких металів, радіонукліди, алкоголь. Препарат виводить деякі продукти обміну речовин організму, зокрема надлишок жовчних кислот, білірубину, сечовини, холестеролу та ліпідних комплексів, а також метаболіти, відповідальні за розвиток ендогенного токсикозу. Він не розщеплюється і не всмоктується в ШКТ, а виділяється у незмінному вигляді. На основі даного вуглецевого волокна запропоновано і досліджено вуглеволокнистий ентеросорбент четвертого покоління карболайн [8].

**Мета даного дослідження** – з'ясувати зміни маркерів ендогенної інтоксикації в організмі білих щурів за умов індукованого 1,2-диметилгідразинного

канцерогенезу та після застосування ентеросорбенту АУТ.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на 70 статевозрілих білих щурах-самцях із початковою масою тіла 150-160 г, які утримувались у стандартних умовах віварію ДВНЗ Тернопільського державного медичного університету. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили з 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» [9].

Експериментальний канцерогенез моделювали введенням впродовж 30 тижнів 1,2-диметилгідразину гідрохлориду (ДМГ), попередньо розведеного ізотонічним розчином натрію хлориду. ДМГ вводили підшкірно в міжлопаткову область у дозі 7,2 мг/кг (у розрахунку на діючу речовину) 1 раз на тиждень, чітко по масі тварини з розрахунку 0,1 мл розчину ДМГ на 100 г маси тіла [10]. Сорбуючий препарат АУТ вводили інтрагастрально щоденно впродовж 21 доби після моделювання канцерогенезу. Добова доза сорбенту – 1 мл завису (що відповідає 0,2 г чистої маси препарату) на 100 г маси тіла тварини.

Тварин поділили на 3 групи: контрольні – 7 тварин, щури, уражені ДМГ, – 49 тварин та група тварин, яким через 30 тижнів застосування ДМГ вводили ентеросорбент АУТ – 14 тварин.

Для вивчення стану гуморальної ланки імунної системи досліджували вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові згідно з методикою Ю. Я. Гриневича та співавт. [11]. Ступінь ендогенної інтоксикації визначали за еритроцитарним індексом інтоксикації (ЕІІ) [12] та вмістом молекул середньої маси (при  $\lambda = 280$  нм, 254 нм, 234 нм, 260 нм) [13].

Отримані експериментальні дані статистично обробляли методом варіаційної статистики за допо-

могою стандартного пакету статистичної програми «Statistica 6.0» [14]. Визначали середньоквадратичні відхилення, дисперсію та інші статистичні параметри, а розрахунки похибок вимірювання встановлювали при використанні t-критерію Стьюдента. Зміни вважали вірогідними при  $p \leq 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ендогенна інтоксикація є неспецифічним синдромом, характерним для багатьох захворювань, що супроводжуються посиленням вільнорадикальних процесів. Утворені за цих умов ендогенні токсини чинять руйнівний вплив і провокують досить небезпечний синдром ендогенної інтоксикації та швидко поширюються по всіх органах. Показник рівня МСМ вважають основним біохімічним маркером, що відображає рівень ендотоксемії та патологічного протеїнового метаболізму [15]. Істотна особливість МСМ полягає в їх чітко вираженій високій біологічній активності. Накопичення МСМ є не тільки маркером ендоінтоксикації, в подальшому вони посилюють перебіг патологічного процесу, набуваючи роль вторинних токсинів, впливаючи на життєдіяльність всіх систем і органів.

В умовах змодельованої хронічної інтоксикації спостерігалось зростання вмісту всіх фракцій МСМ як маркерів ендотоксикозу. Так, показник фракції МСМ<sub>254</sub> підвищувався на 2-ий місяць ураження на 60 % порівняно з показником контрольної групи. Вміст МСМ<sub>254</sub> у сироватці крові через 30-тижневе ураження ДМГ збільшився на 90 % порівняно з аналогічним показником контрольних тварин (табл. 1).

Аналогічне збільшення показника спостерігалось для фракції МСМ<sub>280</sub>, на 2-ий місяць ураження – на 72 %, на 7-ий місяць – на 83 %. Підвищувався й рівень МСМ<sub>238</sub> (2-ий місяць моделювання неопластичної інтоксикації – на 52 %, 7-ий місяць – на 65 %). Вміст фракції МСМ<sub>260</sub> зростав на 63 % і 76 % на 2-ий та 7-ий місяці експерименту відповідно.

Таблиця 1

**ВМІСТ МОЛЕКУЛ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ (ОД./Л) У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ, УРАЖЕНИХ 1,2 ДИМЕТИЛГІДРАЗИНОМ ТА ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ АУТ (М ± m; n = 7)**

	МСМ <sub>254</sub>	МСМ <sub>280</sub>	МСМ <sub>238</sub>	МСМ <sub>260</sub>
Контроль	0,100 ± 0,007	0,104 ± 0,007	0,110 ± 0,007	0,108 ± 0,008
1 місяць	0,121 ± 0,009	0,116 ± 0,005	0,145 ± 0,010*	0,114 ± 0,006
2 місяць	0,161 ± 0,010*	0,179 ± 0,011*	0,168 ± 0,010*	0,176 ± 0,011*
3 місяць	0,153 ± 0,012*	0,162 ± 0,013*	0,150 ± 0,008*	0,162 ± 0,009*
4 місяць	0,164 ± 0,011*	0,173 ± 0,009*	0,154 ± 0,008*	0,158 ± 0,007*
5 місяць	0,172 ± 0,010*	0,180 ± 0,009*	0,160 ± 0,008*	0,166 ± 0,009*
6 місяць	0,185 ± 0,013*	0,185 ± 0,009*	0,178 ± 0,008*	0,184 ± 0,008*
7 місяць	0,191 ± 0,011*	0,191 ± 0,011*	0,182 ± 0,007*	0,190 ± 0,008*
ДМГ + АУТ (14 днів)	0,173 ± 0,012	0,163 ± 0,008	0,163 ± 0,008	0,168 ± 0,008
ДМГ + АУТ (21 день)	0,145 ± 0,012**	0,124 ± 0,005**	0,132 ± 0,005**	0,140 ± 0,007**

Примітка: тут і в наступних таблицях: \* – вірогідні зміни між показниками контрольної та ураженої ДМГ групами тварин ( $p \leq 0,05$ );

\*\* – вірогідні відмінності між показниками уражених ДМГ і тваринами, яким застосовували ентеросорбент АУТ ( $p \leq 0,05$ ).

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-го місяця ураження.

Однією з причин їх підвищеного вмісту, можливо, є посилений протеоліз у пошкоджених тканинах, а також у самій сироватці крові при виході в кров протеолітичних ферментів. Утворені при цих умовах гідрофобні токсини, зокрема, продукти деградації протеїнів, вважаються найбільш токсичними [15].

Згідно з результатами проведених досліджень можна зробити висновок, що застосування ентеросорбенту АУТ дає позитивну динаміку показників ендотоксикозу, про що свідчить зменшення вмісту МСМ всіх фракцій.

Вміст МСМ<sub>254</sub> у сироватці крові дослідних тварин після застосування ентеросорбенту зменшився на 14-у добу введення на 10 % порівняно з вихідним рівнем, на 21-у добу введення – на 24 %. Аналогічні зміни спостерігались у дослідженні інших фракцій МСМ. Так, рівень МСМ<sub>280</sub> зменшився на 14 % (14-а доба) і на 35 % (21-а доба). Застосування ентеросорбенту АУТ привело до зменшення вмісту МСМ<sub>238</sub> на 10 % та 27 % відповідно на 14-у та 21-у добу застосування. Вміст фракції МСМ<sub>260</sub> знизився на 11 % та 26 % у відповідні терміни дослідження.

В умовах нагромадження МСМ після застосування 1,2-диметилгідразину у тваринному організмі зростає їх токсичний вплив на мембрани еритроцитів.

Нами відмічено достовірне збільшення ЕП з другого місяця експерименту (на 24,8 %). Даний показник зростає впродовж усього дослідження і на 7-й місяць перевищував показник інтактних тварин на 68,1 % (табл. 2).

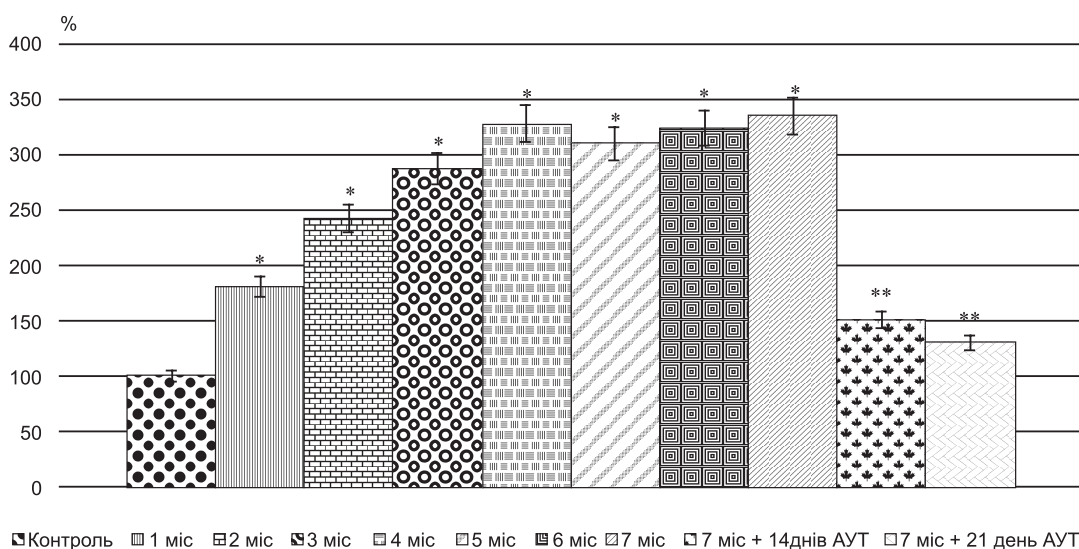
### ЕРИТРОЦИТАРНИЙ ІНДЕКС ІНТОКСИКАЦІЇ (%) У КРОВІ ЩУРІВ, УРАЖЕНИХ 1,2 ДИМЕТИЛГІДРАЗИНОМ ТА ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ АУТ (M ± m; n = 7)

Групи тварин	Показники
Контроль	24,4 ± 1,91
ДМГ 1 місяць	32,0 ± 2,67
ДМГ 2 місяць	49,2 ± 2,42*
ДМГ 3 місяць	57,5 ± 3,50*
ДМГ 4 місяць	70,6 ± 4,48*
ДМГ 5 місяць	85,7 ± 5,31*
ДМГ 6 місяць	88,9 ± 6,04*
ДМГ 7 місяць	92,5 ± 5,13*
ДМГ 7 місяць + АУТ (14 днів)	74,5 ± 3,40**
ДМГ 7 місяць + АУТ (21 день)	40,5 ± 3,26**

Слід відзначити зменшення ЕП на 14-ий день застосування ентеросорбенту на 18 %, а на 21 добу експерименту – на 52 %.

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

Одним із маркерів ендогенної інтоксикації є вміст циркулюючих імунних комплексів. З одного боку, їх підвищена кількість може чинити токсичний вплив на організм. Циркулюючі імунні комплекси, взаємодіючи з системою комплементу, калікреїн-кініновою системою згортання крові та іншими регуляторними системами організму, викликають розвиток реакції



**Рис.** Вміст циркулюючих імунних комплексів (%) у сироватці крові щурів, уражених 1,2 диметилгідразинном та після застосування ентеросорбенту АУТ

Примітка: \* – вірогідні зміни між показниками контрольної та ураженої ДМГ групами тварин ( $p \leq 0,05$ ); \*\* – вірогідні відмінності між показниками уражених ДМГ і тваринами, яким застосовували ентеросорбент АУТ ( $p \leq 0,05$ ).



запалення і пошкодження тканин організму [6, 11]. З іншого, даний показник вказує на спроможність імунної системи зв'язувати токсини та вторинні метаболіти (антигени) та виводити їх з організму.

Нами виявлено статистично достовірне ( $p \leq 0,05$ ) підвищення вмісту ЦІК в умовах хронічної неопластичної інтоксикації. Аналіз результатів дослідження, наведених на рисунку, показує, що у щурів у перший та другий місяці ураження спостерігається достовірне збільшення даного показника на 80,8 % та 142,3 % відповідно у порівнянні з контролем. У подальшому вміст ЦІК прогресуюче зростає і на 7-ий місяць експерименту збільшився на 234,8 % відповідно до контрольних величин.

Таке підвищення вмісту ЦІК впродовж 30 тижнів ураження канцерогеном можна пояснити тим, що циркулюючі імунні комплекси є маркером порушень захисної реакції імунної системи. Значне збільшення їх вмісту в перший місяць дослідження свідчить про включення захисної імунної реакції на потрапляння токсиканту до організму, розвиток запальних процесів та пошкодження тканин організму.

В умовах розвитку неопластичної інтоксикації ентеросорбент АУТ чинив позитивний вплив на вміст ЦІК, ефективно їх знижуючи. На 14-ту добу після за-

кінчення моделювання канцерогенезу застосування ентеросорбенту привело до зменшення вмісту ЦІК на 184 %. На 21-шу добу вміст ЦІК зазнав ще більшого зниження (на 205 %) після застосування АУТ і лише на 30 % перевищував рівень контрольних щурів.

## ВИСНОВКИ

1. Ведення канцерогену 1,2 диметилгідразину гідрохлориду впродовж 30 тижнів супроводжується вираженою ендогенною інтоксикацією організму, про що свідчить збільшення вмісту циркулюючих імунних комплексів, молекул середньої маси у сироватці крові щурів та відсотка проникності еритроцитарної мембрани після ураження.
2. Застосування вуглецевого сорбенту АУТ після закінчення моделювання патологічного процесу приводить до покращення імунного статусу підслідних тварин, що проявляється у зниженні сироваткового рівня циркулюючих імунних комплексів, зниженні вмісту молекул середньої маси та еритроцитарного індексу інтоксикації. Це дає можливість запропонувати застосування вуглецевих ентеросорбентів до включення їх у схеми лікування онкохворих з метою полегшення перебігу захворювання.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. National Cancer Control Programmes. – <https://www.who.int/cancer/nccp/en/>
2. Морфофункціональна характеристика клітин крові щурів при розвитку колоректального раку, індукованого 1,2-диметилгідразином / І. В. Белінська, О. В. Линчак, Т. В. Рибальченко та ін. // Цитол. і генетика. – 2015. – Т. 49, № 3. – С. 17–24.
3. Oravec, C. T. Activation of the colon cancerogen 1,2-dimethylhydrazine in the rat colon cell-mediated mutagenesis assay / C. T. Oravec, C. A. Jones, E. Huberman // *Cancer*. – 1986. – № 2 (46). – P. 5068–5071.
4. Бакалюк, О. Й. Синдром ендогенної інтоксикації, механізм виникнення, методи ідентифікації / О. Й. Бакалюк, Н. Я. Панчишин, С. В. Дзига // Вісник наук. досліджень. – 2000. – № 1. – С. 11–13.
5. Клітинна імунна відповідь у щурів з 1,2-диметилгідразином індукованим раком товстої кишки після трансплантації мультипотентних клітин плаценти / Г. М. Світїна, О. О. Калмикова, Д. В. Шелест та ін. // Клітинна та органна трансплантація. – 2016. – № 3. – С. 48–54.
6. Гнатюк, М. С. Вплив ентеросорбції на місцеві імунні процеси при токсичному ураженні товстої кишки / М. С. Гнатюк, Н. Є. Сорока // Фізіол. журн. – 1999. – Т. 45, № 5. – С. 85–90.
7. Сорока, Ю. В. Маркери ендогенної інтоксикації та стан імунної системи в організмі білих щурів за умов хронічної неопластичної інтоксикації / Ю. В. Сорока, І. Я. Демків, Н. Є. Лісничук // Тавричеський медико-біол. вестник. – 2012. – Т. 15, № 3 (59). – С. 308–310.
8. Carbon adsorbents : achievements and perspectives / V. G. Nikolaev, L. A. Sakhno, E. A. Snezhkova et al. // *Experimental Oncol.* – 2011. – Vol. 33, № 1. – P. 2–8.
9. Gross, D. Ethics in Animal-Based Research / D. Gross, R. Tolba // *Eur. Surg. Res.* – 2015. – № 55 (1–2). – P. 43–57. <https://doi.org/10.1159/000377721>
10. Perse, M. The dimethylhydrazine induced colorectal tumours in rat – experimental colonorectal carcinogenesis / M. Perse, A. Cerar // *Radiol. Oncol.* – 2005. – № 1 (39). – P. 61–70.
11. Гриневич, Ю. А. Определение циркулирующих иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю. А. Гриневич, А. М. Алферов // Лаб. дело. – 1981. – № 8. – С. 493–495.
12. Тогайбаев, А. А. Метод определения эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.
13. Никольская, В. А. Биохимический аспект рассмотрения роли молекул средней массы в организме / В. А. Никольская, Ю. Д. Данильченко, З. Н. Меметова // Ученые записки Тавричеського нац. ун-та им. В. И. Вернадского. Серия : Биология, химия. – 2013. – № 1 (65). – С. 139–145.
14. Okeh, U. Statistical problems in medical research / U. Okeh // *East. Afr. J. Public. Health.* – 2009. – № 6 (1). – P. 1–7.
15. Паніна, Л. В. Оцінка ендогенної інтоксикації організму за умов експериментальної гемічної гіпоксії / Л. В. Паніна, О. І. Терлецька, С. М. Ковальчук // Здобутки клініч. і експеримент. медицини. – 2008. – № 2. – С. 72–76.

## REFERENCES

1. National Cancer Control Programmes. (n.d.). <https://www.who.int/cancer/nccp/en/>
2. Bielinska, I. V., Lynchak, O. V., Rybalchenko, T. V., Yablonska, S. V., Bakhurynska, O. M., Rybalchenko, V. K. (2015). *Tsytolohiya y henetyka*, 49 (3), 17–24.
3. Oravec, C. T., Jones, C. A., Huberman, E. (1986). Activation of the colon cancerogen 1,2-dimethylhydrazine in the rat colon cell-mediated mutagenesis assay. *Cancer*, 2 (46), 5068–5071.
4. Bakaliuk, O. Y., Panchyshyn, N. Ya., Dzyha, S. V. (2000). *Visnyk naukovykh doslidzhen*, 1, 11–13.
5. Svitina, H., Kalmykova, O., Shelest, D., Skachkova, O., Harmanchuk, L., Shablil, V. (2016). *Klitynna ta orhanna transplantolohiia*, 4 (1), 48–54.
6. Hnatiuk, M. S., Soroka, N. Ye. (1999). *Fiziolohichniy zhurnal*, 45 (5), 85–90.
7. Soroka, Yu. V., Demkiv, I. Ya., Lisnychuk, N. Ye. (2012). *Tavrycheskyi medyko-byolohycheskyi vestnyk*, 15 (3 (59)), 308–310.

8. Nikolaev, V. G., Sakhno, L. A., Snezhkova, E. A., Sarnatskaya, V. V., Yushko, L. A. (2011). Carbon adsorbents : achievements and perspectives. *Experimental Oncology*, 33 (1), 2–8.
9. Gross, D., & Tolba, R. H. (2015). Ethics in Animal-Based Research. *European Surgical Research*, 55 (1–2), 43–57. <https://doi.org/10.1159/000377721>
10. Perse, M., Cerar, A. (2005). The dimethylhydrazine induced colorectal tumours in rat – experimental colonorectal carcinogenesis. *Radiol. Oncol.*, 1 (39), 61–70.
11. Grinevich, Iu. A., Alferov, A. M. (1981). *Laboratornoe delo*, 8, 493–495.
12. Togaibaev, A. A., Kurguzkin, A. V., Rikun, I. V. (1988). *Laboratornoe delo*, 9, 22–24.
13. Nikolskaia, V. A., Danilchenko, Iu. D., Memetova, Z. N. (2013). *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsionalnogo universiteta im. V. I. Vernadskogo Seria : Biologiya, khimiya*, 1 (65), 139–145.
14. Okeh, U. (2009). Statistical problems in medical research. *East. Afr. J. Public. Health*, 6 (1), 1–7.
15. Panina, L. V., Terletska, O. I., Kovalchuk, S. M. (2008). *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, 2, 72–76.

**Відомості про авторів:**

Качур О. І., завідувач методичного кабінету, ПВНЗ «Медичний коледж». E-mail: oksana.kachur@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8997-4797>

Фіра Л. С., д-р біол. наук, професор, завідувач кафедри фармації, ННІ ПО ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». E-mail: ludafira@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5325-0973>

Лихацький П. Г., канд. біол. наук, доцент кафедри медичної біохімії, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». E-mail: luhatsky@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0021-782X>

**Information about authors:**

Kachur O., head of the methodical centre, Private Higher, Educational Establishment "Medical College". E-mail: oksana.kachur@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8997-4797>

Fira L., Dr. habil. of Biological Sciences, professor, head of the Department of Pharmacy, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University.

E-mail: ludafira@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5325-0973>

Lykhatsky P., Candidate of Sciences in Biology, assistant professor of the Department of Medical Biochemistry, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University. E-mail: luhatsky@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0021-782X>

**Сведения об авторах:**

Качур О. И., заведующая методическим кабинетом, ЧВУЗ «Медицинский колледж». E-mail: oksana.kachur@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8997-4797>

Фира Л. С., д-р биол. наук, профессор, заведующая кафедрой фармации, УНИ ПО ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины». E-mail: ludafira@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5325-0973>

Лихацкий П. Г., канд. биол. наук, доцент кафедры медицинской биохимии, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины». E-mail: luhatsky@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0021-782X>

Надійшла до редакції 12.03.2019 р.