

УДК 577.1+616-006.6

ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ ТА ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ІЗ ТРАНСПЛАНТОВАНОЮ КАРЦИНОМОЮ ГЕРЕНА ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ ω -3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИМИ ЖИРНИМИ КИСЛОТАМИ

О. В. КЕЦА, М. М. МАРЧЕНКО, О.О. ЖМУРСЬКА

Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича,
вул. Коцюбинського, 2, м. Чернівці, 58012
e-mail: o.ketsa@chnu.edu.ua

Досліджено стан дисліпідемії на основі рівня триацилгліцеролів і холестеролу в гомогенаті печінки та співвідношення їх транспортних форм – ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) в сироватці крові щурів із трансплантованою карциномою Герена та за умов введення в організм ω -3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК). Джерелом ω -3 ПНЖК слугував риб'ячий жир. Встановлено, що метаболізм холестеролу та ліпопротеїнів в організмі відіграють значну роль у розвитку та прогресії онкогенезу. Показано, що ріст в організмі карциноми Герена призводить до підвищення рівня триацилгліцеролів та загального холестеролу в гомогенаті печінки щурів-пухлиноносіїв у логарифмічну фазу онкогенезу порівняно із показниками, характерними для інтактних тварин. Водночас, у сироватці крові порушується співвідношення між ЛПНЩ і ЛПВЩ у бік підвищення вмісту ЛПНЩ та одночасного зниження рівня ЛПВЩ в логарифмічну фазу онкогенезу порівняно із показниками інтактних тварин. Введення в організм ω -3 ПНЖК до та після трансплантації карциноми Герена помітно впливає на якісний і кількісний склад ліпопротеїнів у сироватці крові щурів-пухлиноносіїв, оскільки спостерігається зниження кількості атерогенних ліпопротеїнів – ЛПНЩ та підвищення рівня антиатерогенних ліпопротеїнів – ЛПВЩ в логарифмічну фазу онкогенезу. Водночас, рівні триацилгліцеролів та холестеролу в гомогенаті печінки та сироватці крові щурів з трансплантованою карциномою Герена, які отримували ω -3 ПНЖК, наближаються до показників норми. Введення ω -3 ПНЖК тільки до трансплантації карциноми Герена призводить до підвищення в сироватці крові ЛПВЩ та зниження ЛПНЩ порівняно зі щурами-пухлиноносійми, однак встановлені зміни менше виражені, ніж у групи пацієнтів, які ω -3 ПНЖК отримували до та після трансплантації пухлини. Введення ω -3 ПНЖК після трансплантації карциноми Герена не впливає на метаболізм ліпідів в організмі щурів-пухлиноносіїв. Отже, введення ω -3 ПНЖК до та після трансплантації карциноми Герена зумовлює корекцію дисбалансу ліпідів у організмі щурів із трансплантованою карциномою Герена.

Ключові слова: триацилгліцероли, холестерол, ліпопротеїни високої щільності, ліпопротеїни низької щільності, сироватка крові, печінка, карцинома Герена, ω -3 поліненасичені жирні кислоти.

Вступ. Дисліпідемія характерна високим рівнем триацилгліцеролів та апопротеїну В у крові та супроводжується порушенням співвідношення ліпопротеїнів високої та низької щільності. Відомо, що дисліпідемії та окислені форми ліпопротеїнів здатні викликати онкозахворювання, однак точний механізм цього процесу остаточно не з'ясований (Al-Seeni et al., 2016).

Ліпопротеїни (ЛП) – це ліпідно-апопротеїнові мультимолекулярні комплекси, які забезпечують транспорт ліпідів у організмі, а особлива структура ЛП дає змогу транспортувати нерозчинні у водному середовищі ацилгліцероли та холестерол до місць їх утилізації (Копытова и др., 2012).

Основними транспортними формами холестеролу в живих організмах є ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) із антагоністичними властивостями. ЛПНЩ транспортують холестерол у клітини всіх тканин, а ЛПВЩ забезпечують зворотний транспорт надлишкового холестеролу із тканин у клітини печінки, регулюючи в такий спосіб нормальний рівень холестеролу в крові (Воевода и др., 2003).

Введення в організм поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) може прямо або опосередковано впливати на ліпідний обмін, причому, напрям метаболічних процесів залежатиме від виду введених ПНЖК. Відомо, що надлишкове вживання ω -6 ПНЖК і високе співвідношення ω -6 / ω -3 ПНЖК у сучасній дієті відіграють

важливу роль у патогенезі багатьох захворювань, зокрема онкологічних (Arem et al., 2013). ω -6 ПНЖК – нутрієнти, які мають проканцерогенні властивості, водночас, ω -3 ПНЖК проявляють протективний ефект щодо розвитку раку (Molinari et al., 2011), однак молекулярні механізми їх протипухлинної дії остаточно не з'ясовані.

З огляду на вищезазначене метою роботи було встановити особливості змін ліпідного спектра в сироватці крові та печінці щурів із трансплантованою карциномою Герена та за умов введення ω -3 ПНЖК.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження здійснювали на білих безпородних щурах-самицях вагою 90–110 г. Експерименти з тваринами проводили відповідно до Міжнародних вимог про гуманне ставлення до тварин та вимог Директиви 86/609/ЄЕС щодо питання захисту тварин. Усіх дослідних пацюків утримували у стандартних санітарних умовах. Як модель злоякісного новоутворення використовували карциному Герена. Трансплантацію карциноми виконували підшкірним уведенням у ділянку стегна 0,5 мл 30 % суспензії ракових клітин у фізіологічному розчині за методикою (Shmarakov, Katan, 2011). Тварин поділили на такі групи: I – щури із трансплантованою карциномою Герена; II – щури-пухлиноносії, яким до та після трансплантації карциноми Герена вводили ω -3 ПНЖК; III – щури-пухлиноносії, яким карциному Герена трансплантували на фоні попереднього введення ω -3 ПНЖК; IV – щури-пухлиноносії, яким ω -3 ПНЖК вводили після трансплантації карциноми Герена. Контролем служили інтактні тварини.

Джерелом ω -3 ПНЖК слугував риб'ячий жир. Риб'ячий жир тварини отримували попередньо протягом чотирьох тижнів до трансплантації карциноми Герена та після трансплантації протягом усього періоду росту пухлини в організмі. Добова доза ω -3 ПНЖК складала 120 мг на кг ваги щурів.

Евтаназію тварин здійснювали під легким ефірним наркозом на 14-ту добу росту пухлини в організмі, що для карциноми Герена припадає на логарифмічну фазу онкогенезу.

У всіх дослідних групах в гомогенаті печінки визначали рівень триацилгліцеролів (Vucolo, David, 1973) та загального холестеролу (Allain et al., 1974). У сироватці крові пацюків встановлювали ліпідний спектр крові на основі показників рівня триацилгліцеролів і загального холестеролу та співвідношення їх транспортних

форм – ЛПВЩ та ЛПНЩ. Холестерол ЛПВЩ обчислювали ферментативним методом (Grillo et al., 1981), а концентрацію ХС ЛПНЩ у сироватці крові розраховували за допомогою формули Фридевальда (Friedewald et al., 1972). Статистичну обробку отриманих результатів проводили із використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення.

Результати проведених досліджень показали, що у печінці щурів із трансплантованою карциномою Герена в логарифмічну фазу онкогенезу спостерігається зростання у 2,3 рази рівня триацилгліцеролів (рис. 1а) та у 2 рази рівня холестеролу (рис. 1б), що свідчить про акумуляцію нейтральних ліпідів у гепатоцитах.

Імовірно, з розвитком в організмі новоутворення зростає рівень вільних жирних кислот, які окислюються шляхом β -окислення у мітохондріях, при цьому утворюється ацетил-КоА в кількості, яка перевищує можливості його окислення в циклі Кребса. У зв'язку з цим ацетил-КоА спрямовується на ліпогенез *de novo* (Baenke et al., 2013).

Накопичення нейтральних жирів та холестеролу в тканинах печінки може призвести до порушення співвідношення транспортних форм ліпідів сироватки крові (Wen et al., 2016). Надмірна кількість триацилгліцеролів та холестеролу в печінці призводить до підвищення секреції їх у складі ліпопротеїнів дуже низької і низької щільності. Тому для кількісної оцінки стану дисліпідемії нами проведено аналіз ліпопротеїнів сироватки крові.

Аналіз результатів вмісту ЛПВЩ та ЛПНЩ у сироватці крові щурів-пухлиноносіїв показав, що дані показники достовірно змінюються порівняно із групою контролю.

Наприклад, у період інтенсивного росту карциноми Герена в організмі у сироватці крові щурів-пухлиноносіїв спостерігається зниження ЛПВЩ в 1,9 разу порівняно із показниками контролю (рис. 2).

Зниження рівня ЛПВЩ може бути зумовлене патологічним процесом в організмі, що спостерігається в умовах канцерогенезу. Показано, що цитокіни, рівень кількості яких особливо зростає на тлі канцерогенезу, здатні порушувати склад частинок ЛПВЩ, а також активність лецитин-холестерол-ацилтрансферази та ліпідотransпортного білка, що зумовлює значне зменшення кількості ЛПВЩ в організмі (McMahon et al., 2017).

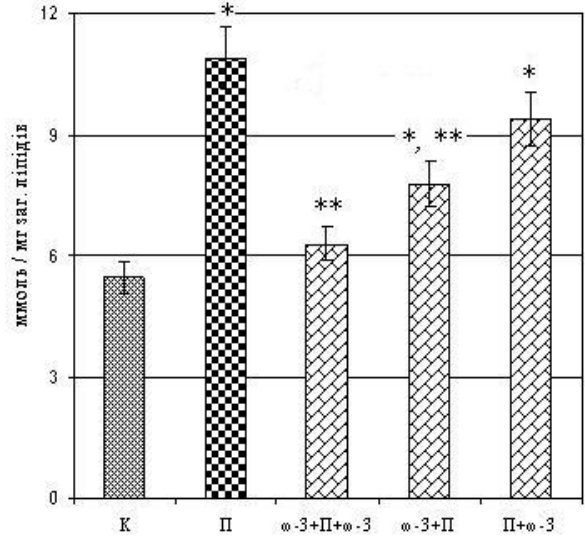
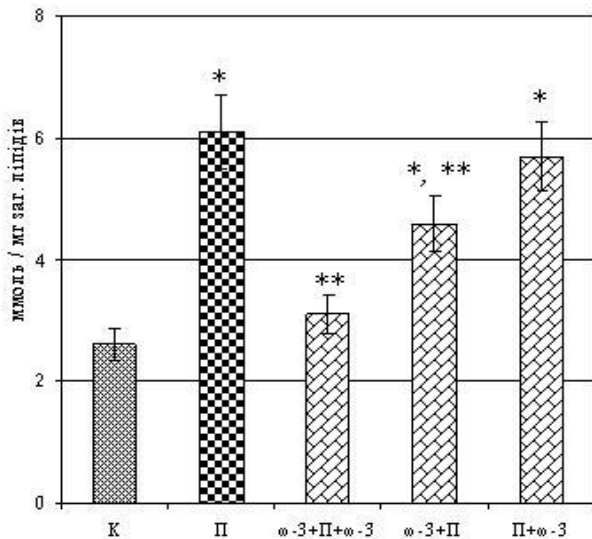


Рис. 1. Вміст триацилгліцеролів (а) та холестеролу (б) в гомогенаті печінки щурів-пухлиноносіїв за умов введення ω-3 поліненасичених жирних кислот

Fig. 1. The level of triglycerides (a) and cholesterol (b) in liver homogenate of tumor-bearing rats under the conditions of ω-3 polyunsaturated fatty acids introduction

Примітка (тут і надалі): К – контрольна група щурів, П – щури з трансплантованою карциномою Герена; ω-3+П+ω-3 – тварини, яким до та після трансплантації карциноми Герена вводили ω-3 поліненасичені жирні кислоти; ω-3+П – щури-пухлиноносії, яким карциному Герена трансплантували на фоні попереднього введення ω-3 поліненасичених жирних кислот; П+ω-3 – щури-пухлиноносії, яким ω-3 поліненасичені жирні кислоти вводили тільки після трансплантації карциноми Герена.

Note (thereafter): C – control rats; TB – rats with transplanted Guerin's carcinoma (experimental control); ω-3+TB+ω-3 – animals that were administered ω-3 PUFAs prior to and post-Guerin's carcinoma injection; ω-3+TB – animals that were administered ω-3 PUFAs prior to Guerin's carcinoma injection; TB+ω-3 – animals that were administered ω-3 PUFAs post-Guerin's carcinoma injection.

Водночас, у сироватці крові щурів-пухлиноносіїв спостерігається підвищення рівня ЛПНЩ у 1,8 разу порівняно із показниками інтактних тварин (рис. 3). Підвищення рівня ЛПНЩ зумовлене їх гальмівною утилізацією за рецептороопосередкованим механізмом, а також

продовженим періодом циркуляції у кров, під час якого вони можуть піддаватися хімічним модифікаціям, що значно впливає на їхнє захоплення клітинами периферичних тканин та виведення із кров'яного русла (Shete et al., 2016).

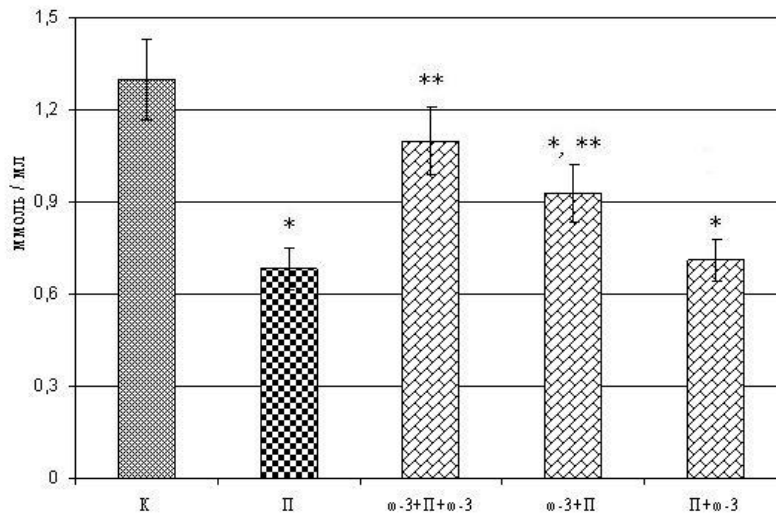


Рис.2. Уміст ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові щурів із трансплантованою карциномою Герена та за умов введення ω-3 поліненасичених жирних кислот

Fig. 2. The level of serum high-density lipoproteins in rats with transplanted Guerin's carcinoma under the conditions of ω-3 polyunsaturated fatty acids introduction

Отже, в умовах розвитку новоутворення в організмі спостерігається дисліпідемія, виражена підвищеними рівнями триацилгліцеролу та холестеролу в тканинах печінки та в дисбалансі співвідношення між ЛПВЩ і ЛПНЩ у сироватці крові. Зниження рівня ЛПВЩ та підвищення рівня атерогенних ЛПНЩ може свідчити про порушення функціонування печінки, яка забезпечує синтез ЛПВЩ та ЛПДНЩ як основних попередників ЛПНЩ. За таких умов імовірно виникнення ураження організму на клітинному рівні і супутніх захворювань (Рагіно и др., 2012).

Рівень ліпопротеїнів у організмі коригують введенням ω -3 ПНЖК, які виконують важливу структурну, протимодифікуючу, гепатопротекторну функції, оскільки даними ПНЖК можуть етерифікуватися фосfolіпиди, триацилгліцероли та холестерол (Hellstrand et al., 2012). Результати проведених досліджень показали, що попереднє введення ω -3 ПНЖК перед трансплантацією карциноми Герена та подальше їх введення протягом усього періоду росту в організмі карциноми Герена призводить до підвищення рівня ЛПВЩ у 1,8 разу в сироватці крові щурів порівняно із щурами-пухлиноносцями, які не отримували зазначені ПНЖК (рис. 2). Мабуть, ω -3 ПНЖК здатні модифікувати ЛПВЩ, впливаючи на текучість їх ліпідів і транспорт холестеролу всередину цих частинок, в результаті чого полегшується видалення холестеролу із клітин і реалізується антиатерогенний ефект (Gharekhani et al., 2016).

З іншого боку, підвищення рівня ЛПВЩ в сироватці крові за дії ω -3 ПНЖК може бути внаслідок зниження утворення ЛПДНЩ і зменшення кількості ЛПНЩ, а також посиленої екскреції стеролів і жовчевих кислот (Reynolds et al., 2014).

Щоб перевірити це припущення, нами визначено рівень ЛПНЩ за умов введення ω -3 ПНЖК. Аналіз результатів показав, що введення ω -3 ПНЖК до та після трансплантації пухлини призводить до зниження рівня ЛПНЩ у 1,5 разу в сироватці крові щурів порівняно із показниками дослідного контролю (рис. 3).

У групи тварин, яким ω -3 ПНЖК вводили тільки після трансплантації карциноми Герена (без попереднього введення) показники рівня триацилгліцеролів та холестеролу в гомогенаті печінки (рис. 1), а також вмісту ЛПВЩ (рис. 2) та ЛПНЩ (рис. 3) у сироватці крові не відрізняються від показників щурів-пухлиноносців, які не отримували досліджувані засіб.

Попереднє, перед трансплантацією пухлини, введення ω -3 ПНЖК призводить до зниження рівня триацилгліцеролів (рис. 1a) та холестеролу (рис. 1a) в гомогенаті печінки та підвищення ЛПВЩ (рис. 2) з одночасним зниженням ЛПНЩ (рис. 3) у сироватці крові порівняно із показниками щурів-пухлиноносців. Однак досліджувані показники не наближаються до значень групи тварин, яким ω -3 ПНЖК вводили до та після трансплантації пухлини.

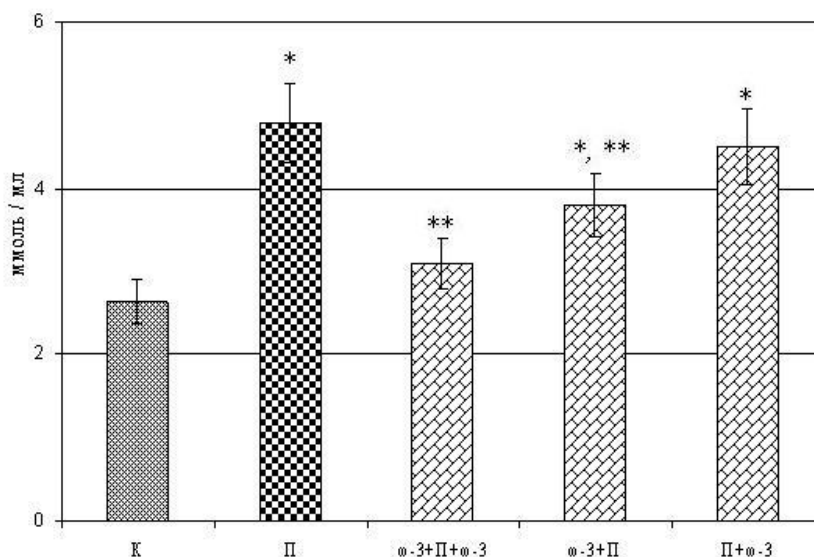


Рис. 3. Уміст ліпопротеїнів низької щільності в сироватці крові щурів із трансплантованою карциномою Герена та за умов введення ω -3 поліненасичених жирних кислот

Fig. 3. The level of serum low-density lipoproteins in rats with transplanted Guerin's carcinoma under the conditions of ω -3 polyunsaturated fatty acids introduction

Отже, введення ω -3 ПНЖК в організм до та після трансплантації карциноми Герена зумовлює корекцію дисліпідемії в гомогенаті печінки, підвищення вмісту ЛПВЩ та зниження рівня ЛПНЩ у сироватці крові. Зниження рівня ЛПНЩ може свідчити про гіпохолестеролознижуючу, гіпотригліцеридимічну дію ω -3 ПНЖК шляхом зниження синтезу апопротеїну В – основного білка ЛПДНЩ та ЛПНЩ (Edwards et al., 2004). Окрім цього, зниження кількості ЛПДНЩ у крові як основних попередників ЛПНЩ може свідчити про ефективний катаболізм їх клітинами, а значить, і меншу циркуляцію їх у крові, зокрема у вигляді модифікованих ЛПНЩ (Heuningen et al., 2013), а етерифіковані ω -3 ПНЖК фосфоліпіді здатні підтримувати нормальний рівень загального холестеролу в крові, що є важливою умовою для підтримання гомеостазу (Bays et al., 2012).

Аналіз результатів показав, що щурів-пухлиноносіїв, які отримували ω -3 ПНЖК до та після трансплантації карциноми Герена, знижується рівень триацилгліцеролів (рис. 4а) та холестеролу (рис. 4б) у сироватці крові.

Встановлений факт може бути наслідком підвищення рівня ЛПВЩ у сироватці крові, оскільки роль ЛПВЩ в організмі визначається, насамперед, їх участю в гомеостазі холестеролу крові й тканин завдяки залученню до так званого зворотного транспорту холестеролу в печінку (Gutierrez-Pajares et al., 2016). Також вони активно беруть участь у виведенні холестеролу з

клітин шляхом його етерифікації, що полегшує постачання холестеролу в печінку, звідки він у складі жовчі виводиться в кишечник і видаляється з організму. Всі інші ліпопротеїни, навпаки, транспортують холестерол у клітини. Окрім того, ЛПВЩ є транспортною формою фосфоліпідів у крові, сприяють підтримці холестеролу у врівноваженому стані, перешкоджаючи його видаленню з кров'яного русла (Поляков и др., 2011).

Отже, зміни які відбуваються в організмі при канцерогенезі впливають на функціонування всього організму, зокрема якісний і кількісний рівень ліпопротеїнів у крові. Такі зміни можна пояснити ослабленням організму під час онкогенезу та мобілізацією всіх поживних речовин (вуглеводів, жирів, білків) на ріст і розвиток пухлини (McCaw et al., 2017; Reddy et al., 2016). Оскільки ω -3 ПНЖК, окрім ліпідокорегуючої, виконують і протекторну функцію для організму (Benes et al., 2016), то їх вживання із продуктами харчування чи у вигляді препаратів надзвичайно важливе не тільки для підвищення стійкості організму, а й для запобігання розвитку багатьох хвороб. Ймовірно, що така дія відбувається інгібуванням вироблення прозапальних цитокінів, молекул адгезії і фактору росту ендотеліальних клітин через активний синтез протизапальних ейкозаноїдів (простагландинів 3-ої серії, лейкотрієнів 5-ої серії) (Fabian et al., 2015).

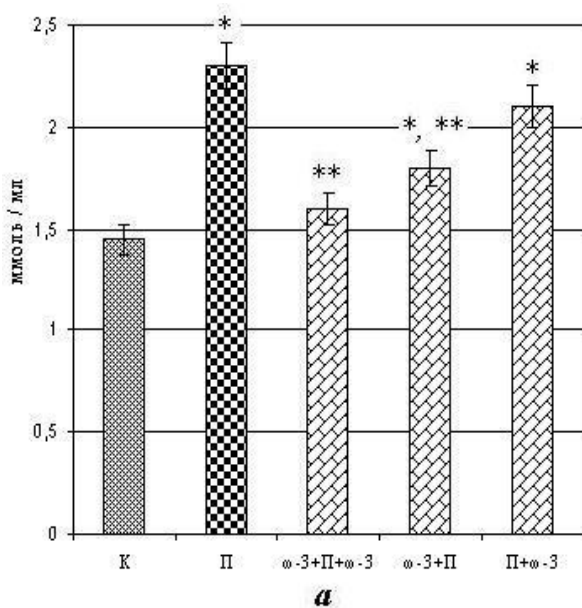


Рис. 4. Вміст триацилгліцеролів (а) та холестеролу (б) в сироватці крові щурів-пухлиноносіїв за умов введення ω -3 поліненасичених жирних кислот

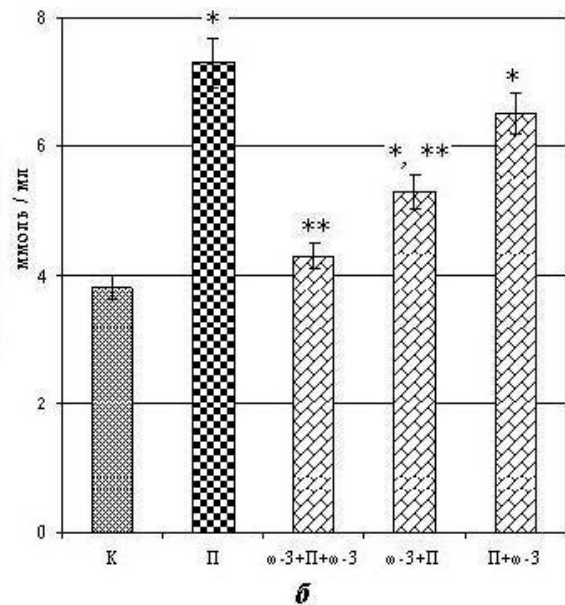


Fig. 4. The level of serum triglycerides (a) and cholesterol (b) of tumor-bearing rats under the conditions of ω -3 polyunsaturated fatty acids introduction

Висновки: У період інтенсивного росту карциноми Герена в сироватці крові пухлиноносія знижується рівень ЛПВЩ та підвищується ЛПНЩ, що є результатом порушення складної біохімічної системи, яка складається із синтезу холестеролу, його деградації та виведення з організму та результується у підвищенні рівня холестеролу та триацилгліцеролів у сироватці крові та печінці щурів.

Введення ω -3 ПНЖК до та після трансплантації карциноми Герена забезпечує зменшення кількості ЛПНЩ в сироватці крові щурів-пухлиноносій, із одночасним підвищенням кількості ЛПВЩ, які відіграють важливу роль у підтриманні нормального рівня холестеролу в крові.

Список літератури:

1. Воевода М.И., Рагино Ю.И., Семаева Е.В. и др. Липидный спектр крови и резистентность к окислению липопротеинов сыворотки крови у больных коронарным атеросклерозом в Западной Сибири // Бюл. СО РАМН. – 2003. – № 3. – С. 47-50.
2. Копытова Т.В., Щелчкова Н.А., Дмитриева О.Н., Химкина Л.Н. Значение окислительной модификации липопротеинов для диагностики нарушенной обменных процессов при хронических распространенных дерматозах // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – С. 82-85.
3. Поляков Л.М., Суменкова Д.В., Князев Р.А., Панин Л.Е. Анализ взаимодействия липопротеинов и стероидных гормонов // Биомедицинская химия. – 2011. – Т. 57, № 3. – С. 308-313. doi:[10.18097/pbmc20115703308](https://doi.org/10.18097/pbmc20115703308)
4. Рагино Ю.И., Садовський Е.В., Кривчун А.С. и др. Окислительная модификация липидов и протеинов при остром инфаркте миокарда // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – № 2. – С.27-31.
5. [Allain C.C.](#), [Poon L.S.](#), [Chan C.S.](#) et al. Enzymatic determination of total serum cholesterol // [Clin. Chem.](#) – 1974. – Vol. 20, № 4. – P. 470-475.
6. Al-Seeni M.N., Rabey H.A., Zamzami M.A., Alnefayee A.M. The hepatoprotective activity of olive oil and Nigella sativa oil against CCl4 induced hepatotoxicity in male rats // BMC Complementary and Alternative Medicine. – 2016. – Vol. 16. – P. 438-452. doi:[10.1186/s12906-016-1422-4](https://doi.org/10.1186/s12906-016-1422-4)
7. Arem H., Neuhaus M.L., Irwin M.L. et al. Omega-3 and omega-6 fatty acid intakes and endometrial cancer risk in a population-based case-control study // Eur. J. Nutr.. – 2013. – Vol. 52. – P. 1251-1260. doi:[10.1007/s00394-012-0436-z](https://doi.org/10.1007/s00394-012-0436-z)
8. Baenke F., Peck B., Miess H., Schulze A. Hooked on fat: the role of lipid synthesis in cancer metabolism and tumour development // Disease Models & Mechanisms. – 2013. – Vol. 6. – P. 1353-1363. doi:[10.1242/dmm.01133](https://doi.org/10.1242/dmm.01133)
9. Bays H.E., Braeckman R.A., Ballantyne C.M. Icosapent ethyl, a pure EPA omega-3 fatty acid: Effects on lipoprotein particle concentration and size in patients with very high triglyceride levels (the MARINE study) // J. Clin. Lipidol. – 2012. – Vol. 6. – P. 565-572. doi:[10.1016/j.jacl.2012.07.001](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.07.001)
10. Benes L.B., Bassi, M.H. Davidson N.S. Omega-3 carboxylic acids monotherapy and combination with statins in the management of dyslipidemia // Vascular Health and Risk Management. – 2016. – Vol. 12. – P. 481-490. doi:[10.2147/VHRM.S58149](https://doi.org/10.2147/VHRM.S58149)
11. Buccolo G., David H. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes // Clin. Chem. – 1973. – Vol. 19, № 5. – P. 476-482.
12. Edwards I.J., Berquin I.M., Sun H. et al. Differential effects of delivery of omega-3 fatty acids to human cancer cells by low-density lipoproteins versus albumin // Clin Cancer Res. – 2004. – Vol. 10. – P. 8275-8283.
13. [Fabian C.J.](#), [Kimler B.F.](#), [Hursting S.D.](#) Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship // [Breast Cancer Res.](#) – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 62-73. doi: [10.1186/s13058-015-0571-6](https://doi.org/10.1186/s13058-015-0571-6)
14. Friedewald W., Levy R., Fredrickson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge // Clin Chem. – 1972. – Vol. 18. – P. 499-502.
15. Gharekhani A., Dashti-Khavidaki S., Lessan-Pezeshki M., Khatami M.-R. Potential effects of omega-3 fatty acids on insulin resistance and lipid profile in maintenance hemodialysis patients // Iranian Journal of Kidney Diseases. – 2016. – Vol. 10, № 5. – P. 310-318.
16. [Grillo F.](#), [Izzo C.](#), [Mazzotti G.](#), [Murador E.](#) Improved method for determination of high-density-lipoprotein cholesterol II. Enzymic determination of cholesterol in high-density lipoprotein fractions with a sensitive reagent // [Clin. Chem.](#) – 1981. – Vol. 27, № 3. – P. 375-379.
17. Gutierrez-Pajares J.L., Hassen C.B., Chevalier S, Frank P.G. SR-BI: Linking cholesterol and lipoprotein metabolism with breast and prostate cancer // Front. Pharmacol. – 2016. – Vol. 7. – P. 1-9. doi: [10.3389/fphar.2016.00338](https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00338)
18. Hellstrand S., Sonestedt E., Ericson U. et al. Intake levels of dietary long-chain PUFAs modify the association between genetic variation in FADS and LDL-C // J. Lipid Res. – 2012. – Vol. 53. – P. 1183-1189. doi: [10.1194/jlr.P023721](https://doi.org/10.1194/jlr.P023721)
19. Heyningen C., Cozma I., Arasaradnam M. Lipoprotein-lipase deficiency: treatment with omega-3 fatty acids and colestyramine for severe gestational hypertriglyceridaemia and follow up over twenty years // International Journal of Case Reports in Medicine. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-7. doi:[10.5171/2013.810803](https://doi.org/10.5171/2013.810803)
20. McCaw L., Shi Y., Wang G. Low density lipoproteins amplify cytokine-signaling in chronic lymphocytic leukemia cells // EBioMedicine. – 2017. – Vol. 15. – P. 24-35. doi:[10.1016/j.ebiom.2016.11.033](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.11.033)
21. McMahon K.M., Scielzo C., Angeloni N.L. et al. Synthetic high-density lipoproteins as targeted monotherapy for chronic lymphocytic leukemia // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, №7. – P. 11219-11227. doi:[10.18632/oncotarget.14494](https://doi.org/10.18632/oncotarget.14494)

22. Molinari R., D'Eliseo D., Manzi L. Et al. The n3-polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid induces immunogenic cell death in human cancer cell lines via pre-apoptotic calreticulin exposure // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. – 2011. – Vol. 60, № 10 – P. 1503-1507. doi:10.1007/s00262-011-1074-7
23. Reddy A.V., Killampalli L.K., Prakash A.R. Analysis of lipid profile in cancer patients, smokers, and nonsmokers // *Dent Res J*. – 2016. – Vol. 13. – P.494-499.
24. Reynolds L., Mulik R.S., Wen X. et al. Low-density lipoprotein-mediated delivery of docosahexaenoic acid selectively kills murine liver cancer cells // *Nanomedicine (Lond)*. – 2014. – Vol. 9 (14). – P. 2123-2141. doi:10.2217/nmm.13.187.
25. Shete V., Costabile B.K., Kim Y-K., Quadro L. Low-density lipoprotein receptor contributes to carotene uptake in the maternal liver // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 8. – P. 765-778. doi:10.3390/nu8120765
26. Shmarakov I.A., Katan N.V. The Induction of Guerin's carcinoma cytochrome P450 hydroxylase activity by retinoids. // *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. – 2011. – Vol. 5, № 4. – P. 371-377.
27. Wen X., Reynolds L., Mulik R.S. et al. Hepatic arterial infusion of low-density lipoprotein docosahexaenoic acid nanoparticles selectively disrupts redox balance in hepatoma cells and reduces growth of orthotopic liver tumors in rats // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150 (2). – P. 488–498. doi:10.1053/j.gastro.2015.10.008.
7. Arem H., Neuhouwer M.L., Irwin M.L. et al. Omega-3 and omega-6 fatty acid intakes and endometrial cancer risk in a population-based case-control study // *Eur. J. Nutr.*. – 2013. – Vol. 52. – P. 1251-1260. doi: [10.1007/s00394-012-0436-z](https://doi.org/10.1007/s00394-012-0436-z)
8. Baenke F., Peck B., Miess H., Schulze A. Hooked on fat: the role of lipid synthesis in cancer metabolism and tumour development // *Disease Models & Mechanisms*. – 2013. – Vol. 6. – P. 1353-1363. doi:10.1242/dmm.01133
9. Bays H.E., Braeckman R.A., Ballantyne C.M. Icosapent ethyl, a pure EPA omega-3 fatty acid: Effects on lipoprotein particle concentration and size in patients with very high triglyceride levels (the MARINE study) // *J. Clin. Lipodol*. – 2012. – Vol. 6. – P. 565-572. doi:10.1016/j.jacl.2012.07.001
10. Benes L.B., Bassi, M.H. Davidson N.S. Omega-3 carboxylic acids monotherapy and combination with statins in the management of dyslipidemia // *Vascular Health and Risk Management*. – 2016. – Vol. 12. – P.481-490. doi:[10.2147/VHRM.S58149](https://doi.org/10.2147/VHRM.S58149)
11. Buccolo G., David H. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes // *Clin. Chem.* – 1973. – Vol. 19, № 5. – P. 476-482.
12. Edwards I.J., Berquin I.M., Sun H. et al. Differential effects of delivery of omega-3 fatty acids to human cancer cells by low-density lipoproteins versus albumin // *Clin Cancer Res*. – 2004. – Vol. 10. – P. 8275-8283.
13. Fabian C.J., Kimler B.F., Hursting S.D. Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship // *Breast Cancer Res*. – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 62-73. doi: 10.1186/s13058-015-0571-6
14. Friedewald W., Levy R., Fredrickson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin Chem*. – 1972. – Vol. 18. – P. 499-502.
15. Gharekhani A., Dashti-Khavidaki S., Lessan-Pezeshki M., Khatami M.-R. Potential effects of omega-3 fatty acids on insulin resistance and lipid profile in maintenance hemodialysis patients // *Iranian Journal of Kidney Diseases*. – 2016. – Vol. 10, № 5. – P. 310-318.
16. Grillo F., Izzo C., Mazzotti G., Murador E. Improved method for determination of high-density-lipoprotein cholesterol II. Enzymic determination of cholesterol in high-density lipoprotein fractions with a sensitive reagent // *Clin. Chem*. – 1981. – Vol. 27, № 3. – P. 375-379.
17. Gutierrez-Pajares J.L., Hassen C.B., Chevalier S, Frank P.G. SR-BI: Linking cholesterol and lipoprotein metabolism with breastand prostate cancer // *Front. Pharmacol*. – 2016. – Vol. 7. – P. 1-9. doi:10.3389/fphar.2016.00338
18. Hellstrand S., Sonestedt E., Ericson U. et al. Intake levels of dietary long-chain PUFAs modify the association between genetic variation in FADS and LDL-C // *J. Lipid Res*. – 2012. – Vol. 53. – P. 1183-1189. doi:[10.1194/jlr.P023721](https://doi.org/10.1194/jlr.P023721)
19. Heyningen C., Cozma I., Arasaradnam M. Lipoprotein-lipase deficiency: treatment with omega-3 fatty acids and colestyramine for severe gestational

References:

1. Voevoda M.I., Ragino Yu.I., Semaeva E.V. et al. Bloodlipid profile and resistance of blood lipoproteins to oxidation in patients with coronary atherosclerosis in Western Siberia // *Bul. SO RAMN*. – 2003. – № 3. – P. 47-50.
2. Kopytova T.V., Schelchkova N.A, Dmitrieva O.N., Chimkina L.N. The importance of oxidative modification of lypoproteins for exchange process violation diagnostics during chronical widespread dermatozes // *Fundamental research*. – 2012. – № 8. – P. 82-85.
3. Polyakov L.M., Sumenkova D.V., Knyazev R.A., Panin L.E. The analisis of interaction between lipoproteins and steroid hormone // *Biomeditsinskaya khimiya*. – 2011. – T. 57, № 3. – P. 308-313. doi:[10.18097/pbmc20115703308](https://doi.org/10.18097/pbmc20115703308)
4. Ragino Yu.I., Sadowski E.V., Krivchun A.S. et al. Oxidative modification of lipids and proteins in men with coronary atherosclerosis complication // *Dyslipidemia and atherosclerosis*. – 2012. – № 2. – P. 27-31.
5. Allain C.C., Poon L.S., Chan C.S. et al. Enzymatic determination of total serum cholesterol // *Clin. Chem*. – 1974. – Vol. 20, № 4. – P. 470-475.
6. Al-Seeni M.N., Rabey H.A., Zamzami M.A., Alnafayee A.M. The hepatoprotective activity of olive oil and Nigella sativa oil against CCl4 induced hepatotoxicity in male rats // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. – 2016. – Vol. 16. – P. 438-452. doi:[10.1186/s12906-016-1422-4](https://doi.org/10.1186/s12906-016-1422-4)

- hypertriglyceridaemia and follow up over twenty years // *International Journal of Case Reports in Medicine*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-7. doi:10.5171/2013.810803
20. McCaw L., Shi Y., Wang G. Low density lipoproteins amplify cytokine-signaling in chronic lymphocytic leukemia cells // *EBioMedicine*. – 2017. – Vol. 15. – P. 24-35. doi:10.1016/j.ebiom.2016.11.033.
21. McMahon K.M., Scielzo C., Angeloni N.L. et al. Synthetic high-density lipoproteins as targeted monotherapy for chronic lymphocytic leukemia // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 7. – P. 11219-11227. doi:[10.18632/oncotarget.14494](https://doi.org/10.18632/oncotarget.14494)
22. Molinari R., D'Eliseo D., Manzi L. Et al. The n3-polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid induces immunogenic cell death in human cancer cell lines via pre-apoptotic calreticulin exposure // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. – 2011. – Vol. 60, № 10. – P. 1503-1507. doi:10.1007/s00262-011-1074-7
23. Reddy A.V., Killampalli L.K., Prakash A.R. Analysis of lipid profile in cancer patients, smokers, and nonsmokers // *Dent Res J*. – 2016. – Vol. 13. – P.494-499.
24. Reynolds L., Mulik R.S., Wen X. et al. Low-density lipoprotein-mediated delivery of docosahexaenoic acid selectively kills murine liver cancer cells // *Nanomedicine (Lond)*. – 2014. – Vol. 9 (14). – P. 2123-2141. doi:10.2217/nmm.13.187.
25. Shete V., Costabile B.K., Kim Y-K., Quadro L. Low-density lipoprotein receptor contributes to carotene uptake in the maternal liver // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 8. – P. 765-778. doi:10.3390/nu8120765
26. Shmarakov I.A., Katan N.V. The Induction of Guerin's carcinoma cytochrome P450 hydroxylase activity by retinoids. // *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. – 2011. – Vol. 5, № 4. – P. 371-377.
27. Wen X., Reynolds L., Mulik R.S. et al. Hepatic arterial infusion of low-density lipoprotein docosahexaenoic acid nanoparticles selectively disrupts redox balance in hepatoma cells and reduces growth of orthotopic liver tumors in rats // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150 (2). – P. 488-498. doi:10.1053/j.gastro.2015.10.008.

CORRECTION OF THE SERUM AND LIVER LIPID SPECTRUM IN RATS WITH TRANSPLANTED GUERIN'S CARCINOMA UNDER CONDITIONS OF Ω -3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS INTRODUCTION

O. V. Ketsa, M. M. Marchenko, O. O. Zhmurska

The effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) on the level of triglycerides and cholesterol in liver homogenate and a ratio of serum high-density lipoproteins (HDL) and serum low-density lipoproteins (LDL) in rats with transplanted Guerin's carcinoma have been investigated. ω -3 PUFAs in experiment diets were presented by fish oil. The obtained data demonstrated the significant role of cholesterol and lipoprotein metabolism in the progression of cancer. It was shown that growth of Guerin's carcinoma in organism increases in level of triglycerides and total cholesterol in liver homogenate in the logarithmic oncogenesis phase in comparison with control group. At the same time, it was observed an increase in the level of serum LDL and decrease in the level of high-density lipoproteins in serum of rats with tumor in the logarithmic oncogenesis phase, compare to the control. ω -3 PUFAs supplementation before and after transplantation of Guerin's carcinoma resulted in the decrease in the level of atherogenic lipoproteins (low-density lipoproteins) and increase in the level of anti-atherogenic lipoproteins (high-density lipoproteins) in the serum of rats with transplanted Guerin's carcinoma in the logarithmic phases of oncogenesis, in comparison with a control group. At the same time, decrease in triglycerides and cholesterol level in the liver homogenate and serum of tumor-bearing rats under conditions of ω -3 PUFAs introduction is very close to the normal values. An introduction of ω -3 PUFAs prior to Guerin's carcinoma implantation leads to increasing in the serum HDL level and decreasing in the serum LDL level in comparison to tumor-bearing rats. In this case the changes are less pronounced than those of the group receiving of ω -3 PUFAs both prior to and post-Guerin's carcinoma implantation. Introduction of ω -3 PUFAs after Guerin's carcinoma implantation does not have influence on lipid metabolism of tumor-bearing rats. Therefore, ω -3 PUFAs application prior to and post-implantation of Guerin's carcinoma causes the correction of lipid disbalance in rats with transplanted Guerin's carcinoma.

Key words: triglycerides, cholesterol, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, blood serum, liver, Guerin's carcinoma, ω -3 polyunsaturated fatty acids.

Отримано редколегією 12.04.2017