

## N-СТЕАРОІЛЕТАНОЛАМІН ГАЛЬМУЄ РІСТ І МЕТАСТАЗУВАННЯ КАРЦИНОМИ ЛЬЮїС ТА МОДУЛЮЄ ЛІПІДНИЙ СКЛАД ЛЕГЕНІВ У МИШЕЙ ЗА ТУМОРОГЕНЕЗУ

Н. М. ГУЛА<sup>1</sup>, Т. О. ХМЕЛЬ<sup>1</sup>, В. М. КЛІМАШЕВСЬКИЙ<sup>1</sup>, Г. І. КУЛІК<sup>2</sup>, І. М. ТОДОР<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України;

<sup>2</sup>Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України;  
e-mail: ngula@biochem.kiev.ua

Вивчали дію N-стеароїлетаноламіну (NSE) на інтенсивність росту та метастазування карциноми Льюїс у мишей, а також його вплив на ліпідний склад легеневої тканини за туморогенезу.

Показано, що NSE гальмує ріст пухлини, зменшує кількість метастазів та знижує об'єм метастатичного ураження легенів у разі його введення як з 4-го дня після перещеплення, так і з 21-го дня до закінчення експерименту.

Встановлено, що в умовах пухлинного росту в легеневій тканині змінюється спектр фосфоліпідів і знижується їхній сумарний рівень. Спостерігається зниження концентрації фосфатидилхоліну, сфінгомієліну, фосфатидилсерину та лізофосфатидилхоліну порівняно з концентраціями їх у легенях інтактних тварин. За введення NSE рівень лізофосфатидилхоліну в досліджуваній тканині змінюється в бік нормалізації, знижується концентрація фосфатидилінозитолу, збільшується кількість сфінгозину порівняно з такими показниками для групи тварин-пухлиноносців, що не отримували NSE. Розвиток карциноми супроводжується також зниженням рівня холестеролу і підвищенням ненасиченості жирних кислот у складі фосфоліпідів. У мишей з карциномою Льюїс у легеневій тканині спостерігається підвищений рівень продуктів пероксидного окислення, реагуючих із тіобарбітуровою кислотою. Введення N-стеароїлетаноламіну гальмує накопичення цих сполук.

**Ключові слова:** N-стеароїлетаноламін, пухлина, фосфоліпід, сфінгозин, жирні кислоти, пероксидне окислення ліпідів.

На початку 90-х років у відділі біохімії ліпідів ІБХ НАНУ вперше було одержано дані про можливість інгібування росту пухлин і зниження рівня метастазування у присутності N-ацилетаноламінів [1]. У наступні роки в літературі з'явилися численні дані про те, що відомий канабіноїд,  $\Delta$ -9-тетрагідроканабінол (основна діюча речовина маріхуани) та ендоканабіноїд — арахідоноїлетаноламін (анандамід) — спричинюють апоптоз клітин деяких злоякісних пухлин (гліоми, раку шийки матки, раку простати, а також пухлин іншого походження). На думку авторів ці сполуки мають бути дослідженими щодо протипухлинної дії їх із метою використання в клініці [2–7]. Однак перша сполука є психоактивною і до неї легко виникає звикання. Друга — надзвичайно нестабільна похідна ненасиченої арахідонової кислоти з чотирма подвійними зв'язками — швидко окислюється як *in vivo*, так і *in vitro*. Намагаючись позбавитись цього, різні автори синтезують стійкі похідні ендоканабіноїдів, що не виявляють психоактивної дії. Також вивчаються властивості

N-ацилетаноламінів, у складі яких є насичена жирна кислота.

Незважаючи на те, що питання з'ясування механізму дії цих речовин активно розробляється, досі не встановлено, яким чином ці сполуки пригнічують розвиток злоякісних пухлин. Відомо, що біологічна дія анандамиду та інших поліненасичених N-ацилетаноламінів пов'язана з активацією канабіноїдних рецепторів [8]. Зв'язування їх із цими рецепторами сприяє утворенню відомого індуктора апоптозу — цераміду — двома шляхами: гідроліз сфінгомієліну та синтез *de novo* [9]. Але можливо, що канабіноїди впливають на синтез цераміду та подальшу активацію p38 та p42/44 мітоген-активованих протеїнкіназ (МАРК), не зв'язуючись з СВ-рецепторами [10].

Деякі автори вважають, що протипухлинний ефект анандамиду, опосередкований активацією апоптозу, індукується через ванілоїдні рецептори [11,12] або за участю мембранного холестеролу [13]. Можливо, що ендоканабіноїди контролюють ріст пухлини постійно двома шляхами: і рецепторним, і позарецепторним [14].

Відомо, що різні ендоканабіноїди зовсім по-різному діють на ріст злоякісних пухлин. Так, 2-арахідоноілгліцерол, ліноленоїлетаноламін та олеоїлетаноламін не спричинюють смерть клітин внаслідок апоптозу за деяких експериментальних умов у разі дії анандаміду [15]. Цей ендоканабіноїд спричинює апоптоз клітин PC-12 за участю супероксиданіону та каспази-3 [15,16]. Пальмітоїлетаноламін (PEA), ендogenous ліганд канабіноїдного рецептора CB2, відомий своїми протизапальними властивостями, в ракових клітинах підвищує антипроліферативний ефект анандаміду (AEA), впливаючи на експресію амідогідролази жирних кислот, що каталізує деградацію AEA [17].

Положення про антипухлинний ефект канабіноїдів є загальноприйнятим, але в 2004 році з'явилася публікація, яка заперечує цей факт [18]. Автори показали, що  $\Delta$ -9-тетрагідроканабінол та деякі синтетичні аналоги ендоканабіноїдів за певних умов прискорюють проліферацію клітин гліобластоми та карциноми. Також показано, що синтетичний аналог анандаміду (R(+)-метанандамід), індукує експресію COX-2 в клітинах нейрогліоми з подальшим накопиченням простагландину E2, який сприяє проліферації клітин [14]. Численні дослідження показали, що малігнізація нормальної клітини супроводжується серйозними змінами у структурі та функціонуванні клітинних мембран [19]. Також, було показано, що порушення організації плазматичних мембран впливає на регуляторну дію ліпідних рафтів, що є сигнальними платформами для мембранозв'язаних процесів [20]. Деякі автори припускають, що позарецепторний механізм дії ендоканабіноїдів зв'язаний з ліпідними рафтами [14,21].

Враховуючи зазначене вище, метою нашої роботи було з'ясування дії N-стеароїлетаноламіну на ріст і метастазування пухлин. Однією з найпоширеніших у світі моделей для дослідження метастазування злоякісних пухлин є карцинома легень Льюїс. Пухлина метастазує гематогенно, а органом-мішенню для злоякісних клітин є виключно легені.

Ми також проаналізували вплив N-стеароїлетаноламіну на стан ліпідів у легенях мишей із карциномою Льюїс.

### **Матеріали і методи**

Карцинома легень Льюїс (3LL) виникла спонтанно як карцинома легень мишей лінії C57 Bl/6 в 1951 році. У разі перещеплення метастазує гематогенно в легені практично в 100% випадків.

Досліди виконували на мишах-самцях лінії C57Bl/6 вагою 20–23 г. Тварини утримувались на звичайному раціоні харчування. Перед початком експерименту мишей поділили на групи (по 9 особин) і утримували протягом 10 днів для адаптації до умов віварію. I – “Пухлина” (тварини з пухлиною), II та III – “Пухлина + NSE з 4 дня”, “Пухлина + NSE з 21 дня” (тварини, що отримували NSE, починаючи з 4-го та 21-го дня після перещеплення), IV – “Інтактні тварини”.

Пухлину перещеплювали внутрішньо-м'язово у праву задню лапку миші (1,2 млн клітин карциноми в 0,1 мл середовища 199). Тварин декапітували під нембуталовим наркозом на 33 добу після перещеплення. На кінець експерименту мишей у групах було 5–6.

Відомо, що у процесі розвитку карциноми змінюється її дисемінаційна активність. За даними літератури визначено два піки дисемінації: на 10-у та на 21-у добу [22].

N-стеароїлетаноламін вводили *per os* двічі на день по 1 мг та по 5 мг на тварину у вигляді однорідної стабільної водної суспензії, одержаної за допомогою ультразвукового диспергування. Початок введення препарату – з 4-го та 21-го дня після перещеплення до закінчення експерименту. Контрольним групам тварин вводили таку саму кількість дистильованої води.

Динаміку росту пухлин визначали за допомогою вимірювання діаметрів стегна тварини у двох взаємно перпендикулярних площинах із періодичністю в 7 днів. Гальмування росту пухлин у дослідній групі розраховували, порівнюючи з ростом пухлин у контрольній групі тварин. Оцінюючи інтенсивність процесу метастазування використовували такі критерії: середня кількість метастазів на тварину у групі, середній об'єм метастатичного ураження легенів на тварину у групі.

Біохімічні показники досліджували в легеневій тканині з метастазами: визначали рівень сумарних та індивідуальних фосфоліпідів, жирнокислотний склад сумарних фосфоліпідів, вміст холестеролу, а також рівень пероксидного окислення ліпідів.

Ліпіди екстрагували методом E. G. Bligh, W. I. Dyer [23]. Якісний та кількісний аналіз фосфоліпідів проводили за допомогою двовимірної тонкошарової хроматографії у системах розчинників: перший напрямок – хлороформ : метанол : бензол : аміак (65 : 30 : 10 : 6), другий напрямок – хлороформ : метанол : бензол : ацетон : крижана оцтова кислота : вода (70 : 3 : 10 : 5 : 4 : 1) [24].

Для одержання метилових ефірів жирних кислот, які є у складі індивідуальних фосфоліпідів легенів, використовували методичні прийоми, наведені W. W. Christie [25]. Кількісний аналіз жирних кислот проводили за допомогою газо-рідинної хроматографії на хроматографі Carlo Erba (Італія) з полум'яно-іонізаційним детектором на скляній колонці довжиною 3 метри, заповненою 10%-ю фазою SP-2300 (Silar 5 CP) на "Chromosorb W/HP" при програмованій температурі 140–175–225–250 °C (2 °C/хв). Рівень процесів пероксидного окислення ліпідів визначали за накопиченням продуктів, що реагують із тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активних продуктів), а саме малонового діальдегіду (МДА) [26].

Сфінгозин визначали за методом, основаним на властивості сфінгозину утворювати забарвлений комплекс з метилоранжем [27].

Кількість білка розраховували за методом О. Н. Lowry [28].

Статистичний аналіз проводили з використанням t-критерію Стьюдента; вірогідними вважали дані при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

Результати досліджень показують, що N-стеароїлетаноламін гальмує ріст пухлини (рис. 1 та рис. 2), знижує кількість метастазів та зменшує об'єм метастатичного ураження легенів на різних етапах розвитку пухлини (табл. 1). Максимальне гальмування (на 35%) спостерігається через два тижні після початку введення NSE з 4-го дня після перещеплення.

Добре відомо, що при багатьох патологічних станах спостерігається підвищення рів-

ня пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ). Активація цього процесу обумовлює зміни в ліпідному складі клітинних мембран, впливає на активність мембранних ферментів, а також ініціює пошкодження ядерного геному. Підвищений рівень пероксигенації відзначається і під час канцерогенезу. Показано, що вільні радикали спричинюють порушення ДНК і можуть бути причетними до малігнізації клітини [29,30].

Вивчення процесу пероксидного окислення ліпідів у тканині легенів мишей із карциномою Льюїс показало, що під час пухлинного росту вірогідно зростає рівень ТБК-активних продуктів. У легенях тварин, що одержували NSE з 4-го дня після перещеплення пухлини накопичення цих продуктів вірогідно гальмується (табл. 2). Наведені дані дозволяють припустити, що гальмування NSE росту пухлини та розвитку метастазів може бути пов'язано з антиоксидантними властивостями цієї сполуки.

Численні дані літератури свідчать про наявність зв'язку між процесом росту злоякісних пухлин та обміном ліпідів. Зміни ліпідного складу плазматичних мембран впливають на життєдіяльність клітини: порушується транспорт метаболітів та іонів, сприймання сигналів та передавання їх всередину клітини, а також взаємодія з міжклітинним матриксом та іншими клітинами. Порушення ліпідного гомеостазу може призводити до ліпоптозу, специфічної для пухлин форми апоптозу [31]. До структурних компонентів мембран належать фосфоліпиди, яким притаманні важливі біорегуляторні функції: контроль проліферації і

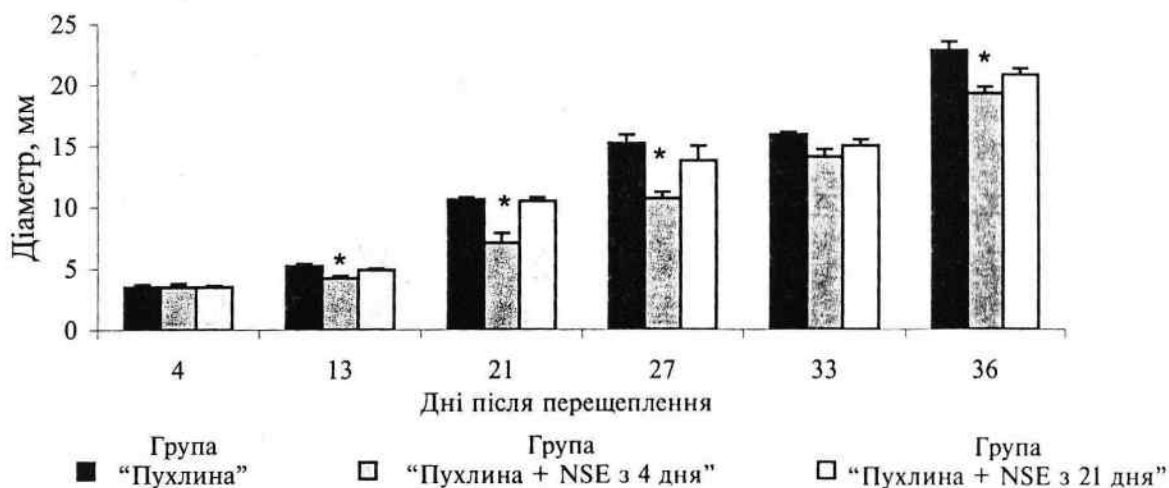


Рис. 1. Динаміка росту пухлини в групах тварин, що отримували N-стеароїлетаноламін на різних етапах розвитку карциноми Льюїс;  $n = 5 - 6$ ; \* вірогідно по відношенню до значень у групі "Пухлина",  $p < 0,05$ .

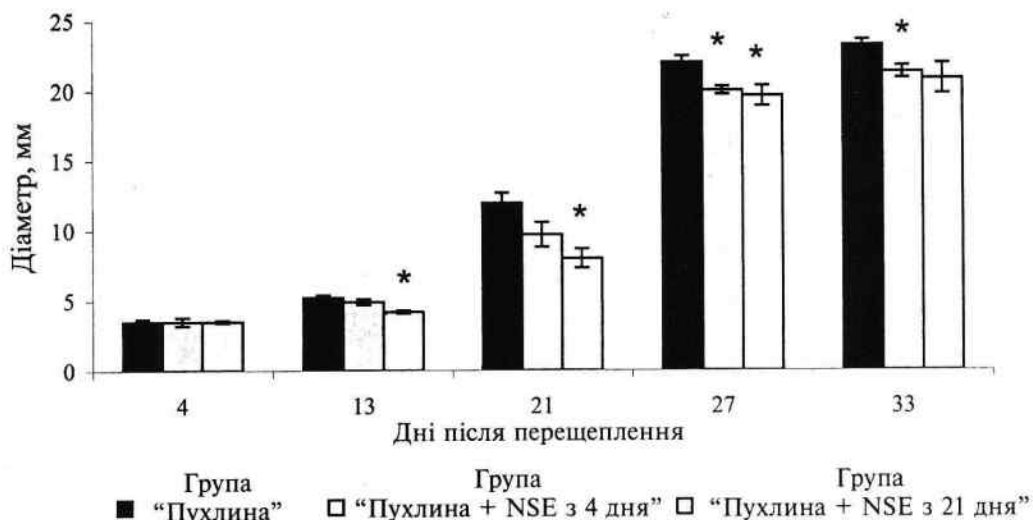


Рис. 2. Динаміка росту пухлини у тварин, що отримували *N*-стеароїлетаноламін у дозі 1 мг та 5 мг на тварину з 4-го дня після перещеплення до закінчення експерименту;  $n = 4 - 6$ ; \* вірогідно по відношенню до значень у групі "Пухлина",  $p < 0,05$ .

апоптозу, регуляція трансмембранного сигналу тощо [32–34].

В табл. 3 наведено дані щодо впливу NSE на склад фосfolіпідів у легеневій тканині. Під час пухлинного росту спостерігається вірогідне зниження рівня фосфатидилхоліну (PC), сфінгомієліну (SM), фосфатидилсерину (PS) та лізофосфатидилхоліну (LPC). LPC належить до групи вторинних посередників і має широкий спектр біологічних ефектів. На моделі карциноми Льюїс ми спостерігали зменшення рівня лізофосфатидилхоліну в групі "Пухлина", по відношенню до інтактних тварин, а за введення NSE його рівень змінювався в бік нормалізації.

Відомо, що LPC впливає на індукцію апоптозу [35], який є одним із механізмів гальмування проліферації злоякісних клітин. У контролюванні цього процесу бере участь велика кількість регуляторних сполук. Так, продукти гідролізу сфінгомієліну – сфінгозин і керамід, відомі як індуктори апоптозу [36–38], а сфінгозин-1-фосфат сприяє проліферації клітин і підвищує їхні інвазивні властивості [39].

У групі "Пухлина" рівень сфінгомієліну вірогідно нижчий порівняно з інтактними тваринами. Можливо, це пов'язано з утворенням метаболітів сфінгомієлінового циклу. Виходячи з такого припущення, ми визначали в досліджуваній тканині рівень сфінгозину, як

Таблиця 1. Вплив NSE на кількість та розміри метастазів у легенях у мишей із карциномою Льюїс ( $M \pm m$ ) ( $n = 5-6$ ); \* вірогідно по відношенню до значень у групі "Пухлина",  $p < 0,05$

Групи	Середня кількість метастазів у легенях на тварину, шт.	Середній об'єм метастатичного ураження легень на тварину, мм <sup>3</sup>
"Пухлина" (контроль)	42,6 ± 3,5	460,6 ± 112,6
"Пухлина + NSE 4 дня"	27,2 ± 3,1*	245,8 ± 75,0*
"Пухлина + NSE з 21 дня"	34,0 ± 3,7	307,9 ± 80,8

Таблиця 2. Вплив *N*-стеароїлетаноламіну на рівень ТБК-реагуючих продуктів у тканині легень у мишей з карциномою Льюїс (ммоль/г тканини,  $M \pm m$ );  $n = 5 - 6$ ; \* вірогідно по відношенню до значень у групі "Інтактні тварини"

Група "Інтактні тварини"	Група "Пухлина"	Група "Пухлина + NSE з 4 дня"	Група "Пухлина + NSE з 21 дня"
61,8 ± 3,2	152,8 ± 20,9*	97,9 ± 27,9	161,3 ± 36,3*

Таблиця 3. Вплив N-стеароїлетаноламіну на рівень фосфоліпідів у тканині легень у мишей із карциномою Льюїс (мкг/г тканини,  $M \pm m$ );  $n = 4 - 6$ ; \* вірогідно по відношенню до значень у групі "Інтактні тварини"; # вірогідно по відношенню до значень у групі "Пухлина"

Фосфоліпіди	Група "Інтактні тварини"	Група "Пухлина"	Група "Пухлина + NSE з 4 дня"	Група "Пухлина + NSE з 21 дня"
Загальний фосфор	1029 ± 33,2	715,1 ± 15,0*	818,3 ± 47,3*	756,6 ± 42*
Фосфатидилхолін	553,5 ± 45,9	391,8 ± 30,0*	431,0 ± 27,8*	404,0 ± 32,8*
Фосфатидилетаноламін	216,5 ± 32,3	178,7 ± 8,8	200,0 ± 21,3	180,0 ± 17,9
Дифосфатидилгліцерол	17,0 ± 3,8	12,3 ± 4,1	16,1 ± 3,7	9,4 ± 2,7
Сфінгомієлін	147,2 ± 14,4	97,6 ± 8,7*	82,9 ± 5,7*	87,4 ± 6,2*
Фосфатидилінозитол	31,2 ± 6,4	30,3 ± 1,4	25,7 ± 2,5	17,5 ± 2,9*
Фосфатидилсерин	61,3 ± 3,8	43,8 ± 3,2*	51,1 ± 11,5	39,3 ± 2,7*
Лізофосфатидилхолін	14,3 ± 1,3	5,9 ± 1,3*	10,1 ± 1,4*	9,4 ± 3,5

одного з індукторів апоптозу [40]. Одержані результати представлено на рис. 3. За пухлинного росту концентрація сфінгозину вірогідно нижче порівняно з інтактними тваринами, а у разі введення N-стеароїлетаноламіну зростає по відношенню до групи "Пухлина".

Також під впливом NSE в легенях у мишей з карциномою Льюїс спостерігається зниження рівня фосфатидилінозитолу (PI) (табл. 3) – важливого мембранного фосфоліпиду, який, поряд зі структурною функцією, бере участь у регуляторних процесах у клітині як попередник вторинних месенджерів фосфоінозитидного циклу.

Значна роль у регуляції клітинних процесів належить плинності мембрани. Ця властивість її легко реагує на метаболічні зміни, впливає на структуру та функціонування мембран. Зміни плинності мембранних ліпідів

притаманні і злоякісним клітинам. Показано, що в онкологічних хворих із пухлинами різної локалізації малігнізовані клітини крові відрізняються від гомологічних нормальних клітин зниженням плинності мембран [41]. Важливими показниками стану мембрани є ступінь ненасиченості ліпідів та рівень холестеролу. У табл. 4 наведено відсоткове співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот у складі фосфоліпідів у тканині легень у мишей з карциномою Льюїс. Показано, що у групі "Пухлина" підвищується рівень ненасичених жирних кислот. Вміст холестеролу у тварин цієї самої групи вірогідно зменшений (рис. 4). Введення тваринам NSE сприяє нормалізації насиченості ліпідного бішару (табл. 4).

Таким чином, результати роботи дозволяють дійти висновку, що N-стеароїлетаноламін гальмує ріст пухлини, зменшує кількість мета-

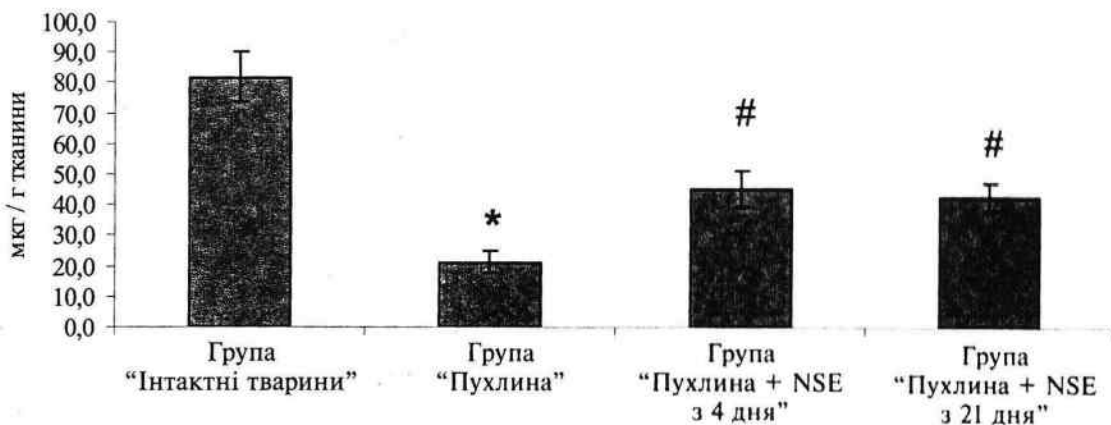


Рис. 3. Вплив N-стеароїлетаноламіну на рівень сфінгозину в легенях у мишей із карциномою Льюїс;  $n = 5 - 6$ ; \* вірогідно по відношенню до групи "Інтактні тварини"; # вірогідно по відношенню до значень у групі "Пухлина".

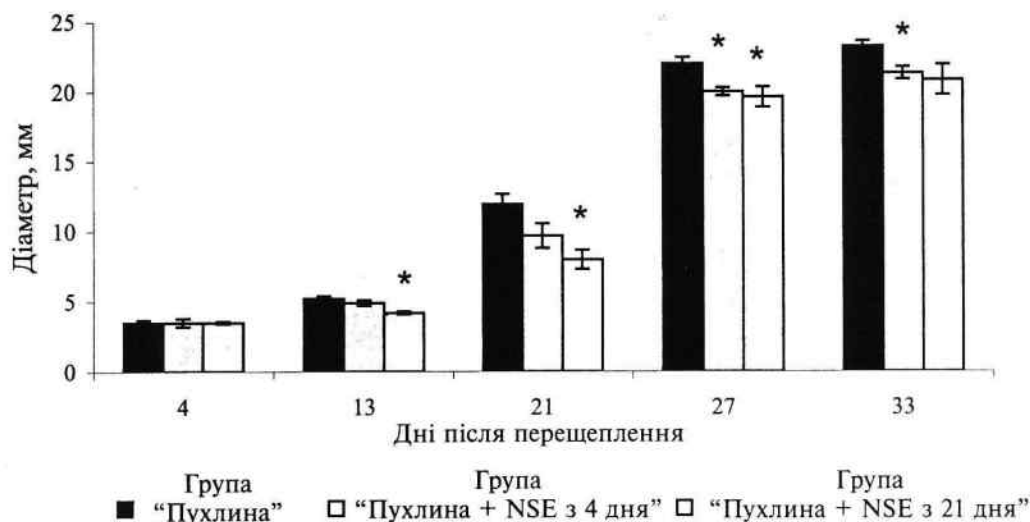


Рис. 2. Динаміка росту пухлини у тварин, що отримували *N*-стеароїлетаноламін у дозі 1 мг та 5 мг на тварину з 4-го дня після перещеплення до закінчення експерименту;  $n = 4 - 6$ ; \* вірогідно по відношенню до значень у групі "Пухлина",  $p < 0,05$ .

апоптозу, регуляція трансмембранного сигналу тощо [32–34].

В табл. 3 наведено дані щодо впливу NSE на склад фосfolіпідів у легеневій тканині. Під час пухлинного росту спостерігається вірогідне зниження рівня фосфатидилхоліну (PC), сфінгомієліну (SM), фосфатидилсерину (PS) та лізофосфатидилхоліну (LPC). LPC належить до групи вторинних посередників і має широкий спектр біологічних ефектів. На моделі карциноми Льюїс ми спостерігали зменшення рівня лізофосфатидилхоліну в групі "Пухлина", по відношенню до інтактних тварин, а за введення NSE його рівень змінювався в бік нормалізації.

Відомо, що LPC впливає на індукцію апоптозу [35], який є одним із механізмів гальмування проліферації злоякісних клітин. У контролюванні цього процесу бере участь велика кількість регуляторних сполук. Так, продукти гідролізу сфінгомієліну – сфінгозин і церамід, відомі як індуктори апоптозу [36–38], а сфінгозин-1-фосфат сприяє проліферації клітин і підвищує їхні інвазивні властивості [39].

У групі "Пухлина" рівень сфінгомієліну вірогідно нижчий порівняно з інтактними тваринами. Можливо, це пов'язано з утворенням метаболітів сфінгомієлінового циклу. Виходячи з такого припущення, ми визначали в досліджуваній тканині рівень сфінгозину, як

Таблиця 1. Вплив NSE на кількість та розміри метастазів у легенях у мишей із карциномою Льюїс ( $M \pm m$ ) ( $n = 5-6$ ); \* вірогідно по відношенню до значень у групі "Пухлина",  $p < 0,05$

Групи	Середня кількість метастазів у легенях на тварину, шт.	Середній об'єм метастатичного ураження легень на тварину, мм <sup>3</sup>
"Пухлина" (контроль)	42,6 ± 3,5	460,6 ± 112,6
"Пухлина + NSE 4 дня"	27,2 ± 3,1*	245,8 ± 75,0*
"Пухлина + NSE з 21 дня"	34,0 ± 3,7	307,9 ± 80,8

Таблиця 2. Вплив *N*-стеароїлетаноламіну на рівень ТБК-реагуючих продуктів у тканині легень у мишей з карциномою Льюїс (ммоль/г тканини,  $M \pm m$ );  $n = 5 - 6$ ; \* вірогідно по відношенню до значень у групі "Інтактні тварини"

Група "Інтактні тварини"	Група "Пухлина"	Група "Пухлина + NSE з 4 дня"	Група "Пухлина + NSE з 21 дня"
61,8 ± 3,2	152,8 ± 20,9*	97,9 ± 27,9	161,3 ± 36,3*

Таблиця 4. Рівень насичених і ненасичених жирних кислот у складі фосфоліпідів – процентне співвідношення ( $M \pm m$ ;  $n = 5 - 6$ )

Жирні кислоти	Група “Інтактні тварини”	Група “Пухлина”	Група “Пухлина + NSE з 4 дня”	Група “Пухлина + NSE з 21 дня”
Σ насичених жирних кислот, %	60,6 ± 5,4	54,8 ± 2,2	58,0 ± 1,4	60,7 ± 4,0
Σ ненасичених жирних кислот, %	35,4 ± 2,3	44,7 ± 2,2*	41,9 ± 1,4*	35,8 ± 3,0*
Насичені / ненасичені	1,7 ± 0,3	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,7 ± 0,3

\* Вірогідно по відношенню до групи “Інтактні тварини”; \* вірогідно по відношенню до групи “Пухлина”

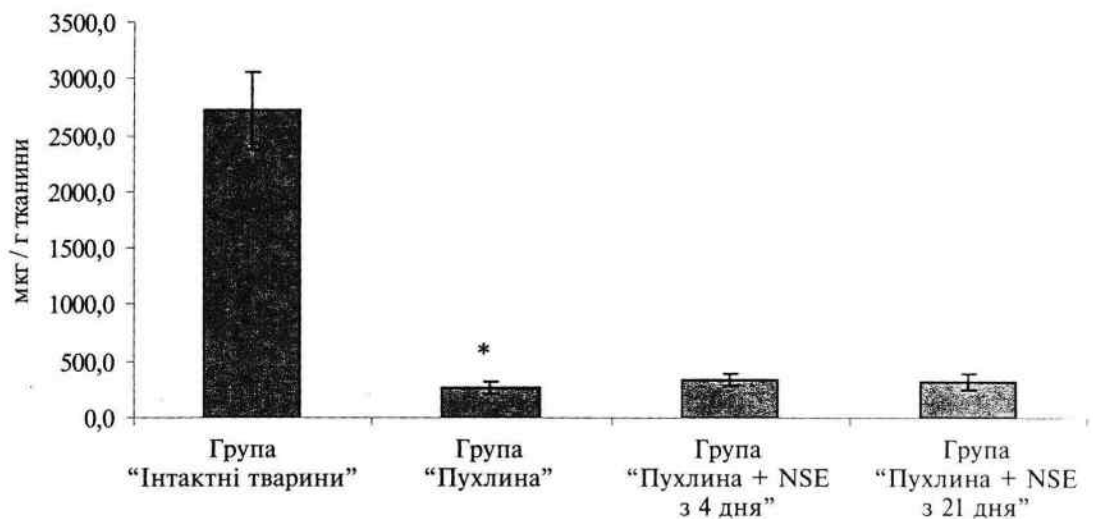


Рис. 4. Вміст вільного холестеролу у тканині легенів у мишей з карциномою Льюїс, яким вводили NSE на різних етапах розвитку пухлини;  $n = 5 - 6$ ; \* вірогідно по відношенню до значень у групі “Інтактні тварини”.

стазів та знижує об’єм метастатичного ураження легенів на різних етапах розвитку пухлини. NSE зменшує рівень пероксидного окислення ліпідів, гальмуючи накопичення ТБК-активних продуктів.

Аналіз ліпідного складу легеневої тканини свідчить про зниження рівня фосфоліпідів та про зміни фосфоліпідного спектра під час пухлинного росту. В легенях тварин із карци-

номою Льюїс збільшується ненасиченість жирних кислот, що входять до складу фосфоліпідів і зменшується рівень вільного холестеролу. Одержаних даних можна також зробити висновок про підвищення плинності мембрани легеневої тканини, ураженої метастазами. Нестероїлетаноламін поліпшує вищезазначені індикатори.

**N-СТЕАРОИЛЭТАНОЛАМИН  
ТОРМОЗИТ РОСТ  
И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ  
КАРЦИНОМЫ ЛЬЮИС  
И МОДУЛИРУЕТ ЛИПИДНЫЙ  
СОСТАВ ЛЕГКИХ У МИШЕЙ  
В УСЛОВИЯХ ТУМОРОГЕНЕЗА**

Н. М. Гулая<sup>1</sup>, Т. А. Хмель<sup>1</sup>,  
В. М. Климашевский<sup>1</sup>, Г. И. Кулик<sup>2</sup>,  
И. М. Тодор<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимии им. А. В. Палладина  
НАН Украины, Киев;

e-mail: ngula@biochem.kiev.ua

<sup>2</sup>Институт экспериментальной  
патологии, онкологии и радиобиологии  
им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины;

Изучали действие N-стеароилэтанолamina (NSE) на интенсивность роста и метастазирование карциномы Льюис у мышей, а также его влияние на липидный состав легочной ткани в условиях туморогенеза.

Показано, что NSE ингибирует опухолевый рост, уменьшает количество метастазов и снижает объем метастатического поражения легких как при его введении с 4 дня, так и при введении с 21 дня после перевивки опухоли до конца эксперимента. Анализ липидного состава легочной ткани свидетельствует о снижении уровня суммарных фосфолипидов и изменении фосфолипидного спектра в условиях опухолевого роста. В легочной ткани мышей с опухолью наблюдается снижение концентрации фосфатидилхолина, сфингомиелина, фосфатидилсерина и лизофосфатидилхолина, по сравнению с легкими интактных животных. При введении NSE в исследуемой ткани уровень лизофосфатидилхолина изменяется в сторону нормализации, снижается концентрация фосфатидилинозитола, увеличивается количество сфингозина, по сравнению с группой животных с опухолями, не принимавших NSE. Развитие карциномы сопровождается также снижением уровня холестерина и увеличением ненасыщенности жирных кислот мембранных фосфолипидов. У мышей с карциномой Льюис в исследуемой ткани наблюдался повышенный уровень продуктов пероксидного окисления, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой. Введение N-стеароилэтанолamina тормозит накопление этих соединений.

**Ключевые слова:** N-стеароилэтаноламин, опухоль, фосфолипиды, сфингозин, жирные кислоты, пероксидное окисление липидов.

**N-STEAROYLETHANOLAMINE  
INHIBITS GROWTH AND  
METASTASIS OF THE LEWIS  
CARCINOMA AND MODULATES LIPID  
COMPOSITION OF THE LUNG UNDER  
TUMOROGENESIS IN MICE**

N. M. Gula<sup>1</sup>, T. O. Khmel<sup>1</sup>,  
V. M. Klimashevsky<sup>1</sup>, G. I. Kulik<sup>2</sup>,  
I. M. Todor<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Kavetsky Institute of Experimental Pathology,  
Oncology and Radiobiology, National  
Academy of Sciences of Ukraine

**S u m m a r y**

We investigated the influence of N-stearoylethanolamine (NSE) on tumor growth and metastasis of the lung Lewis carcinoma in mice. The effect of NSE on lipid composition of lung tissue under tumorigenesis was also studied.

We demonstrated that NSE inhibited the tumor growth and decreased the volume and quantity of metastases being administered from the fourth day after injection of tumor cells to the last day of experiment and being administered from the 21<sup>st</sup> day after injection of tumor cells to the last day of the experiment. The analysis of the lipid composition of the lung tissue showed the decrease of total phospholipid levels and change of the phospholipid spectra under tumor growth. The decreasing of the concentration of phosphatidylcholine, sphingomyelin, phosphatidylserine and lysophosphatidylcholine in the lung tissue of tumor-bearing mice in comparison with lung of intact animals was observed. It was found that administration of NSE increased the level of lysophosphatidylcholine and decreased the concentration of phosphatidylinositol in investigated tissues. The content of sphingosine was increased in lung tissue of mice fed by NSE in comparison with tumor-bearing mice. The carcinoma development was associated by the significant decreasing of cholesterol level and by the increasing of unsaturated fatty acids in membrane phospholipids. The amount of the thiobarbituric acid (TBA) reactive substances in tumor-bearing mice was elevated. The administration of NSE inhibited the accumulation of TBA reacting compounds.

**Key words:** N-stearoylethanolamine, tumor, phospholipids, sphingosine, fatty acids, lipid peroxidation.