

ПОРУШЕННЯ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗУ У ТКАНИНІ ЛЕГЕНЬ ЗА УМОВ ДМГ-ІНДУКОВАНОЇ АДЕНОКАРЦИНОМИ ТОВСТОЇ КИШКИ

Вступ. порушення редокс-гомеостазу є одним із ключових чинників, що сприяє прогресуванню злоякісних новоутворень, зокрема аденокарциноми товстої кишки. Зміни в окисно-відновному балансі можуть впливати на різні органи, на легені також, через системний оксидативний стрес і пов'язані з ним механізми клітинного пошкодження. Останні дослідження показують, що розвиток неопластичного ураження супроводжується підвищенням рівня активних форм кисню і порушенням діяльності антиоксидантних систем.

Мета дослідження – оцінити вплив ДМГ-індукованого порушення редокс-гомеостазу на легеневу тканину, що є важливим для розуміння загальної картини оксидативного стресу за наявності колоректального раку.

Методи дослідження. Дослідження було проведено на 105 самцях білих щурів, які утримувались у стандартних умовах віварію. Тварини були розподілені на такі групи: I – контрольна група із 35 тварин; II – експериментальна група, яка протягом 30 тижнів отримувала N,N-диметилгідразин дигідрохлорид (70 щурів). Оцінювання рівня оксидативного стресу у тканині легень проводилось за показниками концентрації ТБК-активних продуктів, дієнових і трієнових кон'югатів, основ Шиффа, церулоплазміну, альдегідо- та кетонієвих нейтрального (ОМП₃₇₀) та основного (ОМП₄₃₀) характеру, а також за активністю каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та рівнем відновленого глутатіону.

Результати й обговорення. У статті досліджено складний взаємозв'язок між оксидативним стресом і розвитком раку, підкреслено його важливість на різних етапах канцерогенезу та прогресування пухлини. Дослідження показало, що ДМГ-індукована аденокарцинома товстої кишки призводить до суттєвого порушення редокс-гомеостазу у тканині легень, що проявляється підвищенням рівня активних форм кисню та зниженням активності антиоксидантних систем. Такі зміни в окисно-відновному балансі можуть підвищувати ризик оксидативного пошкодження клітин і сприяти розвитку вторинних патологій у легеневій тканині. Отримані дані є важливими для розуміння механізмів системного впливу колоректального раку на організм.

Висновки. Результати дослідження виявили, що аденокарцинома товстої кишки, індукована ДМГ, спричиняє значні порушення редокс-гомеостазу в легеневій тканині. Такі зміни в балансі окисно-відновних процесів підвищують ризик оксидативного ушкодження клітин, що може сприяти розвитку додаткових патологічних процесів у легеневій тканині.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: аденокарцинома товстої кишки; тканина легень; оксидативний стрес; антиоксидантна система.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВСТУП. Колоректальний рак (далі – КРР) значною мірою пов'язаний з оксидативним стресом, що зумовлено інтенсивним утворенням активних форм кисню (далі – АФК) у клітинах. До цих форм належать супероксид-аніони, пероксид водню й інші кисневі радикали, які провокують порушення метаболізму клітин та пошкодження ДНК [1; 2]. Такі зміни можуть стимулювати зростання й агресивність пухлинних клітин. У разі КРР цей процес пов'язаний з активацією ксантиноксидази, ферменту, що виробляє АФК і сприяє прогресуванню хвороби шляхом посилення запалення та порушення клітинних функцій [3].

Сучасні дослідження встановили безпосередній зв'язок між онкологічними захворюваннями й окислювальним стресом. Виявлено, що неконтрольовані процеси вільнорадикального окислення, які перевищують можливості антиоксидантної системи, можуть стати пусковим механізмом для прискореного розвитку ракових захворювань. Антиоксиданти, які пригнічують вільнорадикальні реакції, відіграють важливу роль у регулюванні процесів перекисного окислення ліпідів (далі – ПОЛ). Антиоксидантна система (далі – АОС) виконує адаптаційну функцію, підтримує резистентність організму та контролює рівень АФК і вільних радикалів за допомогою ферментативних і неферментативних механізмів [4; 5].

© А. А. Римар, 2024

Порушення в роботі АОС сприяють розвитку різних захворювань, зокрема спричинених окисленням поліненасичених жирних кислот у клітинних ліпідах під впливом АФК [6]. Водночас високий рівень антиоксидантів стимулює проліферацію пухлинних клітин. У процесі злоякісного росту пухлина інтенсивно поглинає антиоксиданти із крові, що створює умови для подальшої прогресії захворювання. Це призводить до виснаження фізіологічних резервів АОС, зниження протипухлинної стійкості організму та прогресування новоутворення [7].

KPP залишається одним із найбільш поширених онкологічних захворювань і характеризується значним впливом на різні органи, зокрема легені. Незважаючи на те, що легені часто є місцем метастазування за наявності KPP, сам процес захворювання може впливати на функції дихальної системи іншими шляхами. Загальна слабкість організму, анемія й імуносупресія, що супроводжують прогресування KPP, підвищують схильність до інфекційних уражень дихальної системи, як-от пневмонія, бронхіт та інші респіраторні інфекції. Ослаблена імунна відповідь у хворих на колоректальний рак підвищує їхню вразливість до запальних процесів у легенях, що може призводити до таких симптомів, як задишка, стійкий кашель і порушення кисневого обміну в організмі.

Легені є особливо вразливими до процесів перекисного окислення ліпідів і подальших патологічних змін, що зумовлено високою швидкістю обміну речовин, обмеженими антиоксидантними ресурсами та специфічними фізіологічними характеристиками [8]. Дослідники вже підтвердили, що перекисне окислення ліпідів відіграє ключову роль у розвитку різних захворювань легень [9; 10]. Проте вплив дисбалансу окисно-відновних процесів і антиоксидантної відповіді на формування та прогресування пухлинних уражень ще не до кінця вивчений. Підвищення рівня активних форм кисню через розвиток окислативного стресу спричиняє збільшення перекисного окислення ліпідів, окислення білків і пошкодження ДНК. Перекисне окислення ліпідів також спричиняє утворення токсичних речовин, що можуть призвести до пошкодження альвеоцитів [11; 12].

Легені мають відносно слабкий антиоксидантний захист порівняно з іншими органами. Через дисбаланс між виробленням АФК і антиоксидантним захистом тканини легень стають дуже вразливими до окислативного стресу. Навіть незначні зміни

у функціях даного органу можуть призвести до серйозних наслідків. Окислювальне ушкодження в різних зонах легень може спричинити погіршення респіративних порушень. Важливо підкреслити, що хоча описані механізми свідчать про можливий зв'язок між ДМГ-індукованими пухлинами та впливом окислативного стресу на легені, необхідні додаткові дослідження для підтвердження цього зв'язку.

Отже, мета нашого експериментального дослідження – проаналізувати порушення окисно-відновного балансу й антиоксидантної реакції у тканинах легень за умов розвитку аденокарциноми товстої кишки, спричиненої ДМГ.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. *Тварини.* Дослідження проводилося на 105 статевозрілих білих безпородних щурах-самцях із масою тіла ($175,0 \pm 4,2$) г, яких утримували у стандартних умовах віварію. Упродовж усього експерименту моніторили виживаність і масу тіла тварин. Вони мали необмежений доступ до питної води й основного харчування *ad libitum*. Піддослідні тварини були розподілені на такі групи: 1 – контрольна група (35 тварин); 2 – тварини, яким вводили диметилгідразин (далі – ДМГ) (70 тварин).

Моделювання неопластичного ураження товстої кишки. Для моделювання неопластичних уражень використовували диметилгідразинову модель (далі – ДМГ-модель), яка є високовідтворюваною і широко застосовується в експериментальній онкології як аналог спорадичного колоректального раку в людини [13]. Неопластичне ураження викликали за допомогою N,N-диметилгідразин дигідрохлориду (ДМГ) (Sigma-Aldrich Chemie, Японія; серія D161802), розведеного в ізотонічному розчині хлориду натрію, який вводили підшкірно в міжлопаткову ділянку в дозі 7,9 мг/кг маси тіла раз на тиждень упродовж 30 тижнів. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин (0,1 мл на 100 г маси тіла) для імітації можливого стресового ефекту.

Оскільки моделювання аденокарциноми *in situ* товстої кишки тривало 30 тижнів, а тварин із кожної експериментальної групи виводили з експерименту для аналізу кожні 30 днів, експеримент було розділено на 7 етапів (кожен етап – 30 днів). Однакову кількість щурів із кожної групи присипляли тіопенталом (50 мг/кг, внутрішньоочеревино, Arterium, NUA/3916/01/02) через 24 години після

останньої ін'єкції ДМГ, а потім проводили евтаназію. Гістологічне дослідження підтвердило наявність аденокарциноми товстої кишки *in situ* в усіх тварин 2-ї групи після 30-тижневого введення ДМГ.

Підготовка тканинного гомогенату. У дослідженні використовували 10% гомогенат тканини. Для цього брали 100 мг тканини легень і додавали 1 мл 0,9% фізіологічного розчину. Кожен зразок обробляли індивідуально за допомогою магнітного гомогенізатора SilentCrusher S зі швидкістю до 75 000 об/хв. Отриманий супернатант використовували для проведення необхідних досліджень.

Оксидативний стрес оцінювали в гомогенаті тканини товстої кишки за зміною концентрацій ТБК-активних продуктів (далі – ТБК-АП), дієнових і трієнових кон'югатів (далі – ДК, ТК), основ Шиффа (далі – ОШ), альдегідо- та кетонпохідних нейтрального (ОМБ₃₇₀) і основного (ОМБ₄₃₀) характеру, церулоплазміну (далі – ЦП), а також за активністю каталази (далі – Кат), супероксиддисмутази (далі – СОД), глутатіонпероксидази (далі – ГП), глутатіонредуктази (далі – ГР) і рівня відновленого глутатіону (GSH) відповідно до загальноприйнятих методик [14].

Для статистичної обробки отриманих даних використовували комп'ютерну програму Microsoft Excel XP (США). Дані аналізували методами варіаційної статистики, за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA у програмі OriginPro 7.5. Різницю між середніми значеннями вважали значущою за рівня довірчої ймовірності не менше 0,95, тобто статистично значущими вважали відмінності за значення $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Утворення маркерів оксидативного стресу є природним результатом багатьох важливих біохімічних реакцій, які супроводжують як нормальні, так і патологічні процеси [15]. Зокрема, відомо, що під час розвитку неопластичних уражень кисневі радикали можуть накопичуватися в надмірній кількості. Дослідження показників оксидативного стресу, як-от продукти ліпопероксидації, ТБК-АП, активність антиоксидантних ферментів і неферментативних антиоксидантів, засвідчили значні відмінності в параметрах оксидативного стресу у тварин із ДМГ порівняно з контролем.

Аналіз отриманих результатів показав, що через 30 тижнів після початку формування

аденокарциноми товстої кишки кількість дієнових і трієнових кон'югатів значно перевищує ТБК-АП і швидко розпадається. Розпад цих кон'югатів призводить до утворення токсичних продуктів, як-от ТБК-АП, ОШ, альдегіди та кетони.

Кінцевим продуктом ПОЛ є ТБК-АП, який може формувати полімерні комплекси з білками і фосфоліпідами, що знижує проникність мембран, пригнічує активність мембранних ферментів і уповільнює фосфоліпідний обмін [16]. У тварин з індукованою аденокарциномою товстої кишки було зафіксовано зростання рівня ТБК-АП у 4,0 раза ($p < 0,001$) у гомогенаті легень, порівняно з показниками контрольної групи (рис. 1). Окрім того, відзначено значне підвищення концентрації дієнових і трієнових кон'югатів – у 2,6 та 2,5 раза ($p < 0,001$) відповідно в тканині легень, порівняно з аналогічними даними в контрольній групі (рис. 1).

За умов ДМГ-індукованого канцерогенезу концентрація ОШ значно підвищується, збільшується у 2,5 раза ($p < 0,001$) у гомогенаті легень порівняно з показниками в контрольній групі (рис. 1). Таке посилення оксидативного стресу порушує окисно-відновний баланс і пригнічує функціонування антиоксидантних ферментів.

АФК, які виникають за метаболізму ксенобіотиків, спричиняють процеси переокисного окислення компонентів клітини, зокрема ліпідів, ДНК та білків. Рівень окисної модифікації білків оцінювався за вмістом альдегідних і кетонних похідних як нейтральних, так і основних білків. У піддослідних тварин з експериментальною аденокарциномою товстої кишки рівень альдегідних і кетонних похідних нейтральних білків (ОМБ₃₇₀) був у 2,8 раза вище ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою, а основних білків (ОМБ₄₃₀) – у 2,3 раза вище ($p < 0,001$). Ці результати свідчать про зростання чутливості білків до оксидативного пошкодження в піддослідних тварин (рис. 2).

Дослідження показало, що під час розвитку аденокарциноми товстої кишки активність СОД знизилась на 61,5% ($p < 0,001$) у тканині легень (рис. 3). За ДМГ-індукованого канцерогенезу активність КАТ також достовірно зменшується – у тканині легень на 51,0% ($p < 0,001$), порівняно з аналогічними значеннями в контрольній групі (рис. 3). Установлено, що каталаза є вразливою до впливу АФК, зокрема пероксиду водню та супероксидного аніон-радикалу, які можуть пригнічувати її активність [17].

ЦП відіграє ключову роль у підтримці антиоксидантного захисту організму, оскільки не лише транспортує мідь для забезпечення роботи антиоксидантних ферментів, як-от СОД, але й нейтралізує вільні радикали, надає клітинам ефективний захист від окисних пошкоджень [18]. У дослідженні виявлено статистично значуще підвищення рівня

ЦП у тканині легень піддослідних тварин у 2,9 раза ($p < 0,001$) після 30 тижнів експерименту порівняно з аналогічним показником у групі контрольних тварин.

Антиоксидантна активність глутатіонової системи зумовлена здатністю глутатіону відновлювати H_2O_2 , органічні пероксиди – гідропероксиди й алкілпероксиди за допомогою

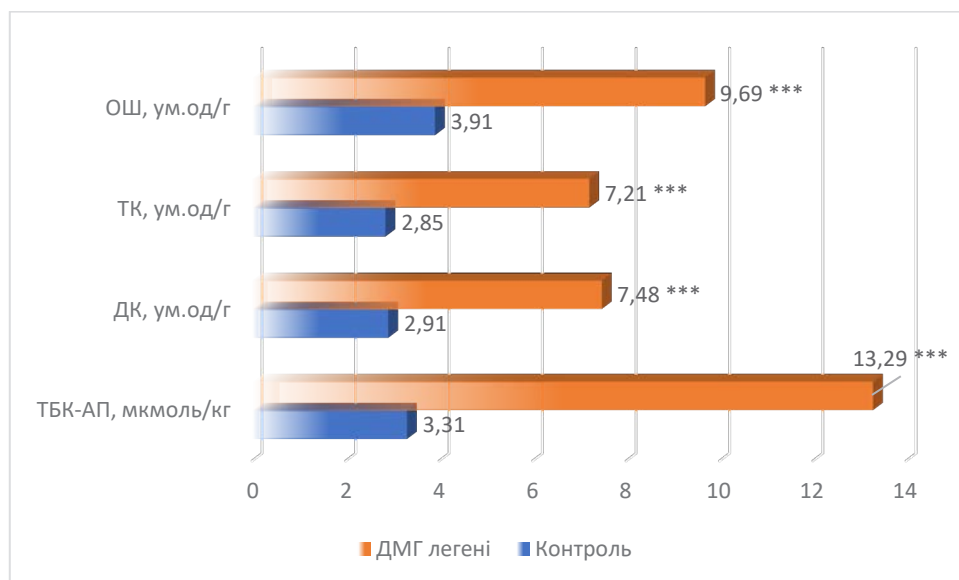


Рис. 1. Вплив ДМГ-індукованого КРР на рівень маркерів оксидативного стресу у тканині легень білих щурів за умов змодельованого канцерогенезу

Примітка: *** – достовірні зміни між показниками контрольної й ураженої ДМГ групи тварин ($p < 0,001$)

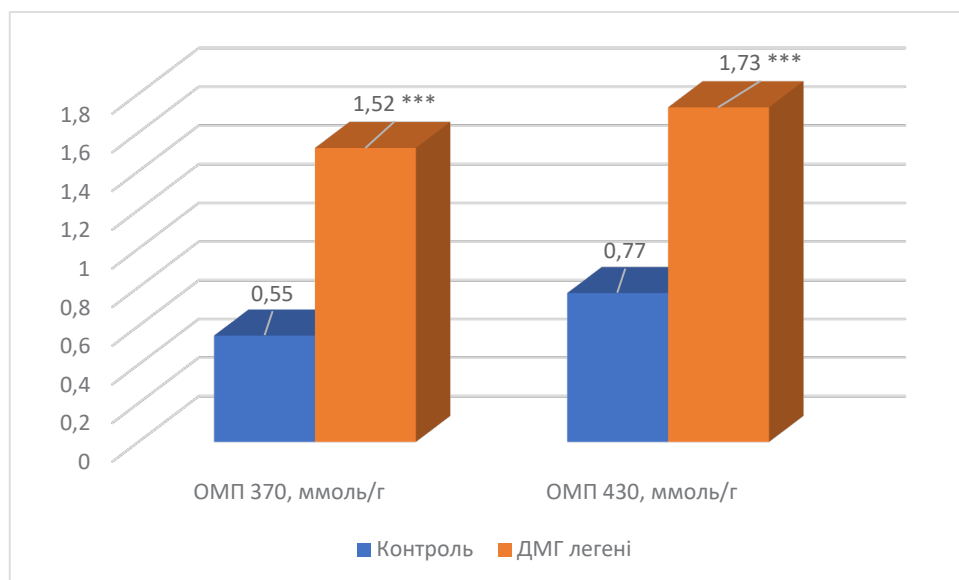


Рис. 2. Вплив ДМГ-індукованого КРР на концентрацію альдегідо- та кетонпохідних нейтрального (ОМП₃₇₀) і основного (ОМП₄₃₀) характеру в легенях білих щурів з індукованим канцерогенезом

Примітка: *** – достовірні зміни між показниками контрольної й ураженої ДМГ групи тварин ($p < 0,001$)

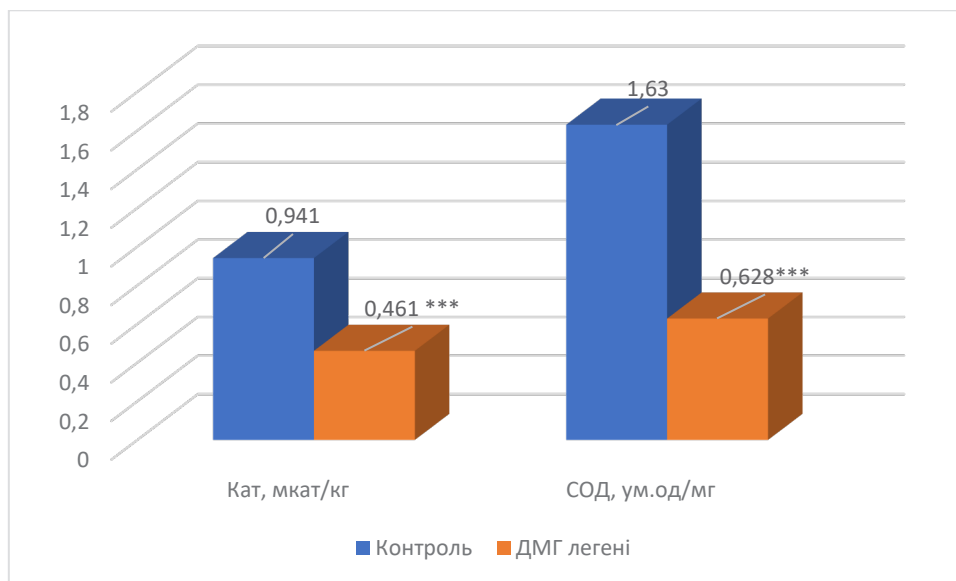


Рис. 3. Вплив ДМГ-індукованого КРР на рівень ферментів антиоксидантної системи у тканині легень білих щурів за умов змодельованого канцерогенезу
Примітка: *** – достовірні зміни між показниками контрольної й ураженої ДМГ групи тварин ($p < 0,001$)

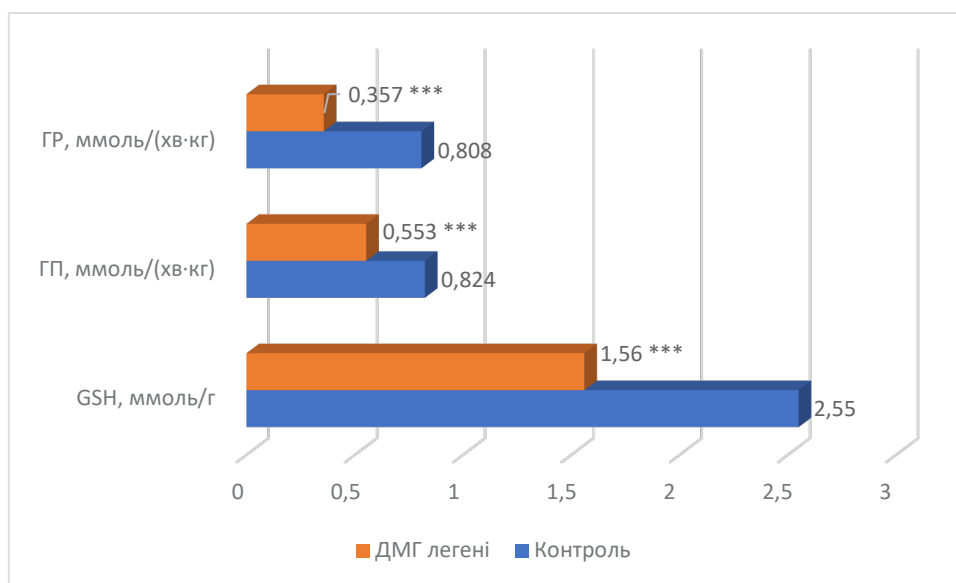


Рис. 4. Вплив ДМГ-індукованого КРР на рівень ферментів глутатіонової системи антиоксидантного захисту у тканині легень за умов змодельованого канцерогенезу
Примітка: *** – достовірні зміни між показниками контрольної й ураженої ДМГ групи тварин ($p < 0,001$)

ферменту ГП, що містить селен. У результаті цих реакцій утворюються безпечні органічні спирти, які потім окислюються [19].

Важливу роль у глутатіоновій системі відіграє також глутатіонкон'югація, яка забезпечує детоксикацію ксенобіотиків і ендогенних метаболітів [20]. За умов експериментального онкогенезу товстої кишки у тканині легень було виявлено зниження концентрації GSH на 38,8%, зменшення активності ферментів

ГП на 32,9% і ГР на 55,8% ($p < 0,001$) після 30 тижнів експерименту (рис. 4).

Низька активність ГР можлива лише за умов зменшення оптимального рівня внутрішньоклітинного GSH, який потрібен не лише як субстрат для реакцій, але і як важливий компонент для постійного відновлення селенольних груп у каталітичному центрі ферменту, що окислюються у процесі реакцій. Зниження активності ГР у клітині

відбувається зі зростанням концентрації окисленої форми NADH. Посилене окислення глутатіону й уповільнене його відновлення через низьку активність ГР і пригнічення функції ГП призводять до порушення роботи глутатіонової системи. Раніше виявлені зміни рівнів ГР і ГП свідчать про значні порушення в їх синтезі в ендоплазматичному ретикулумі, що знижує функціональну активність глутатіон-залежної частини антиоксидантної системи на тлі оксидативного стресу [21].

ВИСНОВКИ. Отже, наше дослідження доводить, що маркери оксидативного стресу мають суттєвий зв'язок із КРР. Недостатність антиоксидантних захисних механізмів сприяє виникненню та прогресуванню КРР, а маркери оксидативного стресу можна розглядати як потенційні індикатори тяжкості та розвитку цього захворювання. Окрім того, дослідження демонструють, що розвиток ДМГ-індукованої аденокарциноми чинить непрямий вплив на легені, що підтверджується значними змінами маркерів окисно-відновного балансу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Violation of the prooxidant-antioxidant balance in the spleen tissue under experimental carcinogenesis / Y. Soroka et al. *Georgian Med News*. 2023. Vol. 308. P. 123–128.
2. Influence of induced carcinogenesis on biological markers of endotoxemia / Ye. Lisnychuk et al. *World of Medicine and Biology*. 2018. Vol. 14. № 63. P. 137–140. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-1-63-137-140.
3. Antioxidant barrier, redox status, and oxidative damage to biomolecules in patients with colorectal cancer. Can malondialdehyde and catalase be markers of colo-rectal cancer advancement? / J. Zińczuk et al. *Biomolecules*. 2019. Vol. 9. № 10. P. 637. DOI: 10.3390/biom9100637.
4. Barrera G. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN Oncology*. 2012. 137289. P. 1–21. DOI: 10.5402/2012/137289.
5. Lushchak V. I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2015. Vol. 87. № 6. P. 11–18. DOI: 10.15407/ubj87.06.011.
6. Oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases / M. Sharifi-Rad et al. *Front Physiol*. 2020. Vol. 87. № 694. DOI: 10.3389/fphys.2020.00694.
7. Ji L. L., Yeo D. Oxidative stress: an evolving definition. *Fac Rev*. 2021. Vol. 10. № 13. DOI: 10.12703/r/10-13.
8. Lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors in a single institution study / M. G. Zampino et al. *Ann Thorac Surg*. 2014. Vol. 98. P. 1238–45. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2014.05.048.
9. Onder E. The Lipid Peroxidation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turkish Thoracic Journal*. 2019. Vol. 20. № 1. P. 364. DOI: 10.5152/turkthoracj.2019.364.
10. Hou T. Lipid peroxidation triggered by the degradation of xCT contributes to gasdermin D-mediated pyroptosis in COPD. *Redox Biology*. 2024. P. 103388. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103388.
11. Gaschler M. M., Stockwell B. R. Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and Biophysical Research*

- Communications*. 2017. Vol. 482. № 3. P. 419–425. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
12. Rahman I. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *European Respiratory Journal*. 2006. Vol. 28. № 1. P. 219–242. DOI: 10.1183/09031936.06.00053805.
13. Perše M., Cerar A. Morphological and molecular alterations in 1,2 dimethylhydrazine and azoxymethane induced colon carcinogenesis in rats. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2011. P. 1–14. DOI: 10.1155/2011/473964.
14. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник / В. В. Влізла та ін. ; за ред. В. В. Влізла. Львів : Сполом, 2012. 764 с.
15. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? / T. Hussain et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016. 7432797. DOI: 10.1155/2016/7432797.
16. Draper H. H., Hadley M. Evaluation of oxidative stress in biological samples using the thiobarbituric acid reactive substances assay. *Free Radical Biology and Medicine*. 1990. Vol. 9. № 2. P. 139–173. DOI: 10.1016/0891-5849(90)90146-w.
17. Danchuk O. V. Lipid peroxidation and activity of the antioxidant protection system in pigs with different types of higher nervous activity : abstract of dissertation of Doctor of Veterinary Sciences : 03.00.13 ; National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine. 2018. P. 46.
18. A preliminary study of the superoxide dismutase content of some human tumors / J. A. Sykes et al. *Cancer Res*. 1978. Vol. 38. P. 2759–2762.
19. Role of glutathione in cancer: from mechanisms to therapies / L. Kennedy et al. *Biomolecules*. 2020. Vol. 10. № 10. P. 1429. DOI: 10.3390/biom10101429.
20. Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance / N. Traverso et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013. P. 1–10. DOI: 10.1155/2013/972913.
21. Функціонування глутатіонової системи ротової рідини дітей за умов розвитку одонтогенного запального процесу / О. І. Годованець та ін. *Буковинський медичний вісник*. 2020. Vol. 3. № 95. P. 16–21. DOI: 10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.66.

REFERENCES

1. Soroka, Y., Andriichuk, I., Lykhatskyi, P., et al. (2023). Violation of the prooxidant-antioxidant balance in the spleen tissue under experimental carcinogenesis. *Georgian Med News*, 308, 123–128.
2. Lisnychuk, Ye., Andriichuk, I. Ya., Soroka, Yu. Ya., et al. (2018). Influence of induced carcinogenesis on biological markers of endotoxemia. *World of Medicine and Biology*, 14 (63), 137–140. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-1-63-137-140.
3. Zińczuk, J., Maciejczyk, M., Zaręba, K., et al. (2019). Antioxidant barrier, redox status, and oxidative damage to biomolecules in patients with colorectal cancer. Can malondialdehyde and catalase be markers of colo-rectal cancer advancement? *Biomolecules*, 9 (10). P. 637. DOI: 10.3390/biom9100637.
4. Barrera, G. (2012). Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN Oncology*. 2012: 137289. 1–21. DOI: 10.5402/2012/137289.
5. Lushchak, V. I. (2015). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 87 (6), 11–18. DOI: 10.15407/ubj87.06.011.
6. Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., et al. (2020). Oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Front Physio*, 87 (694). DOI: 10.3389/fphys.2020.00694.
7. Ji, L. L., Yeo, D. (2021). Oxidative stress: an evolving definition. *Fac Rev*, 10 (13). DOI: 10.12703/r/10-13.
8. Zampino, M. G., Maisonneuve, P., Ravenda, P. S., et al. (2014). Lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors in a single institution study. *Ann Thorac Surg*, 98, P. 1238–45. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.048.
9. Onder, E. (2019). The Lipid Peroxidation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turkish Thoracic Journal*. 20 (1). P. 364. DOI: 10.5152/turkthoracj.2019.364.
10. Hou, T. (2024). Lipid peroxidation triggered by the degradation of xCT contributes to gasdermin D-mediated pyroptosis in COPD. *Redox Biology*. P. 103388. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103388.
11. Gaschler, M. M., & Stockwell, B. R. (2017). Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 482 (3). 419–425. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
12. Rahman, I. (2006). Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *European Respiratory Journal*, 28 (1), 219–242. DOI: 10.1183/09031936.06.00053805.
13. Perše, M., & Cerar, A. (2011). Morphological and molecular alterations in 1,2 dimethylhydrazine and azoxymethane induced colon carcinogenesis in rats. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. P. 1–14. DOI: 10.1155/2011/473964.
14. Vlizlo, V. V., Fedoruk, R. S., & Ratych, I. B. (2012). Laboratorni metody doslidzhen u biolohii, tvarynnystvi ta veterynarii medytsyni: dovidnyk [Laboratory methods of research in biology, animal husbandry and veterinary medicine: a reference book]. Edited by V. V. Vlizlo. Lviv: SPOLOM, 764 p. [in Ukrainian].
15. Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M. C., & Rahu, N. (2016). Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative medicine and cellular longevity*, 7432797. DOI: 10.1155/2016/7432797.
16. Draper, H. H., & Hadley, M. (1990). Evaluation of oxidative stress in biological samples using the thiobarbituric acid reactive substances assay. *Free Radical Biology and Medicine*, 9 (2), 139–173. DOI: 10.1016/0891-5849(90)90146-w.
17. Danchuk, O. V. (2018). Lipid peroxidation and activity of the antioxidant protection system in pigs with different types of higher nervous activity: abstract of dissertation of Doctor of Veterinary Sciences: 03.00.13. National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine. P. 46.
18. Sykes, J. A., McCor-mack, Jr., F. X., & O'Brien, T. J. (1978). A preliminary study of the superoxide dismutase content of some human tumors. *Cancer Res.*, 38. 2759–2762.
19. Kennedy, L., Sandhu, J. K., Sandhu, J. K. [et al.] (2020). Role of glutathione in cancer: from mechanisms to therapies. *Biomolecules*, 10 (10). P. 1429. DOI: 10.3390/biom10101429.
20. Traverso, N., Ricciarelli, R., & Nitti, M. (2013). Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 1–10. DOI: 10.1155/2013/972913.
21. Godovanets, O. I., Vitkovsky, O. O., Kuzniak, L. V., & Murinyuk, T. I. (2020). Funktsionuvannia hlutationovoi systemy rotovoi ridyny ditei za umov rozvytku odontohennoho zapalnoho protsesu [Functioning of the glutathione system of children's oral fluid in the conditions of odontogenic inflammatory process development]. *Bukovinian Medical Herald*, 3 (95). 16–21. DOI: 10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.66.

DISRUPTION OF REDOX HOMEOSTASIS IN LUNG TISSUE IN A DMH-INDUCED COLON ADENOCARCINOMA MODEL

Summary

Introduction. Disruption of redox homeostasis is one of the key factors contributing to the progression of malignant neoplasms, including colorectal adenocarcinoma. Changes in the oxidative-reductive balance can affect various organs, including the lungs, through systemic oxidative stress and related cellular damage mechanisms. Recent studies show that the development of neoplastic lesions is accompanied by an increase in reactive oxygen species (ROS) and disruption of antioxidant system functions.

The aim of the study. This study aims to assess the impact of DMG-induced disruption of redox homeostasis on lung tissue, which is crucial for understanding the overall oxidative stress pattern in colorectal cancer.

Research Methods. The study was conducted on 105 male rats, housed under standard vivarium conditions. The animals were divided into two groups: Group I – control group with 35 animals; Group II – experimental group, which received N,N-dimethylhydrazine dihydrochloride (70 rats) for 30 weeks. The oxidative stress level in lung tissue was assessed using the concentration of TBARS-active products, dienic and trienic conjugates, Schiff bases, ceruloplasmin, aldehyde- and ketone-derived neutral (OMP₃₇₀) and basic (OMP₄₃₀) compounds, as well as the activity of catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, and the level of reduced glutathione.

Results and Discussion. This paper examines the complex relationship between oxidative stress and cancer development, highlighting its importance at various stages of carcinogenesis and tumor progression. The results show that oxidative stress can enhance the aggressive properties of cancer cells. The study demonstrated that DMG-induced colorectal adenocarcinoma leads to significant disruption of redox homeostasis in lung tissue, manifesting as an increase in reactive oxygen species and a decrease in antioxidant system activity. Such changes in the oxidative-reductive balance may increase the risk of oxidative cellular damage and contribute to the development of secondary pathologies in lung tissue. The findings are important for understanding the mechanisms of the systemic impact of colorectal cancer on the body and may serve as the basis for developing new antioxidant strategies in the comprehensive therapy of oncological diseases.

Conclusions. The study results revealed that DMG-induced colorectal adenocarcinoma causes significant disruption of redox homeostasis in lung tissue. This is manifested by an increase in reactive oxygen species and a decrease in the activity of antioxidant enzymes. Such changes in the oxidative-reductive balance increase the risk of oxidative cell damage, which may contribute to the development of additional pathological processes in lung tissue.

KEY WORDS: colon adenocarcinoma; lung tissue; oxidative stress; antioxidant system.