

## АНТИТОКСИЧНІ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ЕФЕКТИ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ В СКЛАДІ НАНОКОМПОЗИТНОГО КОМПЛЕКСУ З ДОКСОРУБІЦИНОМ В ОРГАНАХ МИШЕЙ З КАРЦИНОМОЮ ЛЬЮЇС

Є. А. ГУДЗЬ<sup>1</sup>, Н. М. ГУЛА<sup>1</sup>, Т. М. ГОРІДЬКО<sup>1</sup>, Ю. М. БАШТА<sup>1</sup>,  
А. І. ВОЄЙКОВ<sup>1</sup>, А. Г. БЕРДИШЕВ<sup>1</sup>, Г. В. КОСЯКОВА<sup>1</sup>, Р. Р. ПАНЧУК<sup>3</sup>,  
Р. С. СТОЙКА<sup>2</sup>, А. О. РЯБЦЕВА<sup>3</sup>, О. С. ЗАІЧЕНКО<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;  
e-mail: ngula@biochem.kiev.ua;

<sup>2</sup>Інститут біології клітини НАН України, Львів;

<sup>3</sup>Національний університет «Львівська Політехніка», Україна

Завданням дослідження було оцінити можливості зниження токсичних ефектів доксорубіцину за допомогою його іммобілізації на наночастинці (поліетиленгліколі) спільно з N-стеароїлетаноламіном (NSE). Визначали показники токсичності доксорубіцину: рівень креатиніну в плазмі крові мишей, активність аланінамінотрансферази і аспаратамінотрансферази. У тканинах серця, нирок і печінки визначали показники пероксидних процесів.

Порівняно з дією доксорубіцину, іммобілізованого на носії, який зумовлює зростання рівня креатиніну і активності аспаратамінотрансферази в плазмі крові піддослідних тварин із карциномою, наноконструкції, які містили доксорубіцин і NSE, не спричинювали збільшення цих показників. Показано, що введення носія, який містить доксорубіцин, мишам із карциномою Льюїс, зменшувало в печінці тварин активність каталази, зростання якої було зумовлено розвитком пухлини. Введення комбінації NSE і доксорубіцину на носії приводить до нормалізації цього показника до рівня в інтактних тварин.

Застосування комбінації NSE і доксорубіцину, іммобілізованих на нанорозмірному носії, сприяло зменшенню активності супероксиддисмутази в тканинах нирок мишей-пухлинотроїв. Введення носія, який містив доксорубіцин і NSE, нормалізувало в тканинах серця активність супероксиддисмутази, збільшення якої було спричинено розвитком пухлини. Одержані результати свідчать про антитоксичні та антиоксидантні ефекти N-стеароїлетаноламіну в складі наноконструкції з доксорубіцином в органах мишей з карциномою Льюїс.

**Ключові слова:** N-стеароїлетаноламін, доксорубіцин, кардіотоксичність, нефротоксичність, гепатотоксичність, цільова доставка ліків, карцинома Льюїс.

Поряд із хірургічним втручанням, хіміотерапія залишається одним з основних методів лікування раку. Одна з найактуальніших задач у хіміотерапії раку – досягнення максимальної ефективності хіміотерапевтичних препаратів за одночасного зниження їхньої побічної дії. Доксорубіцин характеризується кардіотоксичними, нефротоксичними і гепатотоксичними властивостями [1–3]. Крім того, багато хіміотерапевтичних агентів виявляють низьку хімічну або біологічну стійкість, тобто такі фізико-хімічні властивості, які перешкоджають або обмежують їх терапевтичне застосування. Деякі з цих проблем можуть бути подолані шляхом розробки адекватних систем доставки лікарських засобів [4]. Такі системи можуть забезпечити

вплив на пухлини протягом тривалого періоду часу внаслідок їх специфічної взаємодії з мембраною злоякісних клітин, не пошкоджуючи при цьому умовно нормальні клітини [5]. Через високу токсичність протипухлинних препаратів дуже важливим є пошук сполук, які б могли зменшувати побічні ефекти хіміотерапії. Це питання можна вирішити також зменшенням дози препарату за одночасного підвищення його спрямованої доставки до клітин пухлини.

Останнім часом показано, що іммобілізація доксорубіцину на деяких наночастинках приводить до збільшення поглинання (в 2–3 рази) клітиною цих комплексів порівняно з доксорубіцином як таким. Іммобілізація дозволяє збільшити терапевтич-

ний ефект доксорубіцину та прискорює апоптоз клітин аденокарциноми молочної залози та гліобластоми [6].

Раніше було показано, що N-стеароїлетаноламін (NSE) має мембранопротекторні, мембраностабілізуючі, антиоксидантні, протизапальні властивості, а також здатність у деяких випадках виявляти антитоксичні ефекти [7, 8]. Існують дані, які свідчать про нейропротекторні властивості NAE [9].

Раніше нами було показано, що N-стеароїлетаноламін гальмує ріст і метастазування карциноми Льюїс у мишей [10], а також попереджає токсичні прояви, спричинені застосуванням доксорубіцину як хіміотерапевтичного агента [11, 12].

Відомо, що розвиток онкологічного процесу призводить до розбалансування активності ензимів антиоксидантного захисту тканин, безпосередньо неуразених пухлиною [13].

Із літератури відомо, що за патологій, перебіг яких пов'язаний з некрозом клітин, відбувається зростання в плазмі крові активності аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ). Зокрема, зростання активності аспартатамінотрансферази в плазмі крові є характерним для розвитку некротичних ушкоджень клітин міокарда, а рівень активності аланінамінотрансферази за деяких патологічних станів характеризує ступінь ушкодження печінки [14].

Наведені вище дані вказують на доцільність вивчення впливу NSE у складі нанокомпозитного комплексу з доксорубіцином на побічну токсичну дію доксорубіцину, на активність антиоксидантних ензимів і вміст ТБК-активних продуктів у тканинах серця, нирок та печінки мишей з карциномою Льюїс.

Метою цієї роботи було дослідити здатність NSE у складі нанокомпозитного комплексу з доксорубіцином зменшувати біохімічні порушення в організмі мишей з карциномою Льюїс за дії доксорубіцину.

### Матеріали і методи

В дослідах були використані N-стеароїлетаноламін і протипухлинний препарат доксорубіцин, які було іммобілізовано на поліетиленгліколі, як описано в роботах [15, 16].

Експерименти проводили на мишах-самцях лінії С 57 Black з масою тіла 21–24 г, яких було поділено на дві групи: групу інтактного контролю і групу, якій в праву задню лапу було перещеплено карциномою Льюїс. Клітини

карциноми Льюїс отримували шляхом гомогенізації у фізіологічному розчині попередньо вилученої пухлини. Кількість клітин в 1 мл фізіологічного розчину становила  $1 \cdot 10^6$ . Тваринам вводили 0,3 мл клітинної суспензії.

Через 14 днів після перещеплення тварин із розміром пухлини не менше 10 мм було поділено на групи.

«Пухлина» – група тварин із карциномою. «Носій» – група тварин з карциномою, яким внутрішньочеревинно вводили носій в дозі 0,9 мг/кг з інтервалом через добу. «Носій + NSE» – група тварин із карциномою, яким робили три внутрішньочеревинні ін'єкції N-стеароїлетаноламіну в дозі 2 мг/кг, іммобілізованого на носії з інтервалом введення через добу. «Носій+Dox» – група тварин із карциномою, яка отримувала три внутрішньочеревинні ін'єкції доксорубіцину в дозі 2 мг/кг, іммобілізованого на носії з інтервалом введення через добу. «Носій + NSE + Dox» – група тварин із карциномою, яка отримувала три внутрішньочеревинні ін'єкції NSE та доксорубіцину по 2 мг/кг, який був іммобілізований на носії, з інтервалом введення через добу. Ін'єкції всіх сполук припадали на 14-, 16- та 18-й день після перещеплення пухлини. На 19-й день після перещеплення пухлини тварин декапітували із застосуванням ефірного наркозу.

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

Визначення вмісту протеїну проводили за методом Лоурі [17]. Активність каталази (1.11.1.6) визначали за швидкістю розпаду пероксиду водню за методом Корольок [18]. Активність супероксиддисмутази (СОД; 1.15.1.1) в гомогенатах тканин визначали за ступенем зниження відновлення нітросинього тетразолію в присутності NADH та феназин-метасульфату за методом [19]. Відсоток блокування відновлення нітросинього тетразолію розраховували за формулою:

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

де  $A_{\text{хол}}$  – абсорбція холостої проби (довжина хвилі 540 нм),  $A_{\text{досл}}$  – абсорбція дослідної проби (довжина хвилі 540 нм). Активність СОД виражали в од./хв · 1 мг протеїну.

Активність глутатіонпероксидази (ГП; 1.11.1.9) визначали за накопиченням у

середовищі інкубації окисленого глутатіону [20]. Рівень ТБК-активних продуктів – за методом [21]. У плазмі крові підслідних тварин активність аспаратамінотрансферази (2.6.1.1) та аланінамінотрансферази (2.6.1.2), рівень сечовини та креатиніну встановлювали за допомогою наборів реактивів ТОВ «Філісіт-Діагностика», Україна [22].

Статистичну обробку результатів здійснювали із застосуванням програми Origin 8, вірогідність змін оцінювали за методом Стюдента. На графіках і діаграмах вказували середнє значення та стандартну похибку.

### Результати та обговорення

Відомо, що в основі кардіотоксичного ефекту доксорубіцину лежить зростання експресії індукцибельної NO-синтази міокарда, що, в свою чергу, призводить до підвищення оксидативного та нітрозативного стресу. Активні форми кисню та азоту здатні до нітрування протеїнів та окислення ліпідів, що спричинює загибель клітини шляхом некрозу або апоптозу [23].

У попередніх дослідженнях нами було показано, що застосування неімобілізованого доксорубіцину спричиняло зростання активності АсАТ у плазмі крові мишей-пухлиноносіїв, що є свідченням його кардіотоксичного ефекту [11]. Введення NSE не призводить до нормалізації активності ензиму, яке було зумовлене дією доксорубіцину [12]. З огляду на попередні дослідження, логічним було вивчити як іммобілізація доксорубіцину та NSE впливає на їхню можливість змінювати активність АсАТ. У цій серії експериментів показано, що застосування нанокон-

зитного носія з іммобілізованим на ньому доксорубіцином також підвищує активність цього ензиму (рис. 1) в плазмі крові тварин з карциномою Льюїс.

Однак за введення цим тваринам композиції доксорубіцину та NSE, іммобілізованих на носії, такого зростання активності аспаратамінотрансферази у плазмі крові не відбувається. Результати цього експерименту свідчать, що додаткова модифікація композиту N-стеароїлетаноламіном зменшує кардіотоксичний ефект доксорубіцину.

Відомо, що кардіотоксична дія доксорубіцину реалізується через генерацію активних форм кисню, опосередковану через р38-MAPK-сигнальний шлях, що в подальшому ініціює низку деструктивних змін у тканині міокарда і зумовлює порушення функції серця [24].

У серці мишей-пухлиноносіїв активність СОД зростає майже в 2 рази (табл. 1). Вочевидь, це захисна реакція організму на пухлину, яка постійно розвивається, виділяючи при цьому токсичні продукти та метастазує в легені.

З цієї точки зору підвищення активності СОД у групі мишей, які отримували іммобілізований NSE, можна розглядати як підсилення захисної реакції організму. Пригнічення розвитку пухлини за дії іммобілізованого доксорубіцину знижує інтоксикацію, яку спричинює пухлина, внаслідок чого активність СОД у серці знижується. NSE на цьому фоні не стимулює ензиматичну активність. Додатковим підтвердженням адекватності функціонування антиоксидантної системи в тканині серця є відсутність накопичення ТБК-активних

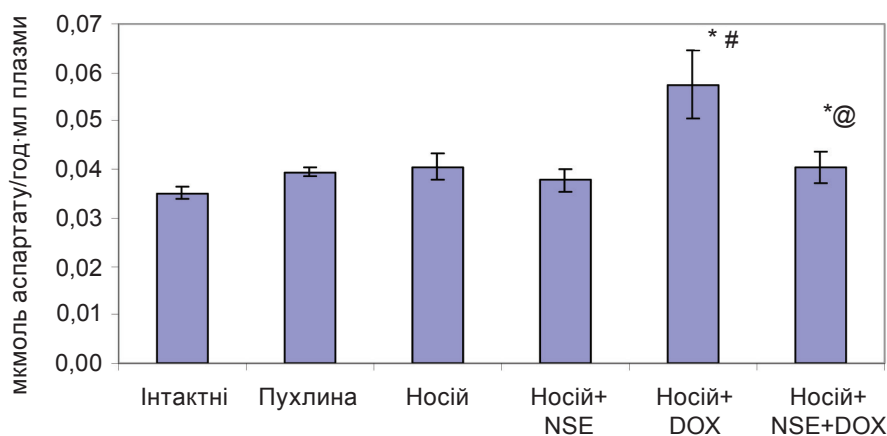


Рис. 1. Активність аспаратамінотрансферази в плазмі крові мишей. \* Зміни вірогідні відносно групи «Інтактні» ( $P < 0,05$ ,  $n = 4-10$ ); # зміни вірогідні відносно групи «Пухлина» ( $P < 0,05$ ;  $n = 4-10$ ); @ зміни вірогідні відносно групи «Носій + Dox» ( $P < 0,05$ ;  $n = 4-10$ )

продуктів за цих умов (табл. 1). Вочевидь, активація СОД цілком достатня для забезпечення антиоксидантного захисту, оскільки активація інших ензиматичних систем у міокарді не спостерігається.

Одним із важливих критеріїв токсичного впливу препаратів, які здатні виявляти нефротоксичні ефекти, є рівень креатиніну в плазмі крові. Перевірка цього показника під час хіміотерапії – обов'язкова ланка схеми лікування, вона необхідна для контролю перебігу метаболічних процесів та оцінки функціонування нирок хворих. У зв'язку з цим у плазмі крові всіх піддослідних тварин визначали рівень креатиніну.

Введення доксорубіцину, іммобілізованого на носії спричинює зростання рівня креатиніну в плазмі крові мишей-пухлиноносіїв у 1,3 раза (рис. 2). Введення композиту, що має в своєму складі одночасно і доксорубіцин, і NSE не приводить до зростання рівня креатиніну в плазмі крові мишей-пухлиноносіїв. Отже, введення NSE до складу композиту знімає нефротоксичний ефект іммобілізованого на носії доксорубіцину.

В табл. 2 наведено результати визначення вмісту ТБК-активних продуктів та активність антиоксидантних ензимів у нирках мишей в умовах розвитку карциноми Льюїс та за дії наноконструктивних комплексів доксорубіцину і NSE. Як видно з табл. 2, введення іммобілізованого на полімерному наноносії доксорубіцину призводить до зниження активності каталази в тканині нирок мишей-пухлиноносіїв. Введення до складу композиту NSE попереджає зниження активності цього ензиму і сприяє зменшенню токсичної дії доксорубіцину на тканину нирок, можливо, за рахунок зниження інтенсивності утворення пероксидних сполук. Підтвердженням цього є зниження рівня креатиніну в крові мишей-пухлиноносіїв в умовах введення наноконструктиву доксорубіцину з NSE (рис. 1).

У той же час, активність СОД у тканині нирок за дії наноконструктиву доксорубіцину, модифікованого NSE, виявляється зниженою порівняно з такою за дії наноконструктиву з доксорубіцином (табл. 2). Цей ефект може бути пов'язаний зі зниженням у клітинах нирок процесів генерації супероксиданіона за дії композиту (NSE+носій+Dox), і внаслідок цього зниженням експресії СОД.

Наступним етапом роботи було вивчення гепатопротекторних можливостей наноконструктиву. Визначали вплив препаратів на активність аланінамінотрансферази плазми крові мишей-пухлиноносіїв та антиоксидантних ензимів тканин печінки.

Введення доксорубіцину іммобілізованого на наноносії спричиняло зростання активності аланінамінотрансферази в плазмі крові мишей з карциномою Льюїс. За введення доксорубіцину до складу композиту активність аланінамінотрансферази не відрізняється від активності в групі тварин з пухлиною (рис. 3).

В табл. 3 наведено результати визначення вмісту ТБК-активних продуктів та активності антиоксидантних ензимів у печінці мишей в умовах розвитку карциноми Льюїс та за дії наноконструктивних комплексів доксорубіцину і NSE. Показано, що введення носія, в складі якого присутні доксорубіцин і NSE, призводить до зростання кількості ТБК-активних продуктів у тканинах печінки мишей з карциномою Льюїс порівняно з групою інтактного контролю. Розвиток пухлини та введення носія з іммобілізованим на ньому доксорубіцином та NSE як разом, так і окремо не впливає на активність супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази в тканинах печінки мишей.

Із даних табл. 3 видно, що в тканині печінки мишей-пухлиноносіїв відбувається зниження активності каталази за дії композиту доксорубіцину з наноносієм. Можливо, це свідчить про посилення процесів пероксидації. Введення NSE до складу композиту попереджає зміну активності каталази. Можна висловити припущення, що композит Dox+носій+NSE чинить менш токсичний вплив на клітини печінки мишей, оскільки сприяє зменшенню генерації продуктів пероксидації за дії доксорубіцину.

Таким чином, одержані дані свідчать про те, що іммобілізація одного доксорубіцину на нанорозмірному носії не впливає на його кардіо- та нефротоксичні ефекти в мишей-пухлиноносіїв. Введення NSE до складу композиту доксорубіцин+носій сприяє зменшенню токсичної дії доксорубіцину на тканини серця, нирок і печінки. Вочевидь, це є результатом зниження інтенсивності процесів пероксидації в організмі за дії NSE.

Таблиця 1. Вміст ТБК-активних продуктів (нмоль МДА/г тканини) та активність антиоксидантних ензимів у серці мишей. Супероксид-дисмутаза (СОД; од./хв-ме протейну), каталаза (мкмоль  $H_2O_2$ /хв-ме протейну), та глутатіонпероксидаза (ГП; нмоль/хв-ме протейну) ( $M \pm m$ ;  $n = 4-10$ )

Групи тварин	Інтактні	Пухлина	Пухлина + носій	Пухлина + (носій~NSE)	Пухлина + (Dox~носій)	Пухлина + (Dox~носій~NSE)
Вміст ТБК-активних продуктів	287,1 ± 7,3	294,8 ± 6,2	267,1 ± 6,8	296,0 ± 3,9	264,7 ± 6,9	267,8 ± 7,3
Активність СОД	424,5 ± 91,8	804,8 ± 47,6*	634,6 ± 42,6*	900,7 ± 70,4*	432,8 ± 94,4*	378,5 ± 42,8*
Активність каталази	0,24 ± 0,05	0,29 ± 0,06	0,20 ± 0,05	0,31 ± 0,02	0,33 ± 0,04	0,310 ± 0,008
Активність ГП	23,4 ± 5,2	36,1 ± 3,5	33,3 ± 3,7	36,4 ± 2,9	28,8 ± 2,53	36,1 ± 6,1

Тут і в табл. 2-3: \* Різниця вірогідна ( $P < 0,05$ ) відносно значень в інтактних тварин; # різниця вірогідна ( $P < 0,05$ ) відносно значень у групі «Пухлина»; © різниця вірогідна ( $P < 0,05$ ) відносно значень у групі «Пухлина + (Dox~носій)».

Таблиця 2. Вміст ТБК-активних продуктів (нмоль МДА/г тканини) та активність антиоксидантних ензимів в нирках мишей. Супероксид-дисмутаза (СОД; од./хв-ме протейну), каталаза (мкмоль  $H_2O_2$ /хв-ме протейну), та глутатіонпероксидаза (ГП; нмоль/хв-ме протейну) ( $M \pm m$ ;  $n = 4-10$ )

Групи тварин	Інтактні	Пухлина	Пухлина + носій	Пухлина + (носій~NSE)	Пухлина + (Dox~носій)	Пухлина + (Dox~носій~NSE)
Вміст ТБК-активних продуктів	148,9 ± 5,1	149,3 ± 2,9	157,0 ± 4,2	152,97 ± 1,80	164,4 ± 9,3	164,6 ± 9,1
Активність СОД	1388 ± 107	1470 ± 127	1374 ± 68	1580 ± 96	1463 ± 283	834 ± 59**.*©
Активність каталази	13,7 ± 0,5	11,7 ± 0,6*	13,9 ± 0,6*	12,3 ± 1,8	8,7 ± 1,5*	12,1 ± 0,6©
Активність ГП	185,6 ± 5,7	200,3 ± 7,9	186,5 ± 11,5	188,7 ± 6,5	178,8 ± 37,7	175,7 ± 6,6*

Таблиця 3. Вміст ТБК-активних продуктів (нмоль МДА/г тканини) та активність антиоксидантних ензимів в печінці мишей. Супероксид-дисмутаза (СОД; од./хв-ме протейну), каталаза (мкмоль  $H_2O_2$ /хв-ме протейну), та глутатіонпероксидаза (ГП; нмоль/хв-ме протейну) ( $M \pm m$ ;  $n = 4-10$ )

Групи тварин	Інтактні	Пухлина	Пухлина + носій	Пухлина + (носій~NSE)	Пухлина + (Dox~носій)	Пухлина + (Dox~носій~NSE)
Вміст ТБК-активних продуктів	133,8 ± 2,8	142,7 ± 3,4	163,6 ± 23,4	153,7 ± 19,8	153,72 ± 19,8	154,3 ± 5,8*
Активність СОД	739,9 ± 121,5	694,1 ± 134,5	846,8 ± 31,7	922,07 ± 46,9	839,68 ± 72,3	804,5 ± 72,8
Активність каталази	13,4 ± 1,1	12,5 ± 0,8	13,0 ± 1,2	11,0 ± 0,5	8,8 ± 0,5**.*	13,3 ± 0,4©
Активність ГП	72,4 ± 12,9	91,5 ± 3,6	86,5 ± 5,6	81,7 ± 2,9	87,8 ± 2,49	87,8 ± 2,5

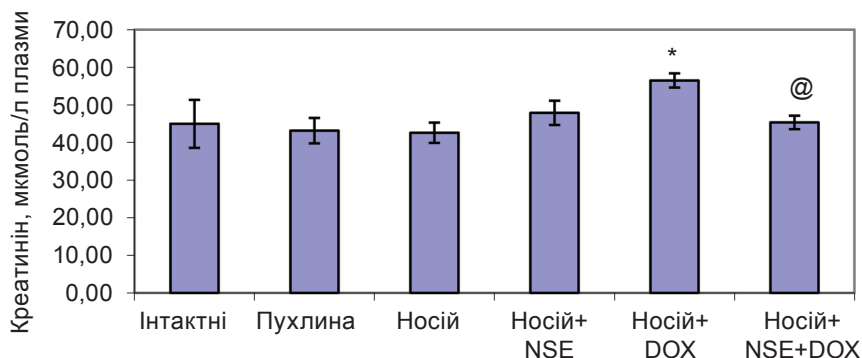


Рис. 2. Вміст креатиніну (мкмоль/л) у плазмі крові мишей. \* Зміни вірогідні відносно групи «Пухлина» ( $P < 0,05$ ;  $n = 4-10$ ); @ зміни вірогідні відносно групи «Носій + DOX» ( $P < 0,05$ ;  $n = 4-10$ )

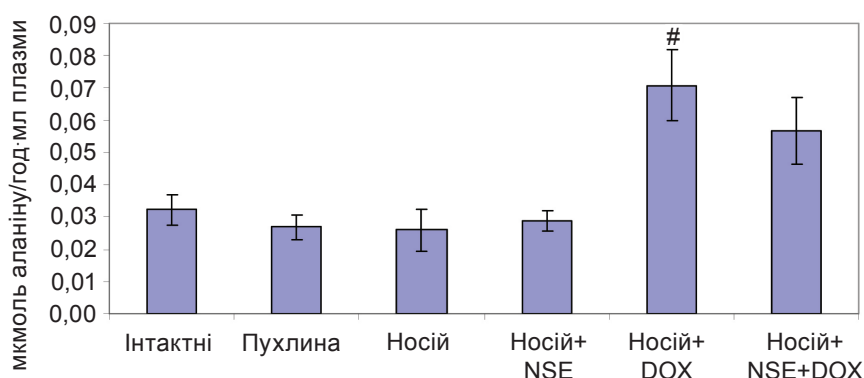


Рис. 3. Активність аланінамінотрансферази в плазмі крові мишей. # Зміни вірогідні відносно групи «Пухлина» ( $P < 0,05$ ;  $n = 4-10$ )

**АНТИТОКСИЧЕСКИЕ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ N-СТЕАРОИЛЭТАНОЛАМИНА В СОСТАВЕ НАНОКОМПЗИТНОГО КОМПЛЕКСА С ДОКСОРУБИЦИНОМ В ОРГАНАХ МЫШЕЙ С КАРЦИНОМОЙ ЛЬЮИС С КАРЦИНОМОЙ ЛЬЮИС**

Е. А. Гудзь<sup>1</sup>, Н. М. Гула<sup>1</sup>, Т. М. Горидько<sup>1</sup>,  
Ю. М. Башта<sup>1</sup>, А. И. Воейков<sup>1</sup>,  
А. Г. Бердышев<sup>1</sup>, Г. В. Косякова<sup>1</sup>,  
Р. Р. Панчук<sup>3</sup>, Р. С. Стойка<sup>2</sup>,  
А. А. Рябцева<sup>3</sup>, О. С. Заиченко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимии им. А. В. Палладина  
НАН Украины, Киев;  
e-mail: ngula@biochem.kiev.ua;

<sup>2</sup>Институт биологии клетки НАН Украины, Львов;

<sup>3</sup>Национальный университет «Львовская  
Политехника», Украина

Задачей исследования была оценка возможности снижения токсических эффектов доксорубицина с помощью его иммобилизации на наноносителе (полиэтиленгликоле)

совместно с N-стеароилэтаноломином (NSE). Определяли показатели токсичности доксорубицина: уровень креатинина в плазме крови мышей, активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. В тканях сердца, почек и печени определяли показатели пероксидных процессов.

По сравнению с действием доксорубицина, иммобилизованного на носителе, который повышает уровень креатинина и активность аспартатаминотрансферазы в плазме крови подопытных животных с карциномой, наноконпозиты, содержащие доксорубицин и NSE, не вызывают увеличения этих показателей. Показано, что введение носителя, содержащего доксорубицин, мышам с карциномой Льюис снижает повышенную активность каталазы в печени мышей-опухолоносителей. Введение комбинации NSE и доксорубицина на носителе приводит к нормализации этого показателя до уровня у интактных животных. Применение комбинации NSE и доксорубицина, иммобилизованных на наноразмерном носителе, способствует уменьшению актив-

ности супероксиддисмутазы в тканях почек мышей-опухоленосителей. Введение носителя, содержащего доxorубин и NSE, нормализует активность супероксиддисмутазы в тканях сердца, повышенный уровень которой был вызван развитием опухоли. Полученные результаты свидетельствуют об анти-токсическом и антиоксидантном эффектах N-стеароилэтанолamina в составе нанокон-позитного комплекса с доxorубицином в орга-нах мышей с карциномой Льюис.

**Ключевые слова:** N-стеароил-этаноламин, доxorубин, кардиотоксич-ность, нефротоксичность, гепатотоксичность, целевая доставка лекарств, карцинома Льюис.

#### ANTITOXIC AND ANTIOXIDANT EFFECTS OF N-STEAROYLETHANOLAMIN IN THE CONTENT OF NANOCOMPOSITE COMPLEX WITH DOXORUBICIN IN ORGANS OF MICE WITH LEWIS CARCINOMA

*E. A. Gudz<sup>1</sup>, N. M. Hula<sup>1</sup>, T. N. Goridko<sup>1</sup>,  
Y. M. Bashta<sup>1</sup>, A. I. Voyeikov<sup>1</sup>,  
A. G. Berdyshev<sup>1</sup>, H. V. Kosiakova<sup>2</sup>,  
R. R. Panchuk<sup>3</sup>, R. S. Stoika<sup>2</sup>,  
A. A. Ryabtseva<sup>3</sup>, O. S. Zaichenko<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Palladin Institute of Biochemistry, National  
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;  
e-mail: ngula@biochem.kiev.ua;

<sup>2</sup>Institute Biology of Cell, National Academy  
of Sciences of Ukraine, Lviv;

<sup>3</sup>National University «Lvov Politekhnik», Ukraine

The aim of the study was to evaluate the possi- bility to reduce the doxorubicin toxic effects by its immobilization with N-stearoylethanolamine (NSE) on nanocarrier polyethylene glycol. The studied parameters of the doxorubicin toxicity were: the level of creatinine in the mice blood plasma and activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in the blood plasma of mice. The activity of catalase superoxide dismutase, glutathione peroxidase and intensity of lipid peroxidation was determined in the tissues of the heart, kidneys and liver.

Doxorubicin in the content of nanocarrier alone caused an increase of serum creatinine and aspartateaminotrasferase activity in plasma of experimental animals with carcinoma. Nanocom- pposite which contained doxorubicin and NSE, did not cause an increase of these parameters. It has been shown that the administration of a carrier containing doxorubicin to mice with Lewis lung

carcinoma caused the decrease of catalase ac- tivity in mice with carcinoma. The combination of NSE and doxorubicin on the carrier led to the normalization of this parameter to the level of in- tact animals.

NSE immobilized on a carrier together with doxorubicin caused a decrease in the activity of superoxide dismutase in the kidney tissue of mice with tumor. The tumor growth caused the increase of the of superoxide dismutase in mice. The ad- ministration of a carrier which contained doxor- ubicin and NSE normalized superoxide dismutase in heart tissue contrary of kidney. The obtained results show the antitoxic and antioxidant effects of N-stearoylethanolamine immobilized in the nano- carrier complex together with doxorubicin.

**Key words:** N-stearoylethanolamine, dox- orubicin, cardiotoxicity, nephrotoxicity, hepato- toxicity, targeted drug delivery, carcinoma Lewis.

1. Kintzel P. E. // Drug. Saf. – 2001. – **24**, N 1. – P. 19–38.
2. Henninger C., Huelsenbeck J., Huelsenbeck S. et al. // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2012. – **261**, N 1. – P. 66–73.
3. Wang W. C., Uen Y. H., Chang M. L. et al. // BMC Complement Altern. Med. – 2012. – **12**, N 1. – P. 138.
4. Talevi A., Gantner M. E., Ruiz M. E. // Recent. Pat. Anticancer. Drug. Discov. – 2012. – Dec 6. [Epub ahead of print].
5. Jabr-Milane L. S. et al. // Cancer Treat. Rev. – 2008. – **34**. – P. 592–602.
6. Nair K. L., Jagadeeshan S., Nair S. A. et al. // J. Nanobiotechnology. – 2011. – **9**. – P. 42.
7. Berdyshev G. A., Gulaya N. M., Chumak A. A., Kindruk N. L. // Biochemistry (Moscow) Suppl. Ser. B Biomed. Chem. – 2011. – **5**, N 1. – P. 44–50.
8. Schmid H. H. O. // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. – 2002. – **66**, N 2, 3. – P. 363–376.
9. Hansen H. H., Ikonomidou C., Bittigau P. et al. // J. Neurochem. – 2001. – **76**. – P. 39–46.
10. Гула Н. М., Хмель Т. О., Клімашевський В. М. та ін. // Укр. біохім. журн. – 2006. – **78**, № 1. – С. 135–142.
11. Гудзь Є. А., Гула Н. М., Хмель Т. О. та ін. // Укр. біохім. журн. – 2011. – **83**, № 6. – С. 59–64.
12. Гудзь Є. А., Гула Н. М., Хмель Т. О. та ін. // Укр. біохім. журн. – 2012. – **84**, № 4. – С. 44–52.
13. Irwin M. E., Rivera-Del Valle N., Chandra J. // Antioxid. Redox Signal. – 2013. – **18**, N 11. – P. 1349–1383.

14. *Tateishi K., Ichiyama T., Hirai K. et al.* // *Med. Oncol.* – 2013. – **30**, N 1 – P. 450.
15. *Рябцева А. О., Мітіна Н. Є., Лесик Р. Б. та ін.* // *Вісник НУ «Львівська Політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування.* – Львів. – 2011. – № 726. – С. 377–383.
16. *Рябцева А. О., Мітіна Н. Є., Бойко З. Є.* // *Праці НТШ. Хем. Біохем.* – Львів. – **28**. – С. 19–27.
17. *Lowry O. H., Rosenbrough N. J., Farr A. L. et al.* // *J. Biol. Chem.* – 1951. – **193**, N. 1. – P. 265–275.
18. *Королюк М. Л., Іванова Л. И., Майорова И. Г. и др.* // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–18.
19. *Чвари С., Андел Т., Штрэнгер Я.* // *Лаб. дело.* – 1991. – №. 10. – С. 9–13.
20. *Переслегина И. А.* // *Лаб. дело.* – 1989. – № 11. – С. 20–23.
21. *Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.* // *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.* – М.: Наука, 1972. – С. 252.
22. *Тиц Н. А.* // *Энциклопедия клинических лабораторных тестов.* – 1997. – С. 277–278.
23. *Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L.* // *Physiol Rev.* – 2007. – **87**, N 1. – P. 315– 424.
24. *Wold L. E., Aberle N. S. 2nd, Ren J.* // *Cancer Detect. Prev.* – 2005. – N 29. – P. 294–299.

Отримано 27.03.2013