

БІОХІМІЯ

УДК 577.18:577.23

О.Б. Кучменко¹, А.П. Бурлака², Д.М. Петухов³,
І.І. Ганусевич², С.М. Лукін², Є. В. Лук'янчук²,
Є.П. Сидорик², Г.В. Донченко³

¹Національний педагогічний університет
імені М.П. Драгоманова,
вул. Пирогова, 9, м. Київ, 01601

²Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології
імені Р.С. Кавецького НАН України,
вул. Васильківська, 45, м. Київ, 03022

³Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України,
вул. Леонтовича, 9 м. Київ, 01601

ПРОТЕКТИВНИЙ ЕФЕКТ УБІХІНОНУ ТА КОМПЛЕКСУ ПОПЕРЕДНИКІВ І МОДУЛЯТОРА ЙОГО БІОСИНТЕЗУ НА МІТОХОНДРІЇ ТКАНИН ПЕЧІНКИ ТА СЕРЦЯ ЗА ВВЕДЕННЯ ДОКСОРУБЦИНУ

Убіхінон, убісеміхінон, матриксні металопротеїнази.

В останні роки активно досліджуються механізми виникнення дисфункції мітохондрій та її ролі в етіології ряду захворювань, зокрема серцево-судинних і онкологічних. Мітохондрії є основним джерелом активних форм кисню (АФК), а реакція окислення убісеміхінонів молекулярним киснем в мітохондріальному ланцюзі транспорту електронів (ЛТЕ) – одним із основних процесів, що відповідає за генерацію супероксидних аніон-радикалів [1, 2]. Убісеміхінони функціонують як переносники електронів і протонів від комплексів I і II до комплексу III ЛТЕ, хоча їх рівень може змінюватися залежно від доступності кисню, активності мітохондріальних комплексів та мембранного потенціалу мітохондрій. Зміни пулу убісеміхінонів є типовими за порушень функціонування ЛТЕ в мітохондріях і оцінка його рівня дозволяє виявити дисфункцію мітохондрій [3, 4]. За дисфункції мітохондрій через редокс-залежні регуляторні механізми відбуваються масштабні порушення багатьох фізіологічних процесів, зокрема, посилення деструкції позаклітинного матрикса (ПМ) за рахунок активації протеаз [5]. Процеси руйнування ПМ є складовою патогенезу цілої низки захворювань, в тому числі онкологічних [6]. Ключова роль в протеолізі білків ПМ належить ферментам із родини цинк-залежних ендопептидаз – матриксним металопротеїназам-2 та -9 (ММП-2 та -9, або желатиназам) [7].

Доксорубіцин є антибіотиком антрациклінового ряду, який широко використовується як протипухлинний агент. Проте, терапевтичний ефект доксорубіцину прямо корелює із дозозалежним проявом токсичності по відношенню до печінки, серця та інших органів [8]. Зростання рівнів АФК в клітинах може призводити до окисного пошкодження ліпідних, білкових молекул, ядерної і мітохондріальної ДНК, що може відігравати основну роль в реалізації кардіотоксичності доксорубіцину. Встановлено, що за умов застосування антиоксидантів (наприклад, вітаміну Е, убіхінону) може спостерігатися підвищення антинеопластичної активності доксорубіцину за рахунок зменшення рівнів АФК, продукованих мітохондріями. Крім того, при застосуванні антиоксидантів зменшувалися інші токсичні ефекти від прийому доксорубіцину [8–10].

Убіхінон (коензим Q, CoQ) відіграє центральну роль у біоенергетичних процесах в клітині, насамперед, як переносник протонів і електронів в ЛТЕ у внутрішній мембрані мітохондрій [11, 12]. При порушенні регуляції та рівня біосинтезу CoQ його кількість, що надходить з їжею, не може повністю забезпечити фізіологічні потреби організму ссавців, особливо за умов розвитку, чи наявності, патологій, що пов'язані із порушенням біоенергетичного обміну організму [11, 12]. Отже, для забезпечення потреб організму в CoQ необхідне додаткове надходження його ззовні у вигляді лікувальних препаратів, які ефективно використовуються в терапії широкого спектру захворювань [11, 12]. Проте, такий підхід (субстратної активації) має ряд недоліків, а саме: лікувальний курс (по 100–350 мг/добу протягом 5–6 міс) має високу вартість; після закінчення курсу лікування не спостерігається відновлення та активації ферментних систем ендogenous біосинтезу CoQ, пригнічується ендogenous синтез CoQ, можливо, за рахунок механізму субстрат-ферментного інгібування [11].

Метою роботи було дослідження вмісту і редокс-стану CoQ, активності комплексів I, II і IV ЛТЕ в мітохондріях і вмісту активних форм ММП-2 та -9 в тканинах печінки і серця щурів за умов введення доксорубіцину, дії препарату CoQ₁₀ і комплексу попередників та модулятора біосинтезу CoQ.

Матеріал і методика досліджень

В дослідах використовували щурів-самців масою 180–220 г. Тварин було поділено на 4 групи: 1-ша група – контрольні (інтактні) тварини, 2-га – тварини, яким вводили доксорубіцин, 3-тя – тварини, яким на фоні введення доксорубіцину вводили α -токоферилацетат, 4-гідроксибензойну кислоту і метіонін (комплекс ЕПМ), 4-та – тварини, яким на фоні введення доксорубіцину вводили препарат CoQ₁₀ (ЗАТ Аквіон, Російська Федерація).

Доксорубіцин (ВАТ «Київмедпрепарат», Україна) вводили внутрішньоочередовно в дозі 2,2 мг / кг ваги тіла щоденно протягом 8 днів [13, 14]. Контрольна група щурів отримувала фізіологічний розчин хлориду натрію в такому самому об'ємі. Біологічно активні сполуки тварини отримували перорально протягом 8 днів паралельно із введенням доксорубіцину. Тварин декапітували з урахуванням вимог Міжнародної конвенції з правил гуманного поводження з дослідними тваринами.

Вміст CoQ визначали за методом [15]. Оцінку вмісту убісеміхінонів проводили методом ЕПР на комп'ютеризованому спектрометрі PE-1307 [16]. В мітохондріях печінки визначали активності сукцинат– і NADH–убіхінон-оксидоредуктазних систем (відповідно) [17, 18], цитохромоксидазну активність [19]. Білок визначали методом Лоурі [20]. Вміст активних форм ММП-2 та -9 визначали методом зимографії в поліакриламідному гелі [21].

Результати роботи оброблені за допомогою методів варіаційної статистики.

Числові дані представлені в формі середньої величини з стандартною помилкою ($M \pm m$). Достовірність різниці двох середніх величин оцінювали за критерієм Стьюдента (t).

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті проведених досліджень показано, що за введення тваринам доксорубіцину вміст CoQ в тканинах печінки зменшується майже в 2 рази порівняно з контролем (табл. 1). При цьому його вміст в мітохондріях печінки зростає в 1,6 разів, а в мітохондріях серця – в 2 рази порівняно з контролем. За умов введення разом із доксорубіцином препарату CoQ₁₀ або комплексу ЕПМ спостерігається нормалізація вмісту CoQ в тканинах і мітохондріях печінки, і мітохондріях серця.

Таблиця 1.

Вміст CoQ в тканинах і мітохондріях печінки і серця тварин за введення доксорубіцину та дії препарату CoQ₁₀ і комплексу ЕПМ ($M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин	Тканини печінки, мкг/г білка	М печінки, мкг/г білка	М серця, мкг/г білка
Контроль	190,70 ± 44,24	69,70 ± 9,41	110,07 ± 14,38
Доксорубіцин	99,01 ± 18,46*	114,74 ± 4,67*	286,60 ± 37,46*
Доксорубіцин+ЕПМ	207,15 ± 37,99#	83,85 ± 13,52#	101,26 ± 13,23#
Доксорубіцин+ CoQ ₁₀	176,37 ± 29,91#	63,02 ± 2,74#	–

*Примітка: * – різниця достовірна порівняно з контролем, # – різниця достовірна порівняно з групою тварин, які отримували доксорубіцин; $P < 0,05$*

Відомо, що безпосереднім учасником взаємодії із субстратними ділянками ЛТЕ є не CoQ, а його напіввідновлена вільнорадикальна форма – убісеміхінон. Оскільки тривалість життя убісеміхінонів досить мала і вони перетворюються на убіхінон або убіхінол, надлишок CoQ є необхідний для підтримки оптимальної концентрації убісеміхінонів [12]. Результати дослідження редокс-стану CoQ за введення тваринам доксорубіцину наведені на рис. 1. Вміст убісеміхінонів в тканинах печінки і серця за введення доксорубіцину знижується, відповідно в 2,1 і 2,3 рази, порівняно з контролем. Зростання вмісту CoQ в мітохондріях печінки і серця (див. табл. 1) разом із зниженням рівня убісеміхінонів може свідчити про перехід наявного CoQ у цілком відновлений або окислений стан. За умов введення тваринам разом із доксорубіцином комплексу ЕПМ і препарату CoQ₁₀ відбувається зростання вмісту убісеміхінонів в тканинах печінки і серця порівняно з тваринами, яким вводили тільки доксорубіцин (див. рис. 1), хоча в тканинах серця показник залишається нижче контрольних величин.

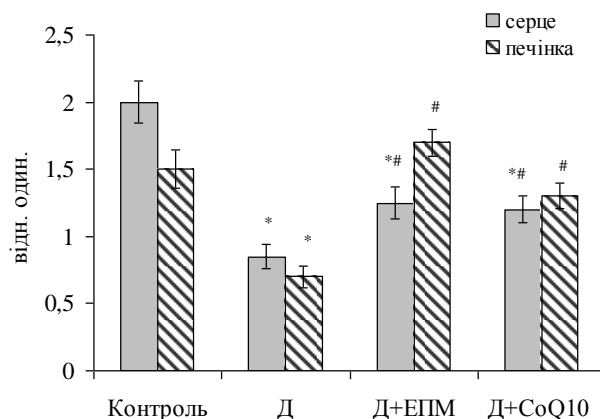


Рис. 1. Вміст убісеміхінонів в тканинах печінки і серця тварин за введення доксорубіцину та дії препарату СоQ₁₀ і комплексу ЕПМ ($M \pm m$, $n = 5$); * – різниця достовірна порівняно з контролем, # – різниця достовірна порівняно з групою тварин, які отримували доксорубіцин (Д), $P < 0,05$.

Високий рівень убісеміхінонів в тканинах печінки свідчить про нормальне функціонування “СоQ-цикла” в мітохондріях [12]. Зниження їх вмісту може бути пов’язане із порушенням транспорту електронів, що може бути наслідком або зростання окисного стресу, або розвитку захисних механізмів захисту від зростаючої кількості вільних радикалів [4]. Зменшення рівня убісеміхінонів показано за ішемії, реперфузії, кардіоміопатія [3, 4, 22].

За введення доксорубіцину в тканинах серця і печінки достовірно зростає активність ММП-2 і ММП-9 порівняно із контрольними величинами (рис. 2, 3). За введення тваринам разом з доксорубіцином препарату СоQ₁₀ спостерігається зниження активності обох желатиназ в досліджуваних органах в декілька разів ($p < 0,05$). Комплекс ЕПМ, застосований разом з доксорубіцином, також призводить до значного достовірного зниження активності ферментів (за винятком ММП-9 в тканинах печінки, вміст активних форм якої зростає майже в 10 разів).

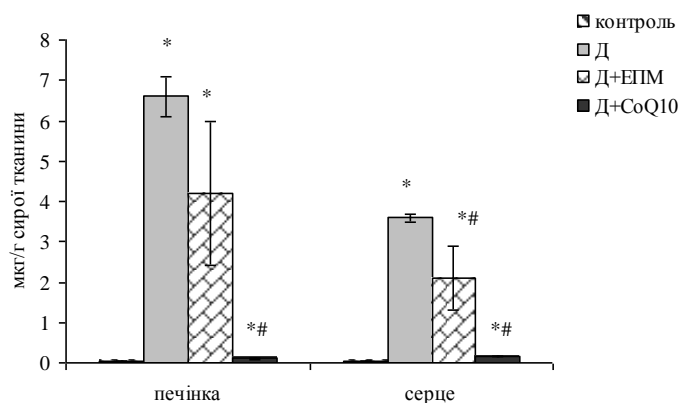


Рис. 2. Активність ММП-2 (концентрація активної форми ферменту) в тканинах печінки і серця тварин за введення доксорубіцину та дії комплексу ЕПМ і препарату СоQ₁₀ ($M \pm m$, $n = 5$); * – різниця достовірна порівняно з контролем, # – різниця достовірна порівняно з групою тварин, які отримували доксорубіцин (Д), $P < 0,05$.

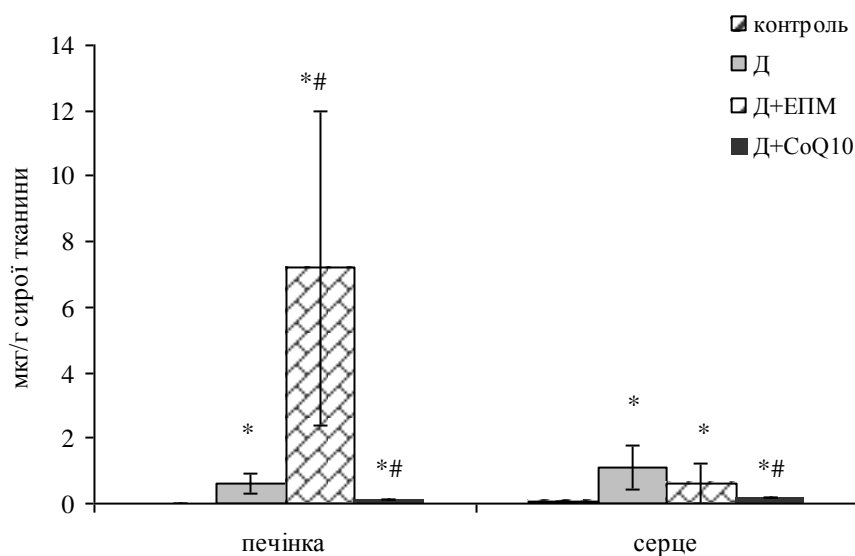


Рис. 3. Активність ММП-9 (концентрація активної форми ферменту) в тканинах печінки і серця тварин за введення доксорубіцину та дії комплексу ЕПМ і препарату CoQ_{10} ($M \pm m$, $n=5$); * – різниця достовірна порівняно з контролем, # – різниця достовірна порівняно з групою тварин, які отримували доксорубіцин (Д), $P < 0,05$.

Відомо, що ММП-9 є судиносцифічною желатиназою і відіграє ключову роль в ангиогенезі. Можливо, комплекс ЕПМ, введений разом із доксорубіцином, через активацію ММП-9, сприяє утворенню нових судин в процесі пристосування організму до хронічної дії токсичного агенту.

Показано пряму зворотну кореляцію між рівнями вмісту убісеміхінонів та активних желатиназ в тканинах серця і печінки (за винятком ММП-9 в тканинах печінки) (коефіцієнти кореляції $0,33 \div 0,64$; $P < 0,05$). Тобто, за введення доксорубіцином відбувається зростання активності желатиназ, які, як відомо, регулюються АФК, асоційоване із зменшенням вмісту убісеміхінонів, яке, в свою чергу, пов'язане із порушенням електронного транспорту. За введення разом із доксорубіцином комплексу ЕПМ та CoQ_{10} , навпаки, відбувається зниження активності ММП-2 та -9, асоційоване із збільшенням вмісту убісеміхінонів в досліджуваних тканинах. Отже, зворотна залежність між цими процесами відображає ступінь та направленість розвитку окисного стресу.

В наших дослідженнях показано зменшення NADH-CoQ-оксидоредуктазної активності в мітохондріях печінки за введення тваринам доксорубіцином (табл. 2). Зростає відсоток дефіциту CoQ для комплексу I в мітохондріях печінки. В мітохондріях серця не відбувається змін активності комплексу I, хоча відсоток дефіциту CoQ зростає, що свідчить про зменшення доступності CoQ для цього комплексу (табл. 3). При застосуванні комплексу ЕПМ відбувається зростання рівня NADH-CoQ-оксидоредуктазної активності в мітохондріях печінки до контрольних величин; відсоток дефіциту CoQ для цієї ферментної системи зменшується (див. табл. 2) і є навіть дещо нижчим порівняно з контролем. В мітохондріях серця при введенні комплексу ЕПМ NADH-CoQ-оксидоредуктазна активність не змінюється, а відсоток дефіциту CoQ зменшується і є меншим за величину в контролі (див. табл. 3).

Таблиця 2.

NADH-CoQ-оксидоредуктазна (комплекс I), сукцинат-CoQ-оксидоредуктазна (комплекс II) і цитохромоксидазна (комплекс IV) активність в мітохондріях печінки тварин за введення доксорубіцину та дії препарату CoQ₁₀ і комплексу ЕПМ (M ± m, n = 6)

Показник	Контроль	Доксорубіцин	Доксорубіцин+ЕПМ	Доксорубіцин+CoQ ₁₀
Комплекс I, мМ NADH за 1 хв на 1 мг білку	12,26 ± 1,41	7,45 ± 1,01*	15,93 ± 2,42#	12,62 ± 1,99#
Відсоток дефіциту CoQ для комплексу I, %	19,3	39,1	16,7	16,4
Комплекс II, мМ сукцинату за 1 хв на 1 мг білку	16,38 ± 0,83	12,66 ± 1,29*	19,71 ± 2,96#	17,18 ± 1,28#
Відсоток дефіциту CoQ для комплексу II, %	41,8	50,6	45,6	45,9
Комплекс IV, ммоль цитохрому c за 1 год на 1 мг білку	1,69 ± 0,26	1,18 ± 0,13*	1,43 ± 0,04#	1,34 ± 0,09

Примітка: * – різниця достовірна порівняно з контролем, # – різниця достовірна порівняно з групою тварин, які отримували доксорубіцин, P < 0,05.

Сукцинат-CoQ-оксидоредуктазна активність в мітохондріях печінки і серця достовірно зменшується за введення доксорубіцину. При цьому відсоток дефіциту CoQ для комплексу II як в мітохондріях печінки, так і в мітохондріях серця дещо зростає. При застосуванні комплексу ЕПМ відбувається достовірне зростання рівня сукцинат-CoQ-оксидоредуктазної активності в мітохондріях печінки і серця. Також зменшується відсоток дефіциту CoQ для цієї ферментної системи, хоча ця величина і залишається трохи вищою за контрольні показники (див. табл. 2, 3).

Таблиця 3.

NADH-CoQ-оксидоредуктазна (комплекс I), сукцинат-CoQ-оксидоредуктазна (комплекс II) і цитохромоксидазна (комплекс IV) активність в мітохондріях серця тварин за введення доксорубіцину та комплексу ЕПМ (M ± m, n = 6)

Показник	Контроль	Доксорубіцин	Доксорубіцин+ЕПМ
1	2	3	4
Комплекс I, мМ NADH за 1 хв на 1 мг білку	4,86 ± 0,11	5,18 ± 0,41	5,47 ± 0,42
Відсоток дефіциту CoQ для комплексу I, %	11,87	21,22	4,93

1	2	3	4
Комплекс II, мМ сукцинату за 1 хв на 1 мг білку	14,90 ± 0,24	7,76 ± 0,87*	26,32 ± 1,43*#
Відсоток дефіциту CoQ для комплексу II, %	89,76	94,36	87,56
Комплекс IV, ммоль цитохрому с за 1 год на 1 мг білку	4,97 ± 0,07	3,12 ± 0,16*	4,01 ± 0,69

*Примітка: * – різниця достовірна порівняно з контролем, # – різниця достовірна порівняно з групою тварин, які отримували доксорубіцин, P < 0,05*

Показано також зменшення цитохром *c*-оксидазної активності в мітохондріях печінки і серця за введення тваринам доксорубіцину. Цитохром *c*-оксидаза є термінальною оксидазою ЛТЕ мітохондріях, у разі порушення функціонування якої блокується транспорт електронів, що порушує мітохондріальне дихання. За умов введення разом із доксорубіцином комплексу ЕПМ і препарату CoQ₁₀ спостерігається зростання цитохром *c*-оксидазної активності в мітохондріях печінки і серця (див. табл. 2, 3).

Паралельне зниження вмісту убісеміхінонів і цитохром *c*-оксидазної активності та зростання активності желатиназ спостерігають як за старіння, ішемії серця, так і за серцевої недостатності, що дозволяє говорити про існування зв'язку між цими двома подіями [4, 23].

Висновки

1. За умов введення доксорубіцину втрачається одна із основних умов нормальної життєдіяльності клітин – спроможність підтримувати гомеостаз редокс-стану, сукупності окисно-відновних компонентів. Дисфункція мітохондрій, насамперед, мітохондріальних ферментних комплексів I і III, лежить в основі розвитку окисного стресу і є молекулярним механізмом, що визначає порушення енергетичного обміну, наслідками якого є всі відомі форми гіпоксії та активація протеїназ [2, 5, 23].

2. За застосування комплексу ЕПМ спостерігається захисний ефект на мітохондрії клітин печінки і серця, про що свідчить відновлення електронного транспорту в дихальному ланцюгу та зниження деструкції ПМ. Досліджуваний комплекс ЕПМ є мітохондріальнотропним і виявляє властивості до відновлення транспорту електронів в дихальному ланцюгу мітохондрій, пошкоджених доксорубіцином.

3. Отримані експериментальні дані можуть лягти в основу розробки підходів корекції токсичних ефектів доксорубіцину шляхом введення комплексу попередників і модулятора біосинтезу убіхінону і обґрунтування застосування комплексу ЕПМ в схемах комплексної терапії онкологічних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зоров Д.Б. Друзья или враги. Активные формы кислорода и азота / Д.Б. Зоров, С.Ю. Банникова, В.В. Белоусов // Биохимия. - 2005. – Т.70, Вып 2. – С. 265 – 272.
2. Бурлака А.П. Радикальні форми кисню та оксиду азоту при пухлинному процесі / А.П. Бурлака, Є.П.Сидорик. - К: Наукова думка, 2006. - 228 с.
3. Тимошин А.А. Свободнорадикальные центры в ткани миокарда собаки в условиях региональной ишемии / А.А. Тимошин, О.В. Цкитишвили, Л.И. Серебрякова, Э.К. Руге // Биофизика. - 2001. – Т.46, Вып 4. – С. 731 – 737.

4. Elas M. Detection of mitochondrial dysfunction by EPR technique in mouse model of dilated cardiomyopathy / M. Elas, J. Bielanska, K. Pustelny // *Free Radical Biol. Med.* - 2008. – Vol. 45. – P. 321 – 328.
5. Burlaka A. Effects of radical oxygen species and NO:formation of intracellular hypoxia and activation of matrix metalloproteinases in tumor tissues / A. Burlaka, I. Ganusevich, E. Sidorik, S. Osinsky // *Exp. Oncol.* - 2006. – Vol. 28. – P. 49 – 53.
6. Ганусевич И.И. Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях. Участие ММП в ангиогенезе, инвазии и метастазировании опухолей // *Онкология.* - 2010. –Т.12, № 2. – С. 108 – 117.
7. Aboukhatwa E. Protease Enzymes and Cancer Metastasis // *Breast Cancer.* – 2011. –Vol. 6, No.1. – P. 6 – 8.
8. Ватутин М.Т. Антрациклиновая кардиомиопатия / М.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, Е.В. Кетинг. - Донецк: ДонДШІ, 2001. - 236 с.
9. Quiles J.L. Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity / J.L. Quiles, J.R. Huertas, M. Battino // *Toxicology.* - 2002. – Vol. 180, No. 1. – P. 79 – 95.
10. Li T. Adriamycin-induced early changes in myocardial antioxidant enzymes and their modulation by probucol / T. Li, P.K. Singal // *Circulation.* - 2000. – Vol. 102, No.17. – P. 2105 – 2110.
11. Донченко Г.В. Биохимия убихинона (Q). - Киев: Наук думка, 1988. - 240 с.
12. Turunen M. Metabolism and function of coenzyme Q / M. Turunen, J. Olsson, G. Dallner // *BBA.* – 2004. – Vol.;1660, No. 1–2. – P. 177 – 199.
13. Капелько В.И. Сократительная функция и энергетический метаболизм сердца на ранней стадии адриамициновой кардиомиопатии / В.И. Капелько, А.Н. Хаткевич, С.Н. Дворянцев // *Кардиология.* - 1997. - №2. – С. 31 – 35.
14. Muhammed H. Influence of ubiquinone on the inhibitory effect of adriamycin on mitochondrial oxidative phosphorylation / H. Muhammed, C.K.R. Kupur // *Biochem. J.* – 1984. – Vol. 214. – P. 493 – 498.
15. Бурлакова Е.Б. Роль токоферолов в пероксидном окислении липидов биомембран / Е.Б. Бурлакова, С.А. Крашаков, Н.Г. Храпова // *Биол мембраны.* – 1998. – Т.156 № 2. – С. 137 – 167.
16. Бурлака А.П. Кінетичні закономірності швидкості генерування і вмісту радикалів кисню в мембранах ендоплазматичного ретикулуму при хімічному канцерогенезі печінки і молочних залоз / А.П. Бурлака, М.Й. Данко, Є.П. Сидорик // *Доп. НАНУ.* - 1994. - №10. – С. 141 – 145.
17. Ziegler D. Preparation and properties of succinate dehydrogenase-coenzyme Q reductase (complex II) / D. Ziegler, K.A. Doeg // *Methods in Enzymology.* - 1967. –Vol. 10. – P. 231 – 235.
18. Hatefi Y. Preparation and properties of DPNH-coenzyme Q reductase (Complex I of the Respiratory Chain) / Y. Hatefi, J.S. Rieske // *Methods in Enzymology.* – 1967. – Vol. 10. – P. 235 – 239.
19. Гулидова Г.П. Некоторые условия спектрофотометрического определения активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы в митохондриях мозга / Г.П. Гулидова, И.Н. Сорокина // *Бюлл. Эксп. Биол. Мед.* - 1967. – Т. 63б № 1. – С. 41 – 44.
20. Lowry O.H. Protein measurement the Folin phenol reagent / O.H. Lowry, H.J. Rosenbrough, A.L. Parr, R.J. Randall // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193, No. 1. – P. 265 – 275.
21. De Clerk Y.A. Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases / Y.A. De Clerk, N. Perez, H. Shimada // *Cancer Res.* - 1992. – Vol. 52. – P. 701 – 708.

22. Тимошин А.А. Влияние ишемического preconditionирования на свободнорадикальные центры изолированного сердца крысы при ишемии и на ранней стадии реперфузии / А.А. Тимошин, В.Л. Лакомкин, Э.К. Рууге // Биофизика. – 2000. – Т. 45, Вып 1. – С. 112 – 118.
23. Nelson K.K. Mitochondrial redox control of matrix metalloproteinases / K.K. Nelson, J.A. Melendez // Free Radic. Biol. Med. – 2004. – Vol. 37. – P. 768 – 784.

**Е.Б. Кучменко, А.П. Бурлака, Д.Н. Петухов,
И.И. Ганусевич, С.Н. Лукин, Е.В. Лукъянчук,
Е.П. Сидорик, Г.В. Донченко**

ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ УБИХИНОНА И КОМПЛЕКСА ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ И МОДУЛЯТОРА ЕГО БИОСИНТЕЗА НА МИТОХОНДРИИ ПЕЧЕНИ И СЕРДЦА ПРИ ВВЕДЕНИИ ДОКСОРУБИЦИНА

Важной составляющей токсического эффекта доксорубицина является активация матричных металлопротеиназ, что может быть причиной усиления деструкции межклеточного матрикса. При действии на организм животных доксорубицина показано угнетение активности комплексов I, II и IV цепи транспорта электронов в митохондриях, снижение содержания убисемихинона.

При одновременном использовании доксорубицина, препарата убихинона и комплекса предшественников и модулятора биосинтеза убихинона значительно снижается уровень активности матричных металлопротеиназ в тканях, возрастает содержание убисемихинона и нормализуется работа цепи транспорта электронов в митохондриях, что существенно нивелирует токсическое действие доксорубицина.

**O.B. Kuchmenko, A.P. Burlaka, D.M. Petukhov,
I.I. Ganusevich, S.M. Lukin, E.V. Luk'janchuk,
E.P. Sidorik, G.V. Donchenko**

PROTECTIVE EFFECT OF UBIQUINONE AND COMPLEX OF PRECURSORS AND MODULATOR OF ITS BIOSYNTHESIS ON LIVER' AND HEART' MITOCHONDRIA UNDER DOXORUBICIN TREATMENT

The important part of doxorubicin toxicity is an activation of MMPs, which leads to increased destruction of extracellular matrix. The mitochondrial electron-transport chain function was found to be impaired in animals treated with doxorubicin. The decrease in CoQ radical – ubisemiquinone – level was found in organs of animals treated with doxorubicin in therapeutic dosage. The treatment by ubiquinone and complex of precursors of modulator of ubiquinone biosynthesis in parallel to doxorubicin leads to significant decrease in tissue MMPs activities, increase of ubisemiquinone content and normalization of mitochondrial electron-transport chain function, which leads to notable reduction of doxorubicin toxicity.

Надійшла 10. 10. 2012 р.