



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

## Вплив яктону та мексикору на показники гліколізу, глюконеогенезу та енергопродуруючої функції мітохондрій у міокарді щурів в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії

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

**Ключові слова:** яктон, мексикор, гліколіз, глюконеогенез, мітохондрії серця.

Доксорубіцин – базовий препарат лікування новоутворень, головним побічним ефектом якого є кардіотоксичність. Патогенез виникнення ускладнення пов'язаний із порушеннями енергетичного обміну, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, впливом на генетичний апарат. Мета дослідження – встановити порівняльний вплив сукциновмісних сполук яктону та мексикору на показники гліколізу, глюконеогенезу та енергопродуруючої функції мітохондрій. У міокарді щурів із доксорубіциновою кардіоміопатією знижувались вміст пірувату, малату, ізоцитрату, глікогену, глюкозо-6-фосфату, активність малатдегідрогенази та підвищувався рівень лактату. Введення одночасно з доксорубіцином сукциновмісних сполук яктону та мексикору запобігало змінам показників гліколізу, глюконеогенезу, енергопродуруючої функції мітохондрій у міокарді щурів.

### Влияние яктона и мексикора на показатели гликолиза, глюконеогенеза и энергопродуцирующей функции митохондрий в миокарде крыс в условиях доксорубициновой кардиомиопатии

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

Доксорубицин – базовый препарат лечения новообразований, главным побочным эффектом которого является кардиотоксичность. Патогенез возникновения осложнения связан с нарушениями энергетического обмена, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, влиянием на генетический аппарат. Цель исследования – установить сравнительное влияние сукцинсодержащих соединений – яктона и мексикора, на показатели гликолиза, глюконеогенеза и энергопродуцирующей функции митохондрий. В миокарде крыс с доксорубициновой кардиомиопатией понизились содержание пирувата, малата, изоцитрата, гликогена, глюкозо-6-фосфата, активность малатдегидрогеназы и повысился уровень лактата. Введение одновременно с доксорубицином сукцинсодержащих соединений – яктона и мексикора, предупреждало изменения показателей гликолиза, глюконеогенеза, энергопродуцирующей функции митохондрий в миокарде крыс.

**Ключевые слова:** яктон, мексикор, гликолиз, глюконеогенез, митохондрии сердца.

*Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №4 (91). – С. 49–51*

### Yakton and mexicor influence on the indicators of glycolysis, glyconeogenesis and energoproduct function of mitochondria in the rats' myocardium in the conditions of doxorubicin cardiomyopathy

Е. А. Raketskaya, I. S. Chekman, N. A. Gorchakova

Doxorubicin – basic drug for the neoplastic diseases treatment, it's main adverse effect is cardiotoxicity. The development of this complication is connected with the energy metabolism, prooxidant-antioxidant homeostasis, disturbances and influence on the genetic apparatus.

**The aim** of the study – to state the succin acid' derivatives – yakton and mexicor influence on indicators of glycolysis, glyconeogenesis and energoproduct function of mitochondria in the rats' myocardium in the conditions of doxorubicin cardiomyopathy.

**Results.** In was found that myocardial pyruvate, malate, isocitrate, glycogen, glucose-6-phosphate level and malatdegidrogenase activity were decreased in rats with doxorubicin cardiomyopathy. In comparison lactate lactate level increased.

**Conclusion.** Succin acid' derivatives – yakton and mexicor, administering with doxorubicin, protect glycolysis, glyconeogenesis and energoproduct function of mitochondria in the rats' myocardium.

**Key words:** Yakton, Mexicor, Glycolysis, Gluconeogenesis, Heart Mitochondria.

*Zaporozhye medical journal 2015; №4 (91): 49–51*

Антрациклінові антибіотики залишаються базисними препаратами в лікуванні багатьох злоякісних новоутворень, включаючи лімфоми, лейкози та саркоми, широко призначаються на ранніх і пізніх стадіях раку молочної залози [3]. Поряд з тим при застосуванні цих препаратів розвивається антрацикліноасоційоване пошкодження серця внаслідок вивільнення тропоніну-1, що призводить до серцевої недостатності [11]. Проявам кардіотоксичності здатні запобігти нікотинамід і тіотриазолін [5]. Для зменшення кардіотоксичності антрациклінів можна застосовувати івабрадин [1]. У зв'язку з тим, що механізм розвитку кардіотоксичності антрациклінів впливає на різні показники обміну речовин і структури кардіоміоциту, пошук кар-

діопротекторів продовжується. Для запобігання проявів кардіотоксичності сполук фтору, зокрема фторурацилу, експериментально доведена ефективність сукциновмісної сполуки яктону [7].

#### Мета роботи

Встановити порівняльний вплив сукциновмісних сполук яктону та мексикору на показники гліколізу, глюконеогенезу та енергопродукоючої функції мітохондрій.

#### Матеріали і методи дослідження

Експерименти проводили на щурах лінії Вістар масою 180–200 г. Утримання тварин і дослідження виконали згідно з Методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом. Тканини серця



## Вплив яктону та мексикору на показники гліколізу, глюконеогенезу, енергетичного забезпечення мітохондрій у міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії

Досліджувані показники	Інтактні тварини	Доксорубіцинова кардіоміопатія	Яктон+доксорубіцинова кардіоміопатія	Мексикор+доксорубіцинова кардіоміопатія
Піруват, мкм/г	0,16±0,03	0,09±0,005*	0,14±0,05**	0,13±0,04**
Ізоцитрат, мкм/г	0,61±0,04	0,38±0,02*	0,53±0,04**	0,55±0,06**
Малат, мкм/г	0,77±0,023	0,41±0,01*	0,65±0,03**	0,64±0,02**
Лактат, мкм/г	2,58±0,21	7,7±0,1*	3,6±0,01**	3,5±0,02**
Активність малатдегідрогенази, мкм/г/хв	7,9±0,07	5,5±0,03*	6,4±0,02**	6,6±0,05**
Глюкоза-6-фосфат, мкм/г	0,85±0,05	0,4±0,04*	0,7±0,03**	0,69±0,04**
Глікоген, мг/г	10,2±0,8	2,2±0,02*	4,1±0,01**	4,2±0,03**

Примітки: \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з інтактними тваринами; \*\* –  $p < 0,05$  у порівнянні з тваринами при доксорубіциновій кардіоміопатії.

щурів гомогенізували 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 отримали додаванням гомогенатів серця до хлорної кислоти (0,6 М) із нейтралізацією (5,0 М) калію карбонатом. Уміст малату визначали за зменшенням НАДН при 340 нм, а лактату – за збільшенням НАДН при 340 нм за методом Хоркоста. Рівень пірувату за методом Цоха – Ломпрехта та ізоцитрату за методом Зиберта ідентифікували за зменшенням НАДН при 340 нм. Рівень глікогену та глюкозо-6-фосфату визначили фотометричним методом, а активність НАД-залежної малатдегідрогенази – спектрофотометричним методом у мітохондріальній фракції. Мітохондріальну фракцію виділили методом диференційного центрифугування на рефрижераторній центрифугі Sigma (ФРН) у 10-разовому об'ємі середовища [6,9,12]. Доксорубіцинову кардіоміопатію викликали внутрішньочеревним 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 [8], мексикор – у дозі 30 мг/кг [2]. Вірогідність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента, застосовуючи стандартний пакет програм статистичного оцінювання результатів версії Microsoft Office Excel, 2003.

### Результати та їх обговорення

Розвиток доксорубіцинової кардіоміопатії супроводжувався порушеннями показників системи гліколізу: вміст пірувату понижувався на 44%, ізоцитрату – на 38%, малату – на 47%, що показує зменшення продукції енергії в міокарді щурів при цій патології. Крім того, падіння вмісту малату свідчить про порушення процесів окиснення на дикарбоновій ділянці в циклі Кребса, а рівня ізоцитрату – про порушення процесів окиснення на 3-карбоновій ділянці циклу Кребса. Пониження активності НАД-залежної малатдегідрогенази на 31% може також пояснити пригнічення активності малатаспартатного шунта, що супроводжує патологічні процеси в кардіоміоцитах (ішемію, гіпоксію, кардіоміопатію). Разом із пригніченням енергопродукуючої ролі гліколізу на 67%

зростає вміст лактату, що підтверджує розвиток ацидозу на тлі доксорубіцинової кардіоміопатії. При цій патології також порушуються процеси глюконеогенезу та глікогенолізу, що доведено падінням вмісту глікогену в 4,7 раза та глюкозо-6-фосфату в 2,1 раза в кардіоміоцитах (табл. 1). Дані підтверджують відомості щодо порушення процесів енергозабезпечення скоротливої функції міокарда при доксорубіциновій кардіоміопатії [10]. Поряд з тим результати досліджень доводять: при доксорубіциновій кардіоміопатії порушуються всі шляхи продукції енергії. Яктон і мексикор, котрі вводять разом із доксорубіцином, запобігають змінам вмісту пірувату, ізоцитрату, малату, що пояснює їх нормалізуючий вплив на процеси гліколізу.

Субстратна роль бурштинової кислоти пояснює вплив сукциновмісних сполук на компоненти циклу Кребса та малатаспартатний шунт, що підтверджено нормалізацією при введенні сукциновмісних сполук рівня малату, ізоцитрату та активності малатдегідрогенази. Пониження вмісту лактату показує пригнічення ацидозу, який може супроводжувати доксорубіцинову кардіоміопатію, тобто сукциновмісні засоби – яктон і мексикор, що вводять разом із доксорубіцином, запобігають змінам показників метаболізму кардіоміоцитів (гліколізу, глюконеогенезу, глікогенолізу, активності малатаспартатного шунта) і у такий спосіб не допускають розвитку кардіотоксичності антрациклінових антибіотиків.

### Висновки

1. У міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії понижується вміст пірувату, ізоцитрату, малату, глікогену, глюкозо-6-фосфату, активність малатдегідрогенази та підвищується рівень лактату, що свідчить про порушення процесів гліколізу, глюконеогенезу, глікогенолізу, енергетичної функції мітохондрій.

2. Сукциновмісні сполуки – яктон і мексикор, при сумісному введенні з доксорубіцином запобігають порушенню в кардіоміоцитах циклу Кребса, процесів гліколізу, глюконеогенезу, глікогенолізу, активності малатаспартатного шунта, тобто маркерів кардіотоксичності антрациклінів.

### Список літератури

1. Антрациклиновая кардиотоксичность: перспективы использования ивабрадина / Ю.А. Васюк, Е.Л. Школьник, В.В. Неветов и др. // Cardioсomatica. – 2012. – Т. 4. – №3. – С. 65–69.
2. Возможности фармацевтической коррекции эндотелиальной дисфункции и коронарного кровотока с помощью милдроната и мексикора / М.В. Коровкин, М.В. Покровский, Е.А. Коновалова и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – Т. 4. – С. 275–279.
3. Терапия пациентов со злокачественными лимфомами с



- использованием липосомальной формы доксорубина: результаты 15-летнего наблюдения / В.М. Пивнюк, О.В. Понмарёва, О.В. Юрченко и др. // Онкология. – 2013. – Т. 15. – №2. – С. 136–140.
4. Нікотинамід / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, О.О. Нагорна, Т.Ю. Небесна. – К. : Поліграфплюс, 2008. – 112 с.
  5. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио-органопротекции / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова, Е.А. Нагорная. – К. : Полиграфплюс, 2009. – 155 с.
  6. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов : методические рекомендации / И.С. Чекман, Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев и др. – К., 2010. – 80 с.
  7. Вплив яктону на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, енергетичного обміну та протеїн-синтезу при фторидній інтоксикації / І.С. Чекман, О.О. Максимчук, Н.О. Горчакова [та ін.] // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2011. – №1. – С. 49–54.
  8. Яковлева І.Ю. Нейропротективна дія яктону / І.Ю. Яковлева, І.Ф. Беленичев // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – №1. – С. 145–150.
  9. Malate-aspartate shunt in neuronal adaptation to ischemic conditions: molecular-biochemical mechanisms of activation and regulation / I.F. Belenichev, Yu.M. Kolesnik, N.V. Buchtiyarova, S.V. Pavlov // *Neurochemical Journal*. – 2012. – Vol. 29. – №1. – P. 28–34.
  10. Mann D.L. Mechanisms and models in heart failure” biomechanical model and beyond / D.L. Mann, M.R. Bristov // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 2837–2849.
  11. Congestive heart failure in older women treated with ajuvantanthracycline chemotherapy for breast cancer / M.C. Pinder, Z. Duan, J.S. Goodwin et al. // *Journal Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 3808–3815.
  12. Peroxynitrite biochemistry – formation, reactions and detection / M. Trujillo, M. Naviliat, M.N. Alvarez, J. Peluffo // *Analysis*. – 2009. – Vol. 28. – №6. – P. 518–528.
- References**
1. Vasyuk, Yu. A., Shkolnik, E. L., Nesvetov, V. V., Shkolnik, L. D., Varlan, G. V., Pilshchikov, A. V. (2012). Antraciklinovaya kardiotsikhsnost’: perspektivy ispol’zovaniya ivabradina [Anthracycline cardiotoxicity: Prospects for using ivabradine]. *Cardiosomatika*, 4(3), 65–69 [in Russian].
  2. Korokin, M. V., Pokrovskij, M. V., Konovalova, E. A., Savvin, V. A., Goncharov, N. F., & Denisyuk, T. A. (2012). Vozmozhnosti farmaceuticheskoy korrektsii e’ndotelial’noj disfunktsii i koronarnogo krovotoka s pomosh’yu 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].
  3. Pivnyuk, V. M., Ponomaryova, O. V., Yurchenko, O. V., Nosko, M. M., Dekhtyar, T. V., & Chekhun, V. F. (2013). Terapiya pacientov so zlokachestvennymi limfomami s ispol’zovaniem liposomal’noj formy doksorubicina: rezul’taty 15-letnego nablyudeniya [Therapy of malignant lymphoma using liposomal doxorubicin: results of 15-year follow-up]. *Onkologiya*, 14(2), 136–140. [in Russian].
  4. Chekman, I. S., Horchakova, N. O., Nahorna, O. O., & Nebesna, T. Yu. (2008). *Nikotynamid [Nicotinamide]*. Kyiv: Polihrafplus. [in Ukrainian].
  5. Chekman, I. S., Gorchakova, N. O., Francuzova, S. B., & Nagornaya, E. A. (2009). *Metabolicheskie I metabolitotropnye preparaty v sisteme kardio- I organoprotektsii [Metabolic and metabolitotropic drugs in the system of cardio- and organoprotection]*. Kyiv: Poligrafplus. [in Ukrainian].
  6. Chekman, I. S., Gubskij, Yu. I., Gromov, L. A., & Belenichev, I. F. (2010). *Doklinicheskoe izuchenie specificheskoy aktivnosti potencial’nykh nejroprotektivnykh preparatov [Preclinical study of the potential neuroprotective drugs specific activity]*. Kyiv. [in Ukrainian].
  7. Chekman, I. S., Maksymchuk, O. O., Horchakova, N. O., Belenichev, I. F., & Pavlov, S. V. (2011). Vplyv yaktonu na pokaznyky prooksydantno-antyoksydantnoho homeostazu, enerhetychnoho obminu ta protein-syntezy pry ftorydnii intoksykatsii [Yakton influence on prooxidant-antioxidant homeostasis energetic metabolism and proteinsynthesis in the rats condition of fluoride intoxication]. *Naukovyi visnyk Natsionalnoho medychnoho universytetu imeni O.O. Bohomoltsia*, 4, 275–279. [in Ukrainian].
  8. Yakovleva, I. Yu., & Bielenichev, I. F. (2009). Neuroprotektivna diya yaktonu [Neuroprotective action of yakton]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 1, 145–150. [in Ukrainian].
  9. Belenichev, I. F., Kolesnik, N. N., Buchtiyarova, N. V., & Pavlov, S. V. (2012). Malate-aspartate shunt in neuronal adaptation to ischemic conditions: molecular-biochemical mechanisms of activation and regulation. *Neurochemical Journal*, 29(1), 28–34.
  10. Mann, D. L., & Bristov, M. R. (2005). Mechanisms and models in heart failure” biomechanical model and beyond. *Circulation*, 111, 2837–2849. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.500546.
  11. Pinder, M. C., Duan, Z., Goodwin, J. S., Hortobagyi, G. N., & Giordano, S. H. (2007). Congestive heart failure in older women treated with ajuvantanthracycline chemotherapy for breast cancer. *Clin. Oncol.*, 25, 3808–3815. doi:10.1200/JCO.2006.10.4976.
  12. Trujillo, M., Naviliat, M., Alvarez, M. N., Peluffo, J. (2009). Peroxynitrite biochemistry – formation, reactions and detection. *Analysis*, 28(6), 518–528.

**Відомості про авторів:**

Ракетська О. О., асистент каф. фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

Чекман І. С., д. мед. н., професор, чл.-кор. 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: gorchakovan@ukr.net.

**Сведения об авторах:**

Ракетская А. А., ассистент каф. фармакологии, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца.

Чекман И. С., д. мед. н., профессор, чл.-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: gorchakovan@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: gorchakovan@ukr.net.

Поступила в редакцию 17.07.2015 г.