

## ВМІСТ ЗАГАЛЬНИХ ЛІПІДІВ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ РОЗВИТКУ ПУХЛИНИ ТА ЗАСТОСУВАННІ АНТИКАНЦЕРОГЕННИХ ПРЕПАРАТІВ

О. Ніколенко\*, С. Кириченко, Н. Штеменко

*Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара  
пр. Гагаріна, 72, Дніпропетровськ 49000, Україна  
e-mail: elnikolenko@gmail.com*

Вивчено рівень загальних ліпідів у плазмі крові щурів при розвитку карциноми Герена за введення системи Реній - Платина та її компонентів різними способами. Встановлено, що введення сполук Ренію шурам-пухлиносіям призводить до нормалізації вмісту загальних ліпідів. Показано властивості сполук Ренію як перспективних протипухлинних речовин. Здатність до корекції гіперліпідемії залежить від структури кластерної сполуки.

*Ключові слова:* загальні ліпіди, карцинома Герена, кластерні сполуки Ренію, наноліпосомні форми.

Зміну ліпідного обміну при розвитку новоутворень описано багатьма авторами [2–4]. Здебільшого відмічають явище гіперліпідемії – збільшення вмісту ліпідів у плазмі крові з одночасним зменшенням ліпідів адипоцитів [7, 10]. Збільшення концентрації ліпідів крові пов'язують із ліполітичними факторами, що продукують новоутворення [13], з підвищеною активністю ліпопротеїнази та з порушенням гормонального статусу при канцерогенезі [3]. Ліпопротеїназа і може бути посередником або тригером аномалій ліпідного обміну [8, 11]. Деякі автори пропонують вважати компоненти ліпідного спектра, такі як ліпопротеїди високої густини, метаболічними маркерами новоутворень [15]. Отже, дослідження ліпідного обміну пухлиноносіїв є актуальним напрямом біохімічних досліджень, пов'язаних із вивченням механізмів перебігу та гальмування розвитку канцерогенезу.

У роботах кафедри біофізики та біохімії ДНУ ім. О. Гончара представлено протипухлинну систему Реній-Платина (система Re-Pt), яка полягає у введенні цисплатину (одноразово) та кластерної сполуки Ренію (десятикратно) за схемою антиоксидантної терапії та має високу ефективність проти карциноми Герена [17–19]. Ліпідний статус тварин у цій моделі не вивчався.

Сполуки Ренію(III) належать до кластерних сполук, що містять зв'язок Re - Re (метал – метал), утворений однією  $\epsilon$  -, двома  $\pi$  – та одним  $\delta$  – зв'язком (утворюють лише елементи, що містять  $d$  – електрони). Унікальність кластерних сполук Ренію(III) полягає у наявності почверного зв'язку й у нетоксичності, яка не характерна для  $d$ -елементів. Отже, метою роботи було вивчення явища гіперліпідемії у щурів-пухлиноносіїв за розвитку карциноми Герена при введенні системи Re-Pt та її компонентів різними способами.

### Матеріали та методи

У роботі досліджувалися кластерні сполуки Ренію(III), які було синтезовано на кафедрі неорганічної хімії Українського державного хіміко-технологічного університету [19]. За просторовою структурою та складом досліджувані сполуки належать до тетра- та цис-дикарбоксилатного типу кластерних сполук Ренію(III) (табл. 1):

Таблиця 1

## Сполуки Ренію

Назва	Формула	Абревіатура
транс-тетрахлоро-ди- $\mu$ -ізобутиратодиреній (III)	$\text{trans-Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_2\text{Cl}_4$	Re-trans-isob
цис-тетрахлоро-ди- $\mu$ -ізобутиратодиреній (III)	$\text{cis-Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_2\text{Cl}_4$	Re-cis-isob
біс-диметилсульфоксидо-цис-тетрахлоро-ди- $\mu$ -аміноадамтанатодиреній (III)	$\text{cis}[\text{Re}_2(\text{NH}_3\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMSO}]\text{Cl}_2$	Re-NH <sub>2</sub>
цис-біс-диметилсульфоксидотетрахлоро-ди- $\mu$ -карбоксилатдиреній (III) з феруловою кислотою	$\text{cis-Re}_2(\text{HOOC}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)\text{CH}=\text{CHCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMSO}$	Re-ferul
біс-ацетонітрилтетрахлориди- $\mu$ -індолілацетато диренія (III) з індоліл-3-оцтовою кислотою	$\text{cis-Re}_2((\text{C}_8\text{H}_6\text{N})\text{CH}_2\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$	Re-I
біс-диметилсульфоксидо-цис-тетрахлоро-ди- $\mu$ -аміноадамтанатодиреній (III)	$\text{cis}[\text{Re}_2(\text{NH}_3\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMSO}]\text{Cl}_2$	Re-cis-Ad
транс-тетрахлориди- $\mu$ -адамтанілкарбоксилато диреній (III)	$\text{trans-Re}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{COO})_2\text{Cl}_4$	Re-trans-Ad

Експерименти проводили на щурах лінії Wistar із масою тіла 100–150 г, яким перещеплювали підшкірно у ліву задню лапу карциному Герена Т8 (0,5 мл 20%-ної суспензії клітин у фізіологічному розчині) [6]. Штам клітин одержано з Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України. Щурів було поділено на групи по 10 тварин у кожній: інтактні тварини (група – контроль); щури-пухлиноносії (група – Т8); щури-пухлиноносії, яким вводили цисплатин (сPt) (група – Т8 + сPt); щури-пухлиноносії, яким вводили сполуку Ренію способом №1 – у наноліпосомах, та щури-пухлиноносії, яким вводили сполуку ренію способом № 2 у наноліпосомах і сPt. Розчин цисплатину вводили внутрішньочеревинно одноразово у дозі 8 мг/кг на 9-ту добу після трансплантації пухлини [20]. Кластерні сполуки Ренію у формі ліпосом (розміром 50–100 нм) вводили внутрішньочеревинно на 3-тю добу після трансплантації ракових клітин з інтервалом в 1 добу (протягом 21 доби) за схемою антиоксидантної терапії в дозі 7 мкмоль/кг [1, 14]. Декапітацію тварин здійснювали під етерним наркозом відповідно до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, використаних в експериментальних та інших наукових цілях». Потім збирали кров у пробірки з гепарином, центрифугували 10 хв при 3000 g. Досліджували вміст загальних ліпідів у плазмі крові за реакцією з сульфосфосфорнованіліновим реактивом із використанням стандартного набору реактивів (Філісіт-діагностика, Україна). Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням стандартного пакету комп'ютерних програм Excel.

**Результати і їхнє обговорення**

При розвитку новоутворення концентрація загальних ліпідів плазми крові збільшується у 3,9 разу (табл. 2).

Це свідчить про виникнення гіперліпідемії у експериментальних тварин під дією розвитку карциноми.

Таблиця 2

Вміст загальних ліпідів у плазмі крові досліджуваних тварин за введення сполук способом № 1, г/л (n=10)

№	Група	Загальні ліпіди
1	Контроль	0,285±0,014
2	T8	1,095±0,055**
3	T8+[Re-trans-isob]nl	0,443±0,022*
4	T8+[Re-cis-isob]nl	0,553±0,028*
5	T8+[Re-NH <sub>2</sub> ]nl	0,541±0,027*
6	T8+[Re-ferul]nl	0,190±0,009**
7	T8+[Re-indol]nl	0,971±0,049*
8	T8+[Re-cis-Ad]nl	0,197±0,009**
9	T8+[Re-trans-Ad] nl	0,413±0,021*
10	Середнє для сполук Ренію	0,472±0,025*

**Примітка:** \* – достовірна різниця порівняно з групою T8, p<0,05; \*\* – достовірна різниця порівняно з контролем, p<0,05.

Введення всіх кластерних сполук Ренію призводило до зниження кількості загальних ліпідів плазми крові у середньому вдвічі. Слід звернути увагу на сполуки диренію з цис-розташуванням таких лігандів як ферулатні й адамантатні – (№6, №8): при їхньому введенні кількість загальних ліпідів знижувалась у середньому в 5,7 разу порівняно з T8 і була нижчою за контроль.

За введення окремо сполук Ренію не спостерігалось значного гальмування карциноми, тобто нормалізація ліпідного обміну досягалась завдяки впливу сполук Ренію при мінімальному впливі затримки росту карциноми. Отже, вперше показано, що сполуки Ренію при їхньому індивідуальному введенні у наноліпосомних формах сприяють нормалізації ліпідного обміну.

У відомих нам роботах із дослідження впливу різноманітних речовин на перебіг біохімічних процесів при канцерогенезі наведено деякі позитивні дані щодо регуляції процесів гіперліпідемії. Наприклад, застосування протиракових препаратів тамоксифену [16] і таморефіну [12], поряд із позитивним впливом на гальмування новоутворення, супроводжувалося значним зниженням концентрації ліпідів у плазмі крові. У цих і подібних експериментах неможливо виділити вплив саме препаратів на ліпідний обмін. У таких випадках відбувається багатосторонній коригуючий вплив протиракових речовин на стан ліпідного обміну. Серед механізмів, що можуть бути залучені у феномені гасіння явища гіперліпідемії сполуками Ренію, слід виділити їхні мембраностабілізуючі властивості, обумовлені наявністю почверного зв'язку [19]. Також слід підкреслити їхню здатність гальмувати процес перекисного окиснення ліпідів у моделі пухлинного росту. Результати дослідження вмісту ліпідів в експериментах із застосуванням системи Re-Pt представлені у табл. 3

Таблиця 3

Вміст загальних ліпідів у плазмі крові досліджуваних тварин за введення сполук способом № 2, г/л (n=10)

№	Група	Загальні ліпіди
1	T8+cPt	0,761±0,038*
2	T8+[Re-trans-isob]nl+cPt	0,671±0,034*
3	T8+[Re-cis-isob]nl+cPt	0,628±0,032*
4	T8+[ReNH <sub>2</sub> ]nl+cPt	0,812±0,041*
5	T8+[Re-ferul]nl+cPt	0,309±0,016*
6	T8+[Re-indol]nl+cPt	0,267±0,014*
7	T8+[Re-cis-Ad]nl+cisPt	0,784±0,039*
8	T8+[Re-trans-Ad]nl+cisPt	1,269±0,063*
9	Середнє для сполук Ренію	0,677±0,034*

**Примітка:** \* – достовірна різниця порівняно з групою T8, p<0,05.

Вміст ліпідів у крові шурів-пухлиноносіїв при введенні цисплатину менший ніж у групі T8, проте перевищує їхній вміст за введення більшості сполук Ренію (табл. 2). Відомо, що цисплатин вибірково та різноспрямовано впливає на вміст окремих груп ліпідів: підвищує рівень холестерину та його естерів і практично не впливає на вміст діацил- і тригліцеридів; серед фосфоліпідів також не виявлено односпрямованих змін: підвищувався вміст сфінгомієліну, фосфатидилсеринів, кардіомієліну, фосфатидних кислот і знижувався вміст фосфатидилетаноламінів і фосфатидилхолінів [9, 21]. За припущенням авторів, такі зміни ліпідного профілю обумовлені зміною проникності клітинних мембран під дією цисплатину. Отже, вміст загальних ліпідів, що ми спостерігаємо у наших експериментах під дією цисплатину (середнє між контролем та групою T8), можна, вірогідно, теж пояснити вивільненням у кров тільки окремих груп ліпідів на фоні зменшення інших. Адже руйнівний вплив цисплатину добре досліджено щодо клітин печінки, нирок, еритроцитів тощо [1].

Застосування системи Re-Pt, на відміну від введення окремо тільки сполук Ренію, приводять практично до повного гальмування росту карциноми Герена [19]. На фоні гальмування новоутворення відбувається зменшення вмісту загальних ліпідів у крові шурів для більшості сполук Ренію, введених у складі системи Re-Pt. Особливо значне зниження загальних ліпідів знайдено для системи Re-Pt, де була використана ренієва сполука з ферулатними лігандами цис-конфігурації (табл. 3, №5). Для сполуки транс-конфігурації (№ 8) ми не спостерігали зниження вмісту ліпідів навіть порівняно з групою T8. Враховуючи, що ферулатний ліганд є похідним відомого антиоксиданта куркуміну, а сполуки транс-конфігурації не проявили антиоксидантних властивостей [5], можна зробити припущення про те, що здатність сполук Ренію знижувати інтенсивність явища гіперліпідемії залежить від їхніх антиоксидантних властивостей, а ці властивості, у свою чергу, залежать не тільки від наявності почверного зв'язку, а й від природи ліганду і його просторового розташування навколо кластерного фрагмента.

Отже, вперше показано здатність кластерних сполук Ренію до зниження інтенсивності гіперліпідемії, що виникає при канцерогенезі та введенні цисплатину. Доведено, що ці властивості залежать від структури кластерної сполуки.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабій С. О., Лоскутова Т. О., Штеменко Н. І. Зміни стану нирок шурів за розвитку карциноми Герена та застосування цитостатиків // Укр. біохім. журнал. 2012. Т. 84. № 3. С. 63–71.
2. Васильев Д. А., Коваленко И. Г., Берштейн Л. М. Эстрогензависимая пероксидаза и гормональный канцерогенез // Вопросы онкологии. 1999. Т. 49. № 4. С. 355–360.
3. Дудниченко А. С., Синявина Л. В. Спектр липидов и липопротеинов сыворотки крови у пациенток с заболеваниями молочной железы // Онкология. 2002. Т.4. №3. С. 191–193.
4. Коваленко И. Г., Берштейн Л. М. Липопротеинлипаза: свойства, изменение активности с возрастом и при некоторых инфекционных заболеваний человека // Вопр. мед. химии. 1999. Т. 46. № 1. С. 3–9.
5. Леус І. В., Шамелаішвілі К. Л., Скорик О. Д. та ін. Антиоксидантна і протипухлинна активність та механізм дії дикарбоксилатів диренію у тварин із карциномою Герена // Укр. біохім. журнал. 2012. Т. 84. № 3. С. 86–96.
6. Тимофеевский А. Д. Модели и методы экспериментальной онкологии. М.: Медгиз, 1960. 245 с.
7. Beutler B. Cachexia: A fundamental mechanism // Nutr. Rev. 1988. N 46. P. 369–373.

8. Carbo N., Costelli P., Tessitore L. et al. Anti-tumour necrosis factor (treatment interferes with changes in lipid metabolism in a tumour cachexia model // *Clin. Sci.* 1994. N 87. P. 349–355.
9. Ellis P. A., Fitzharris B. M., George P. M. et al. Fasting plasma lipid measurements following cisplatin chemotherapy in patients with germ cell tumors // *JCO.* 1992. Vol. 10 P. 1609–1614.
10. Kern K. A., Norton J. A. Cancer cachexia // *Parent Ent. Nutr.* 1988. Vol. 2. P. 286–298.
11. Lanza-Jacoby S., Lansey S. G., Miller E. E., Clesry M. P. Sequential changes in the activities of lipoprotein lipase and lipogenic enzymes during tumor growth in the rat // *Cancer Res.* 1984. Vol. 44. P. 5062–5067.
12. Matthew R. Smith, Malkowicz S. B., Franklin Chu et al. Toremifene improves lipid profiles in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multi-center phase III study // *JCO.* 2008. Vol. 26. P. 1824–1829.
13. MCDevitt T. M., Todorov P. T., Beck S. A. et al. Purification and characterization of a lipid-mobilizing factor associated with cachexia-inducing tumors in mice and humans // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55. P. 1458–1463.
14. Meerson F. Z., Evstigneeva M. E., Ustinova E. E. Effect of chronic haemolytic anemia on heart contractile function and increase of its resistance to hypoxia // *Pat. Physiol. and Exp. Therap.* 1983. N 5. P. 25–29.
15. Tall A. Plasma cholesterol ester transfer protein // *Lipid res.* 1993. Vol. 34. P. 1255–1274.
16. Sapna Gupta, Tandon V. R., Kapoor B. et al. Effects of tamoxifen therapy on plasma lipid profile in patients of breast cancer // *API.* 2006. Vol. 54. P. 183–186.
17. Shtemenko A. V., Collery P., Shtemenko N. I. et al. Zabitskaya and other Synthesis, characterization, in vivo antitumor properties of the cluster rhenium compound with GABA ligands and its synergism with cisplatin // *Dalton Trans.* 2009. Vol. 26. P. 5132–5136.
18. Shtemenko N. I., Berzenina O. V., Yegorova D. E. et al. Liposomal forms of rhenium cluster compounds: enhancement of biological activity // *Chem. Biodiversity.* 2008. N 5. P. 1660–1667.
19. Shtemenko N. I., Collery P., Shtemenko A. V. Dichlorotetra-m-isobutiratodirhenium (III): Enhancement of cisplatin action and RBC-stabilizing properties // *Anticancer Res.* 2007. Vol. 27. N 4. P. 2487–2492.
20. Taylor S. K. Erythropoietine (Erh-ipo) more than treatment of anemia in cancer and chemotherapy? // *Med. Hypothesis.* 2003. N 1. P. 89–93.
21. Todor I. N., Lukyanova N. Yu., Chekhun V. F. The lipid content of cisplatin- and doxorubicin-resistant MCF-7 human breast cancer cells // *Exp. Oncol.* 2012. Vol. 34. P. 97–100.

Стаття: надійшла до редакції 05.09.13

доопрацьована 23.12.13

прийнята до друку 23.12.13

**CONTENT OF SUMMARY LIPIDS IN BLOOD OF RATS UNDER DEVELOPMENT  
OF TUMOR AND APPLICATION OF ANTICANCER PREPARATIONS****O. Nikolenko, S. Kyrychenko, N. Shtemenko**

*Oles Honchar National University of Dnipropetrovsk  
72, Gagarin Ave., Dnipropetrovsk 49000, Ukraine  
e-mail: elnikolenko@gmail.com*

It was studied that the level of total lipids in the blood plasma of rats during the development of carcinoma with the introduction of system Rhenium - Platinum and its components in different ways. It was found that input compounds of Rhenium to rats with tumor promote to the normalization of total lipids. The properties are showing of Rhenium compounds as promising anticancer agents. Ability to correction hyperlipidemia depends on the structure of cluster compound.

*Keywords:* total lipids, carcinoma Geranium, cluster compounds of Rhenium, nanoliposom forms.

**СОДЕРЖАНИЕ ОБЩИХ ЛИПИДОВ КРОВИ КРЫС ПРИ РАЗВИТИИ ОПУХОЛИ  
И ИСПОЛЬЗОВАНИИ АНТИКАНЦЕРОГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ****Е. Ніколенко, С. Кириченко, Н. Штеменко**

*Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара  
пр. Гагаріна, 72, Днепропетровск 49000, Украина  
e-mail: elnikolenko@gmail.com*

Изучен уровень общих липидов в плазме крови крыс при развитии карциномы Герена при введении системы Рений - Платина и ее компонентов различными способами. Установлено, что введение соединений Рения крысам-опухоленосителям приводит к нормализации общих липидов. Показаны свойства соединений Рения как перспективных противоопухолевых веществ. Способность к коррекции гиперлипидемии зависит от структуры кластерного соединения.

*Ключевые слова:* общие липиды, карцинома Герена, кластерные соединения Рения, нанолипосомные формы.