

*Conclusions.* In our opinion, the results of the study will complement current ideas about the effect of low-intensity prolonged irradiation on the state of psychophysiological and neurodynamic functions of individuals living in contaminated areas of Ukraine and Sumy region in particular.

*Prospects for further research.* We believe that the results of further comprehensive studies on the effects of chronic irradiation in small doses can be used to confirm or refute modern theories regarding the manifestations of exogenous chronic stress factors, in particular those directly related to the consequences of the Chernobyl accident, namely low-intensity irradiation of the human body, central nervous system and immune systems in particular.

**Key words:** central nervous system, psychophysiological functions, low intensity prolonged radiation, territory of enhanced radioecological control.

Рецензент – проф. Міщенко І. В.  
Стаття надійшла 24.01.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-375-380

УДК 612.135:615.065-57.087

Дзюба В. О., Кучменко О. Б., Горбань Д. Д., Яковійчук О. В.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН В РОБОТІ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВВЕДЕННЯ ДОКСОРУБІЦИНУ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ КОРЕКЦІЇ

Мелітопольський державний педагогічний університет  
імені Богдана Хмельницького (м. Мелітополь)

dziuba-v-v@yandex.ua

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота виконана у межах наукової теми кафедри анатомії і фізіології людини і тварин Мелітопольського державного педагогічного університету імені Б. Хмельницького «Механізм розвитку гіпоксичного стану під час нітритної метгемоглобінемії» (№ державної реєстрації 0117U006710).

**Вступ.** Доксорубіцин є антибіотиком антрациклінового ряду, який широко використовується в якості антинеопластичного агенту. Хіміотерапевтична протипухлинна дія доксорубіцину опосередковується шляхом інтеркалювання антрациклінового кільця в подвійну спіраль ДНК для завади точному зчитуванню, тим самим блокуючи поділ швидко проліферуючих клітин [1]. Однак протипухлинний ефект доксорубіцину прямо корелює з дозозалежним проявом цитотоксичності відносно більшості органів, у тому числі й серця. Хронічні побічні ефекти, викликані доксорубіцином, незворотні. Найнебезпечнішим вважається розвиток кардіоміопатії, що в подальшому може призвести до застійної серцевої недостатності [2]. З метою зменшення негативних наслідків доксорубіцинової хіміотерапії часто застосовують в якості препаратів корекції різноманітні антиоксидантні речовини, такі, наприклад, як Тіотриазолін [3] чи Кудесан [4].

Важливе місце в діагностиці функціонального стану організму посідає дослідження мікроциркуляторних процесів. Стан обміну речовин і функціонування будь-якого органу безпосередньо визначається адекватним станом мікроциркуляції крові. З іншого боку, будь-який патологічний процес протікає з різними змінами в мікроциркуляційному руслі [5]. Вченими неодноразово було показано, що по результатам дослідження процесів кровообігу в шкірі можна судити про роботу мікроциркуляторного русла в інших частинах організму [6,7]. Окрім того, зміни мікроциркуляторних процесів можуть безпосередньо виступати в якості раннього маркера кардіотоксичності при введенні доксорубіцину у щурів [2].

Кардіотоксичність доксорубіцину характеризується через електрофізіологічні, біохімічні та морфоло-

гічні альтерації, що приводять до розвитку незворотної серцевої дисфункції та серцевої недостатності [8]. Впливаючи на роботу серцевого м'язу, доксорубіцин порушує роботу мітохондрій [1], викликає дисбаланс в енергетичних процесах клітини [9], інгібує експресію кардіоміоцит-специфічних генів [10], інтенсифікує продукцію прозапальних та пригнічує вироблення протизапальних цитокінів [11], та ін. Припускається, що все це пов'язано із викликаною доксорубіцином гіперпродукцією вільних радикалів та порівняно слабким антиоксидантним захистом кардіоміоцитів. У зв'язку з цим вважається доцільним використання антиоксидантів з метою захисту організму в цілому та конкретно серця від негативного впливу доксорубіцину [12].

**Метою дослідження** було з'ясування особливостей впливу доксорубіцину та метаболічних препаратів корекції на показники функціонування мікроциркуляторного русла щурів.

**Об'єкт і методи дослідження.** Експеримент проведено на 40 білих безпородних щурах-самцях масою 220-260 г. Щурів утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин було розділено на 4 групи: перша група – щури, яким вводили тільки розчин доксорубіцину (доксорубіцин гідрохлорид, «Сіндан Фарма» СРЛ, Румунія) внутрішньом'язово в дозі 5 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень протягом трьох тижнів для моделювання доксорубіцинової кардіоміопатії [13]; тваринам із другої групи разом із доксорубіцином вводили морфолінієву сіль тіазотної кислоти (препарат тіотриазолін, ПАТ «Галичфарм», Україна) у дозі 150 мг/кг маси тіла; тваринам із третьої групи вводили убіхінон-10 (препарат кудесан Q10, убідекаренон, ТОВ «ЗовнішторгФарма», Росія) у дозі 10 мг/кг маси тіла; тваринам із четвертої групи разом із доксорубіцином вводили комплекс попередників і модуляторів біосинтезу убіхінону (ЕПМ-Mg), котрий складався із вітаміну Е (10 мг/кг), пара-оксibenзойної кислоти (100 мг/кг), метіоніну (100 мг/кг) та іонів магнію (5 мг/кг). Тіотриазолін, кудесан та комплекс ЕПМ-Mg вводилися тваринам перорально, щоденно, протягом трьох

тижнів із моменту першого введення доксорубіцину у зазначених вище дозах. Експерименти на тваринах проводились із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Для вивчення функціонального стану мікроциркуляції крові застосовано метод лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) [14]. ЛДФ здійснювали лазерним аналізатором кровотоку «ЛАКК-01» (виробництво НПП «Лазма») з лазерним джерелом випромінювання на довжині хвилі 0,63 мкм. Голівка оптичного зонда (датчика приладу) фіксувалася на дорсальній поверхні хвоста біля його основи. Лазерний аналізатор був з'єднаний із комп'ютером, на екран монітора виводилася крива запису ЛДФ у реальному масштабі часу, стандартний запис здійснювався протягом чотирьох хвилин (рис. 1). В ході експерименту запис ЛДФ-грам для тварин кожної із груп було проведено три рази: перший – до введення препаратів (ці значення використовувались у якості контролю); другий – після

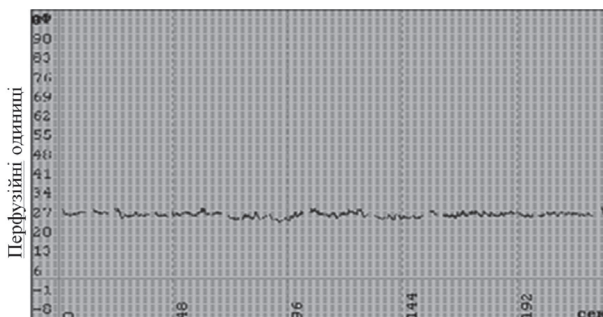


Рис. 1. Типова ЛДФ-грама при 4-х хвилинному записі.

тижня прийому препаратів; третій – після трьох тижнів прийому препаратів. Усі заміри показників відбувались у проміжку з 11 до 13 години дня.

Методом лазерної доплерівської флоуметрії визначали параметр мікроциркуляції (ПМ) – середню величину перфузії одиниці об'єму тканини за одиницю часу; середнє квадратичне відхилення (СКВ) – середню амплітуду коливань кровотоку; коефіцієнт варіації (Кв) – показник, що характеризує співвідношення величин ПМ та СКВ та використовується для аналізу розрахункових параметрів. Також для кожної групи дослідних щурів було проведено аналіз амплітудно-частотного спектру (АЧС). АЧС-аналіз проводився за допомогою розщеплення ЛДФ-грами на складові, при якому з'являється можливість визначити ступінь вираження тих чи інших коливань тканинного кровотоку в

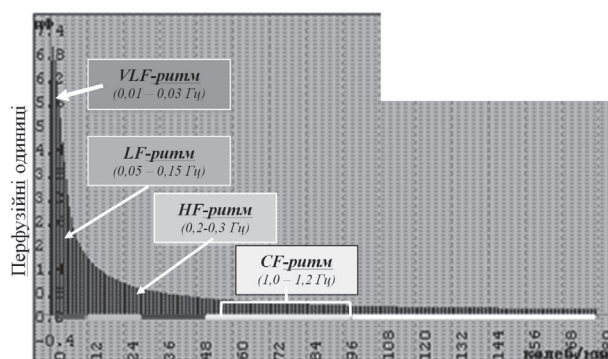


Рис. 2. Амплітудно-частотний спектр коливань кровотоку.

тканинній гемодинаміці (рис. 2). При аналізі амплітудно-частотного спектру ЛДФ-грам визначали середню амплітуду коливань фізіологічно найбільш значимих коливань кровотоку: дуже низькочастотних коливань (VLF), пов'язаних зі станом гуморально-метаболических факторів; низькочастотних коливань (LF), обумовлених вазомоціями; високочастотних коливань, обумовлених періодичними змінами тиску у венозному відділі русла при диханні; пульсових коливань (CF), синхронізованих із серцевим ритмом. VLF та LF характеризують активні механізми модуляції кровотоку, HF та CF – пасивні. Співвідношення активних та пасивних модуляцій кровотоку розраховується як індекс флаксомоцій (ІФМ). Коефіцієнт варіації вимірювався у відсотках, індекс флаксомоцій – в умовних одиницях, а решта показників вимірювалась у перфузійних одиницях (перф. од.) [14,15].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили шляхом використання пакету спеціалізованого програмного забезпечення MS Office Excel-2010.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Отримані в ході експериментального дослідження показники, що характеризують функціонування мікроциркуляторного русла щурів, представлені нижче у таблиці. За введення доксорубіцину спостерігається зменшення усіх досліджуваних показників лазерної доплерівської флоуметрії вже після першого тижня експерименту. Порівняно з показниками у щурів до експерименту, після однієї та трьох доз доксорубіцину, відповідно, показник мікроциркуляції зменшився на 2,5% та 6,1%, середнє квадратичне відхилення – на 26% та 34,8%, а коефіцієнт варіації – на 50,4% та 33,9%, однак всі зміни не були статистично значимими. Індекс флаксомоцій після першого введення зменшився на 4,4% і до кінця експерименту не змінювався.

У першій групі тварин після одного та трьох тижнів ін'єкції доксорубіцину середня амплітуда VLF була, відповідно, меншою на 10,6% та 27,6%, LF – на 6,9% та 10,3%, HF – на 7,7% та 15,4% порівняно з контрольними значеннями. Амплітуда CF після першого тижня майже не змінилась, а до кінця експерименту зросла на 25%.

В результаті використання разом із доксорубіцином тіотриазоліну після одного та трьох тижнів дослідження, відносно контрольних значень, показник мікроциркуляції, відповідно, збільшився на 3,8% та 5,5%, СКВ – на 50% та 68,8%, коефіцієнт варіації – на 30,3% та 34,8%, однак, як і у випадку із доксорубіцином, зміни не були статистично значимими. Індекс флаксомоцій після першого тижня знизився на 35,3%, однак потім почав зростати і на кінець експерименту був навіть на 2% більшим ніж до введення препаратів.

Після першого тижня ін'єкцій доксорубіцину із супутнім використанням тіотриазоліну прослідковувалося підвищення середньої амплітуди коливань для хвиль усіх досліджуваних частот: амплітуда VLF

зросла на 37,1%, LF – на 23,1%, а HF та CF збільшились у 2 рази. Середня амплітуда VLF зростала протягом усього експерименту і після третього тижня була більшою за вихідні значення на 40%. Середня амплітуда хвиль інших частот, після першого тижня, почала зменшуватись, і на кінець дослідження амплітуда LF та HF, порівняно із показниками до початку експерименту, була більшою лише на 15,4% та 33,3% відповідно, а

Показники функціонування мікроциркуляторного русла щурів за умов введення доксорубіцину та метаболічних препаратів корекції

Дослідні групи	ДОКСОРУБІЦИН			ТІОТРИАЗОЛІН			КУДЕСАН			ЕПМ-Mg			
	контр.	через 1 тижд.	через 3 тиж.	контр.	через 1 тижд.	через 3 тиж.	контр.	через 1 тижд.	через 3 тиж.	контр.	через 1 тижд.	через 3 тиж.	
ПМ, (перф.од.)	24,5±1,3	23,9±3	23±2,9	23,7±1,5	24,6±2,8	25±2,7	22,2±7,3	44,2±4,9	48,8±4,9	19,14±3,4	68,7±2,4	74,04±2,5	
СКВ, (перф.од.)	2,3±0,9	1,7±0,3	1,5±0,2	1,6±0,2	2,4±1,1	2,7±0,8	1±0,3	0,6±0,2	1,5±1	0,9±0,3	0,54±0,1	1,5±0,5	
Кв, %	12,1±4,5	6±2,7	8±2,9	6,6±0,8	8,6±2,7	8,9±3,4	14,8±4,4	2,8±0,9	5,3±1,7	18,1±4,7	2,4±0,6	3,9±2,1	
Середня амплітуда коливань (перф.од)	VLF	4,7±2,2	4,2±0,7	3,4±1,3	3,5±0,8	4,8±2,1	4,9±2,6	2,0±0,6	1,2±0,4	3,5±1,3	1,7±0,8	1,5±0,7	1,7±0,7
	LF	2,9±1,5	2,7±0,7	2,6±1	2,6±1	3,2±0,8	3±1,7	1,6±0,8	1±0,4	2,6±1	1,3±0,6	1±0,3	1,3±0,6
	HF	1,3±0,6	1,2±0,4	1,1±0,3	0,9±0,3	1,8±0,8	1,2±0,6	0,8±0,2	0,5±0,3	0,9±0,3	0,7±0,3	0,5±0,2	0,7±0,3
	CF	0,4±0,1	0,4±0,09	0,3±0,1	0,3±0,1	0,6±0,3	0,3±0,2	0,3±0,09	0,2±0,1	0,5±0,4	0,2±0,05	0,2±0,1	0,3±0,3

середня амплітуда CF повернулась до контрольних значень.

При використанні в якості препарату супроводу кудесану показник мікроциркуляції після першого тижня експерименту збільшився у 2 ( $p < 0,001$ ) рази, а після трьох тижнів був більшим за вихідні значення в 2,2 ( $p < 0,001$ ) рази. Показник СКВ після першої ін'єкції знизився на 40%, однак потім почав зростати і на кінець експерименту (після трьох ін'єкцій) був більшим за вихідні показники на 66,7%. Коефіцієнт варіації після першого тижня досліджень зменшився у 5,3 ( $p < 0,05$ ) рази порівняно з вихідними показниками, однак потім почав зростати і після трьох тижнів терапії його значення були в 2,8 рази меншими за контроль. ІФМ після першої ін'єкції знизився на 6,1%, після чого цей показник почав зростати і на кінець експерименту був на 39,4% більшим в порівнянні з контрольними значеннями.

У тварин із третьої групи після першого тижня відмічалось зменшення середньої амплітуди коливань для всіх досліджуваних частот. В порівнянні з вихідними значеннями амплітуда VLF знизилась на 40%, LF – на 28,6%, HF – 37,5%, CF – 33,3%. Однак потім середня амплітуда коливань VLF, LF, HF та CF почала зростати і після трьох тижнів експерименту була, відповідно, на 75%, 62,5%, 12,5% та 66,6% більшою за показники цих же тварин до введення препаратів.

У щурів, що приймали в якості препарату корекції комплекс ЕПМ-Mg, показник мікроциркуляції після першого та третього тижня, порівняно з показниками цих же тварин до початку експерименту, збільшився у 3,6 ( $p < 0,001$ ) та 3,9 ( $p < 0,001$ ) рази відповідно. Показник СКВ після першого тижня терапії знизився на 40%, однак потім зростав і на кінець експерименту був на 66,7% більшим за контрольні значення. В результаті прийому доксорубіцину та комплексу ЕПМ-Mg протягом одного тижня коефіцієнт варіації зменшився у 7,5 ( $p < 0,001$ ) рази, після чого почав поступово зростати і на кінець експерименту, порівняно з показниками тварин цієї ж групи до введення препаратів, був меншим у 4,6 ( $p < 0,01$ ) рази. Коефіцієнт варіації, в порівнянні з показниками до початку експерименту, після

одного та трьох тижнів досліду був меншим, відповідно, в 7,5 ( $p < 0,001$ ) та 4,6 ( $p < 0,01$ ) рази. Індекс флаксомочій після першого тижня зріс на 9,1%, однак потім почав падати і на кінець експерименту був меншим за контрольні значення на 9%.

Середня амплітуда коливань VLF, LF та HF після першого тижня експерименту в четвертій групі знизилась, відповідно, на 11,8%, 23% та 28,6%, а після трьох тижнів прийому препаратів середні амплітуди (перерахованих вище частот) повернулись до контрольних значень. Середня амплітуда CF після першого тижня не змінилася, однак після трьох тижнів прийому препаратів цей показник зріс на 50%.

Підвищення показника мікроциркуляції свідчить про збільшення перфузії тканин. При зростанні ПМ разом зі збільшенням середньої амплітуди коливань CF можна говорити про збільшення притоку крові у мікроциркуляторне русло в зв'язку зі зниженням еластичності судинної стінки та розширенням просвіту судин [15]. В нашому дослідженні подібні зміни прослідковувалися у другій групі (доксорубіцин та тіотриазолін) після одного тижня вживання препаратів, а для третьої (доксорубіцин та кудесан) та четвертої (доксорубіцин та ЕПМ-Mg) груп – після трьох тижнів експерименту. Збільшення амплітуди дихальної хвилі (HF) вкупі зі зростанням ПМ указує на зниження мікроциркуляторного тиску, погіршення відтоку крові та її застій у венулярній ланці [15,16]. Описані вище зміни в роботі кров'яного русла були характерні для тварин із другої та третьої груп.

Окрім описаних вище пасивних факторів (HF та CF) впливу на мікроциркуляторне русло є й активні (VLF та LF), що модулюють потік крові через взаємодію із м'язовим компонентом судинної стінки [17].

Зменшення амплітуди VLF свідчить про морфофункціональну структурну перебудову мікросудин та дисфункціональні порушення, що супроводжуються порушенням ендотелій-залежної вазодилатації [17]. Також середня амплітуда коливань VLF може падати при різноманітних клінічних та фізіологічних порушеннях ліпідного та вуглеводного обміну [18]. Відомо, що доксорубіцин здатен інтенсифікувати вироблення

вільних радикалів, які пригнічують синтез NO. Антиоксиданти, в свою чергу, здатні знижувати негативний вплив вільних радикалів на систему синтезу NO ендотелієм [15]. Імовірно, саме тому в першій групі, де тварини приймали тільки доксорубіцин, протягом усього експерименту прослідковувалося зменшення середньої амплітуди VLF, в той час як в інших групах, де разом із доксорубіцином тваринам вводились антиоксиданти, середня амплітуда VLF після трьох тижнів експерименту була більшою чи близькою до контрольних значень.

Амплітуда LF коливань відображає функціональну активність міоцитів у області прекапілярної ланки мікроциркуляторного русла і вираженість впливів зі сторони адренергічних волокон симпатичної нервової системи на гладку мускулатуру мікросудинного русла. Зниження амплітуди LF свідчить про підвищення периферичного супротиву судин та зменшення нутритивного кровотоку [15,19]. В ході нашого експерименту амплітуда LF зменшувалась у першій групі (доксорубіцин) протягом усього експерименту, а в третій (доксорубіцин та кудесан) та четвертій (доксорубіцин та ЕПМ-Mg) групах – тільки протягом першого тижня. Вважається, що зниження компоненту LF є потужним предиктором ризику раптової смерті у хворих на хронічну серцеву недостатність [20,21].

У роботі [22] було показано, що у людей із метаболічним синдромом та хронічними пошкодженнями серцево-судинної системи відмічалось зниження амплітуди VLF, LF та HF частот. Подібні зміни в роботі мікроциркуляторного русла були характерними для групи щурів, що приймали тільки доксорубіцин.

Показник середнього квадратичного відхилення вказує на глибину модуляції тканинного кровотоку. Після трьох тижнів терапії у тварин із першої групи значення показників СКВ та ПМ зменшились, а в групах, де тваринам на додачу до доксорубіцину вводились метаболічні препарати, значення даних показників навпаки зросли. Виходячи з цього можна зробити висновок, що використані в експерименті препарати супроводу викликають більш глибоку модуляцію мікроциркуляторного русла. Підвищення СКВ у другій групі (доксорубіцин та тіотриазолін) після одного та трьох тижнів терапії відбувалося як за рахунок активних механізмів (зростання показників VLF та LF), так і за допомогою пасивних, про що свідчить підвищення дихальних ритмів (HF).

У групах, де тварини отримували разом із доксорубіцином кудесан та ЕПМ-Mg, після одного тижня терапії відмічалось падіння СКВ (як і в групі що приймала тільки доксорубіцин). Однак після трьох тижнів терапії цей показник у третій та четвертій групах був навіть більшим за контрольні значення, що пов'язано з інтенсифікацією активних та пасивних механізмів впливу на роботу кров'яного русла, оскільки середні амплітуди коливань хвиль досліджуваних частот після трьох тижнів експерименту, порівнюючи з результатами однотижневої терапії, значно зросли. Із цього можна зробити висновок, що доксорубіцин пригнічував модуляцію тканинного кровотоку, а застосування препаратів супроводу призводило до інтенсифікації як активних так і пасивних механізмів контролю мікроциркуляції [15,23].

Коефіцієнт варіації характеризує ефективність роботи мікроциркуляторного русла. При зростанні

глибини модуляції тканинного кровотоку та незмінних об'ємах циркулюючої крові (тобто збільшенні Кв) можна говорити про те, що перфузія тканин протікає з більшою ефективністю. В нашому дослідженні цей показник зменшувався у першій, третій та четвертій групах. Цікавим є той факт, що коефіцієнт варіації зменшувався у третій та четвертій групах навіть не зважаючи на те, що середнє квадратичне відхилення в них зростало. Імовірно, це пов'язано з тим, що покращення модуляції тканинного кровотоку у тварин із третьою та четвертою груп було недостатнім для того, щоб справитись зі значно більшим об'ємом крові, який тепер надходив до нутритивного кровотоку (якщо в другій групі ПМ зріс лише на 5,5% а СКВ на 68,8% – то в третій та четвертій групах ПМ збільшився у 2,2 та 3,9 рази відповідно, в той час як СКВ зріс лише на 50% та 66,7% відповідно) [15].

### Висновки

1. Прийом доксорубіцину викликав зменшення усіх досліджуваних в ході експерименту показників лазерної доплерівської флоуметрії, що свідчить про пригнічення мікроциркуляторних процесів у організмі щурів.

2. Застосовані в ході експерименту метаболічні препарати по різному впливали на протікання мікроциркуляторних процесів в організмах щурів. Застосування тіотриазоліну призвело до того, що показник мікроциркуляції (а разом із ним і перфузія тканин) був близьким до значень інтактних тварин, в той час як глибина модуляції тканинного кровотоку посилювалася, при чому, переважно, за рахунок активних механізмів регуляції. Вживання кудесану та комплексу ЕПМ-Mg призводило до значного збільшення об'єму крові у мікроциркуляторному руслі, однак використання комплексу ЕПМ-Mg, на відміну від кудесану, не викликало застій крові у венулярній ланці. Імовірно, прийом метаболічних антиоксидантних препаратів інтенсифікував процеси надходження крові до тканин організму з метою компенсації негативного впливу доксорубіцину на протікання метаболічних процесів.

3. У даному дослідженні найбільш ефективним при сумісному використанні разом із доксорубіцином в плані впливу на стан мікроциркуляторних процесів у організмах щурів був тіотриазолін. Проте перспективним виглядає використання комплексу ЕПМ-Mg, оскільки в результаті його застосування протягом трьох тижнів вдалося нівелювати негативний вплив доксорубіцину на стан мікроциркуляторного русла, зокрема на середню амплітуду фізіологічно найбільш значимих коливань кровотоку та максимально приблизити їх значення до показників інтактних тварин, в той час як використання тіотриазоліну призводило до їх підвищення.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальша робота у цьому напрямі буде спрямована як на вивчення змін в процесах мікроциркуляції, так і на дослідження впливу даних терапевтичних речовин на роботу антиоксидантної та енергетичної систем піддослідних щурів, що дозволить краще зрозуміти особливості протікання фізіологічних та біохімічних процесів за даних експериментальних умов та дасть можливість розробити більш ефективні способи корекції негативних побічних ефектів від введення доксорубіцину.

Література

1. El-Sheikh AA, Morsy MA, Mahmoud MM, Rifaai RA. Protective mechanisms of coenzyme-Q10 may involve up-regulation of testicular P-glycoprotein in doxorubicin-induced toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014;37(2):772-81.
2. Lončar-Turukalo T, Vasić M, Tasić T, Mijatović G, Glumac S, Bajić D, et al. Heart rate dynamics in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Physiol Meas*. 2015;36(4):727-39.
3. Bondarenko IN, Prohach AV. Rol antioksidantnoy terapii v protsesse sistemnogo lecheniya raka molochnoy zhelezeyi. *Visnyk problem biologii i medytsyny*. 2015;2(4):9-15. [in Russian].
4. Kuchmenko OB, Petukhov DM. Vplyv ubichinonu ta kompleksu poperednykiv i modulatora yoho biosyntezy v kombinatsii z doksorubitsynom na rist kartsynomy Herena i kartsynosarkomy Uoker-256 u shchuriv. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2012;19:60-4. [in Ukrainian].
5. Stanishevska T, Horna O, Horban D. Osoblyvosti rezystentnosti kapilarnoho krovotoku v studentiv pry okliuziinii probi. *Naukovyi visnyk Skhidnoievropeiskoho natsionalnoho universytetu imeni Lesi Ukrainky. Biolohichni nauky*. 2016;12:156-60. [in Ukrainian].
6. Stewart J, Kohen A, Brouder D, Rahim F, Adler S, Garrick R, et al. Noninvasive interrogation of microvasculature for signs of endothelial dysfunction in patients with chronic renal failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(6):2687-96.
7. Yuan X, Wu Q, Shang F, Li B, Liu M, Wang B, et al. A comparison of the cutaneous microvascular properties of the spontaneously hypertensive and the wistar-kyoto rats by spectral analysis of laser Doppler. *Clin Exp Hypertens [Internet]*. 2018 Jun [cited 2018 Sep 7]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10641963.2018.1481424>
8. Torres VM, Srdjenovic B, Jacevic V, Simic VD, Djordjevic A, Simplicio AL. Fullerenol C60(OH)24 prevents doxorubicin-induced acute cardiotoxicity in rats. *Pharmacol Rep*. 2010;62(4):707-18.
9. Zhao Y, Miriyala S, Miao L, Mitov M, Schnell D, Dhar SK, et al. Redox proteomic identification of HNE-bound mitochondrial proteins in cardiac tissues reveals a systemic effect on energy metabolism after doxorubicin treatment. *Free Radic Biol Med*. 2014;72:55-65.
10. Ueno M, Kakinuma Y, Yuhki K, Murakoshi N, Iemitsu M, Miyauchi T, et al. Doxorubicin induces apoptosis by activation of caspase-3 in cultured cardiomyocytes in vitro and rat cardiac ventricles in vivo. *J Pharmacol Sci*. 2006;101(2):151-8.
11. Pecoraro M, Del Pizzo M, Marzocco S, Sorrentino R, Ciccarelli M, Laccarino G, et al. Inflammatory mediators in a short-time mouse model of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2016;293:44-52.
12. Mustafa HN, Hegazy GA, El Awdan SA, Abdel Baset M. Protective role of CoQ10 or L-carnitine on the integrity of the myocardium in Doxorubicin induced toxicity. *Tissue Cell*. 2017;49(3):410-26.
13. Mikulyak NI, Kinzirskaia YA. Eksperimentalnoe izuchenie pokazateley perekisnogo oksileniya lipidov pri vozdeystvii doksorubitsina i meksidola. *Vestnik VolgGМУ*. 2011;1(37):101-3. [in Russian].
14. Kozlov VI, Azizov GA, Gurova OA, Litvin FB. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v otsenke sostoyaniya i rasstroystv mikrotsirkulyatsii krovi: metodicheskoe posobie dlya vrachey. Moskva: GNTs lazernoy meditsiny; 2012. 32 s. [in Russian].
15. Krupatkin AI, Sidorov VV. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi: rukovodstvo dlya vrachey. Moskva: Meditsina; 2005. 256 s. [in Russian].
16. Fedorovich AA, Rogozina AN, Gorieva SB, Pavlova TS. Vzaimosvyaz funktsii venulyarnogo otdela sosudistogo rusla s sutochnym ritmom arterialnogo davleniya v norme i pri arterialnoy gipertonii. *Kardiologicheskii vestnik*. 2008;3(2):21-31. [in Russian].
17. Abramovich SG, Mashanskaya AV. Lazernaya dopplerovskaya fluometriya v otsenke mikrotsirkulyatsii u zdorovykh lyudey i bolnykh arterialnoy gipertoniey. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;1:57-9. [in Russian].
18. Morton GJ, Schwartz MW. Leptin and the CNS control of glucose metabolism. *Physiol Rev*. 2011;91(2):389-411.
19. Schmid-Schonbein H, Ziege S, Grebe R, Blazek V, Spielmann R, Linzenich F. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1997;17:346-59.
20. Syvolap VV, Kolesnyk MY. Osoblyvosti variabelnosti sertsevoho rytmu u khvorykh na khronichnu sertsevu nedostatnist na tli tsukrovohho diabetu 2 typu. *Svit medytsyny ta biologii*. 2009;4:137-41. [in Ukrainian].
21. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, et al. Short-term heart rate variability predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation*. 2003;107(4):565-70.
22. Ma Y, Tseng PH, Ahn A, Wu MS, Ho YL, Chen MF, et al. Cardiac autonomic alteration and metabolic syndrome: an ambulatory ECG-based study in a general population. *Sci Rep*. 2017;7:44363.
23. Barhatov IV. Primenenie lazernoy dopplerovskoy floumetrii dlya otsenki narusheniy sistemy mikrotsirkulyatsii krovi cheloveka. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;95(1):63-9. [in Russian].

**ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН В РОБОТІ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВВЕДЕННЯ ДОКСОРУБІЦИНУ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ КОРЕКЦІЇ**

**Дзюба В. О., Кучменко О. Б., Горбань Д. Д., Яковійчук О. В.**

**Резюме.** Метою роботи було дослідження особливостей змін в роботі мікроциркуляторного русла щурів за умов введення доксорубіцину та оцінка ефективності застосування тіотриазоліну, убіхінона-10 та комплексу ЕПМ-Mg у якості метаболічних препаратів супроводу для боротьби із наслідками прийому доксорубіцину. Об'єктом дослідження були білі щури, яких було поділено на чотири групи в залежності від препаратів, котрі їм вводились. Стан капілярного кровотоку оцінювали за результатами лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) з використанням лазерного аналізатору поверхневого капілярного кровотоку «ЛАКК-01». В результаті проведених досліджень було показано, що в організмі експериментальних тварин за умов доксорубіцинової кардіоміопатії спостерігались порушення в роботі мікроциркуляторних процесів, що характеризується застоєм крові та пригніченням активних механізмів регуляції тканинного кровотоку. Використання метаболічних препаратів корекції, найефективнішим із котрих виявився тіотриазолін, сприяло зменшенню негативного впливу доксорубіцину на організм щурів.

**Ключові слова:** мікроциркуляція крові, лазерна доплерівська флоуметрія, доксорубіцин, тіотриазолін, убіхінон, білі щури.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В РАБОТЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ДОКСОРУБИЦИНА И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ КОРРЕКЦИИ**

**Дзюба В. А., Кучменко Е. Б., Горбань Д. Д., Яковейчук А. В.**

**Резюме.** Целью работы было исследование особенностей изменений в работе микроциркуляторного русла крыс при введении доксорубицина и оценка эффективности применения тиотриазолина, убихинона-10 и комплекса ЕПМ-Mg в качестве метаболических препаратов коррекции с целью борьбы с последствиями

приема доксорубіцину. В качестве объекта исследования выступали белые крысы, которые были разделены на четыре группы в зависимости от вводимых им препаратов. Состояние капиллярного кровотока оценивали по результатам лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием лазерного анализатора поверхностного капиллярного кровотока «ЛАКК-01». В результате проведенных исследований было показано, что в организме экспериментальных животных в результате введения доксорубіцину наблюдались нарушения в работе микроциркуляторных процессов, которые характеризовались застоем крови и угнетением активных механизмов регуляции тканевого кровотока. Использование метаболіческих препаратов коррекции, самым эффективным среди которых оказался тиотриазолин, способствовало уменьшению негативного влияния доксорубіцину на организм крыс.

**Ключевые слова:** микроциркуляция крови, лазерная доплеровская флоуметрия, доксорубіцин, тиотриазолин, убихинон, белые крысы.

### INVESTIGATION OF CHANGES IN WORK OF RATS MICROCIRCULATORY SYSTEM BY USING DOXORUBICIN AND METABOLIC CORRECTIVE DRUGS

**Dziuba V. O., Kuchmenko O. B., Horban D. D., Yakoviichuk O. V.**

**Abstract.** Aim: investigation the changes in blood microcirculation processes after injections of doxorubicin and evaluate the effectiveness of using thiotriazoline, ubiquinone-10 and EPM-Mg complex as metabolic correctional drugs to prevent the negative effect of doxorubicin treatment.

**Object and methods.** The object of the study was white rats, divided into 4 groups depending on which drugs were used: I – doxorubicin, II – doxorubicin and thiotriazoline, III – doxorubicin and qudesan, IV – doxorubicin and EPM-Mg complex. Doxorubicin was administered intramuscularly 1 time per week for three weeks, metabolic correctional drugs – orally, daily, for three weeks from the time of the first doxorubicin administration. The state of capillary blood flow was assessed from the results of laser Doppler flowmetry (LDF) using a LAKK-01 laser analyzer of surface capillary blood flow. During the experiment, records of LDF-gram were made three times: first – before drug administration (these indicators were used as control values), second – after a week of experiment, third – after three weeks.

**Results.** Doxorubicin intake for one and three weeks caused a decrease microcirculatory parameter (MP), coefficient of variation (CV) and indicators of average amplitude of physiologically most significant oscillations in blood flow of experimental animals. Intake of thiotriazoline and doxorubicin for a three weeks led to an increase of PM and CV by 5,5% and 68,8%, respectively. The use of ubiquinone (3rd group) and EPM-Mg complex (4th group) led to an increase the microcirculatory parameter by 2,2 and 3,9 times, respectively, and an increase of CV by 50% and 66.7%, respectively. Indicators of the average amplitude of blood oscillations after three weeks of the experiment in the second and third groups were slightly higher than before the start of medication. In the fourth group, the average amplitude of the studied blood oscillations, with the exception of pulse waves, after three weeks was at the level of reference values.

**Conclusion.** It was found that doxorubicin administration cause disturbances in the microcirculatory processes, such as inhibition of the active mechanisms of regulation of tissue blood flow and blood stasis. The use of metabolic correctional drugs, among which thiotriazoline was the most effective, helped to reduce the negative effect of doxorubicin on the blood microcirculation of rats.

**Key words:** blood microcirculation, laser Doppler flowmetry, doxorubicine, thiotriazoline, ubiquinone, white rats.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.*

*Стаття надійшла 21.12.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-380-383

УДК 616-092.18:612.017:617.7-053.5

*Дичко Д. В., Дичко В. В., Василевський В. С.*

### ЗАГАЛЬНА ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ДІТЕЙ ВІКОМ 7-10 РОКІВ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ЗОРУ Державний вищий навчальний заклад «Донбаський державний педагогічний університет» (м. Слов'янськ)

[v.v.dichko@ukr.net](mailto:v.v.dichko@ukr.net)

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом НДР «Вивчення адаптаційних реакцій організму, що формуються під впливом різноманітних факторів природи та суспільства», № державної реєстрації 0115U003314.

**Вступ.** При вирішенні питання про адаптаційно-компенсаторне напруження організму дітей з патологією зору, пов'язаною з частковою або повною його втратою, були підстави вважати, що провідну роль у них відіграють регуляторні системи організму: імунна, нервова та ендокринна [1,2,3,4,5,6].

Імунна система людини забезпечує захист організму від речовин, або живих тіл (мікроорганізмів),

клітин, в тому числі пухлинних, тканин, які несуть на собі ознаки генетичної чужерідності, тобто вона здійснює імунологічний нагляд за генетичною чистотою організму, включаючи онкогенний нагляд в організмі людини [1,2,3,4,5,6].

За походженням імунітет поділяють на вроджений (спадковий, видовий), і набутий (адаптивний) специфічний [1,2,3,4,5,6].

Сутність видового вродженого імунітету зумовлена біологічною, генетичною особливістю організму людини. Він неспецифічний, стійкий, пожиттєвий, передається із покоління у покоління за спадковістю, пов'язаний з особливостями генотипу конкретної