

## АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ДИМЕТИЛГІДРАЗИНІНДУКОВАНОМУ КАНЦЕРОГЕНЕЗІ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ХОСТИ ЛАНЦЕТОЛИСТОЇ

**Вступ.** Хірургія та хіміотерапевтичне втручання є найбільш використовуваними формами лікування раку товстої кишки через відсутність науково досліджених альтернатив. Однак розробка і вивчення нових препаратів, здатних попереджувати утворення чи пригнічувати вже наявний процес канцерогенезу, не викликаючи токсичних ефектів або не будучи токсичними для нормальних клітин, надзвичайно важливі.

**Мета дослідження** – вивчити показники окиснювальних процесів та антиоксидантної системи у щурів з хімічно індукованим канцерогенезом товстої кишки на фоні застосування сухого екстракту з листя хости ланцетолистої.

**Методи дослідження.** Експеримент проведено на білих щурах-самцях. Тварин поділили на три групи, одна з яких слугувала контролем. Хронічну онкогенну інтоксикацію моделювали шляхом введення 1,2-диметилгідрозин гідрохлориду протягом 30 тижнів (1 раз на тиждень). Для корекції токсичного ураження застосовували сухий екстракт з листя хости ланцетолистої, який вводили інтрагастрально щоденно в дозі 100 мг/кг маси тіла тварини протягом усього експерименту. Щомісяця для досліджень брали гомогенат печінки та сироватку крові щурів. Активність окиснювальних процесів і стан антиоксидантної системи оцінювали за вмістом продуктів окиснювальної модифікації протеїнів нейтрального й основного характеру, супероксиддисмутазою і каталазою активністю, рівнем відновленого глутатіону та церулоплазмину.

**Результати й обговорення.** Доведено підвищення активності процесів вільнорадикального окиснення після ураження щурів 1,2-диметилгідрозин гідрохлоридом. На це вказують зниження супероксиддисмутази і каталази активності, вмісту відновленого глутатіону, підвищення рівня церулоплазмину та продуктів окиснювальної модифікації протеїнів у сироватці крові й гомогенаті печінки тварин. Експериментально доведено, що щоденне застосування сухого екстракту з хости ланцетолистої достовірно зменшує вміст продуктів окиснювальної модифікації протеїнів і нормалізує активність досліджуваних ензимів у сироватці крові й гомогенаті печінки щурів з індукованим онкопроцесом.

**Висновок.** Використання сухого екстракту з листя хости ланцетолистої за умов хімічно індукованого канцерогенезу товстої кишки у щурів викликає зниження показників окиснювальної модифікації протеїнів та нормалізацію показників антиоксидантного захисту, що вказує на пригнічення окиснювального стресу у тварин при тривалому застосуванні канцерогену.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хоста ланцетолиста; сухий екстракт; 1,2-диметилгідрозин гідрохлорид; колоректальний рак; окиснювальний стрес; онкопротекторна дія.

ВСТУП. У більшості країн останнім часом спостерігають значне зростання захворюваності на рак товстої кишки (колоректальний рак). Щорічно у світі реєструють майже 1 мільйон нових випадків колоректального раку, понад 500 тисяч хворих із цією онкопатологією помирає [1, 2].

Колоректальний рак за частотою онкозахворювань займає друге місце у чоловіків (після бронхолегеневого раку) і третє місце в жінок (після бронхолегеневого раку та раку молочної залози). В Україні рівень розповсюдження раку

товстої кишки є середнім – 36,5 випадку на 100 тисяч населення на рік. Виявляють від 15 до 17 тисяч нових випадків цієї онкопатології щорічно [3, 4].

Створення нових перспективних лікарських засобів для профілактики та комплексного лікування онкологічних захворювань є актуальним на сучасному етапі розвитку медичної науки.

Хоста ланцетолиста (*Hosta lancifolia* Engl.) є маловивченою рослиною. Дані літератури свідчать про те, що її листя містить полісахариди, карбонові кислоти, сполуки стероїдної і феноль-

ної природи, леткі сполуки, сесквітерпенові лактони, сапоніни, флавоноїди, каротиноїди, що дозволяє передбачити протизапальні, антиоксидантні, мембраностабілізуючі властивості рослини та можливість використання засобів з неї як онкопротекторів [5].

Важливим є вивчення антиоксидантних властивостей хости ланцетолистої, адже провідною ланкою розвитку онкопатологій залишається вплив оксидативного стресу [6, 7].

Мета дослідження – вивчити показники окиснювальних процесів та антиоксидантної системи у щурів з хімічно індукованим канцерогенезом товстої кишки на фоні застосування сухого екстракту з листя хости ланцетолистої.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Сухий екстракт з листя хости ланцетолистої (СЕЛХЛ) був матеріалом нашого дослідження. Експеримент проводили на білих безпородних щурах-самцях масою 190–210 г, яких утримували на стандартному харчовому раціоні віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Дослідження проводили згідно з вимогами належної лабораторної практики (GLP) та біоетики відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [8]. Експериментальну роботу схвалила Етична комісія Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (Витяг з протоколу від 01.08.2022 р. № 70).

Піддослідних тварин поділили на три групи: 1-ша – контроль (К); 2-га – тварини, уражені 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом (ДМГ) (КП); 3-тя – щури, уражені 1,2-диметилгідразин гідрохлоридом, яким проводили корекцію сухим екстрактом з листя хости ланцетолистої.

Розчин ДМГ вводили тваринам підшкірно в міжлопаткову ділянку в дозі 7,2 мг/кг (з розрахунку на діючу речовину) 1 раз на тиждень протягом 30 тижнів відповідно до маси тіла щура [9]. Екстракт вводили інтрагастрально щоденно в дозі 100 мг/кг маси тіла тварини протягом 30 тижнів експерименту. Контролем для експериментальної групи були щури, яким підшкірно щотижня вводили фізіологічний розчин [10].

Щомісяця тварин піддавали евтаназії. Для досліджень брали гомогенат печінки та сироватку крові щурів. Активність процесів вільнорадикального окиснення і стан антиоксидантної системи за умов хімічно індукованого канцерогенезу та після введення СЕЛХЛ оцінювали за вмістом продуктів окиснювальної модифікації протеїнів (ОМП) нейтрального й основного характеру, супероксиддисмутазою (СОД) і ката-

лазною активністю, рівнем відновленого глутатіону (GSH) та церулоплазмину (ЦП) [11].

Отримані результати піддавали статистичній обробці за допомогою програми STATISTICA 13 (TIBCO Software Inc., 2018). Для статистичного аналізу результатів використовували параметричні та непараметричні методи оцінки одержаних даних. Для всіх показників розраховували середнє арифметичне вибірки (M) та похибку середнього арифметичного (m). Вірогідність різниці значень між незалежними кількісними значеннями визначали за критерієм Манна – Уїтні. Різницю між значеннями вважали ймовірною при  $p < 0,05$  [12].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Окиснення – це нормальний і необхідний процес, який відбувається в організмі. З іншого боку, окиснювальний стрес виникає, коли існує дисбаланс між активністю вільних радикалів і антиоксидантною активністю.

Важливим показником вільнорадикальних процесів є окиснювальна модифікація протеїнів, у результаті якої активізується протеоліз у протеосомах і посилюються альтераційні зміни в осередку запалення. Окиснення амінокислот у протеїнах викликає в них структурні зміни, які проявляються агрегацією, фрагментацією, а також підвищенням чутливості до протеолізу. Продукти ОМП, порівняно з пероксидами ліпідів, стабільні й здатні швидко метаболізуватися низькомолекулярними антиоксидантами і пероксидазами [13]. Ураження тварин ДМГ спричинило збільшення вмісту продуктів ОМП нейтрального й основного характеру в сироватці крові й гомогенаті печінки щурів (табл. 1, 2).

Встановлено, що у сироватці крові й гомогенаті печінки щурів з хімічно індукованим канцерогенезом товстої кишки вміст продуктів ОМП нейтрального характеру (ОМП<sub>370</sub>) збільшився в 1,9 та 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) на 3-й місяць експерименту відповідно проти контрольних тварин. На 7-й місяць дослідження цей показник підвищився в 4,0 рази у сироватці крові ( $p < 0,05$ ) та у 2,9 рази ( $p < 0,05$ ) в гомогенаті печінки щурів відносно контролю (див. табл. 1).

Аналогічну тенденцію відмічали щодо вмісту продуктів ОМП основного характеру (ОМП<sub>430</sub>) в сироватці крові й гомогенаті печінки тварин, уражених ДМГ (див. табл. 2). Вірогідні зміни спостерігали, починаючи з 2-го місяця моделювання онкопатології. До кінця експерименту рівень ОМП<sub>430</sub> у сироватці крові зріс у 7,1 рази, в гомогенаті печінки – в 4,0 рази ( $p < 0,05$ ) щодо контролю.

У групі тварин, яким паралельно з токсикантом вводили сухий екстракт з листя хости

Таблиця 1 – Вміст 2,4-динітрофенілгідразину нейтрального характеру (мкмоль/г протеїну) в сироватці крові й гомогенаті печінки щурів з диметилгідразиніндукованим канцерогенезом товстої кишки і після застосування сухого екстракту з листя хости ланцетолистої (M±m; n=120)

Період ураження	Група тварин					
	К		КП		КП+СЕЛХЛ	
	сироватка крові	гомогенат печінки	сироватка крові	гомогенат печінки	сироватка крові	гомогенат печінки
1-й місяць	0,023±0,003	0,052±0,003	0,025±0,002	0,059±0,003	0,028±0,001	0,049±0,004
2-й місяць	0,023±0,003	0,052±0,003	0,035±0,003*	0,065±0,002*	0,032±0,002	0,066±0,006
3-й місяць	0,023±0,003	0,052±0,003	0,043±0,003*	0,079±0,003*	0,035±0,003	0,075±0,004
4-й місяць	0,023±0,003	0,052±0,003	0,056±0,005*	0,102±0,003*	0,045±0,003**	0,082±0,003**
5-й місяць	0,023±0,003	0,052±0,003	0,075±0,004*	0,120±0,006*	0,049±0,004**	0,087±0,005**
6-й місяць	0,023±0,003	0,052±0,003	0,083±0,003*	0,135±0,005*	0,052±0,005**	0,107±0,004**
7-й місяць	0,023±0,003	0,052±0,003	0,092±0,006*	0,153±0,005*	0,054±0,004**	0,113±0,007**

Примітка. Тут і в таблицях 2–4 та на рисунках 1, 2: \* – вірогідні зміни між показниками контрольних та уражених диметилгідразином щурів; \*\* – вірогідні зміни між показниками уражених диметилгідразином та лікованих екстрактом тварин.

Таблиця 2 – Вміст 2,4-динітрофенілгідразину основного характеру (мкмоль/г протеїну) в сироватці крові й гомогенаті печінки щурів з диметилгідразиніндукованим канцерогенезом товстої кишки і після застосування сухого екстракту з листя хости ланцетолистої (M±m; n=120)

Період ураження	Група тварин					
	К		КП		КП+СЕЛХЛ	
	сироватка крові	гомогенат печінки	сироватка крові	гомогенат печінки	сироватка крові	гомогенат печінки
1-й місяць	0,015±0,001	0,036±0,003	0,018±0,001	0,040±0,003	0,020±0,001	0,038±0,004
2-й місяць	0,015±0,001	0,036±0,003	0,023±0,002*	0,045±0,003*	0,023±0,003	0,042±0,004
3-й місяць	0,015±0,001	0,036±0,003	0,033±0,003*	0,056±0,003*	0,028±0,002	0,047±0,003**
4-й місяць	0,015±0,001	0,036±0,003	0,047±0,003*	0,075±0,003*	0,038±0,004	0,054±0,004**
5-й місяць	0,015±0,001	0,036±0,003	0,060±0,003*	0,094±0,004*	0,044±0,003**	0,067±0,005**
6-й місяць	0,015±0,001	0,036±0,003	0,093±0,004*	0,122±0,003*	0,047±0,005**	0,079±0,005**
7-й місяць	0,015±0,001	0,036±0,003	0,107±0,006*	0,144±0,004*	0,055±0,004**	0,090±0,002**

ланцетолистої, спостерігали вірогідне зменшення вмісту продуктів ОМП нейтрального характеру в досліджуваних тканинах, починаючи з 4-го місяця експерименту, відносно контрольної патології. Достовірне зниження рівня продуктів ОМП основного характеру в сироватці крові тварин відзначали з 5-го місяця дослідження, в гомогенаті печінки – з 3-го місяця від початку ураження канцерогеном щодо контролю.

Клітини організму від окиснювального ушкодження захищає антиоксидантна система. Першим ферментом, який бере участь у знешкодженні вільних радикалів та запобігає опосередко-

ваному ушкодженню клітин, є супероксиддисмутаза [14]. Встановлено, що СОД активність вірогідно знижувалась ( $p < 0,05$ ) у сироватці крові й гомогенаті печінки тварин з хімічно індукованим канцерогенезом товстої кишки порівняно з контролем, починаючи з 3-го місяця дослідження (табл. 3).

У щурів, яким як коригувальний чинник вводили СЕЛХЛ, спостерігали вірогідне ( $p < 0,05$ ) підвищення СОД активності у досліджуваних тканинах на 4-й місяць експерименту відносно уражених тварин. До кінця експерименту цей показник під впливом СЕЛХЛ зріс в 1,5 раза у

Таблиця 3 – Супероксиддисмутазна активність (мкат/г протеїну) в сироватці крові й гомогенаті печінки щурів з диметилгідразиніндукованим канцерогенезом товстої кишки і після застосування сухого екстракту з листя хости ланцетолистої (M±m; n=120)

Період ураження	Група тварин					
	К		КП		КП+СЕЛХЛ	
	сироватка крові	гомогенат печінки	сироватка крові	гомогенат печінки	сироватка крові	гомогенат печінки
1-й місяць	60,81±2,04	45,96±1,36	58,72±1,80	47,46±1,98	62,21±1,89	47,01±1,50
2-й місяць	60,81±2,04	45,96±1,36	56,47±1,46	45,04±1,78	56,64±0,95	42,28±1,57
3-й місяць	60,81±2,04	45,96±1,36	53,06±1,68*	40,03±1,30*	55,77±1,98	41,75±1,83
4-й місяць	60,81±2,04	45,96±1,36	47,46±1,88*	35,75±1,70*	54,51±1,04**	39,85±1,18**
5-й місяць	60,81±2,04	45,96±1,36	41,66±2,12*	32,56±1,73*	52,11±1,17**	38,16±1,22**
6-й місяць	60,81±2,04	45,96±1,36	38,22±2,29*	27,99±1,74*	48,15±2,20**	36,82±1,67**
7-й місяць	60,81±2,04	45,96±1,36	31,86±2,15*	24,56±1,82*	47,63±1,83**	35,33±1,65**

сироватці крові й у 1,4 раза в гомогенаті печінки тварин щодо контрольної патології.

Будь-яке порушення рівноваги антиоксидантів і активних речовин призводить до фізіологічного стану, який називають оксидативним стресом. Каталаза є одним із найважливіших антиоксидантних ензимів, що значною мірою пом'якшують окиснювальний стрес шляхом руйнування клітинного перекису водню для вироблення води та кисню [7].

Під впливом токсиканта каталазна активність вірогідно знижувалась у сироватці крові й гомогенаті печінки щурів, починаючи з 3-го місяця експерименту, відносно контролю (рис. 1). До кінця дослідження цей показник у сироватці крові й гомогенаті печінки тварин з хімічно індукованим канцерогенезом товстої кишки зменшився на 47 % щодо контрольних тварин.

Застосування СЕЛХЛ у дозі 100 мг/кг маси тіла тварини мало позитивний вплив на активність цього ензиму, вірогідно збільшуючи її у

сироватці крові на 32 % на 5-й місяць дослідження, в гомогенаті печінки щурів – на 11 % уже на 3-й місяць експерименту відносно уражених щурів.

Церулоплазмін – мідьвмісна фероксидаза, що функціонує як антиоксидант, частково шляхом окиснення токсичного двовалентного заліза до нетоксичного тривалентного. Він відіграє велику роль у ліквідації оксидативного стресу та запалення [15].

Відмічено вірогідне ( $p \leq 0,05$ ) підвищення рівня ЦП у сироватці крові щурів з ДМГ-індукованою онкопатологією, починаючи з 4-го місяця експерименту, на 7-й місяць дослідження вміст досліджуваного ензиму збільшився у 2,3 раза порівняно з контролем (табл. 4).

Після корекції СЕЛХЛ спостерігали позитивну динаміку щодо вмісту ЦП у сироватці крові тварин, який на 7-й місяць експерименту був вірогідно нижчим (в 1,4 раза відносно контрольної патології).

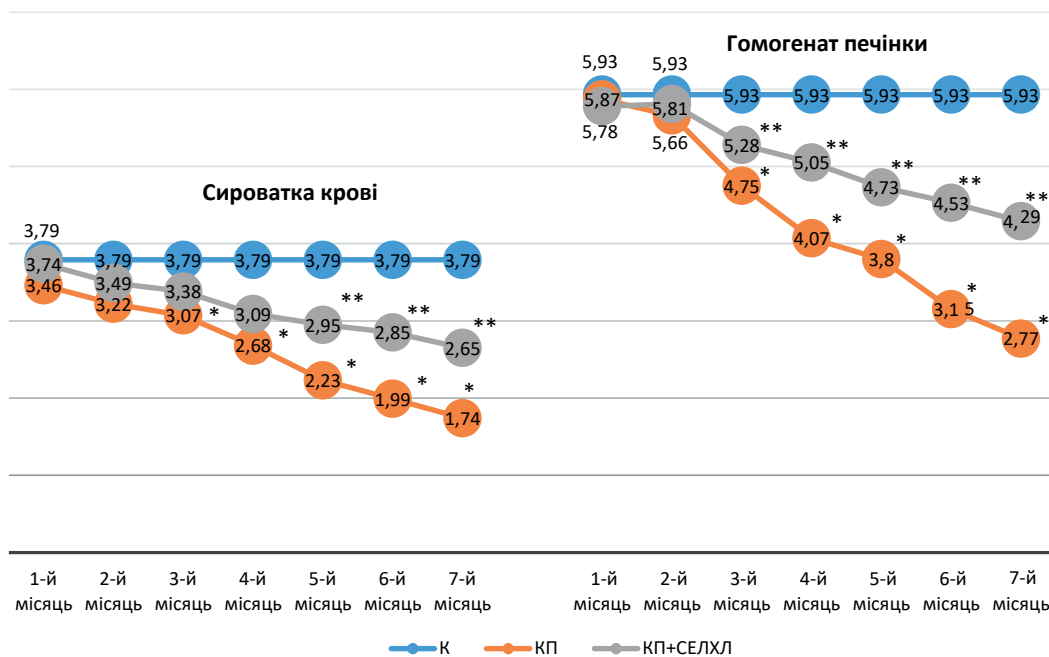


Рис. 1. Каталазна активність у сироватці крові (мкат/л) та гомогенаті печінки (мкат/кг) щурів з диметилгідразиніндукованим канцерогенезом товстої кишки і після застосування сухого екстракту з листя хости ланцетолистої (n=120).

Таблиця 4 – Вміст церулоплазміну (мг/л) у сироватці крові щурів з диметилгідразиніндукованим канцерогенезом товстої кишки і після застосування сухого екстракту з листя хости ланцетолистої ( $M \pm m$ ; n=120)

Період ураження	Група тварин		
	К	КП	КП+СЕЛХЛ
1-й місяць	3,46±0,16	3,35±0,17	3,45±0,16
2-й місяць	3,46±0,16	4,10±0,42	4,06±0,18
3-й місяць	3,46±0,16	4,59±0,31*	4,17±0,27
4-й місяць	3,46±0,16	5,50±0,20*	4,43±0,31**
5-й місяць	3,46±0,16	6,04±0,21*	4,94±0,25**
6-й місяць	3,46±0,16	7,14±0,20*	5,41±0,24**
7-й місяць	3,46±0,16	7,90±0,22*	5,53±0,37**

Подальші наші дослідження полягали у визначенні вмісту відновленого глутатіону в сироватці крові й гомогенаті печінки щурів після введення ДМГ та корекції СЕЛХЛ. Він є критичним ензимом у підтримці клітинного окисно-відновного балансу, бере участь у метаболізмі поживних речовин, антиоксидантному захисті та регуляції клітинних метаболічних функцій – від експресії генів, синтезу ДНК і протеїну до передачі сигналу, клітинної проліферації та апоптозу [16].

Як видно з рисунка 2, вміст GSH у сироватці крові тварин після введення канцерогену вірогідно зменшувався, починаючи вже з 2-го місяця експерименту, в гомогенаті печінки – з 3-го міся-

ця дослідження порівняно з контролем. Застосування СЕЛХЛ у дозі 100 мг/кг маси тіла щура мало позитивний вплив на вміст GSH, достовірно збільшуючи його на 4-й місяць дослідження у сироватці крові й гомогенаті печінки тварин (на 19 та 22 % відповідно щодо контрольної патології). До кінця експерименту рівень GSH у сироватці крові й гомогенаті печінки щурів з ДМГ-індукованим канцерогенезом, яким вводили сухий екстракт з листя хости ланцетолистої, зріс на 75 та 54 % відповідно відносно уражених тварин.

Отримані дані підтвердили здатність СЕЛХЛ ефективно впливати на окиснювальні процеси і стан антиоксидантної системи у тварин з хімічно індукованим канцерогенезом товстої кишки.

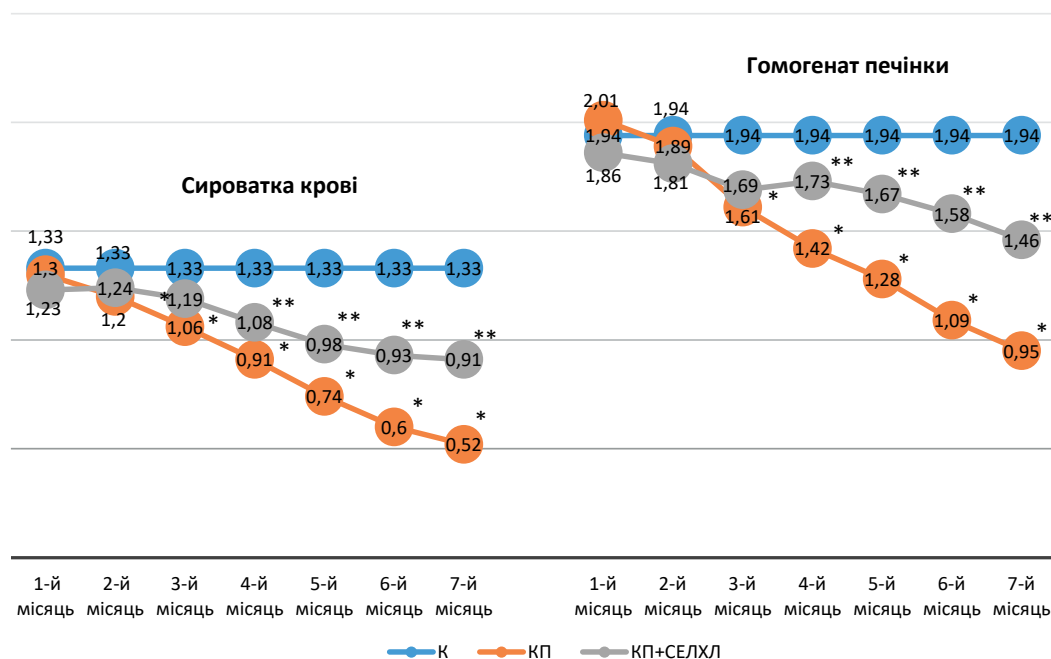


Рис. 2. Вміст відновленого глутатіону (ммоль/г протеїну) в сироватці крові й гомогенаті печінки щурів з диметилгідразиніндукованим канцерогенезом товстої кишки і після застосування сухого екстракту з листя хости ланцетолистої (n=120).

**ВИСНОВКИ.** 1. Результати проведених досліджень доводять, що у тварин з модельованою онкопатологією спостерігаються розвиток оксидативного стресу та дисбаланс у системі антиоксидантного захисту організму тварин. На це вказують збільшення вмісту продуктів окиснювальної модифікації протеїнів нейтрального й основного характеру, церулоплазміну, зниження рівня відновленого глутатіону, супероксиддисмутазної і каталазної активності у сироватці крові й гомогенаті печінки тварин з диметилгідразиніндукованим онкопроцесом.

2. Сухий екстракт з листя хости ланцетолистої позитивно впливає на окиснювальні процеси

та показники антиоксидантної системи у тварин з хімічно індукованим канцерогенезом товстої кишки. Щоденне введення досліджуваного екстракту приводить до нормалізації вмісту продуктів окиснювальної модифікації протеїнів та підвищення активності ензимів антиоксидантного захисту в сироватці крові й гомогенаті печінки уражених щурів.

3. Проведена експериментальна робота створює підґрунтя для подальшого вивчення сухого екстракту з листя хости ланцетолистої як антиоксидантного засобу з можливістю включення його до схем лікування онкопатології для полегшення її перебігу.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Colorectal cancer management: strategies in drug delivery / S. Prabha, W. Pramita, A. K. Tabassum [et al.] // *Expert opinion on drug delivery*. – 2022. – Issue 6, **19**. – P. 653–670. <https://doi.org/10.1080/17425247.2022.2084531>.
2. Colorectal cancer: A comprehensive review based on the novel drug delivery systems approach and its management / H. Umme, K. H. Yogish, B. M. Yasmin [et al.] // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2021. – Vol. 63. – P. 102532. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102532>.
3. The impact of the 2022 Ukraine/Russian conflict on cancer clinical trials / A. Talbot, S. G. Connor, K. [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2022. – **50** (12). – 3000605221143284. <https://doi.org/10.1177/03000605221143284>.
4. Коноваленко В. Ф. Сучасні підходи до діагностики і лікування хворих на рак молочної залози / В. Ф. Коноваленко, О. О. Геращенко, С. В. Коноваленко // *Онкологія*. – 2021. – **23**, № 1–2. – С. 1–9.
5. Линда О. С. Вивчення протизапальної активності настойки та екстракту з листя хости ланцетолистої / О. С. Линда, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький // *Укр. біофармац. журн.* – 2018. – № 2 (55). – С. 32–35.
6. Immune cells within the tumor microenvironment: Biological functions and roles in cancer immunotherapy / X. Lei, Y. Lei, J-K Li [et al.] // *Cancer Lett.* – 2020. – **470**. – P. 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.009>.
7. Oxidative Stress in Cancer Cell Metabolism / S. Arfin, N. K. Jha, S. K. Jha [et al.] // *Antioxidants*. – 2021. – **10** (5). – P. 642. <https://doi.org/10.3390/antiox10050642>.
8. Gross D. Ethics in animal-based research / D. Gross, R. Tolba // *Eur. Surg. Res.* – 2015. – **55** (1–2). – P. 43–57.
9. Боднар П. Я. Оцінка біохімічних показників і стану згортальної системи крові щурів за умов хронічної неопластичної інтоксикації / П. Я. Боднар, Н. Є. Лісничук // *Мед. та клініч. хімія*. – 2019. – **21**, № 4 (82). – С. 83–88.
10. Activity of the inflammatory processes in rats during experimental carcinogenesis and the influence of dry extract from reishi mushrooms on them / I. Herasymets, L. Fira, M. Mykhalkiv, I. Ivanusa // *Pharmacology Online*. – 2021. – **3**. – P. 405–412.
11. Влізло В. В. Лабораторні методи дослідження у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник / В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич. – Львів : Сполом, 2012. – 764 с.
12. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research / A. S. Jannot, T. Agoritsas, A. Gayet-Ageron [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* – 2013. – **66** (3). – P. 296–301. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.09.015>.
13. Demkovych A. Oxidative modification of proteins in the process of experimental periodontitis development / A. Demkovych, Yu. Bondarenko, P. Hasiuk // *Interventional Medicine & Applied Science*. – 2017. – **9** (4). – P. 218–221.
14. Герасимець І. І. Активність процесів вільнорадикального окиснення у щурів із парацетамоловим гепатитом та корекцією густим екстрактом із грибів шиїтаке / І. І. Герасимець, Л. С. Фіра, І. І. Медвідь // *Фармац. журн.* – 2021. – **6**, № 3. – С. 81–90.
15. Ceruloplasmin and hypoferremia: studies in burn and non-burn trauma patients / M. A. Dubick, J. L. Barr, C. L. Keen [et al.] // *Antioxidants*. – 2015. – **4**. – P. 153–69. <https://doi.org/10.3390/antiox4010153>.
16. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress / C. Espinosa-Diez, V. Miguel, D. Menerich [et al.] // *Redox Biology*. – 2015. – **6**. – P. 183–197. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.07.008>.

## REFERENCES

1. Prabha, S., Pramita, W., Tabassum, A.K., & Abdelwahab, O. (2022). Colorectal cancer management: strategies in drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, Issue 6, 19, 653-670. <https://doi.org/10.1080/17425247.2022.2084531>.
2. Umme, H., Yogish, K.H., Yasmin, B., Yasmin, S., Riyaz Ali, M., Osmani, R.A.M., & Ansari, M.Yo. (2021). Colorectal cancer: A comprehensive review based on the novel drug delivery systems approach and its management. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 63, 102532. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102532>.
3. Talbot, A., Connor, S.G., Austin, K., Hannon, T., Gabbay, E., Clay, T.D. (2022). The impact of the 2022 Ukraine/Russian conflict on cancer clinical trials. *J. Int. Med. Res.*, 50 (12), 3000605221143284. <https://doi.org/10.1177/03000605221143284>.
4. Konovalenko, V. F., Herashchenko, O.O., Konovalenko, S.V. (2021). Modern approaches to diagnosis and treatment of patients with breast cancer *Oncology*, 23 (1), 1-9 [in Ukrainian].
5. Lynda, O.S., Fira, L.S., Lyhatskyi, P.H. (2018). Study of anti-inflammatory activity of tincture and extract from Hosta lanceolate leaves. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, 2 (55), 32-35. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.162> [in Ukrainian].
6. Lei, X., Lei, Y., Li, J.-K., Du, W.-X., Li, R.-G., Yang, J., Li, J., Li, F., Tan, H.-B. (2020). Immune cells within the tumor microenvironment: Biological functions and roles in cancer immunotherapy. *Cancer Lett*, 470, 126-133. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.009>.
7. Arfin, S., Jha, N.K., Jha, S.K., Kesari, K.K., Ruokolainen, J., Roychoudhury, Sh., Rathi, B., & Kumar, D. (2021). Oxidative Stress in cancer cell metabolism. *Antioxidants*, 10 (5), 642. <https://doi.org/10.3390/antiox10050642>.
8. Gross D., Tolba R. (2015). Ethics in animal-based research. *Eur. Surg. Res.*, 55(1-2), 43 – 57.
9. Bodnar, P.Ya., & Lisnychuk, N.Ye. (2019). Assessment of biochemical indicators and the state of the blood coagulation system of rats under conditions of chronic neoplastic intoxication. *Medical and Clinical Chemistry*, 21 (4), 83-88 [in Ukrainian].
10. Herasymets, I., Fira, L., Mykhalkiv, M., Ivanusa, I. (2021). Activity of the inflammatory processes in rats

during experimental carcinogenesis and the influence of dry extract from reishi mushrooms on them. *Pharmacology Online*, 3, 405-412.

11. Vlizlo, V.V., Fedoruk, R.S., Ratych, I.B. (2012). *Laboratory methods of research in biology, animal husbandry and veterinary medicine: A handbook*. Lviv: Spolom [in Ukrainian].

12. Jannot, A.S., Agoritsas, T., Gayet-Ageron, A., Perneger, T.V. (2013). Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. *J. Clin. Epidemiol.*, 66 (3), 296-301. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.09.015>.

13. Demkovych, A., Bondarenko, Yu., Hasiuk, P. (2017). Oxidative modification of proteins in the process of experimental periodontitis development. *Interventional Medicine & Applied Science*, 9 (4), 218-221.

14. Herasymets, I.I., Fira, L.S., Medvid, I.I. (2021). Activity of free radical oxidation processes in rats with paracetamol hepatitis and correction with thick extract from shiitake mushrooms. *Pharmaceutical Journal*, 6 (3), 81-90. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.21.09> [in Ukrainian].

15. Dubick, M.A., Barr, J.L., Keen, C.L., Atkins, J.L. (2015). Ceruloplasmin and hypoferremia: studies in burn and non-burn trauma patients. *Antioxidants*, 4, 153-69. <https://doi.org/10.3390/antiox4010153>.

16. Espinosa-Diez, C., Miguel, V., Mennerich, D., Kietzmann, T., Sanchez-Perez, P., Cadenas, S., Lamas, S. (2015). Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biology*, 6, 183-197 <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.07.008>.

I. I. Herasymets, L. S. Fira, I. I. Medvid

I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

## ACTIVITY OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN DIMETHYLHYDRAZINE INDUCED CARCINOGENESIS AFTER THE APPLICATION OF DRY EXTRACT FROM *HOSTA LANCIFOLIA* LEAVES

### Summary

**Introduction.** Surgery and chemotherapy are the most commonly used forms of treatment for colon cancer due to the lack of scientifically proven alternatives. However, the development and study of new drugs capable of preventing the formation or inhibiting the already existing process of carcinogenesis without causing toxic effects or being toxic to normal cells is extremely important.

**The aim of the study** – to investigate the indicators of oxidative processes and the antioxidant system in rats with chemically induced colon carcinogenesis against the background of the use of a dry extract from the leaves of *hosta lancifolia*.

**Research Methods.** Experimental work was carried out on white male rats. The animals were divided into 3 groups, one of which served as a control. Chronic oncogenic intoxication was simulated by administering 1,2-dimethylhydrazine hydrochloride for 30 weeks (1 time per week). The correction of the toxic lesion was carried out with a dry extract from the leaves of *hosta lancifolia*, which was administered intragastrically daily at a dose of 100 mg/kg of the animal's body weight throughout the experiment. Liver homogenate and blood serum of rats were taken monthly for research. The activity of oxidizing processes and the state of antioxidant systems were assessed by the content of products of oxidative modification of neutral and basic proteins, superoxide dismutase and catalase activity, the content of reduced glutathione and ceruloplasmin.

**Results and Discussion.** An increase in the activity of free-radical oxidation processes after damage to rats with 1,2-dimethylhydrazine was proven. This is indicated by a decrease in superoxide dismutase and catalase activity, the content of reduced glutathione, an increase in the content of ceruloplasmin and products of oxidative modification of proteins in the blood serum and liver of animals. It has been experimentally proven that the daily use of a dry extract from *hosta lancifolia* reliably reduces the content of products of oxidative modification of proteins and normalizes the activity of studied enzymes in the blood serum and liver of animals with an induced oncological process.

**Conclusions.** The use of a dry extract from *hosta lancifolia* leaves in the conditions of chemically induced carcinogenesis of colon in rats caused a decrease in the indicators of oxidative modification of proteins and normalization of the indicators of antioxidant protection, which indicates the suppression of oxidative stress in animals under conditions of carcinogen long-term use.

KEY WORDS: *Hosta lanifolia*; dry extract; 1,2-dimethylhydrazine hydrochloride; colorectal cancer; oxidative stress; oncoprotective action.

Отримано 02.02.23

Адреса для листування: I. I. Герасимець, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, май-дан Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: [irunaherasymets@gmail.com](mailto:irunaherasymets@gmail.com).