

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2010
УДК 616.127 – 08: 615.277: 615.212] – 092.9

Оцінка деяких показників інтенсивності перекисного окиснення ліпідів у тканинах міокарда на тлі використання нестероїдних протизапальних засобів за умов кардіоміопатії, спричиненої доксорубіцином

Є.О.Чернов

Дніпропетровська державна медична академія, кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармакоеконіміки
Дніпропетровськ, Україна

У роботі висвітлені та проаналізовані дані щодо можливості визначення лікарського засобу з групи нестероїдних протизапальних засобів, що могли б використовуватись на тлі кардіоміопатії, спричиненої доксорубіцином, та можливість подолання такої за допомогою використання флавоноїду рослинного походження — кверцетину. Представлена порівняльна характеристика впливу на міокард препаратів з групи нестероїдних протизапальних засобів з різною селективністю по відношенню до ізоферментів ЦОГ (кеторолак — ЦОГ-1 селективний, лорноксикам — ЦОГ неселективний та цефекоксиб — ЦОГ-2 селективний засіб). Моделювання кардіоміопатії проводили шляхом введення доксорубіцину в дозі 5 мг/кг один раз на тиждень протягом 5 тижнів. Встановлено, що за даними перекисного окиснення ліпідів у тканинах міокарда найбільшу негативну дію на них мали лорноксикам та цефекоксиб. Найменшу негативну дію на дані показники мав препарат кеторолак. Кверцетин призводив до підвищення активності супероксиддисмутази і каталази та зниження вмісту малонового діальдегіду на тлі кардіоміопатії, спричиненої доксорубіцином. Показано, що кверцетин здатен знижувати негативний вплив кеторолаку на зазначені показники перекисного окиснення ліпідів на тлі вищевказаної експериментальної патології.

Ключові слова: кардіоміопатія, доксорубіцин, нестероїдні протизапальні засоби, кверцетин, перекисне окиснення ліпідів.

ВСТУП

Кардіоміопатія, спричинена доксорубіцином, є однією з проблем онкології та кардіології. Також актуальним лишається питання вибору лікарських засобів для лікування больового синдрому на тлі цього типу кардіоміопатії [2]. Це питання має велике значення, враховуючи те, що антибіотики антрациклінового ряду, зокрема блеоміцин, карубіцин, даунорубіцин, дактиноміцин, доксорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин, мають широкий спектр застосування в онкологічній практиці. Проте одним з найважливіших препаратів цього ряду є доксорубіцин [5].

Доксорубіцин є одним з найбільш важливих протипухлинних антибіотиків. Він використовується головним чином для лікування раку молочної залози, ендометрію, яєчників, яєчок, щитоподібної залози та легень, а також для лікування багатьох сарком [6].

Питання захисту міокарда за умов зазначеної патології стоїть дуже гостро [2], та на сьогоднішній день існує єдиний препарат з доказовою базою, що використовується для профілактики кардіоміопатії, — «Дексразоксан» («Кардіоксан™», Novartis Pharmaceuticals UK, Ltd., Великобританія) [8]. Проте цей засіб не зареєстрований на фармацевтичному ринку України.

У літературі на сьогоднішній день маємо дані щодо побічних ефектів «Дексразоксану», зокрема його згубний вплив на кістковий мозок, тому пошук нових кардіопротекторів лишається актуальним. Останнім часом зростає інтерес до засобів для профілактики кардіоміопатії, спричиненої доксорубіцином, зокрема засобів з групи флавоноїдів [11].

Також доречним є питання впливу нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) на

ТАБЛИЦЯ 1

Показники перекисного окислення ліпідів у тканинах міокарда під впливом НПЗЗ, кверцетину та комбінації кеторолаку з кверцетином за умов кардіоміопатії, спричиненої доксорубіцином

Група	Показник	Супероксиддисмутаза (од. акт./мг білка)		Каталаза (мкат/л)		Малоновий діальдегід (нмоль/мг білка)	
		21-й день	35-й день	21-й день	35-й день	21-й день	35-й день
1	M±m	9,67±0,22	9,73±0,23	15,47±0,47	15,86±0,48	1,05±0,055	1,09±0,043
2	M±m	6,16±0,28*	5,71±0,33*	11,10±0,67*	10,26±0,6*	1,67±0,049*	1,81±0,043*
3	M±m	5,19±0,25**	4,81±0,17**	8,63±0,56**	8,79±0,53**	1,86±0,078*	1,95±0,106*
4	M±m	5,12±0,24**	4,65±0,19**	8,13±0,48**	7,44±0,49**	1,96±0,04**	2,09±0,076**
5	M±m	5,03±0,3**	4,71±0,24**	8,04±0,53**	6,95±0,57**	1,90±0,032**	2,07±0,059**
6	M±m	7,37±0,29**	7,58±0,43**	13,29±0,55**	13,75±0,69**	1,41±0,047**	1,49±0,048**
7	M±m	6,62±0,34*	6,62±0,17**	10,06±0,48*	10,21±0,43*	1,51±0,049*	1,64±0,032**

Примітки: * – $P < 0,05$ – достовірно по відношенню до 1 групи; ** – $P < 0,05$ – достовірно по відношенню до 2 групи.

міокард [9]. Це питання постало з розвитком такої підгрупи представників цього класу, як коксиби, вибіркові інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Ці препарати належать до препаратів першої лінії вибору для лікування болювого та запального синдрому легкої та помірної вираженості [1]. Також деякі з лікарських засобів, що належать до НПЗЗ, можуть відпускатися без рецепта, що ускладнює контроль за використанням цих засобів, за умов отримання протипухлинної терапії цитостатиками.

Вважається, що одним з механізмів пошкоджувальної дії доксорубіцину на міокард є активація процесів вільно-радикального окиснення [13], зокрема підвищеної виробки вільних радикалів кисню [10].

Метою дослідження є визначення засобу з групи нестероїдних протизапальних засобів, що має найменшу негативну дію на обрані нами показники активності системи перекисного окиснення ліпідів у тканинах міокарда [14]. Нами були обрані наступні показники: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, малоновий діальдегід (МДА) [12].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведені на 84 білих щурах-самцях масою 210-240 г, котрі утримувались в стандартних умовах віварію [3]. Тварин було розділено на сім груп: 1 група — інтактні тварини, що отримували фізіологічний розчин у дозі 0,1 мл на 100 г ($n=12$); 2 група — тварини з експериментальною кардіоміопатією, що отримували доксорубіцин (КМПДК) (внутрішньоочередово 5 мг/кг один раз на тиждень протягом 5 тижнів; $n=12$); 3 група — тварини, що на тлі КМПДК отримували кеторолак (5 мг/кг щоденно перорально; $n=12$); 4 група — тварини, що на

тлі КМПДК отримували лорноксикам (1,3 мг/кг щоденно перорально; $n=12$); 5 група — тварини, що на тлі КМПДК отримували целекоксиб (50,0 мг/кг щоденно перорально; $n=12$); 6 група — тварини, що на тлі КМПДК отримували кверцетин (50 мг/кг щоденно перорально; $n=12$); 7 група — тварини, що на тлі КМПДК отримували кеторолак (5 мг/кг щоденно перорально) та кверцетин (50 мг/кг щоденно перорально) ($n=12$). Половину тварин було декапітовано на 21-й день, другу половину — на 35-й день. Тварин виводили з експерименту з дотриманням загальних етичних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та в інших наукових цілях» [3]. У гомогенатах тканин міокарда визначали ступінь активності ферментів антиоксидантного захисту СОД, каталази та вмісту МДА.

Активність каталази, СОД та вміст МДА і білка визначали з використанням стандартних методик [7].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою ПК, та достовірність визначали за допомогою тест-критерією Стьюдента [4].

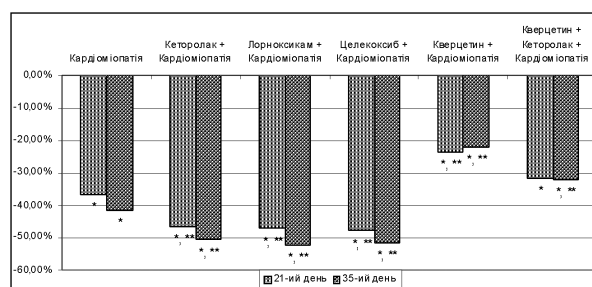


Рис. 1. Зміна активності СОД під впливом НПЗЗ, кверцетину та комбінації кеторолаку з кверцетином за умов кардіоміопатії, спричиненої доксорубіцином.

Примітки: * – $P < 0,05$ – достовірно по відношенню до 1 групи; ** – $P < 0,05$ – достовірно по відношенню до 2 групи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рівень активності СОД був знижений у порівнянні із цим же показником у 1 групі (інтактні тварини). На 21-й день дослідження цей показник у 2 групі знизився на 36,26% ($P < 0,05$) у порівнянні з 1 групою. Найбільше зниження активності СОД на 21-й день у тканинах міокарда спостерігалось у тварин 5 групи, що отримували целекоксиб, та становило 47,92% ($P < 0,05$) у порівнянні з тваринами 1 групи. Найменше зниження в міокарді на 21-й день було відмічено у тварин 3 групи, що приймали кеторолак, та становило 46,34% ($P < 0,05$) у порівнянні з тваринами 1 групи. У тварин 4 групи, що отримували лорноксикам, активність СОД на 21-й день знизилась на 47,04% ($P < 0,05$) у порівнянні з інтактними тваринами (табл. 1, рис. 1).

Під дією кверцетину (6 група) та його комбінації з кеторолаком (7 група) активність СОД у тканинах міокарда на 21-й день знижується на 36,26% ($P < 0,05$) та 31,52% ($P < 0,05$) відповідно (табл. 1, рис. 1).

На 35-й день активність СОД у тканинах міокарда тварин 2 групи була знижена в порівнянні з показниками 1 групи на 41,29% ($P < 0,05$). Цікаво, що найбільше зниження активності СОД відмічалось в 4 групі тварин, що отримували лорноксикам, та становило 52,22% ($P < 0,05$) у порівнянні з тваринами 1 групи. Зниження активності СОД у тканинах міокарда на 35-й день у тварин 3 групи, що отримували кеторолак, та у тварин 5 групи, що отримували целекоксиб, становило 50,51% ($P < 0,05$) та 51,53% ($P < 0,05$) відповідно у порівнянні з показниками 1 групи. У тварин 6 групи під впливом кверцетину активність СОД на 35-й день знизилась на 22,06% ($P < 0,05$) у порівнянні з показниками 1 групи, а у тварин 7 групи, що отримували кверцетин та кеторолак, зниження становило 31,96% у порівнянні з показниками тієї ж 1 групи (табл. 1, рис. 1).

Активність каталази у тканинах міокарда також була знижена у тварин 2 групи в порівнянні з тваринами 1 групи та становила 28,23% ($P < 0,05$) та 35,30% ($P < 0,05$) на 21-й та 35-й день відповідно. У 3 групі тварин, що на тлі кардіоміопатії отримували кеторолак, активність каталази знизилась на 44,23% ($P < 0,05$) та 44,56% ($P < 0,05$) у порівнянні з показниками інтактних тварин на 21-й та 35-й день відповідно. Зниження активності каталази в 4 групі тварин, що отримували лорноксикам, на 21-й та 35-й день становило 47,47% ($P < 0,05$) та 53,06% ($P < 0,05$) відповідно. У тварин 5 групи, що отримували целекоксиб, активність каталази знизилась на

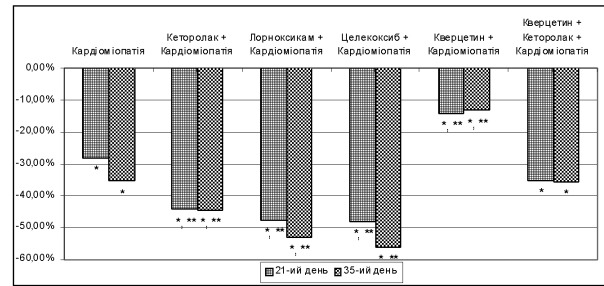


Рис. 2. Зміна активності каталази під впливом НПЗЗ, кверцетину та комбінації кеторолаку з кверцетином за умов кардіоміопатії, спричиненої доксорубіцином.

Примітки: * – $P < 0,05$ – достовірно по відношенню до 1 групи; ** – $P < 0,05$ – достовірно по відношенню до 2 групи.

48,03% ($P < 0,05$) та 56,15% ($P < 0,05$) на 21-й та 35-й день відповідно. Активність каталази в 6 групі тварин, що отримували кверцетин, знизилась на 14,10% ($P < 0,05$) та 13,29% ($P < 0,05$) на 21-й та 35-й день відповідно. Комбінація кеторолаку з кверцетином у 7 групі призвела до зниження активності каталази на 21-й день на 35,01% ($P < 0,05$) та на 35-й день на 35,59% ($P < 0,05$) у порівнянні з показниками 1 групи. (табл. 1, рис. 2).

Вміст МДА в тканинах міокарда у тварин з кардіоміопатією на 21-й та 35-й день підвищився на 58,07% ($P < 0,05$) та 65,34% ($P < 0,05$) відповідно. Найбільше підвищення вмісту МДА в тканинах міокарда на 21-й день спостерігалось у групі лорноксикаму (4 група) та целекоксибу (5 група) та становило 86,23% ($P < 0,05$) та 80,54% ($P < 0,05$) відповідно. Кеторолак (3 група) призвів до підвищення вмісту МДА на 76,27% у порівнянні з показниками інтактних тварин. Кверцетин та його комбінація з кеторолаком (6 та 7 групи відповідно) призвели до зниження вмісту МДА на 34,18% ($P < 0,05$) та 43,51% ($P < 0,05$) відповідно в порівнянні з тим же показником у групі інтактних тварин (табл. 1, рис. 3).

На 35-й день найбільше підвищення вмісту МДА також спостерігалось у 4 та 5 групах тва-

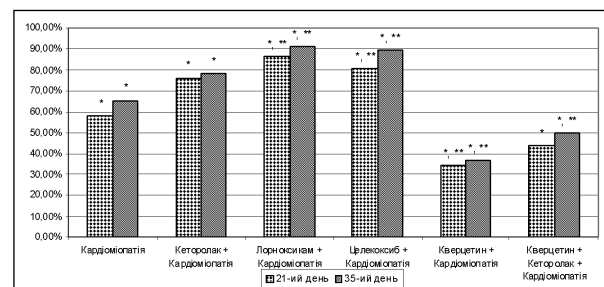


Рис. 3. Зміна вмісту МДА в тканинах міокарда під впливом НПЗЗ, кверцетину та комбінації кеторолаку з кверцетином за умов кардіоміопатії, спричиненої доксорубіцином.

Примітки: * – $P < 0,05$ – достовірно по відношенню до 1 групи; ** – $P < 0,05$ – достовірно по відношенню до 2 групи.

рини, що отримували лорноксикам та целексиксид відповідно. Це підвищення становило 91,30% ($P < 0,05$) та 89,16% ($P < 0,05$) відповідно в 4 та 5 групах по відношенню до показників 1 групи. У 3 групі під впливом кеторолаку підвищення було не таким значним та становило 78,17% ($P < 0,05$) у порівнянні з показниками 1 групи. У 6 групі під впливом кверцетину вміст МДА у тканинах міокарда був підвищений на 35-й день на 36,49% ($P < 0,05$), а в 7 групі тварин, що отримували кеторолак у комбінації з кверцетином, — на 49,92% ($P < 0,05$) (табл. 1, рис. 3).

ВИСНОВКИ

1. Підвищення вмісту малонового діальдегіда та зниження активності супероксиддисмутази та каталази у гомогенатах тканин міокарда свідчать про негативний вплив доксорубіцину на стан зазначених показників на всіх етапах експерименту на 21-й та 35-й день.

2. Лорноксикам та целексиксид мали найбільший негативний вплив на зазначені показники за умов кардіоміопатії, спричиненої доксорубіцином.

3. Негативна дія кеторолаку на активність СОД, каталази та вміст МДА була найменшою на тлі його ушкодження доксорубіцином.

4. Кверцетин підвищує активність каталази та супероксиддисмутази та зменшує вміст малонового діальдегіду за умов моделювання кардіоміопатії доксорубіцином.

5. Кеторолак може бути одним з нестероїдних протизапальних засобів, що є найбільш безпечними за результатами активності СОД і каталази та вмісту МДА у гомогенатах тканин. Проте цей факт потребує більш детальних клінічних досліджень.

6. Негативну дію кеторолаку на вищезазначені показники за умов кардіоміопатії, спричиненої доксорубіцином, можливо знизити за умов одночасного його використання з кверцетином.

ЛІТЕРАТУРА

- Вікторов О.П. Нестероїдні протизапальні препарати у XXI сторіччі: користь/ризик / О.П.Вікторов // Український ревматологічний журнал. — 2005. — №2. — С. 3-7.
- Касчиато Д. Онкологія / Д.Касчитато. — М.: Практика, 2008. — 1039 с.
- Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рек. / Под ред. А.В.Стефанова. — К.: Авиценна, 2002. — 568 с.
- Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н. Бабич. — К.: Морион, 2001. — 408 с.
- Лили Л. Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы / Л.Лили. — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2007. — 582 с.
- Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н.И.Переводчикова. — 2-е изд. — М.: Практическая медицина, 2005. — 704 с.
- Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л.А.Даниловой. — СПб.: Питер, 2003. — 736 с.
- Dexrazoxane prevents doxorubicin-induced long-term cardiotoxicity and protects myocardial mitochondria from genetic and functional lesions in rats / D.Lebrecht, A.Geist, U.-P. Ketelsen [et al.] // Br. J. Pharm. — 2007. — Vol. 151. — P. 771-778.
- Diclofenac sodium, a nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drug, aggravates doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats / B.K.Singh, R.A.Pathan, K.K.Pillai [et al.] // J. Cardiovasc. Pharm. — 2009. — Vol. 13. — P.75-89.
- Effects by doxorubicin on the myocardium are mediated by oxygen free radicals / M.F.Xu, P.L.Tang, Z.M.Oian [et al.] // Life science. — 2001. — Vol. 68. — P. 889-901.
- Flavonoids as protectors against doxorubicin cardiotoxicity: role of iron chelation, antioxidant activity and inhibition of carbonyl reductase./ Kaiserova H., Simunek T., Van der Vijgh W.J. [et al.] // Biochem. Biophys. Acta. — 2007. — Vol. 1772, №9. — P. 1065-1074.
- Hayward R. Doxorubicin cardiotoxicity in the rat: in vivo characterization / R.Hayward, D.S.Hydock // J. Am. Ass. Lab. Anim. Sci. — 2007. — Vol. 46, №6. — P. 30-32.
- Horenstein M.S. Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention / M.S.Horenstein, R.S.Van der Heide, T.J.L'Ecuyer // Molecular genetics and metabolism. — 2000. — Vol. 71. — P. 436-444.
- Iloprost attenuates doxorubicin-induced cardiac injury in a murine model without compromising tumour suppression / T.G.Neilan, D.S.Jassal, M.F.Scully [et al.] // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 1251-1256.

Е.А.Чернов. Оценку некоторых показателей интенсивности перекисного окисления липидов в тканях миокарда на фоне использования нестероидных противовоспалительных средств при кардиомиопатии доксорубицинового происхождения. Днепропетровск, Украина.

Ключевые слова: кардиомиопатия, доксорубицин, нестероидные противовоспалительные средства, кверцетин, перекисное окисление липидов.

В работе освещены и проанализированы данные, касающиеся возможности определения лекарственного средства из группы нестероидных противовоспалительных средств, которые могли бы использоваться на фоне кардиомиопатии, вы-

званої доксорубицином, и возможность преодоления таковой с помощью применения флавоноида растительного происхождения — кверцетина. Представлена сравнительная характеристика влияния на миокард препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств с разной селективностью по отношению к изоферментам ЦОГ (кеторолак — ЦОГ-1 селективный, лорноксикам — ЦОГ неселективный и цефекоксиб — ЦОГ-2 селективный). Моделирование кардиомиопатии проводили путем введения доксорубицина в дозе 5 мг/кг один раз в неделю на протяжении 5 недель. Установлено, что по показателям перекисного окисления липидов в тканях миокарда наибольшее негативное действие на них имели лорноксикам и цефекоксиб. Наименьшее негативное влияние на данные показатели имел кеторолак. Кверцетин приводил к повышению активности супероксиддисмутазы, каталазы и снижению содержания малонового диальдегида на фоне кардиомиопатии, вызванной доксорубицином. Показано, что кверцетин способен снижать негативное действие кеторолака на указанные показатели при вышеупомянутой экспериментальной патологии.

Ye.A.Chernov. Evaluation of certain indexes of lipid peroxidation intensity in the myocardium under action of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the case of cardiomyopathy caused by doxorubicin. Dnipropetrovsk, Ukraine.

Key words: cardiomyopathy, doxorubicin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, quercetin, lipid peroxidation.

In this work we presented and analyzed the data concerning a possibility of usage of drugs from the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs which can be used in the case of cardiomyopathy caused by doxorubicin and a possibility to negotiate this using flavonoid of plant origine, quercetin. A comparative characteristic of impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on myocardium was presented depending on their selectivity to isoenzymes of COX (ketorolac — COX-1 selective drug, lornoxicam — COX non-selective, celecoxib — COX-2 selective). Modeling of cardiomyopathy was produced by injecting doxorubicine in the dose 5 mg/kg once a week, during 5 weeks. It was determined by evaluating data of selected indexes of lipid peroxidation in the myocardium the most negative effect on these had lornoxicam and celecoxib. The least negative action on selected indexes had ketorolac. Quercetin led to increase of activity of superoxide dismutase, catalase and content of malondialdehyde. It was shown that quercetin was able to diminish negative action of ketorolac on selected indexes in the case of that experimental cardiomyopathy.

Надійшла до редакції 28.10.2010 р.