

# Вплив $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот на функціонування монооксигеназної системи мікросомної фракції печінки щурів-пухлиноносіїв

О.В. Кеца, М.М. Марченко, І.О. Шмараков

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича; e-mail: o.ketsa@chnu.edu.ua

*Досліджено вплив  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) на активність компонентів монооксигеназної системи (МОС) печінки щурів-пухлиноносіїв. Показано, що ріст в організмі карциноми Герена супроводжується дисфункціонуванням компонентів МОС печінки щурів у логарифмічну фазу онкогенезу. В редуктазному ланцюзі вдвічі підвищується НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктазна активність з одночасним зниженням у 2,2 раза вмісту цитохрому  $b_5$  порівняно з інтактними тваринами, що призводить до генерації  $O_2^-$ . В оксигеназному ланцюзі ферментативна активність НАДФН-цитохром P450-редуктази знижується у 2,4 раза, а вміст цитохрому P450 – у 2,8 раза порівняно з контролем, у результаті його переходу в неактивну форму – цитохром P420. Ефект застосування  $\omega$ -3 ПНЖК, зокрема ейкозапентаєнової і докозагексаєнової кислот, залежить від тривалості їх введення і ступеня попередньої забезпеченості ними організму. Коригувальний вплив  $\omega$ -3 ПНЖК на функціонування компонентів МОС печінки найбільше виражений за умов їх попереднього вживання до трансплантації карциноми Герена і впродовж усього періоду росту пухлини в організмі. У цієї групи тварин ферментативні активності НАДН-цитохром  $b_5$ - і НАДФН-цитохром P450-редуктази, а також вміст цитохромів  $b_5$  і P450 наближаються до значень у інтактних тварин. Застосування  $\omega$ -3 ПНЖК тільки до трансплантації карциноми Герена призводить до корекції змін в МОС порівняно зі щурами-пухлиноносійми, однак вона менше виражена, ніж у групи щурів, які  $\omega$ -3 ПНЖК отримували до та після трансплантації пухлини. Введення  $\omega$ -3 ПНЖК після трансплантації карциноми Герена не впливає на активність компонентів МОС в організмі щурів-пухлиноносіїв.*

*Ключові слова: цитохром P450; цитохром  $b_5$ ; НАДФН-цитохром P450-редуктаза; НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктаза;  $\omega$ -3 поліненасичені жирні кислоти; мікросомна фракція; печінка; щури.*

## ВСТУП

Розвиток в організмі злоякісного новоутворення супроводжується метаболічними змінами, які сприяють прогресії онкогенезу. Автономність пухлинного росту носить відносний характер, оскільки між пухлинними клітинами і клітинами організму існує тісний метаболічний зв'язок [1]. Карцинома Герена – штамп спонтанної аденокарциноми матки, що має достатню радіо- і хіміорезистентність. Її ріст в організмі може впливати на функціонування органів не задіяних пухлинним процесом, зокрема печінки [1, 2].

Пошук нетоксичних препаратів, які б пригнічували пухлинний ріст з одночасною

нетоксичною дією на органи, сьогодні залишається актуальною проблемою прикладного характеру. До таких речовин можна віднести  $\omega$ -3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК). Відомо, що вони проявляють антиканцерогенний ефект, який виражається у зміні властивостей пухлинних клітин – пригнічені проліферації й інвазії, запуску апоптозу [3-5], а також протективний ефект відносно тканин і клітин організму (знижують запальні процеси, посилюють імунну відповідь) [6]. Водночас молекулярні механізми їх проти-пухлинної дії з одночасним сприятливим ефектом відносно функціонування печінки в організмі-пухлиноносія до кінця не з'ясовані.

© О.В. Кеца, М.М. Марченко, І.О. Шмараков

Потрапляючи в організм  $\omega$ -3 ПНЖК піддаються метаболічним перетворенням ферментними системами, однією з яких є система цитохрому P450 (монооксигеназна система – МОС) ендоплазматичного ретикулула (ЕР) печінки. Цитохром P450 (компонент оксигеназного ланцюга МОС), разом із детоксикацією ксенобіотиків, бере участь у гідроксилюванні ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот з утворенням гідроксильованих та епоксидованих похідних – епоксиейкозатетраєнової й епоксидокозапентаєнової кислот відповідно, які проявляють антиканцерогенні властивості в організмі [7]. Гідроксилювання  $\omega$ -3 ПНЖК ізоформами цитохрому P450 істотно залежить від редуктазного ланцюга МОС, оскільки перший його компонент – НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктаза, передає електрони на цитохром  $b_5$ , який, у свою чергу, переносить їх на цитохром P450 на п'ятому етапі монооксигеназного циклу [8]. З іншого боку, функціонування МОС значною мірою залежить від вмісту ПНЖК, які входять до складу фосфоліпідів мембран і можуть стабілізувати мембранозв'язані компоненти МОС – цитохроми P450 та  $b_5$ , НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктазу та НАДФН-цитохром P450-редуктазу в структурно-функціональній конформації [9].

Метою роботи було встановити особливості змін функціонування компонентів МОС печінки щурів з трансплантованою карциномою Герена за умов введення  $\omega$ -3 ПНЖК.

## МЕТОДИКА

Дослідження проводили на 3-місячних білих безпородних щурах-самицях масою 140-160 г. Всіх дослідних тварин утримували на стандартному раціоні віварію, збалансованому за всіма нутрієнтами. Як модель злоякісного новоутворення використовували карциному Герена, яку моделювали підшкірним введенням у ділянку стегна 0,5 мл 30 %-ї суспензії ракових клітин у фізіологічному розчині. Всі маніпуляції з тваринами проводили від-

повідно до Міжнародних вимог про гуманне ставлення до тварин та виконанням вимог Директиви 86/609/ЄЕС щодо питання захисту тварин. В експерименті було використано 84 тварини, які були поділені на такі групи: I – інтактні тварини; II – тварини, яким вводили  $\omega$ -3 ПНЖК; III – щури з трансплантованою карциномою Герена; IV – щури-пухлиноносії, яким до і після трансплантації карциноми Герена вводили  $\omega$ -3 ПНЖК; V – щури-пухлиноносії, яким карциному Герена трансплантували на фоні попереднього введення  $\omega$ -3 ПНЖК; VI – щури-пухлиноносії, які  $\omega$ -3 ПНЖК отримували після трансплантації карциноми Герена.

$\omega$ -3 ПНЖК тварини отримували протягом 4-тиж до трансплантації карциноми Герена і після неї впродовж усього періоду росту пухлини у дозі 120 мг/кг. Джерелом  $\omega$ -3 ПНЖК слугував комерційний препарат Вітрум Кардіо Омега-3 (виробник «Unipharm, Inc.», США) тваринного походження (риб'ячий жир), який містив 32 % ейкозапентаєнової кислоти і 24 % докозагексаєнової кислоти. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом на 14-ту добу після трансплантації карциноми Герена, що для пухлиноносіїв відповідає логарифмічній стадії росту цієї пухлини.

Мікросомну фракцію печінки щурів отримували за допомогою диференційного центрифугування [10]. У суспензії мікросомної фракції визначали ферментативну активність НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктази і НАДФН-цитохром P450-редуктази, вміст цитохрому  $b_5$  і цитохрому P450 [11], а також швидкість інактивації цитохрому P450 [12], яку реєстрували при довжині хвилі 420 і 450 нм через кожні 3 хв. Реакції в редуктазному й оксигеназному електронно-транспортних ланцюгах ініціювали додаванням відновлених НАДН і НАДФН відповідно. Одним з продуктів цих реакцій є супероксидний радикал ( $\cdot O_2^-$ ), утворення якого реєстрували в тесті з нітросинім тетразолієм [13]. Вміст протеїну в пробах визначали за методом Лоурі [14].

Для оцінки відмінностей між групами використовували параметричний критерій t Стьюдента, оскільки вибірку порівнювали за середніми значеннями двох груп, водночас спостерігали нормальність розподілу ознаки.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень компонентів редуцтазного ланцюга МОС в мікросомній фракції печінки щурів з трансплантованою карциномою Герена показали, що в період інтенсивного росту пухлини в організмі рівень НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктазної активності вдвічі перевищував значення інтактних тварин (рис. 1, I,a), тоді як вміст цитохрому  $b_5$

знижувався у 2,2 раза порівняно з контролем (див. рис. 1, I,б). Виявлена різноспрямованість змін компонентів редуцтазного ланцюга МОС матиме негативні наслідки, оскільки електрони з НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктази будуть передаватися не на цитохром  $b_5$ , вміст якого знижений, а на молекулярний кисень. Внаслідок таких змін у редуцтазному ланцюзі МОС утворюється  $O_2^-$  (рис. 2,a), який є ініціатором вільнорадикального окиснення макромолекул у клітинах печінки [15]. Один з можливих механізмів антиканцерогенної дії  $\omega$ -3 ПНЖК – їх конверсія в окиснені похідні цитохром P450-залежним метаболічним шляхом. Утворені метаболіти прямо або опосередковано впливають на проліферацію і ріст пухлинних клітин [16], водно-

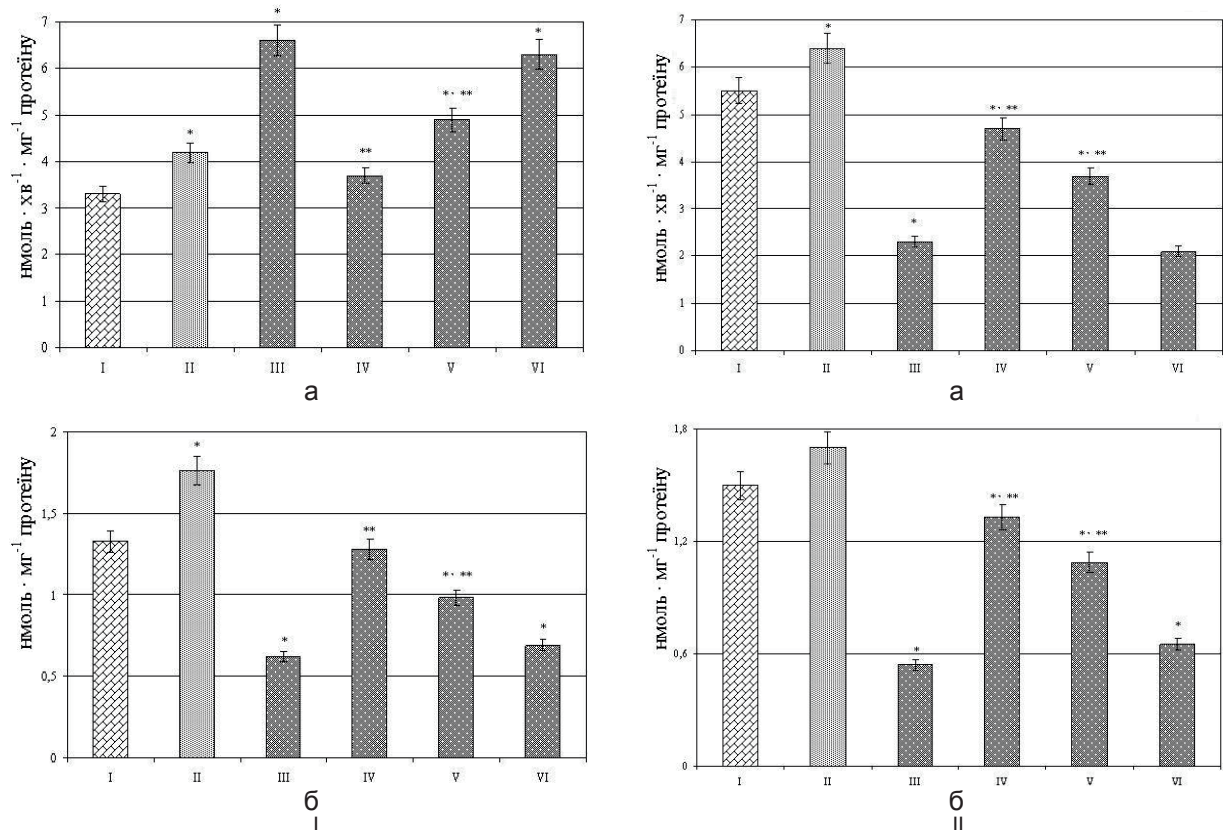


Рис. 1. НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктазна (I,a) і НАДФН-цитохром P450-редуктазна (II,a) активність і вміст цитохромів  $b_5$  (I,б) і P450 (II,б) у мікросомній фракції печінки щурів-пухлиноносіїв за умов введення  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК): I – інтактні тварини; II – тварини, яким вводили  $\omega$ -3 ПНЖК; III – щури з трансплантованою карциномою Герена; IV – щури-пухлиноносії, яким до і після трансплантації карциноми вводили  $\omega$ -3 ПНЖК; V – тварини, яким карциному трансплантували на фоні попереднього введення  $\omega$ -3 ПНЖК; VI – тварини, які  $\omega$ -3 ПНЖК отримували після трансплантації карциноми; \*  $P \leq 0,05$  порівняно з інтактними тваринами; \*\*  $P \leq 0,05$  порівняно з показниками щурів-пухлиноносіїв

час проявляють протективну дію на віддалені органи організму-пухлиноносія. Порушення у функціонуванні компонентів редуказного ланцюга МОС печінки щурів-пухлиноносіїв можуть призвести до змін профілю синтезованих метаболітів і спрямованості реакцій в МОС. Зниження вмісту цитохрому  $b_5$  у мікросомній фракції печінки щурів за умов росту в організмі карциноми Герена, ймовірно, відбувається за рахунок зв'язування аміногруп білка з вторинними продуктами пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) з утворенням реакційно здатних основ Шиффа, які беруть участь у реакціях полімеризації й поліконденсації [17].

Для корекції встановлених змін у редуказному ланцюзі МОС ми використали  $\omega$ -3 ПНЖК. Результати досліджень показали, що у групах тварин, яким  $\omega$ -3 ПНЖК вводили тільки до трансплантації карциноми, спостерігалось зниження НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктазної активності в 1,3 раза (див. рис. 1, I,а) і підвищення вмісту цитохрому  $b_5$  в 1,6 раза (див. рис. 1, I,б) порівняно зі значеннями щурів-пухлиноносіїв, однак встановлені показники не сягали рівня інтактних тварин. Вживання  $\omega$ -3 ПНЖК лише після трансплантації пухлини, починаючи з першого дня росту новоутворення в організмі, не призводило

до змін досліджуваних показників.

Найвищий коригувальний ефект на компоненти редуказного ланцюга МОС  $\omega$ -3 ПНЖК проявляли за умов їх попереднього введення до трансплантації карциноми в організм та подальшого введення протягом усього періоду росту пухлини в організмі. У цієї групи тварин знижувалася НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктазна активність в 1,8 раза (див. рис. 1, I,а) і підвищувався вміст цитохрому  $b_5$  вдвічі (див. рис. 1, I,б) з одночасним пригніченням швидкості утворення  $O_2^-$  (див. рис. 2,а) порівняно із щурами-пухлиноносіями. Зниження генерації  $O_2^-$ , ймовірно, пов'язано з антиоксидантними властивостями  $\omega$ -3 ПНЖК, оскільки вони у визначених дозах мобілізують як ферментативну, так і неферментативну ланки антиоксидантного захисту в печінці щурів-пухлиноносіїв [18]. З іншого боку, попереднє введення  $\omega$ -3 ПНЖК сприяє їх вбудовуванню у фосfolіпиди мембран ендоплазматичного ретикулула, внаслідок чого вони замінюють в їх складі  $\omega$ -6 ПНЖК, захищаючи, таким чином, мембрани від процесів ПОЛ, чим і проявляють протективний ефект. При цьому компоненти редуказного ланцюга МОС стабілізуються у функціонально-активній конформації, оскільки у щурів без пухлини введення  $\omega$ -3 ПНЖК сприяло

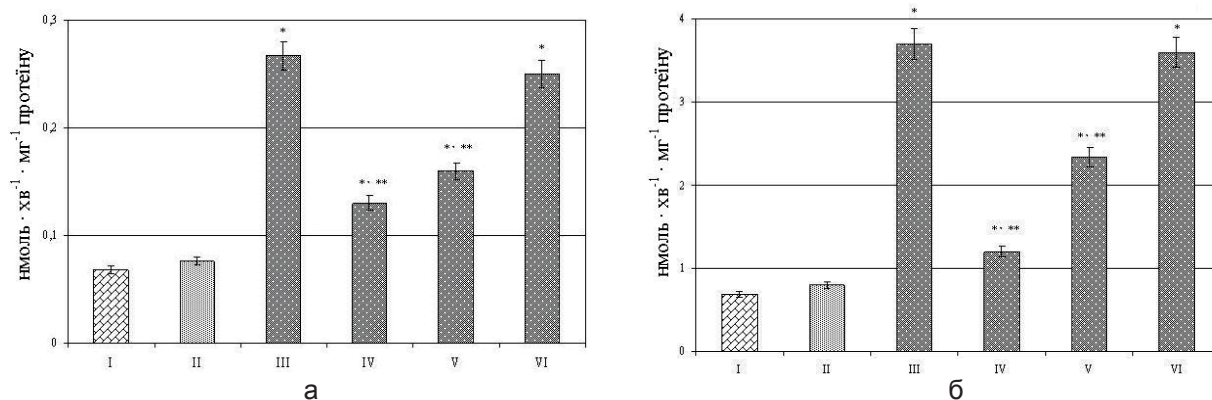


Рис. 2. Швидкість утворення супероксидного радикала компонентами редуказного (а) та оксигеназного (б) ланцюгів монооксигеназної системи печінки щурів-пухлиноносіїв за умов введення  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК): I – інтактні тварини; II – тварини, яким вводили  $\omega$ -3 ПНЖК; III – щури з трансплантованою карциномою Герена; IV – щури-пухлиноносії, яким до і після трансплантації карциноми вводили  $\omega$ -3 ПНЖК; V – тварини, яким карциному трансплантували на фоні попереднього введення  $\omega$ -3 ПНЖК; VI – тварини, які  $\omega$ -3 ПНЖК отримували після трансплантації карциноми; \*  $P \leq 0,05$  порівняно з інтактними тваринами; \*\*  $P \leq 0,05$  порівняно з показниками щурів-пухлиноносіїв



активації редуктазного ланцюга МОС, підтвердженням чого є підвищення НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктазної активності (див. рис. 1, I,a) та вмісту цитохрому  $b_5$  (див. рис. 1, I,б). Трансплантація на такому фоні карциноми Герена та подальше посттрансплантаційне введення  $\omega$ -3 ПНЖК може сприяти їх транспортуванню в пухлинну тканину, де вони проявляють антиканцерогенний ефект [19].

Виявлені зміни в редуктазному ланцюзі МОС сприятимуть дисфункціонуванню компонентів оксигеназного ланцюга. Встановлено, що в період інтенсивного росту пухлини в мітросомній фракції печінки щурів знижувалася активність НАДФН-цитохром Р450-редуктази у 2,4 раза порівняно з контролем (див. рис. 1, II,a). Причиною зниження активності ферменту може бути його модифікація активними формами кисню або виснаження клітинного пулу відновленого НАДФН за умов онкогенезу [20]. Зниження НАДФН-цитохром Р450-редуктазної активності призводить до порушення транспорту електронів на цитохром Р450 в оксигеназному ланцюзі МОС і, як результат, до зниження його вмісту у 2,8 раза порівняно з контролем (див. рис. 1, II,б) та підвищення швидкості утворення його неактивної форми – цитохрому Р420 (рис. 3). Встановлені зміни свідчать про відхилення реакцій монооксигеназного циклу цитохрому Р450 від норми, при цьому не весь кисень входить до молекули субстрату, а частина його вивільняється з оксикомплексу –  $(\text{RH})\text{Fe}^{3+}(\text{O}_2^-)$  у вигляді супероксидного радикала, оскільки швидкість генерації  $\text{O}_2^-$  у 5,4 раза перевищувала показники інтактних тварин (див. рис. 2,б).  $\text{O}_2^-$  згодом перетворюватиметься на інші активні форми кисню [13].

Зниження вмісту цитохрому Р450 та підвищення швидкості утворення його неактивної форми – цитохрому Р420, ймовірно, пов'язано з генерацією активних форм кисню в активному центрі самого цитохрому Р450, внаслідок чого відбувається його самоокиснення. Інша причина зниження вмісту цитохрому Р450 – пошкодження фосфоліпідного

бішару мембран ER, оскільки в умовах росту карциноми Герена в організмі посилюються процеси ПОЛ в мітросомній фракції печінки [21]. Виявлені зміни сприятимуть зниженню швидкості біотрансформації екзогенних і ендогенних токсинів цитохромом Р450 в печінці щурів-пухлиноносіїв, що є передумовою для росту пухлини в організмі.

Введення  $\omega$ -3 ПНЖК щурам, у яких не спостерігався ріст новоутворення в організмі, призводить до незначного підвищення НАДФН-цитохром Р450-редуктазної активності (див. рис. 1, I,a) та вмісту цитохрому Р450 (див. рис. 1, I,б). Перещеплення карциноми Герена на фоні 4-тижневого застосування цих ПНЖК та подальше їх посттрансплантаційне введення проявляло найвищий коригувальний ефект на встановлені зміни в оксигеназному ланцюзі МОС печінки. Наші результати показали, що така схема введення  $\omega$ -3 ПНЖК сприяла підвищенню вмісту цитохрому Р450 (див. рис. 1, II,б), зниженню швидкості його переходу в цитохром Р420 (див. рис. 3) і генерації  $\text{O}_2^-$  в оксигеназному ланцюзі МОС

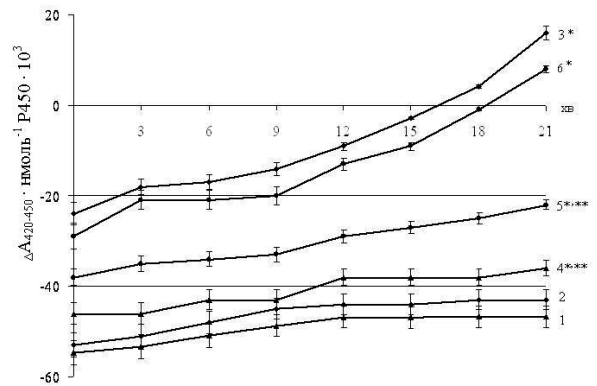


Рис.3. Швидкість інактивації цитохрому Р450 в мітросомній фракції печінки щурів-пухлиноносіїв за умов введення  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК): 1 – інтактні тварини; 2 — тварини, яким вводили  $\omega$ -3 ПНЖК; 3 – тварини з трансплантованою карциномою Герена; 4 – щури-пухлиноносії, яким до і після трансплантації карциноми вводили  $\omega$ -3 ПНЖК; 5 – щури-пухлиноносії, яким карциному трансплантували на фоні попереднього введення  $\omega$ -3 ПНЖК; 6 – щури-пухлиноносії, які  $\omega$ -3 ПНЖК отримували після трансплантації карциноми; \*  $P \leq 0,05$  порівняно з інтактними тваринами; \*\*  $P \leq 0,05$  порівняно з показниками щурів-пухлиноносіїв

(див. рис. 2,б) печінки щурів-пухлиноносіїв.

Застосування  $\omega$ -3 ПНЖК тільки до трансплантації карциноми Герена призводить до корекції змін в МОС порівняно зі щурами-пухлиноносіями, однак виявлена тенденція менше виражена, ніж у групи щурів, які  $\omega$ -3 ПНЖК отримували до та після трансплантації пухлини. Введення  $\omega$ -3 ПНЖК тільки після трансплантації карциноми Герена не впливає на активність компонентів МОС в організмі щурів-пухлиноносіїв.

## ВИСНОВКИ

1. У період інтенсивного росту в організмі карциноми Герена в редуказному ланцюзі МОС печінки підвищується НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктазна активність та генерація  $O_2^-$  з одночасним зниженням вмісту цитохрому  $b_5$ , в оксигеназному ланцюзі знижується НАДФН-цитохром P450 редуказна активність і вміст цитохрому P450 в результаті його переходу в неактивну форму – цитохром P420.

2. Наближення ферментативних активностей НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктази і НАДФН-цитохром P450-редуктази, а також вмісту цитохромів  $b_5$  і P450 до значень у інтактних тварин найбільш виражене за умов попереднього вживання  $\omega$ -3 ПНЖК до трансплантації карциноми Герена і впродовж усього періоду росту пухлини в організмі.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

**О. В. Кеца, М. М. Марченко, И. А. Шмарakov**

### **ВЛИЯНИЕ $\Omega$ -3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ МОНООКСИГЕНАЗНОЙ СИСТЕМЫ МИКРОСОМАЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ПЕЧЕНИ КРЫС-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ**

Исследовано влияние  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных

кислот (ПНЖК) на активность компонентов монооксигеназной системы (МОС) печени крыс-опухоленосителей. Показано, что рост в организме карциномы Герена сопровождается дисфункционированием компонентов МОС печени крыс в логарифмическую фазу онкогенеза. В редуказной цепи в вдвое повышается НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктазная активность с одновременным снижением в 2,2 раза содержание цитохрома  $b_5$  в сравнении с интактными животными, что приводит к генерации  $O_2^-$ . В оксигеназной цепи ферментативная активность НАДФН-цитохром P450-редуктазы снижается в 2,4 раза, а содержание цитохрома P450 – в 2,8 раза в сравнении с контролем, в результате его перехода в неактивную форму – цитохром P420. Эффект применения  $\omega$ -3 ПНЖК, в частности эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, зависит от длительности их введения и степени предыдущей обеспеченности ими организма. Корректирующий эффект  $\omega$ -3 ПНЖК на функционирование компонентов МОС печени наиболее выражен в условиях их предварительного использования до трансплантации карциномы и на протяжении всего периода роста опухоли в организме. В данной группы животных ферментативная активность НАДН-цитохром  $b_5$ - и НАДФН-цитохром P450-редуктазы, а также содержание цитохрома P450 и  $b_5$  приближается к показателям интактных животных. Применение  $\omega$ -3 ПНЖК только до трансплантации карциномы приводит к коррекции изменений в МОС в сравнении с крысами-опухоленосителями, однако она менее выражена, чем в группы крыс, получавших  $\omega$ -3 ПНЖК до и после трансплантации опухоли. Введение  $\omega$ -3 ПНЖК после трансплантации карциномы не влияет на активность компонентов МОС в организме крыс-опухоленосителей.

Ключевые слова: цитохром P450; цитохром  $b_5$ ; НАДФН-цитохром P450-редуктаза; НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктаза;  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты; микросомная фракция; печень; крысы.

**O. V. Ketsa, M. M. Marchenko, I. O. Shmarakov**

### **EFFECT OF $\Omega$ -3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF MONOOXYGENASE SYSTEM IN THE LIVER MICROSOMAL FRACTION OF TUMOR-BEARING RATS**

The activity of liver components of monooxygenase system (MOS) have been investigated in rats with tumor under conditions of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) administration. It was shown, that the intensive growth period of Guerin's carcinoma is thus associated with cytochrome  $b_5$ -reductase activity increased 2 times, and cytochrome  $b_5$  content decreased 2.8 times, and increased  $O_2^-$  generation rate in reductive chain of MOS in comparison to control. We found NADPH-cytochrome P450-reductase activity decreased 2.4 times and cytochrome P450 content decreased 2.8 times in oxygenative chain of MOS of rats with transplanted Guerin's

carcinoma in the logarithmic phases of oncogenesis as compared with the control. The decrease of cytochrome P450 level in the liver microsomal fraction in the logarithmic phases of oncogenesis may be associated with its transition into an inactive form – cytochrome P420.  $\omega$ -3 PUFAs (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) administration before and after transplantation of Guerin's carcinoma resulted in the decrease of NADH-cytochrome  $b_5$ -reductase activity, increase of cytochrome  $b_5$  level, NADPH-cytochrome P450 reductase activity and cytochrome P450 level in the liver microsomal fraction in the logarithmic phases of oncogenesis as compared with the tumor-bearing rats. We have established the correction of reductive and oxygenative chain of MOS under  $\omega$ -3 PUFAs administration prior Guerin's carcinoma injection as compared with the tumor-bearing rats. Yet the changes are less pronounced than those of the group receiving  $\omega$ -3 PUFAs both prior to and post-Guerin's carcinoma implantation.  $\omega$ -3 PUFAs administration post-Guerin's carcinoma injection does not influence on activity of liver MOS components of tumor-bearing rats.

Key words: cytochrome P450; cytochrome  $b_5$ ; NADPH-cytochrome P450-reductase; NADH-cytochrome  $b_5$ -reductase;  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids; microsomal fraction; liver, rats.

Fedkovich Chernovtsy National University, Ukraine;  
e-mail: o.ketsa@chnu.edu.ua

## REFERENCES

1. Samedov VH, Naleskina LA, Zakharychev VD. Morphological changes during Geren carcinoma after cryoablation, a local microwave hyperthermia and their combination. *Rus J Oncol.* 2013; 3:17-21. [Russian].
2. Lykashova OP. Influence of final fractional X-ray radiation in the total dose of 10 Gy and etoposide chemotherapeutic agent on ultrastructure of Heren carcinoma cell. *Ukr J Radiol.* 2016; 24(1):14-21. [Ukrainian].
3. Pettersen K, Monsen VT, Pettersen CH, Overland HB, Pettersen G, Samdal H, Tesfahun AN, Lundemo AG, Bjørkøy G, Schönberg SA. DHA-induced stress response in human colon cancer cells – focus on oxidative stress and autophagy. *Free Rad Biol Med.* 2016; 90:158-72.
4. Jeong S, Jing K, Kim N, Shin S, Kim S, Song K-S, Heo J-Y, Park J-H, Seo K-S, Han J, Wu T, Kweon G-R, Park S-K, Park J, Lim K. Docosahexaenoic acid-induced apoptosis is mediated by activation of mitogen-activated protein kinases in human cancer cells. *BMC Cancer.* 2014; 14:481-92.
5. Fabian CJ, Kimler BF, Hursting SD. Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. *Breast Cancer Research.* 2015; 17:62-73.
6. Sharma A, Khan MAH, Levick SP, Lee KS, Hammock BD, Imig JD. Novel omega-3 fatty acid epoxygenase metabolite reduces kidney fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2016; 17:751-62.
7. Lopez-Vicario C, Alcaraz-Quiles J, Garcia-Alonso V, Rius B, Hwang SH, Titos E, Lopategi A, Hammock BD, Arroyo V, Claria J. Inhibition of soluble epoxide hydrolase modulates inflammation and autophagy in obese adipose tissue and liver: role for omega-3 epoxides. *PNAS.* 2015; 112 (2):536-41.
8. Porter TD. The roles of cytochrome  $b_5$  in cytochrome P450 reactions. *J Biochem Mol Toxicol.* 2002; 16:311-6.
9. Park JW, Reed JR, Brignac-Huber LM, Backes WL. Cytochrome P450 system proteins reside in different regions of the endoplasmic reticulum. *Biochem J.* 2014; 464:241-9.
10. Hamilton RL, Moorehouse A, Lear SR, Wong JS, Erickson SK. A rapid calcium precipitation method of recovering large amounts of highly pure hepatocyte rough endoplasmic reticulum. *J. Lipid Res.* 1999; 40:1140-7.
11. Modern methods in biochemistry / ed. Orekhovich V.N. M. : Medicine, 1977; 386 p. [Russian]
12. Mokhosoev IM, Kuznetsova GP, Alterman MA, Bachmanova GI, Archakov AI. Inactivation of cytochromes P-450 restored from sodium dithionite of various origin. *Biochemistry.* 1987; 52:1649-58. [Russian].
13. Kostenko VO, Tsebrzhinskiy OI. Production of superoxide anion radical and nitric oxide in kidneys tissue sutured with different surgical suture materials. *Fiziol Zh.* 2000; 46(5):56-62. [Ukrainian].
14. Lowry OH, Rosenbrough MJ, Farr AL, Randal RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951; 193:265-275.
15. Brand MD, Affourtit C, Esteves TC, Green K, Lambert AJ, Miwa S, Pakay JL, Parker N. Mitochondrial superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins. *Free Radic Biol Med.* 2004; 37:755-767.
16. Davidson J, Rotondo D, Rizzo MT, Leaver HA. Therapeutic implications of disorders of cell death signalling: membranes, micro-environment, and eicosanoid and docosanoid metabolism. *Br J Pharmacol.* 2012; 166:1193-1210.
17. Kovaleva VA, Shelest DV, Ostapchenko LI. The content of lipids and products of their peroxidation of rat thymocytes in experimental ulcerogenesis. *Fiziol Zh.* 2015;61(3):59-63. [Ukrainian].
18. Ketsa OV, Shmarakov IO, Marchenko MM. Antioxidant system in liver and Guerin's carcinoma of rats under conditions of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids administration. *Biological systems.* 2015;7(2): 177-183.
19. Ketsa OV, Shmarakov IO, Marchenko MM, Aleksandrova AI. The induction of Guerin's carcinoma free radical processes in mitochondrial fraction of rat by  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids. *Biopharm Journal.* 2016; 8:30-5.
20. Moreira JD, Hamraz M, Abolhassani M, Bigan E, Peres S, Pauleve L, Nogueira ML, Steyaert JM, Schwartz L. The redox status of cancer cells supports mechanisms behind the Warburg effect. *Metabolites.* 2016; 6 (4):33-45.
21. Marchenko MM, Ketsa OV. Effect of liposomal antitumor preparation 5,6-benzcumarine-5-uracil on the free-radical processes intensity in the microsomal liver and tumor cells fraction of rats with transplanted Guerin's carcinoma. *Ukr Biochem J.* 2005; 77:141-6.

Матеріал надійшов до редакції 07.06.2017