developmental anomalies of the cervical region by preparing microscopic slides of organs and structures of the anterior and lateral areas of the neck. The samples taken from fetuses weighing more than 500.0 g were investigated directly at the Chernivtsi Regional Paediatric Pathological Bureau according to the association agreement. The material was also taken from the M.G. Turkevich Museum of the Human Anatomy Department, Bukovinian State Medical University. The macroscopic and microscopic investigation of the cervical region in human fetuses of 4-7 months revealed thin, semitranslucent plates of the cervical fascia: superficial, middle (pretracheal) and deep (prevertebral). In fetuses of 8-10 months in the anterior area of the neck, the plates of the cervical fascia were clearly seen and shiny. Subcutaneous, or superficial, and intracervical fascias were fascias propria of the neck, and having no clear boundaries passed into adjacent areas. In the fetal period of human ontogenesis the interfascial cellular spaces of the anterior and lateral areas of the neck develop including suprapectoral, anterovisceral, extravisceral, antescalenous, interscalenous cellular spaces and sheath of vascular-nervous bundles of the neck. During the fetal period of human ontogenesis, there is a pronounced variation in the development and location of the plates of the cervical fascia. The authors of this study state that the research and result publication have no conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study.

DOI 10.31718/2077-1096.20.2.156

УДК:616.36:615.24:599.323.4

Маслова Г.С., Скрипник Р.І., Скрипник І.М.

ВПЛИВ S-АДЕМЕТІОНІНУ НА АКТИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ І АРГІНІН/ЦИТРУЛІНОВОГО ЦИКЛУ НА ФОНІ ДОКСОРУБІЦИН-ІНДУКОВАНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Вивчення ефективних методів профілактики доксорубіцин-індукованої токсичності має особливого значення. Мета дослідження – дослідити вплив S-адеметіоніну на активність процесів вільнорадикального окислення і антиоксидантного захисту та аргінін/цитрулінового циклу та взаємозв'язок з показниками та на фоні доксорубіцин-індукованого ураження печінки у щурів. Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведені на 30 білих нелінійних статевозрілих щурах, із них 15 (50%) самців, 15 (50%) – самок, вагою 160-220 г. Експериментальні тварини були розподілені на 3 групи: I (n=10) – щури (5 самців і 5 самок), яким впродовж 3-х днів внутрішньочеревно вводили доксорубіцин із розрахунку 5 мг/кг/добу із досягненням кумулятивної дози 15 мг/кг і 0,9% розчин натрію хлориду внутрішньочеревно 1 мл; II (n=10) – щури (5 самців і 5 самок), яким впродовж 3-х днів вводили доксорубіцин аналогічно I групі і S-адеметіонін внутрішньочеревно 100 мг/кг/добу із сумарною дозою 300 мг/кг; III (n=10) – щури (5 самців і 5 самок), яким впродовж 3-х днів їм внутрішньочеревно вводили 0,9% розчин натрію хлориду 1 мл у вигляді 2-х ін'єкцій. У гомогенаті печінки вивчали: реактанти тіобарбітурової кислоти, аргінін, активність каталази, аргінази і орнітиндекарбоксилази. Результати. У щурів I групи на фоні введення доксорубіцину у гомогенаті печінки спостерігалось зростання вмісту реактантів тіобарбітурової кислоти у 2,57 рази ($p=0,002$), що супроводжувалось зниженням активності аргінази у 1,7 раза порівняно із контрольною групою. Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом реактантів тіобарбітурової кислоти і активністю аргінази у гомогенаті печінки щурів I групи ($r=-0,71$; $p=0,02$). Застосування S-адеметіоніну на фоні доксорубіцину приводило до зростання активності каталази у гомогенаті печінки щурів у 1,4 раза порівняно із контролем ($p=0,009$), що дозволило зменшити вираженість оксидативного стресу і попередити порушення у аргінін/цитруліновому циклі. Висновки: Застосування S-адеметіоніну на фоні доксорубіцину зменшує активність вільнорадикального окислення за рахунок потенціювання продукції ферментів антиоксидантного захисту, що попереджує порушення у аргінін/цитруліновому циклі.

Ключові слова: S-адеметіонін, аргінін/цитруліновий цикл, оксидативний стрес, доксорубіцин.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів». № державної реєстрації теми 0115U001087.

Вступ

Доксорубіцин належить до протипухлинних препаратів, які володіють високою ефективністю у лікуванні солідних і гематологічних пухлин [10, 14, 15, 16]. Включення доксорубіцину до складу схем хіміотерапії дозволило суттєво покращити показники загальної і безрецидивної виживаності пацієнтів онкологічного профілю. Проте доксо-

рубіцин володіє високим профілем токсичності, що у ряді випадків може обмежувати його застосування [8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 22]. Найбільш відомими токсичними ефектами доксорубіцину є кардіотоксичний, нефро- і гепатотоксичний [14, 16, 20, 22]. Ураження печінки на фоні застосування доксорубіцину зумовлені особливостями його метаболізму, трьохфазним періодом виве-

дення препарату, накопиченням у тканинах печінки, руйнуванням структури мембран гепатоцитів [8, 10].

Впродовж останніх десятиліть проводяться експериментальні і клінічні дослідження, які направлені на профілактику доксорубіцин-індукованих уражень печінки [8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 22]. В першу чергу, науковий пошук спрямований на попередження розвитку оксидативного стресу як одного із вагомих факторів гепатотоксичності [8, 12, 14, 15, 22].

З нашої точки зору, особливого значення може мати вивчення ефективності S-адemetоніну (SAmе) у профілактиці гепатотоксичних реакцій, обумовлених введенням доксорубіцину. SAmе широко застосовують з метою лікування хронічних дифузних захворювань печінки, у тому числі і хронічних вірусних гепатитів, алкогольної хвороби печінки, неалкогольного стеатогепатиту, цирозу печінки різної етіології [9, 18]. Призначення SAmе знижує прояви цитолітичного і холестатичного синдромів при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки, у тому числі і у хворих онкологічного профілю [18, 19, 21]. Потребує подальшого вивчення вплив SAmе на активність ферментів аргінін/цитрулінового циклу та їх взаємозв'язок з показниками вільнорадикального окислення (ВРО) та антиоксидантного захисту (АОЗ) на фоні доксорубіцин-індукованого ураження печінки у щурів.

Мета дослідження

Дослідити вплив SAmе на активність процесів вільнорадикального окислення і антиоксидантного захисту та їх взаємозв'язок із показниками аргінін/цитрулінового циклу на фоні доксорубіцин-індукованого ураження печінки у щурів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведені на 30 білих нелінійних статевозрілих щурах, із них 15 (50%) самців, 15 (50%) – самок, вагою 160-220 г. Експериментальні тварини були розподілені на 3 групи:

I (n=10) – щури (5 самців і 5 самок), яким впродовж 3-х днів внутрішньочеревно вводили доксорубіцин із розрахунку 5 мг/кг/добу із досягненням кумулятивної дози 15 мг/кг і 0,9% розчин натрію хлориду внутрішньочеревно 1 мл;

II (n=10) – щури (5 самців і 5 самок), яким впродовж 3-х днів внутрішньочеревно вводили доксорубіцин із розрахунку 5 мг/кг/добу із досягненням кумулятивної дози 15 мг/кг і SAmе внутрішньочеревно 100 мг/кг/добу із сумарною до-

зою 300 мг/кг;

III (n=10) – щури (5 самців і 5 самок), яким впродовж 3-х днів їм внутрішньочеревно вводили 0,9% розчин натрію хлориду 1 мл у вигляді 2-х ін'єкцій.

Декапітацію щурів проводили під тіопенталовим наркозом на 4-й день спостереження. У 10% гомогенаті печінки визначали активність процесів ВРО за концентрацією речовин, які з 2-тіобарбітуровою кислотою утворюють триметинний комплекс (ТБК-реактив) [3], АОЗ – за активністю каталази [2]. У гомогенаті печінки визначали наступні показники аргінін/цитрулінового циклу: концентрацію аргініну [4] і цитруліну [7], активність аргінази [5] і орнітиндекарбоксилази (ОДК) [6]. Підраховували співвідношення аргіназа/цитрулін.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили із використанням статистичної програми GraphPad Prism версії 5.00 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA), яка дозволяє виконувати параметричний та непараметричний статистичний аналіз. При нормальному розподілі даних результати представляли у вигляді середніх арифметичних величин (M) та їх похибки (m). Достовірність відмінностей розраховували за допомогою t критерію Стюдента. При розподілі, що відрізняється від нормального використовували парні непараметричні методи рангових критеріїв Вілкоксона та Манна-Уїтні. Оцінку взаємозв'язку досліджуваних показників проводили з використанням кореляційного аналізу за Пірсоном. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У щурів I групи на фоні введення доксорубіцину спостерігалось формування оксидативного стресу, що характеризувалось зростанням вмісту ТБК-реактивів у гомогенаті печінки у 2,57 рази ($p_1=0,002$) за умов відсутності достовірних змін активності каталази порівняно із контрольною групою (табл. 1). Застосування SAmе на фоні доксорубіцину дозволило зменшити прояви ВРО за рахунок підсилення активності ферментів АОЗ. Так, у щурів II групи у гомогенаті печінки вміст ТБК-реактивів зростав у 1,2 раза порівняно із контролем ($p_2=0,02$) і у 2,1 раза у порівнянні із I групою ($p_3=0,002$) (табл. 1). Активність каталази у гомогенаті печінки щурів II групи у 1,4 рази перевищувала показник III групи ($p_2=0,009$) (табл. 1).

Таблиця 1
Показники ТБК-реактивів і каталази у гомогенаті печінки щурів (M±m)

Показники	I (n=10)	II (n=10)	III (n=10)
ТБК-реактанти, мкмоль/г	28,24±0,95 $p_1=0,002$ $p_3=0,002$	13,43±0,85 $p_2=0,02$	10,95±0,78
Каталаза, мккат/г	12,50±1,63 $p_1>0,05$ $p_3>0,05$	13,23±0,96 $p_2=0,009$	9,38±0,32

Примітка у цій і наступній таблиці: достовірна різниця між: p_1 - показниками у I і II групі; p_2 - показниками у II і III групах; p_3 - показниками у I і II групах.

Рис. 1. Прямий кореляційний зв'язок між вмістом ТБК-реактантів і активністю каталази у гомогенаті печінки щурів I групи

Рис. 2. Прямий кореляційний зв'язок між вмістом ТБК-реактантів і активністю каталази у гомогенаті печінки щурів II групи

Рис. 3. Зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ТБК-реактантів і активністю аргінази у гомогенаті печінки щурів I групи.

Вплив активності ферментів АОЗ на продукцію агресивних форм кисню доводить наявність прямого кореляційного зв'язку між вмістом ТБК-реактантів і активністю каталази у гомогенаті печінки щурів I групи ($r=+0,74$; $p=0,01$) (рис. 1) і II групи ($r=+0,85$; $p=0,02$) (рис. 2).

У щурів I групи, яким вводили доксорубіцин, зміни аргінін/цитрулінового циклу характеризувались зниженням активності аргінази у гомогенаті печінки у 1,7 рази порівняно із III групою ($p_1=0,01$) (табл. 2), що свідчить про порушення детоксикаційної функції печінки. Не зафіксовано достовірних змін вмісту аргініну, цитруліну і активності ОДК у гомогенаті печінки експериментальних тварин I групи. Отже, введення доксорубіцину у дозі 15 мг/кг щурам не призводило до зменшення вмісту аргініну у тканинах печінки як субстрату для синтезу оксиду азоту. Також спостерігалось збереження активності ОДК у гомо-

генаті печінки, що свідчить про відсутність значущих змін у процесах синтезу поліамінів [1, 17]. Проте співвідношення аргіназа/цитрулін знижувалось у 1,74 рази порівняно із контролем ($p_1=0,01$) (табл. 2). Таким чином, застосування доксорубіцину призводить до різкого пригнічення активності аргіназного шляху перетворення аргініну із порушенням процесів детоксикації [11].

Активність аргінази у гомогенаті печінки щурів I групи залежала від активності процесів ВРО. Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ТБК-реактантів і активністю аргінази у гомогенаті печінки щурів I групи ($r=-0,71$; $p=0,02$) (рис. 3.).

Застосування SAME на фоні доксорубіцину викликає зростання вмісту аргініну у гомогенаті печінки у 1,6 рази порівняно із III групою ($p_2=0,02$) (табл. 2).

Таблиця 2

Показники вмісту аргініну, цитруліну і активності аргінази і ОДК у гомогенаті печінки щурів ($M \pm m$)

Показники	I (n=10)	II (n=10)	III (n=10)
Аргінін, мкмоль/г	0,28±0,04 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	0,43±0,03 $p_2 = 0,02$	0,27±0,02
Аргіназа, мкмоль/г	1,54±0,12 $p_1 = 0,01$ $p_3 = 0,004$	3,18±0,04 $p_2 > 0,05$	2,61±0,21
ОДК, нкат/г	1,11±0,08 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	0,92±0,09 $p_2 > 0,05$	0,80±0,06
Цитрулін, мкмоль/г	57,77±2,41 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	51,62±2,31 $p_2 > 0,05$	55,67±1,23
Аргіназа/цитрулін	0,027±0,002 $p_1 = 0,01$ $p_3 = 0,009$	0,063±0,007 $p_2 > 0,05$	0,047±0,004

Не виявлено достовірних змін показників активності аргінази, ОДК, цитруліну у гомогенаті печінки щурів II групи відносно III групи (табл. 5). У щурів II групи активність аргінази у гомогенаті печінки була вище у 2,1 раза ($p_3 = 0,004$), а співвідношення аргіназа/цитрулін – у 2,3 раза ($p_3 = 0,009$), ніж у щурів III групи (табл. 2).

Таким чином, введення доксорубіцину щурам викликає розвиток прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу із різкою активацією продукції агресивних вільних радикалів. Оксидативний стрес призводить до зниження активності аргінази у тканинах печінки, що можна розглядати як порушення її детоксикаційної функції [1, 11]. Важливо, що пригнічення активності аргінази чітко корелює з рівнем ТБК-реактивних, тобто з активністю ВРО.

Застосування SAME на фоні доксорубіцину дозволяє попередити виникнення прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу за рахунок активації ферментів АОЗ. Зміни у аргінін/цитруліновому циклі під дією SAME характеризувались зростанням аргініну у тканинах печінки як основного субстрату для утворення оксиду азоту, а також збереженням активності аргінази. Отримані нами результати співпадають з даними інших досліджень, які обґрунтовують ефективність SAME у лікуванні хронічних дифузних захворювань печінки і профілактиці цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій [8, 13, 18, 19, 21].

Висновки

1. У щурів I групи на фоні введення доксорубіцину у гомогенаті печінки спостерігалось зростання вмісту ТБК-реактивних у 2,57 рази ($p = 0,002$) порівняно із контролем, що асоціювалось із порушеннями у аргінін/цитруліновому циклі у вигляді пригнічення активності аргінази у 1,7 раза ($p = 0,01$).

2. Застосування SAME на фоні доксорубіцину приводило до зростання активності каталази у гомогенаті печінки щурів у 1,4 раза порівняно із контролем ($p = 0,009$), що дозволило зменшити вираженість оксидативного стресу і попередити зміни у аргінін/цитруліновому циклі.

Перспективи подальших досліджень

Доксорубіцин належить до високоефективних хіміотерапевтичних засобів, які суттєво змінили результати лікування пацієнтів із солідними і гематологічними пухлинами. Проте застосування доксорубіцину супроводжується зростанням ризику формування вторинних уражень органів і тканин організму, у т.ч. і печінки. Перспективним науковим направленням є розробка методів профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій, індукованих доксорубіцином. Особливого значення має визначення ефективності застосування S-адеметіоніну на фоні доксорубіцину. Перспективним є дослідження впливу S-адеметіоніну на активність оксидативного стресу, що потенціюється введенням доксорубіцину, а також метаболізм аргінін/цитрулінового циклу, зміни якого відіграють вагомий роль не тільки у формуванні гепатотоксичних реакцій, а і можуть впливати на ефективність хіміотерапії.

Література

1. Granik V.G. Metabolizm L-arginina (obzor) [The metabolism of L-arginine (review)]. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2003;37(3):3-20. (Russian)
2. Korolyuk MA, Ivanova LI, Majorova IG, Tokarev VE. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method for determination of catalase activity]. Laboratornoe delo. 1988;1:16-9. (Russian)
3. Stalnaya ID, Garishvili TG. Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshyu tiobarbiturovoj kisloty [Method for determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid]. Sovremennye metody v biohimii. Moskva: Medicina; 1977; P. 66-8. (Russian)
4. Styuart Dzh, Yang Dzh. Shvachkina YuP, redaktor. Perevod s angl. Mishina GP. Tverdogaznyj sintez peptidov [Solid-phase synthesis of peptides]. Moskva:Mir;1971. P. 129-30. (Russian)
5. Hramov VA, Listopad GG. Modifikatsiya metoda opredeleniya ornitina po CHINARD i ee ispolzovanie dlya kolichestvennogo opredeleniya syvorotchnoj arginazy [Modification of the CHINARD ornithine method and its use for the quantification of serum arginase]. Laboratornoe delo. 1973;10:591-2. (Russian)
6. Hramov VA. Prosto metod opredeleniya aktivnosti ornitindekarboksilazy v smeshannoju slyune cheloveka [A simple method for determining the activity of ornithine decarboxylase in mixed human saliva]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 1997;4:14-5. (Russian)
7. Boyde TR, Rahmatullah M. Optimization of Conditions for the Colorimetric Determination of Citrulline, Using Diacetyl Monoxime. Analytical Biochemistry. 1980;107:424-31.
8. Afsar T, Razak S, Almajwal A. Effect of Acacia hydaspicca R. Parker extract on lipid peroxidation, antioxidant status, liver function test and histopathology in doxorubicin treated rats. Lipids in Health and Disease. 2019;18:126. doi: 10.1186/s12944-019-1051-2

9. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol.* 2012;57(5):1097-1109. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.041.
10. Bilgic S, Ozgocmen M. The protective effect of misoprostol against doxorubicin induced liver injury. *Biotech Histochem.* 2019;94(8):583-91. doi: 10.1080/10520295.2019.1605457.
11. Caldwell RW, Rodriguez PC, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RB. Arginase: A multifaceted enzyme important in health and disease. *Physiol Rev.* 2018;98(2):641-65. doi: 10.1152/physrev.00037.2016
12. Cecen E, Dost T, Culhaci N, Karul A, Ergur B, Birincioglu M. Protective Effects of Silymarin against Doxorubicin-induced Toxicity. *Asian Pacific journal of cancer prevention.* 2011;12(10):2697-704.
13. Frau Maddalena, Feo F, Pascale RM. Pleiotropic effects of methionine adenosyltransferases deregulation as determinants of liver cancer progression and prognosis. *J Hepatol.* 2013;59(4):830-41. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.031.
14. Ibrahim HG, Attia N, Hashem Fatma EZ, Heneidy Moushira AR. Cerium oxide nanoparticles: in pursuit of liver protection against doxorubicin-induced injury in rats. *Biomedicine&Pharmacotherapy.* 2018;103:773-81. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.075>
15. Kocahan S, Dogan Z, Erdemli E, Taskin E. Protective effect of quercetin against oxidative stress-induced toxicity associated with doxorubicin and cyclophosphamide in rat kidney and liver tissue. *Iran J Kidney Dis.* 2017;11(2):124-131.
16. Kuzu M, Yildirim S, Kandemir FM, Küçükler S, Çağlayan C, Türk E, et al. Protective effect of morin on doxorubicin-induced hepatorenal toxicity in rats. *Chem Biol Interact.* 2019;308(1):89-100. doi: 10.1016/j.cbi.2019.05.017.
17. Lam SK, U KP, Li YY, Xu S, Cheng PN, Ho JC. Inhibition of ornithine decarboxylase 1 facilitates pegylated arginase treatment in lung adenocarcinoma xenograft models. *Oncology Reports.* 2018;40(4):1994-2004. doi: 10.3892/or.2018.6598.
18. Lu SC, Mato JM. S-adenosylmethionine in Liver Health, Injury, and Cancer. *Physiol Rev.* 2012;92(4):1515-42. doi: 10.1152/physrev.00047.2011.
19. Maldonado LY, Arsene D, Mato JM, Lu SC. Methionine adenosyltransferases in cancers: Mechanisms of dysregulation and implications for therapy. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018;243(2):107-17. doi: 10.1177/1535370217740860.
20. Mansouri E, Jangaran A, Ashtari A. Protective effects of pravastatin on doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Bratisl Lek Listy.* 2017;118(5):273-7. doi: 10.4149/BLL_2017_054.
21. Murray B, Barbier-Torres L, Fan W, Mato JM, Lu SC. Methionine adenosyltransferases in liver cancers. *World J Gastroenterol.* 2019;25(31):4300-19. DOI: 10.3748/wjg.v25.i31.4300
22. Nagai K, Fukuno S, Oda A, Konishi H. Protective effects of taurine on doxorubicin-induced acute hepatotoxicity through suppression of oxidative stress and apoptotic responses. *Anticancer Drugs.* 2016;27(1):17-23. doi: 10.1097/CAD.0000000000000299.

Реферат

ВЛИЯНИЕ S-АДЕМЕТИОНИНА НА АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АРГИНИН/ЦИТРУЛИНОВОГО ЦИКЛА НА ФОНЕ ДОКСОРУБИЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Маслова А.С., Скрыпник Р.И., Скрыпник И.Н.

Ключевые слова: S-адеметионин, аргинин/цитрулиновый цикл, оксидативный стресс, доксорубин.

Изучение эффективных методов профилактики доксорубин-индуцированной токсичности имеет особенное значение. Цель исследования - исследовать влияние S-адеметионина на активность процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты, аргинин/цитрулинового цикла и взаимосвязь с показателями и на фоне доксорубин-индуцированного поражения печени у крыс. Материалы и методы исследования. Исследования проведены на 30 белых нелинейных половозрелых крысах, из них 15 (50%) самцов, 15 (50%) - самок, весом 160-220 г. Экспериментальные животные были разделены на 3 группы: I (n=10) - крысы (5 самцов и 5 самок), которым в течение 3-х дней внутрибрюшинно вводили доксорубин из расчета 5 мг/кг/сутки с достижением кумулятивной дозы 15 мг/кг и 0,9% раствора натрия хлорида внутрибрюшинно 1 мл; II (n=10) - крысы (5 самцов и 5 самок), которым в течение 3-х дней вводили доксорубин аналогично первой группе и S-адеметионин внутрибрюшинно 100 мг/кг/сутки с суммарной дозой 300 мг/кг; III (n=10) - крысы (5 самцов и 5 самок), которым в течение 3-х дней им внутрибрюшинно вводили 0,9% раствор натрия хлорида 1 мл в виде 2-х инъекций. В гомогенате печени изучали: реактанты тиобарбитуровой кислоты, аргинин, активность каталазы, аргиназы и орнитиндекарбоксилазы. Результаты. У крыс I группы на фоне введения доксорубина в гомогенате печени наблюдался рост содержания реактантов тиобарбитуровой кислоты в 2,57 раза ($p = 0,002$), что сопровождалось снижением активности аргиназы в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой. Выявлена обратная корреляционная связь между содержанием реактантов тиобарбитуровой кислоты и активностью аргиназы в гомогенате печени крыс I группы ($r = -0,71$; $p = 0,02$). Применение S-адеметионина на фоне доксорубина приводило к росту активности каталазы в гомогенате печени крыс в 1,4 раза по сравнению с контролем ($p=0,009$), что позволило уменьшить выраженность оксидативного стресса и предупредить нарушения в аргинин / цитруллиновом цикле. Выводы: Применение S-адеметионина на фоне доксорубина уменьшает активность свободнорадикального окисления за счет потенцирования продукции ферментов антиоксидантной защиты, что предупреждает нарушения в аргинин/цитрулиновом цикле.

Summary

S-ADEMETHIONINE EFFECT ON THE ACTIVITY OF FREE RADICAL OXIDATION PROCESSES AND ARGinine/CITRULLINE CYCLE WITH DOXORUBICIN-INDUCED LIVER INJURY

Maslova G.S., Skrypnyk R.I., Skrypnyk I.M.

Key words: S-ademethionine, arginine/citrulline cycle, oxidative stress, doxorubicin.

Seeking for effective methods for doxorubicin-induced toxicity prevention is of great clinical importance. The aim of the study is to investigate the effect of S-ademethionine on the activity of free radical oxidation and antioxidant protection and arginine / citrulline cycle, and the relationship between the indicators during the modeled doxorubicin-induced liver injury in rats. Materials and methods. The series of study were performed on 30 white non-linear adult rats, 15 (50%) males, 15 (50%) females, weighing 160-220 g. The experimental animals were divided into 3 groups: I group (n=10) included rats (5 males and 5 females), which during 3 days were intraperitoneally administered with doxorubicin of 5 mg/kg/day to achieve cumulative dose of 15 mg/kg and 0.9% sodium chloride solution 1 ml; II group (n=10) included rats (5 males

and 5 females), which for 3 days were administered with doxorubicin in dosage similar to that in group I and S-ademethionine intraperitoneally in a dose of 100 mg/kg/day with a total dose of 300 mg/kg; III group (n=10) included rats (5 males and 5 females), which were injected intraperitoneally for 3 days with 0.9% sodium chloride 1 ml solution by 2 injections. Thiobarbituric acid reactants, arginine, catalase, arginase and ornithine decarboxylase activity were studied in the liver homogenate. Results. The rats of group I in the course of doxorubicin administration demonstrated the growth of the thiobarbituric acid reactants in 2.57 times ($p=0.002$) in the liver homogenate that was accompanied by 1.7-fold decreased arginase activity compared to the control group III. An inverse correlation was found between the content of thiobarbituric acid reactants and arginase activity in the liver homogenate of group I rats ($r=-0.71$; $p=0.02$). Coadministration of S-ademethionine and doxorubicin administration led to 1.4-fold increase in catalase activity in the liver homogenate of rats compared to the control ($p=0.009$) that reduced the severity of oxidative stress and prevented changes in the arginine/citrulline cycle. Conclusions: S-ademethionine combined with doxorubicin, reduces the activity of free radical oxidation by potentiating the production of antioxidant protective enzymes that prevent impairments in the arginine / citrulline cycle.

DOI 10.31718/2077-1096.20.2.161

УДК: 57.043: 547.42: 616.151.1

Рамазанов В.В., Руденко С.В., Семенченко А.Ю., Бондаренко В.А.

ЗАМОРАЖИВАНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ МОДИФИКАЦИИ СОСТАВА КРИОКОНСЕРВАНТА НА ОСНОВЕ ГЛИЦЕРИНА

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Повреждения эритроцитов, происходящие при замораживании, также могут развиваться при трансфузии. Повышение концентрации свободного железа в крови при разрушении эритроцитов приводит к ускорению образования реактивных форм кислорода, перекисному повреждению клеток и стимуляции воспаления. При многократной трансфузии эритроцитов могут нарушению функции внутренних органов в результате перегрузки организма железом. Криопротекторные свойства глицерина включают в себя его коллигативную способность уменьшения концентрации NaCl при температурах ниже 0°C. Вместе с тем было выявлено, что криопротекторная эффективность глицерина была меньше, чем ожидалось от его коллигативных свойств. Повреждение эритроцитов при их быстром оттаивании является результатом осмотического шока из-за неспособности избытка внутриклеточного глицерина достаточно быстро выходить из клеток для предотвращения их набухания и гемолиза. Эти данные указывают на необходимость уменьшения концентрации глицерина в криоконсерванте. Однако для поддержания защитной эффективности криопротектора необходимо также уменьшение концентрации NaCl. В работе исследуется влияние состава криоконсерванта на гемолиз эритроцитов при замораживании и гипотермическом хранении. При этом использовали криоконсерванты: а) 38% (w/v) глицерин, 2,9% сорбитол, 0,63% NaCl (стандартный состав); б) 28% (w/v) глицерин, 6,8% сорбитол, 0,25% NaCl (модифицированный состав). Установлено, что уменьшение концентрации глицерина и увеличение концентрации сорбитола приводит к уменьшению показателей гемолиза эритроцитов. Полученные результаты позволяют предположить, что изменение состава криоконсерванта обеспечит ослабление осмотического стресса при оттаивании эритроцитов, что, в свою очередь, уменьшит их разрушение при трансфузии и вероятность развития воспаления.

Ключевые слова: эритроциты, замораживание, глицерин, осмотический стресс.

Данная работа является фрагментом темы № 121 (№ госрегистрации 0119U100441).

Повреждения эритроцитов, получаемые при замораживании или гипотермическом хранении (ГТХ), могут дополнительно развиваться после трансфузии. Повышение свободного железа в крови при разрушении эритроцитов приводит к ускорению образования активных форм кислорода, перекисному повреждению клеток и стимуляции воспаления. Поэтому постоянная трансфузия эритроцитов приводит к ухудшению функций различных органов в результате перегрузки железом, включая поджелудочную железу, сердце и печень [3, 5].

Известно, что в криозащитные свойства глицерина при замораживании эритроцитов вносит вклад его коллигативная способность снижать

концентрацию NaCl во внешней среде при температурах ниже 0°C. В то же время было установлено, что защитная эффективность глицерина оказалась меньше, чем ожидалось от коллигативных свойств данного криопротектора [9]. Повреждение эритроцитов при быстром их оттаивании является результатом осмотического шока из-за неспособности избытка внутриклеточного глицерина выходить из клеток достаточно быстро в процессе оттаивания для того, чтобы предотвратить чрезмерное набухание и гемолиз [8]. Кроме того, сам процесс глицеролиза-деглицеролиза эритроцитов без замораживания вызывает их повреждение и гемолиз [6].

Эти данные литературы указывают на необ-