

НАКОПЛЕНИЕ ВИТАМИНА Е В ОПУХОЛЯХ ПОЧЕК КРЫС, ИНДУЦИРОВАННЫХ ДИМЕТИЛНИТРОЗОАМИНОМ, ПРИ РАЗЛИЧНОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ ЖИВОТНЫХ α -ТОКОФЕРОЛОМ.

¹ Н.В.НИКИФОРОВА, ¹Э.К.ЯНЕНКО, ¹В.И.КИРПАТОВСКИЙ
¹А.М.ЧУМАКОВ, ¹Т.А.КОНЬКОВА, ²А.И.ЧЕРТКОВА, ³А.Е.БЕРМАН.

¹ Научно-исследовательский институт урологии МЗ и МП РФ, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, факс (095) 367-80-21.

² Онкологический научный центр РАМН, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24, факс (095) 324-94-74.

³ Институт биомедицинской химии РАМН, 119832 Москва, Погодинская ул., 10, факс (095) 245-08-57

В опытах на крысах-самцах исследовали влияние длительной нагрузки α -токоферолом на развитие опухолей почек, индуцированных повторным внутрижелудочным введением диметилнитрозоамина. Нагрузку α -токоферолом начинали через 24 дня после последнего введения канцерогена и продолжали до конца эксперимента. Препарат вводили внутрижелудочно 21 крысе в дозе 70 мг/кг массы тела 5 раз в неделю. 17 крыс получали растворитель α -токоферола - подсолнечное масло; 17 других крыс - только общевиварный рацион. 20 крысам, служившим контролем, канцероген не вводился. Часть из них получала α -токоферол по указанной схеме, другая часть - подсолнечное масло. Нагрузка α -токоферолом не влияла на частоту возникновения опухолей почек, но незначительно ускоряла их развитие и способствовала формированию опухолей других органов. По своему гистогенезу опухоли почек относились к эпителиальным и мезенхимальным, причем последние обнаруживались чаще (в 63-69% случаев). Содержание витамина Е в опухолевой ткани крыс, получавших и не получавших α -токоферол, было значительно выше, чем в "интактных" почках соответствующих контрольных животных, что свидетельствует о высокой тропности опухолей к этому витамину. Концентрация общих липидов в ткани опухолей была достоверно в 1,5 раза ниже, чем в "интактных" почках. Гистогенез опухолей не оказывал существенного влияния на содержание в них витамина Е и общих липидов.

Ключевые слова: опухоли почек крыс, витамин Е, общие липиды, нагрузка α -токоферолом.

ВВЕДЕНИЕ. В предыдущих работах [1,2] мы показали, что в опухолевой ткани больных почечно-клеточным раком обнаруживается высокое содержание витамина Е, превышающее его уровень в прилежащей не пораженной опухолью коре почек в среднем в 7-17 раз в зависимости от гистологической формы рака. В связи с этим возникает вопрос о возможном участии витамина Е в процессах онкогенеза в почках.

Ранее высокое содержание α -токоферола было обнаружено в некоторых злокачественных опухолях мышей и крыс [3,4], что рассматривалось как фактор, благоприятствующий злокачественному росту. При этом важное значение придавалось антиоксидантным свойствам α -токоферола, снижающего концентрацию гидроперекисей липидов в клетках, благодаря чему стимулируется их пролиферация. По современным представлениям [5] повышение концентрации витамина Е в злокачественных клетках (до 10^{-4} - 5×10^{-3} М) приводит к стимуляции клеточной пролиферации через активацию фермента протеинкиназы С. Имеются данные [6], что внутрибрюшинное введение мы-

шам α -токоферола в дозах 10-50 мг на кг массы тела ускоряло рост асцитной саркомы-37, а дефицит витамина Е в организме крыс тормозил развитие у них аденокарцином кишечника, индуцированных диметилгидразином [7].

Что касается почечных опухолей экспериментальных животных, то в них содержание витамина Е не исследовалось, не имеется данных и о влиянии на их рост экзогенного α -токоферола. Определенный интерес представляет также соотношение между концентрацией витамина Е и липидов в ткани этих опухолей. В большинстве исследованных нами [2] почечных карцином человека высокое содержание витамина Е обнаруживалось одновременно со значительным увеличением (по сравнению с "интактной" почкой) концентрации общих липидов. Это в равной мере могло свидетельствовать как о повышенной тропности злокачественных клеток к α -токоферолу, так и о "пассивном" депонировании жирорастворимого витамина в клеточных липидах.

С целью получить дополнительные данные о роли α -токоферола в развитии злокачественных опухолей почек была предпринята настоящая работа.

МЕТОДИКА. Эксперимент проводился на 80 нелинейных белых крысах-самцах с исходной массой тела 110-140 г. 60 крысам, получавшим стандартный общевиварный рацион, вводили посредством желудочного зонда канцероген диметилнитрозоамин (ДМНА), растворенный в дистиллированной воде, в дозе 1 мг на 100 г массы тела, ежедневно 6 дней подряд [8]. В ходе введения 5 крыс погибли от токсического действия препарата. Через 24 дня от 1-го введения ДМНА оставшиеся в живых 55 крыс были разделены на 3 опытные группы. 1-я группа, 17 крыс, продолжала получать общевиварный рацион без каких-либо добавок. 2-я группа, 17 крыс, дополнительно к нему получала 5 раз в неделю подсолнечное масло в количестве 0,7-1,0 мл. на крысу. Животным 3-й группы (21 крыса) в указанном объеме подсолнечного масла посредством желудочного зонда вводился α -токоферола ацетат из расчета 70 мг на кг массы 5 раз в неделю в течение 12 месяцев. В работе использовался выпускаемый в капсулах 50% масляный раствор α -токоферола ацетата отечественного производства. 20 крысам канцероген не вводился. Они также были разделены на 3 группы, каждая из которых служила контролем одной из экспериментальных групп, не отличаясь от нее по рациону и добавкам к нему. В 1-й контрольной группе было 7 крыс, во 2-й - 6 и в 3-й - 7 животных. Крыс взвешивали через каждые 7-10 дней. Через 5 месяцев от введения ДМНА у всех животных натошак забирали кровь из хвостовых сосудов (надрезая кончик хвоста) для определения концентрации витамина Е и общих липидов. Сыворотку крови сохраняли при $t = 20^{\circ}\text{C}$.

Начиная с этого срока, проводили еженедельное пальпаторное обследование брюшной полости крыс с целью выявления опухоли почки. При обнаружении увеличенной почки дату находки фиксировали и продолжали наблюдение за животным, пока размеры опухоли не достигали 4-5-кратной величины нормальной почки. Это было необходимо для получения опухолевой ткани в количестве, достаточном для проведения биохимических и гистологических исследований, а также создания "банка" злокачественных клеток почки, которые будут использованы в дальнейшей работе. На этом этапе крыс выводили из опыта, умерщвляя их этиловым эфиром. Параллельно забивали и крыс соответствующих контрольных групп. Перед выведением из опыта у животных натошак забирали кровь из хвостовых сосудов для повторных биохимических определений. Опыт заканчивали через 13 месяцев от 1-го введения ДМНА. Оставшиеся в живых крысы также были забиты эфиром.

Все животные были подвергнуты патологоанатомическому исследованию. При наличии опухолей почек или других органов определяли их размеры и массу. Для биохимических определений забирали кусочки опухолевой ткани макроскопически однородной структуры и почки контрольных животных. Ткани сохраняли в плотно закрытых стеклянных контейнерах при температуре $-20^{\circ} - 80^{\circ}\text{C}$. Для гистологических исследований пробы опухолей, интактной коры почек, а также тех органов, в которых макроскопически обнаруживались патологические изменения, их фиксировали в нейтральном фор-

малине, забуференном по Лилли, жидкости Карнуа, и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикриновой кислотой по методу ван Гизона.

Содержание витамина Е определяли в пробах опухоли и коркового слоя "интактных" почек, служившего контролем, так как подавляющее большинство неоплазм развивается из эпителиальных и интерстициальных клеток коры [9]. Определения проводили спектрофлуорометрическим методом [10]. Ткани гомогенизировали в физиологическом растворе (1:5, масса : объем). После омыления липидов гомогената и экстракции витамина Е гексаном измеряли флюоресценцию проб на спектрофлуориметре Hitachi 650-10 S при волне возбуждения 292 нм и волне эмиссии 325 нм. Определение витамина Е в сыворотке крови также проводили спектрофлуорометрическим методом [11]. Концентрацию витамина выражали в мкг на 1 г влажной ткани или 1 мл сыворотки и в мкг на 1 г общих липидов тканей или сыворотки. Содержание общих липидов в тканях определяли гравиметрическим методом после экстракции по Фолчу [12], а в сыворотке крови - сульфованилиновым методом [13] с помощью набора реактивов фирмы Лахема.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t критерия Стьюдента, парного критерия Вилкоксона, критерия Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Ко времени выявления первой пальпаторно - определяемой опухоли выживаемость крыс в опытных группах составила 82,4% - 95,2% и была сопоставима с выживаемостью животных соответствующих контрольных групп. На протяжении всего срока эксперимента крысы опытных групп по массе тела не отличались существенно от соответствующих контрольных животных, а группы последних не различались между собой.

Из 55 крыс, получивших ДМНА и умерших или забитых в разные сроки, злокачественные опухоли были обнаружены у 41 крысы, злокачественные опухоли почек имелись у 38 животных. При патологоанатомическом и гистологическом исследованиях всего было выявлено 52 опухоли почек и 5 злокачественных опухолей других органов. Размеры опухолей почек варьировали от незначительных, весом 0,3-0,5 г, до занимавших большую часть брюшной полости с максимальным весом 55 г. Распределение животных-опухоленосителей по группам представлено в табл.1. Из ее данных следует, что общая частота возникновения злокачественных опухолей во всех опытных группах была одинаковой, частота же развития опухолей почек была несколько ниже в 3-й группе крыс, получавших α -токоферол. Однако, у 3 крыс этой группы при отсутствии злокачественного роста в почках были обнаружены опухоли другой локализации: в двух случаях - фибросаркома толстого кишечника, в одном - фибросаркома легкого. У 2 крыс (из 1-й и 3-й групп) аденокарцинома и фибросаркома легких обнаружены при наличии опухолей почек. Парные опухоли почек в 1-й и 2-й группах имелись у 4 из 12 крыс (в 33,3% случаев), в 3-й группе - у 6 из 14 крыс (в 42,8% случаев). Число злокачественных опухолей на крысу-опухоленосителя было сопоставимо во всех группах. Что касается сроков обнаружения первой опухоли, то 3-я группа крыс значительно опережала 1-ю и 2-ю, соответственно на 2,2 и 2,7 месяца, причем первой опухолью у крысы, получавшей нагрузку α -токоферолом, оказалась массивная фибросаркома толстого кишечника. В этой же группе отмечалась тенденция к укорочению среднего латентного периода развития опухолей, который составлял 261 ± 15 дней против 290 ± 13 и 280 ± 16 в 1-й и 2-й группах соответственно. Кроме того, имелись заметные, хотя и недостоверные различия между группами в частоте обнаружения blastom на определенных сроках эксперимента. Так, в 3-й группе между 5 и 10 месяцами после введения ДМНА было выявлено 76,5% животных-опухоленосителей, а в 1-й и 2-й группах - соответственно 50 и 58,3% таких крыс. Остальные животные с неоплазмами были обнаружены в более поздние сроки, между 11 и 13 месяцами эксперимента, и доля их составляла 50%, 41,7% и 23,5% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно.

Таким образом, искусственно созданный умеренный гипервитаминоз Е (см.табл.2) не увеличивал частоту возникновения опухолей, индуцированных ДМНА, но

обуславливал тенденцию к более быстрому развитию неоплазм и расширял круг органов, вовлеченных в онкогенез.

Таблица 1. Частота и сроки выявления злокачественных опухолей, индуцированных ДМНА, у крыс с различным обеспечением витамином Е

Группы животных	Срок появления 1-го новообразования (мес)	Эффективное число ¹	Число крыс								Число опухолей на крысу опухоленосителя
			с опухолями		с опухолями почек		с опухолями нескольких органов	с опухолями непочечной локализации			
			абс	% ²	абс	% ²		легкого	кишечника		
1-я	6,63	14	12	85,7	12	85,7	1	1	-	1,33	
2-я	7,13	15	12	80,0	12	80,0	-	-	-	1,33	
3-я	4,4	20	17	85,0	14	70,0	1	2	2	1,41	

Примечание: 1- число крыс, доживших до обнаружения 1-ой опухоли

2 - % по отношению к эффективному числу

По данным гистологического исследования почечных новообразований во всех группах преобладали злокачественные мезенхимальные опухоли (фибросаркомы). Частота их составляла 53,3% (8 из 15 опухолей) в 1-й группе, 56,2% (9 из 16 опухолей) - во 2-й группе и 60% (12 из 20 опухолей) - в 3-й группе. В остальных случаях обнаруживались злокачественные эпителиальные опухоли, как правило, аденокарциномы.

Определения витамина Е и общих липидов были проведены в сыворотке крови большинства контрольных крыс и крыс-опухоленосителей, в ткани 33 опухолей почек, имевших достаточную массу, а также в корковом слое почек 18 контрольных крыс. В группах исследованных опухолей соотношение между мезенхимальными и эпителиальными неоплазмами было близким: так, доля фибросарком составляла 66,7%, 62,5% и 69,2% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно.

Как следует из данных, представленных в таблице 2 и на рисунке, длительная нагрузка контрольных и опытных крыс 3-х групп α -токоферолом была эффективной и создавала более высокий уровень его как в крови (в 2-3 раза), так и в тканях почек (в 1,5-2 раза) по сравнению с соответствующими показателями у животных, не получавших нагрузку антиоксидантом. Различие было особенно заметным и высоко достоверным при сравнении крыс 3-х групп с соответствующими 1-ми, находившимися на стандартном рационе без каких-либо добавок. У крыс 2-х групп, которые по условиям эксперимента дополнительно регулярно получали небольшие количества подсолнечного масла, а следовательно, и присутствующего в нем α -токоферола (0,25-0,32 мг/день на крысу), обнаруживалась тенденция к подъему уровня витамина Е в крови и в тканях почек (по сравнению с 1-ми группами). Возможно, вследствие этого различие между 2-й и 3-й группами опухолей по содержанию витамина Е в расчете на грамм ткани не было достоверным. Однако, если концентрацию жирорастворимого витамина рассчитывали на мг липидов, различие было статистически значимым. Последний способ выражения

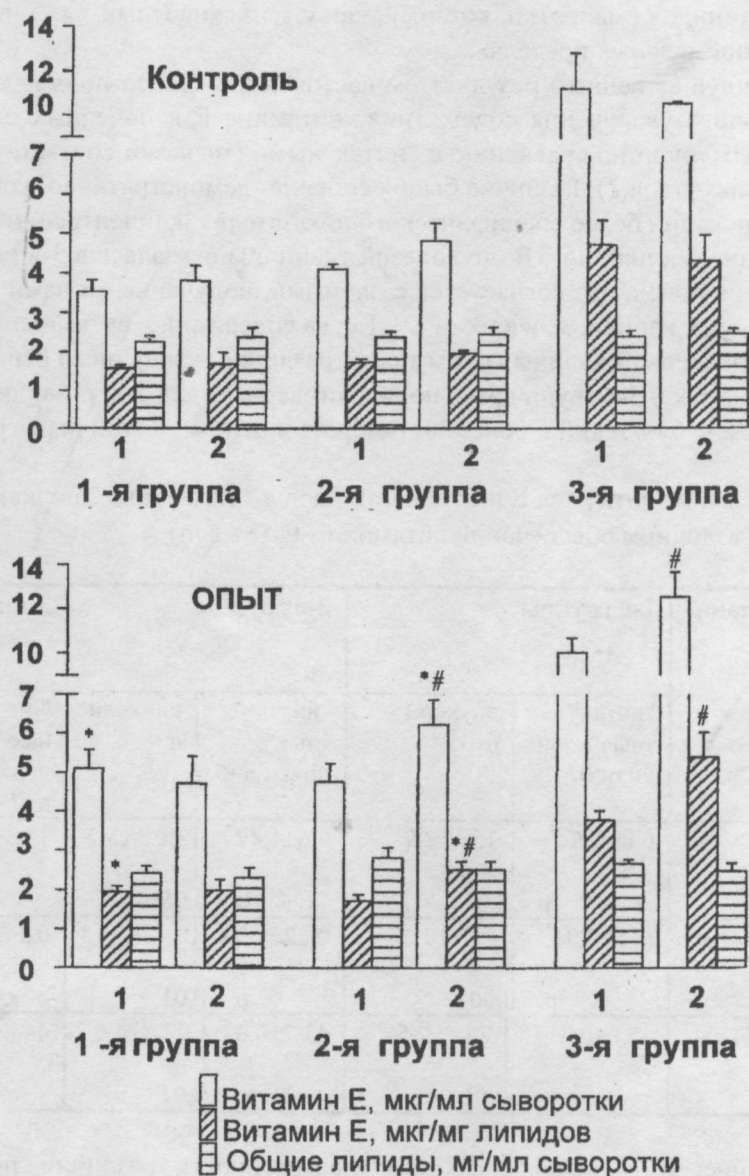


Рисунок.

Содержание витамина Е и общих липидов в сыворотке крови контрольных крыс и крыс с опухолями почек на разных сроках эксперимента.

По оси ординат - концентрация витамина Е и общих липидов. 1 - 1-е определение, 5-й месяц эксперимента; 2 - 2-е определение при умерщвлении крыс. * - $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим контролем, # - $p < 0,05$ по сравнению с 1-м определением. Различие при сравнении 1-х и 2-х контрольных и опытных групп с соответствующим 3-ми группами по содержанию витамина Е в сыворотке в расчете как на мл, так и на мг липидов было статистически значимо ($p < 0,001$ и $p < 0,01$). Не отмечено достоверных различий в концентрации общих липидов сыворотки при сравнении исследованных групп крыс.

результатов признается более точным [15], поскольку позволяет избежать влияния таких трудно контролируемых факторов, как структура опухоли, содержание в ней воды, соединительнотканых волокон и др. Высокая концентрация витамина Е, обнаруженная в крови крыс 3-х групп на 5-м месяце эксперимента (см. рисунок, 1-е определение), в дальнейшем незначительно нарастала лишь в опытной группе и не сопровождалась измене-

ниями в уровне липидов сыворотки, который, как у этих животных, так и в других группах, оставался в нормальных пределах.

Наиболее существенным результатом настоящего исследования является обнаружение значительного увеличения содержания витамина Е в почечных опухолях крыс любой из опытных групп по сравнению с "интактными" почками соответствующих контрольных животных (табл.2). Различие было особенно демонстративно, когда сравнение проводили на основании более специфического показателя - концентрации витамина Е в расчете на мг тканевых липидов. В опухолевой ткани она оказалась в 3-4 раза выше, чем в "интактной" коре почек, что согласуется с данными, полученными нами ранее при исследовании почечных карцином человека [2]. Когда содержание витамина Е в опухолях и "интактных" почках выражали на грамм ткани, различие между ними было двукратным и достоверным для 1-х и 3-х групп крыс, но недостоверным для 2-х, по-видимому, в связи с меньшим числом наблюдений и большим разбросом данных в этой паре групп.

Таблица 2. Содержание витамина Е и общих липидов в "интактных" почках и в опухолях почек крыс при различном обеспечении витамином Е. ($M \pm m$)

группы крыс, ткани показатели	1-е группы		2-е группы		3-и группы	
	"интактные" почки n=6	опухоли n=12	"интактные" почки n=5	опухоли n=8	"интактные" почки n=7	опухоли n=13
Витамин Е (мкг/г ткани)	6,8±0,6***	15,1±2,9**	9,6±1,44*	20,1±5,2	15,3±1,12	29,2±2,5
	p < 0,01		p > 0,05		p < 0,001	
Витамин Е (мкг/мг общих липидов)	0,15±0,01***	0,61±0,07***	0,22±0,03**	0,77±0,13*	0,34±0,02	1,24±0,13
	p < 0,001		p < 0,01		p < 0,001	
Общие липиды (мг/г ткани)	45,0±0,8	24,6±2,5	43,7±0,6	27,4±4,6	44,8±0,8	26,2±2,9
	p < 0,01		p < 0,01		p < 0,001	

Примечание: n - число крыс, p - достоверность различий при сравнении "интактной" почки с опухолью; * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 при сравнении 1-х и 2-х групп с соответствующими 3-ми группами.

Высокая тропность опухолей почек к витамину Е отчетливо видна при сопоставлении его концентрации в тканях крыс 1-х и 3-х групп. Опухолевая ткань животных, получавших только стандартный рацион (1-я группа), при уровне витамина Е уже вдвое больше, чем в соответствующей "интактной" почке, была "способна" удвоить его, когда содержание α -токоферола в организме возрастало под влиянием нагрузки (3-я группа). Хотя у крыс 3-й контрольной группы введение α -токоферола также вдвое увеличивало концентрацию витамина в почках, абсолютное количество его, аккумулируемое опухолью, было гораздо больше, чем нормальной тканью. Так, уровень витамина Е в почках крыс 3-й контрольной группы возрастал (при сравнении с 1-й контрольной группой) в среднем на 8,5 мкг на г влажной ткани или на 0,19 мкг на мг липидов, в случае же опухолевой ткани этот прирост составлял соответственно 14,1 мкг и 0,63 мкг.

Нагрузка α -токоферолом, приводившая к значительному накоплению витамина в ткани опухолей, не увеличивала, однако, частоту их возникновения и скорость роста (табл.1). Должно быть, обычное, близкое к нормальному обеспечение крыс витамином Е уже оказывается достаточным для развития опухолей почек. Повышенная потребность

бластом в α -токофероле может покрываться за счет усиленного всасывания витамина в кишечнике или, по некоторым данным [6], за счет мобилизации из других органов и тканей, в которых в результате развивается его дефицит. О возможности ускоренного транспорта α -токоферола свидетельствуют и наши данные: достоверное увеличение его уровня в крови крыс-опухоленосителей 1-й и 2-й групп по сравнению с соответствующим контролем на отдельных этапах развития неоплазм (см. рисунок).

Как видно из таблицы 2, содержание общих липидов в опухолевой ткани крыс всех групп было сопоставимо и в 1,5 раза ниже, чем в "интактной" почке. Это отличает опухоли крыс от большинства исследованных нами [2] почечных карцином человека, накапливающих не только витамин Е, но и значительные количества липидов. Между этими показателями имелась достоверная положительная корреляция, что давало основание рассматривать повышенную концентрацию липидов в ткани карцином как причину аккумуляции жирорастворимого витамина Е. Данные настоящей работы свидетельствуют, что обогащение опухолевой ткани α -токоферолом не связано с накоплением липидов и может происходить при их уровне более низком, чем в "интактной" почке. Таким образом, это обогащение является самостоятельным процессом, отражающим, по-видимому, высокую потребность злокачественных клеток в жирорастворимом антиоксиданте. Не исключено, что такой же вывод может быть сделан и в отношении почечных карцином человека. "Пассивное" же депонирование α -токоферола, если и имеет место в опухолевой ткани с высоким содержанием липидов, является лишь дополнением к его активной аккумуляции.

Поскольку злокачественные опухоли почек, развившиеся в настоящем эксперименте, имели мезенхимальное и эпителиальное происхождение, представляло интерес выяснить, зависит ли накопление витамина Е и скорость роста бластом от их гистогенеза. В связи с недостаточным числом наблюдений по каждому из гистологических типов опухолей, объединили результаты исследований фибросарком и аденокарцином, относившихся к 1-й и 2-й группам крыс, которые незначительно различались по условиям постановки опыта. Группу фибросарком составили 8 опухолей из 1-й группы и 5 - из 2-й, а группу аденокарцином - 4 и 3 опухоли из 1-й и 2-й групп, соответственно. Были объединены и результаты исследования почек крыс 1-й и 2-й контрольных групп.

Таблица 3. Содержание витамина Е и общих липидов в аденокарциномах и фибросаркомах почек крыс и масса этих опухолей. Объединенные данные по 1-й и 2-й опытным и контрольным группам ($M \pm m$)

показатели \ ткани	фибросаркомы (n = 13)	аденокарциномы (n = 7)	"интактные" почки (n = 11)
Витамин Е (мкг/г ткани)	13,8 \pm 2,2*	23,2 \pm 6,2*	8,1 \pm 0,8
	p>0,05		
Витамин Е (мкг/мг общих липидов)	0,59 \pm 0,07**	0,82 \pm 0,14**	0,18 \pm 0,02
	p>0,05		
Общие липиды (мг/г ткани)	24,8 \pm 3,0**	27,5 \pm 3,8**	44,4 \pm 0,5
	p>0,05		
Масса (г)	20,4 \pm 4,86	8,83 \pm 1,85	1,2 \pm 0,04
	p<0,05		

Примечание: n - число животных, p - достоверность различия при сравнении двух групп опухолей; * - p<0,05, ** - p<0,001 - достоверность различий по отношению к "интактной" почке

Из данных таблицы 3 следует, что не имелось достоверных различий между мезенхимальными и эпителиальными опухолями по уровню витамина Е и общих липидов, хотя отмечалась отчетливая тенденция к более высокой концентрации α -токоферола в ткани аденокарцином. В то же время и фибросаркомы и аденокарциномы достоверно отличались от контрольных почек более высоким содержанием витамина Е и более низким- общих липидов.

Из таблицы 3 также видно, что мезенхимальные опухоли почек весили вдвое больше, чем эпителиальные, развившиеся в те же сроки. Это указывает на большую скорость роста фибросарком, отмеченную и другими авторами [9]. Возможно, что тенденция к большему накоплению витамина Е в ткани аденокарцином по сравнению с фибросаркомами обусловлена более низкой скоростью пролиферации раковых клеток и, как следствие, -меньшим расходом антиоксиданта.

ВЫВОДЫ. 1. Длительное введение α -токоферола крысам, предварительно получившим канцероген ДМНА, не увеличивало частоту возникновения опухолей почек, но создавало тенденцию к ускорению их развития и способствовало формированию злокачественных опухолей других органов.

2. Содержание витамина Е в опухолях почек животных как получавших, так и не получавших нагрузку α -токоферолом, было выше, чем в соответствующих "интактных" почках: в 1,5 - 2 раза в расчете на г влажной ткани и в 3-4 раза в расчете на мг тканевых липидов.

3. Содержание общих липидов в ткани опухолей было сопоставимо во всех группах крыс и достоверно в 1,5 раза ниже, чем в почках контрольных животных.

4. Мезенхимальные и эпителиальные опухоли почек незначительно различались по уровню витамина Е и общих липидов.

Авторы выражают глубокую благодарность проф. В.С.Турусову, зав.лабораторией канцерогенных веществ НИИ канцерогенеза ОНЦ РАМН, за любезно предоставленный диметилнитрозоамин и консультативную помощь при выполнении настоящей работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никифорова Н.В., Кирпатовский В.И., Чумаков А.М., Даренков А.Ф. (1993) Бюлл. exper. биол. и мед.- **CXV**. 3. 290-293.
2. Никифорова Н.В., Чумаков А.М., Кирпатовский В.И., Комарова В.А. (1996) Урология и нефрология.- **6** 23-27.
3. Буробина С.А., Нейфах Е.А. (1970) В сб. Физико-химические механизмы злокачественного роста. Доклады МОИП.- М., Наука.- 56-61.
4. Cogrel P., Morel J., Lescoat G., Chevanne M., Brissot P., Cillard P., Cillard J. (1993) Lipids.- **28** P.115-119.
5. Пальмина Н.П., Мальцева Е.Л., Курнакова Н.В., Бурлакова Е.Б. (1995). Биохимия, **59**, 2. 193-200.
6. Нейфах Е.А. (1978). Исследование системы витаминов Е и F в процессе злокачественного роста. Автореф. дис. канд. биол. наук.-М.,
7. McIntosh G.H. (1992) Nutrition and Cancer. **17**. 47-55.
8. Швембергер И.Н. (1965) Вopr. онкологии. **11**. N1. 34-38.
9. Hard G.C. (1990). In: Pathology of Tumors in Laboratory Animals. V.1. Tumors of the rat. (V.S.Turusev and U.Mohr, eds.), Lyon. 301-344.
10. Taylor S.L., Landen M.P., Tappel S.L. (1976). Lipids. **11**, 530-538.

11. *Hansen G.G., Warwick W.J.* (1966) *Amer.J.clin.Pathol.* **46**, 133-138.
12. *Folch J., Lees M., Stoane Stanley G.H.* (1957) *J.biol.Chem.* - **226**, 497-509.
13. *Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В.* (1976) Биохимические исследования в клинике.- М. 195-197.
14. *Турусов В.С., Парфенов Ю.Д.* (1986) Методы выявления и регламентации химических канцерогенов.- М., Медицина. 67-70.
15. *Dju M.Y., Mason K.E., Filer L.J.* (1958) *Amer.J.clin.Nutr.* - **6** 50-60.

VITAMIN E ACCUMULATION IN DIMETHYLNITROSAMINE-INDUCED RENAL TUMORS OF RATS, DIFFERENTLY SUPPLEMENTED WITH α -TOCOPHEROL.

¹NIKIFOROVA N.V., ¹YANENKO E.K., ¹KIRPATOVSKEY V.I., ¹CHUMACOV A.M., ¹KONKOVA T.A., ²CHERTKOVA A.I., ³BERMAN A.E.

¹Research Institute of Urology, 3-d Parkovaya Str., 51, 105425 Moscow, Russia. Fax: (7) (095) (367-80-21). ² Cancer Research Center, Academy of Medical Sciences, Kashirskoye shosse, 24, 115478 Moscow, Russia. Fax: (7) (095) (324-94-74). ³ Institute of Biomedical Chemistry, Academy of Medical Sciences, Pogodinskaya Str., 10, 119832, Moscow, Russia. Fax: (7) (095) (245-08-57).

The effect of a long-lasting loading with α -tocopherol on the development of dimethylnitrosamine-induced kidney tumors was investigated in 55 non-bred white male rats. The cancerogen was repeatedly introduced into the stomach by means of a gastric tube. Starting 24 days after the last administration of the cancerogen the α -tocopherol loading began and lasted up to the end of the experiment. 21 rats were loaded with vitamin E introduced into the stomach, 5 times a week at a dose of 70 mg/kg body weight. 17 rats received sunflower seed oil -the vitamin E solvent; other 17 rats received only standard ration. The control group (20 rats) were not treated with the carcinogen. One part of these rats received α -tocopherol by the above schedule while another part - sunflower oil alone. It was shown that the α -tocopherol loading had no effect on the incidence of renal tumors. Nevertheless it enhanced to some extent the rate of their development as well as the incidence of blastomas in other organs. Based on histological examination, tumors developed in kidneys were of epithelial and mesenchymal origins with the mesenchymal tumors occurring more frequently (63-69% of the total). Vitamin E content in tumor tissue of rats, loaded or not loaded with α -tocopherol, was much higher than that in intact kidneys of corresponding control animals, suggesting a high tumor tropism of this vitamin. Total lipid concentration of tumor tissue was 1.5 times lower than that of intact kidneys. Histological nature of tumors had no visible effect on their vitamin E and total lipid content.

Key words: rat kidney tumors, vitamin E, total lipids, α -tocopherol loading