

БІОЛОГІЧНІ НАУКИ

DOI: <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2019-1-65-1>

УДК 616.1

Ничипоренко І.В.

Національний університет харчових технологій

Худенко Н.В.Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
імені Р.Є. Кавецького Національної академії наук України**Пазюк Л.М.**

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Юшко Л.О., Сарнацька В.В.Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
імені Р.Є. Кавецького Національної академії наук України

КОРЕГУЮЧА ДІЯ НАНОЧАСТИНОК ДІОКСИДУ ЦЕРІЮ В УМОВАХ ОКИСНОГО СТРЕСУ, ПРИТАМАННОГО ДОКСОРУБІЦИН-ІНДУКОВАНИЙ КАРДІОМІОПАТІЇ У ЩУРІВ

Анотація. Антибіотики антрациклінового ряду застосовуються в онкологічній практиці для лікування широкого спектру злоякісних новоутворень. Найбільш використовуваним і ефективним препаратом цієї групи є доксорубіцин. Однак, цей антибіотик має виражену кардіотоксичну дію і нерідко призводить до розвитку дилатативної кардіоміопатії (ДКМП). Вважається, що кардіотоксична дія доксорубіцину пов'язана з активацією процесів вільно-радикального окиснення та розвитком окисного стресу, саме тому застосування нанодисперсного діоксиду церію (CeO_2), який за своїми фізико-хімічними властивостями, може виступати в якості пастки високореакційних похідних кисню (ROS) і азоту (RNS) є перспективним підходом у подоланні негативних побічних ефектів доксорубіцинової терапії. В результаті дослідження показано, що на фоні експериментальної доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії у щурів, введення нанодисперсного CeO_2 призводить до покращення загального стану тварин, відновлення архітекtonіки кардіоміоцитів, а також часткової нормалізації деяких біохімічних показників та індексів окисного стресу.

Ключові слова: доксорубіцин, кардіоміопатія, наночастинки діоксиду церію, міокард, окисний стрес, антиоксидантна система захисту.

Nychyporenko Iryna

National University of Food Technologies

Khudenko NataliiaR.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine**Pazyuk Liubov**

Taras Shevchenko National University of Kyiv

Yushko Larysa, Sarnatska VeronikaR.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology,
National Academy of Sciences of Ukraine

CORRECTIVE ACTION OF CERIUM DIOXIDE NANOPARTICLES IN THE CONDITIONS OF OXIDATIVE STRESS INPUT OF DOXORUBICIN-INDUCED CARDIOMYOPATHY IN RATS

Summary. Anthracycline antibiotics are used in oncology practice for the treatment of a wide range of malignant tumors. Doxorubicin is the most used and effective drug in this group. However, this antibiotic has a pronounced cardiotoxic effect and often leads to the development of dilated cardiomyopathy (DCM). It is believed that the cardiotoxic effect of doxorubicin is associated with the activation of free radical oxidation processes and the development of oxidative stress, therefore, the use of nanodispersed cerium dioxide (CeO_2), which by its physical-chemical properties can act as a trap of highly reactive derivatives of oxygen (ROS) and nitrogen (RNS), is a promising approach in overcoming the negative side effects of doxorubicin therapy. The study showed that, against the background of experimental doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats, the introduction of nanodispersed CeO_2 improves the general condition of animals, restores the architectonics of cardiomyocytes, and also partially normalizes some biochemical parameters and indices of oxidative stress.

Keywords: doxorubicin, cardiomyopathy, cerium dioxide nanoparticles, myocardium, oxidative stress, antioxidant defense system.

Постановка проблеми. Терапія онкологічних захворювань передбачає застосування антибіотиків антрациклінового ряду. Більшість схем комбінованого лікування злоякісних новоутворень містить протиопухлинний антибіотик доксорубіцин, який, поряд з високою ефективністю і широким спектром протиопухлинної дії, є кардіотоксичним [1].

Використання доксорубіцину для лікування онкологічних захворювань пов'язано із ризиком розвитку у пацієнтів серцево-судинних ускладнень, а саме: аритмій, перикардитів, міокардитів, кардіоміопатій, дисфункції лівого шлуночка, гострої та хронічної серцевої недостатності. Виразність кардіотоксичності доксорубіцину залежить від дози введення та кумулятивної дії, внаслідок чого можуть виникати структурні і, як правило, незворотні зміни в міокарді [2].

Патогенез розвитку серцевої патології, викликаної доксорубіциновою інтоксикацією, має різноманітний характер. Припускають, що пошкодження міокарда відбувається за рахунок утворення активних форм кисню і вільних радикалів, підвищення внутрішньоклітинного рівня заліза, пошкодження мембран клітин, розвитку апоптозу та некрозу кардіоміоцитів [3].

У зв'язку з цим виникає необхідність пошуку методів і засобів, спрямованих на зниження активності процесів перекисного окиснення ліпідів і білків, відновлення системи антиоксидантного захисту, зниження кардіотоксичності, збереження архітекtonіки кардіоміоцитів, а також зменшення метаболічного навантаження на тлі розвитку ДКМП.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Як зазначалось вище, кардіотоксичність доксорубіцину прямо пов'язана з його сумарною дозою: ризик розвитку кардіоміопатії при його введенні в кумулятивній дозі 550 мг/м² дорівнює 7%, при підвищенні сумарної дози цей ризик зростає лінійно, досягаючи 50% [4; 5].

Увагу вчених у пошуку та вивченні шляхів попередження токсичної дії доксорубіцину привертають сполуки різноманітних хімічних груп та різного походження. Деякі науковці виявили здатність відомих лікарських препаратів (карведилол, метформін, телмісартан, спіронолактон, триметазидин, фімазартан, фенітоїн, індол-3-карбінол, яктон, мексикор) знижувати кардіотоксичність, інші вважають доцільним вивчати ефективність застосування біологічно активних сполук природного походження (похідні урацилу, суфан, коензим Q, L-карнітин та інші). На сьогодні механізми кардіопротекторної дії досліджуваних речовин є різними, і більшість з них ще не має достатньо обґрунтованого пояснення [6; 7].

Як альтернатива лікарським препаратам різного хімічного походження є використання наночастинок діоксиду церію для захисту клітин від окисного стресу, індукованого доксорубіцином. Застосування церію сприяє зниженню метаболічного навантаження, усуненню структурно-функціональних порушень в органах і тканинах та пригніченню розвитку патологічних реакцій [8].

Останнім часом вийшов цілий ряд оглядів [9; 10; 11], присвячених перспективам терапевтичного застосування наночастинок діоксиду церію як пасток активних форм кисню і азоту. Ці огляди спираються на безліч експериментальних робіт,

виконаних як *in vitro* так і *in vivo*. Перспективи використання нанокристалічного діоксиду церію визначаються двома основними факторами: перший обумовлює активність нанокристалічного CeO₂ в біохімічних окисно-відновних процесах, особливо в інактивуванні активних форм кисню (АФК), в тому числі вільних радикалів, у живій клітині, а другий – безпеку при застосуванні наночастинок CeO₂ в експериментах *in vivo* [12].

При порушенні захисної (антиоксидантної) системи організму або при значному підвищенні рівня ендогенного АФК необхідний «регулятор», який здатний виконувати функцію ензиму або антиоксиданту. В якості подібного може виступати нанокристалічний CeO₂, який завдяки своїм особливим фізико-хімічними властивостями здатний захищати клітину від руйнування під дією несприятливих внутрішніх і зовнішніх факторів, викликаних окисним стресом [13]. Цей факт служить хорошою експериментальною основою для подальших досліджень по використанню наночастинок діоксиду церію в лікуванні серцево-судинних захворювань.

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. І досі залишаються недостатньо розкриті окремі аспекти даної наукової проблематики, зокрема:

- пошук методів та засобів, які можуть виступати в якості пасток вискорекційних кисневих радикалів, для забезпечення подолання наслідків окисного стресу;

- можливість використання нанокристалічного діоксиду церію для зменшення перекисного окиснення білків і ліпідів, стабілізації системи антиоксидантного захисту та інших наслідків окисного стресу.

Мета статті. Головною метою роботи є вивчення корегуючої дії нанодисперсного діоксиду церію за умови окисного стресу, притаманного доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії у щурів.

Виклад основного матеріалу. Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводили на лабораторних білих нелінійних щурах-самках вагою 210-220 г, отриманих з віварію Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.С. Кавецького НАН України.

Тварин утримували в умовах акредитованого віварію згідно зі «Стандартними правилами по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)». При роботі з тваринами дотримувалися вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), основних правил належної лабораторної практики GLP (1981), закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Для створення моделі доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії було відібрано 21 щурів-самок. Тварини були розподілені на 3 групи: контрольна група (n = 7); група, в якій тваринам моделювали доксорубіцин-індуковану кардіоміопатію шляхом внутрішньочеревного введення доксорубіцину («Медак», Німеччина) в дозі 2,5 мг/кг 3 рази на тиждень протягом двох тижнів (модельована ДКМП, n = 7); група, в якій тваринам після ін'єкції доксорубіцину внутрішньочеревно вводили розчин оксиду церію в дозі 0,2 мг/кг

протягом двох тижнів (модельована ДКМП + діоксид церію, $n = 7$). Забій тварин проводили під загальною анестезією через добу після закінчення введення доксорубіцину та діоксиду церію.

В усіх групах тварин визначали морфометричні параметри (вагу тіла, вагу серця тварин), здійснювали забір крові для аналізу показників периферійної крові, біохімічного дослідження, а також показників окисного стресу.

Для гістологічного дослідження шматочки міокарда фіксували в 10% нейтральному формаліні, обробляли за стандартною методикою заливки у парафін. Зрізи фарбували гематоксилином та еозином. Одержані гістологічні препарати аналізували та фотографували на світловому мікроскопі за допомогою установки SystemMicroscope з відеокамерою Olympus BX 41 hystem, обладнаною цифровою фотокамерою Camedia C-5050 zoom і програмним забезпеченням Olympus DP 80 FT 3.2 на базі комп'ютера Pentium 4 з операційною системою Windows XP.

Дослідження основних показників периферійної крові щурів (концентрація лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів та гемоглобіну) проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі PCE-210 «Егма» (Японія).

Біохімічні показники крові такі, як рівень загального білку, креатиніну, активність креатинфосфокінази МВ визначали з використанням стандартних діагностичних наборів LiquickCor («Cormay», Польща). Концентрацію холестерину та сечової кислоти визначали із використанням діагностичних наборів «Філісіт-Діагностика» (Україна). Постановка реакцій проводилась відповідно до поданих у наборах інструкцій з використанням спектрофотометра DU-70 («Beckman», США).

Антиоксидантну систему захисту досліджували за концентрацією відновленого глутатіону в плазмі [15] та активністю каталази в гемолізатах крові [16]. Пригнічення переокисного окиснення ліпідів оцінювали за зміною концентрації малонового діальдегіду в плазмі крові згідно методики [17]. Окисну модифікацію білків плазми крові щурів визначали за методом О.Ю. Дубиніної [18].

Статистичну обробку кількісних результатів здійснювали за допомогою статистичного пакету MS Excel 2007. Розраховували середнє значення (M) і стандартне відхилення (m). Результати досліджень представлені у вигляді $M \pm m$. При по-

рівнянні груп використовували параметричний критерій Стьюдента. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Відповідно до мети даної роботи нами було створено експериментальну модель доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії (модельована ДКМП) шляхом введенням лабораторним щурам антрациклінового антибіотику – доксорубіцину, та проаналізовано дію наночастинок діоксиду церію на фоні розвитку ДКМП.

Протягом всього терміну експериментальні дослідження у контрольній групі змін поведінки тварин не спостерігалося. Маса тіла щурів збільшилась на 15% та становила $251 \pm 2,830$ г, маса серця склала $0,77 \pm 0,068$ г (табл. 1).

На фоні модельованої ДКМП у дослідних тварин відзначали погіршення загального стану, починаючи з 4 дня після першого введення доксорубіцину. Тяжкість загального стану тварин визначалася зміною волосяного покриву (настобурченість); зниженням апетиту, поведінкової активності та маси тіла на 22% і маси серця – на 27%, що показано у табл. 1.

У групі щурів, яким на фоні модельованої ДКМП вводили нанодисперсний CeO_2 в дозі 0,2 мг/кг протягом двох тижнів призвело до зменшення маси тіла лише на 2% у порівнянні з контрольною групою, а маси серця на 13% згідно табл. 1. Порівнюючи дані показники із аналогічними показниками щурів з модельованою ДКМП, спостерігався позитивний вплив діоксиду церію на загальний стан тварин.

При гістологічному аналізі міокарда щурів контрольної групи відмічено рівномірно забарвлену однотипну морфологічну структуру без ознак видимої патології. На фоні модельованої ДКМП виявлялось порушення синцитіальної структури міокарда. Кардіоміоцити нерівномірно стоншені, дезорганізовані. Місцями відмічалась дрібна вакуолізація, зернистість саркоплазми, наявність кардіоміоцитів з навколоядерними спустошеннями та ділянками міоцитолізу. Ядра візуально зменшені за розмірами, у порівнянні з такими у контролі, сплюснені, краї ядер загострені. Візуалізувались пікнотичні ядра, ядра у стані каріолізу, часто зустрічались ділянки міокарда, в яких ядра відсутні, що свідчить про наявність некротичних проявів. Порушення мікроциркуляції проявлялись у вигляді сладж-феномену та повнокров'ї кровоносних судин (рис. 1).

Таблиця 1

Динаміка маси тіла, виживаність і маса серця тварин при корекції наночастинками діоксиду церію за умови доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії

Показник	Умови дослідження		
	Контроль	Модельована ДКМП	Модельована ДКМП + CeO_2
Вихідна маса тіла, г	200 \pm 1,641	219 \pm 2,491*	212 \pm 1,825#
Маса тіла в кінці дослідження, г	251 \pm 2,830	172 \pm 1,259*	209 \pm 1,937#
Динаміка маси тіла, %	+15%	-22%*	-2%#
Виживаність, %	100%	100%	100%
Маса серця, г	0,77 \pm 0,068	0,56 \pm 0,015*	0,67 \pm 0,042#
Співвідношення маси тіла до маси серця, у од.	326 \pm 6,950	307 \pm 4,594*	312 \pm 5,014#

Примітка. Тут і в наступних таблицях: * – показники, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних в контрольній групі тварин ($p < 0,05$), # – показники, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних в групі модельованої ДКМП ($p < 0,05$).

Джерело: розроблено авторами

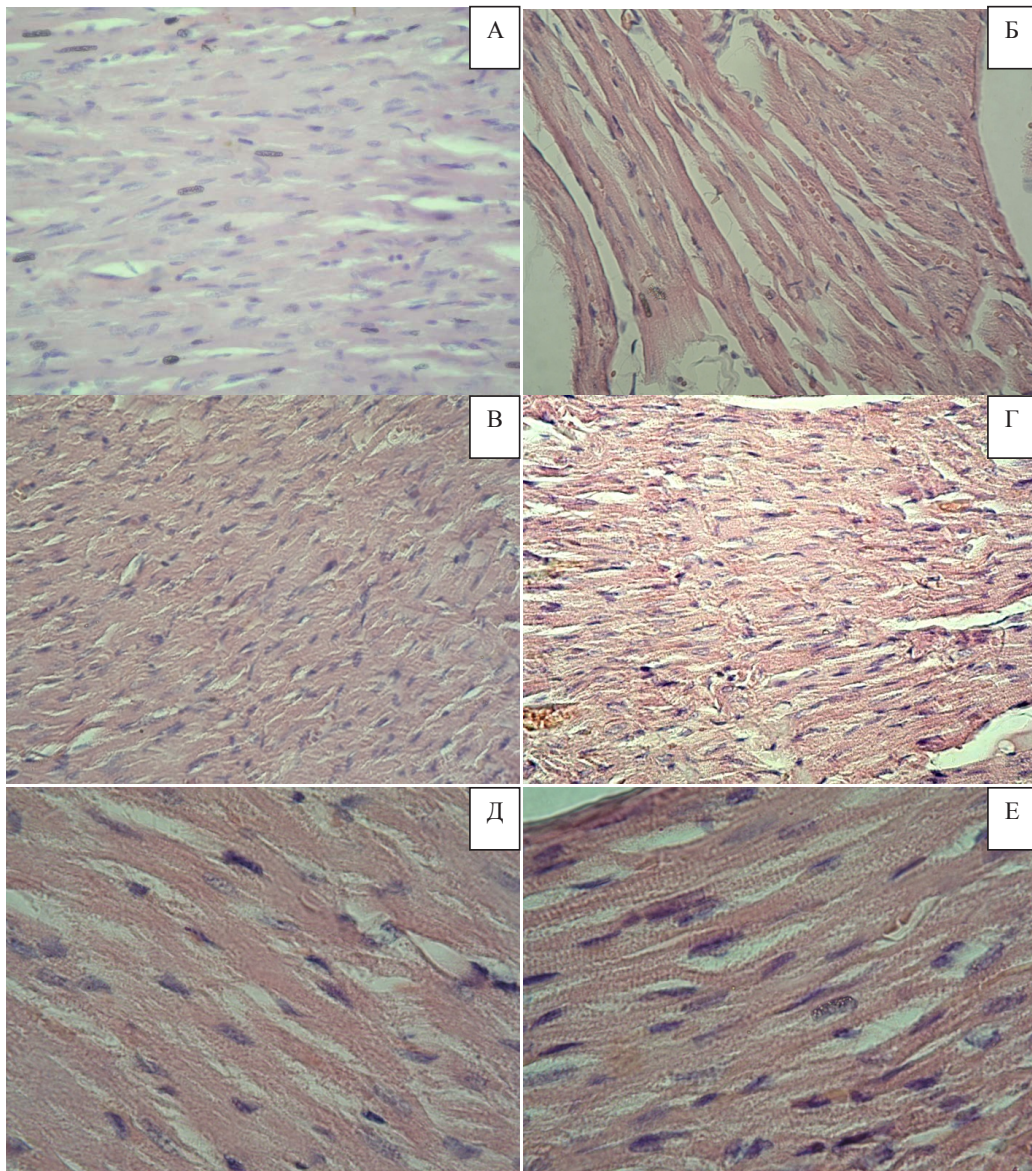


Рис. 1. Мікрофотографія зрізу міокарда щурів контрольної групи. Морфологічна структура без ознак патології (А). Мікрофотографія зрізів міокарда при модельованій ДКМП. Сладж-феномен (Б). Стоншення кардіоміоцитів, виражена дистрофія, дезорганізація кардіоміоцитів, кардіоміоцити з навколядерними спустошеннями (В, Г). Гематоксилін-еозин. Ок. x 40, об. x 15. Лізис, пікноз ядер кардіоміоцитів (Д, Е) Гематоксилін-еозин. Ок. x 90, об. x 15.

Джерело: розроблено авторами

На фоні введення оксиду церію при модельованій ДКМП, відмічалось значне зменшення ділянок міокарда з проявами дистрофії, літичних змін кардіоміоцитів та зменшення зернистості саркоплазми. Кардіоміоцити потовщувались та переважно зберігали синцитіальну структуру. Частина кардіоміоцитів містила пікнотичні ядра та ядра з ознаками каріолізу, проте вираженість проявів некротичних змін в міокарді значно зменшилось. Ядра кардіоміоцитів збільшились, та набули більш овальної форми. Зустрічались кардіоміоцити з навколядерними спустошеннями, разом з тим їх кількість значно зменшилась. Звертало на себе увагу зменшення кількості стромального компонента та покращення мікроциркуляції в міокарді (рис. 2).

Проаналізувавши дані гістологічного дослідження можна зробити висновок, що введення

церію призводить до зменшення проявів некротичних змін, покращення мікроциркуляції та морфофункціонального стану міокарда загалом. Вищезазначені позитивні зміни в міокарді, ймовірно, є свідченням коригуючої дії нанодисперсного діоксиду церію.

Відомо, що доксорубіцин-індукована кардіоміопатія супроводжується розвитком інтоксикації [14]. Протягом всього терміну дослідження нами вивчались гематологічні показники периферійної крові щурів (табл. 2).

Встановлено, що у тварин експериментальної групи з модельованою ДКМП спостерігали зниження рівня лейкоцитів на 70% у порівнянні з контрольною групою, що вірогідно пов'язано зі зниженням імунітету та пригніченням утворення лейкоцитів у кістковому мозку на фоні окисного стресу. Однак, введення наночастинок

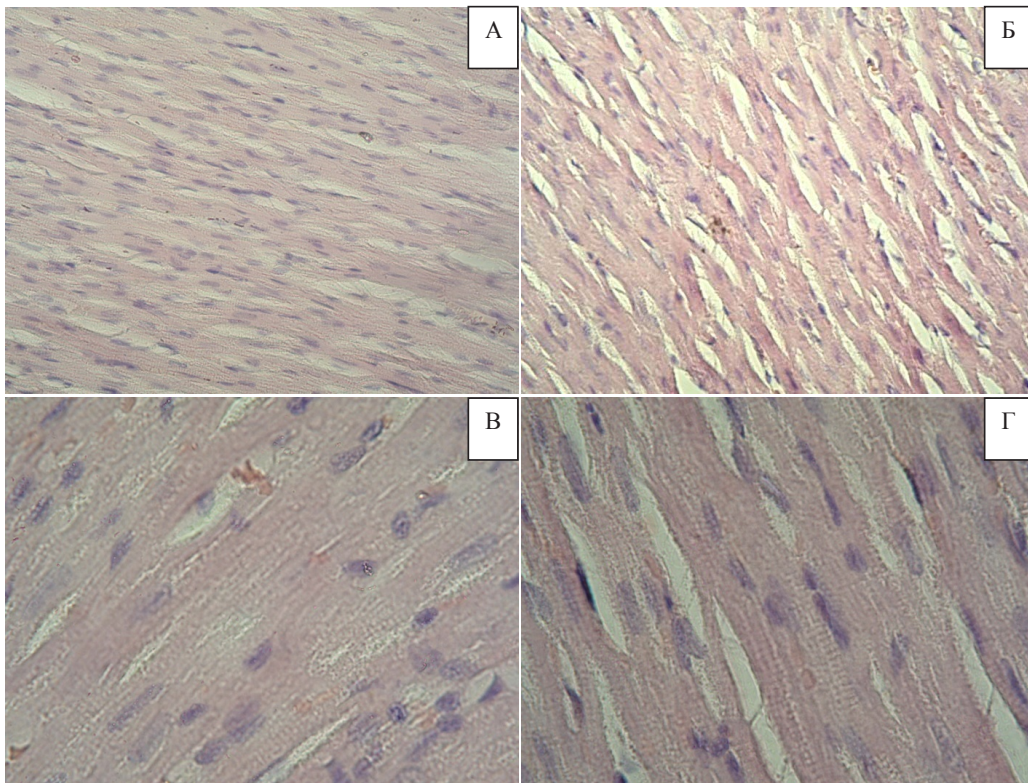


Рис. 2. Мікрофотографії зрізів міокарда щурів при модельованій ДКМП на фоні введення церію. Потовщення кардіоміоцитів, зменшення проявів дистрофічних змін (А, Б). Гематоксилін-еозин. Ок. x 40, об. x 15. Збільшення розміру ядер, ядра набувають більш овальної форми (В, Г). Гематоксилін-еозин. Ок. x 90, об. x 15.

Джерело: розроблено авторами

діоксиду церію сприяло підвищенню рівня лейкоцитів на 40% у порівнянні з групою модельованої ДКМП, що показано у табл. 2.

Виявлено зменшення загальної кількості еритроцитів в групі з ДКМП на 53% у порівнянні з контрольною групою, що може бути пов'язано з проявом негативної дії окисного стресу на кардіоміоцити. Однак, при застосуванні нанодисперсного діоксиду церію спостерігали підвищення даного показника на 48% у порівнянні з дослідною групою ДКМП. Також визначено, що загальний рівень гемоглобіну в групі тварин з ДКМП був нижчий від контрольної на 22%, але при застосуванні наночастинок діоксиду церію рівень даного показника підвищився до межі фізіологічної норми (табл. 2).

Кількість тромбоцитів в крові щурів дослідної групи з ДКМП знизилась на 64% у порівнянні з контрольною групою. Слід зазначити,

що введення нанокристалічного діоксиду церію сприяло значному підвищенню рівня тромбоцитів (у 2,5 рази), що майже досягає аналогічного показника у інтактних тварин, як зазначено у табл. 2.

Результати біохімічного дослідження представлені у табл. 3.

При дослідженні загального білку в сироватці крові виявлено часткове (на 15%), достовірне зниження його рівня у дослідних щурів з ДКМП у порівнянні з контрольною групою. Виявлені зміни, ймовірно, визначаються порушенням білоксинтезуючої функції печінки та пов'язані з пошкодженням паренхіми даного органу. Як показано у табл. 3, при застосуванні нанокристалічного діоксиду церію рівень загального білку підвищився на 18% у порівнянні зі щурами з модельованою ДКМП, що свідчить про часткову нормалізацію функціонального стану печінки.

Таблиця 2
Вплив нанодисперсного діоксиду церію на показники периферійної крові щурів в умовах доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії

Показник	Умови досліджу		
	Контроль	Модельована ДКМП	Модельована ДКМП + CeO ₂
Еритроцити, 10 ⁶ /мкл	8,54±1,529	4,08±0,070*	6,05±0,935#
Лейкоцити, 10 ³ /мкл	12,76±3,295	3,50±0,051*	5,50±0,826#
Тромбоцити, 10 ³ /мкл	297,21±47,58	107,64±27,38*	267,81±45,49#
Гемоглобін, г/дл	14,76±1,705	11,57±1,469*	13,52±1,512#

Джерело: розроблено авторами

Таблиця 3

Вплив наночастинок діоксиду церію на біохімічні параметри крові щурів на фоні доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії

Показник	Умови досліджу		
	Контроль	Модельована ДКМП	Модельована ДКМП+ CeO ₂
Загальний білок, г/л	64,83±2,335	49,30±1,803*	58,12±2,119#
Сечова кислота, мкмоль/л	82±3,597	208±6,905*	152±5,236#
Креатинін, мкмоль/л	49±1,079	55±2,267*	51±1,707#
Холестерин, ммоль/л	1,86±0,070	3,15±0,570*	1,90±0,091#
Креатинфосфокіназа МВ, у од./л	77±3,005	130±4,950*	115±4,207#

Джерело: розроблено авторами

Для оцінки впливу наночастинок діоксиду церію при модельованій ДКМП на стан нирок визначалися такі показники: рівень сечової кислоти та креатиніну. З табл. 3 видно, що у всіх експериментальних тварин з ДКМП спостерігали збільшення рівня сечової кислоти (у 2,5 разів) та незначне підвищення концентрації креатиніну (на 12 %) у порівнянні з контрольною групою. Однак, введення нанокристалічного діоксиду церію призводило до зниження рівня сечової кислоти та креатиніну на 27% та 8% відповідно, що свідчить про часткову нормалізацію функції нирок.

Нами встановлено, що при модельованій ДКМП у дослідних тварин спостерігалось підвищення рівня холестерину на 70% у порівнянні з контрольною групою. Слід зазначити, що при застосуванні нанодисперсного діоксиду церію рівень холестерину знизився на 40% та досягав значень фізіологічної норми (табл. 3).

Переорієнтація окисного метаболізму в міокарді на анаеробний шлях внаслідок інтоксикації та ураження серцевого м'яза доксорубіцином відображалась підвищенням активності креатинфосфокінази МВ в сироватці крові щурів. Це внутрішньоклітинний фермент, який є специфічним і чутливим маркером пошкодження міокарда [21]. Нами встановлено, що на фоні доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії спостерігалось різке підвищення активності креатинфосфокінази МВ в 1,5 рази у дослідних тварин порівняно з контрольною групою. Однак, як видно з табл. 3, введення нанокристалічного діоксиду церію сприяло незначному зниженню активності креатинфосфокінази МВ.

Як зазначено вище, одним із механізмів пошкоджувальної дії доксорубіцину на міокард є активація процесів вільно-радикального окиснення білків та ліпідів, а також зниження системи власного антиоксидантного захисту організму.

Результати дослідження показників перекисного окиснення ліпідів, білків та ферментів антиоксидантного захисту дослідних щурів наведені у табл. 4.

Розвиток дилатаційної кардіоміопатії, індукованої доксорубіцином, характеризувався активацією процесів перекисного окиснення ліпідів, про що свідчив підвищений вміст малонового діальдегіду (в 1,5 рази) в сироватці крові дослідних тварин у порівнянні з контрольною групою. У табл. 4 показано, що застосування нанокристалічного діоксиду церію сприяло зниженню (на 25%) рівня МДА в сироватці крові щурів.

Дослідження перекисного окиснення білків у тварин із модельованою кардіоміопатією показало значну активацію процесів окислювальної деструкції білків за рахунок зростання рівня їх окисних модифікацій (ОМБ) по відношенню до контрольної групи. З табл. 4 видно, що при ДКМП спостерігали підвищення рівня ОМБ в 1,5 рази, проте застосування нанодисперсного діоксиду церію призводило до зниження рівня ОМБ на 28% в сироватці крові тварин.

Введення доксорубіцину експериментальним тваринам супроводжувалось напруженням системи антиоксидантного захисту, на що вказувало зменшення концентрації відновленого глутатіону (на 9%) та активності каталази (на 31%) у порівнянні з контрольною групою. З табл. 4 видно, що позитивний вплив нанодисперсного діоксиду церію проявлявся збільшенням вмісту відновленого глутатіону та активності каталази в контрольній патології на 11% та 32% відповідно.

Таким чином, у тварин з модельованою дилатаційною кардіоміопатією розвивалась надмірна активація перекисного окиснення ліпідів та білків, а також зниження концентрації відновленого глутатіону та активності каталази. В той же час, внутрішньочеревне введення нанокристалічного діоксиду церію призводило до зниження рівня по-

Таблиця 4

Вплив наночастинок діоксиду церію на показники перекисного окиснення ліпідів, білків та антиоксидантної системи в крові щурів на фоні модельованої кардіоміопатії

Показник	Умови досліджу		
	Контроль	Модельована ДКМП	Модельована ДКМП+CeO ₂
Активність каталази, ммоль/мл/хв	10,335±1,362	7,097±0,089*	9,357±1,015#
Відновлений глутатіон, мкмоль/мл	3,246±0,084	2,942±0,104*	3,266±0,065#
Малоновий діальдегід, мкмоль/мл	3,438±0,179	4,720±0,476*	3,559±0,621#
Окисна модифікація білків, мкмоль/мл	2,646±0,309	3,970±0,352*	2,874±0,153#

Джерело: розроблено авторами

казників перекисного окиснення ліпідів і білків, а також підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту в сироватці крові тварин.

Висновки і пропозиції. Таким чином, вразовуючи позитивний вплив нанокристалічного діоксиду церію на деякі гематологічні та біохіміч-

ні показники периферійної крові, архітекtonіку кардіоміоцитів, а також індекси окисного стресу з великою ймовірністю можна стверджувати, що дані наночастинки володіють корегуючою дією в умовах окисного стресу, притаманного доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії у щурів.

Список літератури:

1. Cappetta D., Rossi F., Piegari E. et al. Doxorubicin targets multiple players: a new view of an old problem // *Pharmacol. Res.* – 2017. – Vol. 127. – P. 4–14.
2. McGowan J., Chung R., Maulik A. et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2017. – № 31. – P. 63–75.
3. Menna P., Salvatorelli E. Primary prevention strategies for anthracycline cardiotoxicity: a brief overview // *Chemotherapy.* – 2017. – Vol. 62. – P. 159–168.
4. Groarke J.D., Nohria A. Anthracycline cardiotoxicity: a new paradigm for an old classic // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131. – P. 1946–1949.
5. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В. и др. Кардиоонкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности // *Кардиология.* – 2016. – № 12. – С. 72–79.
6. Renu K., Abilash V.G., Tirupathi P.B., Arunachalam S. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy – an update // *Eur. J. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 818. – P. 241–253.
7. Angelis A., Urbanek K., Cappetta D., Piegari E. et al. Doxorubicin cardiotoxicity and target cells: a broader perspective // *Cardio-Oncology.* – 2016. – № 2. – P. 23–35.
8. Nelson B., Johnson M., Walker M. et al. Antioxidant cerium oxide nanoparticles in biology and medicine // *Antioxidants.* – 2016. – Vol. 5. – P. 71–86.
9. Das S., Dowding J., Klump K. et al. Cerium oxide nanoparticles: applications and prospects in nanomedicine // *Nanomedicine.* – 2013. – Vol. 8. – P. 1483–1508.
10. Chen S., Hou Y., Cheng G. et al. Cerium oxide nanoparticles protect endothelial cells from apoptosis induced by oxidative stress // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2013. – Vol. 154. – P. 156–166.
11. Pesic M., Podolski-Renic A., Stojkovic S. et al. Anti-cancer effects of cerium oxide nanoparticles and its intracellular redox activity // *Chem. Biol. Interact.* – 2015. – Vol. 232. – P. 85–93.
12. Charbgo F., Ahmad M., Darroudi M. Cerium oxide nanoparticles: green synthesis and biological applications // *Int. J. Nanomed.* – 2017. – Vol. 12. – P. 1401–1413.
13. Gagnon J., Fromm K. Toxicity and protective effects of cerium oxide nanoparticles (nanoceria) depending on their preparation method, particle size, cell type, and exposure route // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 4510–4517.
14. Henriksen P. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention // *Heart.* – 2017. – Vol. 103. – P. 62–73.
15. Sedlak K.J., Lindsay R. Estimation of total proteinbound and nonproteinsulfhydryl group in tissues with Ellmans reagent // *Anal. Biochem.* – 1968. – Vol. 25. – P. 192–205.
16. Королюк М.А., Иванова Л.Н., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–19.
17. Rio D. Rapid fluorimetric method to detect total plasma malondialdehyde with mild derivatization conditions // *Clinical Chem.* – 2003. – Vol. 49. – P. 690–692.
18. Reznick, A.Z., Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay // *Meth. Enzymol.* – 1994. – Vol. 233. – P. 357–363.
19. Орадова А.Ш., Камзина Е.К., Бекенова А.А. Метод определения липопротеидов высокой и низкой плотности // *Вестник КазНМУ.* – 2014. – № 1. – С. 293–294.
20. Bhattacharya B., Mukherjee S. Cancer therapy using antibiotics // *Journal of Cancer Therapy.* – 2015. – № 6. – P. 849–858.
21. Kim S., Kwak J., Jung Y. et al. Comparison of doxorubicin-induced cardiotoxicity in the ICR mice of different sources // *Lab. Anim. Res.* – 2017. – Vol. 33. – P. 165–170.