

АКТИВНІСТЬ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ КАНЦЕРОГЕНЕЗІ ТА ВПЛИВ НА НИХ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ГРИБІВ МАЙТАКЕ

©І. І. Герасимець, Л. С. Фіра, І. І. Медвідь

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Сьогодні особливо гостро стоїть проблема пошуку ефективних онкопротекторів, оскільки цитостатики діють неспецифічно, уражаючи не тільки пухлинні, а й здорові клітини організму. Це призводить до особливо небезпечних побічних ефектів, таких як гепатотоксичність, кардіотоксичність, нейротоксичність, нефротоксичність та пригнічення імунної системи.

Мета – вивчити протизапальні властивості густого екстракту з грибів майтаке в експерименті на щурах із хімічно індукованим онкопроцесом.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 120 білих щурах, у яких моделювали онкопатологію шляхом введення 1,2-диметилгідразин гідрохлориду протягом 30 тижнів (1 раз на тиждень). З метою корекції виявлених порушень вводили густий екстракт грибів майтаке, інтрагастрально щоденно в дозі 50 мг/кг маси тіла тварини протягом усього експерименту. Евтаназію здійснювали щомісяця. Для досліджень брали сироватку крові щурів. Рівень цитокінів, зокрема, ІЛ-4, ІЛ-6 та ФНП, визначали імуноферментним методом. Вміст С-реактивного протеїну визначали імунотурбідиметричним методом.

Результати. Вивчено вміст прозапальних, протизапальних цитокінів та С-реактивного протеїну у сироватці крові щурів за умов змодельованого онкопроцесу. Встановлено, що густий екстракт грибів майтаке достовірно зменшує рівень прозапального ІЛ-6, ФНП та С-реактивного протеїну, підвищує рівень протизапального ІЛ-4 у сироватці крові щурів за умов тривалого застосування канцерогену.

Висновки. Отримані експериментальні дані свідчать, що густий екстракт з грибів майтаке проявив ефективний вплив на вміст С-реактивного протеїну, про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові тварин при тривалому введенні 1,2-диметилгідразин гідрохлориду. Це вказує на протизапальні властивості досліджуваного фармакологічного препарату в умовах індукованого канцерогенезу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гриби майтаке; експериментальний хронічний ендотоксикоз; запальні процеси; густий екстракт; онкопротекторна дія.

Вступ. Онкологічні захворювання є однією з основних причин смертності у світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в 2020 році на їхню частку припало близько 10 млн смертей. Найпоширенішими (з точки зору нових випадків) були рак грудей, легень, товстої та прямої кишки, простати, шкіри та шлунка. При цьому найбільше смертей в 2020 році було зафіксовано внаслідок захворювання на рак легень [1, 2].

Онкопатологія, виявлена на ранній стадії, краще піддається лікуванню. Тому необхідно проходити профілактичні огляди, звертатися до лікаря з симптомами нездужання, робити регулярний скринінг з урахуванням свого віку та факторів ризику [1, 2].

В Україні профілактики онкозахворювань як такої немає. Наприклад, у 2019 році в ході профілактичних оглядів було виявлено 22,4 % хворих, в 2020 – 20,8 % [1].

У профілактиці розвитку ракових захворювань важливу роль відіграє застосування онкопротекторів. До них належать природні рослинні та інші речовини, які здатні запобігати появі та зростанню різноманітних ракових клітин, підвищити імунний захист організму людини. В абсолютно здоровій людини лейкоцити можуть виступати як онкопротектори. Їхнє завдання – виявляти та зне-

шкоджувати патогенні клітини, які й викликають різні онкологічні захворювання [3, 4].

Згідно з даними сучасної літератури, гриби майтаке (*Grifola frondosa*) проявляють гіпотензивну, гепатопротекторну, протизапальну дію, беруть участь у процесах адаптації організму до стресів, знижують ризик виникнення онкопатологій. Майтаке показані при порушеннях ендокринної системи, зокрема, при ожирінні: мають здатність знижувати вагу за рахунок нормалізації обмінних і гормональних процесів. Ці гриби ефективні при прийомі одночасно з іншими базидіальними грибами (*Ganoderma Lucidum* та *Lentinus edodes*) [5–9].

Метою експериментальної роботи було вивчити протизапальні властивості густого екстракту з грибів майтаке в експерименті на щурах із хімічно індукованим онкопроцесом.

Матеріал і методи дослідження. Матеріалом для проведення дослідження був густий екстракт з грибів майтаке (ГЕГМ), одержаний науковцями кафедри хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету.

Експеримент виконано на 120-ти білих безпородних щурах-самцях масою 190–210 г. Тварин утримували на збалансованому стандартному раціоні віварію Тернопільського національного ме-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення дичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України з дотриманням правил належної лабораторної практики (GLP) та біоетики відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [10].

Хронічний канцерогенез моделювали шляхом введення несиметричного 1,2-диметилгідрозин гідрохлориду (ДМГ) (фірми "SIGMA-AL DRICH CHE MIE", виробництва Японії, серії D161802), який попередньо розводили ізотонічним розчином натрію хлориду. Токсикант вводили підшкірно в міжлопаткову ділянку в дозі 7,2 мг/кг (з розрахунку на діючу речовину) 1 раз на тиждень упродовж 30-ти тижнів, відповідно до маси тіла щура [3].

Тварин було поділено на такі групи: 1-ша – контроль (К); 2-га – тварини, уражені 1,2-диметилгідрозин гідрохлоридом; 3-тя – щури, уражені 1,2-диметилгідрозин гідрохлоридом, яким проводили корекцію густим екстрактом із грибів майтаке. ГЕГМ вводили інтрагастрально щоденно протягом 30-ти тижнів експерименту на тлі наростання патологічних змін у дозі 150 мг/кг маси тіла тварини, яка попередніми нашими дослідженнями встановлена як умовно терапевтична для даного екстракту [11, 12]. Контролем для експериментальної групи тварин, яким вводили 1,2-ДМГ, були 8 білих щурів, яким щотижня підшкірно вводили 0,1 мл фізіологічного розчину на 100 г маси тіла.

На 1-ий, 2-ий, 3-ій, 4-ий, 5-ий, 6-ий та 7-ий місяць від початку розвитку ендотоксикозу тварин виводили з експерименту за умов тіопенталового наркозу. Дослідженням піддавали сироватку крові. Кров забирали із серця тварин, яку центрифугували при частоті обертання 1100 г впродовж 30 хв. Концентрацію про- та протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові щурів визначали імуноферментним методом за допомогою комерційних наборів ("GE Health care: Amersham", Велика Британія) [13]. Кількісний рівень фактора некрозу пухлин (ФНП) сироватки крові визначали методом конкурентного ІФА in vitro з використан-

ням імуноферментної тест-системи Rat Tumor necrosis factor α (TNF- α) ELISA Kit MBS (США) згідно з методикою виробника, яка була описана в технічній документації [14]. Вміст С-реактивного протеїну (СРП) визначали імунотурбідиметричним методом [15, 16].

Одержані дані статистично обробляли в програмі STATISTICA 12. Вірогідність міжгрупових відмінностей визначали за допомогою критерію рангових сум Вілкоксона та критерію Манна – Уїтні. Результати дослідження вважали вірогідними при $p < 0,05$ [17, 18].

Результати й обговорення. За умов змодельованого експериментального канцерогенезу в щурів спостерігали підвищення рівнів СРП, прозапального цитокіну ІЛ-6, ФНП та зниження рівня протизапального цитокіну ІЛ-4 у сироватці крові тварин з онкопатологією.

Важливими показниками розвитку запалення в організмі є рівень гострофазних протеїнів у крові, продукція яких в організмі ініціюється антигенами, імунними комплексами, бактеріями та грибами. Інформативним параметром серед цієї групи протеїнів є концентрація С-реактивного протеїну в сироватці крові [13].

За умов хімічно індукованого канцерогенезу в сироватці крові щурів виявлено вірогідне збільшення вмісту СРП вже на 3-ій місяць від початку введення 1,2-ДМГ на 33 %, порівняно з аналогічним показником контрольної групи тварин. При застосуванні як коригуючого середника ГЕГМ вміст СРП у сироватці крові був нижчим на 23 % ($p < 0,001$) відносно групи тварин із токсичним ураженням на 4-ий місяць розвитку онкопатології (табл. 1).

Ми встановили, що на 5-ий та 7-ий місяці від початку ураження канцерогеном міст СРП вірогідно підвищився відносно контролю в (у 1,9 та 3,1 раза відповідно). За корекції індукованої онкопатології ГЕГМ вміст СРП у сироватці крові щурів на 5-ий та 7-ий місяць дослідження знизився в 1,3 та 1,6 раза відповідно щодо контрольної патології.

Таблиця 1. Вміст С-реактивного протеїну в сироватці крові (мг/л) щурів, уражених 1-2-ДМГ, та після застосування екстракту з грибів майтаке ($M \pm m$; $n=120$)

Показники	Групи тварин		
	К	КП	КП+ГЕГМ
1 місяць	3,79 \pm 0,18	3,86 \pm 0,26	3,80 \pm 0,24
2 місяць	3,79 \pm 0,18	4,13 \pm 0,16	4,01 \pm 0,21
3 місяць	3,79 \pm 0,18	5,05 \pm 0,19*	4,54 \pm 0,23
4 місяць	3,79 \pm 0,18	6,46 \pm 0,24*	4,97 \pm 0,26**
5 місяць	3,79 \pm 0,18	7,22 \pm 0,28*	5,71 \pm 0,21**
6 місяць	3,79 \pm 0,18	9,41 \pm 0,23*	6,46 \pm 0,24**
7 місяць	3,79 \pm 0,18	11,62 \pm 0,25*	7,27 \pm 0,23**

Примітка. Тут і в наступних таблицях * – вірогідні зміни між показником контрольних та уражених диметилгідрозином тварин; ** – вірогідні зміни між показником уражених диметилгідрозином та лікованих екстрактом тварин.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Патологічний процес при онкопатології супроводжується активізацією Т-лімфоцитів, гіперпродукцією медіаторів імунної відповіді, зокрема, ІЛ-6 та ФНП-α, зниженням рівня протизапальних цитокінів – ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13 та трансформуючого фактора росту β-1 (ТФР β-1) [19–21].

Прозапальні цитокіни відіграють особливу роль в індукції судинного пошкодження, вони мають здатність посилювати експресію адгезивних молекул, стимулювати прокоагулянтну активність судинного ендотелію. Інтерлейкіни з прозапальною активністю порушують метаболізм ліпідів, ви-

кликають підвищення вмісту ліпопротеїдів дуже низької густини, стимулюють продукцію прокоагулянтів та вазоконстрикторних агентів [19, 20].

Ми дослідили вміст прозапального цитокіну ІЛ-6 в умовах нашого експерименту. Встановлено його вірогідне зростання починаючи з 3-го місяця дослідження. Зокрема, концентрація ІЛ-6 перевищувала таку в тварин без змодельованої патології в 1,5, 1,7 та 1,9 раза на 3-й, 5-й та 7-й місяць дослідження (табл. 2). Це свідчить про розвиток системної запальної реакції після пошкоджувальної дії 1,2-ДМГ.

Таблиця 2. Вміст ІЛ-6 у сироватці крові (пг/л) щурів, уражених 1-2-ДМГ, та після застосування екстракту з грибів майтаке (M±m; n=120)

Показники	Групи тварин		
	К	КП	КП+ГЕГМ
1 місяць	3,14±0,14	3,34±0,15	3,26±0,19
2 місяць	3,14±0,14	3,88±0,25*	3,42±0,24
3 місяць	3,14±0,14	4,75±0,22*	3,75±0,17**
4 місяць	3,14±0,14	6,02±0,32*	4,42±0,19**
5 місяць	3,14±0,14	8,07±0,47*	5,19±0,28**
6 місяць	3,14±0,14	9,40±0,33*	5,74±0,33**
7 місяць	3,14±0,14	11,40±0,54*	6,21±0,25**

Застосування ГЕГМ при токсичному ураженні супроводжувалось вірогідним зниженням рівня ІЛ-6, порівняно з тваринами, яким корекцію не проводили – в 1,2, 1,5 та 1,7 раза на 3-й, 5-й та 7-й місяці експерименту.

Наступним етапом наших досліджень було вивчення вмісту ІЛ-4 у сироватці крові щурів із змодельованим онкопроцесом та вплив на даний показник ГЕГМ. ІЛ-4 є найважливішим протизапальним цитокіном, який пригнічує індуковану

активність лімфокинактивованих моноцитів і клітин, інгібує ряд цитокінів із прозапальною активністю [19].

Рівень прозапального ІЛ-4 у сироватці крові щурів, яким моделювали онкопатологію, був достовірно вищий, ніж у тварин без змодельованого онкопроцесу. Так, вміст ІЛ-4 на 5-й та 7-й місяці від початку введення ДМГ був вірогідно вищим відносно контролю в 1,4 та 1,8 раза відповідно (табл. 3).

Таблиця 3. Вміст ІЛ-4 у сироватці крові (пг/л) щурів, уражених 1-2-ДМГ, та після застосування екстракту з грибів майтаке (M±m; n=120)

Показники	Групи тварин		
	К	КП	КП+ГЕГМ
1 місяць	1,34±0,06	1,39±0,08	1,37±0,07
2 місяць	1,34±0,06	1,27±0,08*	1,25±0,06
3 місяць	1,34±0,06	1,13±0,06*	1,25±0,04**
4 місяць	1,34±0,06	0,99±0,06*	1,17±0,03**
5 місяць	1,34±0,06	0,82±0,10*	1,11±0,03**
6 місяць	1,34±0,06	0,68±0,06*	1,01±0,05**
7 місяць	1,34±0,06	0,53±0,07*	0,95±0,06**

Застосування ГЕГМ як коригуючого середника за умов хімічно індукваного канцерогенезу викликало вірогідне підвищення вмісту протизапального цитокіну ІЛ-4 в сироватці крові щурів вже з 3-го місяця експерименту.

Визначення рівня фактора некрозу пухлин дозволяє оцінити активність запального процесу,

адже він посилює фагоцитоз та антитілозалежну цитотоксичність нейтрофілів, підвищує їх адгезію до епітелію, сприяє звільненню лізосомальних ферментів [14, 21].

Встановлено вірогідне підвищення рівня ФНП у сироватці крові тварин, уражених 1,2-ДМГ, порівняно з групою контрольних тварин, вже після

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
2-го місяця введення канцерогену. До кінця експерименту рівень ФНП у сироватці крові тварин з онкопатологією збільшився в 6,9 раза відносно контролю (табл. 4).

Таблиця 4. Рівень ФНП у сироватці крові (нг/л) щурів, уражених 1,2-ДМГ, та після застосування екстракту з грибів майтаке ($M \pm m$; $n=120$)

Показники	Групи тварин		
	К	КП	КП+ГЕГМ
1 місяць	1,08±0,09	1,21±0,11	1,19±0,09
2 місяць	1,08±0,09	1,39±0,10*	1,35±0,10
3 місяць	1,08±0,09	1,89±0,10*	1,57±0,09**
4 місяць	1,08±0,09	2,91±0,18*	2,13±0,12**
5 місяць	1,08±0,09	4,56±0,19*	3,05±0,23**
6 місяць	1,08±0,09	6,11±0,29*	3,77±0,32**
7 місяць	1,08±0,09	7,44±0,25*	4,67±0,23**

Установлено також, що рівні ФНП у сироватці крові щурів з індукованим онкопроцесом та корекцією ГЕГМ були вірогідно нижчими, порівняно з тваринами, яким не вводили досліджуваний екстракт. Так, на 3-ій місяць дослідження вміст ФНП достовірно знизився на 17 %, порівняно з контрольною патологією, що свідчить про регрес запального процесу (табл. 4). Через 5 та 7 місяців моделювання онкопатології спостерігали ще більше зниження вмісту цього показника у сироватці крові щурів на 33 % та 37 % відповідно щодо уражених ДМГ тварин, що вказує на ефективність досліджуваного нами екстракту.

Висновки. Доведено, що тривале ураження щурів 1,2-ДМГ призводить до розвитку запальних процесів у їх організмі, що проявляється дисбалансом про- та протизапальних цитокінів. Спостерігалось вірогідне зниження вмісту інтерлейкі-

ну-4 у сироватці крові щурів із онкопроцесом, а також підвищення вмісту інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин та С-реактивного протеїну відносно контролю.

Наведені результати впливу густого екстракту з грибів майтаке на цитокіновий статус за умов хімічно індукованого канцерогенезу. Досліджуваний фармакологічний препарат вірогідно вплинув на вміст про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові тварин при моделюванні онкопатології, що свідчить про протизапальні та онкопротекторні властивості досліджуваного екстракту.

Перспективи подальших досліджень полягають у подальшому дослідженні густого екстракту з грибів майтаке з метою його застосування як протизапального препарату для запобігання розвитку онкопроцесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коноваленко В. Ф. Сучасні підходи до діагностики і лікування хворих на рак молочної залози / В. Ф. Коноваленко, О. О. Гаращенко, С. В. Коноваленко // Онкологія. – 2021. – № 23 (1). – С. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-23-1-2021-g.9320>
2. Zhang X. Circulating levels of C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α and risk of colorectal adenomas: a meta-analysis / X. Zhang, S. Liu, Y. Zhou // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 27, 7 (39). – P. 64371–64379.
3. Лісничук Н. Є. Оцінка біохімічних показників і стану згортальної системи крові щурів за умов хронічної неопластичної інтоксикації / Н. Є. Лісничук, П. Я. Боднар // *Медична та клінічна хімія*. – 2019. – № 21(4). – С. 83–88. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10843>
4. Выявление противоопухолевой активности грибного мицелия и плодовых тел базидиальных грибов / Е. Ветчинкина, А. Широков, А. Бучарская [и др.] // *Успехи медицинской микологии*. – 2015. – № 14 (14). – С. 462–471.

5. Purification, characterization and immunomodulatory activity of a novel polysaccharide from *Grifola frondosa* / Q. Li, F. Zhang, G. Chen [et al.] // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2018. – Vol. 111. – P. 1293–1303.
6. A polysaccharide from *Grifola frondosa* relieves insulin resistance of HepG2 cell by Akt-GSK-3 pathway / X. Ma, F. Zhou, Y. Chen [et al.] // *Glycoconjugate Journal*. – 2014. – Vol. 31. – P. 335–363.
7. Effect of dietary maitake (*Grifola frondosa*) mushrooms on plasma cholesterol and hepatic gene expression in cholesterol-fed mice / S. Mayumi, T. Yoshihiko, Y. Shozo [et al.] // *J. Oleo Sci.* – 2013. – Vol. 62. – P. 1049–1058.
8. Herasymets Iryna. Application of the thick extract from maitake mushrooms for correction of metabolic disorders under the paracetamol hepatitis in rats / Iryna Herasymets, Liudmila Fira, Ihor Medvid // *Pol. Med. J.* – 2021. – Vol. XLIX (293). – P. 346–351.
9. Herasymets I. I. Influence of thick extract from maitake mushrooms on signs of inflammatory process in experimental toxic hepatitis / I. I. Herasymets, L. S. Fira,

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

I. I. Medvid // International Journal of Medicine and Medical Research. – 2021. – Vol. 7, Issue 1. – P. 81–86. DOI: <http://doi.org/10.11603/ijmrr.2413-6077.2021.1.12100>.

10. Gross D. Ethics in Animal-Based Research / D. Gross, R. Tolba // Eur. Surg. Res. – 2015. – Vol. 55, № 1–2. – P. 43–57. DOI: <https://doi.org/10.1159/000377721>.

11. Герасимець І. І. Вивчення умовно терапевтичної дози густого екстракту з грибів майтаке / І. І. Герасимець, Л. С. Фіра, І. І. Медвідь // Colloquium-journal. – Warszawa, Poland. – 2020. – № 13 (65). – С. 5–9. DOI: <https://doi.org/10.24411/2520-6990-2020-11853>.

12. Герасимець І. І. Показники окислювального стресу у щурів із парацетамоловим гепатитом та корекцією густим екстрактом з грибів майтаке / І. І. Герасимець, Л. С. Фіра, І. І. Медвідь // Медична та клінічна хімія. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 54–60. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i3.11534>.

13. C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis / B. Zhou, B. Shu, J. Yang [et al.] // Cancer Causes Control. – 2014. – 25 (10). – P. 1397–1405. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0445-8>.

14. Носівець Д. С. Фактор некрозу пухлин, як маркер визначення фармакологічної активності нестероїдних протизапальних засобів та парацетамолу при гіпотиреозі та остеоартрози / Д. С. Носівець // Експериментальна медицина і морфологія. – 2020. – № 5,3 (25). – С. 129–134. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs05.03.129>.

15. Altynbaeva Y. I. Cell damage markers, cytokines and terminal stable metabolites of nitric oxide in saliva in smoking patients in the early stages of chronic obstructive

pulmonary disease / Y. I. Altynbaeva, S. N. Teplova // Cytokines and inflammation. – 2011. – Vol. 4. – P. 15–22.

16. Analysis of the quantitative determination of the level of C-reactive protein and procalcitonin in patients with infectious diseases / K. M. Alybaeva, N. A. Berdyarova, N. K. Mukhamedzhanova [et al.] // Bulletin of AGIUV. – 2015. – Vol. 1–2. – P. 36–40. DOI: <https://doi.org/10.5546/aap.2015.36>.

17. 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.09.015>.

18. Шеламова М. А. Статистический анализ медико-биологических данных с использованием программы EXCEL / М. А. Шеламова, Н. И. Инсарова, В. Г. Лещенко. – Минск : БГМУ, 2010. – 96 с.

19. Interleukin-13/-4-induced oxidative stress contributes to death of hippocampal neurons in aβ1-42-treated hippocampus in vivo / J. Nam, K. Park, E. Park [et al.] // Antioxid. Redox. Signal. – 2012 Jun. – No. 16 (12). – P. 1369–1383. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4175>.

20. Gaber W. Clinical significance of serum interleukin-6 and -174 G/C promoter polymorphism in Rheumatoid arthritis patients / W. Gaber, G. S. Azkalany, T. A. Gheita // Egypt. Rheumatol. – 2013. – № 35.(2). – P. 107–113.

21. Журавльова Л. В. Значення співвідношення фактору некрозу пухлин-α та Васпіну в розвитку інсулінорезистентності / Л. В. Журавльова, Д. І. Пильов // Проблеми ендокринної патології. – 2019. – № 3. – С. 113–120. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.3.15>.

REFERENCES

1. Konovalenko, V.F., Harashchenko, O.O., & Konovalenko, S.V. (2021). Suchasni pidkhody do diahnostryky i likuvannya chvorykh n arak molochnoi zalozy [Modern approaches to the diagnosis and treatment of patients with breast cancer]. *Onkolojiya*, 23(1), 1-9. DOI: 10.32471/oncology.2663-7928.t-23-1-2021-g.9320 [in Ukrainian].

2. Zhang, X., Liu, S., & Zhou, Y. (2016). Circulating levels of C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor-α and risk of colorectal adenomas: a meta-analysis. *Oncotarget*, 27, 7(39), 64371-64379.

3. Lisnychuk, N.Ye., & Bodnar, P.Ya. (2019). Otsinka biokhimichnykh pokaznykiv I stanu zhortalnoi systemy krovi shchuriv za umov khronichnoi neoplastychnoi intoksukatsii [Evaluation of biochemical parameters and the state of the blood coagulation system in rats under conditions of chronic neoplastic intoxication]. *Medychna ta Klinichna Khimiya*, 21(4), 83-88. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10843 [in Ukrainian].

4. Vietchinkina, Ye., Shyrokov, A., & Bucharskaya, A. (2015). Vyyavlyenie protivopukholievoj aktivnosti gribnoho mitseliya i plodovykh tiel bazidialnykh gribov [Revealing the antitumor activity of fungal mycelium and fruiting bodies of basidiomycetes]. *Uspiekh Meditsynskoi Mikologii*, 14(14), 462-471 [in Russian].

5. Li, Q., Zhang, F., & Chen, G. (2018). Purification, characterization and immunomodulatory activity of a novel polysaccharide from *Grifola frondosa*. *Int. J. Biol. Macromol*, 111, 1293-1303.

6. Ma, X., Zhou, F., & Chen, Y. (2014). A polysaccharide from *Grifola frondosa* relieves insulin resistance of HepG2 cell by Akt-GSK-3 pathway. *Glycoconjugate Journal*, 31, 335-363.

7. Mayumi, S., Yoshihiko, T., Shozo, Y. (2013). Effect of dietary maitake (*Grifola frondosa*) mushrooms on plasma cholesterol and hepatic gene expression in cholesterol-fed mice. *J. Oleo Sci*, 62, 1049-1058.

8. Herasymets, Iryna, Fira, Liudmila, & Medvid, Ihor. (2021). Application of the thick extract from maitake mushrooms for correction of metabolic disorders under the paracetamol hepatitis in rats. *Pol. Med. J.*, XLIX(293), 346-351.

9. Herasymets, I.I., Fira, L.S., & Medvid, I.I. (2021). Influence of thick extract from maitake mushrooms on signs of inflammatory process in experimental toxic hepatitis. *International Journal of Medicine and Medical Research*, 7, 1, 81-86. DOI: 10.11603/ijmrr.2413-6077.2021.1.12100.

10. Gross, D., & Tolba, R. (2015). Ethics in Animal-Based Research. *Eur. Surg. Res.*, 55(1-2), 43-57. DOI: 10.1159/000377721.

11. Herasymets, I.I., Fira, L.S., & Medvid, I.I. (2020). Vyvchennia umovno terapeutychnoi dozy hustoho ekstraktu z hrybiv maitake [Study of the conditionally therapeutic dose of a thick extract of Maitake mushrooms]. *Colloquium-Journal*, 13(65), 5-9. DOI: 10.24411/2520-6990-2020-11853 [in Ukrainian].

12. Herasymets, I.I., Fira, L.S., & Medvid, I.I. (2020). Pokaznyky okysliuvalnoho stresu u shchuriv iz parasetamo-

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
- lovym hepatytom ta korektsiyeyu hustym ekstraktom z hrybiv maitake [Indicators of oxidative stress in rats with paracetamol hepatitis and correction with a thick extract of Maitake mushrooms]. *Medychna ta Klinichna Khimiya*, 22, 3, 54-60. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i3. 11534 [in Ukrainian].
13. Zhou, B., Shu, B., & Yang, J. (2014). C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 25(10), 1397-1405. DOI: 10.1007/s10552-014-0445-8.
14. Nosivets, D.S. (2020). Faktor nekrozu pukhlyn, yak marker vyznachennia farmakolohichnoi aktyvnosti nesteroidnykh protyzapalnykh zasobiv ta paracetamoly pry hipityreozu ta osteoartrozi [Tumor necrosis factor as a marker of pharmacological activity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol in hypothyroidism and osteoarthritis]. *Eksperymentalna Medytsyna i morfolohiya*, 5, 3(25), 129-134. DOI: 10.26693/jmbs05.03.129 [in Ukrainian].
15. Altynbaeva, Y.I., & Teplova, S.N. (2011). Cell damage markers, cytokines and terminal stable metabolites of nitric oxide in saliva in smoking patients in the early stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Cytokines and Inflammation*, 4, 15-22.
16. Alybaeva, K.M., Berdyarova, N.A., & Mukhamedzhanova, N.K. (2015). Analysis of the quantitative determination of the level of C-reactive protein and procalcitonin in patients with infectious diseases. *Bulletin of AGIUV*, 1-2, 36-40. DOI: 10.5546/aap.2015.36.
17. Jannot, A.S., Agoritsas, T., & Gayet-Ageron, A. (2013). Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. *J. Clin. Epidemiol.*, 66(3), 296-301. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.09.015.
18. Shelamova, M.A., Insarova, N.I., & Lieshchienko, V.H. (2010). *Statisticheskii analiz miediko-biologicheskikh dannykh s ispolzovaniem programmy EXCEL [Statistical analysis of biomedical data using the EXCEL program]*. Minsk: BGMU [in Russian].
19. Nam, J., Park, K., & Park E. (2012). Interleukin-13/4-induced oxidative stress contributes to death of hippocampal neurons in α 1-42-treated hippocampus in vivo. *Antioxid. Redox. Signal.*, 16(12), 1369-1383. DOI: 10.1089/ars.2011.4175.
20. Gaber, W., Azkalany, G.S., & Gheita, T.A. (2013). Clinical significance of serum interleukin-6 and -174 G/C promoter polymorphism in Rheumatoid arthritis patients. *Egypt. Rheumatol*, 35(2), 107-113.
21. Zuravliova, L.V., & Pyliov, D.I. (2019). Znachennia spivvidnoshennia faktorov nekrozu pukhlyn- α ta Vaspinu v rozvytku insulinorezystentnosti [The value of the ratio of tumor necrosis factor- α and Vaspin in the development of insulin resistance] *Problemy Endokrynoi Patolohii*, 3, 113-120. DOI: 10.21856/j-PEP.2019.3.15 [in Ukrainian].

ACTIVITY OF INFLAMMATORY PROCESSES IN RATS IN EXPERIMENTAL CARCINOGENESIS AND INFLUENCE ON THEM THICK EXTRACT FROM MAYTAKE MUSHROOMS

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

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Today, the problem of finding effective oncoprotectors is particularly acute, as cytostatics act nonspecifically, affecting not only tumor but also healthy cells. This leads to particularly dangerous side effects such as hepatotoxicity, cardiotoxicity, neurotoxicity, nephrotoxicity and suppression of the immune system.

The aim – to study the anti-inflammatory properties of a thick extract of Maitake mushrooms in an experiment on rats with a chemically induced cancer process.

Material and Methods. The study was performed on 120 white rats, which simulated oncopathology by administering 1,2-dimethylhydrazine hydrochloride for 3 weeks (1 time per week). In order to correct the detected violations, a thick extract of Maitake mushrooms was administered intragastrally daily at a dose of 150 mg / kg of animal body weight throughout the experiment. Euthanasia was performed monthly. The serum of rats was taken for research. The level of cytokines, in particular, IL-4, IL-6 and TNF was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The content of C-reactive protein was determined by immunoturbidimetric method.

Results. The content of pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines and C-reactive protein in the serum of rats under the conditions of a simulated cancer process was studied. It was found that a thick extract of Maitake mushrooms significantly reduces the level of pro-inflammatory IL-6, TNF and C-reactive protein, increases the level of anti-inflammatory IL-4 in the serum of rats under conditions of long-term use of carcinogens.

Conclusions. The obtained experimental data show that a thick extract of Maitake mushrooms showed an effective effect on the content of C-reactive protein, pro- and anti-inflammatory cytokines in the serum of animals with prolonged administration of 1,2-dimethylhydrazine hydrochloride. This indicates the anti-inflammatory properties of the studied pharmacological drug in induced carcinogenesis.

KEY WORDS: Maitake mushrooms; experimental chronic endotoxycosis; inflammatory processes; thick extract; oncoprotective action.

Отримано 11.01.2022

Електронна адреса для листування: fira@tdmu.edu.ua