

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-07>

УДК 616.345-006.6:612.014.1:546.57/.59/.72-022.532]-092.9

**І. Я. Андрійчук^{C, D}, Л. Є. Грицишин^{A, B},
І. М. Іванчук^{B, D}, Ю. В. Сорока^{B, C}, Н. Є. Лісничук^{E, F}**
demkiv@tdmu.edu.ua

КОРЕГУЮЧА ДІЯ НАНОЧАСТИНОК Au/Ag/Fe ЗА УМОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ІНДУКОВАНІЙ АДЕНОКАРЦИНОМІ ТОВСТОЇ КИШКИ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

АНОТАЦІЯ. Вивчення біологічних маркерів оксидативного стресу є надзвичайно важливим і актуальним, оскільки воно може бути одним із ініціаторів переходу від «нормального стану» органу до «злоякісного ураження». Використання наночастинок металів з метою корекції проявів оксидативного стресу при онкології є одним з найулюбленіших об'єктів сучасної науки, яке активно впроваджують в сучасне життя. Практично всі можливі типи наночастинок знайшли своє використання стосовно вирішення проблем онкології.

Мета. Тому метою дослідження було з'ясувати можливість застосування наночастинок Au/Ag/Fe для корекції порушень окисно-відновної процесів антиоксидантної системи при індукованій аденокарциномі товстого кишечника.

Матеріали та методи. Дослідження виконано на 150 білих щурах-самцях, які утримувались у стандартних умовах віварію. Поділ на групи: I - контрольна група (40 особини); II - дослідна група, якій протягом 30 тижнів вводили N,N-диметилгідразин дигідрохлорид (70 особин). III – дослідна група, якій впродовж 21 дня після змодельованої аденокарциноми, щоденно інтрагастрально вводили наночастинок Au/Ag/Fe (40 тваринам). Оксидативний стрес оцінювали у гомогенаті тканини товстої кишки за зміною концентрацій 8-ізопростагландину F_{2α}(8-ізо-PGF_{2α}), ТБК-активних продуктів, дієнових та трієнових кон'югатів, основ Шифа, а також за активностями каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та відновленого глутатіону.

Результати. У результаті проведеного дослідження було встановлено, що застосування наночастинок Au/Ag/Fe призводить до пригнічення концентрації 8-ізопростагландину F_{2α}(8-ізо-PGF_{2α}), ТБК-активних субстанцій, дієнових, трієнових кон'югатів, основ Шифа, і як наслідок спостерігається зменшення проявів оксидативного стресу та відновлення ензимів антиоксидантної системи та її біологічних медіаторів неензимної природи. А саме відновлюється активність каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та концентрація відновленого глутатіону до контрольних показників.

Висновки. Отже, застосування з метою корекції наночастинок Au/Ag/Fe призводить до відновлення балансу окисно-відновних процесів, покращення показників антиоксидантної системи при індукованій аденокарциномі товстого кишечника.

Ключові слова: наночастинок Au/Ag/Fe, оксидативний стрес, антиоксидантна система, 8-ізопростани, аденокарцинома

Для цитування: Андрійчук І.Я., Грицишин Л.Є., Іванчук І.М., Сорока Ю.В., Лісничук Н.Є. КОРЕГУЮЧА ДІЯ НАНОЧАСТИНОК Au/Ag/Fe ЗА УМОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ІНДУКОВАНІЙ АДЕНОКАРЦИНОМІ ТОВСТОЇ КИШКИ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;11:56-64. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-07>

Інформація про авторів
Ірина Ярославівна Андрійчук, ст. наук. спів., к. біол. н., Центральної науково-дослідної лабораторії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, МОЗ України, вул. Глибока 19 а, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: demkiv@tdmu.edu.ua,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3354-7032>

Лілія Євгенівна Грицишин, к. мед. н., доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, МОЗ України,

вул. Князя Острозького, 39, Тернопіль, 46001, e-mail: grucushunle@tdmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-3800>

Ірина Михайлівна Іванчук, аспірант кафедри гістології та ембріології, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського,

МОЗ України, вул. Руська 12, м. національний медичний університет імені науково-дослідної лабораторії, Тернопіль, 46001, е-mail: I. Я. Горбачевського, МОЗ України, вул. Тернопільський національний медичний shepetim@tdmu.edu.ua, ORCID ID: Клінічна, 1, м. Тернопіль, 46001, е-mail: університет імені І. Я. Горбачевського, <https://orcid.org/0000-0003-1814-6318>, sorokauv@tdmu.edu.ua, ORCID ID: МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, Юрій Вікторович Сорока, к. мед. н., <https://orcid.org/0000-0002-8943-2680>, 46001, Україна, е-mail: irof_tsmu@i.ua, доцент, доцент кафедри анестезіології та *Наталія Євгенівна Лісничук*, к. біол. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1321-5679> інтенсивної терапії, Тернопільський н., доцент, завідувач Центральної

Вступ

На сьогодні науковцями виявлено прямий зв'язок між онкологічними захворюваннями та вільнорадикальним окисненням (ВРО). Процеси ВРО, які вийшли з-під контролю антиоксидантного захисту (АОЗ), можуть бути причиною стрімкого розвитку канцерогенезу. Значну роль у регуляції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) відіграють інгібітори вільнорадикальних реакцій - антиоксиданти. Антиоксидантна система (АОС) забезпечує адаптаційну стійкість організму в цілому та регулює реакції ПОЛ завдяки функціонуванню системи ензимних і неензимних механізмів контролю за вмістом активних форм оксигену (АФО), вільних радикалів (ВР) та ПОЛ [1, 2]. Порушення у цій системі призводять до розвитку різноманітних патологій, обумовлених окисненням у ліпідах клітин поліненасичених жирних кислот АФО [3]. Високий рівень антиоксидантів у тканинах пухлини сприяє їх проліферативній активності. В умовах злоякісного росту пухлина інтенсивно накопичує біоантиоксиданти з крові, забезпечуючи тим самим умови для подальшої пухлинної прогресії і росту. При цьому ресурси фізіологічної АОС виснажуються, протипухлинна реактивність організму знижується, що є передумовою подальшого пухлинного росту [4].

На сьогодні світове виробництво нанчастинок металів, за різними оцінками, становить в межах 360–450 тон на рік. Передові позиції в цьому рейтингу займають США, Європейський Союз і Японія. Властивості даних нанчастинок є поліфункціональними [5]. Наразі вже достовірно встановлено, що нанчастинки золота і срібла проявляють антимікробні, протигрибкові, антивірусні, каталітичні/фотокаталітичні, антиоксидантні/антирадикальні та інші властивості. Особливо цікавими і в той же час найменше вивченими є антиоксидантні/антирадикальні властивості

нанчастинок металів [6, 7, 8]. Тема впливу нанчастинок на ВР реакції продовжує привертати підвищену увагу з боку наукового співтовариства. Незважаючи на чисельність наукових досліджень у напрямі пошуку та синтезу сполук, що мають антиоксидантну/антирадикальну дію, зберігається потреба в додаткових експериментальних даних із вивчення антирадикальних властивостей нанчастинок металів, а особливо нанодисперсій у поєднанні Ag, Au, Fe [9].

Тому метою експериментального дослідження було з'ясувати можливість застосування нанчастинок Au/Ag/Fe з метою корекції порушень окисно-відновних процесів антиоксидантної системи за умов оксидативного стресу при індукованій аденокарциномі.

Матеріали та методи досліджень

Дослідження виконано на 150 статевозрілих аутбредних білих щурах-самцях з масою тіла (175,0±4,2) г, які утримувались у стандартних умовах віварію. Тваринам був забезпечений вільний доступ до питної води та основного харчового раціону *ad libitum*. Піддослідні тварини рандомно були розділені на такі групи: контрольна група тварин (I) – 40 особини; дослідна група тварин (II), яким протягом 30 тижнів вводили N,N-диметилгідразин дигідрохлорид – 70 особин. 40 тваринам із змодельованою аденокарциномою товстої кишки впродовж 21 дня (після закінчення введень ДМГ) щоденно інтрагастрально вводили композицію нанчастинок металів Au/Ag/Fe (III група). Через 30 тижнів введення ДМГ аденокарцинома товстої кишки *in situ* була патогістологічно підтверджена у всіх тварин II групи [10].

Аденокарциному товстої кишки моделювали шляхом введення N,N-диметилгідразину дигідрохлориду (ДМГ) (Sigma-Aldrich Chemie, Японія; серія D161802), попередньо розведеного ізотонічним розчином

натрію хлориду. Канцероген вводили підшкірно в міжлопаткову ділянку в дозі 7,9 мг/кг маси тіла тварини раз на тиждень впродовж 30 тижнів. Контролем для групи тварин, яким вводили ДМГ, були щури, яким в аналогічну ділянку тіла щотижня підшкірно вводили фізіологічний розчин у розрахунку 0,1 мл на 100 г маси тіла з метою імітації можливих стресових ефектів [11].

Склад наночастинок (НЧ) Au/Ag/Fe був отриманий шляхом механічного змішування сумішей водних дисперсій НЧ срібла, золота, заліза.

Розмір наночастинок: Au – 30 нм, Ag – 30 нм, Fe – 40 нм. Концентрація металів в 1 мл вихідного водного розчину: Au – 3,1 мкг, Ag – 1,6 мг, Fe – 0,1 мг. Піддослідні тварини отримували водну дисперсію НЧ Au/Ag/Fe внутрішньошлунково раз на добу впродовж 21 доби в дозі 0,842 мг Ag / 0,0526 мг Fe / 1,625 мкг Au на кілограм маси тіла тварини. Перед введенням вихідний водний розчин НЧ розводили дистильованою водою в співвідношенні 1:10.

Введення канцерогена, коригуючого чинника, а також наступний забір крові для біохімічних досліджень здійснювали в один час доби (10.00–12.00 год) у спеціальному приміщенні при температурі повітря 18-20°C. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами здійснювали із дотриманням правил «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей», а також згідно «Науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними» [12, 13] та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV, 2006.

Вміст 8-ізопростанів (8-iso PGF_{2α}) визначали імуноферментним методом із використанням діагностичних наборів реагентів 8-Isoprostane ELISA Kit # 516351 (Cayman chemical, USA). Оксидативний стрес оцінювали у гомогенаті тканини товстої кишки за зміною концентрацій ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), дієнових та трієнових кон'югатів (ДК, ТК), основ Шифа (ОШ), а також за активностями каталази (Kat), супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) та відновленого глутатіону (GSH) згідно загальноприйнятих методик [14].

Статистичну обробку цифрових даних виконано за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel XP (USA). Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з допомогою програми Originpro 7.5. Відмінності між середніми величинами були достовірними за вірогідності альтернативної гіпотези не менше ніж 0,95 [15].

Результати

Нами було досліджено основні ланки окисно-відновного гомеостазу за умов розвитку злякисного процесу в товстій кишці, індукованого введенням ДМГ. Через 30 тижнів від початку моделювання індукованої аденокарциноми спостерігається достовірне зростання концентрації 8-ізопростанів у тканині товстої кишки у 4,3 раза відносно аналогічного показника групи контрольних тварин (табл. 1).

Аналогічна тенденція до збільшення за вказаних патологічних умов спостерігається у концентраціях ДК та ТК у 8,8 та у 8,0 раза (p<0,001) відповідно порівняно з аналогічними показниками контрольної групи тварин.

Таблиця 1. Показники оксидативного стресу у тканині товстої кишки при ДМГ-індукованій аденокарциномі товстої кишки (M±m)

Table 1. Oxidative stress under DMH-induced colon adenocarcinoma (M±m)

Показник	Контроль	ДМГ
8-ізопростани, пг/мг	63,5±1,14	275,4±3,61***
ДК, ум.од./г	1,22±0,04	10,72±0,17***
ТК, ум.од./г	1,51±0,03	12,11±0,31***
ОШ, ум.од./мг	5,62±0,53	21,66±0,44***
ТБК-АП, мкмоль/кг	1,47±0,09	9,59±0,008***

Примітка. * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 - величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у контрольній групі тварин

Встановлено, що концентрація ОШ та ТБК-АП в умовах ДМГ-індукованої аденокарциноми достовірно зростає у 3,9 та у 6,5 рази ($p < 0,001$) відповідно порівняно з аналогічним показником у контрольній групі тварин (табл. 1).

За умов індукованої аденокарциноми товстої кишки ДК і ТК утворюються в кількостях, на порядок більших ніж ТБК-АП, і дуже швидко розпадаються. Розпад ДК і ТК призводить до появи токсичних продуктів (ТБК-АП, основ Шифа, альдегідів, кетонів), які здатні утворювати полімерні молекули з білками і фосфоліпідами, що призводить до зниження проникності мембран, активності мембранних ферментів і швидкості обміну фосфоліпідів. Неензимне пероксидне окиснення арахідонової кислоти призводить до утворення F2 - ізопростанів, які через механізм їх утворення, специфічні структурні особливості, що відрізняють їх від інших продуктів, що утворюються ВР, та їх хімічну стійкість, найвірогідніше відображають процес ПОЛ в організмі [16, 17].

Вищенаведене наростання оксидативного стресу призводить до інактивації антиоксидантних ензимів. Експериментально встановлено, що при розвитку аденокарциноми товстої кишки активності СОД та КТ в тканині досліджуваного органа знижується у 2,1 та у 1,4 рази ($p < 0,001$) порівняно з аналогічним показником у групі контрольних тварин.

Встановлено, що при індукованому онкогенезі у тканині товстої кишки

спостерігається зниження концентрації GSH (у 1,9 рази), а також активності ферментів ГП (у 2,3 рази) та ГР (у 2,2 рази) ($p < 0,001$), які проявляють високу спорідненість до GSH (табл. 2).

Причиною декомпенсації системи глутатіону є інтенсифікація процесів його окиснення та сповільнення його відновлення через низьку активність ГР і також пригнічення активності ключового антиоксидантного ферменту – ГП [18].

За розвитку канцерогенезу АФО генеруються у клітинах головним чином через високу швидкість метаболізму в мітохондріях, ендоплазматичному ретикулумі і клітинних мембранах. Більша частина енергетичного постачання ракових клітин відбувається за рахунок збільшення швидкості гліколізу з подальшим окисненням пірувату в мітохондріях. Гліколіз замінює, принаймні, частину окисного фосфорилування для генерації АТФ в пухлинних клітинах. цей метаболічний «перемикач» є істотним для адаптації ракових клітин до гіпоксичних станів [19]. АФО беруть участь у кожній стадії розвитку пухлини, включно з її ініціюванням і прогресом [20]. Саме тому у пухлинних клітинах вміст АФО значно вищий, а баланс про- та антиоксидантних процесів відрізняється від нормальних клітин. Тому виражене розбалансування окисно-відновної рівноваги (що саме і продемонстрували наші дослідження) в пухлинних клітинах може призвести до незворотних змін: Від зупинки проліферації до індукування апоптозу.

Таблиця 2. Ферменти антиоксидантної системи білих щурів за умов індукованої аденокарциноми товстої кишки ($M \pm m$)

Table 2. Enzymes of the antioxidant system of white rats under conditions of induced colon adenocarcinoma ($M \pm m$)

Показник	Контроль	ДМГ
СОД, пит.од/мг	2,18±0,04	1,03±0,02***
КТ, мккат/кг	1,21±0,02	0,85±0,01***
GSH, ммоль/кг	0,275±0,004	0,148±0,003***
ГП, ммоль/(хв·кг)	0,266±0,004	0,114±0,002***
ГР, ммоль/(хв·кг)	0,273±0,004	0,126±0,003***

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у контрольній групі тварин.

Для того, щоб встановити чи впливають наночастинки металів на покращення окисно-відновного гомеостазу при індукованому канцерогенезі товстої кишки ми досліджували їх антиоксидантний/антирадикальний ефект. Для цього НЧ Au/Ag/Fe їх вводили 21 день тваринам із індукованою аденокарциномою товстої кишки. З'ясовано, що за корекції НЧ Au/Ag/Fe рівень 8-ізопростану (маркеру оксидативного стресу) у гомогеннаті товстої кишки достовірно знижується у 1,5 раза порівняно з аналогічним показником у групі тварин, яким моделювали аденокарциному товстої кишки (табл. 3).

Щодо інших маркерів окисного пошкодження – вмісту пероксидів ліпідів, то,

як видно з таблиці 3, застосування НЧ Au/Ag/Fe призводить до суттєвого зниження концентрації ДК та ТК у тканині товстої кишки у 3,7 та 4,5 раза відповідно ($p < 0,001$) порівняно з аналогічними показниками у групі тварин без корекції.

При введенні НЧ металів концентрація ОШ у тканині товстої кишки в умовах індукованої аденокарциноми достовірно знижується у 1,7 раза ($p < 0,001$) порівняно з аналогічним показником у групі тварин без введення коригуючого чинника. Використання даної композиції НЧ призвела до достовірного зниження концентрації ТБК-АП у 4,0 раза у порівнянні з аналогічним показником у групі тварин, де НЧ не застосовували.

Таблиця 3. Застосування наночастинок Au/Ag/Fe за умов розвитку оксидативного стресу у білих щурів при індукованому канцерогенезі ($M \pm m$)

Table 3. The use of Au/Ag/Fe nanoparticles under the conditions of oxidative stress development in white rats with modeled carcinogenesis ($M \pm m$)

Показник	Контроль	ДМГ	ДМГ+ НЧ Au/Ag/Fe
8-ізопростани, пг/мг	63,5±1,14	275,4± 3,61***	185,9±2,14###
ДК, ум.од./г	1,22±0,04	10,72±0,17***	2,89±0,05###
ТК, ум.од./г	1,51±0,03	12,11±0,31***	2,72±0,02###
ОШ, ум.од./мг	5,62±0,53	21,66±0,44***	12,48±0,21###
ТБК-АП, мкмоль/кг	1,47±0,09	9,59±0,08***	2,38±0,03###

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у контрольній групі тварин. # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$ - величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у групі тварин з ДМГ-ураженням, яким корекцію НЧ не проводили.

Оскільки рівень продуктів ПОЛ та супероксидрадикалу регулюється активністю ферментів антиоксидантного захисту, актуальним завданням було з'ясувати яким є вплив НЧ на активність ферментів антиоксидантної системи захисту за умов канцерогенезу (СОД, КТ).

Як видно з таблиці 4, результати наших досліджень показали, що за умов застосування при ДМГ-індукованій аденокарциномі НЧ Au/Ag/Fe відбувається суттєве і достовірно значиме зростання активностей СОД і КТ у порівнянні з

тваринами групи ураження: у 2,0 і 1,3 раза ($p < 0,001$) відповідно.

Застосування піддослідним тваринам НЧ Au/Ag/Fe з метою покращення та активації ензимів глутатіонової системи призвело до достовірного зростання у тканині товстої кишки рівня внутрішньоклітинного GSH (у 1,7 раза) та активності таких ензимів селензалежної АОС, як ГП та ГР у 1,8 та 1,9 раза відповідно порівняно з аналогічними показниками у групі тварин із ДМГ-аденокарциномою товстої кишки (табл. 4).

Таблиця 4. Вплив наночастинок Au/Ag/Fe на активність ензимів антиоксидантного захисту білих щурів за умов канцерогенезу ($M \pm m$)

Table 4. Effect of Au/Ag/Fe NPs on antioxidant system enzymes of white rats under conditions of induced carcinogenesis ($M \pm m$)

Показник	Контроль	ДМГ	ДМГ+ наночастинок Au/Ag/Fe
СОД, пит.од/мг	2,18±0,04	1,03±0,02***	2,11±0,03###
КТ, мккат/кг	1,21±0,02	0,85±0,01***	1,14±0,02###
GSH, ммоль/кг	0,275±0,004	0,148±0,003***	0,252±0,005###
ГП, ммоль/(хв·кг)	0,266±0,004	0,114±0,002***	0,209±0,003###
ГР, ммоль/(хв·кг)	0,273±0,004	0,126±0,003***	0,241±0,004###

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у контрольній групі тварин. # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$ - величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у групі тварин з ДМГ-ураженням, яким корекцію НЧ не проводили.

Ці факти свідчать, що за умов введення НЧ Au/Ag/Fe експериментальним тваринам із ДМГ-індукованою аденокарциномою відбувається пригнічення утворення АФО та зниження активності ВР, що призводить до зменшення проявів оксидативного стресу. ГП, каталізуючи відновлення H_2O_2 , не тільки інактивує цей метаболіт, але й попереджує нагромадження гідроксил-аніону, запобігаючи утворенню органічних гідропероксидів. Відновлення ензимом ГП органічних гідропероксидів, особливо ліпідів мембран, знижує пероксидацію та появу вторинних токсичних метаболітів, а також спричиняє відновлення вмісту GSH та активності ГР.

Отже, досліджувані наночастинок Au/Ag/Fe призводять до підвищення активності СОД, КТ і ГП, що може зумовлювати зниження накопичення H_2O_2 у пухлинних клітинах, який є токсичним і спричиняє розриви ДНК, апоптоз у пухлинних клітинах та знижує інтенсивність гліколізу.

З огляду на це ферменти СОД, КТ і ГП, як ключові ферменти антиоксидантного захисту, можуть бути мішенями для НЧ металів, оскільки зміни ферментативної активності впливатимуть на рівень вмісту первинних та вторинних продуктів ПОЛ. Таким чином, можна припустити, що такі зміни активності ферментів антиоксидантної системи за дії наночастинок Au/Ag/Fe вказують на їх спрямовану протипухлинну дію.

Висновки

1. ДМГ-індукована аденокарцинома товстої кишки призводить до наростання оксидативного

стресу, що розвивається на тлі достовірного зростання концентрації 8-ізопростагландину $F2\alpha$ (8-ізо-PGF 2α), накопичення продуктів ПОЛ і ТБК-АП та зниження активностей антиоксидантних ензимів. На тлі оксидативного стресу суттєво порушується синтез ГП і ГР в ендоплазматичному ретикулумі, що призводить до пригнічення функціональної активності глутатіонзалежної ланки антиоксидантної системи.

2. При застосуванні наночастинок Au/Ag/Fe в уражених піддослідних тварин відбувається пригнічення активності вільнорадикальних процесів, зменшення рівня 8-ізопростагландину $F2\alpha$ (8-ізо-PGF 2α), ТБК-АП що закономірно призводить до зменшення проявів оксидативного стресу та відновлення функціональної спроможності ензимів антиоксидантної системи.

3. Враховуючи позитивний вплив наночастинок Au/Ag/Fe на біохімічні прояви оксидативного стресу з великою ймовірністю можна стверджувати, що дані наночастинок володіють корегуючою антиоксидантною/антирадикальною дією в умовах окисного стресу, притаманного ДМГ-індукованій аденокарциномі товстої кишки.

Фінансування

Дослідження виконано за підтримки Міністерства охорони здоров'я України у рамках науково-дослідної роботи «Імуногенетика злоякісного росту: вплив експресії гена Bcl-2 на стан протипухлинного імунітету та в умовах коригуючого впливу наноматеріалів». № держреєстрації 0119U002307.

Список літератури

1. Lisnychuk NYe, Soroka YuV, Andriichuk IYa, Stravska MYa, Yavorska SI. Influence of induced carcinogenesis on biological markers of endotoxemia. *World of Medicine and Biology*. 2018;1(63):137-140. DOI: <https://doi.org/10.26.724/2079-8334-2018-1-63-137-140>
2. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications. *Ukr. Biochem. J*. 2015;6(87):11-18. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj87.06.011>
3. Zińczuk J, Maciejczyk M, Zareba K. Antioxidant barrier, redox status, and oxidative damage to biomolecules in patients with colorectal cancer. Can malondialdehyde and catalase be markers of colorectal cancer advancement? *Biomolecules*. 2019;9(10):63-71. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom9100637>
4. Soroka Y, Andriichuk I, Lykhatskiy P, Fira L, Lisnychuk N. (2020) Violation of the prooxidant-antioxidant balance in the spleen tissue under experimental carcinogenesis. *Georgian Med News*. 2020; (308):123–128. PMID: 33395653. Available from: https://www.geomednews.com/Articles/2020/11_2020/123-128.pdf
5. Ou X, Liu Y, Zhang M. Plasmonic gold nanostructures for biosensing and bioimaging. *Microchim Acta*. 2021;188:304. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00604-021-04964-1>
6. Rieznicenko LS, Doroshenko AM. Safety assessment of the iron NP – a substance with antianemic properties – under the oral administration to rats. *Veterinary biotechnology*. 2020; 37:63-75. DOI: https://doi.org/10.31073/vet_biotech37-07
7. Datta A, Mishra S, Manna K. Pro-oxidant therapeutic activities of cerium oxide nanoparticles in colorectal carcinoma cells. *ACS Omega*. 2020;26(17):9714-9723. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b04006>
8. Трахтенберг ІМ, Іщейкін КЄ, Дмитруха НМ, Андрусишина ІМ, Козлов КП, Легкоступ ЛА, Цапко ВГ. Експериментальне дослідження впливу колоїдних розчинів оксиду заліза з наночастинками на серцево-судинну систему щурів. *Світ медицини та біології*. 2022;3(81):236-241. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-3-81-236-241>
9. Lisnychuk N, Dybkova S, Rieznicenko L, Vivchar Z. Can Au/Ag/Fe nanoparticle composition restore blood cell counts in terms of DMH-induced colon adenocarcinoma. *Modern issues of medicine and management*. 2021;2(22):18-32. DOI: <https://doi.org/10.52340/mid.2021.638>
10. ASC De-Souza, TA Costa-Casagrande. Animal models for colorectal cancer. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2018;31(2):1365-1369. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-672020180001e1369>
11. Rytsyk O, Soroka Y, Shepet I, Vivchar Z, Andriichuk I, Lykhatskiy P, Fira L, Nebesna Z, Kramar S, Lisnychuk N. Experimental Evaluation of the Effectiveness of Resveratrol as an Antioxidant in Colon Cancer Prevention. *Natural Product Communications*. 2020;6(15):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1177/1934578X20932742>
12. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986:56.
13. Кожем'якін ЮМ, Хромов ОС, Філоненко МА. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ: Авіцена, 2002. 156 с.
14. Влізла В.В., Федорук Р.С., Ратич І.Б. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник. За редакцією В. В. Влізла. Львів: СПОЛОМ, 2012. 764 с.
15. Статистичні методи обробки результатів медикобіологічних досліджень: методичні вказівки. Упоряд.: Т. В. Левченко, Є. Б. Радзішевська. Харків: ХНМУ, 2016. 39 с.
16. Nour Eldin EEM, Nour Eldein MM, El-Readi MZ, Mirza AA, Fatani SH. Evaluation of the diagnostic and predicative values of 8-Iso-Prostaglandin F2α as a biomarker of breast cancer. *Oncology research and treatment*. 2020.10;(43):506-516. DOI: <https://doi.org/10.1159/000509671>
17. Herasymchuk NM. 8-isoprostane as the main marker of oxidative stress. *Zaporozhye medical journal*. 2018;20(6),853–859. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.6.146780>
18. Годованець ОІ, Вітківський ОО, Кузняк ЛВ, Муринюк ТІ. Функціонування глутатіонової системи ротової рідини дітей за умов розвитку одонтогенного запального процесу. *Буковинський медичний вісник*. 2020;3(95):16-21. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.66>

Отримано: 11.04.2023 року
Прийнято до друку: 09.06.2023 року

I. Andriichuk ^{C,D}, **L. Grycshyn** ^{A,B},
I. Ivanchuk ^{B,D}, **Yu. Soroka** ^{B,C}, **N. Lisnychuk** ^{E,F}
demkiv@tdmu.edu.ua

THE CORRECTIVE EFFECT OF Au/Ag/Fe NANOPARTICLES ON OXIDATIVE STRESS IN TERMS INDUCED COLON ADENOCARCINOMA

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

ABSTRACT. Studying biological markers of oxidative stress is crucial and relevant, as this process can trigger the transition from an organ's "normal state" to a "malignant lesion". The use of metal nanoparticles to correct oxidative stress manifestations in oncology is one of the most popular subjects of modern science and is actively being introduced into modern medicine. Practically all possible types of nanoparticles have found their use in solving different problems in oncology.

Therefore, our study aimed to investigate the possibility of Au/Ag/Fe nanoparticles use for the correction of redox balance disorders of the antioxidant system under the conditions of induced colon adenocarcinoma.

Materials and methods. The study was performed on 150 white male rats. Animals were kept in standard vivarium conditions. Division of experimental rats into groups: I - control intact group (40 individuals); II - experimental group (70 individuals) with N,N-dimethylhydrazine hydrochloride administration once a week for 30 weeks; III – an experimental group (40 animals) with daily intragastric administration of Au/Ag/Fe nanoparticles. Oxidative stress was assessed in colon tissue homogenate by changes in the concentrations of 8-iso-prostaglandin F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}), TBC-active products, diene and triene conjugates, Schiff bases, as well as by the activities of catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, and reduced glutathione.

Results. Due to this research, we established that Au/Ag/Fe nanoparticles use leads to a decrease in the concentration of 8-iso-prostaglandin F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}), TBC-active substances, diene, triene conjugates, Schiff bases. As a result of the above, we observed a reduction of manifestations of oxidative stress and restoration of enzymes of the antioxidant system and its biological mediators of a non-enzymatic nature. The activity of catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and the concentration of reduced glutathione was restored to control indicators.

Conclusions. Therefore, the use of Au/Ag/Fe nanoparticles leads to the restoration of the balance of redox equilibrium, improving the antioxidant system with induced adenocarcinoma of the large intestine.

Key words: Au/Ag/Fe nanoparticles, oxidative stress, antioxidant system, 8-isoprostanes, adenocarcinoma

For citation: Andriychuk I, Grytsyshyn L, Ivanchuk I, Soroka Yu, Lisnychuk N. THE CORRECTIVE EFFECT OF AU/AG/FE NANOPARTICLES ON OXIDATIVE STRESS IN TERMS INDUCED COLON ADENOCARCINOMA. Actual problems of modern medicine. 2023;11:56-64. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-07> (in Ukrainian)

Information about author

Iryna Andriychuk, PhD, Senior research fellow Central research lab, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, 19A Hlyboka St., Ternopil, 46014, Ukraine, e-mail: demkiv@tdmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3354-7032>

Liliia Grytsyshyn, PhD, MD, associate professor department of Infectious diseases with epidemiology, dermatology and venerology I. Horbachevsky Ternopil national medical university, 39 Kniaz Ostrozkyi Street, Ternopil,

46001, e-mail: grucushunle@tdmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-3800>

Iryna Ivanchuk, PhD Student department of Histology and embryology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, 12 Rus'ka Street, Ternopil, 46001, e-mail: shepetim@tdmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1814-6318>

Yurii Soroka, PhD, MD, associate professor department of Anaesthesiology and intensive-care medicine, I. Horbachevsky Ternopil National

Medical University, Klinichna str, 1. Ternopil, 46001, e-mail: sorokauv@tdmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8943-2680>

Natalia Lisnychuk, PhD, Head of Central research lab, senior researcher, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, 1 maiden Voli, Ternopil, 46001, e-mail: irof_tsmu@i.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1321-5679>

References

- Lisnychuk NYe, Soroka YuV, Andriichuk IYA, Stravska MYA, Yavorska SI. Influence of induced carcinogenesis on biological markers of endotoxemia. World of Medicine and Biology. 2018;1(63):137-140. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2018-1-63-137-140>
- Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications. Ukr. Biochem. J. 2015;6(87):11-18. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj87.06.011>
- Zińczuk J, Maciejczyk M, Zaręba K. Antioxidant barrier, redox status, and oxidative damage to biomolecules in patients with colorectal cancer. Can malondialdehyde and catalase be markers of colorectal cancer advancement? Biomolecules. 2019;9(10):63-71. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom9100637>
- Soroka Y, Andriichuk I, Lykhatskyi P, Fira L, Lisnychuk N. (2020) Violation of the prooxidant-antioxidant balance in the spleen tissue under experimental carcinogenesis. Georgian Med News. 2020; (308):123–128. PMID: 33395653. Available from: https://www.geomednews.com/Articles/2020/11_2020/123-128.pdf
- Ou X, Liu Y, Zhang M. Plasmonic gold nanostructures for biosensing and bioimaging. Microchim Acta. 2021;188:304. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00604-021-04964-1>
- Rieznichenko LS, Doroshenko AM. Safety assessment of the iron NP – a substance with antianemic properties – under the oral administration to rats. Veterinary biotechnology. 2020; 37:63-75. DOI: https://doi.org/10.31073/vet_biotech37-07
- Datta A, Mishra S, Manna K. Pro-oxidant therapeutic activities of cerium oxide nanoparticles in colorectal carcinoma cells. ACS Omega. 2020;26(17):9714-9723. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b04006>
- Trahtenberg IM, Ischeikin KE, Dmytruha NM, Andrusyshyna IM, Kozlov KP, Legkostup LA, Capko VG. Eksperymentalne doslidzhennya vplyvu koloidnyh rozchyniv oksydu zalaza z nanjchastynkami na sercevo-sudynnu system schuriv. Svit medycyny ta biologii. 2022;3(81):236-241. [in Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-3-81-236-241>
- Lisnychuk N, Dybkova S, Rieznichenko L, Vivchar Z. Can Au/Ag/Fe nanoparticle composition restore blood cell counts in terms of DMH-induced colon adenocarcinoma. Modern issues of medicine and management. 2021;2(22):18-32. DOI: <https://doi.org/10.52340/mid.2021.638>
- ASC De-Souza, TA Costa-Casagrande. Animal models for colorectal cancer. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2018;31(2):1365-1369. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-672020180001e1369>
- Rytsyk O, Soroka Y, Shepet I, Vivchar Z, Andriichuk I, Lykhatskyi P, Fira L, Nebesna Z, Kramar S, Lisnychuk N. Experimental Evaluation of the Effectiveness of Resveratrol as an Antioxidant in Colon Cancer Prevention. Natural Product Communications. 2020;6(15):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1177/1934578X20932742>
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986:56.
- Kozhemyakin YuM, Hromov OS, Filonenko MA. Naukovo-praktychni rekomendacii z utrymannya laboratornyh tvaryn ta roboty z nymy. K.: Avicena, 2002:156. [in Ukrainian].
- Vlizio VV, Fedoruk RS, Ratych IB. Laboratorni metody doslidzhen u biologii, tvarynnyctvi ta veterynarii medycyni: dovidnyk.; za redakcieyu V.V. Vlizio. L.: Spolom, 2012:764. [in Ukrainian].
- Statystychni metody obrobky rezultativ medykobiologichnyh doslidzhen: metodychni vkazivky./ uporjadkovano: TV Levchmko, EB Radzishavska. Harkiv: HNNU, 2016:39. [in Ukrainian]. Available from: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/13270>
- Nour Eldin EEM, Nour Eldein MM, El-Readi MZ, Mirza AA, Fatani SH. Evaluation of the diagnostic and predicative values of 8-Iso-

Prostaglandin F2 α as a biomarker of breast cancer. Oncology research and treatment. 2020.10;(43):506-516.

DOI: <https://doi.org/10.1159/000509671>

17. Herasymchuk NM. 8-isoprostane as the main marker of oxidative stress. Zaporozhye medical journal 2018;20(6):853–859. DOI:

<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.6.146780>

18. Godovanec OI, Vitkovskiy OO, Kuznyak LV, Murynyuk TI. Funkcionuvannya glutationovoi systemy rotovoi ridyny ditei za umov

rozvytku odontogenного запального процесу. Bukovynskiy medychnyi visnyk. 2020;3(95):16-21. [in Ukrainian]. DOI:

<https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.66>

Received: 11.04.2023

Accepted: 09.06.202

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.