УДК 577.151.63:615.065

Дзюба В. О., Кучменко О. Б., Яковійчук В. О.

ВПЛИВ ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК МЕТАБОЛІЧНОЇ ДІЇ НА СТАН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ ТА АКТИВНІСТЬ ЕНЗИМІВ ЦИКЛУ КРЕБСА В ТКАНИНАХ СЕРЦЯ ТА ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ДОКСОРУБІЦИНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ

Проведено дослідження з метою встановлення впливу фізіологічно активних сполук метаболічної дії (морфоліневої солі тіазотної кислоти, убіхінону-10 та комплексу попередників і модуляторів біосинтезу убіхінону (ЕПМ-Mg: пара-оксібензойна кислота, метіонін, вітамін Е, іони Mg^{2+})) на перебіг вільнорадикальних процесів та активність дегідрогеназ циклу Кребса у тканинах серця та печінки щурів за доксорубіцинової кардіоміопатії. В результаті проведених досліджень показано інтенсифікацію процесів окислення протеїнів і ліпідів, пригнічення активності антиоксидантних ензимів за експериментальної доксорубіцинової кардіоміопатії. Прийом досліджуваних сполук і комплексів призводив до зменшення негативного впливу доксорубіцину на антиоксидантну систему тканин печінки та серця за рахунок підвищення активностей каталази та супероксиддисмутази і зменшення інтенсивності вільнорадикальних процесів. За введення доксорубіцину спостерігалось зростання активності сукцинатдегідрогенази і α-кетоглутаратдегідрогенази у тканинах серця, що може бути пов'язано із запуском компенсаторних механізмів. За введення досліджуваних сполук активність обох дегідрогеназ зменшувалась до рівня контрольних значень. На відміну від тканин серця, у результаті введення доксорубіцину активність досліджуваних дегідрогеназ у тканинах печінки не зазнала суттєвих змін, що, імовірно, пов'язано з наявністю у тканинах печінки порівняно потужної системи антиоксидантного захисту. При застосуванні препарату убіхінону-10 і комплексу ЕПМ-Mg спостерігалось зростання активностей α-кетоглутаратдегідрогенази та сукцинатдегідрогенази, що може свідчити про позитивний вплив цих речовин на роботу енергетичної системи клітин.

Ключові слова: доксорубіцин, убіхінон, тіотриазолін, каталаза, супероксиддисмутаза, ТБК-активні продукти, дегідрогенази циклу Кребса.

Доксорубіцин – потужний антрациклінoвий антибіотик, котрий уже майже півстоліття використовують для лікування багатьох онкологічних захворювань. Доксорубіцин має значну кількість побічних ефектів, у тому числі виражені гепато- та кардіотоксичні ефекти, що лімітує можливість його клінічного застосування [13,21]. Патофізіологічною основою розвитку побічних ефектів є здатність протипухлинних препаратів інтенсифікувати вільнорадикальні процеси та зумовлене ними перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) мембран у різних органах та тканинах, у результаті чого порушується структурно-функціональний стан мембранних структур [18,20], відбувається набухання органел, у тому числі мітохондрій, що, разом із пригніченням ензиматичних систем транспорту електронів, призводить до грубих порушень енергетичного обміну, таких як роз'єднання дихання з окислювальним фосфорилюванням [9,24].

Морфолінева сіль тіазотної кислоти є фізіологічно активною сполукою метаболічної дії із вираженою мембраностабілізуючою, антиоксидантною, репаративною, протишемічною та імуномодулюючою активністю. Механізм дії цієї сполуки пов'язаний з її здатністю запобігати пригніченню окислювальних процесів у циклі Кребса, підсилювати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, сприяти збільшенню внутрішньоклітинного запасу АТФ [1]. Завдяки наявності у структурі сірки та третинного азоту, що входять до молекули тіолу, ця сполука здатна активувати антиокидантну систему, що призводить до зниження негативного впливу активних форм кисню та пригнічення процесів ПОЛ [12]. Її тіольна група конкурує за супероксид-радикал

© *Дзюба В. О., Кучменко О. Б., Яковійчук В. О.,* 2018

із цистеїновими та метіоніновими залишками протеїнів клітинної мембрани, органел та ядра, запобігаючи тим самим окисній модифікації протеїнових молекул. Також молекули сірки та третинного азоту здатні зв'язувати надлишок іонів водню, що може зумовлювати активацію антиоксидантної системи [11].

Убіхінон (CoQ) – вітаміноподібний жиророзчинний хінон, котрий у живих клітинах виступає як антиоксидант, компонент ланцюга переносу електронів, регулятора ензиматичної активності та генетичної експресії [2]. Екзогенні препарати CoQ широко використовують із терапевтичною метою за багатьох патологічних станів, передусім серцево-судинної системи, а також для зниження побічних ефектів антрациклінової терапії [15,16]. Крім того, препарати убіхінону можна ефективно використовувати в терапії онкологічних захворювань [22]. Однак такі недоліки екзогенних препаратів убіхінону, як висока собівартість курсу, низька біодоступність препарату [26] та пригнічення синтезу ендогенного убіхінону [15], роблять перспективним пошук шляхів стимуляції біосинтезу ендогенного убіхінону.

Метою роботи було дослідження впливу фізіологічно активних сполук метаболічної дії (морфоліневої солі тіазотної кислоти, убіхінону-10 та комплексу попередників і модуляторів біосинтезу убіхінону (ЕПМ-Mg: пара-оксібензойна кислота, метіонін, вітамін Е, іони Mg^{2+})) на перебіг вільнорадикальних процесів та активність деяких дегідрогеназ циклу Кребса у тканинах серця та печінки щурів за доксорубіцинової кардіоміопатії.

Матеріали і методи дослідження

Експеримент провели на 30 білих безпородних щурах-самцях масою 220–260 г. В експерименті використовували саме самців, оскільки підвищений рівень естрогену в організмах самок може викликати кардіопротекторний ефект, а вищі рівні теломеразної активності – сприяти значно швидшій регенерації тканин [17]. Щурів утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин було розділено на п'ять груп: перша група (контрольна) – інтактні тварини; щурам із другої групи вводили розчин доксорубіцину (доксорубіцин гідрохлорид, «Сіндан Фарма» СРЛ, Румунія) внутрішньом'язово в дозі 5 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень протягом трьох тижнів для моделювання доксорубіцинової кардіоміопатії [8]; щурам із третьої групи разом із доксорубіцином вводили морфолінієву сіль тіазотної кислоти (препарат тіотриазолін, ПАТ «Галичфарм», Україна) у дозі 150 мг/кг маси тіла; тваринам із четвертої групи вводили убіхінон-10 (препарат кудесан Q10, убідекаренон, ТОВ «ЗовнішторгФарма», Росія) у дозі 10 мг/кг маси тіла; тваринам із п'ятої групи разом із доксорубіцином вводили комплекс ЕПМ-Mg, котрий складався із вітаміну Е (10 мг/кг), пара-оксібензойної кислоти (100 мг/кг), метіоніну (100 мг/кг) та іонів магнію (5 мг/кг). Тіотриазолін, кудесан та комплекс ЕПМ-Mg вводили тваринам перорально, щоденно, упродовж усього експерименту із моменту першого введення доксорубіцину у зазначених вище дозах. Тварин декапітували через тиждень після останньої ін'єкції доксорубіцину. Піддослідних тварин піддавали евтаназії в чіткій відповідності до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), а також «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Як об'єкт дослідження використовували тканини серця та печінки дослідних щурів. Зібраний біологічний матеріал попередньо промивали у фізіологічному розчині і гомогенізували в 50 мМ фосфатному буфері (*pH* 7,4). Активність каталази (КАТ, КФ 1.11.1.6) визначали за здатністю гідроген пероксиду утворювати стійкий забарвлений комплекс із солями молібдену [6]. Активність каталази виражали в мМоль на 1 г протеїну за одиницю часу (мМоль/хв·г). Метод визначення активності супероксиддисмутази (СОД, КФ 1.15.1.1) базується на здатності ензиму інгібувати аутоокиснення адреналіну гідротартрату у лужному середовищі [10]. Активність СОД виражали в умовних одиницях (у. о.) 10^{-3} у перерахунку на 1 г протеїну. За 1 умовну одиницю брали 1 % інгібування. Інтенсивність пероксидних процесів оцінювали за вмістом кінцевих продуктів окиснення ліпідів (ТБКАП) та за ініціації пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) Fe^{2+} (ТБКАПі) в гомогенатах серця та печінки [5]. Кількість ТБК-активних продуктів виражали у нМоль/г протеїну. Оцінку ступеня окислювальної модифікації протеїнів проводили за допомогою реакції з 2,4-динітрофенілгідразином із окисленими карбонільними групами протеїнів з утворенням стійких 2,4-динітрофенілгідразонів [3]. Їх кількість виражали у мМоль похідних 2,4-ДФГ на 1 г протеїну. Рівень активності дегідрогеназ циклу Кребса визначали за ступенем відновлення калію гексоціаноферату (III) з використанням інкубаційних середовищ. Активність

сукцинатдегідрогенази (СДГ, КФ 1.3.5.1) визначали за методикою Єщенко [4], а α-кетоглутаратдегідрогенази (α-КГДГ, КФ 1.2.4.2) – Gupta and Dekker [19]. Активність дегідрогеназ виражали у нМоль відновленого $K_3[Fe(CN)_6]$ на 1 г протеїну за одиницю часу (нМоль/(хв·г)). Вміст протеїну визначали за допомогою барвника *Coomassie Brilliant Blue*, що утворює забарвлений синій комплекс із протеїнами [14].

Статистичну обробку матеріалу проводили із застосуванням методів математичної статистики шляхом використання стандартних вбудованих функцій пакета спеціалізованого програмного забезпечення *MS Office Excel-2010*. Для перевірки статистичних гіпотез використовували *t*-критерій Стьюдента. Достовірними вважали відмінності за рівня значущості $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

За експериментальної доксорубіцинової кардіоміопатії спостерігається активація вільнорадикальних процесів у тканинах серця дослідних щурів, про що свідчить інтенсифікація процесів окислення протеїнів і ліпідів, зменшення активності антиоксидантних ензимів (таблиця). Вміст ТБКАПі за введення доксорубіцину збільшується у 2,8 ($P \leq 0,001$) раза, а ТБКАП – на 17,2 %. Кількість окислених білкових молекул за експериментальної доксорубіцинової кардіоміопатії збільшується на 46,4 %. За введення тваринам із кардіоміопатією препарату кудесан та комплексу ЕПМ-Mg спостерігається пригнічення процесів окислення протеїнів і ліпідів у тканинах серця. За застосування препарату кудесан вміст ТБКАП у кардіоміоцитах знижувався до контрольних значень, а вміст ТБКАПі був навіть меншим на 6,2 % за контрольні показники. При введенні тваринам комплексу ЕПМ-Mg спостерігалось зниження вмісту ТБКАП на 46,4 % ($P \leq 0,05$) порівняно з групою щурів з експериментальною кардіоміопатією та на 37,4 % ($P \leq 0,05$) порівняно з показниками інтактних тварин. Концентрація ТБКАП і ТБКАПі у тварин, які отримували препарат тіотриазолін, була такою самою, як і в групі тварин, яким вводили доксорубіцин. Усі фізіологічно активні сполуки, які вивчали, здатні ефективно знижувати вміст продуктів окислення білків, зростання якого має місце за введення доксорубіцину. Зокрема, застосування препаратів тіотриазоліну, кудесану та комплексу ЕПМ-Mg призводило до достовірного зменшення вмісту окисно модифікованих білків порівняно з групою тварин, яким вводили доксорубіцин, на 30,8 % ($P \leq 0,01$), 21,9 % ($P \leq 0,05$) та 23,6 % ($P \leq 0,05$) відповідно.

За доксорубіцинової кардіоміопатії спостерігається зменшення активності антиоксидантних ензимів у тканинах серця. Зокрема, активність каталази зменшується на 9,8 % ($P \leq 0,01$), а активність СОД – на 20,8 % ($P \leq 0,01$). При застосуванні досліджуваних препаратів фізіологічно активних сполук спостерігається зменшення

Таблиця. **Показники функціонування прооксидантно-антиоксидантної системи, активність сукцинатдегідрогенази і α-кетоглутаратдегідрогенази у тканинах печінки та серця за умов доксорубіцинової кардіоміопатії та введення фізіологічно активних сполук, $M \pm m$, $n = 5$**

Орган	Показник	Група				
		Контроль	Доксорубіцин	Тіотриазолін	Кудесан	ЕПМ-Mg
СЕРЦЕ	ТБКАП	31,94±3,1	37,42±4,5	37,97±6,7	32,3±5,9	20,01±2,4*#
	ТБКАПі	111,37±22,9#	316,79±24,8*	316,8±30,1*	104,5±9,8#	113,73±7,7#
	ОМП	3,3±0,16#	4,83±0.27*	3,34±0,18#	3,77±0,22#	3,69±0,1#
	КАТ	2,41±0,04#	2,175±0,05*	2,35±0,05	2,687±0,07*#	2,73±0,01*#
	СОД	129,64±4,45#	102,68±4,3*	103,27±6,8*	108,53±5,38*	116,98±5,33
	СДГ	126,28±0,48#	155,22±2,3*	137,56±0,66*#	134,68±0,5*#	137,13±0,37*#
	α-КГДГ	14,65±0,24#	28,06±4,97*	11,62±1,0*#	14,72±0,26#	15,35±0,43#
ПЕЧІНКА	ТБКАП	114,93±5,98#	149,22±4,95*	124,35±5.39#	78,07±3,8*#	136,86±8,6
	ТБКАПі	198,66±12,98#	331,6±38,2*	370,13±25,56*	125,32±7,7*#	213,08±8,4#
	ОМП	4,04±0,17#	8,44±0.75*	6,3±0,54*#	4,75±0,17*#	4,9±0,23*#
	КАТ	68,84±0,3#	56,23±1,24*	58,69±0,7*	65,14±1,2*#	61,16±0,82*#
	СОД	282,25±7,76#	129,7±9,55*	174,37±10,7*#	252,52±9,03*#	206,65±5,71*#
	СДГ	50,52±0,34	50,72±0,18	53,7±1,9	55,86±0,21*#	54,78±0,27*#
	α-КГДГ	11,16±0,5	11,47±0,5	12,6±1,31	14,36±0,21*#	12,85±0,21*#

Примітки: * $P \leq 0,05$ – порівняно з контрольною групою; # $P \leq 0,05$ – порівняно з показниками у тварин з доксорубіциновою кардіоміопатією.

негативного впливу доксорубіцину на антиоксидантні ензими, зокрема на їхні активності. Найефективнішим виявився комплекс ЕПМ-Mg, оскільки за його застосування спостерігається зростання активності каталази та СОД, порівняно з групою тварин з доксорубіциновою кардіоміопатією, на 25,5 % ($P \leq 0,001$) та 13,9 % відповідно. Дещо менш ефективним був препарат кудесан, за введення якого спостерігається зростання активності каталази та СОД на 23,5 % ($P \leq 0,001$) та 5,7 % відповідно. За введення препарату тіотриазолін спостерігається найменший вплив на активності антиоксидантних ферментів – каталазу і СОД.

У тканинах серця за введення доксорубіцину спостерігається достовірне зростання активності α-КГДГ та СДГ відповідно на 91,5 % ($P \leq 0,05$) та 22,9 % ($P \leq 0,001$). Імовірно, це пов'язано з тим, що за доксорубіцинової кардіоміопатії відбувається порушення функціонування енергетичної системи клітини, в результаті чого запускається розвиток компенсаторних механізмів, що спрямовані на підтримання функціонального стану організму в умовах стресу [25]. За використання досліджуваних препаратів спостерігається нормалізація величин досліджуваних показників активності ензимів. Активність α-КГДГ у тканинах серця тварин четвертої і п'ятої експериментальних груп майже не відрізнялась від значень у інтактних тварин. За використання препарату тіотриазоліну відбувалось достовірне зменшення активності α-КГДГ на 20,7 % ($P \leq 0,05$) та 58,6 % ($P \leq 0,05$) щодо групи контролю та другої групи тварин відповідно. В результаті введення препаратів тіотриазоліну, кудесану та комплексу ЕПМ-Mg активність сукцинатдегідрогенази, порівняно з показниками тварин із другої групи, знизилась на 11,4 % ($P \leq 0,001$), 13,2 % ($P \leq 0,001$) та 11,7 % ($P \leq 0,001$) відповідно, однак вона все ще залишалась більшою за показники тварин із контрольної групи на 8,9 % ($P \leq 0,001$), 6,7 % ($P \leq 0,001$) та 8,6 % ($P \leq 0,001$) відповідно.

Зміни в інтенсивності процесів ліпопероксидації у печінці за експериментальної доксорубіцинової кардіоміопатії та введення досліджуваних сполук подібні до тих, що спостерігалися у тканинах серця. За введення доксорубіцину відбувалось зростання кількості ТБКАП у гепатоцитах на 23 % ($P \leq 0,01$), а додаткове введення препаратів фізіологічно активних речовин призводило до певного зменшення негативного впливу доксорубіцину. Порівнюючи з групою тварин, яким вводили тільки доксорубіцин, при застосуванні препаратів тіотриазоліну, кудесану та комплексу ЕПМ-Mg спостерігалось зменшення вмісту ТБКАП у тканинах печінки на 16,7 % ($P \leq 0,01$), 52,3 % ($P \leq 0,001$) та 8,3 % відповідно. Варто зазначити, що у разі додаткового введення препарату кудесан відбувалось зменшення вмісту ТБКАП у тканинах печінки дослідних щурів на 32 % ($P \leq 0,001$) порівняно з інтактними тваринами. Вміст ТБКАПі за введення доксорубіцину зростав на 40 % ($P \leq 0,05$). При цьому за додаткового введення препарату кудесан вміст ТБКАПі у тканинах печінки дослідних щурів був на 37 % ($P \leq 0,01$) меншим, ніж у інтактних тварин; за введення препарату тіотриазолін спостерігалось зростання величини цього показника на 11,6 % порівняно з тваринами другої групи з експериментальною доксорубіциновою кардіоміопатією. За введення комплексу ЕПМ-Mg величина цього показника наближалась до значень контрольної групи. Окрім того, за доксорубіцинової кардіоміопатії спостерігається інтенсифікація процесів окислення протеїнів у тканинах печінки щурів більш ніж у 2 рази порівняно з інтактними тваринами. Введення тваринам разом із доксорубіцином досліджуваних препаратів дещо зменшувало його негативний вплив. При введенні препаратів тіотриазолін, кудесан та комплексу ЕМП-Mg вміст окисно модифікованих білків зменшився на 25,4 % ($P \leq 0,05$), 43,7 % ($P \leq 0,01$) та 41,9 % ($P \leq 0,01$) відповідно порівняно з групою тварин з доксорубіциновою кардіоміопатією.

Зміни активності антиоксидантних ензимів у тканинах печінки щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії та введенні досліджуваних препаратів фізіологічно активних сполук були подібними до тих, що відбувалися у тканинах серця. За введення доксорубіцину спостерігалось зменшення активності каталази на 18,3 % ($P \leq 0,01$), СОД – на 54 % ($P \leq 0,01$). В результаті додаткового введення тваринам з експериментальною доксорубіциновою кардіоміопатією препаратів тіотриазолін, кудесан та комплексу ЕПМ-Mg активність каталази зросла на 4,4 %, 15,8 % ($P \leq 0,001$) та 8,8 % ($P \leq 0,05$) відповідно, а активність СОД – на 34,4 % ($P \leq 0,05$), 94,7 % ($P \leq 0,001$) та 59,3 % ($P \leq 0,001$) відповідно, порівняно із показниками тварин із групи, яким вводили тільки доксорубіцин.

Після трьох тижнів введення доксорубіцину показники активності дегідрогеназ циклу Кребса у тканинах печінки не зазнали достовірних змін. Проте за введення препарату кудесан та комплексу ЕПМ-Mg спіостерігалось достовірне зростання величин досліджуваних показників. У результаті введення препарату кудесан

активність α-КГДГ зростала на 28,7 % ($P \leq 0,001$) порівняно з контролем та на 25,2 % ($P \leq 0,001$) порівняно з показниками другої групи, а активність СДГ – на 10,6 % ($P \leq 0,001$) та 10,1 % ($P \leq 0,001$) порівняно з першою та другою групами відповідно. Прийом комплексу попередників і модуляторів біосинтезу убіхінону призводив до розвитку подібних змін, однак вони, порівняно із тваринами третьої групи, які одержували препарат кудесан, були менш вираженими. В результаті прийому комплексу ЕПМ-Mg спостерігалося зростання активності α-КГДГ порівняно з першою та другою групами на 15,1 % ($P \leq 0,05$) та 12 % ($P \leq 0,05$) відповідно, в той час як активність СДГ збільшилась, відповідно, на 8,4 % ($P \leq 0,001$) та 8 % ($P \leq 0,001$). Імовірно, це пов'язано з тим, що антиоксидантна система захисту печінки, порівняно із серцем, є більш потужною [23], в результаті чого трьохтижнева терапія доксорубіцином суттєво не вплинула на роботу досліджуваних ензимів циклу Кребса. Застосування препарату убіхінону та комплексу біологічно активних сполук, які є попередниками і модуляторами біосинтезу убіхінону, призводило до інтенсифікації енергетичних процесів у клітинах, що узгоджується із попередніми дослідженнями [7,26]. При введенні препарату тіотриазолін також спостерігалась певна інтенсифікація роботи дегідрогеназ, що вивчались: активності α-КГДГ та СДГ зросли, відповідно, на 12,9 % та 6,3 % порівняно з показниками інтактними тваринами, однак ці зміни не були статистично значущими.

Висновки

Під час дослідження було встановлено, що усі три препарати фізіологічно активних сполук проявляли позитивний вплив на стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги та роботу деяких дегідрогеназ циклу Кребса в умовах доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії. При цьому найбільш ефективним щодо окисних процесів виявився препарат убіхінону-10 (кудесан), а найменш ефективним – препарат тіотриазолін.

Усі фізіологічно активні сполуки і комплекси, які вивчались, здатні впливати на роботу дегідрогеназ циклу трикарбонових кислот. Очевидно, враховуючи надзвичайно важливу роль окисного статусу в клітині в регуляції багатьох функцій,у тому числі в системах, що підтримують енергетичний баланс, зрушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в бік переважання окисних процесів, безперечно, впливатиме на роботу систем енергетичного обміну. Той факт, що фізіологічно активні сполуки і комплекси, які ми вивчали, здатні впливати, в першу чергу, саме на прооксидантно-антиоксидантний баланс, означає, що вони матимуть вплив і на системи енергетичного обміну, зокрема активність дегідрогеназ циклу трикарбонових кислот. При цьому найефективнішим у цьому виявився препарат кудесан, а найменш ефективним – препарат тіотриазолін.

Подібну дію щодо впливу на величини показників прооксидантно-антиоксиданої рівноваги й активності дегідрогеназ циклу Кребса проявляв і комплекс ЕПМ-Mg. При цьому хоча препарат кудесан і був дещо ефективнішим, використання в терапевтичних цілях саме комплексу ЕПМ-Mg є перспективним та потребує подальших досліджень, оскільки має низку переваг, зокрема за його застосування не пригнічується синтез ендогенного убіхінону, та його собівартість є набагато меншою порівняно з екзогенними препаратами убіхінону.

Список літератури

1. Бєлінчев ІФ, Мазур ІА, Волошин МА, Горчакова НО, Чекман ІС. Механізм енерготропної та антиоксидантної дії Тіотриазоліну. Ліки. 2006;1–2:23–29.
2. Дзюба В, Кучменко О. Сучасні уявлення про роль убіхінону в процесах метаболізму клітини. Вісник Львівського університету. Серія біологічна. 2017;75:3–13.
3. Дубинина ЕЕ, Бурмистров СО, Ходов ДА, Поротов ИГ. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вопросы медицинской химии. 1995;1:24–26.
4. Ещенко НД, Вольский ГГ. Методы биохимических исследований. Ленинград: Изд-во Ленинградского университета; 1982. 327 с.
5. Ионов ИА, Шаповалов СО, Руденко ЕВ, Долгая МН, Ахтырский АВ, Зозуля ЮА, Комисова ТЕ, Костюк ИА. Критерии и методы контроля метаболизма в организме животных и птиц. Харьков: Институт животноводства НААН; 2011. 378 с.
6. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;1:16–9.
7. Кучменко ЕБ. Биохимические особенности функционирования убихинона при экспериментальных патологических состояниях сердечно-сосудистой системы. Вестник НГПУ. 2013;5(15):79–94.
8. Микуляк НИ, Кинзирская ЮА. Экспериментальное изучение показателей перекисного окисления липидов при воздействии доксорубицина и мексидола. Вестник ВолгГМУ. 2011;1(37):101–3.
9. Микуляк НИ. Фармакологическая коррекция оксидантного и метаболического статуса при цитостатической болезни, вызванной введением химиопрепаратов. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2010; 4(16):36–43.
10. Сирота ТВ, изобретатель; Сирота Татьяна Валериановна, патентообладатель. Способ определения антиоксидантной

активности супероксиддисмутазы и химических соединений. Патент РФ 2144674. 2000 Янв 1.
11. Терещенко Е. Мощный антиоксидант Т-триомакс: возможности применения в гепатологии. Здоров'я України. Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія». 2016;1(39):7
12. Чурикова МС, Гречканев ГО. Коррекция перекисного стресса как важный элемент патогенетического лечения воспалительных заболеваний органов малого таза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;13(5):8–11.
13. Bazikov IA, Beyer EV, Lukinova VV, Maltsev AN. Comparative evaluation of acute toxicity doxorubicin and its in niosomes. Medical news of north caucasus. 2015;10(3):403–6.
14. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem. 1976;72:248–54.
15. Burlaka A, Kuchmenko O, Petukhov D, Ganusevuch I, Lukin S, Lukyanchuk E, et al. Protective effect of ubiquinone and precursors of its synthesis on mitochondrial respiratory chain and activity of matrix metalloproteinases in animal tissues under effect of doxorubicin. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2015;3:116–27.
16. Chen PY, Hou CW, Shibu MA, Day CH, Pai P, Liu ZR, et al. Protective effect of coenzyme Q10 on doxorubicin-induced cardiomyopathy of rat hearts. Environmental toxicology. 2017; 32(2):679–89.
17. Childs AC, Phaneuf SL, Dirks AJ, Phillips T, Leeuwenburgh C. Doxorubicin treatment in Vivo causes cytochrome c release and cardiomyocyte apoptosis, as well as increased mitochondrial efficiency, superoxide dismutase activity, and Bcl-2:Bax ratio. Cancer Research. 2002;62(16):4592–8.
18. Goyal SN, Mahajan UB, Chandrayan G, Kumawat VS, Kamble S, Patil P, et al. Protective effect of oleanolic acid on oxidative injury and cellular abnormalities in doxorubicin induced cardiac toxicity in rats. Am J Transl Res. 2016;8(1):60–9.
19. Gupta SC, Dekker EE. Evidence for the identity and some comparative properties of a-ketoglutarate and 2-keto-4-hydroxyglutarate dehydrogenase. The J Biol Chem. 1980;255(3):1107–12.
20. Jagetia GC, Venkatesh P. An indigenous plant bael (Aegle marmelos (L.) Correa) extract protects against the doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice. Biochem physiol. 2015;4(3):1–10.
21. Mohammadrezaei FM, Movaghar AF, Ghraghabi M. The effect of caffeine and chk2 inhibitor on doxorubicin-induced cellular senescence in MCF-7 cells. Drug Res (Stuttq). 2016;66:250–4.
22. Persson AA, Al-Mulhim AS, Jresat I. Therapeutic effect of coenzyme Q10 against experimentally-induced hepatocellular carcinoma in rats. Environ Toxicol Pharmacol. 2012;35:100–8.
23. Quiles JL, Huertas JR, Battino M, Mataix J, Ramirez-tortosa MC. Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity. Toxicology. 2002;180(1):79–95.
24. Sahu BD, Kumar JM, Kuncha M, Borkar RM, Srinivas R, Sistla R. Baicalein alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppression of myocardial oxidative stress and apoptosis in mice. Life Sci. 2016;144:8–18.
25. Tokarska-Schlattner M, Lucchinetti E, Zaugg M, Kay L, Guzun R, Saks V, Schlattner U. Early effects of doxorubicin in perfused heart: transcriptional profiling reveals inhibition of cellular stress response genes. AJP-Regul Integr Comp Physiol. 2010;298:1075–88.
26. Wang Y. Mitochondrial function in cells, tissues and animals without ubiquinone biosynthesis. Montreal: Biology Department McGill University; 2013. 184 p.

V. Dziuba, O. Kuchmenko, O. Yakoviichuk

EFFECT OF PHYSIOLOGICAL ACTIVE COMPOUNDS ON STATUS OF PROOXIDATIVE-ANTIOXIDATIVE BALANCE AND ACTIVITY OF KREBS CYCLE ENZYMES IN HEART AND LIVER TISSUES UNDER DOXORUBICIN-INDUCED CARDIOMYOPATHY

A study was conducted to determinate the effects of Tiotriasolin, Qudesan and the precursors of ubiquinone synthesis (EPM-Mg: alpha-tocopherol acetate), 4-hydroxybenzoic acid, methionine, Mg2+ ions) on the free radical processes and activity of some Krebs cycle dehydrogenases in rat heart and liver tissues under conditions of doxorubicin-induced cardiomyopathy. Administration of doxorubicin intensified the processes of lipid and protein oxidation and suppressed antioxidant enzymes activity in liver and heart tissues. Administration of metabolic correctional drugs caused a decrease the negative effect of doxorubicin on antioxidant system of heart and liver tissues due to increased activity of catalase and superoxide dismutase and inhibition of free radical processes. Doxorubicin administration caused an increase activity of both dehydrogenases in cardiomyocytes, which can be explained by triggering compensatory mechanisms in organ's cells. The intake of metabolic drugs decreases the negative effect of anthracycline and approximates the dehydrogenase activity, which is close to the control values. In contrast to heart tissues, doxorubicin administration did not cause significant changes in the activity of energy enzymes in liver tissues, which may be due to the presence in the cells of liver a relatively powerful antioxidant defense system (capable in this experimental conditions effectively counteract doxorubicin-induced free radical processes). Administration of Qudesan and EPM-Mg caused a significant increase of alpha-ketoglutarate dehydrogenase and succinate dehydrogenase activities, which indicates the positive effect of these substances on work of the cell energy system.

Keywords: doxorubicine, ubiquinone, tiotriasolin, catalase, superoxide dismutase, TBA-active products, Krebs cycle dehydrogenase.

Матеріал надійшов 11.06.2018