

Міністерство освіти і науки України
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Україна
Чернігівський національний педагогічний університет
імені Т.Г. Шевченка, Україна
Університет кардинала Стефана Вишинського у Варшаві, Польща
Телавський державний університет ім. Якова Гогешвілі, Грузія
Барановицький державний університет, Республіка Білорусь

III Міжнародна заочна науково-практична конференція

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ НАУКИ

Збірник статей

Ніжин
25 квітня 2017 року

Министерство образования и науки Украины
Нежинский государственный университет
имени Николая Гоголя, Украина
Черниговский национальный педагогический университет
имени Т.Г. Шевченко, Украина
Университет кардинала Стефана Вишинского в Варшаве, Польша
Телавский государственный университет им. Якова Гогебашвили, Грузия
Барановичский государственный университет, Республика Беларусь

III Международная заочная научно-практическая конференция

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ НАУКИ

Сборник статей

Нежин
25 апреля 2017 года

Ministry of Education and Science of Ukraine
Nizhyn Gogol State University, Ukraine
Taras Shevchenko National Pedagogical University of Chernigiv, Ukraine
Cardinal Stefan Wyszynski University in Warsaw, Poland
Jakob Gogebashvili Telavi State University, Georgia
Baranovichi State University, Republic of Belarus

**III-rd International extramural
scientific-practical Conference**

**CURRENT ISSUES
OF BIOLOGICAL SCIENCE**

Book of articles

Nizhyn
April 25, 2017

Редакційна колегія:

Давіташвілі М., к.б.н., професор департаменту природничих наук, керівник служби управління якістю факультету точних і природничих наук Телавського державного університету, Грузія.

Панасюк Д., кандидат наук, ад'юнкт, факультет біології і навколишнього середовища, Університет кардинала Стефана Вишинського у Варшаві, Польща.

Марисова І.В., к.б.н., професор кафедри біології, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Україна.

Сенченко Г.Г., к.х.н., декан природничо-географічного факультету, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Україна.

Гавій В.М., к.б.н., доцент кафедри біології, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Україна.

Приплавко С.О., к.с-г. н., доцент кафедри біології, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Україна.

Лобань Л.О., доцент кафедри біології, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Україна.

Ігнатенко Т.Г. – технічний редактор.

III Міжнародна заочна науково-практична конференція "Актуальні питання біологічної науки": Збірник статей – Ніжин: НДУ імені Миколи Гоголя, 2017. – 186 с.

Збірник містить матеріали III Міжнародної заочної науково-практичної конференції "Актуальні питання біологічної науки" (Ніжин, 25 квітня 2017 р.).

Видання адресоване науковцям, викладачам, учителям, аспірантам та всім, хто цікавиться проблемами сучасної біологічної науки та методикою викладання біологічних дисциплін.

У текстах матеріалів конференції, опублікованих у даному збірнику, збережено авторський стиль викладу матеріалу. За достовірність поданої інформації та можливість її відкритого друку несуть відповідальність автори.

© Ніжинський державний університет
імені Миколи Гоголя. 2017

УДК 577.15:615.06

¹Дзюба В.О., ^{1,2}Кучменко О.Б., ¹Яковійчук О.В.

Дозозалежний вплив доксорубіцину на показники пероксидного окислення ліпідів у тканинах печінки щурів

¹ Мелітопольський державний педагогічний університет імені Богдана Хмельницького, Україна

² ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

У даній роботі досліджувався вплив доксорубіцину на печінку щурів. Зростання вмісту ТБК-позитивних продуктів та зміни активностей супероксиддисмутази та каталази свідчать про доксорубіцин-індуковану активізацію процесів пероксидного окислення ліпідів. Збільшення активності аланінамінотрансферази в плазмі крові з одночасним зменшенням активності цього ферменту в печінці є результатом пошкодження мембран гепатоцитів. Було встановлено, що доксорубіцин проявляє гепатотоксичність, а ступінь ураження печінки залежить від тривалості дії препарату.

Ключові слова: доксорубіцин, печінка, щурі, гепатотоксичність, ТБК-позитивні продукти, супероксиддисмутаза, каталаза, аланінамінотрансфераза

In the present study we investigate the effects of doxorubicin on the livers of rat. Increase levels of TBA-positive materials and scattered changes in the activity of catalase and superoxide dismutase is a result of doxorubicin-induced activation of lipid peroxidation. Increase alanine aminotransferase activity in the blood and a decrease enzymatic activity in the liver is a result of hepatocytes membrane destruction. Based on the results, we conclude that doxorubicin induce hepatotoxicity in rats. It was also found that the toxicity of doxorubicin depends on the duration of drug intake.

Keywords: doxorubicin, liver, rats, hepatotoxicity, TBA-positive materials, superoxide dismutase, catalase, alanine aminotransferase

Доксорубіцин (адриаміцин) є антибіотиком антрациклінового ряду, який широко використовують як антинеопластичний агент. Механізм його дії полягає у взаємодії з ДНК, утворенні вільних радикалів та пригніченні синтезу нуклеїнових кислот. Однак його протипухлинний ефект прямо корелює з дозозалежним проявом токсичності відносно печінки, де він, переважно, і метаболізується [6]. Патологічною основою розвитку токсичних побічних ефектів є здатність доксорубіцину інтенсифікувати вільнорадикальні процеси та обумовлювати пероксидне окислення ліпідів (ПОЛ) клітинних мембран в різних органах та тканинах. Все це призводить до порушення структури мембран та підвищення їх гідрофільності, в результаті чого відбувається набухання органел, в тому числі й мітохондрій, що разом із пригніченням ферментних систем транспорту електронів призводить до грубих порушень енергетичного

обміну: роз'єднання дихання з окислювальним фосфорилуванням. Розвиток подібних структурних та метаболічних порушень в нормальних клітинах і обумовлює виникнення різноманітних побічних ефектів, таких як гепатотоксичність, кардіотоксичність чи нефротоксичність [4].

Метою даної роботи було експериментальне дослідження впливу доксорубіцину на процеси ПОЛ в тканинах печінки в залежності від тривалості введення препарату.

Експеримент було проведено на 15 білих безпородних щурах-самцях масою 220-260 г. Щурів утримували на стандартному раціоні віварію. Доксорубіцин (доксорубіцин, доксорубіцин гідрохлорид, Сіндан Фарма СРЛ, Румунія) вводили тваринам внутрішньом'язово в дозі 5 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень. Тварин було розділено на 3 групи: щурам 1-ї групи доксорубіцин вводили протягом трьох тижнів, щурам 2-ї групи – протягом 5-ти тижнів, щурам із контрольної групи препарат не вводився. Тварин декапітували через добу після останньої ін'єкції. Декапітація проводилася з урахуванням вимог Міжнародної конвенції, щодо правил гуманного поводження з тваринами.

Вміст продуктів ліпопероксидації оцінювали за рівнем карбонільних сполук, які дають зафарбований комплекс із 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБКАП) за нормальних умов та за індукції ПОЛ Fe^{2+} (ТБКА_{інк.}) [1]. Стан системи АОЗ оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) [7] та каталази (КАТ) [3]. Активність аланінамінотрансферази (АЛТ) визначали за методом [2]. Визначення досліджуваних показників відбувалося в гомогенатах печінки, активність АЛТ додатково визначали в сироватці крові. Показники перераховували на мг білка, концентрацію якого визначали за методом [8]. Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програми MS Office Excel 2010. Достовірність різниці двох середніх величин оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

Застосування доксорубіцину призвело до достовірного збільшення вмісту ТБКАП як спонтанного, так і індукованого в тканинах печінки щурів. Після трьох тижнів введення препарату вміст ТБКАП збільшився на 56% ($p \leq 0.01$), а вміст ТБКА_{інк.} - на 109% ($p \leq 0.001$) порівняно з контролем. П'ятитижневе введення препарату призводило до збільшення вмісту ТБКАП на 82% ($p \leq 0.001$), а вміст ТБКА_{інк.} був більшим на 76% ($p \leq 0.001$) порівняно з контролем. Зростання вмісту продуктів пероксидного окислення ліпідів в гомогенатах печінки дослідних тварин, що отримували доксорубіцин, свідчить про інтенсифікацію процесів ПОЛ на фоні застосування цитостатиків [5]. Можливо, зростання показників ТБКАП свідчить про пошкодження печінки доксорубіцином [9].

Що стосується антиоксидантних ферментів – було відмічено достовірне збільшення активності каталази. Після трьох тижнів застосування препарату активність каталази в печінці зросла на 40% ($p \leq 0.001$). Активність ферменту після 5-ти тижнів застосування

препарату дещо знизилась порівняно із показниками тварин із 1-ї групи, однак вона була більшою на 29% ($p \leq 0.001$) відносно показників контрольної групи. Зміни в активності СОД через три тижні застосування доксорубіцину не були статистично значущими, однак показники активності СОД в другій групі були більшими на 17% ($p \leq 0.05$) порівняно з контролем. В роботі [9] було продемонстровано зростання активності антиоксидантних ферментів в клітинах печінки при впливі доксорубіцину. В інших роботах, де досліджувався вплив різних доз доксорубіцину на антиоксидантні ферменти, повідомлялося про зменшення каталазної та супероксиддисмутазної активності в крові [4] та печінці [5]. Імовірно, ферменти АО захисту будуть тонко реагувати залежно від дози та терміну введення доксорубіцину [5].

Що стосується показників АЛТ, порівняно з контролем в крові дослідних тварин було відмічено достовірне збільшення активності ферменту в 1-й та 2-й групі на 75% ($p \leq 0.01$) та 116% ($p \leq 0.001$) відповідно. Що стосується активності АЛТ в печінці, застосування доксорубіцину протягом трьох тижнів призвело до незначного зниження активності ферменту, однак ці зміни не були статистично значущими. В печінці щурів, декапітованих на 5-й тиждень експерименту, відмічається достовірне зменшення активності АЛТ в 2,3 ($p \leq 0.05$) рази порівняно з контролем. Аланінамінотрансфераза вважається цитолітичним індикаторним ферментом. Підвищення її активності в крові може свідчити про гепатотоксичну дію доксорубіцину [4]. Також на фоні зростання активності АЛТ в крові було відмічено зменшення активності цього ферменту в печінці дослідних тварин. Деякі автори вважають, що підвищення рівня трансферазної активності в крові може бути причиною витоку ферменту в кров'яне русло із клітин печінки, мембрани яких ушкоджуються в результаті доксорубіцин-індукованих процесів ПОЛ [10].

Отримані в результаті дослідження впливу доксорубіцину на стан печінки щурів дані демонструють, що порівняно з 1-ю групою, в гомогенатах печінки щурів із 2-ї групи вміст ТБКА був більший на 16%, активність СОД була більшою на 14% ($p \leq 0.05$), а активність каталази знизилась на 8% ($p \leq 0.05$); активність АЛТ в плазмі крові зросла на 24% ($p \leq 0.05$), а в печінці зменшилася в 2,2 ($p \leq 0.05$) рази.

Виходячи з цього, можна зробити висновок, що тривалість застосування доксорубіцину прямо корелює з гепатотоксичністю. Більш довготривалий прийом препарату сприяє інтенсифікації процесів ПОЛ, призводить до змін активностей антиоксидантних ферментів та спричиняє збільшення кількості пошкоджених гепатоцитів.

Література

1. Ионов И.А. Критерии и методы контроля метаболизма в организме животных и птиц / И.А. Ионов, С.О. Шаповалова, Е.В. Руденко и др. // Харьков. – Институт животноводства НААН. – 2011. – 378с.

2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / Камышников В.С. // М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 896 с.
3. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, Е. В. Токорев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
4. Микуляк Н.И. Фармакологическая коррекция оксидантного и метаболического статуса при цитостатической болезни, вызванной введением химиопрепаратов / Н.И. Микуляк // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. – 2010. – №4. – С. 36-43.
5. Микуляк Н.И. Экспериментальное изучение показателей перекисного окисления липидов при воздействии доxorубина и мексидола / Н.И. Микуляк, Ю.А. Кинзирская // Вестник ВолгГМУ. – 2011. - №1(37). – С. 101-103.
6. Пятаев Н.А. Эффективность ДНК-конъюгированных форм доxorубина и цисплатина при холангиоцеллюлярной карциноме у крыс / Н.А. Пятаев, О.В. Минаева, Н.Н. Зырняева и др. // Медицинские науки. – 2014. – №10. – С. 959-963.
7. Сирота Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использования его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т. В. Сирота // Вопросы медицинской химии. – 1999. – №45(3). - С. 263-272.
8. Bradford M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding / M. M Bradford // Analytical Biochemistry. – 1976. – Vol. 72. – P. 248-254.
9. Kalender Y. Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats the effects of vitamin E and catechin / Y. Kalender, M. Yel, S. Kalender // Toxicology. – 2005. – №209. – P. 39-45
10. Zhao X. Protective effect of berberine on doxorubicin-induced hepatotoxicity in mice // X. Zhao, J. Zhang, N. Tong, Y. Chen, Y. Luo // Biological and pharmaceutical bulletin. – 2012. – Vol. 35. – №5. – P. 796-800.