УДК: 612.384:615.277.3:616.153.915+ 616-008.6

СТАН ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ, СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ЩУРІВ ПРИ ЕПІКУТАННОМУ НАДХОДЖЕННІ ДЕЯКИХ ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ

Мельниківська Н.В., Кудря М.Я., Устенко Н.В.

Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України, м. Харків

Наведено дані щодо досліджень стану прооксидантно-антиоксидантної системи та розвитку процесів автоінтоксикації у щурів при епікутанному надходженні антинеопластичних препаратів циклофосфану, фторурацилу, тамоксифену та сполуки з протипухлинною активністю – естразину. Аналіз даних свідчить, що за умов експерименту в організмі тварин спостерігається розвиток ендогенної інтоксикації внаслідок накопичення продуктів пероксидації ліпідів та зростання вмісту середньомолекулярних пептидів. Зміни показників ліпопероксидації, системи антиоксидантного захисту та ендогенної інтоксикації можуть слугувати критеріями первинних порушень гомеостазу в умовах нашкірних аплікацій антинеопластичних засобів.

Ключові слова: прооксидантно-антиоксидантна система, антинеопластичні засоби, епікутанне надходження, ендогенна інтоксикація

Вступ

Проблемі забруднення довкілля продуктами фармацевтичного виробництва тривалий час не надавалося належної уваги, тому лікарські препарати взагалі не сприймалися як полютанти навколишнього середовища [1]. Враховуючи те, що фармацевтичні препарати є біологічно активними речовинами, метаболіти яких виявляють небезпечну активність по відношенню до біоценозу, а деякі препарати взагалі існують в довкіллі в незмінному вигляді, тобто не піддаються біотрансформації, наслідки, до яких вони можуть призвести в майбутньому, передбачити неможливо [2].

Серед ушкоджуючих чинників різної етіології «хімічні» стресори, в т. ч. хіміотерапевтичні засоби вважаються одними з найбільш загрозливих, оскільки здатні викликати глибокий дисбаланс метаболізму і функціонування систем організму і таким чином створювати умови для виникнення професійних інтоксикацій при контакті працюючих з даною групою препаратів в умовах виробництва [3].

Наявність власного потенціалу протипухлинних засобів, зокрема фторурацилу (ФУ), циклофосфану (ЦФ), тамоксифену (ТМ) та впровадження нових оригінальних речовин з протипухлинною активністю, таких як естразин (ЕС), що синтезований в Інституті проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України (м. Харків), ставить перед наукою та практикою низку важливих задач по створенню екологічно безпечних виробництв та попередженню несприятливого впливу потенційно шкідливих речовин на організм працюючих, спираючися на дані пром- та екотоксикології, основою яких є вивчення механізмів токсичної дії та токсичних ефектів хімічних сполук.

Необхідність здійснення санітарного нагляду за умовами праці та здоров'ям людей у відповідних виробництвах вимагає всебічного вивчення особливостей токсичної дії протипухлинних засобів при різних шляхах надходження до організму та розробки на цій основі діючих заходів профілактики можливого несприятливого впливу даних сполук на організм працюючих, що включає обов'язкове їх гігієнічне регламентування у різних середовищах.

Розширена токсикологічна характеристика препаратів неможлива без вивчення особливостей їх потенційної шкірно-резорбтивної дії.

Шкіра часто є першим бар'єром на шляху надходження ксенобіотиків до організму. Це стосується і працівників, зайнятих у фармацевтичному виробництві. Речовини, що потрапляють на поверхню шкіри поступово всмоктуються та надходять безпосередньо до кровообігу в незмінному вигляді, оскільки шкіра має розгалужену кровоносну систему. Внаслідок цього при епікутанному надходженні речовин їх негативний вплив може мати більш виразний характер, зважаючи на незначну активність ферментів шкіри, відповідальних за детоксикацію.

Тому дослідження можливої шкірно-резорбтивної токсичності препаратів, особливо антинеопластичних, має велике значення для прогнозу подальшого розвитку професійної інтоксикації у працівників фармацевтичних підприємств.

Доведено, що універсальним пусковим механізмом розвитку різноманітних патологічних процесів, що виникають в організмі, у тому числі внаслідок екзогенного впливу біологічно активних речовин, до яких належать і лікарські препарати, є порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу. Ключову роль у реалізації токсичної дії більшості ксенобіотиків на біологічні системи відіграють окислювальні реакції, які призводять до підвищення концентрації активних форм кисню та стимуляції процесів вільнорадикального окиснення. Надлишок в організмі продуктів пероксидації чинить токсичний вплив на клітини та призводить до порушення цілісності біологічних мембран клітин. Вважають, що посилення перексидації вказує на вихід з під контролю захисно-пристосувальних реакцій на клітинному рівні та його гомеостатичних систем в цілому [4].

З іншого боку ендогенна інтоксикація є також неспецифічним синдромом, характерним для різних за етіологією, патогенезом та клінічним виявам патологічних процесів [5].

У зв'язку з вищеозначеним оцінка стану прооксидантно-антиоксидантної системи та автоінтоксикації сприяє виявленню первинних порушень в організмі щурів під впливом протипухлинних засобів.

Мета роботи — встановлення критеріїв токсичного впливу, що характеризують ранні порушення гомеостазу за умов епікутанного надходження протипухлинних засобів циклофосфану, фторурацилу, тамоксифену та естразину.

Матеріали та методи дослідження

Досліди було проведено на 60 безпородних щурах самцях, яких утримували на звичайному збалансованому раціоні та вільному доступі до води в умовах віварію. Дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001). Попередньо проведені токсикологічні дослідження з встановлення середньосмертельних доз препаратів при пероральному введенні дали можливість провести розрахунок величини $ЛД_{50}$ при нашкірному шляху надходження з використанням формули, запропонованої Г.І. Румянцевим та співавт. [6]. З урахуванням токсичності даних протипухлинних засобів в експерименті використовували дозу 1/20 $ЛД_{50}$ для кожної речовини, що для ЦФ складала — 25 мг/кг, ТМ — 70 мг/кг, ФУ — 20 мг/кг, ЕС — 250 мг/кг маси тіла. Препарати наносили піддослідним тваринам на оголену ділянку шкіри розміром 4×4 см у вигляді олійної емульсії протягом 20 днів.

Особливості стану прооксидантно-антиоксидантної системи щурів визначали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) у сироватці крові та у гомогенаті печінки [7], сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБКАС) [8], відновленого глутатіону [9] та активністю каталази [10]. Крім цього, як інтегральний тест, що характеризує антиоксидантний статус організму, використовували метод визначення ступеню проникності мембран еритроцитів крові щурів [11]. В основу метода покладено різницю осмотичної стійкості еритроцитів по відношенню до суміші з різним об'ємним вмістом ізотонічних розчинів хлориду натрію та сечовини.

Як показник ендогенної інтоксикації визначали рівень середньомолекулярних пептидів (СМП) в плазмі крові тварин методом, що оснований на осіданні білків крові під впливом хлорної кислоти та етилового спирту [12]. Встановлювали також індекс ендогенної інтоксикації (ІЕІ) за визначенням збільшення сорбційної ємності еритроцитів, що виникає під впливом ендогенних токсинів [13].

По закінченні експериментів контрольних і піддослідних тварин знеживлювали методом декапітації під легким ефірним наркозом.

Фактичний матеріал обробляли методами варіаційної статистики із застосуванням параметричних і непараметричних критеріїв [14].

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз стану процесів пероксидації ліпідів при епікутанному надходженні досліджуваних антинеопластичних засобів засвідчив (табл. 1), що в тканині печінки кількість первинних продуктів пероксидації ліпідів — дієнових кон'югатів — достовірно збільшувалася в групі тварин, яким наносили на шкіру ФУ та ЕС. Стосовно вторинних продуктів пероксидації — ТБК-активних сполук, то в групі ФУ їх рівень збільшувався в крові, в групі ЕС не відрізнявся від контрольних тварин. В тканині печінки ФУ не впливав на вміст вторинних продуктів пероксидації, проте ЕС призводив до достовірного зменшення їх вмісту. Зміни такого напрямку під впливом ЕС можуть свідчити про порушення цілісності мембран клітин та бути несприятливою прогностичною ознакою.

Таблиця 1

Деякі показники пероксидації ліпідів та антиоксидантного захисту щурів при епікутанному надходженні антинеопластичних засобів, n = 8, X ± Sx

Показник	Контроль	Циклофосфан	Контроль	Тамоксифен	Контроль	Фторурацил	Естразин
ДК:							
- сироватка, мкмоль/мл	0,620 ± 0,025	0,540 ± 0,025[1)]	0,75 ± 0,8	0,7 ± 0,5	0,73 ± 0,02	0,57 ± 0,30	0,68 ± 0,04
- печінка, мкмоль/г	62,3 ± 6,4	59,1 ± 3,4	95,2 ± 6,2	97,1 ± 5,2	67,8 ± 4,6	103,7 ± 4,3[1)]	87,2 ± 5,7[1)]
ТБКАР:							
- кров, мкмоль/мл	1,4 ± 0,1	2,03 ± 0,18[1)]	1,37 ± 0,15	1,37 ± 0,15	1,04 ± 0,09	1,39 ± 0,13[1)]	1,27 ± 0,35
- печінка, мкмоль/г	107,9 ± 6,3	109,0 ± 8,1	103,4 ± 15,5	101,4 ± 13,4	157,7 ± 11,5	161,7 ± 22,5	88,9 ± 12,5[1)]
Глутатіон відновлений, мг/100 мл	16,7 ± 2,0	16,3 ± 2,5	12,2 ± 1,3	17,9 ± 1,4[1)]	12,0 ± 1,1	21,3 ± 1,2[1)]	23,9 ± 1,4[1)]
Каталаза, мкат/л/хв	8,2 ± 0,5	11,1 ± 0,4[1)]	6,2 ± 0,5	7,6 ± 0,9	10,2 ± 1,2	4,6 ± 0,4[1)]	6,20 ± 0,42[1)]

Примітка. [1)] – відхилення достовірні (p < 0,05).

За таких умов експерименту ЦФ призводив до зменшення вмісту дієнових кон'югатів в сироватці крові (p < 0,05). Рівень вторинних стабільних продуктів вільно-радикального окиснення в крові під впливом ЦФ був достовірно більший порівняно з контролем. В групі тварин, яким наносили ТМ, не було зафіксовано змін показників пероксидації ліпідів, що вивчали.

Щодо показників системи антиоксидантного захисту, то такі протипухлинні засоби, як ФУ та ЕС при епікутанному надходженні призводили до значного зниження активності антиоксидантного ферменту каталази (p < 0,05) та достовірного збільшення кількості відновленого глутатіону. В аналогічних умовах ЦФ викликав підвищення активності каталази на тлі відсутності змін рівня відновленого глутатіону. Активація каталази, ймовірно, запобігає акумуляції надмірної кількості пероксиду водню, тоді як зниження активності цього ферменту (група ФУ та ЕС) сприяє послабленню системи антиоксидантного захисту та в повній мірі активації вільнорадикального окиснення. ТМ, навпаки, викликав статистично значуще підвищення рівня глутатіону в крові щурів і не впливав на активність каталази.

Оскільки відомо, що вільно-радикальне окиснення призводить до порушення цілісності мембран клітин, насамперед від цих процесів страждають мембрани еритроцитів, так як вони мають відносно великий вміст легко-окислювальних фосфоліпідів і таким чином контактують з більшою концентрацією активних форм кисню, що утворюється внаслідок різноманітних біохімічних реакцій. Тому інтегральним тестом оцінки стану процесів перекисного окиснення ліпідів є визначення проникності еритроцитарних мембран, або осмотичної резистентності еритроцитів.

Дослідження осмотичної стійкості еритроцитів при епікутанному надходженні антинеопластичних засобів показало, що під впливом всіх досліджуваних сполук відбувається різке збільшення відсотку гемолізованих еритроцитів вже при першій концентрації сечовини (табл. 2). Подальше зростання об'єму ізотонічного розчину сечовини призводить до поглиблення процесу гемолізу, тобто відсоток еритроцитів з вираженою проникністю мембран в піддослідних групах статистично більший порівняно з аналогічним показником в контрольній групі щурів. Якщо в групі ЦФ збільшення відсотку гемолізованих еритроцитів відбувається поступово, то в групах ТМ та ЕС спостерігається різкий стрибок гемолізу еритроцитів з третьої проби (вміст ізотонічних розчинів хлориду натрію та сечовини 1:1), а в групі ФУ вже з другої (у реактиві переважає ізотонічний розчин хлориду натрію), причому в пробі із співвідношенням розчинів сечовини та хлориду натрію 1,2:1 гемоліз еритроцитів під впливом ФУ перевищує 100 %. Цей факт може свідчити про те, що з одного боку ФУ з усіх вивчених сполук найбільш агресивний до еритроїдного ростку крові. З іншого боку, отримані результати корелюють з попередніми даними відносно прооксидантно-антиоксидантного балансу. Так, збільшення вмісту вторинних продуктів пероксидації під впливом ФУ

Таблиця 2

Осмотична стійкість еритроцитів крові щурів при епікутанному надходженні антинеопластичних засобів, n = 8, X ± Sx

Групи тварин	Розчин, % гемолізу					
	40 мл сечовини та 60 мл хлориду натрію	45 мл сечовини та 55 мл хлориду натрію	50 мл сечовини та 50 мл хлориду натрію	55 мл сечовини та 45 мл хлориду натрію	60 мл сечовини та 40 мл хлориду натрію	65 мл сечовини та 35 мл хлориду натрію
Контроль	2,4 ± 0,2	3,7 ± 0,4	14,3 ± 2,0	61,4 ± 4,4	66,8 ± 6,4	89,2 ± 6,9
Циклофосфан	5,7 ± 1,1[1)]	9,6 ± 1,5[1)]	21,1 ± 2,9[1)]	58,3 ± 8,2	59,3 ± 8,2	88,9 ± 4,6
Фторурацил	7,6 ± 1,6[1)]	54,3 ± 2,6[1)]	80,4 ± 2,1[1)]	92,7 ± 3,6[1)]	101,2 ± 5,9[1)]	99,9 ± 1,9
Тамоксифен	6,1 ± 1,8[1)]	19,9 ± 6,9[1)]	62,5 ± 8,1[1)]	84,5 ± 3,9[1)]	89,1 ± 2,5[1)]	94,9 ± 1,7
Естразин	4,5 ± 0,4[1)]	29,5 ± 5,6[1)]	50,6 ± 7,9[1)]	87,9 ± 3,3[1)]	94,8 ± 4,3[1)]	98,1 ± 4,4

Примітка. [1)] – відхилення достовірні (p < 0,05).

призводить до цитолізу клітин, внаслідок чого і зростає осмотичний гемоліз еритроцитів, а різке зниження активності каталази свідчить про виснаження системи антиоксидантного захисту.

В групі тварин, які отримували ЦФ, статистичне зниження рівня ДК, зумовлено, можливо, підвищенням активності каталази. Проте в даній групі тварин переважали процеси пероксидації ліпідів, що підтверджує накопичення вторинних продуктів пероксидації – ТБК-активних сполук та зниження осмотичної стійкості еритроцитів.

За умов епікутанного надходження ЕС спостерігали зміни прооксидантно-антиоксидантного балансу у бік переваги вільно-радикального пероксидного окиснення внаслідок підвищення вмісту ДК, зниження активності каталази і насамкінець зменшення осмотичної резистентності еритроцитів.

У тварин, які в умовах нашкірних аплікацій отримували ТМ, достовірне збільшення відсотку гемолізованих еритроцитів, можливо, компенсується підвищеним рівнем відновленого глутатіону.

Дослідження розвитку ендогенної інтоксикації в організмі щурів при епікутанному надходженні лікарських засобів, що вивчали, показало зростання рівня СМП у тварин всіх піддослідних груп (рис. 1). У процесі аналізу отриманих даних та зіставлення їх з величиною середньо-смертельної дози (DL_{50}) розрахованої за критерієм гострої токсичності при нашкірному нанесенні, встановлено певну закономірність між показниками. Найбільш токсичні речовини – ЦФ та ФУ – призвели до більш суттєвого зростання рівня СМП в плазмі щурів, менш токсична речовина – ТМ – викликала їх помірне збільшення.

Не зважаючи на те, що за критерієм гострої токсичності при нашкірному нанесенні порівняно з іншими антинеопластичними препаратами, які були досліджені, ЕС є найменш токсичною сполукою, збільшення кількості СМП в плазмі крові щурів під впливом даної речовини до рівня показників в інших піддослідних групах можна пояснити, з одного боку, естрогенною природою сполуки, що сприяє ліпшій проникності її крізь шкіру, а з іншого, як свідчать дані літератури [15], естрогени здатні викликати гіперпротеїнемію. Можна припустити, що в даному разі ознаки гіперпротеїнемії спостерігаються у тому числі, і за рахунок зростання вмісту середньомолекулярних пептидів. Однак таке припущення потребує додаткової перевірки.

Отримані дані також можуть свідчити про дискоординацію метаболічних процесів в організмі піддослідних щурів з накопиченням вторинних токсинів, до яких належать молекули середньої маси. Крім того відмічені зміни вказують на зни-

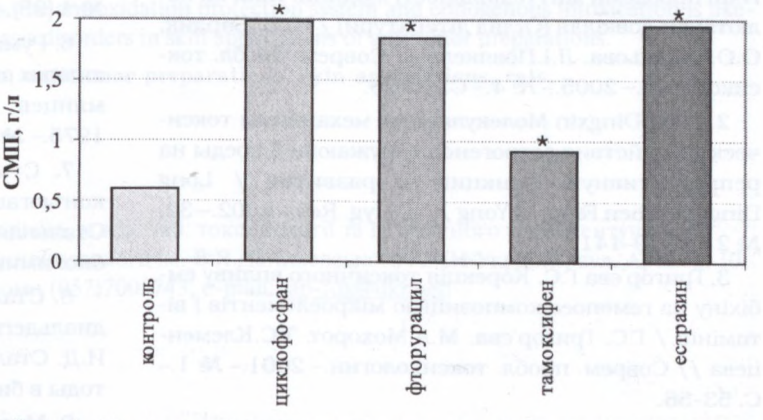

Рис. 1. *Рівень середньомолекулярних пептидів в плазмі щурів при епікутанному надходженні антинеопластичних засобів.*
*Тут та на рис. 1, 2: * – достовірно щодо контролю (p < 0,05);*
*** – відхилення має характер тенденції (0,05 < p < 0,1)*

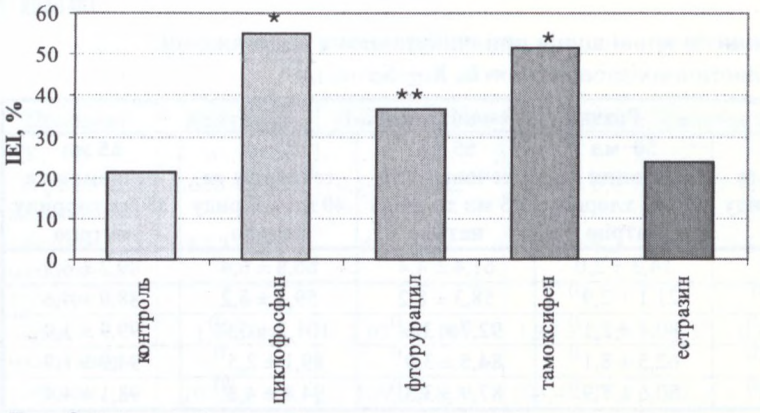

Рис. 2. *Індекс ендогенної інтоксикації щурів при епікутанному надходженні антинеопластичних засобів.*

ження детоксикаційної функції печінки. Можна припустити, що під впливом вищеозначених сполук в організмі щурів розвиваються явища анемії, зокрема гемолітичної, оскільки відомо, що надлишок СМП чинить токсичний вплив на еритропоез. Зроблене припущення підтверджують результати досліджень осмотичної резистентності еритроцитів крові щурів.

Визначення індексу ендогенної інтоксикації показало, що в групах тварин, яким наносили на шкіру ЦФ та ТМ, достовірно порівняно з контрольними тваринами зростає сорбційна ємність еритроцитів крові щурів (рис. 2). У групі тварин, що отримували ФУ зміни показника мають характер тенденції до збільшення ($0,05 < p < 0,1$). За умов нашкірних аплікацій у піддослідних тварин з групи ЕС даний індекс не відрізнявся від індексу в контрольній групі, що може бути наслідком зменшення загальної кількості еритроцитів під впливом даної сполуки.

Таким чином, отримані результати дають можливість констатувати факт накопичення ендогенних токсикантів та розвиток метаболічної інтоксикації в організмі щурів всіх піддослідних груп, внаслідок чого і збільшується сорбційна ємність еритроцитів. Як токсини виступають як первинні речовини — самі протипухлинні засоби та їх метаболіти, так і вторинні — продукти пероксидації ліпідів та середньомолекулярні пептиди.

Висновки

1. Протипухлинні засоби циклофосфан, фторурацил, тамоксифен та естразин за умов епікутанного надходження призводять до порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу в бік переваги оксидативних процесів.

2. Під впливом досліджених сполук в організмі щурів спостерігаються явища ендогенної інтоксикації, зумовлені зростанням вмісту середньо-молекулярних пептидів.

3. Критеріями первинних порушень гомеостазу в умовах нашкірних аплікацій антинеопластичних засобів є зміни показників пероксидного окиснення ліпідів, системи антиоксидантного захисту та ендогенної інтоксикації.

Література

1. Бардик Ю.В. Еколого-гігієнічні та токсикологічні проблеми життєдіяльності людини. Ліки як полютанти довкілля (Огляд літератури) / Ю.В. Бардик, О.О.Бобильова, Л.І.Повякель // Соврем. пробл. токсикологии.– 2005.– № 4.– С. 20–26.

2. Long Dingxin Молекулярные механизмы токсического действия эстрогенов окружающей среды на репродуктивную функцию и развитие / Long Dingxin, Chen Feng, Li Yong // J. Hyg. Res.– 2002.– 32, № 2 – P.139–141.

3. Григор'єва Г.С. Корекція токсичного впливу ембіхіну на гемопоез композицією мікроелементів і вітамінів / Г.С. Григор'єва, М.А.Мохорот, Т.С.Клеменцева // Соврем. пробл. токсикологии.– 2001.– № 1.– С. 53–56.

4. Губский Ю.И. Роль активных форм кислорода в патогенезе синдрома пренатального стресса / Ю.И.Губский, И.Ф.Беленичев, С.В.Павлов и др. // Соврем. пробл. токсикологии.– 2006.– № 2.– С. 37–43.

5. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов // Лабораторная диагностика.– 2006.– № 1 (35).– С. 3–12.

6. Румянцев Г.И. Прогнозирование кожно-резорбтивных свойств новых химических веществ / Г.И.Румянцев, С.М.Новиков // Гигиена и санитария.– 1975.– № 4.– С. 91–95.

7. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот / И.Д. Стальная, Г.Т. Гаришвили // Современные методы в биохимии.– М.: Медицина, 1977.– С.63–64.

8. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиабарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Г.Т. Гаришвили // Современные методы в биохимии.– М.: Медицина, 1977.– С.73–78.

9. Мишенева В.С., Горюхина Т.А. Наличие глютатиона в нормальных и опухолевых тканях человека и животных // Вопр. онкол.– 1968.– Т.14, № 10.– С. 46–49.

10. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А.Королюк, Л.И. Иванова, И.Г.Майорова // Лаб. дело.– 1988.– № 1.– С.16.

11. Камышников В.С. Клинико-биохимическая диагностика.– Мн.: Интерпрессервис, 2003.– Т.2.– С. 209–211.

12. Камышников В.С. Клинико-биохимическая диагностика.– Мн.: Интерпрессервис, 2003.– Т.1.– С. 347–351.

13. Тогайбаев А.А. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А.А. Тогайбаев, А.В. Кургузкин, И.В. Рикун // Лаб. дело.– 1988.– № 9.– С.22–24.

14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ.– М., Практика, 1998.– 459 с.

15. Kaita M. Effects of 17-beta estradiol and estriol on NMDA-induced toxicity // J. Physiol. Pharmacol.– 2001.– V. 39, № 3.– P. 437–448.

Мельниковская Н.В., Кудря М.Я., Устенко Н.В.

СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ, СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС ПРИ ЭПИКУТАННОМ ПОСТУПЛЕНИИ НЕКОТОРЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СРЕДСТВ

Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я.Данилевского АМН Украины, г. Харьков

Приведены данные исследований состояния прооксидантно-антиоксидантной системы и развития процессов аутоинтоксикации у крыс при эпикутанном поступлении в организм антинеопластических средств циклофосфана, фторурацила, тамоксифена и вещества с противоопухолевой активностью – эстразина. Анализ данных свидетельствует о том, что в условиях эксперимента в организме крыс наблюдается развитие эндогенной интоксикации вследствие накопления продуктов пероксидации липидов и увеличения содержания среднемолекулярных пептидов. Изменения показателей липопероксидации, системы антиоксидантной защиты и эндогенной интоксикации могут служить критериями первичных нарушений гомеостаза в условиях накожных аппликаций противоопухолевых средств.

Ключевые слова: прооксидантно-антиоксидантная система, противоопухолевые средства, эпикутанное поступление, эндогенная интоксикация

Melnikovskaya N.V., Kudrya M.Y, Ustenko N.V.

STATE OF LIPOPEROXIDATION PROCESSES, ANTIOXIDATION PROTECTION SYSTEM AND ENDOGENOUS INTOXICATION IN EPICUTANEOUS APPLICATIONS OF SOME ANTITUMOR PREPARATIONS IN RATS

V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of AMS of Ukraine, Kharkiv

The data on studies of proantioxidation system and development of autointoxication in skin applications of antineoplastic preparations – cyclophosphamide, 5-fluorouracil, tamoxifen as well as estrazine, the preparation with antitumor activity, are presented in the article. The analysis of experimental data shows that the development of endogenous intoxication in rats is the result of cumulation of lipid peroxidation products and the increase in the content of mean molecular peptides. The changes of indices of the lipoperoxidation process, the antioxidation protection system and endogenous intoxication is likely to be considered as criteria of primary homeostasis disorders in skin applications of antitumor preparations.

Key words: prooxidation-antioxidation system, antitumor preparations, skin applications, rats, endogenous intoxication

Надійшла: 03.12.2007

Контактна особа: Мельниківська Наталя Вікторівна, м.н.с. лаб. токсикології та гігієнічного регламентування лікарських засобів, Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України, вул. Артема, 10, м. Харків, 61002 тел. роб.: (057)7004536, тел. дом.: (057)7005743, e-mail: lab-tox@ukr.net.