



С. Б. Крамар, ORCID: 0000-0003-3654-4950
Д. В. Литвинюк, ORCID: 0009-0000-5411-2612
І. Я. Андрійчук, ORCID: 0000-0002-3354-7032
З. М. Небесна, ORCID: 0000-0002-6869-0859

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

СТАН ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ У ТИМУСІ БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ІНДУКЦІЇ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Вступ. Колоректальний рак (КРР) залишається однією з найбільш агресивних форм неоплазій, що характеризується не лише локальною деструкцією тканин кишківника, а й вираженими системними метаболічними порушеннями. Прогресування КРР супроводжується зростанням рівня маркерів перекисного окиснення ліпідів та виснаженням пулу ендогенних тіолів у віддалених від пухлини органах. Особливе занепокоєння викликає стан імунокомпетентних органів, зокрема тимуса, який є центральною ланкою Т-клітинного імуногенезу.

Мета дослідження – дослідити стан глутатіонової системи в тимусі білих щурів у динаміці розвитку експериментального колоректального канцерогенезу.

Методи дослідження. Дослідження виконано на 98 білих безпородних щурах-самцях.

Тварин було розподілено на групи: I – інтактні тварини; II – тварини, яким індукували колоректальний рак шляхом ін'єкції N,N-диметилгідразину гідрохлориду. Тривалість індукування становила 210 днів. Тварин виводили з експерименту кожні 30 днів з метою прослідковування динаміки змін (7 етапів дослідження). Вміст ВГ у гомогенаті тимуса визначали спектрофотометрично з довжиною хвилі 412 нм за інтенсивністю забарвлення тіонітрофенільного аніону, що утворюється під час взаємодії вільних SH-груп із реактивом Елмана.

Активність ГП у гомогенаті тимуса визначали спектрофотометрично з довжиною хвилі 340 нм за швидкістю окиснення ВГ у присутності пероксиду водню та азиду натрію. Активність ГР у гомогенаті тимуса визначали спектрофотометрично з довжиною хвилі 340 нм за швидкістю зниження концентрації НАДФ Н, що витрачається на відновлення окисненого глутатіону. Статистичне оброблення отриманих результатів здійснювали із застосуванням двовибіркового незалежного двостороннього t-критерію Стьюдента та за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з пост-хок тестом Тьюкі.

Результати й обговорення. У гомогенаті тимуса інтактних щурів встановлено поступове зниження активності ВГ, ГП та ГР, яке переважно не досягало статистичної значущості між послідовними термінами, але виявляло достовірне зменшення відносно вихідного рівня на пізніх етапах експерименту. За умов N,N-диметилгідразин-індукованого канцерогенезу спостерігали ранні адаптаційні коливання активності компонентів глутатіонової системи з подальшим прогресивним її пригніченням у порівнянні з інтактними показниками, що на 210-ту добу сягало 30,38 % для ВГ, 30,27 % для ГП та 28,54 % для ГР.

Висновки. Розвиток N,N-диметилгідразин-індукованого неопластичного процесу супроводжується фазовими змінами глутатіонової системи в тимусі білих щурів: на ранніх етапах спостерігається незначне підвищення рівня ВГ та активності ГП і ГР, що має компенсаторний характер, тоді як на пізніших етапах відбувається їх суттєве пригнічення, що свідчить про виснаження антиоксидантного потенціалу органа.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: відновлений глутатіон; глутатіонпероксидаза; глутатіонредуктаза; тимус; N,N-диметилгідразин гідрохлорид.

ВСТУП. Колоректальний рак (КРР) залишається однією з найбільш агресивних форм неоплазій, що характеризується не лише локальною деструкцією тканин кишківника, а й вираженими системними метаболічними порушеннями [1; 2]. Провідним

механізмом системної патології за канцерогенезу є розвиток хронічного оксидативного стресу, зумовленого дисбалансом між гіперпродукцією активних форм кисню (АФК) та спроможністю антиоксидантного захисту [3]. Сучасні дослідження підтверджують, що прогресування КРР супроводжується зростанням рівня маркерів перекисного окиснення ліпідів та виснаженням пулу

ендогенних тіолів у віддалених від пухлини органах [4; 5].

Особливе занепокоєння викликає стан імунокомпетентних органів, зокрема тимуса, який є центральною ланкою Т-клітинного імуногенезу. Тимоцити характеризуються високою інтенсивністю метаболізму та підвищеною чутливістю до вільнорадикального пошкодження [6]. Тривалий вплив хронічних запальних процесів призводить до порушення редокс-статусу тимуса, що ініціює процеси акцидентальної інволюції, апоптозу лімфоїдних клітин та, як наслідок, формування глибокого імунодефіцитного стану [7].

Головним ешелонам захисту клітин від пероксидної деструкції є глутатіонова система. Її ефективність визначається скординованою роботою трьох компонентів: відновленого глутатіону (ВГ), який виступає прямим антиоксидантом та субстратом для ферментативних реакцій; глутатіонпероксидази (ГП), що каталізує нейтралізацію пероксиду водню та гідропероксидів ліпідів; глутатіонредуктази (ГР), яка забезпечує відновлення окисненого глутатіону до активної форми [8; 9].

Порушення функціонування будь-якої із цих ланок обмежує регенерацію ВГ, що робить клітини тимуса беззахисними перед окисдним вибухом. Незважаючи на наявні дані про метаболічні зміни під час раку, динаміка глутатіонової системи в тимусі в процесі N,N-диметилгідразин-індукованого канцерогенезу (210 днів) залишається недостатньо висвітленою.

Мета роботи – дослідити стан глутатіонової системи в тимусі білих щурів у динаміці розвитку експериментального колоректального канцерогенезу для оцінення глибини виснаження антиоксидантного резерву імунокомпетентних тканин. Отримані дані дозволяють також уточнити роль ферментної антиоксидантної системи у віковому аспекті.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження виконано на 98 білих безпородних щурах-самцях масою тіла 210 ± 5 г. Тварин утримували у стандартних умовах віварію. Усі маніпуляції з тваринами протягом усього експерименту відповідали міжнародним вимогам та були акредитовані Комітетом з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 75 від 01.11.2023 р.). Усі експерименти проводили відповідно до вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які

використовуються для експериментальних та інших медичних цілей».

Запропоноване дослідження є частиною науково-дослідної роботи «Імуногенетика злоякісного росту: вплив експресії гена Vcl-2 на стан протипухлинного імунітету та при корегуючому впливі наноматеріалів», яка фінансувалася Міністерством охорони здоров'я України (грант № 0119U002307), а також є фрагментом ініціативної НДР «Морфологічні та метаболічні аспекти канцерогенезу» (№ 0123U100070).

Тварин було розподілено на групи: I (Інтактні) – інтактні тварини, яким проводили ін'єкції 0,9 % NaCl; II (ДМГ) – тварини, яким індукували колоректальний рак шляхом ін'єкції N,N-диметилгідразину гідрохлориду (ДМГ) (DMH, Sigma-Aldrich Chemie, Японія) (підшкірні ін'єкції в міжлопаткову область у дозі 7,2 мг/кг/тиждень). Тривалість індукування – 210 днів. Тварин виводили з експерименту кожні 30 днів з метою прослідковування динаміки змін (7 етапів дослідження). Через 30 тижнів уведення N,N-диметилгідразину дигідрохлориду (ДМГ) у всіх тварин II групи гістологічно підтверджено аденокарциному товстої кишки *in situ*.

Вміст ВГ у гомогенаті тимуса визначали спектрофотометрично з довжиною хвилі 412 нм за інтенсивністю забарвлення тіонітрофенільного аніону, що утворюється під час взаємодії вільних SH-груп із реактивом Елмана. Результат виражали в ммоль/г [10].

Активність ГП у гомогенаті тимуса визначали спектрофотометрично з довжиною хвилі 340 нм за швидкістю окиснення ВГ у присутності пероксиду водню та азиду натрію, виражаючи результат у ммоль/хв/кг тканини [11].

Активність ГР у гомогенаті тимуса визначали спектрофотометрично з довжиною хвилі 340 нм за швидкістю зниження концентрації НАДФ·Н, що витрачається на відновлення окисненого глутатіону, з вираженням результату в ммоль/хв/кг тканини [12].

Статистичне оброблення отриманих результатів здійснювали з обчисленням середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхилення (σ) та похибки середнього (m). Для оцінювання достовірності різниць між середніми значеннями I та II груп застосовували двовибірковий незалежний двосторонній t-критерій Стьюдента. Динамічні зміни показників у межах кожної групи аналізували за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з пост-хок тестом Тьюкі для порівняння

з попереднім терміном експерименту. Різницю вважали статистично достовірною зі значенням $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Біохімічні дослідження концентрації ВГ у гомогенаті тимуса інтактних тварин показали поступове її зниження протягом періоду спостереження. У порівнянні з кожним наступним терміном рівень ВГ не зазнавав достовірно значущого зниження. Натомість, порівнюючи з вихідним значенням (30-та доба), встановлено достовірне зниження рівня ВГ на 180-ту добу ($p < 0,01$), яке прогресувало та зазнавало максимального зниження на 21,68 % ($p < 0,0001$) на 210-ту добу експерименту (рис. 1).

За умов індукованого канцерогенезу в гомогенаті тимуса експериментальних тварин на 30-ту, 60-ту та 90-ту доби дослідження відзначали незначуще підвищення концентрації ВГ порівняно з інтактною групою. На 120-у та 150-у добу зареєстровано помірне зниження показника – на 4,51 % та 10,13 % відповідно. У пізні терміни експерименту виявлено вже достовірне зменшення концентрації ВГ у порівнянні з інтактною групою, яке становило 18,10 % ($p < 0,05$) на 180-ту добу та 30,38 % ($p < 0,001$) на 210-ту добу експерименту (див. рис. 1).

Аналіз динаміки змін рівня ВГ у межах групи з індукуванням КРР показав поступове його зниження відносно кожного

попереднього терміну, проте без статистично значущих відмінностей. Порівняння з вихідним значенням (30-та доба) засвідчило, що достовірно зменшення концентрації ВГ у гомогенаті тимуса відбувалося зі 120-ої доби на 19,50 % ($p < 0,01$) та достовірно прогресувало до кінцевого етапу індукування неопластичного процесу зі зниженням на 47,58 % ($p < 0,0001$) на 210-ту добу дослідження.

Дослідження активності ГП у гомогенаті тимуса інтактної групи тварин показало помірне, статистично незначуще її зниження на кожному наступному етапі експерименту. Порівняльний аналіз змін активності ГП відносно вихідного значення (30-та доба) установив достовірне її зменшення з 180-ї доби на 15,03 % ($p < 0,05$) та на 21,68 % на 210-ту добу ($p < 0,001$) (рис. 2).

В умовах розвитку КРР у тварин зафіксовано статистично значуще ($p < 0,05$) зниження активності ГП на 13,53 % у гомогенаті тимуса на 120-ту добу дослідження порівняно з відповідним терміном у тварин інтактної групи. Тенденція достовірного зменшення активності цього ферменту відносно відповідних інтактних значень зберігалася до термінального етапу і на 210-ту добу становила 30,27 % ($p < 0,001$) (див. рис. 2).

Біохімічні дослідження змін активності ГП у межах групи з індукуванням неопластичного процесу показали її статистично значуще зниження відносно вихідного значення (30-та доба) з 120-ї доби на 21,57 %

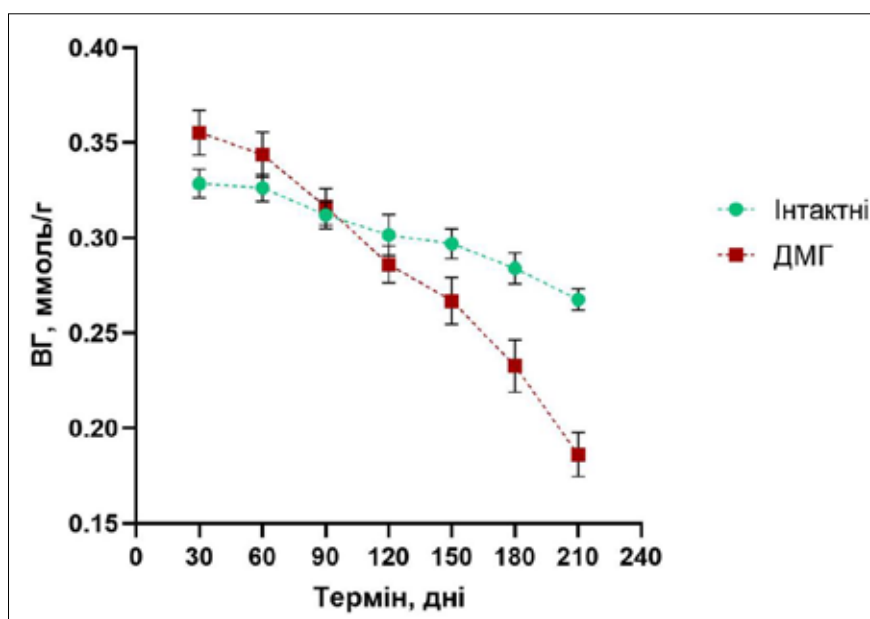


Рис. 1. Динаміка змін концентрації відновленого глутатіону (ВГ) у гомогенатах тимуса піддослідних тварин

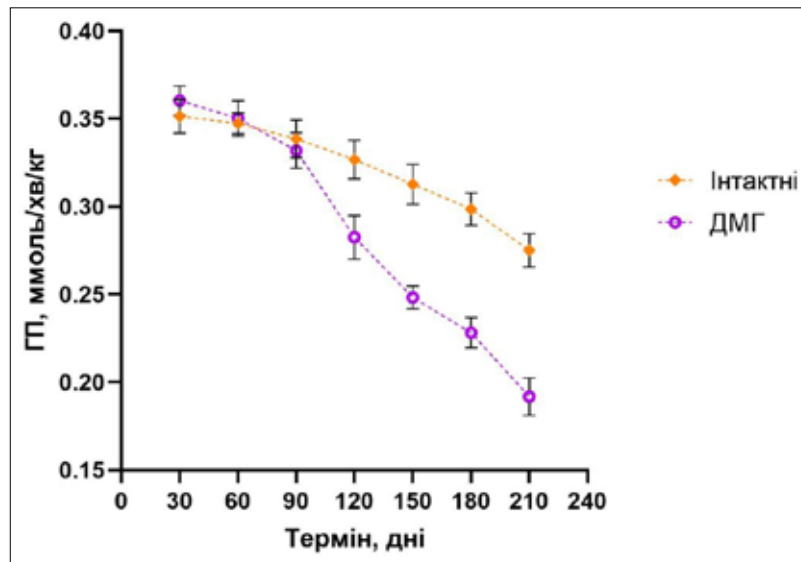


Рис. 2. Динаміка змін активності глутатіонпероксидази (ГП) у гомогенатах тимуса піддослідних тварин

($p < 0,0001$) до 46,74 % ($p < 0,0001$) на 210-ту добу. Достовірне зменшення активності ГП у порівнянні з попереднім етапом дослідження відмічено лише на 120-ту добу ($p < 0,05$) (див. рис. 2).

Активність ГР у гомогенаті тимуса інтактних тварин за результатами спектрофотометрії зазнавала поступового статистично незначущого зниження протягом усього дослідного періоду. У порівнянні з вихідним значенням (30-та доба) встановлено вірогідне зниження рівня ГР на 16,40 % ($p < 0,05$) лише на кінцевій стадії експерименту (210-та доба) (рис. 3).

За умов розвитку N,N-диметилгідразин-індукованого канцерогенезу в гомогенаті тимуса експериментальних тварин на 30-ту,

60-ту та 90-ту доби дослідження відзначали статистично незначуще зростання активності ГР порівняно з інтактною групою. На 120-ту та 150-ту добу зафіксовано незначні зниження ферментативної активності ГР. На пізніх етапах дослідження встановлено достовірне зменшення цього показника в порівнянні з інтактною групою: на 16,83 % ($p < 0,01$) на 180-ту добу та на 28,54 % ($p < 0,001$) на 210-ту добу (див. рис. 3).

Біохімічно встановлено поступове зниження активності ГР у межах групи з розвитком КРР відносно кожного попереднього терміну, зі статистично значущою ($p < 0,01$) різницею на 210-ту добу в порівнянні зі 180-ю добою на 17,51 %. У порівнянні з вихідним значенням (30-та доба) достовірне

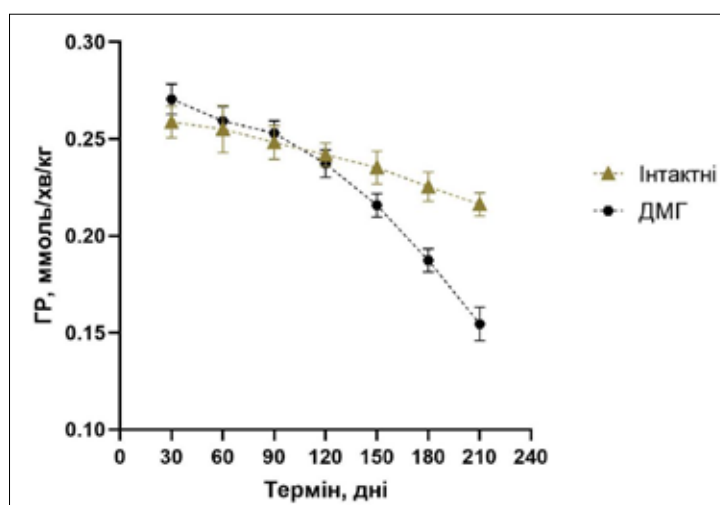


Рис. 3. Динаміка змін активності глутатіонредуктази (ГР) в гомогенатах тимуса піддослідних тварин

зменшення ферментативної активності ГР у гомогенаті тимуса відбувалося зі 120-ї доби на 12,32 % ($p < 0,05$) та значуще прогресувало до кінцевого етапу індукування КРР зі зниженням на 42,86 % ($p < 0,0001$) на 210-ту добу (див. рис. 3).

Аналіз показників у контрольних інтактних тварин показав поступове незначне зниження ВГ, ГП і ГР з кожним наступним етапом експерименту. Оскільки індукування КРР тривало 210 днів (7 місяців), такі дані можуть відповідати природній інволюції тимуса та віковим змінам антиоксидантного потенціалу. Така вікова динаміка підтверджена дослідженнями, де показано, що фізіологічна інволюція тимуса супроводжується зменшенням редокс-захисту та підвищенням чутливості до оксидативного стресу [6; 13–15].

Зниження рівня ВГ у тимусі другої експериментальної групи тварин може бути наслідком інтенсивного використання цього трипептиду для нейтралізації АФК та пероксидів, які утворюються під час канцерогенезу. Відомо, що ВГ є основним внутрішньоклітинним антиоксидантом, який забезпечує захист клітин від оксидативного ушкодження та підтримує редокс-баланс клітини [3; 8].

Подібні результати описано в низці експериментальних досліджень, де показано, що в разі дії різних оксидативних факторів у тканинах тварин відбувається зниження рівня ВГ разом із пригніченням активності антиоксидантних ферментів. Наприклад, за індукції оксидативного стресу в щурів спостерігалось достовірне зниження вмісту ВГ та активності ГП у тканинах мозку, що відображає виснаження антиоксидантної системи [16].

Таким чином, зниження рівня ВГ у тимусі за колоректального канцерогенезу може бути пов'язане з підвищеним споживанням глутатіону в реакціях детоксикації пероксидів і нейтралізації АФК.

ГП є ключовим ферментом антиоксидантного захисту, який каталізує відновлення перекису водню та органічних гідропероксидів із використанням ВГ як субстрату [9].

За різних патологічних станів, включаючи токсичні ураження та пухлинний процес, активність ГП може змінюватися двофазно: на початкових етапах відбувається компенсаторне підвищення активності ферменту, тоді як у разі тривалого оксидативного навантаження можливе її зниження внаслідок виснаження глутатіонового пулу [17].

Зниження активності ГР у гомогенатах тимуса другої дослідної групи відображає порушення відновлення окисненого

глутатіону до його активної форми. Це ускладнює підтримання внутрішньоклітинного пулу ВГ у тимусі й призводить до тривалого дисбалансу редокс-системи [18; 19].

ВИСНОВКИ. Таким чином, біохімічно встановлено, що концентрація та активність компонентів глутатіонової системи в гомогенаті тимуса білих щурів зазнають поступового зниження внаслідок природних вікових змін антиоксидантного статусу тимуса.

Досліджено, що індукція колоректального канцерогенезу супроводжується фазовими змінами показників глутатіонової системи в тимусі білих щурів. На початкових етапах експерименту спостерігається тенденція до незначного підвищення рівня ВГ, а також активності ГП та ГР відносно інтактних тварин. Однак у подальшому перебігу канцерогенезу відбувається пригнічення функціонування глутатіонової системи, що проявляється зниженням вмісту ВГ та активності ферментів глутатіонового циклу. Такі зміни свідчать про виснаження антиоксидантного потенціалу тканини тимуса та розвиток оксидативного дисбалансу, який може відігравати важливу роль у порушенні функціонального стану імунної системи за умов пухлинного процесу.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ: частину дослідження виконано в межах держбюджетної науково-дослідної роботи «Імуногенетика злоякісного росту: вплив експресії гена Vcl-2 на стан протипухлинного імунітету та при корегуючому впливі наноматеріалів» (грант № 0119U002307), фінансованої Міністерством охорони здоров'я України; решту робіт проведено за власні кошти авторів.

ВІДПОВІДНІСТЬ МАТЕРІАЛІВ СТАТТІ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ОБСТЕЖЕНЬ / ДОСЛІДЖЕНЬ / ЛІКУВАННЯ НОРМАМ БІОЕТИКИ: Усі маніпуляції з тваринами протягом усього експерименту відповідали міжнародним вимогам та були акредитовані Комітетом з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 75 від 01.11.2023 р.).

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ: Крамар С. Б. – концептуалізація, аналіз даних, дослідження, візуалізація, керівництво

проєктом, написання рукопису, рецензування та редагування. Литвинюк Д. В. – оброблення даних, дослідження, ресурси, написання рукопису. Андрійчук І. Я. – дослідження, методологія, ресурси, написання рукопису. Небесна З. М. – концептуалізація, керівництво проєктом, рецензування та редагування.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ДОСТУПНІСТЬ ПЕРВИННИХ ДАНИХ (data availability): Первинні дані, що підтверджують результати цього дослідження доступні за обґрунтованим запитом до авторів, з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ: Автори рукопису засвідчують використання інструментів генеративного штучного інтелекту у процесі

підготовки цього рукопису. Відповідно до Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy, 2025), за повного людського нагляду було делеговано завдання з вичитування, редагування, та перекладу. Для цього використовувався ChatGPT-5 (OpenAI, 2025). Усі результати, отримані за допомогою цього інструмента, були ретельно перевірені, відредаговані та затверджені авторами, які несуть повну відповідальність за зміст і висновки публікації. Інструменти генеративного штучного інтелекту не зазначаються як автори та не несуть відповідальності за кінцеві результати. Ця декларація не поширюється на використання базових інструментів перевірки граматики, орфографії чи оформлення посилань.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71 (3), 209–249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Siegel, R. L., Kratzer, T. B., Giaquinto, A. N., Sung, H., & Jemal, A. (2025). Cancer statistics, 2025. *CA: a cancer journal for clinicians*, 75 (1), 10–45. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21871>
- Acevedo-León, D., Monzó-Beltrán, L., Pérez-Sánchez, L., Naranjo-Morillo, E., Gómez-Abril, S. Á., Estañ-Capell, N., Bañuls, C., & Sáez, G. (2022). Oxidative Stress and DNA Damage Markers in Colorectal Cancer. *International journal of molecular sciences*, 23 (19), 11664. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911664>
- Yang, L., Fang, C., Zhang, R., & Zhou, S. (2024). Prognostic value of oxidative stress-related genes in colorectal cancer and its correlation with tumor immunity. *BMC genomics*, 25 (1), 8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-023-09879-0>
- Sawai, K., Goi, T., Sakamoto, S., Matsunaka, T., Maegawa, N., & Koneri, K. (2022). Oxidative Stress as a Biomarker for Predicting the Prognosis of Patients with Colorectal Cancer. *Oncology*, 100 (11), 612–619. DOI: <https://doi.org/10.1159/000527032>
- 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. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 7986071. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/7986071>
- Valdés-Fuentes, M., Rodríguez-Martínez, E., & Rivas-Arancibia, S. (2025). Redox-Immune Axis and Ozone Pollution: From Oxidative Stress to Thymic Involution and Neurodegeneration. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*, 13 (4), 293. DOI: <https://doi.org/10.3390/medsci13040293>
- Valenti, G. E., Tasso, B., Traverso, N., Domenicotti, C., & Marengo, B. (2023). Glutathione in cancer progression and chemoresistance: An update. *Redox Experimental Medicine*, 1, e220023. DOI: <https://doi.org/10.1530/rem-22-0023>
- Pei, J., Pan, X., Wei, G., & Hua, Y. (2023). Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxiation. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1147414. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1147414>
- Sedlak, J., & Lindsay, R. H. (1968). Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical biochemistry*, 25 (1), 192–205. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(68\)90092-4](https://doi.org/10.1016/0003-2697(68)90092-4)
- Paglia, D. E., & Valentine, W. N. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 70 (1), 158–169.
- Carlberg, I., & Mannervik, B. (1985). Glutathione reductase. *Methods in enzymology*, 113, 484–490. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(85\)13062-4](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(85)13062-4)
- Aude-Garcia, C., Villiers, C., Candéias, S. M., Garrel, C., Bertrand, C., Collin, V., Marche, P. N., & Jouvin-Marche, E. (2011). Enhanced susceptibility of T lymphocytes to oxidative stress in the absence of the cellular prion protein. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 68 (4), 687–696. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0477-5>
- Thomas, R., Wang, W., & Su, D. M. (2020). Contributions of Age-Related Thymic Involution to Immunosenescence and Inflammaging. *Immunity & ageing : I & A*, 17, 2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12979-020-0173-8>
- Diaz-Del Cerro, E., Martinez de Toda, I., Félix, J., Baca, A., & De la Fuente, M. (2023). Components of the Glutathione Cycle as Markers of Biological Age: An Approach to Clinical Application in Aging. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12 (8), 1529. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12081529>
- Guesmi, F., Bellamine, H., & Landoulsi, A. (2018). Hydrogen peroxide-induced oxidative stress, acetylcholinesterase inhibition, and mediated brain injury

attenuated by *Thymus algeriensis*. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 43 (12), 1275–1281. DOI: <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0107>

17. Rohr-Udilova, N., Bauer, E., Timelthaler, G., Eferl, R., Stolze, K., Pinter, M., Seif, M., Hayden, H., Reiberger, T., Schulte-Hermann, R., Peck-Radosavljevic, M., Stoiber, D., & Trauner, M. (2018). Impact of glutathione peroxidase 4 on cell proliferation, angiogenesis and cytokine production in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 9 (11), 10054–10068. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24300>

18. Zhao, Y., Seefeldt, T., Chen, W., Carlson, L., Stoebner, A., Hanson, S., Foll, R., Matthees, D. P., Palakurthi, S., & Guan, X. (2009). Increase in thiol oxidative stress via glutathione reductase inhibition as a novel approach to enhance cancer sensitivity to X-ray irradiation. *Free radical biology & medicine*, 47 (2), 176–183. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.022>

19. Hatem, E., El Banna, N., & Huang, M. E. (2017). Multifaceted Roles of Glutathione and Glutathione-Based Systems in Carcinogenesis and Anticancer Drug Resistance. *Antioxidants & redox signaling*, 27 (15), 1217–1234. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7134>

Адреса для листування: kramarsb@tdmu.edu.ua

S. B. Kramar, D. V. Lytvyniuk, I. Ya. Andriichuk, Z. M. Nebesna
IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

STATE OF THE GLUTATHIONE SYSTEM IN THE THYMUS OF WHITE RATS DURING THE INDUCTION OF COLORECTAL CARCINOGENESIS

Summary

Introduction. Colorectal cancer (CRC) remains one of the most aggressive forms of neoplasia, characterized not only by local destruction of intestinal tissues but also by pronounced systemic metabolic disturbances. The progression of CRC is accompanied by an increase in markers of lipid peroxidation and depletion of the endogenous thiol pool in organs distant from the tumor. Of particular concern is the condition of immunocompetent organs, especially the thymus, which is the central organ of T-cell immunogenesis.

The study aimed to investigate the state of the glutathione system in the thymus of white rats during the progression of experimental colorectal carcinogenesis.

Methods. The study was performed on 98 white male outbred rats. The animals were divided into groups: I – intact animals; II – animals in which colorectal cancer was induced by injections of N,N-dimethylhydrazine hydrochloride. The induction period lasted 210 days, and the animals were euthanized every 30 days to monitor the dynamics of changes (7 study time points). The level of GSH in thymus homogenate was determined spectrophotometrically at a wavelength of 412 nm based on the intensity of the color of the thionitrophenyl anion formed by the reaction of free SH groups with Ellman's reagent. GPx activity in thymus homogenate was determined spectrophotometrically at a wavelength of 340 nm by the rate of GSH oxidation in the presence of hydrogen peroxide and sodium azide. GR activity was measured spectrophotometrically at 340 nm by the rate of decrease in NADPH concentration consumed for the reduction of oxidized glutathione. Statistical analysis of the obtained results was performed using an independent two-sample two-tailed Student's t-test and one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post-hoc test.

Results and discussion. In the thymus homogenate of intact rats, a gradual decrease in GSH level as well as GPx and GR activities was observed. Although these changes were mostly not statistically significant between consecutive time points, a significant decline relative to the baseline level was detected at the later stages of the experiment. Under conditions of N,N-dimethylhydrazine-induced carcinogenesis, early adaptive fluctuations in the activity of glutathione system components were observed, followed by their progressive suppression compared with intact values, reaching 30,38 % for GSH, 30,27 % for GPx, and 28,54 % for GR by day 210.

Conclusions. The development of N,N-dimethylhydrazine-induced neoplastic process is accompanied by phase-dependent changes in the glutathione system in the thymus of white rats: at early stages, a slight increase in GSH level and GPx and GR activities is observed, reflecting a compensatory response, whereas at later stages their significant suppression occurs, indicating depletion of the antioxidant potential of the organ.

KEY WORDS: reduced glutathione; glutathione peroxidase; glutathione reductase; thymus; N,N-dimethylhydrazine hydrochloride.

Дата першого надходження статті до видання: 24.01.2026
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 20.02.2026
Дата публікації (оприлюднення) статті: 28.04.2026

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ