



УДК 615.272.4.014.425: 616.27.47

О. О. Ракетська, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова

**Вплив яктону та мексикору на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз і протеїнсинтез у міокарді щурів в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

**Ключові слова:** яктон, мексикор, гомеостаз, білки.

Доксорубіцин, який входить до схем лікування онкологічних захворювань, характеризується кардіотоксичністю, що зумовлює необхідність пошуку ефективних кардіопротекторів. Мета дослідження полягала в порівнянні впливу яктону та мексикору на показники антиоксидантної системи, окислювальної модифікації білка, протеїнсинтезу в міокарді щурів в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії. У міокарді щурів за допомогою загальноприйнятих методів вивчали вміст показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу (СОД, ГПР, ГР, АФГ, КФГ і проінсинтезу), вміст білка в цитоплазмі й мітохондріях при доксорубіцинової кардіоміопатії та захисний вплив похідних янтарної кислоти (яктону, мексикору). Встановили зіставний протекторний вплив яктону та мексикору щодо показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, протеїнсинтезу в міокарді щурів при доксорубіцинової кардіоміопатії.

**Влияние яктона и мексикора на прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз и протеинсинтез в миокарде крыс в условиях доксорубициновой кардиомиопатии**

А. А. Ракетская, И. С. Чекман, Н. А. Горчакова

Доксорубицин, который входит в схемы лечения онкологических заболеваний, обладает кардиотоксичностью, что требует поиска эффективных кардиопротекторов. Целью исследования стало сравнение влияния яктона и мексикора на показатели антиоксидантной системы, окислительной модификации белка, протеинсинтеза в миокарде крыс в условиях доксорубициновой кардиомиопатии. В миокарде крыс общепринятыми методами изучали содержание показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу (СОД, ГПР, ГР, АФГ, КФГ и проинсинтеза), содержание белка в цитоплазме и митохондриях при доксорубициновой кардиомиопатии и защитное влияние производных янтарной кислоты (яктона, мексикора). Установлено сопоставимое протекторное влияние яктона и мексикора относительно показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, протеинсинтеза в миокарде крыс при доксорубициновой кардиомиопатии.

**Ключевые слова:** яктон, мексикор, гомеостаз, белки.*Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №2 (89). – С. 25–27***Yacton and mexicor influence on prooxidant-antioxidant homeostasis and protein synthesis in the myocardium of rats in conditions of doxorubicin cardiomyopathy**

E. A. Raketskaya, I. S. Chekman, N. A. Gorchakova

Doxorubicin, which is included in the scheme of cancer treatment, possesses cardiotoxicity that requires effective cardioprotectors searching. Aim. The aim of the study was to compare the influence of yacton and mexicor on the antioxidant system, oxidative modification of proteins, protein synthesis in the myocardium of rats in conditions of doxorubicin cardiomyopathy.

Methods and results. The content of prooxidant-antioxidant homeostasis indicators - SOD, GPR, GR, AFG, KFG and proteinsynthesis – the protein content in the cytoplasm and mitochondria and protective effect of derivatives of succinic acid (yacton, mexicor) were studied in the myocardium of rats in the conditions doxorubicin cardiomyopathy with wellknown methods.

Conclusion. It is stated that yacton similar to mexicor has protective influence on the prooxidant-antioxidant homeostasis, protein synthesis in the rats myocardium in conditions of doxorubicin cardiomyopathy.

**Key words:** Yacton, Mexicor, Homeostasis, Proteins.*Zaporozhye medical journal 2015; №2 (89): 25–27*

Доксорубіцин є одним із найбільш поширених препаратів в онкології; належить до групи засобів, які включені у формуляр лікування злоякісних пухлин завдяки порушенню процесів реплікації й транскрипції нуклеїнових кислот, а також порушенню прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу й енергетичного обміну [1,2]. Зважаючи, що в механізмі кардіотоксичної дії доксорубіцину при введенні препарату беруть участь політропні механізми, пошук кардіопротекторів здійснили серед метаболіотропних засобів різної будови, зокрема флавоноїдів, похідних триазолу нікотинової кислоти [3–5]. У попередніх дослідженнях встановили: похідне янтарної кислоти яктон, що має антиоксидантні й енерготропні властивості [6], знижує

токсичність доксорубіцину в експериментах на мишах і запобігає розвитку доксорубіцинової кардіоміопатії в щурів за показниками кардіо- та системної гемодинаміки [7]. Відомі кардіопротекторні властивості й іншого похідного янтарної кислоти – мексикору [8].

**Мета роботи**

Порівняння впливу яктону та мексикору на показники антиоксидантної системи, окислювальної модифікації білка, протеїнсинтезу в міокарді щурів в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії.

**Матеріали і методи дослідження**

Експерименти виконали на щурах лінії Вістар масою 180–220 г, яких отримали з віварію Національного медично-



**Вплив яктону та мексикору на показники  
антиоксидантної системи, окислювальної модифікації білка, протеїнсинтезу в міокарді  
в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії (n=7)**

Показники, одиниці вимірювання	Інтактні щури	Доксорубіцинова кардіоміопатія	Яктон+доксорубіцинова кардіоміопатія	Мексикор+ доксорубіцинова кардіоміопатія
СОД, уо/мг/хв	271,8±10,7	168,2±8,4*	215,5±7,7**	214,3±6,5**
ГПР мкм/мг/хв	151,7±4,2	106,4±5,9*	128,9±4,7**	125,3±8,9**
ГР мкм/мг/хв	20,1±0,65	10,1±0,3*	19,2±0,2**	18,1±0,1**
АФГ уо/г білка	7,6±0,5	19,2±1,1*	13,3±1,2**	13,5±1,0**
КФГ уо/г білка	11,7±0,63	29,8±1,9*	14,2±1,3**	14,3±1,2**
Білок цитоплазми мг/г	110±2,5	72±1,4*	99,4±1,5**	98,0±1,6**
Білок мітохондрій мг/г	15,8±1,1	8,0±0,8*	13,1±1,2**	13,2±1,3**
Коефіцієнт білок/сечовина	34,31	22,2*	32,7**	32,9**
Коефіцієнт білок/амінокислота	55,6	39,2*	47,7**	46,8**

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  у порівнянні з інтактними тваринами; \*\* –  $p \leq 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

го університету імені О.О. Богомольця. Тварин утримували відповідно до правил, що прийняті Європейською конвенцією із захисту хребетних тварин, і Методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗ України.

Тканини серця гомогенізували на холоді в сольовому ізотонічному середовищі (0,15 М КСl) при температурі +4°C за допомогою скляного гомогенізатора у співвідношенні тканина-сольовий розчин 1:40. Безбілковий екстракт одержували додаванням гомогенату тканини серця у хлорну кислоту (0,6 М) з наступною нейтралізацією калію карбонатом. Для оцінювання інтенсивності вільнорадикального окислення міокарда (ВРО) визначали маркери окислювальної модифікації білка – альдегідфенілгідрозони (АФГ) і карбоксифенілгідрозони (КФГ) – за методом В. Hallwel за взаємодією окислених амінокислотних залишків із 2,4-динітрофенілгідрозином та утворенням АФГ, КФГ, що мають спектр поглинання при 247 нм та 363 нм відповідно. Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) та глутатіонпероксидази (ГПР). Визначення активності глутатіонредуктази (ГР) засноване на вимірюванні швидкості окислення НАДФ Н, яку реєстрували спектрофотометрично за зниженням оптичної щільності при довжині хвилі 340 нм. Репаративні процеси в міокарді визначали за рівнем білка цитоплазми та мітохондріального білка, а також за коефіцієнтами білок/вільні амінокислоти, білок/сечовина [9]. Доксорубіцинову кардіоміопатію викликали внутрішньочеревинним введенням доксорубіцину протягом 4 тижнів у дозі 5 мг/кг 1 раз на добу [4]. Яктон вводили в дозі 357 мг/кг протягом 4 тижнів за 1 годину до введення доксорубіцину [10], мексикор – у дозі 30 мг/кг [8].

Тварин декапітували під легким ефірним наркозом. Вірогідність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента, застосовуючи стандартний пакет програм статистичного опрацювання результатів версії Microsoft Office Excel, 2003.

### Результати та їх обговорення

При розвитку доксорубіцинової кардіоміопатії пригнічується антиоксидантна система, що призводить до розвитку окислювального стресу. При цьому спостерігають зменшення активності СОД, ГПР, ГР. Паралельно підвищуються маркери окислювальної модифікації білка АФГ і КФГ, які свідчать про активацію ліпідної пероксидації. В умовах доксорубіцинової кардіоміопатії в міокарді пригнічується також протеїнсинтез, що підтверджується зниженням рівня цитоплазматичного та мітохондріального білка, зменшенням коефіцієнта білок/сечовина й, передусім, коефіцієнта білок/вільні амінокислоти (табл. 1).

Яктон і мексикор мають зіставну антиоксидантну дію, про що свідчить підвищення активності СОД, ГПР, ГР на тлі пониження маркерних продуктів АФГ і КФГ. Яктон (як і мексикор) при доксорубіциновій кардіоміопатії стимулювали процеси адаптивного протеїнсинтезу, що свідчило про наявність у похідних янтарної кислоти репаративних властивостей. Нормалізація вмісту мітохондріального білка опосередковано свідчить, що препарати запобігають виникненню дисфункції мітохондрій.

Отже, за результатами дослідження можна говорити про наявність у похідних янтарної кислоти (яктону, мексикору) кардіопротекторних, антиоксидантних, репаративних властивостей.

### Висновки

1. При доксорубіциновій кардіоміопатії в міокарді щурів порушуються процеси прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та протеїнсинтезу.

2. Яктон і мексикор при введенні щурам із доксорубіциновою кардіоміопатією мають зіставну активність щодо запобігання змінам маркерів окислювальної модифікації білка (КФГ, АФГ) і показників антиоксидантного захисту (СОД, ГПР, ГР), а також протеїнсинтезу.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується вивчення впливу яктону і мексикору на показники вуглеводного обміну та тіолдисульфідної системи для встановлення механізму кардіопротекторної дії похідних янтарної кислоти.



## Список літератури

1. Філяк О.С. Вплив доксорубіцину на фосфорилування білка SMAD3 задіяного у сигнальному шляху трансформуючого фактора росту S3 у клітинах лінії A549 карциноми легенів людини / О.С. Філяк, Є.С. Філяк, Р.С. Тойка // Медична хімія. – 2005. – Т. 7. – №1. – С. 52–62.
2. Doxorubicin induces early lipid peroxidation associated with changes in glucose transport in cultured cardiomyocytes / S. Hrelia, D. Fiorentini, T. Maraldi et al. // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2002. – Vol. 1567. – №1–2. – P. 150–156.
3. Коваленко В.Н. Повреждения сердца цитостатиками / В.Н. Коваленко, Н.В. Калинкина, Н.Т. Вагунин. – Донецк : издво Укр. НТЭК, 2002. – 350 с.
4. Кардіотоксичність доксорубіцину та шляхи корекції тіотриазоліном / Т.С. Трофімова, І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, М.О. Авраменко // Запорожский медицинский журнал. – 2004. – №5. – С. 153–156.
5. Нікотинамід / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, О.О. Нагорна, Т.Ю. Небесна. – К. : Поліграфплюс, 2008. – 112 с.
6. Яковлева І.Ю. Нейропротективна дія яктону / І.Ю. Яковлева, І.Ф. Беленічев // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – №1. – С. 145–150.
7. Максимчук Е.А. Механизмы развития кардиотоксичности доксорубицина и пути предупреждения / Е.А. Максимчук, Н.А. Горчакова, И.С. Чекман // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2009. – №4. – С. 275–279.
8. Возможности фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции и коронарного кровотока с помощью милдроната и мексикора / М.В. Корокин, М.В. Покровский, Е.А. Коновалова и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – Т. 4. – №123. – С. 189–197.
9. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов. Методические рекомендации / И.С. Чекман, Ю.И. Губский, И.Ф. Беленічев и др. – К., 2010. – 80 с.
10. Метаболические и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова, Е.А. Нагорная. – К. : Полиграфплюс, 2009. – 155 с.
1. Fylyak, O. S., Fylyak, Ye. S., & Toika, R. S. (2005) Vplyv doksorubitsynu na fosforyliuvannia bilka SMAD3 zadiianoho u syhnalnomu shliakhu transformuiuchoho faktora rostu S3 u klitynakh linii A549 kartsynomy leheniv liudyny [Effect of doxorubicin on phosphorylation of protein SMAD3 which is involved into signaling pathway of transforming growth factor  $\beta$  in human lung carcinoma A549 cells]. *Medychna khimiia*, 7(1), 52–62. [in Ukrainian].
2. Hrelia, S., Fiorentini, D., Maraldi, T., Angeloni, C., Bordoni, A., Biagi, P. L., & Hakim, G. (2002) Doxorubicin induces early lipid peroxidation associated with changes in glucose transport in cultured cardiomyocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1567(1–2), 150–156.
3. Kovalenko, V. N., Kalinkina, N. V., & Vatutin, N. T. (2002) *Povrezhdenyia serdca citostatikami [Heart damage by cytostatics]*. Doneck. [in Ukrainian].
4. Trofimova, T. S., Chekman, I. S., Horchakova, N. O., & Avramenko, M. O. (2004) Kardiotoksychnist doksorubitsynu ta shliakhy korektsii tiotriazolinom [Doxorubicin cardiotoxicity and path ways of its correction by thiotriazolin]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5, 153–155. [in Ukrainian].
5. Chekman, I. S., Horchakova, N. O., Nahorna, O. O., & Nebesna, T. Yu. (2008) *Nikotynamid [Nicotinamide]*. Kyiv: Polihrafplus. [in Ukrainian].
6. Yakovleva, I. Yu., & Belenichev, I. F. (2009) Neiroprotektivna diia yaktonu [Neuroprotective action of yakton]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 1, 145–150. [in Ukrainian].
7. Maksimchuk, E. A., Gorchakova, N. A., & Chekman, I. S. (2009) Mekhanizmy razvitiya kardiotoksichnosti doksorubicina i puti preduprezhdeniia [Mechanisms of doxorubicin cardiotoxicity and ways of prevention]. *Naukovyi visnyk Natsionalnoho medychnoho universytetu imeni O.O. Bohomoltsia*, 4, 275–279. [in Ukrainian].
8. Korokin, M. V., Pokrovskij, M. V., Konovalova, E. A., Savvin, V. A., Honcharov, N. F., Denisiuk, T. A., et al. (2012) Vozmozhnosti farmakologicheskoy korektsii endotelial'noj disfunktsii y koronarnogo krovotoka s pomoshchyu mildronata i meksikora [Possible pharmacological correction of endothelial dysfunction and coronary blood flow with mildronate and mexicor]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*, 4(123), 189–197. [in Russian].
9. Chekman, I. S., Gubskij, Yu. I., Hromov, L. A., Belenichev, I. F. (2010) *Doklinicheskoe izuchenie specificheskoy aktivnosti potencial'nykh nejroprotektivnykh preparato [Preclinical study of the potential neuroprotective drugs specific activity]*. Kiev. [in Ukrainian].
10. Chekman, I. S., Gorchakov, N. A., Francuzova, S. B., & Nagornaya, E. A. (2009) *Metabolicheskie i metabolitotropnye preparaty v sisteme kardio- i orghanoprotektsii [Metabolic and metabolitotropic drugs in the system of cardio and organoprotection]*. Kiev: Poligrafplyus. [in Ukrainian].

## Відомості про авторів:

Ракетська О.О., асистент каф. фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.  
 Чекман І.С., д. мед. н., професор, член-корр. НАН і НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, зав. каф. фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.  
 Горчакова Н.О., д. мед. н., професор каф. фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, E-mail: tamilanagornaya@ukr.net.

## Сведения об авторах:

Ракетская Е.А., ассистент каф. фармакологии, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца.  
 Чекман И.С., д. мед. н., профессор, член-корр. НАН и НАМН Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, зав. каф. фармакологии, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца.  
 Горчакова Н.А., д. мед. н., профессор каф. фармакологии, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, E-mail: tamilanagornaya@ukr.net.

## Information about authors:

Raketskaya E.A., Assistant of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University.  
 Chekman I.S., MD, PhD, DSci, Head of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Corresponding Member of the National Academy of Sciences and National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor, Honored Worker of Science of Ukraine.  
 Gorchakova N.A., MD, PhD, DSci, Professor of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, E-mail: tamilanagornaya@ukr.net.

Поступила в редакцию 04.03.2015 г.