

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК: 615.277.3.099-036.2:616.018.63.018.1-08:[546.289+577.164.15]

ВПЛИВ РІЗНИХ ДОЗ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ НА ПРОЦЕСИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА ПОРІВНЯЛЬНИЙ ВПЛИВ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ З РІЗНИМИ БІОЛІГАНДАМИ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СПЕКТР ЛІПІДІВ КАРДІОМІОЦИТІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ДОКСОРУБІЦИНОМ

Нароха В.П.

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

За даними Державної служби статистики, перше та друге місця серед причин смертності населення в Україні займають захворювання серцево-судинної системи та злоякісні новоутворення. Загальновідомо, що основний принцип хіміотерапії полягає в пригніченні мітотичних та метаболічних процесів пухлинних клітин, в той же час здорові тканини також чутливі до дії хіміотерапевтичних препаратів, що часто призводить до розвитку побічних ефектів: порушення функціонування серцево-судинної системи (серцева недостатність, аритмія, тахікардія, гіпотонія), пригнічення активності кісткового мозку і ін. Одним з механізмів розвитку цитотоксичності антрациклінових антибіотиків є збільшення утворення вільних радикалів та посиленій розвиток оксидативного стресу.

Метою роботи було вивчити вплив різних доз нової координаційної сполуки германію з нікотиновою кислотою МІГУ-1 на процес перекисного окиснення ліпідів в міокарді щурів та порівняти вплив нових сполук германію з різними біолігандами (МІГУ-1, ОЕ-5 та ОК-1) на жирнокислотний спектр ліпідів кардіоміоцитів щурів за умов експериментальної хронічної інтоксикації доксорубіцином.

В результаті експериментальних досліджень встановлено, що оптимальний фармакологічний ефект щодо корекції проявів оксидативного стресу в міокарді щурів МІГУ-1 проявляв в дозі 10 мг/кг при внутрішньоочередовинному щоденному введенні, а сполуки МІГУ-1 та ОЕ-5 призводили до відновлення жирнокислотного спектру ліпідів кардіоміоцитів за умов хронічної інтоксикації доксорубіцином, що підтверджує актуальність та доцільність вивчення їх механізму дії в якості потенційних кардіопротекторів.

Ключові слова: доксорубіцин, міокард, германій, нікотинова кислота, оксидативний стрес, бісфосфонати

Вступ. Існування людини в умовах сучасної техногенної цивілізації, надмірне психоемоційне та фізичне навантаження, військові катастрофи, негативних вплив факторів навколишнього середовища, накопичення в організмі ксенобіотиків супроводжуються збільшенням утворення вільних радикалів та посиленням розвитком оксидативного стресу, який призводить до розвитку патологій. За даними Державної служби статистики, перше та друге місця серед причин смертності населення в Україні займають захворювання серцево-судинної системи та злоякісні новоутворення. Група антрациклінових антибіотиків займає чільне місце в сучасній хіміотерапії більшості онкологічних захворювань, зокрема клінічно

доведена їх висока терапевтична ефективність в лікуванні гематологічних та солідних пухлин. Загальновідомо, що основний принцип хіміотерапії полягає в пригніченні мітотичних та метаболічних процесів пухлинних клітин, в той же час здорові тканини також чутливі до дії хіміотерапевтичних препаратів, що часто призводить до розвитку побічних ефектів: порушення функціонування серцево-судинної системи (серцева недостатність, аритмія, тахікардія, гіпотонія), пригнічення активності кісткового мозку і ін [1]. Попередніми дослідженнями доведено, що в основі ушкоджувальної дії антрациклінових антибіотиків на тканини лежить утворення активних форм кисню

(АФК), які посилюють розвиток оксидативного стресу (ОС). Відомо, що в цитотоксичній дії АФК, які ініціюють ушкодження біомембран та генетичного апарату клітин в умовах ОС, початковим етапом патобіохімічного процесу є перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) та інших біомолекул клітинних структур міокарда, печінки, головного мозку і ін. [3,5]. Саме тому визначення ознак та попередження ОС є важливим для запобігання подальшого апоптозу та некрозу тканин найбільш чутливих до ОС органів і тканин, до яких відноситься міокард [9]. Виходячи з вищезазначеного, пріоритетним напрямком розвитку фармакології є пошук ефективних та безпечних антиоксидантів з оптимальними фармакодинамічними ефектами та фармакокінетичними параметрами.

Протягом останніх десяти років увагу вчених привертають нові координаційні сполуки (КС) германію з органічними біолігандами, які виявили широкий спектр терапевтичної активності: антигіпоксичні, гепатопротекторні, церебропротекторні, нейропротекторні властивості [2,12]. Органічні комплекси германію проявляють низьку токсичність [2,14] і можуть використовуватись в якості компонентів харчових добавок та комплексних вітамінних препаратів [12]. В наших попередніх дослідженнях [13] на моделі хронічної інтоксикації доксорубіцином (ХІД) доведена висока фармакотерапевтична ефективність оригінальної координаційної сполуки германію з нікотиновою кислотою – МІГУ-1 за показниками жирнокислотного складу ліпідів кардіоміоцитів, що зробило актуальним вивчення впливу різних доз досліджуваного препарату з метою виявлення оптимального режиму дозування МІГУ-1. Крім цього, враховуючі дані про ефективність МІГУ-1 в умовах інтоксикації антрацикліновими антибіотиками, досліджували вплив та механізм дії нових похідних германію в умовах ХІД: КС германію ОЕ-5 (містить в своєму складі нікотину та оксиетилидендифосфонову (ОЕДФ) кислоти) та ОК-1 (містить нікотину та лимонну кислоти). ОЕДФ є представником класу бісфосфонатів, які використовуються для профілактики та лікування захворювань опорно-рухового апарату. Існують дані, що бісфосфонати також здатні знижувати ризик розвитку інфаркту міокарду [15]. Лимонна кислота, що є проміжним продуктом циклу трикарбонових кислот, виявила антиоксидантні та протизапальні властивості при токсич-

них та запальних ураженнях головного мозку та печінки в експерименті [7].

Мета роботи – вивчити вплив різних доз нової координаційної сполуки германію з нікотиновою кислотою МІГУ-1 на процес перекисного окиснення ліпідів в міокарді шурів в умовах експериментальної хронічної інтоксикації доксорубіцином. Порівняти вплив нових КС германію з біолігандами (МІГУ-1, ОЕ-5 та ОК-1) на жирнокислотний спектр ліпідів кардіоміоцитів шурів в умовах експериментальної хронічної інтоксикації доксорубіцином.

Матеріали та методи. Предметом дослідження були нові КС германію з органічними біолігандами (рис 1): КС германію з нікотиновою кислотою (лабораторний шифр МІГУ-1), КС германію з нікотиновою та ОЕДФ кислотами (лабораторний шифр ОЕ-5) та КС германію з нікотиновою та лимонною кислотами (лабораторний шифр ОК-1) вперше синтезовані в лабораторії кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І.І.Мечникова. Антиоксидантні властивості МІГУ 1 вивчали у широкому діапазоні доз відповідно: 1/10 LD50 (147мг/кг), 1/15 LD50 (100мг/кг), 1/21 LD50 (70мг/кг), 1/50 LD50 (30мг/кг) та 1/147 LD50 (10мг/кг маси тіла). Ефективність МІГУ-1, ОЕ-5 та ОК-1 на ЖК склад ліпідів кардіоміоцитів вивчали в дозі 10мг/кг. Для експериментальної моделі ХІД було використано ДОК-КМП у формі ліофілізованого порошку для приготування розчину для ін'єкцій по 0,01 г (виробник ВАТ «Київмедпрепарат», Україна).

Дослідження проводились на статевозрілих щурах-самцях масою 180-220г. Догляд за тваринами здійснювали згідно Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, відповідно до Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та згідно висновків Комісії з питань етики Національного медичного університету (протокол №82 від 08.10.2014). Тварини утримувались на звичайному збалансованому харчовому раціоні і вільному доступі до води в умовах віварію НМУ імені О.О.Богомольця.

Тварин на групі було розділено методом випадкової вибірки. Експериментальне вивчення впливу досліджуваних речовин виконувались в різні проміжки часу. Контрольним тваринам щотижня 5 тижнів в/м вводили 0,9%

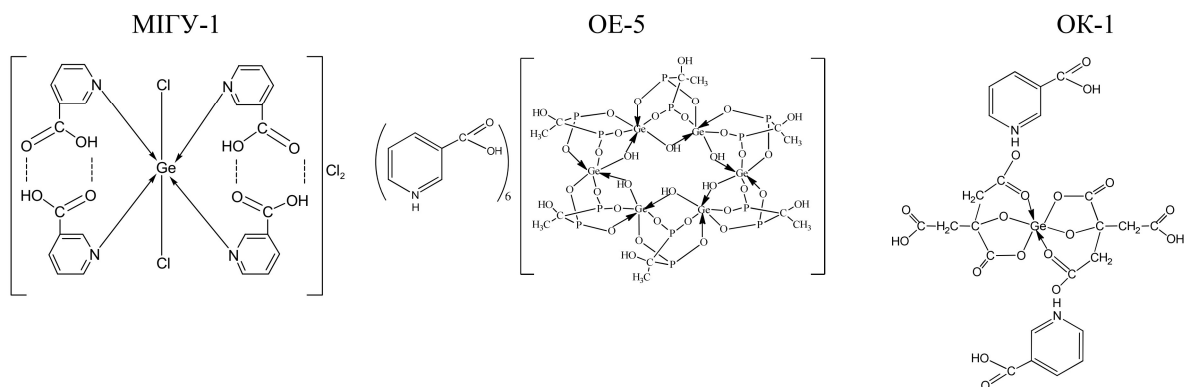


Рисунок 1. Структурні формули координаційних сполук германію з біолігандами, що досліджувались.

NaCl. Хронічну інтоксикацію ДОК (ХІД) моделювали 5 тижнів в/м введенням ДОК з розрахунку 5 мг/кг/тиждень [13]. МІГУ-1 вводили щоденно в/о протягом 5 тижнів на фоні ХІД в широкому діапазоні доз: 1/10 LD50 (147мг/кг), 1/15 LD50 (100мг/кг), 1/21 LD50 (70мг/кг), 1/50 LD50 (30мг/кг) та 1/147 LD50 (10мг/кг маси тіла). Координаційні сполуки ОЕ-5 та ОК-1 вводили щоденно в/о протягом 5 тижнів в дозах 10 мг/кг маси тіла на фоні ХІД.

Тварин декапітували під легким ефірним наркозом з наступною екстирпацією серця. В гомогенаті визначали інтенсивність ПОЛ за накопиченням продуктів окиснення – ДК – спектрофотометричним методом [1], ТБК-активні сполуки – за методом Стальної і співавт. [6] і основи шиффа (ОШ) флуориметричним методом [4]. Вміст білку в гомогенаті визначали за методом Лоурі [10]. Газохроматографічне визначення ЖК ліпідів провидили за методикою Т.С.Брюзгіної [13]. У спектрі ЖК ліпідів кардіоміоцитів було ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: із них міристинова C_{14:0}, пентодеканова C_{15:0}, пальмітинова C_{16:0}, маргарінова C_{17:0}, стеаринова C_{18:0}, що складають суму НЖК, а також олеїнова C_{18:1}, лінолева C_{18:2}, ліноленова C_{18:3}, арахідонова C_{20:4}, що складають групу ННЖК. Лінолева C_{18:2}, ліноленова C_{18:3}, арахідонова C_{20:4} ЖК входять в суму поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) і визначаються як незамінні.

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою програми Biostat 2009 v 5.8.4. (виробник – AnalystSoft). Отримані результати представлено у вигляді середньоарифметичного (*M*) і стандартної похибки (*m*), з урахуванням кількісної вибірки (*n*). Отримані в експерименті дані обробляли за допомогою U-критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні. Відмінності вважали достовірними при *P* < 0,05.

Результати та їх обговорення

Вплив МІГУ-1 в умовах ХІД виявив високу токсичність досліджуваної сполуки в дозах 1/10 LD50 (147мг/кг) та 1/15 LD50 (100мг/кг) при щоденному в/о введенні.

Тривалість життя експериментальних тварин, які отримували МІГУ-1 на фоні ХІД в дозі 100мг/кг склала 14±2 дні та в дозі 147мг/кг склала 13±2 дні.

При біохімічному дослідженні тканин серця тварин виявлено, що розвиток хронічної інтоксикації ДОК супроводжувався активацією в міокарді процесів ПОЛ: накопиченням ДК, ТБК-активних сполук та ОШ (*P* < 0,05) (табл.1, 2).

Введення МІГУ-1 в дозах 10мг/кг (табл.1) та 30мг/кг (табл.2) сприяло зниженню вмісту продуктів ПОЛ: ДК в 1,68 та 1,43 рази, ТБК-активних сполук в 1,62 та 1,38 рази та ОШ в 1,35 та 1,34 рази відповідно. МІГУ-1 в дозі 10 мг/кг маси більш активно пригнічував процеси ПОЛ на етапі утворення первинних та вторинних продуктів, в той час як зниження вмісту ОШ не залежало від дози досліджуваної речовини.

МІГУ-1 в дозі 70 мг/кг (табл.2) не перешкодив розвитку оксидативного стресу: вміст продуктів ПОЛ не відрізнявся від показників тварин з експериментальною ХІД, навіть спостерігалась тенденція до активації процесів ПОЛ на етапі утворення вторинних і третинних продуктів порівняно з тваринами з ХІД. Рівень продуктів ПОЛ був значно вище від контролю: ДК в 1,52, ТБК-АС в 1,56 та ОШ в 1,39 рази (*P* < 0,05) (табл.2).

Порівняльний аналіз отриманих експериментальних даних свідчить про наявність дозозалежного впливу МІГУ-1 в умовах ХІД та показує, що застосування досліджуваного антиоксиданту в діапазоні доз 10-30 мг/кг при щоденному в/о введенні реалізується максимальним терапевтичним ефектом, що враховували при подальшому вивченні механізму дії та фармакологічної активності МІГУ-1. Збільшення дози до 150 мг/кг щоденно в/о виявляє зниження його антиоксидантних властивостей та збільшення токсичності, що призвело до загибелі експериментальних тварин.

При вивченні ЖК спектру тканин серця показано, що у шурів з експериментальною ХІД спостерігалися значні

Таблиця 1.

Вплив МІГУ-1 в дозі 10 мг/кг на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у серці шурів, (*M* ± *m*, *n* = 10)

Група тварин	Дієнові кон'югати, нМоль х мг білка ⁻¹	ТБК-активні сполуки, нМоль х мг білка ⁻¹	Шиффові основи, ум. од. х мг білка ⁻¹
Контроль	237,61 ± 23,09	81,84 ± 7,43	7,54 ± 0,52
ХІД	352,59 ± 29,48	105,16 ± 9,75*	9,49 ± 0,88*
ХІД+10мг МІГУ-1	210,18 ± 18,71	64,73 ± 5,46*#	7,03 ± 0,59#

Примітка. * - *p* < 0,05 порівняно з контролем; # - *p* < 0,05 порівняно з групою тварин, яким вводили ДОК.

Таблиця 2.

Вплив МІГУ-1 в дозах 30 мг/кг та 70 мг/кг на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у серці шурів, (*M* ± *m*, *n* = 10)

Група тварин	Дієнові кон'югати, нМоль х мг білка ⁻¹	ТБК-активні сполуки, нМоль х мг білка ⁻¹	Шиффові основи, ум. од. х мг білка ⁻¹
Контроль	250,95 ± 22,68	84,78 ± 7,43	8,15 ± 0,58
ХІД	388,62 ± 24,46*	125,38 ± 10,79*	10,48 ± 0,85*
ХІД+30мг МІГУ-1	272,42 ± 22,16#	91,18 ± 5,72#	7,84 ± 0,59#
ХІД+70мг МІГУ-1	380,19 ± 36,56*	132,32 ± 13,19*	11,36 ± 1,11*

Примітка. * - *p* < 0,05 порівняно з контролем; # - *p* < 0,05 порівняно з групою тварин, яким вводили ДОК.

зміни ЖК складу ліпідів міокарду (табл.3). Встановлено статистично достовірне зменшення суми ПНЖК ліпідів кардіоміоцитів в 1,2 рази переважно за рахунок зниження вмісту арахідонової та лінолевої ЖК. Спостерігалась тенденція до перерозподілу вмісту ННЖК та НЖК в бік насиченості, однак ці зміни достовірно не відрізнялись від контролю. Виходячи з цього, ДОК вплинув на вміст ПНЖК, що пов'язано з активацією процесів ПОЛ у клітинах, що призводить до дефіциту ПНЖК, головним чином арахідонової, зменшенням стійкості мембран, більш легким руйнуванням клітин під дією антрациклінового антибіотика.

МІГУ-1 та ОЕ-5 за умов експериментальної ХІД достовірно впливали на ПНЖК склад ліпідів кардіоміоцитів: спостерігалось підвищення суми ПНЖК в 1,28 рази під впливом МІГУ-1 (достовірно за рахунок лінолевої, лінолевої та арахідонової ЖК) та в 1,35 рази під впливом ОЕ-5 (достовірно за рахунок арахідонової ЖК). Крім цього, дані сполуки впливали на вміст НЖК: МІГУ-1 знижував вміст міристинової, пальмітинової та маргаринової ЖК, а ОЕ-5 міристинової та пальмітинової ЖК ($P < 0,05$) порівняно з групою тварин з ХІД. Комплекс ОК-1 не виявив впливу на ЖК спектр ліпідів кардіоміоцитів щурів в умовах ХІД.

Проведені нами дослідження показали виражений вплив комплексів МІГУ-1 та ОЕ-5 в дозах 10 мг/кг на співвідношення суми ННЖК та НЖК в серці експериментальних тварин. На нашу думку, вплив досліджених сполук на процеси ПОЛ та вміст ЖК в міокарді реалізується шляхом прямої антирадикальної дії германію, який зв'язується з АФК та виводить їх з організму. Іншим механізмом є участь нікотинової кислоти, яка реалізує свій вплив через G-білок на процеси ліполізу [13]. Механізм дії бісфосфонатів недостатньо вивчений, але існують експериментальні дані, які виявили антиапоптичні властивості даної групи препаратів через їх здатність впливати на експресію коннексонів [8], які є білковими каналами, що слугують взаємному обміну речовин, таких як амінокислоти, цАМФ, АТФ і інші між клітинами. Їх активність регулюється йонами Ca^{2+} , електричним потенціалом, фосфо-

рилюванням та іншими факторами. Коннексони мають важливе значення для багатьох фізіологічних процесів: беруть участь в координації процесу деполяризації мембран клітин серцевого м'язу, функціонуванні мікросудин тощо.

Встановлений факт впливу МІГУ-1 та ОЕ-5 на ЖК спектр ліпідів кардіоміоцитів в умовах ХІД є підставою для подальшого вивчення КС германію в якості потенційних кардіопротекторів.

Висновки

1. При вивченні дозозалежного впливу МІГУ-1 на процеси ПОЛ в міокарді в умовах ХІД встановлено, що оптимальний фармакологічний ефект щодо корекції проявів оксидативного стресу МІГУ-1 проявляє при внутрішньоочеревинному щоденному введенні в дозі 10 мг/кг.

2. В результаті порівняльних досліджень нових координаційних сполук германію МІГУ-1, ОЕ-5 та ОК-1 на склад жирних кислот ліпідів кардіоміоцитів виявлено наявність корегуючої дії на співвідношення ЖК в міокарді щурів в умовах ХІД в дозі 10мг/кг не тільки у МІГУ-1, а й у ОЕ-5. Сполуки МІГУ-1 та ОЕ-5 призводять до відновлення ЖК спектру, що підтверджує актуальність та доцільність їх механізму дії в умовах ХІД в якості потенційних кардіопротекторів.

Конфлікт інтересів. Немає ніякого конфлікту інтересів, який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження.

Джерела фінансування. Робота виконана в рамках ініціативно-пошукової теми кафедри фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії НМУ імені О.О.Богомольця, номер держреєстрації 0115U000701.

Подяка. Автор щиро дякує професору Інні Йосипівні Сейфулліній та колективу лабораторії кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І.І.Мечникова: Олені Едуардівні Марцинко, Олені Анатоліївні Чебаненко та Олені Героївні Песарогло за люб'язно надані сполуки.

Таблиця 3.

Вплив координаційних сполук германію (МІГУ-1, ОЕ-5, ОК-1) на жирнокислотний склад ліпідів (%) кардіоміоцитів щурів з експериментальною хронічною інтоксикацією доксорубіцином ($M \pm m$; $n = 10$)

ЖК	Контроль	ХІД	ХІД+ 10мг МІГУ-1	ХІД+ 10мг ОЕ-5	ХІД+ 10мг ОК-1
міристинова $C_{14:0}$	2,8 ± 0,3	3,4 ± 0,5	1,6 ± 0,1 */**	0,60 ± 0,10*/**	0,50 ± 0,10
пентодеканова $C_{15:0}$	0,9 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1*	0,60 ± 0,10	0,60 ± 0,10
пальмітинова $C_{16:0}$	21,9 ± 1,0	25,5 ± 1,0*	20,8 ± 1,0**	19,10 ± 1,00**	18,10 ± 1,00
маргаринова $C_{17:0}$	0,2 ± 0,05	0,3 ± 0,05	0,1 ± 0,05**	0,20 ± 0,05	0,20 ± 0,05
стеаринова $C_{18:0}$	14,8 ± 1,0	14,2 ± 1,0	14,8 ± 1,0	12,70 ± 1,00	11,10 ± 1,00
олеїнова $C_{18:1}$	9,9 ± 0,7	14,7 ± 1,0*	9,4 ± 0,6**	11,00 ± 1,30	13,40 ± 1,00
лінолева $C_{18:2}$	13,8 ± 1,0	10,8 ± 0,7*	16,8 ± 1,0 */**	11,20 ± 1,60	12,50 ± 0,80
ліноленова $C_{18:3}$	0,2 ± 0,05	0,3 ± 0,05	0,1 ± 0,01 */**	0,20 ± 0,05	0,20 ± 0,05
арахідонова $C_{20:4}$	35,5 ± 1,3	30,1 ± 1,1*	35,8 ± 1,3**	44,30 ± 1,50**	43,30 ± 1,50
∑ НЖК	40,6 ± 1,6	44,1 ± 1,5	37,9 ± 1,8 **	33,20 ± 2,00	30,40 ± 1,80
∑ ННЖК	59,4 ± 1,6	55,9 ± 1,5	62,1 ± 1,8	66,80 ± 2,00	69,60 ± 1,80
∑ ПНЖК	49,5 ± 1,3	41,2 ± 1,3*	52,7 ± 1,6 **	55,70 ± 1,80**	56,10 ± 1,60

Примітка. * -вірогідність відносно групи 10 ($P < 0,05$); ** - вірогідність відносно групи з 11 ($P < 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов // *Лабор. дело.* – 1988. – № 2. – С. 60–63.
2. Годован В.В. Фармакологічні властивості нових похідних германієвих солей дифосфонових кислот з біолігандами: автореф. дис. доктора мед. наук / В.В. Годован. - Одесса: ОДМУ, 2008. - 32 с.
3. Губский Ю.И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз: монография / Ю.И.Губский. – Винница: Nova Книга, 2015.-360с.
4. Колесова О.Е., Маркин А.А., Федорова Т.Н. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах // *Лабор. дело.* – 1984. – № 9. – С. 540–546.
5. Ніженковська І.В. Біохімічні та мембранні механізми ушкодження міокарду за експериментальної серцевої недостатності та її корекції фізіологічно активними сполуками метаболічної дії: автор. ...докт.мед.наук: 14.01.32 / І.В.Ніженковська – К., 2009. – 48с.
6. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии.* – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
7. Abdel-Salam O. Citric acid effects on brain and liver oxidative stress in lipopolysaccharide-treated mice / O. Abdel-Salam, E. Youness, N. Mohammed [et al.] // *J Med Food.* – 2014. – V. 17(5). – P. 588-598.
8. Bellido T. Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability / T. Bellido, L. Plotkin // *Bone.* – 2011. – V.49(1). – P.50-55
9. Kim Y. Anthracycline-induced suppression of GATA-4 transcription factor: implication in the regulation of cardiac myocyte apoptosis / Y. Kim, A. Ma, K. Kitta, S.N. Fitch, T. [et al.] // *Mol Pharmacol.* – 2003. – V.63. – P.368–377.
10. Lowry O.H. Protein measurement with Folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.I. Randal // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193, № 1. – P. 265–275.
11. McMurray JJ. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S. Anker [et al.] // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol.33(14). – P.1787-1847.
12. Nakamura T. Evaluation of the effects of dietary organic Germanium, Ge-132, and Raffinose supplementation on caecal flora in rats / T. Nakamura, T.Nagura, K.Sato, M. Ohnishi // *Biosci Microbiota Food Health.* – 2012. – V.31(2). – P.37-45.
13. Nizhenkovskaya I.V., Narokha V.P., Kuznetsova O.V. et a. Effects of nicotinic acid and complex of germanium with nicotinic acid (MIGU-1) on lipid fatty acid composition of cardiomyocytes and hepatocytes in rats with experimental chronic heart failure. *Pharmacology and drug toxicology.* 2015; 1(42):68-75.
14. Sabbioni E. Metabolic fate of ultratrace levels of GeCl(4) in the rat and in vitro studies on its basal cytotoxicity and carcinogenic potential in Balb/3T3 and HaCaT cell lines dagger / E. Sabbioni, S. Fortaner, S.Bosisio [et al.] // *J Appl Toxicol.* – 2010. – Vol. 30(1). – P.34-41.
15. Wolfe F. Bisphosphonate use is associate with reduces risk of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis / F. Wolfe, M. Bolster, C. O'Connor [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 2013. – Vol. 28(5). – P.984-991.

**ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ
КООРДИНАЦИОННОГО СОЕДИНЕНИЯ
ГЕРМАНИЯ С НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ НА
ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ
ЛИПИДОВ И СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ
КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ
С РАЗЛИЧНЫМИ БИОЛИГАНДАМИ НА
ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СПЕКТР ЛИПИДОВ
КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ ДОКСОРУБИЦИНОМ**

Нароха В.П.

*Национальный медицинский университет имени
А.А.Богomoльца, г. Киев, Украина*

По данным Государственной службы статистики, первое и второе места среди причин смертности населения в Украине занимают заболевания сердечно-сосудистой системы и злокачественные новообразования. Общеизвестно, что основной принцип химиотерапии заключается в угнетении митотических и метаболических процессов опухолевых клеток, в то же время здоровые ткани также чувствительны к действию химиотерапевтических препаратов, что часто приводит к развитию побочных эффектов: нарушению функционирования сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, аритмия, тахикардия, гипотония), угнетение активности костного мозга и др.

Одним из механизмов развития цитотоксичности антрациклиновых антибиотиков является увеличение образования свободных радикалов и усиленное развитие оксидативного стресса.

Целью работы было изучить влияние различных доз нового координационного соединения германия с никотиновой кислотой МИГУ-1 на процесс перекисного окисления липидов в миокарде крыс и сравнить влияние новых соединений германия с различными биолигандами (МИГУ-1, ОЕ-5 и ОК-1) на жирнокислотный спектр липидов кардиомиоцитов крыс в условиях экспериментальной хронической интоксикации доксорубицином.

В результате экспериментальных исследований установлено, что оптимальный фармакологический эффект в коррекции проявлений оксидативного стресса в миокарде крыс МИГУ-1 проявлял в дозе 10 мг / кг при внутрибрюшинном ежедневном введении, а соединения МИГУ-1 и ОЕ-5 приводили к восстановлению жирнокислотного спектра липидов кардиомиоцитов в условиях хронической интоксикации доксорубицином, что подтверждает актуальность и целесообразность изучения их механизма действия в качестве потенциальных кардиопротекторов.

Ключевые слова: доксорубицин, миокард, германий, никотиновая кислота, оксидативный стресс, бисфосфонаты.

**THE EFFECT OF DIFFERENT DOSES OF
COORDINATION COMPOUNDS OF GERMANIUM
WITH NICOTINIC ACID ON LIPID PEROXIDATION
AND COMPARATIVE INFLUENCE OF
COORDINATION COMPOUNDS OF GERMANIUM
WITH DIFFERENT BIOLIGANDS ON FATTY ACID
SPECTRUM OF LIPIDS OF CARDIOMYOCYTES IN
CHRONIC INTOXICATION WITH DOXORUBICIN**

V.P. Narokha

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

According to the State Statistics Service, circulatory system diseases and malignant neoplasms take the first and second places among the causes of mortality in Ukraine. It is generally known that the basic chemotherapy principle is inhibition of mitotic and metabolic processes of cancer cells, while normal tissues are also sensitive to the action of chemotherapeutic agents, which often leads to the development of adverse effects: cardiovascular disorders (heart failure, arrhythmia, tachycardia, hypotension), bone marrow suppression etc.

One of the mechanisms of anthracycline antibiotics cytotoxicity is the enhanced production of free radicals and the increased oxidative stress.

The aim of the study was to investigate the effect of different doses of the new coordination complex compound of germanium with nicotinic acid (MIGU-1) on the process of lipid peroxidation in rat's myocardium and to compare the impact of new germanium compounds with different bioligands (MIGU-1, OE-5 and OK-1) on the fatty acid spectrum of rat's cardiomyocyte lipids in experimental chronic doxorubicin-induced intoxication.

Based on the results of our experimental studies we found that MIGU-1 10 mg/kg i.p. once daily had the optimal pharmacological effect in the correction of the oxidative stress manifestations in the rat's myocardium, and MIGU-1 and OE-5 compounds improved the fatty acid spectrum of cardiomyocytes lipids in chronic doxorubicin-induced intoxication proving the relevance and feasibility of the investigation of their mechanisms of action as potential cardioprotectors.

Keywords: doxorubicin, myocardium, germanium, niacin, oxidative stress, bisphosphonates.