

УДК 612.014.464:577(115.3+151+352.38):57.085.1:616-006

ДЕЙСТВИЕ ОЗОНА НА ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ В ТКАНЯХ КРЫС ПРИ ОПУХОЛЕВОМ РОСТЕ

© 2022 г. Т. П. Кулагина^{a, *}, Е. С. Жукова^b, А. В. Ариповский^c,
Т. Г. Щербатюк^{b, d}, А. Б. Гапеев^a

^aИнститут биофизики клетки РАН, ФИЦ ПНЦБИ РАН, Пущино,
Московская обл., 142290 Россия

^b«Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора,
г. Нижний Новгород, 603005 Россия

^cНаучно-производственная компания «А-БИО»,
Пущино, Московская обл., 142290 Россия

^dПущинский государственный естественно-научный институт,
Пущино, Московская обл., 142290 Россия

*e-mail: tpkulagina@rambler.ru

Поступила в редакцию 04.06.2022 г.

После доработки 19.07.2022 г.

Принята к публикации 21.07.2022 г.

Исследовано влияние озонированного физиологического раствора (ОФР) с концентрацией озона в озono-кислородной смеси 400 мкг/л, вводимого внутривенно крысам-самцам стока *Sprague Dawley*, на жирнокислотный состав тимуса, плазмы крови, печени и холангиокарциномы РС-1. Обнаружено, что воздействие ОФР на интактных зрелых животных приводит к достоверному увеличению содержания олеиновой кислоты, суммарного количества мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, а также общего количества жирных кислот в тканях тимуса. Воздействие ОФР на опухоленосителей вызывало увеличение содержания насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, а также увеличение количества полиненасыщенной линолевой кислоты в тканях тимуса. В плазме крови опухоленосителей увеличивалось содержание докозагексаеновой кислоты, сопровождавшееся снижением количества пальмитиновой и пальмитолеиновой кислот. После воздействия на опухоленосителей ОФР количество докозагексаеновой кислоты снижалось до уровня интактных животных. Изменений количества жирных кислот в печени и опухолевой ткани не происходило ни в одном варианте исследования. Наличие опухоли у животных приводило к снижению активности каталазы в печени. Воздействие ОФР приводило к еще большему снижению активности каталазы в печени интактных животных и опухоленосителей. Количество малонового диальдегида увеличивалось в эритроцитах животных с опухолью и после воздействия на них ОФР. В печени количество малонового диальдегида снижалось после воздействия ОФР на опухоленосителей. Предполагается, что воздействие ОФР, как и развитие опухоли, запускают стресс-индуцированные тканеспецифические реакции в организме крыс, вызывая изменения жирнокислотного состава и активности антиоксидантных ферментов.

Ключевые слова: опухоль, озон, жирные кислоты, антиоксидантные ферменты, малоновый диальдегид

DOI: 10.31857/S0233475522060093

ВВЕДЕНИЕ

Поиск методов и подходов для лечения онкологических заболеваний остается важнейшей проблемой биологии и медицины. Поэтому поиск противоопухолевых соединений, не оказывающих тяжелых побочных эффектов, является важной задачей. Общей чертой опухолевых клеток является их способность переориентировать метабо-

лизм для поддержания энергетического и пластического гомеостаза, направленного на рост, деление и выживание. Особый интерес представляет исследование метаболизма жирных кислот (ЖК) при онкогенезе, поскольку помимо своей главной роли в качестве структурных компонентов мембран, ЖК являются важными вторичными мессенджерами, а также служат источниками энергии [1]. Трансформированные опухолевые клетки

с различной степенью злокачественности имеют различающиеся липидные профили и различную чувствительность к окислительному стрессу, в том числе к перекисному окислению липидов (ПОЛ) [2]. Активные формы кислорода (АФК) играют важную роль в качестве сигнальных и регуляторных молекул на физиологическом уровне в зависимости от их концентрации в тканях [3–5]. Чувствительность опухолевых клеток к повышенному содержанию АФК может быть использована для нарушения клеточных механизмов самоадаптации и индукции гибели опухоли [6, 7]. В связи с обнадеживающими результатами озонотерапии и терапии монооксидом азота в лечении пациентов с COVID-19 [8] возрастает мотивация к широкому использованию медицинских газов и интерес к изучению механизмов их действия. Ранее было показано, что озонированный физиологический раствор (ОФР) избирательно влияет на организм и опухоль в зависимости от сроков роста опухоли и концентрации озона в озono-кислородной смеси [9]. Озон, являясь мощным окислителем, влияет на про-антиоксидантный баланс организма [9].

Целью работы является определение жирнокислотного состава, содержания малонового диальдегида (МДА), активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в органах и тканях животных при опухолевом росте и при воздействии на животных опухоленосителей озона в виде ОФР. Определение изменений ЖК при действии озона в комплексе с другими параметрами (содержание МДА, активность антиоксидантных ферментов) составляет новизну настоящего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Подготовка животных. В исследованиях использовали аутбредных крыс-самцов стока *Sprague Dawley* в возрасте 3–8 месяцев. Животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным освещением при свободном доступе к полнорационному корму и питьевой воде. Животные были разделены на 4 группы ($n \geq 7$): “интактные”, “интактные + ОФР”, “опухоленосители”, “опухоленосители + ОФР”. В качестве модели неоплазии использовали холангиоцеллюлярный рак РС-1 (коллекция ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, г. Москва). Опухоль для инокуляции брали на 14-е сутки развития. Перевивку проводили 25% взвесью клеток опухоли в растворе Хенкса (ПанЭко, Россия), прививочная доза составила 100 мг на крысу. Инокулом карциномы РС-1 вводили в мышцы голени крысы так, чтобы опухолевые узлы развивались в бассейне кровоснабжения бедренной артерии [10]. После перевивки наблюдали за ростом опухоли, в опыт отбирали

крыс с развившимися опухолями, достигшими среднего объема 3–5 см³.

Действие озона осуществляли введением ОФР в течение 10 суток (5 воздействий через сутки) интактным животным или опухоленосителям, начиная с 10-х суток после перевивки опухолевого штамма [11]. Внутривентриально вводили по 0.5 мл ОФР (сразу после барботирования изотонического 0.9% раствора хлорида натрия (Мосфарм, Россия) озono-кислородной смесью) с концентрацией озона в озono-кислородной смеси 400 мкг/л, получаемой с помощью медицинского озонатора “ТЕОЗОН” (РФЯЦ ВНИИЭФ, Россия), как описано ранее [11].

Подготовка препаратов. Забор образцов крови, тканей тимуса, печени и опухолевого узла для исследования проводили, как описано ранее [12]. Контролем служили аналогичные образцы тканей интактных животных. Образцы тканей промывали в охлажденном во льду изотоническом 0.9% растворе хлорида натрия, гомогенизировали в этом же растворе, отбирали образцы для определения жирнокислотного состава. В качестве антикоагулянта при заборе крови (~5 мл) использовали 200 мкл 10% раствора EDTA (PanReas AppliChem, Испания). Плазму крови получали осаждением форменных элементов крови при 1000g. Количество МДА определяли в эритроцитах, плазме крови, тканях печени и опухоли по содержанию тиобарбитуровой [11]. Активность СОД и каталазы определяли в эритроцитах, ткани печени и опухоли по реакции восстановления нитросинего тетразолия (Диаэм, Россия) и на основе изменения оптической плотности в области поглощения пероксида водорода [11]. Активность ферментов выражали в единицах активности на 1 г гемоглобина (Hb) или ткани. Содержание гемоглобина в эритроцитах определяли гемиглобинцианидным методом с помощью коммерческого диагностического набора “Гемоглобин Агат” (Агат-Мед, Россия).

Определение жирнокислотного состава. Суммарное количество (свободных и этерифицированных) ЖК в образцах тканей определяли методом газовой хроматографии на аналитическом газовом хроматографе GC 3900 (Varian, США), как описано ранее [12]. Для дериватизации 100 мкл образца помещали в стандартные пробирки для работы под давлением, добавляли 100 мкл раствора внутреннего стандарта в метаноле (маргаиновая кислота, 320 мкг/мл) и высушивали в ротационно-вакуумном концентраторе (Savant Instruments, США) при комнатной температуре в течение 30–60 мин. Сапонификацию и метилирование проводили в термоблоке (Lab Line, США). Экстрагированные в гексановую фазу метиловые эфиры жирных кислот определяли методом газовой хроматографии на аналитическом га-

зовом хроматографе GC 3900 с пламенно-ионизационным детектором (температура детектора 260°C). Для разделения метиловых эфиров жирных кислот использовали кварцевую капиллярную колонку (15 м × 0.25 мм × 0.3 мкм) с привитой неподвижной фазой SupelcoWax10 (Supelco, США). Концентрацию индивидуальных ЖК в образцах определяли с использованием внутреннего стандарта (с предварительным вычислением соответствующих калибровочных коэффициентов из хроматограмм смеси определяемых ЖК с маргариновой кислотой (C17:0) (Sigma, США).

Статистическая обработка. Все эксперименты выполнены по протоколу “слепого контроля”, когда экспериментатор, проводивший измерения, не знал, какие воздействия были использованы. Статистический анализ проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и критерия множественного сравнения Стьюдента–Ньюмена–Кейлса при нормальном распределении данных по тесту Колмогорова–Смирнова. Для парного сравнения групп данных использовали *t*-критерий Стьюдента ($p < 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Масса экспериментальных животных достоверно не изменялась во всех группах в течение всего периода исследования и к концу экспериментов в среднем составила 472 г. Воздействие ОФР не влияло на массу тимусов интактных животных (табл. 1). Наличие опухоли достоверно снижало массу тимусов крыс. Однако воздействие ОФР не оказывало влияния на массу тимусов у опухоленосителей (табл. 1). Сравнение жирнокислотного состава в тимусе у интактных молодых и интактных зрелых животных выявило достоверное увеличение количества ЖК с возрастом ($p < 0.05$ по *t*-критерию Стьюдента) (табл. 1). Воздействие ОФР на интактных зрелых животных привело к достоверному увеличению содержания олеиновой кислоты, суммарного количества моновенасыщенных ЖК (МНЖК: пальмитолеиновая + олеиновая + вакценовая + эйкозеновая) и полиненасыщенных ЖК (ПНЖК: линолевая + эйкозодиеновая + дигомо-γ-линоленовая + арахидоновая + докозагексаеновая), а также общего количества ЖК в тканях тимуса. Наличие опухоли индуцировало увеличение всех классов ЖК в тканях тимуса. Возрастало количество устойчивых к перекисному окислению насыщенных ЖК (НЖК) и МНЖК – пальмитиновой, стеариновой и олеиновой кислот. Воздействие ОФР на опухоленосителей вызывало дополнительное увеличение содержания этих ЖК. Наблюдалось преимущественное увеличение НЖК и МНЖК, а также увеличение количества полиненасыщенной линолевой кислоты в тканях тимуса (табл. 1).

После воздействия на интактных животных ОФР не обнаружено достоверных изменений количества ЖК в плазме крови (табл. 2). Однако в плазме крови опухоленосителей и после воздействия на них ОФР происходило снижение содержания пальмитиновой и пальмитолеиновой кислот, а также увеличение количества докозагексаеновой кислоты (табл. 2).

В табл. 3 представлены данные по жирнокислотному составу ткани печени интактных животных и опухолевой ткани животных-опухоленосителей. В печени крыс не обнаружено изменений жирнокислотного состава при опухолевом росте. При воздействии ОФР на интактных животных и опухоленосителей количество ЖК также не изменялось. ОФР не влиял на количество ЖК в опухолевой ткани, где суммарное количество НЖК и МНЖК, устойчивых к перекисному окислению, практически в 2 раза превышало суммарное количество ПНЖК (табл. 3).

Контролем ПОЛ и окислительного стресса служило количество МДА в исследованных тканях. Количество МДА достоверно возрастало в эритроцитах животных-опухоленосителей и после воздействия на них ОФР (табл. 4). В печени опухоленосителей после воздействия на них ОФР происходило снижение количества МДА (табл. 4). Определение активности СОД в эритроцитах, печени и опухолевом узле не выявило изменений ее активности ни в одной из экспериментальных групп (табл. 5). Однако происходило достоверное снижение активности каталазы в печени животных и в опухолевой ткани после воздействия ОФР (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Тимус является центральным органом иммунной системы, обеспечивающим Т-клеточный иммунитет [13]. Обнаружено, что тимус у крыс в возрасте 1 месяца был менее чувствителен к АФК, чем у крыс в возрасте от 3 до 7 месяцев [14]. Эта чувствительность коррелировала с количеством ПНЖК и антиоксидантов в тимусе. Возрастная инволюция тимуса сопровождается снижением количества тимоцитов и замещением ткани тимуса жировой тканью [15, 16]. Вероятно, наличие опухоли в организме крыс потенцирует процесс инволюции тимуса, о чем свидетельствует достоверное снижение его массы по сравнению с интактными животными (табл. 1). Увеличение жировой ткани в тимусе, по-видимому, объясняет повышение количества ЖК в тимусе опухоленосителей (табл. 1). Полагают, что окислительный стресс способствует атрофии тимуса [17]. Увеличение устойчивой к перекисному окислению олеиновой кислоты в тимусе при воздействии ОФР на интактных животных (табл. 1) может быть обусловлено ее защитным действием от АФК. В экс-

Таблица 1. Жирнокислотный состав (в мкг/мг ткани) и масса тимусов 3- и 8-месячных крыс в норме и после воздействия на 8-месячных крыс ОФР

Жирная кислота	Интактные			Опухоленосители	
	3 мес.	8 мес.	8 мес. + ОФР	8 мес.	8 мес. + ОФР
Пальмитиновая (C16:0)	1.95 ± 0.11	2.65 ± 0.24 ^a	3.36 ± 0.15	4.14 ± 0.42*	6.00 ± 0.84* ^{^#}
Стеариновая (C18:0)	1.05 ± 0.04	1.51 ± 0.10 ^a	0.95 ± 0.06	2.23 ± 0.25*	2.43 ± 0.29* ^{^#}
Пальмитолеиновая (C16:1, n-7)	0.20 ± 0.02	0.25 ± 0.06	0.41 ± 0.03	0.46 ± 0.08	1.10 ± 0.26*
Олеиновая (C18:1, n-9)	1.31 ± 0.12	2.33 ± 0.34 ^a	4.21 ± 0.26*	4.56 ± 0.65*	7.58 ± 0.93* ^{^#}
Вакценовая (C18:1, n-7)	0.30 ± 0.01	Следовые количества			
Эйкозеновая (C20:1, n-9)	0.092 ± 0.005	Следовые количества			
Линолевая (C18:2, n-6)	0.83 ± 0.07	1.31 ± 0.21	1.93 ± 0.16	3.21 ± 0.73	5.77 ± 1.27* ^{^#}
Эйкозодиеновая (C20:2, n-6)	0.105 ± 0.004	Следовые количества			
Дигомо-γ-линоленовая (C20:3, n-6)	0.070 ± 0.009	Следовые количества			
Арахидоновая (C20:4, n-6)	1.33 ± 0.05	1.80 ± 0.03 ^a	2.03 ± 0.03	1.95 ± 0.17	1.96 ± 0.19
Докозагексаеновая (C22:6, n-3)	0.23 ± 0.01	0.41 ± 0.05 ^a	0.36 ± 0.04	0.55 ± 0.07	0.55 ± 0.08
НЖК	3.01 ± 0.14	4.16 ± 0.32 ^a	4.31 ± 0.17	6.37 ± 0.59*	8.43 ± 1.08* ^{^#}
МНЖК	1.91 ± 0.15	2.47 ± 0.41	4.62 ± 0.29*	5.02 ± 0.72*	8.68 ± 1.50* ^{^#}
ПНЖК	2.57 ± 0.12	3.52 ± 0.26 ^a	4.32 ± 0.17*	5.71 ± 0.76*	8.28 ± 1.10* ^{^#}
Сумма	7.49 ± 0.40	10.15 ± 0.98 ^a	13.25 ± 0.59*	17.10 ± 2.00*	25.39 ± 3.55* ^{^#}
Масса тимусов, мг	465 ± 21*	338 ± 14	327 ± 18	239 ± 30*	243 ± 30*

Примечание. Представлены средние значения и величины стандартных ошибок.

^a $p < 0.05$ по сравнению с группой интактных крыс возрастом 3 мес. по t -критерию Стьюдента; * $p < 0.03$ по сравнению с группой интактных крыс возрастом 8 мес., [^] $p < 0.03$ по сравнению с группой опухоленосителей возрастом 8 мес., [#] $p < 0.03$ по сравнению с группой интактных крыс возрастом 8 мес. после воздействия ОФР по критерию Стьюдента–Ньюмена–Кейлса ($n \geq 7$).

Таблица 2. Содержание ЖК (в мкг/мл) в плазме крови у животных различных экспериментальных групп

Жирная кислота	Интактные	Интактные + ОФР	Опухоленосители	Опухоленосители + ОФР
Пальмитиновая (C16:0)	4.72 ± 0.20	4.54 ± 0.36	3.97 ± 0.15*	3.52 ± 0.29* ^{^#}
Стеариновая (C18:0)	2.33 ± 0.33	2.27 ± 0.34	2.42 ± 0.23	2.42 ± 0.37
Пальмитолеиновая (C16:1, n-7)	0.56 ± 0.10	0.45 ± 0.07	0.26 ± 0.03*	0.30 ± 0.08*
Олеиновая (C18:1, n-9)	3.62 ± 0.49	3.43 ± 0.38	3.23 ± 0.28	2.88 ± 0.24
Линолевая (C18:2, n-6)	4.70 ± 0.37	4.44 ± 0.49	4.55 ± 0.19	4.32 ± 0.37
Арахидоновая (C20:4, n-6)	5.25 ± 0.42	6.57 ± 0.44	5.10 ± 0.52	4.65 ± 0.41
Докозагексаеновая (C22:6, n-3)	0.137 ± 0.008	0.167 ± 0.020	0.218 ± 0.026*	0.139 ± 0.026 [^]
НЖК	7.05 ± 0.31	6.81 ± 0.72	6.38 ± 0.22	5.93 ± 0.53
МНЖК	4.18 ± 0.69	3.88 ± 0.41	3.49 ± 0.26	3.18 ± 0.32
ПНЖК	10.09 ± 0.29	11.17 ± 0.91	9.45 ± 0.57	8.41 ± 0.76
Сумма	21.32 ± 0.60	21.86 ± 0.80	19.78 ± 0.74	17.52 ± 1.38

Примечание. Представлены средние значения и величины стандартных ошибок.

* $p < 0.03$ – достоверные отличия по сравнению с интактными крысами, [^] $p < 0.03$ по сравнению с группой опухоленосителей, [#] $p < 0.03$ по сравнению с группой “Интактные + ОФР” по критерию Стьюдента–Ньюмена–Кейлса ($n \geq 7$).

периментах *in vitro* показана способность олеиновой кислоты сохранять морфологию, внутриклеточный антиоксидантный статус и активность метаболических ферментов эритроцитов, которые были повреждены фенилгидразином, вызывающим окислительный стресс [18]. Однако при

облучении крыс ионизирующей радиацией, вызывающей образование АФК, атрофия тимуса сопровождалась повышенной активностью фосфолипазы D, активирующей олеиновую кислоту [19]. Возможно, при воздействии ОФР на интактных животных в тимусе происходят два противополо-

Таблица 3. Содержание ЖК (в мкг/мг ткани) в ткани печени интактных животных и в опухолевой ткани животных-опухоленосителей, в том числе после воздействия ОФР

Жирная кислота	Печень	Печень (интактные + ОФР)	Опухолевая ткань	Опухолевая ткань + ОФР
Пальмитиновая (C16:0)	4.84 ± 0.35	4.94 ± 0.50	0.43 ± 0.06	0.34 ± 0.04
Стеариновая (C18:0)	4.60 ± 0.39	4.27 ± 0.28	0.32 ± 0.05	0.26 ± 0.03
Пальмитолеиновая (C16:1, n-7)	0.26 ± 0.02	0.29 ± 0.03	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.01
Олеиновая (C18:1, n-9)	2.10 ± 0.38	2.89 ± 0.54	0.30 ± 0.05	0.23 ± 0.03
Вакценовая (C18:1, n-7)	0.52 ± 0.03	0.60 ± 0.03	0.21 ± 0.03	0.18 ± 0.02
Линолевая (C18:2, n-6)	4.49 ± 0.53	5.84 ± 0.85	0.29 ± 0.05	0.22 ± 0.03
α-Линоленовая (C18:3, n-3)	0.08 ± 0.01	0.09 ± 0.01	Следовые количества	Следовые количества
Эйкозодиеновая (C20:2, n-6)	0.09 ± 0.04	0.08 ± 0.02	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.01
Дигомо-γ-линоленовая (C20:3, n-6)	0.13 ± 0.04	0.10 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01
Арахидоновая (C20:4, n-6)	5.68 ± 0.34	5.07 ± 0.21	0.24 ± 0.03	0.19 ± 0.02
Докозапентаеновая (C22:5, n-3)	0.032 ± 0.013	0.032 ± 0.012	Следовые количества	Следовые количества
Докозагексаеновая (C22:6, n-3)	0.22 ± 0.04	0.23 ± 0.03	0.10 ± 0.02	0.09 ± 0.01
НЖК	9.44 ± 0.70	9.17 ± 0.70	0.75 ± 0.10	0.60 ± 0.07
МНЖК	2.82 ± 0.35	3.77 ± 0.54	0.55 ± 0.08	0.44 ± 0.06
ПНЖК	10.72 ± 0.76	11.43 ± 0.94	0.71 ± 0.12	0.55 ± 0.07
Сумма	22.98 ± 1.73	24.37 ± 2.20	2.01 ± 0.30	1.59 ± 0.20

Примечание. Представлены средние значения и величины стандартных ошибок ($n \geq 7$).

Таблица 4. Содержание МДА (в мкМ) в тканях и органах интактных животных и животных-опухоленосителей при воздействии ОФР

Ткань, орган	Интактные	Интактные + ОФР	Опухоленосители	Опухоленосители + ОФР
Плазма крови	4.5 ± 0.4	4.2 ± 0.5	5.1 ± 0.4	6.3 ± 0.9
Эритроциты	39.5 ± 4.3	48.1 ± 6.8	69.7 ± 9.6*	65.6 ± 7.4*
Печень	20.2 ± 1.7	17.1 ± 1.0	16.6 ± 1.8	13.9 ± 1.4*
Опухоль	—	—	3.8 ± 0.2	3.5 ± 0.1

Примечание. * $p < 0.02$ — отличия достоверны по сравнению с интактными крысами по критерию Стьюдента–Ньюмена–Кейлса ($n \geq 7$).

Таблица 5. Активность СОД и каталазы в тканях и органах интактных животных и животных-опухоленосителей при воздействии ОФР

Ткань, орган	Интактные		Интактные + ОФР		Опухоленосители		Опухоленосители + ОФР	
	СОД	каталаза	СОД	каталаза	СОД	каталаза	СОД	каталаза
Эритроциты, ед. акт/г Нб	307.1 ± 36.2	23.2 ± 3.3	243.3 ± 51.4	17.0 ± 3.7	258.7 ± 47.7	25.0 ± 1.8	256.5 ± 39.2	26.8 ± 3.7
Печень, ед. акт/г	17.0 ± 2.9	0.98 ± 0.11	14.0 ± 1.7	0.33 ± 0.04*	16.5 ± 2.7	0.50 ± 0.06*	18.0 ± 4.1	0.29 ± 0.04*^
Опухоль, ед. акт/г	—	—	—	—	11.0 ± 1.4	2.5 ± 0.3	13.2 ± 2.6	1.5 ± 0.2^

Примечание. * $p < 0.01$ — отличия достоверны по сравнению с интактными крысами, ^ $p < 0.03$ — отличия достоверны по сравнению с опухоленосителями по критерию Стьюдента–Ньюмена–Кейлса ($n \geq 7$).

ложных процесса (с одной стороны, активация инволюции тимуса, а с другой — усиление защитного действия от озона вследствие увеличения количества МНЖК) с преобладанием апоптоза тимоцитов и дополнительным увеличением жировой ткани в тимусе. В пользу этого предположения свидетельствует увеличение количества НЖК и МНЖК при опухолевом росте и при воздействии на опухоленосителей ОФР, сопровождающееся снижением массы тимуса вследствие его атрофии (табл. 1).

Увеличение содержания линолевой кислоты в тимусе животных-опухоленосителей после воздействия ОФР (табл. 1) может быть связано с активацией цитолитической и цитостатической активности Т-клеток и макрофагов. Показано, что введение линолевой кислоты интраперитонеально мышам с лимфомой замедляло рост лимфомы и метастазирование [20]. При этом в спленоцитах повышалось образование IL-2 и IFN γ и снижалась выработка IL-4 и IL-6. Однако на клетках гладкой мускулатуры артерий человека [21] и гладкомышечных клетках кишечника человека при болезни Крона [22] показано, что в условиях окислительного стресса линолевая кислота значительно увеличивала продукцию IL-8 и количество метаболитов арахидоновой кислоты. Полагают, что IL-8 способен оказывать разнонаправленное влияние на активацию и функциональную деятельность разных субпопуляций Т-клеток, в том числе и опосредовать иммуносупрессивный эффект на регуляторные Т-клетки [23]. Вероятно, что при воздействии на опухоленосителей ОФР линолевая кислота может, как замедлять рост опухоли, так и снижать иммунную функцию тимуса.

Полагают, что содержание ЖК в плазме крови опухоленосителей обусловлено их высвобождением из жировой ткани благодаря липид-мобилизирующему фактору, продуцируемому опухолевыми клетками. Скорость окисления ЖК плазмы у опухоленосителей, по-видимому, зависит от типа опухоли [24, 25] и от стадии опухолевого роста. Показано, что количество пальмитиновой кислоты обратно коррелировало с наличием аденомы толстой кишки человека [26]. Но для пальмитолеиновой кислоты наблюдалась прямая корреляция. Авторы связывают увеличение количества пальмитолеиновой кислоты в плазме крови с активацией стеарол-КоА-десатуразы n-7. Сниженное количество пальмитолеиновой кислоты в плазме крови наблюдалось у пациентов с неходжкинской лимфомой при прогрессировании заболевания [27]. Возможно, снижение количества пальмитолеиновой кислоты в плазме крови опухоленосителей (табл. 2) объясняется отсутствием активации стеарол-КоА-десатуразы n-7 при данном типе опухоли. Полагают, что при каждом типе опухоли имеется свой собственный набор ЖК

в плазме крови [28–30]. Обнаруженное нами увеличение в плазме крови количества докозагексаеновой кислоты (табл. 2), обладающей противоопухолевыми свойствами [31, 32], возможно, обусловлено защитной реакцией организма опухоленосителей на рост опухоли. Снижение количества докозагексаеновой кислоты, имеющей 6 двойных связей, до уровня интактных животных при воздействии на опухоленосителей ОФР (табл. 2), вероятно, объясняется защитной реакцией опухоленосителей от повреждающего действия избыточного ПОЛ [33].

Отсутствие изменений количества МДА в плазме крови (табл. 4) может быть связано со стадией роста опухоли и степенью ее злокачественности. У онкологических пациентов с меланомой уровень МДА в плазме крови был повышен [34]. Наблюдалось достоверное увеличение уровня МДА в сыворотке крови собак с опухолью по сравнению с клинически здоровыми животными [35]. Повышенный уровень МДА в эритроцитах животных (табл. 4) обусловлен характерным для них высоким уровнем ПОЛ [36], поскольку эритроцитам свойственна функция транспорта кислорода. Значимое повышение уровня МДА в эритроцитах после воздействия ОФР на опухоленосителей (табл. 4), по-видимому, обусловлено усилением ПОЛ. У пациентов с меланомой ПОЛ в эритроцитах наблюдалось только на поздней стадии заболевания при наличии метастазов [36]. Повышение уровня МДА в эритроцитах при наличии опухоли, вероятно, связано со снижением активности глутатионпероксидазы. Увеличение уровня МДА при снижении активности глутатионпероксидазы наблюдалось в эритроцитах крови у пациентов с раком молочной железы [37], в эритроцитах больных миелоидным лейкозом [38]. Снижение активности глутатионпероксидазы происходило при раке яичников [39] и при раке шейки матки [40]. Вероятно, уровень ПОЛ и активность ферментов антиоксидантной защиты в эритроцитах также зависят от типа опухоли и стадии опухолевого роста [41, 42]. Снижение уровня МДА в печени (табл. 4) может быть связано с развитием окислительного стресса под действием ОФР [43], который, вероятно, активирует в печени антиоксидантные ферменты. Воздействие ОФР, как и развитие опухоли, запускают универсальные стресс-индуцированные тканеспецифичные реакции в организме крыс. Показано, что в ответ на острые стрессоры различной модальности (эмоционально-болевого, гипо- и гипероксия) обычно наблюдается усиление перекисного окисления липидов и белков в различных органах и тканях. Для печени половозрелых крыс характерно снижение содержания МДА в ответ на воздействие стресс-факторов [44, 45]. Это можно объяснить высоким адаптационным потенциалом антиоксидантной системы защиты в печени у особей ре-

продуктивного возраста, в том числе с участием глутатионпероксидазы [45].

Отсутствие изменений количества ЖК и активности СОД в печени на данной стадии роста опухоли и под влиянием ОФР (табл. 5) свидетельствуют об отсутствии нарушений регуляции синтеза ЖК в этот период. Полагают, что активность СОД в клетках определяется общим состоянием всей окислительно-восстановительной системы, как в норме, так и при опухолевом росте [46]. Обнаруженное нами уменьшение активности каталазы в печени животных-опухоленосителей (табл. 5) совпадает с ранее полученными литературными данными [47, 48]. Авторы показали, что снижение экспрессии гена каталазы наблюдалось независимо от тканевого или видового происхождения трансплантированных опухолей. Удаление имплантированной опухоли приводило к восстановлению экспрессии гена каталазы до нормального уровня. В наших экспериментах снижение активности каталазы было более выраженным при воздействии ОФР как на интактных животных, так и на опухоленосителей (табл. 5). Такое снижение активности каталазы в печени интактных животных и животных с опухолью после воздействия ОФР может быть обусловлено снижением пула молекул фермента в связи с нейтрализацией большого количества АФК. Уменьшение количества МДА в печени опухоленосителей после действия ОФР свидетельствует о снижении ПОЛ. Вероятно, активность ферментов антиоксидантной системы клеток печени способна справляться с окислительным стрессом на данной стадии роста опухоли.

Мы не обнаружили достоверных изменений жирнокислотного состава в опухолевой ткани под влиянием ОФР. Одним из важных метаболических признаков опухолевых клеток является нарушение регуляции липидного обмена. Для них характерно усиление синтеза ЖК *de novo*, увеличение поглощения липидов и активация липолиза. Жирные кислоты участвуют в различных аспектах образования и прогрессии опухоли [49, 50]. Одним из преимуществ повышенной скорости липогенеза *de novo* в опухолевых клетках является синтез НЖК и МНЖК, которые по своей природе более стабильны, чем ПНЖК, поскольку они содержат меньше двойных связей, более подвержены ПОЛ. Опухолевые клетки с более высоким содержанием НЖК менее восприимчивы к окислительному стрессу [51].

Специфичность повреждения опухолевых клеток, вероятно, достигается за счет их локального окислительно-восстановительного состояния. Показано, что уровни активности антиоксидантных ферментов изменяются при опухолевом росте [52]. Вероятно, повышенное количество устойчивых к перекисному окислению НЖК и МНЖК по срав-

нению с ПНЖК и состояние антиоксидантной системы в опухолевых клетках препятствует модификации их мембран (нарушению плотности их липидного бислоя), что затрудняет проникновение АФК внутрь клеток и снижает уровень окислительных повреждений ДНК и белков [53]. Снижение активности каталазы в опухолевом узле при воздействии ОФР на опухоленосителей может быть связано, как и в печени, с подавлением экспрессии гена каталазы. На клетках гепатоцеллюлярной карциномы показано, что длительное воздействие АФК индуцировало метилирование CpG-острова II на промоторе гена каталазы и подавляло экспрессию гена на уровне транскрипции [54]. Гиперметилирование CpG-острова II снижало уровень экспрессии мРНК каталазы и белка. Возможно, для данного типа опухоли и стадии ее роста доза ОФР оказалась недостаточной для нарушения клеточных механизмов самодиагностики и индукции гибели опухолевых клеток под действием АФК [6, 7].

Таким образом, обнаружено, что воздействие ОФР на интактных крыс и животных-опухоленосителей приводит к достоверному изменению содержания ЖК и активности антиоксидантных ферментов в различных органах и тканях. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении количества ЖК, устойчивых к перекисному окислению при воздействии ОФР, а также об изменении количества ЖК в органах и тканях животных-опухоленосителей, роль которых недостаточно изучена при опухолевом росте. Изменения жирнокислотного состава в тканях и проантиоксидантного баланса организма при действии озона, вероятно, зависят от типа опухоли и стадии опухолевого роста.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Соответствие принципам этики. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koundouros N., Poulgiannis G. 2020. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. *Br. J. Cancer*. **122**, 4–22.
2. Rodrigues C., Milkovic L., Bujak I.T., Tomljanovic M., Soveral G., Cipak Gasparovic A. 2019. Lipid profile and aquaporin expression under oxidative stress in breast cancer cells of different malignancies. *Oxid. Med. Cell Longev.* **11**, 2061830. <https://doi.org/10.1155/2019/2061830>
3. Fang Y.-Z., Yang S., Wu G. 2002. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. **18**, 872–879.

4. Holmstrom K.M., Finkel T. 2014. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signaling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **15**, 411–421.
5. Yan L.J. 2014. Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance. *Redox Biol.* **2C**, 165–169.
6. Trachootham D., Alexandre J., Huang P. 2009. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: A radical therapeutic approach? *Nat. Rev. Drug Discov.* **8**, 579–591.
7. Liu C., Cao Y., Cheng Y., Wang D., Xu T., Su L., Zhang X., Dong H. 2020. An open source and reduce expenditure ROS generation strategy for chemodynamic/photodynamic synergistic therapy. *Nat. Commun.* **11**, 1735.
8. Ranaldi G.T., Villani E.R., Franza L. 2020. Rationale for ozone-therapy as an adjuvant therapy in COVID-19: A narrative review. *Med. Gas. Res.* **10**, 134–138.
9. Алехина С.П., Шербатюк Т.Г. 2003. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. Нижний Новгород: Издательский дом “Литера”. 240 с.
10. Андропова Н.В., Волконский М.В., Калишьян М.С., Трещалина Е.М. 2012. Методика внутриартериальной инфузии крысам с внутримышечно трансплантированной опухолью. *Росс. биотерапевт. журн.* **11**, 19–21.
11. Shcherbatyuk T.G., Zhukova (Plekhanova) E.S., Nikitina Ju.V., Gapeyev A.B. 2020. Oxidative modification of proteins in the tissues of rats with growing tumors under the ozone-photodynamic treatment. *Bio-physics.* **65**, 319–326.
12. Kulagina T.P., Aripovsky A.V., Gapeyev A.B. 2012. Changes in fatty acid composition of thymus cells, liver, blood plasma, and muscle tissue in mice with solid Ehrlich carcinoma. *Biochemistry (Moscow).* **77**, 187–193.
13. Wang W., Thomas R., Sizova O., Su D.-M. 2020. Thymic function associated with cancer development, relapse, and antitumor immunity – A mini-review. *Front. Immunol.* **11**, 773.
14. Galli M.C., Cabrini L., Caboni F., Cipollone, M., Landi L. 1994. Peroxidation potential of rat thymus during development and involution. *Comp. Biochem. Physiol. Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* **107**, 435–440.
15. Lynch H.E., Goldberg G.L., Chidgey A., Van den Brink M.R., Boyd R., Sempowski G.D. 2009. Thymic involution and immune reconstitution. *Trends Immunol.* **30**, 366–373.
16. Shanley D.P., Aw D., Manley N.R., Palmer D.B. 2009. An evolutionary perspective on the mechanisms of immunosenescence. *Trends Immunol.* **30**, 374–381.
17. Barbouti A., Vasileiou P.V.S., Evangelou K., Vlasis K.G., Papoudou-Bai A., Gorgoulis V.G., Kanavaros P. 2020. Implications of oxidative stress and cellular senescence in age-related thymus involution. *Oxid. Med. Cell Longev.* **2020**, 7986071. <https://doi.org/10.1155/2020/7986071>
18. Banerjee A., Dey T., Ghosh A.K., Mishra S., Bandyopadhyay D., Chattopadhyay A. 2020. Insights into the ameliorative effect of oleic acid in rejuvenating phenylhydrazine induced oxidative stress mediated morphofunctionally dismantled erythrocytes. *Toxicol. Rep.* **7**, 1551–1563.
19. Lee Y., Song S.-M., Park S.H., Kim S., Koh E.-H., Choi M.S., Choi M.-U. 2002. Elevation of oleate-activated phospholipase D activity during thymic atrophy. *Immunol.* **107**, 435–443.
20. Salem M.L. 2005. Systemic treatment with n-6 polyunsaturated fatty acids attenuates EL4 thymoma growth and metastasis through enhancing specific and non-specific anti-tumor cytolytic activities and production of TH1 cytokines. *Int. Immunopharmacol.* **5**, 947–960.
21. Leik C.E., Walsh S.W. 2005. Linoleic acid, but not oleic acid, upregulates production of interleukin-8 by human vascular smooth muscle cells via arachidonic acid metabolites under conditions of oxidative stress. *J. Soc. Gynecol. Investig.* **12**, 593–598.
22. Alzoughaibi M.A., Walsh S.W., Willey A., Yager D.R., Fowler A.A. 3rd, Graham M.F. 2004. Linoleic acid induces interleukin-8 production by Crohn’s human intestinal smooth muscle cells via arachidonic acid metabolites. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **286**, G528–G537.
23. Меняйло М.Е., Малащенко В.В., Шмаров В.А., Газатова Н.Д., Мелашенко О.Б., Гончаров А.Г., Селедцова Г.В., Селедцов В.И. 2017. Роль интерлейкина-8 в непосредственной регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов, *Мед. иммунология.* **19**, 529–536.
24. Kannan R., Gan-Elepano M., Baker N. 1990. Reduced suppression of plasma saturated fatty acid mobilization and oxidation by feeding in lymphoma-bearing mice. *Cancer Res.* **50**, 2221–2227.
25. Lin C., Blank W., Cerian, R.L., Baker N. 1992. Effect of human mammary MX-1 tumor on plasma free fatty acids in fasted and fasted-refed nude mice. *Lipids.* **27**, 33–37.
26. Pickens C.A., Lane-Elliot A., Comstock S.S., Fenton J.I. 2016. Altered saturated and monounsaturated plasma phospholipid fatty acid profiles in adult males with colon adenomas. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **25**, 498–506.
27. Cvetković Z., Vučić V., Cvetković B., Karadžić I., Ranić M., Glibetić M. 2013. Distribution of plasma fatty acids is associated with response to chemotherapy in non-Hodgkin’s lymphoma patients. *Med. Oncol.* **30**, 741.
28. Baró L., Hermoso J.C., Núñez M.C., Jiménez-Rios, J.A., Gil A. 1998. Abnormalities in plasma and red blood cell fatty acid profiles of patients with colorectal cancer. *Br. J. Cancer.* **77**, 1978–1983.
29. Murphy R.A., Bureyko T.F., Mourtzakakis M., Chu Q.S., Clandinin M.T., Reiman T., Mazurak V.C. 2012. Aber-

- rations in plasma phospholipid fatty acids in lung cancer patients. *Lipids*. **47**, 363–369.
30. Qiu J.F., Zhang K.L., Zhang X.J., Hu Y.J., Li P., Shang C.Z., Wan J.B. 2015. Abnormalities in plasma phospholipid fatty acid profiles of patients with hepatocellular carcinoma. *Lipids*. **50**, 977–985.
 31. Newell M., Baker K., Postovit L.M., Field C.J. 2017. A critical review on the effect of docosahexaenoic acid (DHA) on cancer cell cycle progression. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, E1784.
 32. Kuban-Jankowska A., Gorska-Ponikowska M., Sahu K.K., Kostrzewa T., Wozniak M., Tuszyński J. 2019. Docosahexaenoic acid inhibits PTP1B phosphatase and the viability of MCF-7 breast cancer cells. *Nutrients* **11**, E2554.
 33. Song E.A., Kim H. 2016. Docosahexaenoic acid induces oxidative DNA damage and apoptosis, and enhances the chemosensitivity of cancer cells. *Int. J. Mol. Sci.* **17**, E1257.
 34. Santos Bernardes S., de Souza-Neto F.P., Pasqual Melo G., Guarnier F.A., Marinello P.C., Cecchini R., Cecchini A.L. 2016. Correlation of TGF- β 1 and oxidative stress in the blood of patients with melanoma: A clue to understanding melanoma progression? *Tumour Biol.* **37**, 10753–10761.
 35. Macotpet A., Suksawat F., Sukon P., Pimpakdee K., Pattarapanwichien E., Tangrassameeprasert R., Boonsiri P. 2013. Oxidative stress in cancer-bearing dogs assessed by measuring serum malondialdehyde. *BMC Vet. Res.* **9**, 101.
 36. McMillan D.C., Jensen C.B., Jollow D.J. 1998. Role of lipid peroxidation in dapsone-induced hemolytic anemia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **287**, 868–876.
 37. Kangari P., Zarnoosheh Farahany T., Golchin A., Ebadollahzadeh S., Salmaninejad A., Mahboob S.A., Nourazarian A. 2018. enzymatic antioxidant and lipid peroxidation evaluation in the newly diagnosed breast cancer patients in Iran. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **19** (12), 3511–3515.
 38. Đikić D., Bogdanović A., Marković D., Mitrović-Ajtić O., Subotički T., Diklić M., Vukotić M., Dragojević T., Živković E., Santibanez J.F., Čokić V.P. 2022. Inflammation promotes oxidative and nitrosative stress in chronic myelogenous leukemia. *Biomolecules*. **12** (2), 247.
<https://doi.org/10.3390/biom12020247>
 39. Sutkowy P., Czuczejko J., Małkowski B., Szewczyk-Golec K., Łopatto R., Maruszak M., Woźniak A. 2021. Redox state and lysosomal activity in women with ovarian cancer with tumor recurrence and multiorgan metastasis. *Molecules*. **26** (13), 4039.
<https://doi.org/10.3390/molecules26134039>
 40. Kolanjiappan K., Manoharan S., Kayalvizhi M. 2002. Measurement of erythrocyte lipids, lipid peroxidation, antioxidants and osmotic fragility in cervical cancer patients. *Clin. Chim. Acta*. **326** (1–2), 143–149.
 41. Hristozov D., Gadjeva V., Vlaykova T., Dimitrov G. 2001. Evaluation of oxidative stress in patients with cancer. *Arch. Physiol. Biochem.* **109**, 331–336.
 42. Cobanoglu U., Demir H., Duran M., Şehitogullari A., Mergan D., Demir C. 2010. Erythrocyte catalase and carbonic anhydrase activities in lung cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **11**, 1377–1382.
 43. Kasymova G.G. 2006. Effect of ronkoleukin on nitric oxide and lipid peroxidation indices in hepatocarcinogenesis. *Lik Sprava*. **7**, 41–45.
 44. Чумакова А.С., Нестеров Ю.В., Турченко Н.В. 2014. Возрастные особенности свободнорадикальных процессов в печени и легких крыс на фоне стрессов различной модальности. *Естественные науки*. **4**, 76–82.
 45. Жукова Е.С., Кашина А.Ю., Иркаева А.М. 2020. Современные аспекты лечения профессиональной онкопатологии: перспективы применения медицинского озона для коррекции свободнорадикального гомеостаза. *Медицина труда и промышленная экология*. **60**, 767–770.
 46. Che M., Wang R., Li X., Wang H.Y., Zheng X.F.S. 2016. Expanding roles of superoxide dismutases in cell regulation and cancer. *Drug Discov. Today*. **21**, 143–149.
 47. Lucke B., Berwick M. 1954. Catalase activity of liver and kidney in frogs with spontaneous renal carcinoma. *J. Exp. Med.* **100**, 125–133.
 48. Yamaguchi Y., Sato K., Endo H. 1992. Depression of catalase gene expression in the liver of tumor bearing nude mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **89**, 1084–1089.
 49. Liu Q., Luo Q., Halim A., Song G. 2017. Targeting lipid metabolism of cancer cells: A promising therapeutic strategy for cancer. *Cancer Lett.* **401**, 39–45.
 50. Yu X.H., Ren X.H., Liang X.H., Tang Y.L. 2018. Roles of fatty acid metabolism in tumorigenesis: Beyond providing nutrition. *Mol. Med. Rep.* **18**, 5307–5316.
 51. Rysman E., Brusselmans K., Scheys K., Timmermans L., Derua R., Munck S., Van Veldhoven P.P., Waltregny D., Daniëls V.W., Machiels J., Vanderhoydonc F., Smans K., Waelkens E., Verhoeven G., Swinnen J.V. 2010. De novo lipogenesis protects cancer cells from free radicals and chemotherapeutics by promoting membrane lipid saturation. *Cancer Res.* **70**, 8117–8126.
 52. Oberley T.D. 2002. Oxidative damage and cancer. *Am. J. Pathol.* **160**, 403–408.
 53. Van der Paal J., Neyts E.C., Verlact C.C.W., Bogaerts A. 2016. Effect of lipid peroxidation on membrane permeability of cancer and normal cells subjected to oxidative stress. *Chem. Sci.* **7**, 489–498.
 54. Min J.Y., Lim S.O., Jung G. 2010. Downregulation of catalase by reactive oxygen species via hypermethylation of CpG island II on the catalase promoter. *FEBS Lett.* **284**, 2427–2432.

Effect of Ozone on the Fatty Acid Composition and Free Radical Activity in Rat Tissues during Tumor Growth

T. P. Kulagina^{1, *}, E. S. Zhukova², A. V. Aripovsky³, T. G. Shcherbatyuk^{2, 4}, A. B. Gapeyev¹

¹*Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow oblast, 142290 Russia*

²*Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology, Nizhny Novgorod, 603005 Russia*

³*Research and Production Company "A-Bio", Pushchino, Moscow oblast, 142290 Russia*

⁴*Pushchino State Institute of Natural Science, Pushchino, Moscow oblast, 142290 Russia*

*e-mail: tpkulagina@rambler.ru

The effect of ozonized saline (OS) with an ozone concentration in the ozone–oxygen mixture of 400 µg/L, administered intraperitoneally to male Sprague Dawley rats, on the fatty acid composition of the thymus, blood plasma, liver, and solid PC-1 cholangiocarcinoma was studied. It was found that in intact animals OS caused a significant increase in the content of oleic acid, the total amount of monounsaturated and polyunsaturated fatty acids, as well as the total amount of fatty acids in thymus tissues. In tumor-bearing rats OS caused an increase in the content of saturated and polyunsaturated fatty acids, as well as an increase in the amount of polyunsaturated linoleic acid in thymus tissues. In the blood plasma of tumor carriers, the content of docosahexaenoic acid increased, while the content of palmitic and palmitoleic acids decreased. After exposure of tumor carriers to OS, the amount of docosahexaenoic acid decreased to the level of intact animals. There were no changes in the content of fatty acids in the liver and tumor tissue in any of the studied groups. The decrease in catalase activity in the liver was found in tumor-bearing rats. Treatment with OS led to an even greater decrease in catalase activity in the liver of intact animals and tumor carriers. The amount of malondialdehyde increased in the erythrocytes of tumor-bearing rats and after their treatment with OS. The amount of malondialdehyde decreased in the liver after treatment of tumor carriers to OS. We suppose that the treatment with OS, as well as tumor development in rats, triggers stress-induced tissue-specific reactions such as changes in the fatty acid composition and activity of antioxidant enzymes.

Keywords: tumor, ozone, fatty acids, antioxidant enzymes, malonic dialdehyde