

ОРГАНСПЕЦИФІЧНІ АНТИТОКСИЧНІ ЕФЕКТИ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ В САМЦІВ МИШЕЙ З КАРЦИНОМОЮ ЛЬЮЇС В УМОВАХ ІНТОКСИКАЦІЇ ДОКСОРУБІЦИНОМ

Є. А. ГУДЗЬ, Н. М. ГУЛА, Т. М. ГОРІДЬКО,
Ю. М. БАШТА, А. І. ВОЄЙКОВ

*Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;
e-mail: ngula@biochem.kiev.ua*

За введення доксорубіцину мишам із карциномою Льюїс в тканинах серця печінки та нирок виявлено органспецифічні антитоксичні ефекти N-стеароїлетаноламіну (NSE), залежні від його концентрації. Введення доксорубіцину мишам-самцям призводить до зростання рівня сечовини та креатиніну, а також активації аланінамінотрансферази в плазмі крові. Введення NSE нормалізує ці показники до їх рівня в інтактних тварин. У тканині серця доксорубіцин чинить різноспрямовані ефекти на активність антиоксидантних ензимів, зокрема зменшує рівень активності каталази та підвищує активність супероксиддисмутази. Введення NSE ці показники приводить до норми. Встановлено, що розвиток пухлини спричинює зростання активності глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази. Введення NSE нормалізує активність зазначених ензимів. Доксорубіцин зумовлює збільшення активності каталази в нирках мишей-пухлиноносіїв, NSE запобігає підвищенню активності згаданого ензиму. Перебіг онкологічного процесу призводить до зростання рівня активності каталази в тканині печінки мишей-пухлиноносіїв, введення NSE знижує активність цього ензиму до показників норми.

Ключові слова: N-стеароїлетаноламін, доксорубіцин, кардіотоксичність, нефротоксичність, гепатотоксичність, карцинома Льюїс.

Доксорубіцин (DOX) є ефективним протипухлинним препаратом, проте його клінічне використання обмежене дозозалежною кардіотоксичністю. Відомо, що важливу роль у розвитку кардіотоксичності, зумовленої доксорубіцином, відіграють активні форми кисню (АФК) [1]. Одним із механізмів пошкодження міокарда доксорубіцином є розбалансування активності антиоксидантних ензимів у тканині серця, зокрема каталази, глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази [2].

Для зменшення кардіотоксичності доксорубіцину було запропоновано низку антиоксидантів, але більшість із них продемонстрували лише обмежену кардіопротекторну дію або виявляли побічні ефекти [3–5].

Маркерами кардіотоксичності та гепатотоксичності доксорубіцину є підвищення рівня активності в плазмі крові аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази. Ці ензими належать до внутрішньоклітинних трансаміназ. За розвитку патологічних процесів, які супроводжуються деструкцією клітин, активність цих ензимів у плазмі крові зростає. Підвищення

активності аспартатамінотрансферази в плазмі крові є клінічним маркером інфаркту міокарда, а рівень активності аланінамінотрансферази характеризує ступінь ушкодження печінки за деяких патологічних станів, пов'язаних із деструкцією клітин печінки [6]. Відомо, що використання доксорубіцину як протипухлинного препарату призводить до підвищення активності цих ензимів [7].

Доксорубіцин характеризується також потужною нефротоксичною дією. Клінічними показниками нефротоксичності є зростання рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові [8], яке відбувається внаслідок зменшення рівня клубочкової фільтрації в нирках [9]. Єдина ін'єкція доксорубіцину зумовлює протеїнурію в щурів і клубочкові пошкодження нирок. Показано, що нефротоксичність, спричинена доксорубіцином обумовлена принаймні частково оксидативним стресом, який у подальшому призводить до запалення нирок [10].

В останні роки увагу дослідників, які займаються скринінгом протипухлинних препаратів, привернули ендоканабіноїди. Найвідоміший представник ендоканабіноїдів

N-арахідоноілетаноламін (анандамід) виявляє фізіологічні ефекти, які опосередковуються через рецептори ендоканабіноїдної системи [11]. Показано, що N-арахідоноілетаноламін здатен гальмувати розвиток пухлини (глиоми, раку шийки матки, раку простати, а також пухлин іншого генезу), активуючи апоптоз [12–17]. Однак клінічне використання і вивчення анандаміду обмежене через його надзвичайну нестабільність. Він є похідним ненасиченої арахідонової кислоти з чотирма подвійними зв'язками і швидко окислюється як *in vivo*, так і *in vitro*.

Відома здатність ендоканабіноїдів зменшувати токсичні ефекти цитостатиків. Так, один із представників ендоканабіноїдів – анандамід – здатен зменшувати нейротоксичність цитостатиків [18]. У попередніх роботах нашого відділу було показано, що N-стеароілетаноламін (NSE), насичений представник ендоканабіноїдів, гальмує ріст та метастазування карциноми Льюїс у мишей в умовах його введення на різних стадіях розвитку пухлини [19, 20]. Також він здатний модулювати активність ензимів антиоксидантного захисту.

Враховуючи відомі мембранопротекторні та антиоксидантні властивості N-ацил-етаноламінів, доцільним було вивчити дію N-стеароілетаноламіну в різних концентраціях на цитотоксичні ефекти доксорубіцину та з'ясувати можливість зменшення цих ефектів у мишей-пухлиноносіїв.

Матеріали і методи

Досліди проводили на мишах-самцях з масою тіла 21–24 г, яким у праву задню лапу була перещеплена карцинома Льюїс.

Тварин відповідно до умов експерименту було поділено на групи: «Інтактні» – група інтактних мишей-самців ($n = 5$); «Пухлина» – група тварин із карциномою, яка розвивалася протягом 30 діб ($n = 5$); «NSE 500» – група тварин із карциномою, які отримували суспензію NSE *per os* у дозі 250 мг/кг двічі на день протягом 7 діб, починаючи з 24-ї доби розвитку пухлини ($n = 6$); «NSE 5» – група тварин з карциномою, які отримували суспензію NSE *per os* в дозі 2,5 мг/кг двічі на день протягом 7 діб, починаючи з 24-ї доби розвитку пухлини ($n = 6$); «DOX» – група тварин із карциномою, яким робили три ін'єкції доксорубіцину внутрішньочеревинно в дозі 4 мг/кг з інтервалом введення через добу, починаючи з 24-ї доби розвитку пухлини ($n = 8$); «DOX + NSE 500» – група тварин із карци-

номою, яка отримувала суспензію NSE *per os* в дозі 250 мг/кг двічі на день протягом 7 діб та доксорубіцин внутрішньочеревинно в концентрації 4 мг/кг трьома ін'єкціями з інтервалом введення через добу, починаючи з 24-ї доби розвитку пухлини ($n = 7$); «DOX + NSE 5» – група тварин із карциномою, яка отримувала суспензію NSE *per os* в дозі 2,5 мг/кг двічі на день протягом 7 діб та доксорубіцин внутрішньочеревинно в концентрації 4 мг/кг трьома ін'єкціями з інтервалом введення через добу, починаючи з 24-ї доби розвитку пухлини ($n = 6$). Всіх тварин виводили з експерименту під наркозом на 30-у добу від моменту перещеплення пухлини.

Тканини серця, нирок та печінки гомогенізували у фізіологічному розчині в співвідношенні: 9 вагових частин розчину : 1 вагова частина тканини і отримували 10%-й гомогенат.

Визначення вмісту протеїну проводили методом Лоурі [21]. Активність каталази (1.11.1.6) визначали за швидкістю розпаду пероксиду водню методом М. Л. Королюк та ін. [22]. Активність супероксиддисмутази (СОД, 1.15.1.1) в гомогенатах тканин визначали за ступенем зниження відновлення нітросинього тетразолію в присутності NADH та феназинметасульфату методом, описаним у [23]. Відсоток блокування відновлення нітросинього тетразолію розраховували за формулою:

$$\frac{E_{\text{хол}} - E_{\text{досл}}}{E_{\text{хол}}} \times 100\%,$$

де $E_{\text{хол}}$ – екстинкція холостої проби, $E_{\text{досл}}$ – екстинкція дослідної проби. Потім за калібрувальним графіком визначали активність СОД, яку виражали в одиницях активності на 1 мг протеїну.

Активність глутатіонпероксидази (1.11.1.9) визначали за накопиченням у середовищі інкубації окисленого глутатіону [24]. У плазмі крові піддослідних тварин визначали активність аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази, рівень сечовини та креатиніну за допомогою наборів реактивів ТОВ Філісіт - Діагностика (Україна) [25].

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою методу Стьюдента. В таблицях вказували стандартну похибку.

Результати та обговорення

Для оцінки нефротоксичної дії цитостатиків прийнято визначати рівні сечовини та креатиніну в плазмі крові. В умовах

наших експериментів ні розвиток пухлини, ні введення NSE не спричинювали статистично вірогідних змін вмісту креатиніну в плазмі крові (табл. 1).

Введення доксорубіцину мишам-пухлиноносцям спричиняло вірогідне зростання рівня креатиніну в плазмі крові відносно групи інтактних тварин та групи тварин з карциномою Льюїс. У тварин, які отримували доксорубіцин та NSE, рівень креатиніну не відрізнявся від його рівня в інтактних тварин, що свідчить про нефропротекторну дію NSE. В умовах експерименту розвиток пухлини призводить до зростання рівня сечовини в плазмі крові мишей з карциномою Льюїс (табл. 1).

Введення доксорубіцину не впливає на рівень цього метаболіту. Зростання рівня його спричинено розвитком пухлини. Застосування NSE в дозі 500 мг/кг разом із доксорубіцином запобігає зростанню рівня зазначеного метаболіту в плазмі крові тварин. Введення NSE в дозі 5 мг/кг одночасно з доксорубіцином спричинює вірогідне підвищення рівня сечовини як у групі інтактних тварин, так і в групі тварин, які отримували лише доксорубіцин. Таке підвищення рівня сечовини можна пояснити дією NSE на утворення сечовини в печінці. Можна припустити, що NSE в дозі 5 мг/кг захищає клітини печінки від ушкоджень, завданих перебігом онкологічного процесу, що, в свою чергу, призводить до нормалізації функції печінки і зростання рівня сечовини, яка є продуктом орнітинового циклу, в плазмі крові. Ці дані свідчать про те, що в разі застосування NSE в дозі 500 мг/кг спостерігається чітко виражений нефропро-

текторний ефект, в той час як препарат у дозі 5 мг/кг виявляє гепатопротекторний ефект. Ці припущення потребують подальшої перевірки.

Кардіотоксичні властивості доксорубіцину були визначені нами за встановлення активності аспартатамінотрансферази в плазмі крові. Було показано, що введення доксорубіцину спричиняє зростання активності аспартатамінотрансферази в плазмі крові піддослідних мишей порівняно з групою інтактних тварин (табл. 1), але введення NSE не приводить до нормалізації активності ензиму.

Доксорубіцин призводить до зростання активності аланінамінотрансферази в плазмі крові піддослідних тварин відносно тварин інтактною групи та тварин із групи «Пухлина» (табл. 1). Це свідчить про виражену гепатотоксичність доксорубіцину. Введення NSE в дозі 500 мг/кг спричиняє істотне зменшення активності ензиму, зростання якої було спричинене введенням доксорубіцину, отже можна припустити, що в цих умовах NSE виявляє певний гепатопротекторний ефект.

Введення доксорубіцину мишам із карциномою Льюїс призводить до зменшення активності каталази (табл. 2) в тканині серця порівняно з групою інтактних тварин та тварин групи «Пухлина». Введення NSE як в дозі 500 мг/кг, так і в дозі 5 мг/кг приводить до нормалізації активності ензиму, зниженої введенням доксорубіцину.

Показано, що розвиток пухлини спричиняє зростання активності супероксиддисмутази в тканині серця піддослідних тварин порівняно з групою інтактних тварин

Таблиця 1. Вміст креатиніну і сечовини, активність аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази в плазмі крові мишей

Групи тварин	Активність АсАТ, мкмоль/год·мл	Активність АлАТ, мкмоль/год·мл	Вміст креатиніну, мкмоль/л	Вміст сечовини, ммоль/л
Інтактні	0,26 ± 0,02	0,13 ± 0,02	76,39 ± 7,62	2,29 ± 0,10
Пухлина	0,33 ± 0,02	0,16 ± 0,02	78,53 ± 7,77	3,24 ± 0,36*
NSE 500	0,35 ± 0,04	0,14 ± 0,02	107,03 ± 14,22	2,76 ± 0,20
NSE 5	0,31 ± 0,01	0,12 ± 0,03	83,03 ± 9,68	2,99 ± 0,19
DOX	0,47 ± 0,02*	0,31 ± 0,02*#	105,90 ± 4,56*#	3,35 ± 0,16*
DOX + NSE 500	0,40 ± 0,04	0,22 ± 0,02@	62,01 ± 6,44@	2,56 ± 0,19@
DOX + NSE 5	0,48 ± 0,01	0,26 ± 0,03	57,20 ± 5,26@	4,93 ± 0,52*#@

АсАТ – аспартатамінотрансфераза, АлАТ – аланінамінотрансфераза. Тут і в табл. 2–4 DOX – доксорубіцин; *зміни вірогідні відносно групи «Інтактні» ($P < 0,05$); #зміни вірогідні відносно групи «Пухлина» ($P < 0,05$); @зміни вірогідні відносно групи «DOX» ($P < 0,05$)

Таблиця 2. Активність каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та вміст ТБК-активних продуктів у тканині серця мишей

Групи тварин	Вміст ТБК-активних продуктів, нмоль МДА/г тканини	Активність каталази, мкмоль/хв·мг протеїну	Активність СОД, од. акт./хв·мг протеїну	Активність глутатіонпероксидази, нмоль/хв·мг протеїну
Інтактні	272,42 ± 8,21	0,22 ± 0,02	608,69 ± 90,20	96,78 ± 4,94
Пухлина	252,22 ± 3,28	0,26 ± 0,04	864,04 ± 25,59*	82,75 ± 2,93*
NSE 500	249,35 ± 12,69	0,20 ± 0,03	686,33 ± 108,34	109,76 ± 5,26 [#]
NSE 5	265,81 ± 24,61	0,23 ± 0,03	642,78 ± 21,07 [#]	100,49 ± 4,7 [#]
DOX	285,22 ± 24,88	0,07 ± 0,03* [#]	827,83 ± 28,84*	84,07 ± 6,66
DOX + NSE 500	280,99 ± 17,02	0,16 ± 0,02 [@]	630,05 ± 39,62 ^{#,@}	94,08 ± 2,83 [#]
DOX + NSE 5	278,52 ± 9,40	0,21 ± 0,05 [@]	607,55 ± 140,88	85,99 ± 4,86

(табл. 2). Введення NSE пухлиноносцям в обох дозах знижує активність супероксиддисмутази, що може бути наслідком зменшення токсичних ефектів пухлини. NSE в дозі 5 мг/кг наблизило активність до показників тварин інтактної групи. Доксорубіцин у тварин з пухлиною в умовах експерименту не виявляє дії на активність ензиму. Використання NSE одночасно з доксорубіцином також знижує активність супероксиддисмутази серця до її рівня в інтактних тварин.

Розвиток пухлини спричинює зменшення активності глутатіонпероксидази в тканині серця мишей-пухлиноносців у порівнянні з групою інтактних тварин (табл. 2). Введення NSE в умовах розвитку пухлини призводить до збільшення активності ензиму до її рівня в інтактних тварин. Введення доксорубіцину в умовах пухлинного росту не впливає на активність глутатіонпероксидази в тканині серця мишей. В той самий час сумісне використання доксорубіцину та NSE 500 мг/кг підвищує активність ензиму порівняно з тваринами групи «Пухлина» до її рівня в інтактних тварин.

Розвиток пухлини спричиняє підвищення активності глутатіонпероксидази в тканині нирок мишей-пухлиноносців порівняно з інтактними тваринами (табл. 3). Введення NSE в обох дозах мишам із карциномою Льюїс сприяє частковій нормалізації активності цього ензиму.

Ін'єкції доксорубіцину знижують активність глутатіонпероксидази порівняно з тваринами групи «Пухлина». Комбіноване введення NSE в дозі 5 мг/кг та доксорубіцину не

змінює активність ензиму порівняно з групою тварин, які отримували лише доксорубіцин.

В умовах розвитку пухлини виявлено зростання активності супероксиддисмутази в тканинах нирок (табл. 3). Введення NSE (500 мг/кг) приводить до нормалізації активності супероксиддисмутази.

Одночасне введення доксорубіцину та NSE (500 мг/кг) не дає змоги усунути підвищення активності супероксиддисмутази, спричинене розвитком пухлини. Менша доза доксорубіцину за введення з NSE дає змогу нормалізувати показник активності.

Ці дані можуть свідчити про те, що NSE здатен знімати токсичні ефекти пухлини на умовно нормальні тканини нирок. Отже, можна припустити наявність нефропротекторного ефекту NSE, що реалізується по-різному залежно від умов.

У разі введення доксорубіцину в тканини нирок мишей-пухлиноносців спостерігається вірогідне збільшення активності каталази порівняно з інтактними тваринами (табл. 3). Застосування NSE приводить до зменшення її активності. Відомо, що одним із механізмів токсичної дії цитостатиків є активація ними продукції АФК [26]. Гіперпродукція АФК у свою чергу активує каталазу.

Таким чином, можна припустити, що NSE виявляє певний нефропротекторний ефект шляхом зменшення кількості АФК і як наслідок зумовлює нормалізацію активності ензимів антиоксидантного захисту тканини нирок.

Дослідженням рівня ТБК-активних продуктів у тканині нирок мишей-

Таблиця 3. Активність каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та вміст ТБК-активних продуктів у тканині нирок мишей

Групи тварин	Вміст ТБК-активних продуктів, нмоль МДА/г тканини	Активність каталази, мкмоль/хв-мг протеїну	Активність СОД, од. акт./хв-мг протеїну	Активність глутатіонпероксидази, нмоль/хв-мг протеїну
Інтактні	741,34 ± 56,47	17,38 ± 2,46	1270,41 ± 44,69	165,54 ± 8,86
Пухлина	765,82 ± 25,52	22,32 ± 3,09	1890,51 ± 251,77*	239,92 ± 6,61*
NSE 500	734,44 ± 7,63	23,21 ± 1,71	1186,84 ± 111,04 [#]	214,23 ± 4,94* [#]
NSE 5	732,23 ± 19,21	21,83 ± 2,71	1512,69 ± 103,29*	207,6 ± 8,90* [#]
DOX	870,71 ± 42,04 [#]	28,09 ± 0,47*	1207,39 ± 296,79	184,14 ± 15,80 [#]
DOX + NSE 500	882,07 ± 30,50* [#]	23,52 ± 2,4	2201,39 ± 137,70* [@]	193,04 ± 33,00
DOX + NSE 5	927,33 ± 16,78* [#]	22,42 ± 0,52 [@]	1323,49 ± 84,97 [#]	190,06 ± 5,52* [#]

пухлиноносіїв встановлено, що під впливом доксорубіцину відбувається вірогідне збільшення їх вмісту порівняно з тваринами групи «Пухлина», розвиток онкологічного процесу сам по собі не впливає на цей показник (табл. 3).

Також було показано, що введення NSE в обох дозах не впливає на рівень ТБК-активних продуктів в нирках мишей-пухлиноносіїв, збільшення якого було спричинене застосуванням доксорубіцину.

Враховуючи важливу роль печінки в процесах детоксикації та можливу дію доксорубіцину на цей орган, ми визначали в ньому активність трьох антиоксидантних ферментів і вміст ТБК-активних продуктів.

Показано, що введення NSE модулює активність супероксиддисмутази в тканині

печінки мишей з карциномою Льюїс порівняно з інтактними тваринами, причому менша доза виявляє менший ефект (табл. 4). Застосування доксорубіцину не призводить до вірогідних змін активності ферменту порівняно з показниками у тварин групи «Пухлина».

Одночасне введення доксорубіцину та NSE в дозі 500 мг/кг не змінює ефект доксорубіцину на активність супероксиддисмутази в тканині печінки мишей. Введення NSE в дозі 5 мг/кг сприяє нормалізації активності ферменту.

Було показано, що за розвитку пухлини збільшується активність каталази в тканині печінки порівняно з інтактними тваринами (табл. 4). Введення NSE в дозі 500 мг/кг приводить до повної нормалізації активності ферменту. Застосування NSE в дозі 5 мг/кг не усуває ефектів, спричинених розвитком пухлини.

Таблиця 4. Активність каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та вміст ТБК-активних продуктів у тканині печінки мишей

Групи тварин	Вміст ТБК-активних продуктів, нмоль МДА/г тканини	Активність каталази, мкмоль/хв-мг протеїну	Активність СОД, од. акт./хв-мг протеїну	Активність глутатіонпероксидази, нмоль/хв-мг протеїну
Інтактні	300,79 ± 29,55	10,10 ± 0,84	756,74 ± 13,17	193,07 ± 16,91
Пухлина	267,16 ± 13,40	25,21 ± 1,67*	648,35 ± 96,41	185,44 ± 17,75
NSE 500	270,42 ± 12,76	9,93 ± 0,61 [#]	541,65 ± 24,35*	172,49 ± 9,01
NSE 5	268,47 ± 7,73	30,63 ± 5,73*	647,08 ± 38,56*	161,66 ± 1,18
DOX	225,79 ± 38,61	17,31 ± 1,32* [#]	571,57 ± 44,20*	198,76 ± 10,73
DOX + NSE 500	265,14 ± 8,11	18,20 ± 3,64*	617,34 ± 44,71*	177,09 ± 16,67
DOX + NSE 5	273,26 ± 22,74	18,49 ± 0,80* [#]	696,92 ± 20,38* [@]	189,71 ± 9,60

Введення доксорубіцину самцям мишей з карциномою Льюїс також сприяє зниженню активності каталази в тканинах печінки. Введення NSE не змінює ефекти, зумовлені введенням доксорубіцину.

Показано, що застосування доксорубіцину призводить до інгібування активності каталази в тканині серця мишей. За розвитку пухлини зменшується активність глутатіонпероксидази та збільшується активність супероксиддисмутази в тканині серця. Застосування NSE запобігає змінам активності ферментів антиоксидантного захисту в тканині серця, спричинених розвитком пухлини або застосуванням доксорубіцину. Перебіг онкологічного процесу призводить до зростання активності супероксиддисмутази в тканині нирок. Застосування N-стеароїлетаноламіну запобігає підвищенню активності ферменту. Введення доксорубіцину призводить до вірогідного зменшення активності супероксиддисмутази в тканині печінки мишей з карциномою Льюїс порівняно з показниками в інтактних тварин. Введення NSE сприяє нормалізації активності вищезгаданого ферменту.

Отже, одержані результати свідчать про здатність N-стеароїлетаноламіну частково запобігати розвитку токсичних ефектів доксорубіцину шляхом модуляції активності ферментів антиоксидантного захисту тканин серця, нирок та печінки в мишей з карциномою Льюїс.

**ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ
АНТИТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
N-СТЕАРОИЛЭТАНОЛАМИНА
У САМЦОВ МЫШЕЙ
С КАРЦИНОМОЙ ЛЬЮИС
В УСЛОВИЯХ ИНТОКСИКАЦИИ
ДОКСОРУБИЦИНОМ**

*Е. А. Гудзь, Н. М. Гула, Т. Н. Горидько,
Ю. Н. Башта, А. И. Воейков*

Институт биохимии им. А. В. Палладина
НАН Украины, Киев;
e-mail: ngula@biochem.kiev.ua

В условиях введения доксорубицина мышам с карциномой Льюис в тканях сердца печени и почек были обнаружены органоспецифические антитоксические эффекты N-стеароилэтанолламина (NSE), зависящие от его концентрации.

Введение доксорубицина мышам самцам приводит к росту уровня мочевины и креатинина, а также активации аланинаминотранс-

феразы в плазме крови. Введение NSE нормализует эти показатели до уровня у интактных животных.

В ткани сердца доксорубицин оказывает разнонаправленные эффекты на активность антиоксидантных ферментов, в частности уменьшает уровень активности каталазы и повышает активность супероксиддисмутаза. Введение NSE эти показатели приводит к норме.

Установлено, что развитие опухоли повышает активность глутатионпероксидазы и супероксиддисмутаза. Введение NSE нормализует активность указанных ферментов. Доксорубицин вызывает увеличение активности каталазы в почках мышей опухоленосителей, NSE предотвращает повышение активности упомянутого фермента.

Течение онкологического процесса приводит к росту уровня активности каталазы в ткани печени мышей-опухоленосителей, введение NSE снижает активность фермента.

Ключевые слова: N-стеароилэтанолламин, доксорубицин, сердце, кардиотоксичность, нефротоксичность, гепатотоксичность, карцинома Льюис.

**ORGAN-SPECIFIC ANTITOXIC EFFECTS
OF N-STEAROILETHANOLAMINE
MALE MICE WITH LEWIS
CARCINOMA UNDER INDOXORUBICIN
INTOXICATION**

*E. A. Goudz, N. M. Hula, T. N. Goridko,
Y. N. Bashta, A. I. Voyeikov*

Palladin Institute of Biochemistry, National
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: ngula@biochem.kiev.ua

With the introduction of doxorubicin into mice with Lewis carcinoma in the heart and liver tissues and kidney the organ-antitoxic effects of N-stearoilethanolamine (NSE) were found, which depended on its concentration.

Administration of doxorubicin to male mice leads to an increase in the level of urea and creatinine, as well as activation of ALT in blood plasma. Introduction of NSE resulted in normalization of these parameters to the level of intact animals.

In the heart tissue doxorubicin has multidirectional effects on the activity of antioxidant enzymes, in particular it decreases the activity of catalase and superoxide dismutase activity increases. Introduction of NSE normalizes these two indicators.

It was found that tumor growth leads to an increase in the activity of glutathione peroxidase

and superoxide dismutase. Introduction of NSE normalizes activity of these enzymes. Doxorubicin causes an increase in catalase activity in the kidney of mice with tumour, NSE prevented the increase in the activity of the above enzyme.

The cancer process leads to increased levels of catalase activity in the liver of tumour-bearing mice, the introduction of NSE decreases the enzyme activity.

Key words: N-stearoilethanolamine, doxorubicin, heart, cardiac toxicity, nephrotoxicity, hepatotoxicity, Lewis carcinoma.

1. Wang W. C., Uen Y. H., Chang M. L. et al. // BMC Complement Altern. Med. – 2012. – **12**, N 1. – P. 138.
2. Swamy A. V., Gulliaya S., Thippeswamy A. et al. // Indian J. Pharmacol. – 2012. – **4**. – P. 73–77.
3. Elbl L., Hrstkova H., Tomaskova I. et al. // Support Care Cancer. – 2006. – **14**. – P. 128–136.
4. Wouters K. A., Kremer L. C., Miller T. L. et al. // Br. J. Haematol. – 2005. – **131**. – P. 561–578.
5. Shah S. L., Mali V. R., Zambare G. N. et al. // Toxicol. Int. – 2012. – **19**, N 2. – P. 167–172.
6. Анисимов А. А. / Медицинская энзимология. – Горький, 1978. – С. 150.
7. Ahmed F., Urooj A. // Pharm. Biol. – 2012. – **50**, N 4. – P. 468–473.
8. Kintzel P. E. // Drug. Saf. – 2001. – **24**, N 1. – P. 19–38.
9. Reinhold S. W., Reichle A., Leiminger S. et al. // M.C. Res. Notes. – 2011. – **4**, N 2. – P. 4–24.
10. Francescato H. D., Marin E. C., Cunha Fde Q. et al. // Arch. Toxicol. – 2011. – **85**. – P. 1597–1606.
11. Ottria R., Casati S., Ciuffreda P. // Chem. Phys. Lipids. – 2012. – **165**, N 7. – P. 705–711.
12. Contassot E., Wilmotte R., Tenan M. et al. // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2004. – **63**. – P. 956–963.
13. Contassot E., Tenan M., Schnuriger V. et al. // Gynecol. Oncol. – 2004. – **93**. – P. 182–188.
14. Mimeault M., Pommery N., Watzet N. et al. // Prostate. – 2003. – **56**. – P. 1–12.
15. McKallip R. J., Lombard C., Fisher M. et al. // Blood. – 2002. – **100**. – P. 627–634.
16. Parolaro D., Massi P., Rubino T. et al. // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. – 2002. – **66**. – P. 319–332.
17. Bifulco M., Laezza C., Valenti M. et al. // FASEB J. – 2004. – **18**. – P. 1606–1608.
18. Khasabova I. A., Khasabov S., Paz J. et al. // J. Neurosci. – 2012. – **32**, N 20 – P. 7091–7101.
19. Гула Н. М., Хмель Т. О., Клімашевський В. М. та ін. // Укр. біохім. журн. – 2006. – **78**, № 1. – С. 135–142.
20. Гулая Н. М., Смирнов И. М., Шмалько Ю. П. и др. // Укр. биохим. журн. – 1993. – **65**, № 6. – С. 96–101.
21. Lowry O. H., Rosenbrough N. J., Farr A. L. et al. // J. Biol. Chem. – 1951. – **193**, N 1. – P. 265–275.
22. Королюк М. Л., Иванова Л. И., Майорова И. Г. и др. // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
23. Чвари С., Андел Т., Штрэнгер Я. // Там же. – 1991. – № 10. – С. 9–13.
24. Переслегина И. А. // Там же. – 1989. – № 11. – С. 20–23.
25. Тиц Н. А. // Энциклопедия клинических лабораторных тестов. – 1997. – С. 277–178.
26. Deavall D. G., Martin E. A., Horner J. M., Roberts R. // J. Toxicol. – Vol. 2012, Art. ID 645460, 13 pages. – Режим доступа до журн.: <http://www.hindawi.com/journals/jt/2012/645460/>.

Отримано 08.10.2012