

© Е. Б. Кучменко

УДК 577.161.6 + 579.61

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ УБИХИНОНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ*

Е. Б. Кучменко (Киев, Украина)

Целью данного исследования было изучить влияние комплексов предшественников и модуляторов биосинтеза CoQ на энергетические процессы и чувствительность митохондриальной поры переходной проницаемости к действию индукторов ее открытия в митохондриях сердца при адреналин- и доксорубицин-индуцированных повреждениях. В работе был исследован уровень и функциональная активность CoQ при адреналин- и доксорубицин-индуцированном повреждении сердца, которое сопровождается развитием митохондриальной дисфункции. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности комплексов предшественников и модуляторов биосинтеза CoQ для коррекции митохондриальной дисфункции. В частности, наблюдается нормализация содержания CoQ , витамина Е, активности комплексов I, II и IV цепи транспорта электронов в митохондриях сердца. При адреналин- и доксорубицин-индуцированном повреждении сердца наблюдается возрастание чувствительности митохондриальной поры переходной проницаемости к действию индукторов ее открытия – Ca^{2+} и ФАО, что может приводить к увеличению проницаемости митохондриальной мембраны в тканях сердца. При введении животным комплексов ЕПМ и ЕПМД наблюдается снижение чувствительности митохондриальной поры переходной проницаемости к воздействию Ca^{2+} и ФАО (на 50–90 %). Представленные в работе экспериментальные данные открывают перспективу создания новых патогенетически обоснованных подходов и средств для профилактики и лечения метаболических нарушений при сердечно-сосудистых патологиях.

Ключевые слова: убихинон, митохондрия, адреналин, доксорубицин, митохондриальная пора переходной проницаемости.

Митохондрии играют одну из важнейших функций в клетке, а именно, обеспечивают ее энергетические потребнос-

ти. Кроме этого, митохондрии контролируют уровень клеточной пролиферации, апоптоз и процессы старения. Митохондриям принадле-

* Статья подготовлена по результатам работы Международной научно-практической конференции «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине» (1-4 октября 2013 г.) в рамках реализации Программы стратегического развития ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный педагогический университет» на 2012–2016 гг.

Кучменко Елена Борисовна – доктор биологических наук, доцент, кафедра медико-биологических и валеологических основ охраны жизни и здоровья, Национальный педагогический университет имени М. П. Драгоманова
E-mail: kuchmeb@yahoo.com

ит и центральная роль в продукции активных метаболитов кислорода (АМК) [1–3]. Какое-либо патологическое состояние, которое ведет к нарушению обмена веществ, приводит к обратимому или необратимому повреждению митохондрий. Достаточно важной морфологической особенностью повреждения митохондрий является их набухание, которое имеет место в клетках миокарда при сердечной недостаточности, а также при многих инфекционных, гипоксических, токсических и других патологических процессах. Набухание митохондрий может быть не только следствием, но и причиной их дальнейшего повреждения [4–5]. Сегодня не вызывает сомнения, что митохондриальная дисфункция играет важную роль в патогенезе многих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистой системы.

Убихинон (КоQ) играет центральную роль в биоэнергетических процессах в клетке в первую очередь как транспортер протонов и электронов в цепи транспорта электронов во внутренней мембране митохондрий. КоQ является также важным жирорастворимым антиоксидантом, который принимает участие как в обезвреживании АМК, так и в регенерации других антиоксидантов, в первую очередь витамина Е. При определенных обстоятельствах КоQ может выступать и в роли прооксиданта, что указывает на функционирование его как модулятора редокс-состояния клетки при физиологических и патологических состояниях, а также при старении. Продемонстрирована также роль КоQ в регуляции функционального состояния митохондриальной поры переходной проницаемости (mPTP), которая задействована в механизмах апоптоза [6–7].

Биосинтез КоQ является сложным многостадийным процессом, который происходит последовательно в разных субклеточных фракциях практически всех тканей организма. Механизмы регуляции эндогенного биосинтеза КоQ достаточно сложны и реализуются при участии различных факторов эндогенной и экзогенной природы (гормоны, незаменимые аминокислоты, некоторые витамины, ксенобиотики и др.). Потому достаточно часто наблюдаются нарушения биосинтеза КоQ и в здоровом организме (при недостаточном, нерациональном питании, дефиците витаминов, экологических нарушениях), не говоря уже о различных заболеваниях, которые сопровождаются нарушениями внутриклеточного обмена в целом, и торможением биосинтеза КоQ в частности. Кроме того, снижение интенсивности эндогенного синтеза КоQ наблюдается также с возрастом (после 30 лет) [6, 8–9]. Поэтому КоQ отнесен к группе витаминоподобных природных биологически активных соединений. Кроме эндогенного КоQ организм человека и животных может усваивать экзогенный КоQ с пищей или в виде препаратов. При нарушении биосинтеза КоQ его количество, которое поступает с пищей, не может полностью обеспечить физиологические потребности организма млекопитающих, особенно при развитии или уже существовании патологий, которые связаны с нарушением биоэнергетического обмена. Таким образом, для обеспечения потребностей организма в КоQ необходимо дополнительное его поступление экзогенно в виде лечебных препаратов, которые эффективно используются в терапии широкого спектра заболеваний. Однако такой подход имеет ряд недостатков, а именно, после окончания курса лечения не

наблюдается восстановление и активации ферментных систем эндогенного биосинтеза КоQ, угнетается эндогенный синтез КоQ, возможно, за счет механизма субстрат-ферментного ингибирования [6], что делает актуальным поиск новых подходов и средств стимуляции эндогенного синтеза КоQ.

В предыдущих работах было продемонстрировано усиление биосинтеза, накопления и функционирования КоQ при введении животным витамина Е. Кроме того, использование одного из промежуточных продуктов биосинтеза КоQ – 4-гидроксибензойной кислоты (ПОБК) вместе с витамином Е предупреждало развитие мышечной дистрофии и активировало КоQ-зависимые ферментные системы митохондрий. Также показано, что метионин является важным донором метильных групп в синтезе молекулы КоQ [10].

Таким образом, целью данного исследования было изучить влияние комплексов предшественников и модуляторов биосинтеза КоQ на энергетические процессы и чувствительность митохондриальной поры переходной проницаемости к действию индукторов ее открытия в митохондриях сердца при адреналин- и доксорубицин-индуцированных повреждениях.

Материалы и методы.

В экспериментах использовали белых беспородных крыс-самцов массой тела 180–220 г. Крыс содержали на стандартном рационе вивария. Адреналин-индуцированное повреждение моделировали путем введения животным внутримышечно 0,5 мл 0,1 % раствора адреналина гидрохлорида (адреналин-Дарница, ФФ ЗАО «Дарница», Украина) [11]. Доксорубицин-индуцированное повреждение моделировали путем введения животным доксорубицина (доксорубицин-КМП, доксорубицин гидрохлорид, ОАО

«Киевмедпрепарат», Украина) внутривенно в дозе 2,2 мг/кг массы тела ежедневно однократно на протяжении 8 суток [12–13]. В серии исследований при введении животным адреналина исследуемые комплексы биологически активных соединений (комплекс ЕПМ – α -токоферилацетат, ПОБК и метионин; комплекс ЕПМД – α -токоферилацетат, ПОБК, метионин и диметилсульфоксид) вводились с лечебной целью перорально после введения адреналина на протяжении 15 суток (животных декапитировали на 16-е сутки). В серии исследований при введении животным доксорубицина исследуемые комплексы биологически активных соединений (комплекс ЕПМ – α -токоферилацетат, ПОБК и метионин; комплекс ЕПМД – α -токоферилацетат, ПОБК, метионин и диметилсульфоксид) вводились перорально ежедневно однократно на протяжении 8 суток параллельно с доксорубицином. Количества введенных биологически активных соединений указаны в патенте Украины [14].

Животных декапитировали с учетом требований Международной конвенции по правилам гуманного обращения с животными.

Сердца промывали охлажденным 0,9 % раствором КСI. Митохондрии выделяли с помощью метода дифференциального центрифугирования [15]. О чистоте этих субклеточных структур судили по активности сукцинатдегидрогеназы и данных электронномикроскопических исследований.

Содержание белка в суспензии митохондрий определяли по методу Лоури [16]. КоQ и витамин Е разделяли с помощью тонкослойной хроматографии [17]. Содержание КоQ в тканях и митохондриях определяли спектрофотометрически [17]. Для этого измеряли спектр окисленной формы

КоQ при длинах волн 270, 275 и 290 нм, затем добавляли 2,5 % раствор КВН₄, и через 10 минут при тех же длинах волн измеряли экстинцию восстановленной формы КоQ. Содержание КоQ рассчитывали по разнице величин экстинции его окисленной и восстановленной форм при 275 нм. Содержание витамина Е определяли фотокалориметрически по реакции Эммери-Энгеля с дипиридилем и хлористым железом.

NQR (НАДН-КоQ-оксидоредуктазную) активность определяли спектрофотометрически по степени окисления НАДН при длине волны 340 нм [18]. SQR (сукцинат-КоQ-оксидоредуктазную) активность определяли спектрофотометрически по степени восстановления 2,6-дихлорфенолиндофенола восстановленным КоQ при длине волны 600 нм [19]. Цитохромоксидазную активность определяли по степени окисления цитохрома с спектрофотометрически при длине волны 550 нм [20].

Исследование открытия митохондриальной поры переходной проницаемости (mPTP) проводили с помощью спектрофотометрической регистрации набухания митохондрий, изолированных из сердца крыс [21]. Для этого изолированные митохондрии помещали в инкубационную среду изотонического состава (ммоль/л): КСl – 120, трис-оксиметил-аминометан-НСl – 25, КН₂РО₄ – 3, рН 7,4 (конечный объем – 3 мл) и регистрировали снижение их оптической плотности при длине волны 520 нм за 3 минуты до и через 15 минут после их набухания в присутствии индуктора (Са²⁺ либо фениларсеноксида (ФАО)) в инкубационной среде. Концентрация белка в инкубационной среде составляла 0,3 мг/мл. в

качестве контроля использовали суспензию интактных митохондрий в инкубационной среде в отсутствие индуктора с последующей регистрацией оптической плотности на протяжении 15 минут.

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с помощью программ Excel (MS Office XP) и Origin 6.0 (OriginLab Corporation). Данные представлены в виде средней величины ± стандартное отклонение. Достоверность разницы двух средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение.

Катехоламины играют важную роль в процессах жизнедеятельности организма. Однако при значительном и длительном повышении содержания этих веществ в крови модуляторный компонент оказывается недостаточно эффективным и адренергическая реакция из адаптационно-компенсаторной трансформируется в патологическую с возникновением так называемых катехоламиновых повреждений миокарда и других органов [22].

Результаты собственных исследований показали, что при введении адреналина у животных наблюдается снижение содержания КоQ в митохондриях сердца в 1,5 раза по сравнению с контролем (табл. 1). Курсовое лечебное введение комплексов ЕПМ и ЕПМД приводило к возрастанию содержания КоQ. Содержание витамина Е в митохондриях сердца при введении адреналина также снижалось (табл. 1). Введение комплексов ЕПМ и ЕПМД сопровождалось достоверным возрастанием содержания витамина Е в митохондриях сердца по сравнению с животными, которым вводили только адреналин.

Таблица 1.

Содержание КоQ и витамина E в митохондриях сердца животных при введении адреналина и комплексов предшественников и модуляторов биосинтеза КоQ ($M \pm m$, $n=6$).

Группы	КоQ, мкг/г белка	Витамин E, мг/г белка
Контроль	1139,24±126,58	6,02±0,46
Адреналин	747,99±71,51*	3,19±0,48*
Адреналин + ЕПМ	1181,03±251,98#	7,22±0,41#
Адреналин + ЕПМД	1102,79±133,87#	6,60±1,20#

Примечание: * – разница достоверна по сравнению с контролем, # – разница достоверна по сравнению с группой животных, которым вводили адреналин, $p \leq 0,05$.

При адреналин-индуцированом повреждении в митохондриях сердца наблюдается снижение активности комплексов I, II и IV цепи транспорта электронов в митохондриях по отношению к контролю. Введение

комплексов ЕПМ и ЕПМД приводило к повышению величин этих показателей (табл. 2), что может указывать на нормализацию работы дыхательной цепи митохондрий сердца.

Таблица 2.

НАДН-КоQ-оксидоредуктазная, сукцинат-КоQ-оксидоредуктазная и цитохромоксидазная активности в митохондриях сердца животных при введении адреналина и комплексов предшественников и модуляторов биосинтеза КоQ ($M \pm m$, $n=6$).

Группы	NQR, ммоль НАДН в 1 мин на 1 мг белка	SQR, ммоль сукцината в 1 мин на 1 мг белка	Цитохромоксидазная активность, ммоль цитохрома c в 1 час на 1 мг белка
Контроль	10,13±1,31	21,70±2,11	1,51±0,17
Адреналин	7,17±0,50*	14,33±1,21*	0,62±0,07*
Адреналин + ЕПМ	8,33±0,96*	16,50±3,39	1,60±0,18#
Адреналин + ЕПМД	8,37±0,68	21,16±1,63#	1,59±0,18#

Примечание: * – разница достоверна по сравнению с контролем, # – разница достоверна по сравнению с группой животных, которым вводили адреналин, $p \leq 0,05$.

Известно, что одним из механизмов нарушения функции сердца является накопление в цитоплазме кардиомиоцитов ацил-КоА с последующим ингибированием АТФ-синтетической функции митохондрий [23]. Этому процессу содействует возрастающий дефицит переносчиков

электронов – цитохрома c и КоQ, который связан с их выходом из митохондрий и угнетением синтеза КоQ [23–24]. Поэтому позитивные эффекты, которые получены при введении животным комплексов ЕПМ и ЕПМД можно объяснить увеличением уровня КоQ и его прямым корректирующим

воздействием на электрон-транспортную функцию дыхательной цепи митохондрий сердца.

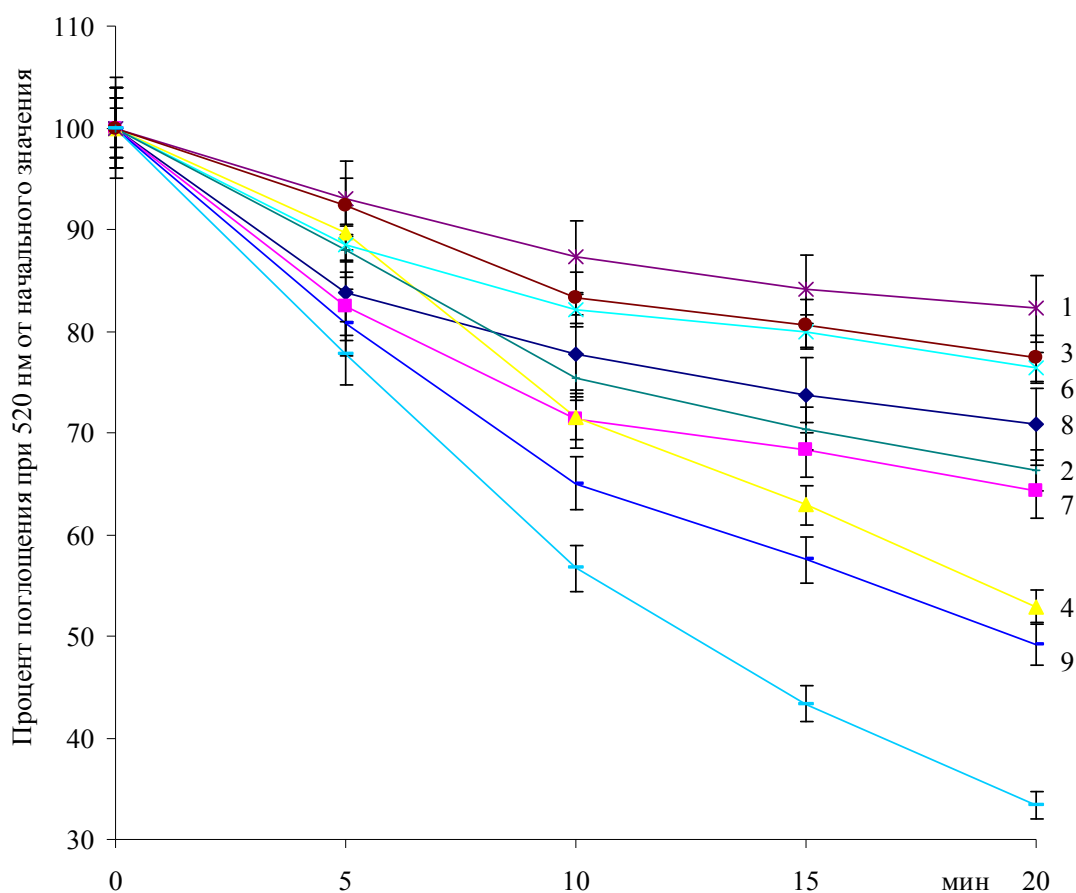
Как известно, одним из механизмов повреждающего действия катехоламинов является изменение проницаемости мембран [22]. В результате проведенных исследований показано, что при введении животным адреналина в митохондриях сердца наблюдается возрастание чувствительности мРТР к действию ФАО – неспецифического индуктора ее открытия (рис.1, кривая 4, 5) по сравнению с контролем (рис.1, кривая 1, 2). При введении животным комплексов ЕПМ и ЕПМД с лечебной целью наблюдается

уменьшение чувствительности мРТР к действию ФАО в митохондриях сердца по сравнению с животными, которым вводили только адреналин (рис.1).

Таким образом, в результате проведенных нами исследований показано, что использование комплексов предшественников и модуляторов биосинтеза КоQ при адреналин-индуцированном повреждении сердца с лечебной целью позволяет повысить содержание КоQ, витамина E, улучшить показатели активности комплексов I, II и IV цепи транспорта электронов в митохондриях сердца, а также снизить чувствительность мРТР к действию индуктора ее открытия.

Рисунок 1.

Степень набухания митохондрий сердца контрольных животных, животных, которым вводили адреналин и комплексы ЕПМ и ЕПМД в условиях действия индуктора ФАО ($M \pm m$, $n=6$).



Примечание:

- 1 – митохондрии контрольных животных;
- 2 – митохондрии контрольных животных, действие ФАО (10^{-4} моль/л);
- 3 – преинкубация митохондрий контрольных животных с циклоспорином А (10^{-5} моль/л), ФАО (10^{-4} моль/л);
- 4 – митохондрии животных, которым вводили адреналин;
- 5 – митохондрии животных, которым вводили адреналин, действие ФАО (10^{-4} моль/л);
- 6 – митохондрии животных, которым вводили адреналин и комплекс ЕПМ;
- 7 – митохондрии животных, которым вводили адреналин и комплекс ЕПМ, действие ФАО (10^{-4} моль/л);
- 8 – митохондрии животных, которым вводили адреналин и комплекс ЕПМД;
- 9 – митохондрии животных, которым вводили адреналин и комплекс ЕПМД, действие ФАО (10^{-4} моль/л).

Общеизвестно, что доксорубицин (адриамицин), антибиотик антрациклинового ряда, является одним из наиболее эффективных противоопухолевых препаратов. Однако широкое использование этого препарата ограничивается его токсичностью по отношению к сердцу, печени, почкам [25]. Повреждающий эффект доксорубицина связывают с активацией процессов свободнорадикального окисления и развитием окислительного стресса, нарушением процесса транскрипции в ядрах,

окислительного фосфорилирования в митохондриях [25–26].

В результате проведенных исследований показано, что в митохондриях сердца животных, которым вводили доксорубицин, наблюдается повышение содержания КоQ и витамина Е (табл. 3), что, возможно, связано с развитием реакции адаптации. При введении параллельно с доксорубицином комплексов ЕПМ и ЕПМД наблюдается снижение содержания КоQ и витамина Е до уровня величин, близких к контрольным.

Таблица 3.

Содержание КоQ и витамина Е в митохондриях сердца животных при введении доксорубицина и комплексов предшественников и модуляторов биосинтеза КоQ ($M \pm m$, $n=6$).

Группы	КоQ, мкг/г белка	Витамин Е, мг/г белка
Контроль	110,07±14,38	7,19±0,86
Доксорубицин	286,60±37,46*	10,01±1,20*
Доксорубицин + ЕПМ	101,26±13,23#	6,83±0,82#
Доксорубицин + ЕПМД	174,59±22,82*#	8,41±1,01

*Примечание: * – разница достоверна по сравнению с контролем, # – разница достоверна по сравнению с группой животных, которым вводили доксорубицин, $p \leq 0,05$.*

NQR-активность в митохондриях сердца животных при введении им доксорубицина достоверно не изменяется по сравнению с контролем. Только при введении

комплекса ЕПМД наблюдается некоторое возрастание NQR-активности по сравнению с контрольной группой и группой животных, которым вводили доксорубицин (табл. 4).

Таблица 4.

НАДН-КоQ-оксидоредуктазная, сукцинат-КоQ-оксидоредуктазная и цитохромоксидазная активности в митохондриях сердца животных при введении доксорубицина и комплексов предшественников и модуляторов биосинтеза КоQ ($M \pm m$, $n=6$).

Группы	NQR, ммоль НАДН в 1 мин на 1 мг белка	SQR, ммоль сукцината в 1 мин на 1 мг белка	Цитохромоксидазная активность, мкмоль цитохрома c в 1 час на 1 мг белка
Контроль	4,86±0,11	14,90±0,24	4,97±0,07
Доксорубицин	5,18±0,41	7,76±0,87*	3,12±0,16*
Доксорубицин + ЕПМ	5,47±0,42	26,32±1,43*#	4,01±0,69*
Доксорубицин + ЕПМД	5,61±0,26*	24,92±2,79*#	3,31±0,21*

*Примечание: * – разница достоверна по сравнению с контролем, # – разница достоверна по сравнению с группой животных, которым вводили доксорубицин, $p \leq 0,05$.*

SQR-активность в митохондриях сердца при введении доксорубицина снижается (табл. 4). Учитывая тот факт, что содержание КоQ в митохондриях сердца повышается, а SQR-активность снижается, очевидно, часть пула КоQ недоступна для данного ферментного комплекса. Другой возможной причиной снижения активности ферментного комплекса может быть окислительное повреждение мембранных структур или компонентов самой ферментной системы. При введении комплексов ЕПМ и ЕПМД наблюдается повышение SQR-активности.

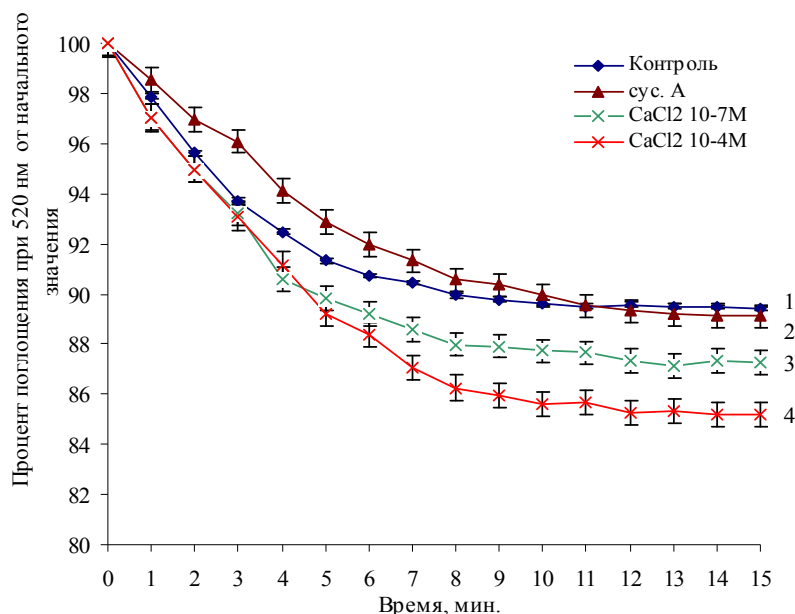
Цитохромоксидазная активность в митохондриях сердца также снижается при введении доксорубицина (табл. 4). Эти изменения могут привести к нарушению процесса транспорта восстановленных эквивалентов в цепи транспорта электронов в

митохондриях и, в результате, к угнетению процесса дыхания. Только при параллельном введении животным доксорубицина и комплекса ЕПМ наблюдается некоторое повышение цитохромоксидазной активности, при введении комплекса ЕПМД цитохромоксидазная активность остается на низком уровне.

Окислительное повреждение митохондрий и нагрузка кальцием – процессы, которые связаны с токсичностью доксорубицина, являются мощными индукторами неспецифической проницаемости митохондрий [27]. В наших исследованиях наблюдается возрастание чувствительности mPTP к действию индукторов ее открытия – Ca^{2+} и ФАО, в митохондриях сердца по сравнению с контролем (рис. 2, 3).

Рисунок 2.

Степень набухания митохондрий сердца животных в контроле ($M \pm t, n=6$).



Примечание:

1 – митохондрии сердца;

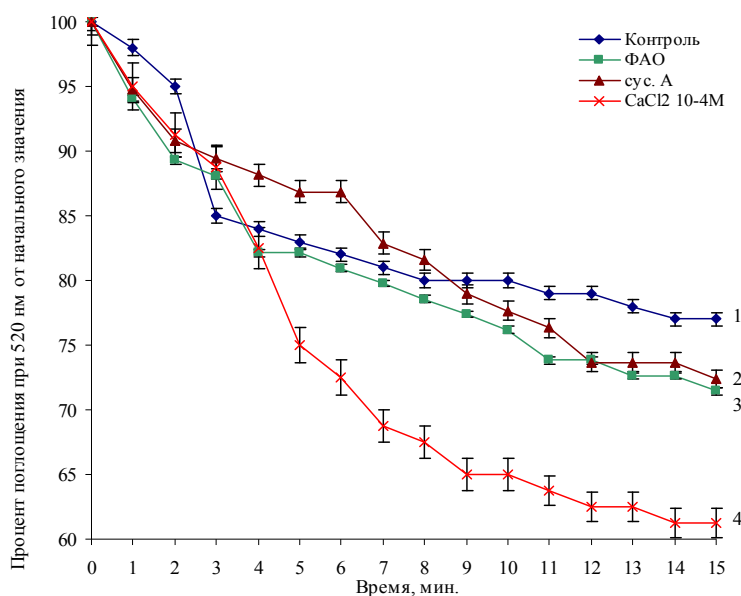
2 – преинкубация митохондрий сердца с циклоспорином А (10^{-5} моль/л), действие Ca^{2+} (10^{-4} моль/л);

3 – митохондрии сердца, действие Ca^{2+} (10^{-7} моль/л);

4 – митохондрии сердца, действие Ca^{2+} (10^{-4} моль/л).

Рисунок 3.

Степень набухания митохондрий сердца животных при введении доксорубицина ($M \pm t, n=6$).



Примечание:

1 – митохондрии сердца;

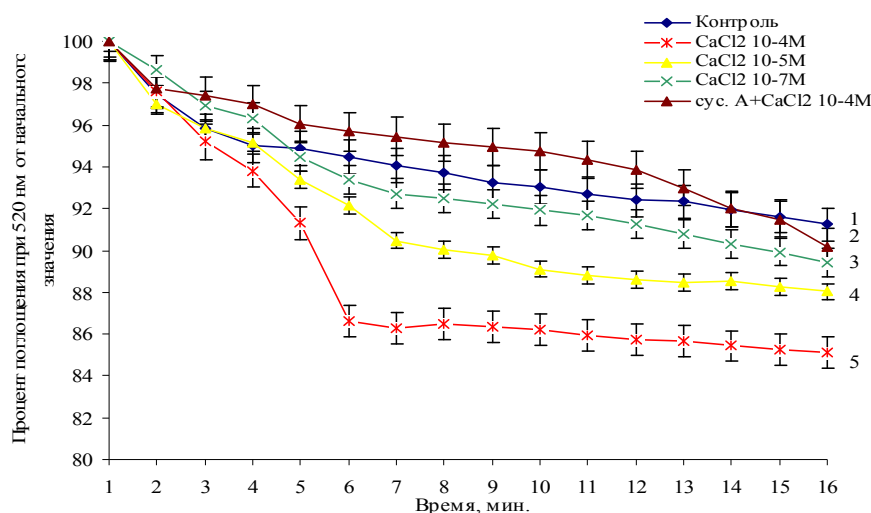
2 – преинкубация митохондрий сердца с циклоспорином А (10^{-5} моль/л), действие Ca^{2+} (10^{-4} моль/л);

3 – митохондрии сердца, действие ФАО (10^{-4} моль/л);

4 – митохондрии сердца, действие Ca^{2+} (10^{-4} моль/л).

Рисунок 4.

Степень набухания митохондрий сердца животных при введении доксорубицина и комплекса ЕПМ ($M \pm m, n=6$).

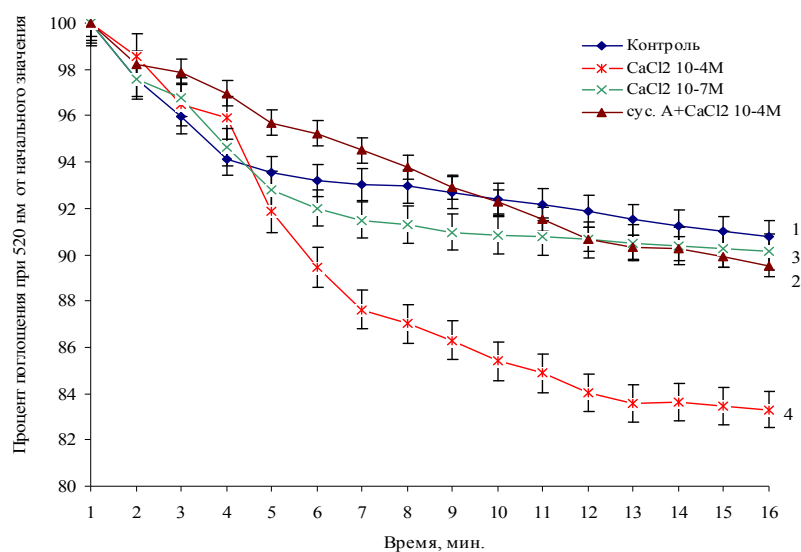


Примечание:

- 1 – митохондрии сердца;
- 2 – преинкубация митохондрий сердца с циклоспорином А (10^{-5} моль/л), действие Ca^{2+} (10^{-4} моль/л);
- 3 – митохондрии сердца, действие Ca^{2+} (10^{-7} моль/л);
- 4 – митохондрии сердца, действие Ca^{2+} (10^{-5} моль/л);
- 5 – митохондрии сердца, действие Ca^{2+} (10^{-4} моль/л).

Рисунок 5.

Степень набухания митохондрий сердца животных при введении доксорубицина и комплекса ЕПМД ($M \pm m, n=6$).



Примечание:

- 1 – митохондрии сердца;
- 2 – преинкубация митохондрий сердца с циклоспорином А (10^{-5} моль/л), действие Ca^{2+} (10^{-4} моль/л);

3 – митохондрии сердца, действие Ca^{2+} (10^{-7} моль/л);

4 – митохондрии сердца, действие Ca^{2+} (10^{-4} моль/л).

При введении животным комплексов ЕПМ и ЕПМД наблюдается уменьшение величины набухания митохондрий сердца за счет открытия мРТР под действием индукторов ее открытия – ФАО и Ca^{2+} (рис. 4, 5). Установлено, что Ca^{2+} в диапазоне исследуемых концентраций 10^{-7} – 10^{-4} моль/л вызывает набухание митохондрий в сердце животных, которым вводили вместе с доксорубицином комплексы ЕПМ и ЕПМД (рис. 4, 5).

В работе [27] делают предположение, что в митохондриях сердца животных, которым вводили доксорубицин, возрастает количество окисленных тиоловых остатков в белках комплекса мРТР, что может быть существенным фактором возрастания кальций-индуцируемой чувствительности мРТР у этих животных. Изменения содержания и редокс-состояния митохондриальных антиоксидантов также может быть важным фактором регуляции состояния мРТР. В условиях окислительного стресса критические тиоловые группы белков комплекса мРТР хуже защищены от воздействия АМК, которые возникают при окислительно-восстановительных преобразованиях доксорубицина.

Полученные результаты свидетельствуют о развитии митохондриальной дисфункции при воздействии доксорубицина в митохондриях сердца подопытных животных, и, в частности, повышение чувствительности мРТР к индукторам её открытия – Ca^{2+} и ФАО – и, соответственно, возрастание проапоптотических свойств кардиомиоцитов у животных, которым вводили доксорубицин, по сравнению с

животными контрольной группы. Введение животным параллельно с доксорубицином комплексов предшественников и модуляторов биосинтеза КоQ приводит к коррекции величин данных показателей.

Заключение.

В работе был исследован уровень и функциональная активность КоQ при адреналин- и доксорубицин-индуцированном повреждении сердца, которое сопровождается развитием митохондриальной дисфункции. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности комплексов предшественников и модуляторов биосинтеза КоQ для коррекции митохондриальной дисфункции. В частности, наблюдается нормализация содержания КоQ, витамина E, активности комплексов I, II и IV цепи транспорта электронов в митохондриях сердца.

При адреналин- и доксорубицин-индуцированном повреждении сердца наблюдается возрастание чувствительности митохондриальной поры переходной проницаемости к действию индукторов её открытия – Ca^{2+} и ФАО, что может приводить к увеличению проницаемости митохондриальной мембраны в тканях сердца. При введении животным комплексов ЕПМ и ЕПМД наблюдается снижение чувствительности митохондриальной поры переходной проницаемости к воздействию Ca^{2+} и ФАО (на 50–90 %).

Представленные в работе экспериментальные данные открывают перспективу создания новых патогенетически обоснованных подходов и средств для профилактики и лечения метаболических нарушений при сердечно-сосудистых патологиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Archer S. L.** The mitochondrion as a Swiss army knife: implications for cardiovascular disease // *J. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 88, N 10. – Pp. 963–965.
2. **Frohman M. A.** Mitochondria as integrators of signal transduction and energy production in cardiac physiology and disease // *J. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 88, N 10. – Pp. 967–970.
3. **Мазунин И.О.** Современные представления о структуре и функциях митохондрий // *Генетика.* – 2010. – Т. 46. – № 9. – С. 1241–1243.
4. **Rosca M. G., Hoppel C. L.** Mitochondria in heart failure // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 88, N 1. – Pp. 40–50.
5. **Mammucari C., Rizzuto R.** Signaling pathways in mitochondrial dysfunction and aging // *Mech. Ageing Dev.* – 2010. – Vol. 131, N 7–8. – Pp. 536–543.
6. **Turunen M., Swiezewska E., Chojnacki T., Sindelar P., Dallner G.** Regulatory aspects of coenzyme Q metabolism // *Free Radical Research.* – 2002. – Vol. 36. – Pp. 437–443.
7. **Inal M., Dokumacioglu A., Ozelik E., Ucar O.** The effects of ozone therapy and coenzyme Q(10) combination on oxidative stress markers in healthy subjects // *Ir. J. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 180, N 3. – Pp. 703–707.
8. **Sohal R. S., Forster M. J.** Coenzyme Q, oxidative stress and aging // *Mitochondrion.* – 2007. – N 7S. – Pp. S103–S111.
9. **Wang Y., Hekimi S.** Molecular genetics of ubiquinone biosynthesis in animals // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 48, N 1. – Pp. 69–88.
10. **Донченко Г.В., Кучменко О.Б., Петухов Д.М.** Біохімічні властивості і функціональна роль убіхінону (Q). Практичні аспекти застосування // *Укр. біохім. журн.* – 2005. – Т. 70, № 5. – С. 24 – 36.
11. **Андреев С.В.** Моделирование заболеваний. – М., 1973. – С. 198 – 223.
12. **Капелько В.И., Хаткевич А.Н., Дворянцев С.Н.** Сократительная функция и энергетический метаболизм сердца на ранней стадии адриамициновой кардиомиопатии // *Кардиология.* – 1997. – № 2. – С. 31 – 35.
13. **Muhammed H., Kupur C. K. R.** Influence of ubiquinone on the inhibitory effect of adriamycin on mitochondrial oxidative phosphorylation // *Biochem J.* – 1984. – Vol. 217. – Pp. 493–498.
14. **Патент 82639, Україна, А61К31/355** Комплексний препарат для підвищення внутрішньоклітинного енергетичного обміну в організмі / Донченко Г. В., Кузьменко І. В., Кучменко О. Б., Петухов Д. М.; заяв. 26.09.2006, опубл. 25.04.2008. Бюл. №8, 7 с.
15. **Костерин С. А., Браткова Н. Ф., Курский М. Д.** Роль сарколеммы и митохондрий в обеспечении кальциевого контроля расслабления миомерия // *Биохимия.* – 1985. – Т. 50, № 8. – С. 1350–1361.
16. **Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J.** Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193, N 1. – Pp. 265–275.
17. **Донченко Г. В., Коваленко В. Н., Забарная Е. Н.** Действие производных α -токоферола на содержание природных хинонов в тканях витамин Е-недостаточных крыс // *Биохимия.* – 1979. – Т. 44, вып.5. – С. 923–930.
18. **Hatefi Y., Rieske J. S.** Preparation and properties of DPNH-coenzyme Q reductase (Complex I of the Respiratory Chain) // *Methods in Enzymology.* – 1967. – Vol. 10. – Pp. 235–239.
19. **Ziegler D., Rieske J. S.** Preparation and properties of succinate dehydrogenase-coenzyme Q reductase (complex II) // *Methods in Enzymology.* – 1967. – V. 10. – Pp. 231–235.

20. Гулидова Г.П., Сорокина И.Н. Некоторые условия спектрофотометрического определения активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы в митохондриях мозга // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 1967. – 63, № 1. – С. 41–44.
21. Сагач В.Ф., Вавилова Г.Л., Струтинська Н.А., Рудик О.В. Старіння підвищує чутливість до індукторів мітохондріальної пори в серці щурів // Фізіологічний журн. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 49 – 63.
22. Василенко В.Х., Фельдман С.Б., Хитров Н.И. Миокардиодистрофия. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
23. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюл. экпер. биол. и мед. – 1997. – Т. 124, № 9. – С.244 – 254.
24. Sugawara H., Yamamoto T., Shimizu S., Momose K. Inhibition of ubiquinone synthesis in isolated rat heart under an ischemic condition // Int. Biochem. – 1990. – Vol. 25, N 5. – Pp. 477–480.
25. Li T., Singal P.K. Adriamycin-induced early changes in myocardial antioxidant enzymes and their modulation by probucol // Circulation. – 2000. – Vol. 102, N 17. – Pp. 2105–2110.
26. Ватугин М.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В. Антрациклиновая кардиомиопатия. – Донецк: ДонДІШ, 2001. – 236 с.
27. Оливьера П. Дж., Сантос М. С., Уэллас К. В. Тиолзависимые изменения неспецифической проницаемости и дыхания митохондрий, вызываемые доксорубицином // Биохимия. – 2006. – Т. 71, Вып. 2. – С. 247–253.

© O. B. Kuchmenko

UDC 577.161.6 + 579.61

BIOCHEMICAL PROPERTIES OF UBIQUINONE FUNCTION UNDER EXPERIMENTAL PATHOLOGICAL CONDITIONS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM**O. B. Kuchmenko (Kiev, Ukraine)*

The aim of this project was to study the state of mitochondrial electron-transport chain components, CoQ content and sensitivity of mitochondrial permeability transition pore in rat heart mitochondria under treatment with adrenaline, doxorubicin, and complexes of modulators and precursors of CoQ biosynthesis.

Subsequent application of complexes of precursors and modulators of ubiquinone biosynthesis under the adrenaline treatment decreases in sensitivity of mitochondrial permeability transition pore to inductors of its opening, improves activities of the mitochondrial electron-transport chain complexes I, II and IV. These complexes can act as effective anti-hypoxic remedies that promote normalization of the energy metabolism in heart. In the series of studies on rats treated with doxorubicin the administration of complexes of precursors and modulators of ubiquinone biosynthesis leads to significant decrease sensitivity of mitochondrial permeability transition pore to inductors of its opening and normalization of mitochondrial electron-transport chain function, which may lead to notable reduction of doxorubicin toxicity. The experimental data obtained may become the basis of development of approaches to correction of adverse effects of doxorubicin by treatment with the complexes of precursors and modulators of its biosynthesis. These data may be used to substantiate the application of these biologically active substances within frameworks of complex treatment of cardiovascular pathologies.

Key words: *ubiquinone, mitochondria, adrenaline, doxorubicin, mitochondrial permeability transition pore.*

REFERENCES

1. **Archer S. L.** The mitochondrion as a Swiss army knife: implications for cardiovascular disease // J. Mol. Med. 2010. vol. 88(10). pp. 963–965.
2. **Frohman M. A.** Mitochondria as integrators of signal transduction and energy production in cardiac physiology and disease // J. Mol. Med. 2010. vol. 88(10). pp. 967–970.
3. **Mazunin I. O.** Modern concepts of the mitochondrial structure and functions // Genetika. 2010. vol. 46(9). pp. 1241–1243. [In Russia]
4. **Rosca M. G., Hoppel C. L.** Mitochondria in heart failure // Cardiovasc. Res. 2010. vol. 88(1). pp. 40–50.
5. **Mammucari C., Rizzuto R.** Signaling pathways in mitochondrial dysfunction and aging // Mech. Ageing Dev. 2010. vol. 131(7–8). pp. 536–543.
6. **Turunen M., Swiezewska E., Chojnacki T., Sindelar P., Dallner G.** Regulatory aspects of coenzyme Q metabolism // Free Radical Research. 2002. vol. 36. pp. 437–443.

7. **Inal M., Dokumacioglu A., Ozelik E., Ucar O.** The effects of ozone therapy and coenzyme Q(10) combination on oxidative stress markers in healthy subjects // *Ir. J. Med. Sci.* 2011. vol. 180(3). pp. 703–707.
8. **Sohal R. S., Forster M. J.** Coenzyme Q, oxidative stress and aging // *Mitochondrion*. 2007. 7S. pp. S103–S111.
9. **Wang Y., Hekimi S.** Molecular genetics of ubiquinone biosynthesis in animals // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2013. vol. 48(1). pp. 69–88.
10. **Donchenko G. V., Kuchmenko O. B., Petukhov D. M.** Biochemical properties and functional role of ubiquinone (CoQ). Aspects of practical use // *Ukr. Biokhim. Zh.* 2005. vol. 70(5). pp. 24–36. [In Ukraine]
11. **Andreev S. V.** The models of diseases. Moscow: Medicine 1973. pp. 198–223. [In Russia]
12. **Kapel'ko V. I., Khatkevych A. N., Dvoryantsev S. N.** Heart contractile function and energy metabolism during early stages of Adriamycin cardiomyopathy // *Kardiologiya*. 1997. vol. 2. pp. 31–35. [In Russia]
13. **Muhammed H., Kupur C. K. R.** Influence of ubiquinone on the inhibitory effect of adriamycin on mitochondrial oxidative phosphorylation // *Biochem. J.* 1984. vol. 217. pp. 493–498.
14. **Patent 82639, Ukraine, A61K31/355** Complex preparation for improving the intracellular metabolism / Donchenko G. V., Kuz'menko I. V., Kuchmenko O. B., Petukhov D. M.; заяв. 26.09.2006, publ. 25.04.2008. Bull. №8, 7 p. [In Ukraine]
15. **Kosterin S. A., Bratkova N. F., Kurskii M. D.** The role of sarcolemma and mitochondria in calcium-dependent control of myometrium relaxation // *Biokhimiia (Mosc)*. 1985. vol. 50(8). pp. 1350–1361. [In Russia]
16. **Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J.** Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* 1951. vol. 193(1). pp. 265–275.
17. **Donchenko G. V., Kovalenko V. N., Zabarnaia E. N.** Effects of alpha-tocopherol derivatives on natural quinone levels in the tissues of vitamin E deficient rats // *Biokhimiia (Mosc)*. 1979. vol. 44(5). pp. 923–930. [In Russia]
18. **Hatefi Y., Rieske J. S.** Preparation and properties of DPNH-coenzyme Q reductase (Complex I of the Respiratory Chain) // *Methods in Enzymology*. 1967. vol. 10. pp. 235–239.
19. **Ziegler D., Rieske J. S.** Preparation and properties of succinate dehydrogenase-coenzyme Q reductase (complex II) // *Methods in Enzymology*. 1967. vol. 10. pp. 231–235.
20. **Gulidova G. P., Sorokina I. N.** Various conditions for spectrophotometric determination of succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase activity in cerebral mitochondria // *Biull. Eksp. Biol. Med.* 1967. vol. 63(1). pp. 41–44. [In Russia]
21. **Sagach V. F., Vavilova G. L., Strutinskaya N. A., Rudyk O. V.** Aging increases the sensitivity of mitochondrial permeability transition pore to inductors of its opening in rats' heart // *Fiziol. Zh.* 2004. vol. 50(2). pp. 49 – 63. [In Ukraine]
22. **Vasilenko V. H., Fel'dman S. B., Khitrov N. I.** Myocardiodystrophy. Moscow: Medicine, 1989. In Russia.
23. **Luk'ianova L.D.** Bioenergetic hypoxia: definition, mechanisms, and methods of correction // *Biull. Eksp. Biol. Med.* 1997. vol. 124(9). pp. 244–254. [In Russia]
24. **Sugawara H., Yamamoto T., Shimizu S., Momose K.** Inhibition of ubiquinone synthesis in isolated rat heart under an ischemic condition // *Int. Biochem.* 1990. vol. 25(5). pp. 477–480.
25. **Li T., Singal P. K.** Adriamycin-induced early changes in myocardial antioxidant enzymes and their modulation by probucol // *Circulation*. 2000. vol. 102(17). pp. 2105–2110.



26. **Vatutin M.T., Kalinkina N.V., Keting E.B.** Anthracycline cardiomyopathy. Donetsk: DonDISHI, 2001. [In Russia]
27. **Oliveira P.J., Santos M.S., Wallace K.B.** Doxorubicin-induced thiol-dependent alteration of cardiac mitochondrial permeability transition and respiration // Biochemistry (Mosc). 2006. vol. 71(2). pp. 247–253. [In Russia]

Kuchmenko Olena – doctor of biological sciences, docent, Department of biomedical and valeological basics of life and health, Dragomanov National Pedagogical University.

E-mail: kuchmeh@yahoo.com