

11. Kotova, E. E., Kotov, A. G. (2015). Systematyzaci-ja farmakopejnyh vymog do metodiv kontrolju jakosti likars'koi' roslynnoi' syrovyny. Unifikovani TShH-metodyky identyfikacii'. Farmakom, 1, 41–47.

12. Kurkina, A. V. (2011). Issledovanie flavonoidnogo sostava cvetkov pizhmy obyknovennoj. Himija prirodnih soedinenij, 4, 209–212.

Дата надходження рукопису 11.03.2016

Золотайкіна Маргарита Юрїївна, здобувач, кафедра ботаніки, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: marg-vodopyanova@yandex.ru

Гонтова Тетяна Миколаївна, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра ботаніки, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: tetianaviola@ukr.net

Котов Андрій Георгійович, доктор фармацевтичних наук, старший науковий співробітник, Начальник відділу ДФУ, ДП «УНФЦЯЛЗ», вул. Астрономічна, 33, м. Харків, Україна, 61085
E-mail: fitex2@gmail.com

Котова Еліна Едуардівна, кандидат фармацевтичних наук, старший науковий співробітник, завідувач сектору, Сектор експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС, ДП «УНФЦЯЛЗ», вул. Астрономічна, 33, м. Харків, Україна, 61085
E-mail: kotova-elina@mail.ru

Губарь Світлана Миколаївна, кандидат фармацевтичних наук, завідувач лабораторії, Державна науково-дослідна лабораторія з контролю якості лікарських засобів, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: labcq@ukr.net

УДК: 615.33.099_036.2-08:615.279:615.22

DOI: 10.15587/2313-8416.2016.67662

МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ ЗА УМОВ ВИКОРИСТАННЯ АНТРАЦИКЛІНОВИХ АНТИБІОТИКІВ ТА АНАЛІЗ МЕХАНІЗМІВ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА СПОЛУК РІЗНИХ ХІМІЧНИХ ГРУП

© **І. В. Ніженковська, В. П. Нароха, А. В. Бакун**

Метою роботи було дослідження основних напрямків пошуку цитопротекторів за умов інтоксикації антрацикліновими антибіотиками для подальшої розробки та вивчення нових потенційних кардіопротекторів.

Методи. Авторами використано метод аналізу та синтезу, який виступає у якості загальнонаукового. Застосовано структурно-функціональний, логіко-семантичний методи та метод системного та контент-аналізу.

Результати. Розглянуто відомі механізми розвитку кардіотоксичності, серед яких розвиток оксидативного стресу, активація процесів перекисного окиснення ліпідів, зниження рівня антиоксидантів, пригнічення синтезу нуклеїнових кислот та білків, порушення біогенезу та фрагментація мітохондрій та інші разом викликають загибель кардіоміоцитів шляхом активації шляхів некрозу та апоптозу. Серед запропонованих потенційних кардіопротекторів розглянуто відомі лікарські засоби різних хімічних груп (кардіоксан, карведилол, метформін, телмісартан, спіронолактон, триметазидин, фенітоїн, індол-3-карбінол і ін), біологічно активні сполуки тваринного та рослинного походження та запропоновані механізми їх дії за умов антрациклінової інтоксикації. Однак, незважаючи на численні дослідження потенційних кардіопротекторів, на сьогоднішній день не існує конкретних клінічних рекомендацій щодо попередження розвитку кардіоміопатії за умов використання антрациклінових антибіотиків і захворювання серцево-судинної системи займають перше місце серед причин смертності та інвалідизації населення в розвинутих країнах світу.

Висновки. Розробка і вивчення нових сполук з оптимальними фармакодинамічними ефектами та фармакокінетичними параметрами для профілактики та корекції структурно-функціональних порушень міокарду є актуальним і перспективним напрямком дослідження.

Ключові слова: антрациклінові антибіотики, доксорубіцин, кардіотоксичність

Aim. Research of the main directions of the search of cytoprotectors under anthracycline antibiotics intoxication conditions for the further development and study of new potential cardioprotectors.

Methods. The authors used synthesis and analysis method as the general scientific. Structural and functional, logical and semantic methods were used, as well as system and content analysis method.

Results. Certain mechanisms of cardiotoxicity development, including oxidative stress development, activation of lipid peroxidation, antioxidants reduction, inhibition of nucleic acids and proteins synthesis, biogenesis disorder and mitochondrial fragmentation, etc., simultaneously causing the death of cardiomyocytes by necrosis and apoptosis activation, were studied. Among the offered potential cardioprotectors, known remedies of different chemical groups (Cardioxan, Carvedilol, Metformin, Telmisartan, Spironolactone, Trimetazidine, Phenytoin, Indole-3-Carbinol, etc.), biologically active substances of animal and plant origin were examined, and mechanisms of their action under anthracycline intoxication were offered. Nevertheless, despite numerous studies of potential cardioprotectors, at present time there is no specific clinical guideline for cardiomyopathy prevention after anthracycline antibiotics application, and cardiovascular diseases take first place among population mortality and disability causes in developed countries.

Conclusion. Development and study of substances with optimal pharmacodynamic effects and pharmacokinetic parameters for myocardium structural and functional disorders correction are relevant and promising areas of research.

Key words: anthracycline antibiotics, doxorubicin, cardiotoxicity

1. Вступ

Захворювання серцево-судинної системи (ССС) займають перше місце в світі як причина смертності населення у більшості індустріальних країн. Щорічно від серцево-судинних захворювань вмирає більше п'ятисот тисяч українців, за даними Державного комітету статистики України з 1 січня по 1 жовтня 2014 року в Україні померло 490519 людей, серед них 325524 людини (66 %) померли внаслідок захворювань системи кровообігу, тобто щоденно всередньому 1075 громадян [1]. У структурі захворювань серця та судин провідними є інфаркт міокарду, кардіоміопатії різного генезу, ішемічна хвороба, артеріальна гіпертензія та атеросклероз. Крім цього, серйозну небезпеку становить хронічна кардіотоксичність, яка розвивається після успішного завершення лікування злоякісних пухлин і клінічно проявляється серцевою недостатністю, некрозом міокарду та супроводжуються розвитком серцево-судинної недостатності і цереброваскулярної патології як системного патологічного процесу.

2. Актуальність дослідження

Чільне місце серед ушкоджень клітин міокарду, які ведуть до порушень ультраструктури та функціональної недостатності серцевого м'язу, посідають метаболічні недостатності серцевого м'язу, зумовлені впливом токсичних чинників, наприклад антрациклінових антибіотиків [2–4], які спричиняють розвиток оксидативного стресу, що веде до некрозу та апоптозу тканин. Отже, пошук засобів як природного, так і синтетичного походження для профілактики та корекції структурно-функціональних порушень в тканині міокарду при лікуванні антрацикліновими антибіотиками є особливо актуальним.

3. Мета роботи

Провести огляд літератури та розглянути механізми можливої кардіопротекторної активності відомих лікарських препаратів різних хімічних груп та біологічно активних сполук різного походження, ефективних за умов антрациклінової інтоксикації доксорубіцином та узагальнити результати сучасних

досліджень з метою визначення актуальності розробки нових ефективних кардіопротекторів за умов токсичного ураження міокарду.

4. Викладення основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

Авторами використано метод аналізу та синтезу, який виступає у якості загальнонаукового. Застосовано структурно-функціональний та метод системного та контент-аналізу. Представлено огляд літератури, в якому наведено основні механізми розвитку кардіотоксичності антрациклінових антибіотиків та запропоновані механізми її попередження.

Великою групою токсичних ксенобіотиків є лікарські засоби, зокрема антибіотики антрациклінового ряду (АНТ), антиметаболітні препарати протипухлинної дії. АНТ є одними з найефективніших препаратів хіміотерапії вже більше п'ятидесяти років [5, 6]. Першим антибіотиком з цієї групи, що мав помітну протипухлинну дію, став даунорубіцин (дауноміцин, або рубоміцин) після його виділення з *Streptomyces peucetius* в 1962 році. Пізніше в 1960-х роках було одержано доксорубіцин (ДОК) (адріаміцин) з *S. peucetius* var. *caesius* [7]. На теперішній час вже існують нові напівсинтетичні та синтетичні АНТ з більш вузьким спектром дії, такі як епірубіцин (використовується при карциномі сечовивідних шляхів, раку грудей, шлунку) [8], ідарубіцин і ін., які відрізняються за хімічною будовою.

Основний принцип хіміотерапії полягає в пригніченні мітотичних та метаболічних процесів пухлинних клітин. Нажаль, деякі здорові тканини також чутливі до токсичної дії хіміотерапевтичних препаратів, що призводить до розвитку побічних ефектів, серед яких пригнічення функціонування кісткового мозку, ССС (гіпотонія, аритмія, тахікардія, серцева недостатність) [9]. Національний інститут раку США визначає побічну дію хіміопрепаратів на серце як кардіотоксичність. Хоча кардіотоксичність може виявлятися при використанні різних хіміотерапевтичних препаратів, АНТ є найбільш токсичними і найчастіше викликають ускладнення з боку ССС.

Значний прогрес у вивченні етіології та патогенезу злоякісних пухлин в XXI сторіччі дозволив проводити ранню діагностику та лікування людей з онкологічними захворюваннями, що значно знизило смертність даної групи пацієнтів, але на сьогоднішній день не існує конкретних клінічних рекомендацій щодо попередження розвитку кардіоміопатії за умов використання АНТ [2, 10]. У пацієнтів з термінальною стадією хронічної серцевої недостатності єдиним методом лікування залишається трансплантація серця [3]. Модифікація хімічної структури АНТ дозволила дещо зменшити кардіотоксичність даної групи лікарських засобів, шляхом корекції дози призначеного препарату хіміотерапії, однак, токсичне ураження серцевого м'язу і його попередження все ще є не вирішеною проблемою сучасної онкології [4]. Отже, пошук засобів як природного, так і синтетичного походження для профілактики та корекції структурно-функціональних порушень в тканині міокарду при лікуванні АНТ є особливо актуальним.

Сучасні експериментальні та клінічні дослідження свідчать, що механізми протипухлинної дії ДОК відрізняються від механізмів його кардіотоксичності. Запропоновані механізми його протипухлинної активності включають інтерналізацію в молекулу ДНК, що призводить до пригнічення синтезу макромолекул, генерацію АФК, зв'язування молекул ДНК і зшивання ДНК, пошкодження ДНК і індукція апоптозу шляхом пригнічення топоізомерази II [11–13].

Серед відомих механізмів кардіотоксичності ДОК можна виділити його здатність посилювати оксидативний стрес, про що свідчить підвищення рівня АФК і активація процесів перекисного окиснення ліпідів [14–16], зниження рівня антиоксидантів і сульфгідрильних груп [16–20], пригнічення синтезу нуклеїнових кислот та білків [21], вивільнення вазоактивних амінів [22], порушення функції адренорецепторів [23], зниження експресії специфічних генів кардіоміоцитів і ін. Цілком ймовірно, що в розвитку АНТ кардіоміопатії приймає участь більш ніж один із запропонованих механізмів.

ДОК є особливо токсичним для міокарду через його вплив на мітохондрії. Серце забезпечує кровообіг у всьому організмі, що вимагає значних енергетичних витрат. Саме тому кардіоміоцити містять значну кількість мітохондрій – органел, що мають ключову роль в синтезі АТФ [24]. Пошкодження мітохондрій відбувається внаслідок ураження мембрани через ПОЛ, порушення процесів біологічного окиснення, окисного фосфорилування та синтезу АТФ, порушення гомеостазу кальцію, що призводить до втрати стійкості мембрани [25], збільшення мутації ДНК мітохондрій [26], порушення функцій та зниження активності мітохондріальної креатинкінази [86], порушення біогенезу мітохондрій [27] та фрагментації мітохондрій [28]. Всі ці процеси разом можуть викликати загибель кардіоміоцитів шляхом активації внутрішнього мітохондріального шляху апоптозу або некрозу [29].

Увагу вчених у пошуку та вивченні шляхів попередження токсичної дії АНТ привертають сполуки різних хімічних груп та різного походження.

Деякі вчені виявили здатність відомих лікарських препаратів різних груп знижувати токсичний вплив АНТ (карведилол [30,31], метформін [32,33], телмісартан [34], спіронолактон [35], триметазидин [36], фімазартан [37], фенітоїн [38], індол-3-карбінол [39], яктон та мексикор [40] і ін), інші вважають доцільним вивчення біологічно активних сполук, таких як гормони [41], білки [42, 43] та інших сполук природного походження (похідні урацилу [44], суфан [45], коензим Q [46, 47], L-карнітин [48, 49], глутатіон [17, 50], ресвератрол [51, 52], нарингенін [53], схізандрин [54, 55], біофлавоноїди листя зеленого чаю [56], флавоноїд кверцетин [57], похідні вітамінів [58] і ін). Механізми кардіопротекторної дії досліджуваних речовин є різними, більшість з них ще не мають достатньо обґрунтованого пояснення.

Існує припущення, що карведилол, антигепертензивний неселективний β -блокатор, забезпечує захист тканин міокарду шляхом пригнічення утворення активних форм кисню, знешкодження вільних радикалів, попередження процесів ПОЛ та збільшення концентрації вітаміну E [30]. Деякі з наведених механізмів його дії були досліджені *in vitro* [31].

Групою вчених з Королівського Саудівського Університету було запропоновано антигіперглікемічний препарат групи бігуанідів для перорального застосування метформін в якості кардіопротектора. Він виявив антиоксидантні властивості в різних тканинах. Цей ефект не залежить від його здатності впливати на чутливість клітин до інсуліну, а обумовлений його здатністю пригнічувати процеси ПОЛ [32, 33]. Крім цього, препарат мав кардіопротекторний ефект, який може бути пов'язаний з його прямим позитивним впливом на функціонування клітин та мітохондрій, і не залежить від його інсулін-сенсibiliзуючого ефекту [59]. Нещодавні дослідження довели здатність метформіну покращувати функціонування лівого шлуночка через активацію АМФ-залежної протеїнкінази на моделі серцевої недостатності у мишей [60]. Пізніше було доведено його здатність успішно запобігати розвитку ДОК-індукованого оксидативного стресу, енергетичного голодування та виснаження внутрішньомітохондріального CoA-SH [61].

При сумісному використанні вітаміну E та телмізартану, синтетичного антигіпертензивного препарату, було показано їх здатність знижувати ДОК-індуковану кардіотоксичність шляхом зменшення рівня цитокінів, тропоніну-I, поліпшення функції лівого шлуночка [34].

В клінічних дослідженнях було доведено, що антагоніст альдостерону, спіронолактон, мав певний антиоксидантний вплив у пацієнтів з важкою формою серцевої недостатності, в комплексній терапії ДОК призводив до зниження смертності та частково попереджував розвиток ускладнень з боку ССС [35], триметазидин суттєво послаблював кардіо- та гепатотоксичність ДОК [36]. Також доведено ефективність нового антагоністу рецептору ангіотензину фімазартану [37]. Ефективність протипухлинного препарату фенітоїну досліджували на моделі токсичного ураження шурів ДОК за допомогою трансторакальної ехокардіографії, ЕКГ. При введенні фенітої-

ну відмічалось поліпшення функції шлуночків і зменшення структурних змін в міокарді. Також встановлено, що протипухлинний ефект ДОК за умов застосування даного препарату лишається незмінним [38]. З огляду на вищезазначене, цікавим є пошук і дослідження сполук, які б не тільки виявляли кардіопротекторні властивості, але й не перешкождали протипухлинній дії АНТ. Запропонований єгипетськими вченими індол-3-карбінол в досліді на мишах виявив не тільки кардіопротекторні властивості, а й посилював протипухлинну дію ДОК [39].

Значний науковий інтерес викликають похідні вітамінів, речовини рослинного походження та фізіологічні активні сполуки. Відомими антиоксидантами є коензим Q, компонент дихального ланцюга мітохондрій, ефективність якого була підтверджена в доклінічних та клінічних дослідженнях [46]; L-карнітин, природна амінокислота, здатна попереджати ПОЛ та знижувати здатність АНТ пригнічувати синтез довголанцюгових жирних кислот [49], але не існує достатніх доказів, які б виправдовували використання L-карнітину в якості кардіопротектора в клінічній практиці [48]; глутатіон, трипептид з вільною сульфгідрильною групою, який є субстратом для глутатіонпероксидази, фермента, який перешкоджає розвитку оксидативного стресу [17], ефективність якого була доведена в досліді *in vivo* та *in vitro* [50, 62].

Ресвератрол (3,5,4'-тригідроксистілбен) – поліфенол, який знаходиться у достатній кількості в рослинах, що ростуть в країнах Середземномор'я (виноград), Малої Азії (морозник), Японії (спориш) і є легкодоступними в якості харчових добавок. Ресвератрол було вивчено в багатьох клінічних дослідженнях [63, 64], де він виявив себе як сполука з протипухлинними [65–67], кардіопротекторними [51, 52, 68] та антиоксидантними властивостями [69–72]. Було показано, що ресвератрол попереджає розвиток оксидативного стресу в клітинах неонатальних шурів [73] що призводить до попередження розвитку кардіотоксичності ДОК за рахунок стабілізації мітохондрій [74]. Крім того, показано здатність ресвератролу зменшувати некроз кардіоміоцитів, і в меншій мірі гепатоцитів, який розвивався під дією ДОК. Здатність ресвератрола модулювати токсичний вплив ДОК залежить від дозування АНТ [75].

Біофлавоноїдом з потенційними антиоксидантними та антирадикальними властивостями є нарінгенін, ефективність якого було оцінено за показниками зниження рівня експресії генів маркерів запалення, поліпшенню гістологічної структури міоцитів та функції серця [53]. Схізандрин В, виділений з плодів лимонника китайського (*Schisandra chinensis*), виявив високі антиоксидантні властивості *in vitro*, а саме здатність специфічно пригнічувати фосфорилування р53 [76] та *in vivo* [54, 55]. Пізніше було доведено, що схізандрин В захищає міокард від токсичного впливу ДОК шляхом збільшення синтезу антиоксидантних ферментів, пригнічення утворення АФК, які призводять до пошкодження ДНК, апоптичної загибелі клітин та запалення міокарду [77].

Цікавими напрями дослідження є ті, що вивчають використання ендегенних фізіологічно акти-

вних сполук, лігандів та кіназ для розробки нових підходів до кардіопротекції. Це стосується нейрегуліна, який являється фактором росту і передає сигнал через групу рецепторів ErbB тирозинкіназ [78, 79] і з використанням якого пов'язують покращення перебігу молекулярно-генетичних процесів в міокарді хворих з серцево-судинною недостатністю [42, 43, 78]. Під дією нейрегуліну відмічено активацію великої кількості кіназ, однак через складність вивчення механізму передачі сигналу факторами росту, механізм його позитивного впливу на серцевий м'яз залишається нез'ясованим [79, 80]. Одним з висунутих припущень щодо ефективності нейрегуліну є повідомлення про збільшення експресії кінази серцевого легкого міозинового ланцюга (cardiac myosin light chain kinase (cMLCK), який приймає участь у фосфорилуванні легкого ланцюга міозину в серцевому м'язі [81]. Міозин серцевого м'яза є гексамером, який складається з двох субодиноць важких ланцюгів, двох субодиноць легких ланцюгів, есенціальної легкі субодиноці та регуляторної субодиноці. Регуляторна субодиноця фосфорилується в серцевому м'язі специфічною кіназою (cardiac myosin light chain kinase (cMLCK) за участі серину в N-кінці [82–84] Дане фосфорилування збільшує чутливість міофіламентів до кальцію та, в результаті, силу і міцність їх скорочення [85–87]. Молекулярні механізми включають також збільшення рівня взаємодії міозину з тонкими нитками актину, уповільнення робочого ходу м'язу та подовження стадії розслаблення [88]. Вивчення механізму відновлення серцевої діяльності під впливом нейрегуліна є досить цікавим для запобігання пошкоджуючої дії ДОК.

Існують дані щодо здатності тестостерону захищати кардіоміоцити від токсичної дії ДОК, можливо, частково шляхом модуляції теломер-зв'язуючого фактору 2 за участі адреночутливого рецептору, фосфатидилінозитол 3 кінази та оксид-азот-синтази 3. Ці результати пояснюють, чому статевозрілі хлопці є більш стійкими до розвитку АНТ кардіоміопатії, ніж дівчата [41].

В серії експериментів *in vitro* на культурі клітин ізольованих кардіоміоцитах лівого шлуночка мишей було доведено підвищення стійкості кардіоміоцитів до токсичного впливу АНТ при використанні розчину нітратів. При попередній обробці клітин розчином нітрату в концентрації 1г/л виявлено меншу кількість загинувших клітин в порівнянні з модельною культурою [89]. Пізніші результати при використанні дієтичної добавки з вмістом неорганічного нітрату в дозі ~400 % від рекомендованої ВООЗ добової дози, попереджує дисфункцію лівого шлуночка і пошкодження дихального ланцюга мітохондрій. Ці ефекти були пов'язані з попередженням процесів некрозу/апоптозу кардіоміоцитів, ПОЛ тканин і продукції перекису водню мітохондріями, які активуються АНТ. Також, дослідження виявили підвищення експресії антиоксидантного ферменту мітохондрій – пероксиредоксину 5 в групі тварин, які вживали нітрати [90].

Однак, на сьогоднішній день єдиним відомим препаратом, що використовується для попередження

скорочувальної дисфункції міокарду у пацієнтів із злоякісними пухлинами є Дексразоксан (рис. 1) [91].

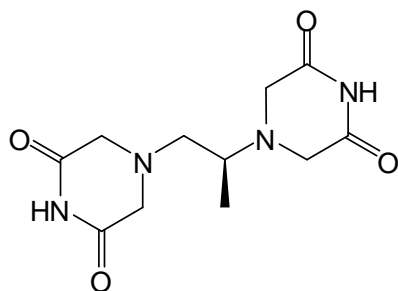


Рис. 1. Хімічна структура дексразоксану

Дексразоксан, або Кардіоксан (виробник Novartis), або Зінекард (виробник Pfizer) синтезований Куртом Хелманом у 1972 році, є хелатором заліза, який швидко потрапляє в кардіоміоцити і підлягає внутрішньоклітинній біотрансформації (гідролізу) з утворенням метаболіту з відкритим циклом, який здатен зв'язувати катіони металів, переважно заліза. Таким чином, даний препарат зменшує утворення комплексів залізо-АНТ [92, 93]. За відсутності цих комплексів обмежується генерація активних форм кисню, і, таким чином, зменшується токсичність АНТ. Також існують дані, що дексразоксан запобігає пригніченню топоізомерази 2β, тим самим протидіючи ДОК-індукованому пошкодженню ДНК [94]. Однак, Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів у США (Food and Drug Administration) повідомило громадськість в липні 2011 року про небажаність призначення даного препарату для запобігання кардіотоксичності у жінок, хворих на рак молочної залози та у випадку хіміотерапії у дітей через розвиток вторинної лейкемії [95].

5. Висновки з проведеного дослідження і перспективи подальшого розвитку даного напрямку

Розглянуто основні механізми виникнення антрациклінової кардіотоксичності. Токсичне ураження міокарду антрацикліновими антибіотиками і його попередження за допомогою фармакологічних агентів залишається невирішеною проблемою в онкології, тому пошук засобів природного та синтетичного походження з оптимальними фармакодинамічними та фармакокінетичними параметрами для профілактики та корекції структурно-функціональних порушень в тканині міокарду за умов хронічної інтоксикації означеними протипухлинними засобами може вирішити одну з актуальних задач сучасної медицини.

Література

1. Сторінка Державної служби статистики України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua/>
2. Douglas, B. Mechanisms of Anthracycline Cardiac Injury: Can we identify strategies for cardio-protection? [Text] / D. B. Sawyer, X. Peng, B. Chen, L. Pentassuglia, C. C. Lim // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2010. – Vol. 53, Issue 2. – P. 105–113. doi: 10.1016/j.pcad.2010.06.007
3. Thomas, X. Anthracycline-related toxicity requiring cardiac transplantation in long-term disease-free survivors with acute promyelocytic leukemia [Text] / X. Thomas, Q. Le,

- D. Fiere // *Annals of Hematology*. – 2002. – Vol. 81, Issue 9. – P. 504–507. doi: 10.1007/s00277-002-0534-8
4. Štěrba, M. Oxidative stress, redox signaling, and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection [Text] / M. Štěrba, O. Popelová, A. Vávrová, E. Jirkovský, P. Kovaříková, V. Geršl, T. Šimůnek // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2013. – Vol. 18, Issue 8. – P. 899–929. doi: 10.1089/ars.2012.4795
5. Jordan, M. Mechanism of action of antitumor drugs that interact with microtubules and tubulin [Text] / M. A. Jordan // *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*. – 2002. – Vol. 2, Issue 1. – P. 1–17. doi: 10.2174/1568011023354290
6. Weiss, R. B. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin ? [Text] / R. B. Weiss // *Semin Oncol*. – 1992. – Vol. 19, Issue 6. – P. 670–686.
7. Arcamone, F. Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peucetius* var. *caesius* [Text] / F. Arcamone, G. Cassinelli, G. Fantini, A. Grein, P. Orezzi, C. Pol, C. Spalla // *Biotechnology and Bioengineering*. – 1969. – Vol. 11, Issue 6. – P. 1101–1110. doi: 10.1002/bit.260110607
8. Bonfante, V. Preliminary clinical experience with 4-epidoxorubicin in advanced human neoplasia [Text] / V. Bonfante, G. Bonadonna, F. Villani, A. Martini // *Recent Results in Cancer Research*. – 1980. – P. 192–199. doi: 10.1007/978-3-642-81488-4_24
9. Kufe, D. American Cancer Society: Cancer Medicine [Text] / D. Kufe, J. Holland, E. Frei. – Hamilton, Canada: BC Decker. – 2003.
10. McMurray, J. J. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [Text] / J. J. V. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker, A. Auricchio, M. Bohm, K. Dickstein et. al // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33, Issue 14. – P. 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104
11. Gewirtz, D. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics Adriamycin and daunorubicin [Text] / D. Gewirtz // *Biochemical Pharmacology*. – 1999. – Vol. 57, Issue 7. – P. 727–741. doi: 10.1016/s0006-2952(98)00307-4
12. Minotti, G. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity [Text] / G. Minotti // *Pharmacological Reviews*. – 2004. – Vol. 56, Issue 2. – P. 185–229. doi: 10.1124/pr.56.2.6
13. Takemura, G. Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management [Text] / G. Takemura, H. Fujiwara // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2007. – Vol. 49, Issue 5. – P. 330–352. doi: 10.1016/j.pcad.2006.10.002
14. Doroshov, J. H. Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart [Text] / J. H. Doroshov // *Cancer Research*. – 1983. – Vol. 43, Issue 2. – P. 460–472.
15. Kalyanaraman, B. Spin-trapping and direct electron spin resonance investigations of the redox metabolism of quinone anticancer drugs [Text] / B. Kalyanaraman, E. Perez-Reyes, R. P. Mason // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*. – 1980. – Vol. 630, Issue 1. – P. 119–130. doi: 10.1016/0304-4165(80)90142-7
16. Singal, P. Subcellular effects of Adriamycin in the heart: a concise review [Text] / P. Singal, C. Deally, L. Weinberg // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 1987. – Vol. 19, Issue 8. – P. 817–828. doi: 10.1016/s0022-2828(87)80392-9
17. Doroshov, J. H. The effect of doxorubicin on hepatic and cardiac glutathione [Text] / J. H. Doroshov, G. Y. Locker, J. Baldinger, C. E. Myers // *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. – 1979. – Vol. 26, Issue 2. – P. 285–295.

18. Odom, A. L. Biochemical determinants of Adriamycin toxicity in mouse liver, heart and intestine [Text] / A. L. Odom, C. A. Hatwig, J. S. Stanley, A. M. Benson // *Biochemical Pharmacology*. – 1992. – Vol. 43, Issue 4. – P. 831–836. doi: 10.1016/0006-2952(92)90250-m
19. Olson, R. D. Regulatory role of glutathione and soluble sulfhydryl groups in the toxicity of Adriamycin [Text] / R. D. Olson, J. S. MacDonald, C. J. van Boxtel, R. C. Boerth, R. D. Harbison, A. E. Slonim, R. W. Freeman, J. A. Oates // *J Exp Ther*. – 1980. – Vol. 215, Issue 2. – P. 450–454.
20. Singal, P. K. Changes in lysosomal morphology and enzyme activities during the development of Adriamycin-induced cardiomyopathy [Text] / P. K. Singal, R. J. Segstro, R. P. Singh, M. J. Kutryk // *Can J Cardiol*. – 1985. – Vol. 1, Issue 2. – P. 139–147.
21. Arena, E. Repair kinetics of DNA, RNA and proteins in the tissues of mice treated with doxorubicin [Text] / E. Arena, N. D'Alessandro, L. Dusonchet, M. Geraci, L. Rausa, R. Sanguedolce // *Arzneimittelforschung*. – 1979. – Vol. 29, Issue 6. – P. 901–902.
22. Bristow, M. R. Acute and chronic cardiovascular effects of doxorubicin in the dog [Text] / M. R. Bristow, W. S. Sageman, R. H. Scott, M. E. Billingham, R. E. Bowden, R. S. Kernoff et. al // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 1980. – Vol. 2, Issue 5. – P. 487–516. doi: 10.1097/00005344-198009000-00002
23. Tong, J. Myocardial adrenergic changes at two stages of heart failure due to adriamycin treatment in rats [Text] / J. Tong, P. K. Ganguly, P. K. Singal // *Am J Physiol*. – 1991. – Vol. 260. – P. 909–916.
24. Wallace, K. B. Adriamycin-induced interference with cardiac mitochondrial calcium homeostasis [Text] / K. B. Wallace // *Cardiovascular Toxicology*. – 2007. – Vol. 7, Issue 2. – P. 101–107. doi: 10.1007/s12012-007-0008-2
25. Nithipongvanitch, R. Evidence for p53 as guardian of the cardiomyocyte mitochondrial genome following acute adriamycin treatment [Text] / R. Nithipongvanitch, W. Ittarat, J. M. Velez, R. Zhao, D. K. St. Clair, T. D. Oberley // *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. – 2007. – Vol. 55, Issue 6. – P. 629–639. doi: 10.1369/jhc.6a7146.2007
26. Tokarska-Schlattner, M. Multiple interference of anthracyclines with mitochondrial creatine kinases: preferential damage of the cardiac isoenzyme and its implications for drug cardiotoxicity [Text] / M. Tokarska-Schlattner // *Molecular Pharmacology*. – 2002. – Vol. 61, Issue 3. – P. 516–523. doi: 10.1124/mol.61.3.516
27. Suliman, H. B. The CO/HO system reverses inhibition of mitochondrial biogenesis and prevents murine doxorubicin cardiomyopathy [Text] / H. B. Suliman, M. S. Carraway, A. S. Ali, C. M. Reynolds, K. E. Welty-Wolf, C. A. Piantadosi // *Journal of Clinical Investigation*. – 2007. – Vol. 117, Issue 12. – P. 3730–3741. doi: 10.1172/jci32967
28. Parra, V. Changes in mitochondrial dynamics during ceramide-induced cardiomyocyte early apoptosis [Text] / V. Parra, V. Eisner, M. Chiong, A. Criollo, F. Moraga, A. Garcia et. al // *Cardiovascular Research*. – 2007. – Vol. 77, Issue 2. – P. 387–397. doi: 10.1093/cvr/cvm029
29. Губський, Ю. И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз [Текст]: монографія / Ю. И. Губський. – Вінниця: Нова Книга, 2015. – 360 с.
30. Feuerstein, G. Z. Carvedilol, a novel multiple action antihypertensive agent with antioxidant activity and the potential for myocardial and vascular protection [Text] / G. Z. Feuerstein, R. R. Ruffolo // *European Heart Journal*. – 1995. – Vol. 16. – P. 38–42. doi: 10.1093/eurheartj/16.suppl_f.38
31. Spallarossa, P. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro [Text] / P. Spallarossa, S. Garibaldi, P. Altieri, P. Fabbi, V. Manca, S. Nasti et. al // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2004. – Vol. 37, Issue 4. – P. 837–846. doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.05.024
32. Faure, P. An insulin sensitizer improves the free radical defense system potential and insulin sensitivity in high fructose-fed rats [Text] / P. Faure, E. Rossini, N. Wiernsperger, M. J. Richard, A. Favier, S. Halimi // *Diabetes*. – 1999. – Vol. 48, Issue 2. – P. 353–357. doi: 10.2337/diabetes.48.2.353
33. Kanigur-Sultuybek, G. The effect of metformin on insulin receptors and lipid peroxidation in alloxan and streptozotocin induced diabetes [Text] / G. Kanigur-Sultuybek, M. Güven, İ. Onaran, V. Tezcan, A. Cenani, H. Hatemi // *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. – 1995. – Vol. 6, Issue 3-4. doi: 10.1515/jbcpp.1995.6.3-4.271
34. Najan, H. Vitamin E and telmisartan attenuates doxorubicin induced cardiac injury in rat through down regulation of inflammatory response [Text] / N. Hadi, N. Yousif, F. G. Al-amran, N. K. Huntei, B. I. Mohammad, S. J. Ali // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2012. – Vol. 12, Issue 1. – P. 63. doi: 10.1186/1471-2261-12-63
35. Akpek, M. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy [Text] / M. Akpek, I. Ozdogru, O. Sahin, M. Inanc, A. Dogan, C. Yazici et. al // *European Journal of Heart Failure*. – 2014. – Vol. 17, Issue 1. – P. 81–89. doi: 10.1002/ejhf.196
36. Salouge, I. Means of evaluation and protection from doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats [Text] / I. Salouge, R. Ali, D. Saïd, N. Elkadri, N. Kourda, M. Lakhal, A. Klouz // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. – 2014. – Vol. 10, Issue 2. – P. 274. doi: 10.4103/0973-1482.136557
37. Chang, S.-A. A novel angiotensin type I receptor antagonist, fimasartan, prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats [Text] / S.-A. Chang, B.-K. Lim, Y. J. Lee, M.-K. Hong, J.-O. Choi, E.-S. Jeon // *Journal of Korean Medical Science*. – 2015. – Vol. 30, Issue 5. – P. 559. doi: 10.3346/jkms.2015.30.5.559
38. Razmaraii, N. Cardioprotective Effect of Phenytoin on Doxorubicin-Induced Cardiac Toxicity in a Rat Model [Text] / N. Razmaraii, H. Babaei, A. M. Nayebi, G. Asadnasab, J. A. Helan, Y. Azarmi // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2016. – Vol. 67, Issue 3. – P. 237–245. doi: 10.1097/jfc.0000000000000339
39. Adwas, A. A. Anti-cancer and cardioprotective effects of indol-3-carbinol in doxorubicin-treated mice [Text] / A. A. Adwas, A. A. Elkhoely, A. M. Kabel, M. N. Abdel-Rahman, A. A. Eissa // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2016. – Vol. 22, Issue 1. – P. 36–43. doi: 10.1016/j.jiac.2015.10.001
40. Ракетська, О. О. Вплив яктону та мексикору на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз і протеїнсинтез у міокарді шурів в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії [Текст] / О. О. Ракетська, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова // *Запорожський медичний журнал*. – 2015. – № 2. – С. 25–27.
41. Altieri, P. Testosterone Antagonizes Doxorubicin-Induced Senescence of Cardiomyocytes [Text] / P. Altieri, C. Barisione, E. Lazzarini, A. Garuti, G. P. Bezante, M. Canepa et. al // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5, Issue 1. – P. e002383. doi: 10.1161/jaha.115.002383
42. Bersell, K. Neuregulin1/ErbB4 signaling induces cardiomyocyte proliferation and repair of heart injury [Text] / K. Bersell, S. Arab, B. Haring, B. Kühn // *Cell*. – 2009. – Vol. 138, Issue 2. – P. 257–270. doi: 10.1016/j.cell.2009.04.060
43. Lemmens, K. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: implications for therapy of heart failure [Text] / K. Lemmens, K. Doggen, G. W. De Keulenaer // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116, Issue 8. – P. 954–960. doi: 10.1161/circulationaha.107.690487
44. Nizhenkovska, I. The influence of a new uracil derivative carbicyl on myocardium bioenergetic processes [Text] /

- I. Nizhenkovska // *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – Vol. 3, Issue 4. – P. 162. doi: 10.11648/j.ajcem.20150304.16
45. Nizhenkovska, I. The influence of sufan on myocardial energetic metabolism in the case of adriamycin-induced heart failure [Text] / I. Nizhenkovska // *Cur Topic Pharm*. – 2013. – Vol. 17, Issue 1. – P. 103–108.
46. Granados-Principal, S. New advances in molecular mechanisms and the prevention of Adriamycin toxicity by antioxidant nutrients [Text] / S. Granados-Principal, J. L. Quiles, C. L. Ramirez-Tortosa, P. Sanchez-Rovira, M. Ramirez-Tortosa // *Food and Chemical Toxicology*. – 2010. – Vol. 48, Issue 6. – P. 1425–1438. doi: 10.1016/j.fct.2010.04.007
47. Iarussi, D. Protective effect of coenzyme Q10 on anthracyclines cardiotoxicity: control study in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma [Text] / D. Iarussi, U. Auricchio, A. Agretto, A. Murano, M. Giuliano, F. Casale et. al // *Molecular Aspects of Medicine*. – 1994. – Vol. 15. – P. s207–s212. doi: 10.1016/0098-2997(94)90030-2
48. Van Dalen, E. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients [Text] / E. Van Dalen, E. M. Michiels, H. N. Caron, L. C. Kremer // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2006. doi: 10.1002/14651858.cd005006.pub2
49. Wouters, K. A. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies [Text] / K. A. Wouters, L. C. M. Kremer, T. L. Miller, E. H. Herman, S. E. Lipshultz // *British Journal of Haematology*. – 2005. – Vol. 131, Issue 5. – P. 561–578. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05759.x
50. Ferrari, R. Oxygen free radicals and myocardial damage: protective role of thiol-containing agents [Text] / R. Ferrari, C. Ceconi, S. Curello, A. Cargnoni, O. Alfieri, A. Pardini et. al // *The American Journal of Medicine*. – 1991. – Vol. 91, Issue 3. – P. S95–S105. doi: 10.1016/0002-9343(91)90291-5
51. Das, S. Attenuation of ischemia/reperfusion injury in rats by the anti-inflammatory action of resveratrol [Text] / S. Das, M. Falchi, A. Bertelli, N. Maulik, D. K. Das // *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*. – 2006. – Vol. 56, Issue 10. – P. 700–706.
52. Luther, D. J. Chemopreventive doses of resveratrol do not produce cardiotoxicity in a rodent model of hepatocellular carcinoma [Text] / D. J. Luther, V. Ohanyan, P. E. Sharnhart, C. M. Hodnichak, H. Sisakian, T. D. Booth et. al // *Investigational New Drugs*. – 2009. – Vol. 29, Issue 2. – P. 380–391. doi: 10.1007/s10637-009-9332-7
53. Subburaman, S. Protective role of naringenin against doxorubicin-induced cardiotoxicity in a rat model: histopathology and mRNA expression profile studies [Text] / S. Subburaman, K. Ganesan, M. Ramachandran // *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*. – 2014. – Vol. 33, Issue 4. – P. 363–376. doi: 10.1615/jenvirophatoltoxicoloncol.2014010625
54. Chiu, P. Y. Chronic schisandrin B treatment improves mitochondrial antioxidant status and tissue heat shock protein production in various tissues of young adult and middle-aged rats [Text] / P. Y. Chiu, H. Y. Leung, M. K. Poon, K. M. Ko // *Biogerontology*. – 2006. – Vol. 7, Issue 4. – P. 199–210. doi: 10.1007/s10522-006-9017-y
55. Mak, D. H. Effects of Schisandrin B and alpha-tocopherol on lipid peroxidation, in vitro and in vivo [Text] / D. H. Mak, S. P. Ip, P. C. Li, M. K. Poon, K. M. Ko // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 1996. – Vol. 165, Issue 2. doi: 10.1007/bf00229479
56. Mandziuk, S. The differential effects of green tea on dose-dependent doxorubicin toxicity [Text] / S. Mandziuk, R. Gieroba, A. Korga, W. Matysiak, B. Jodlowska-Jedrych, F. Burdan, E. Poleszak et. al // *Food & Nutrition Research*. – 2015. – Vol. 59, Issue 0. doi: 10.3402/fnr.v59.29754
57. Bartekova, M. Quercetin improves postischemic recovery of heart function in doxorubicin-treated rats and prevents doxorubicin-induced matrix metalloproteinase-2 activation and apoptosis induction [Text] / M. Barteková, P. Šimončíková, M. Fogarassyová, M. Ivanová, E. Okruhlicová, N. Tribulová et. al // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2015. – Vol. 16, Issue 4. – P. 8168–8185. doi: 10.3390/ijms16048168
58. Chekman, I. S. Nikotinamid [Text] / I. S. Chekman, N. O. Gorchakova, O. O. Nagorna, T. Ju. Nebesna. – Kiev: Poligraphplus, 2008. – 112 p.
59. Bhamra, G. S. Metformin protects the ischemic heart by the Akt-mediated inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening [Text] / G. S. Bhamra, D. J. Hausenloy, S. M. Davidson, R. D. Carr, M. Paiva, A. M. Wynne et. al // *Basic Research in Cardiology*. – 2007. – Vol. 103, Issue 3. – P. 274–284. doi: 10.1007/s00395-007-0691-y
60. Gundewar, S. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure [Text] / S. Gundewar, J. W. Calvert, S. Jha, I. Toedt-Pingel, S. Y. Ji, D. Nunez et. al // *Circulation Research*. – 2009. – Vol. 104, Issue 3. – P. 403–411. doi: 10.1161/circresaha.108.190918
61. Abdelkader, E. Metformin Rescues the Myocardium from Doxorubicin-Induced Energy Starvation and Mitochondrial Damage in Rats [Text] / A. E. Ashour, M. M. Sayed-Ahmed, A. R. Abd-Allah, H. M. Korashy, Z. H. Maayah, H. Alkhalidi et. al // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2012. – P. 1–13. doi: 10.1155/2012/434195
62. Mohamed, H. E. The protective effect of glutathione administration on Adriamycin-induced acute cardiac toxicity in rats [Text] / H. E. Mohamed, S. E. El-Sweify, H. H. Hagar // *Pharmacological Research*. – 2000. – Vol. 42, Issue 2. – P. 115–121. doi: 10.1006/phrs.1999.0630
63. Patel, K. R. Clinical trials of resveratrol [Text] / K. R. Patel, E. Scott, V. A. Brown, A. J. Gescher, W. P. Steward, K. Brown // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2011. – Vol. 1215, Issue 1. – P. 161–169. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05853.x
64. Smoliga, J. M. Resveratrol and health – a comprehensive review of human clinical trials [Text] / J. M. Smoliga, J. A. Baur, H. A. Hausenblas // *Molecular Nutrition and Food Research*. – 2011. – Vol. 55, Issue 8. – P. 1129–1141. doi: 10.1002/mnfr.201100143
65. Aggarwal, B. B. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies [Text] / B. B. Aggarwal, A. Bhardwaj, R. S. Aggarwal, N. P. Seeram, S. Shishodia, Y. Takada // *Anticancer Research*. – 2004. – Vol. 24, Issue 5. – P. 2783–2840.
66. Al-Abd, A. M. Resveratrol enhances the cytotoxic profile of docetaxel and doxorubicin in solid tumour cell lines in vitro [Text] / A. M. Al-Abd, A. M. Mahmoud, G. A. El-Sherbiny, M. A. El-Moselhy, S. M. Nofal, H. A. El-Latif et. al // *Cell Proliferation*. – 2011. – Vol. 44, Issue 6. – P. 591–601. doi: 10.1111/j.1365-2184.2011.00783.x
67. Rezk, Y. A. Use of Resveratrol to improve the effectiveness of cisplatin and doxorubicin: study in human gynecologic cancer cell lines and in rodent heart [Text] / Y. A. Rezk, S. S. Balulad, R. S. Keller, J. A. Bennett // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2006. – Vol. 194, Issue 5. – P. e23–e26. doi: 10.1016/j.ajog.2005.11.030
68. Sato, M. Cardioprotection with alcohol [Text] / M. Sato, N. Maulik, D. K. Das // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2002. – Vol. 957, Issue 1. – P. 122–135. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02911.x
69. Haskó, G. Endothelial Nrf2 activation: a new target for resveratrol? [Text] / G. Haskó, P. Pacher // *AJP: Heart and Circulatory Physiology*. – 2010. – Vol. 299, Issue 1. – P. H10–H12. doi: 10.1152/ajpheart.00436.2010

70. Kumar, A. Resveratrol restores Nrf2 level and prevents ethanol-induced toxic effects in the cerebellum of a rodent model of fetal alcohol spectrum disorders [Text] / A. Kumar, C. K. Singh, H. A. Lavoie, D. J. Dipette, U. S. Singh // *Molecular Pharmacology*. – 2011. – Vol. 80, Issue 3. – P. 446–457. doi: 10.1124/mol.111.071126
71. Ungvari, Z. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2 [Text] / Z. Ungvari, Z. Bagi, A. Feher, F. A. Recchia, W. E. Sonntag, K. Pearson et. al // *AJP: Heart and Circulatory Physiology*. – 2010. – Vol. 299, Issue 1. – P. H18–H24. doi: 10.1152/ajpheart.00260.2010
72. Roy, S. Resveratrol regulates antioxidant status, inhibits cytokine expression and restricts apoptosis in carbon tetrachloride induced rat hepatic injury [Text] / S. Roy, S. Sanigrahi, S. Majumdar, B. Ghosh, B. Sarkar // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–12. doi: 10.1155/2011/703676
73. Cao, Z. Potent induction of cellular antioxidants and phase 2 enzymes by resveratrol in cardiomyocytes: protection against oxidative and electrophilic injury [Text] / Z. Cao, Y. Li // *European Journal of Pharmacology*. – 2004. – Vol. 489, Issue 1-2. – P. 39–48. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.02.031
74. Brookins Danz, E. D. Resveratrol prevents doxorubicin cardiotoxicity through mitochondrial stabilization and the Sirt1 pathway [Text] / E. D. Brookins Danz, J. Skramsted, N. Henry, J. A. Bennett, R. S. Keller // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2009. – Vol. 46, Issue 12. – P. 1589–1597. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.03.011
75. Dudka, J. Different Effects of Resveratrol on Dose-Related Doxorubicin-Induced Heart and Liver Toxicity [Text] / J. Dudka, R. Gieroba, A. Korga, F. Burdan, W. Matysiak, B. Jodlowska-Jedrych et. al // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–10. doi: 10.1155/2012/606183
76. Nishida, H. Inhibition of ATR protein kinase activity by schisandrin B in DNA damage response [Text] / H. Nishida, N. Tatewaki, Y. Nakajima, T. Magara, K. M. Ko, Y. Hamamori, T. Konishi // *Nucleic Acids Research*. – 2009. – Vol. 37, Issue 17. – P. 5678–5689. doi: 10.1093/nar/gkp593
77. Thandavarayan, R. A. Schisandrin B prevents doxorubicin induced cardiac dysfunction by modulation of DNA damage, oxidative stress and inflammation through inhibition of MAPK/p53 signaling [Text] / R. A. Thandavarayan, V. V. Giridharan, S. Arumugam, K. Suzuki, K. M. Ko, P. Krishnamurthy et. al // *PloS One*. – 2015. – Vol. 10, Issue 3. – P. e0119214. doi: 10.1371/journal.pone.0119214
78. Bian, Y. Neuregulin-1 attenuated doxorubicin-induced decrease in cardiac troponins [Text] / Y. Bian, M. Sun, M. Silver, K. K. L. Ho, M. A. Marchionni, A. O. Caggiano et. al // *AJP: Heart and Circulatory Physiology*. – 2009. – Vol. 297, Issue 6. – P. H1974–H1983. doi: 10.1152/ajpheart.01010.2008
79. Wadugu, B. The role of neuregulin/ErbB2/ErbB4 signaling in the heart with special focus on effects on cardiomyocyte proliferation [Text] / B. Wadugu, B. Kuhn // *AJP: Heart and Circulatory Physiology*. – 2012. – Vol. 302, Issue 11. – P. H2139–H2147. doi: 10.1152/ajpheart.00063.2012
80. Pentassuglia, L. The role of Neuregulin-1beta/ErbB signaling in the heart [Text] / L. Pentassuglia, D. B. Sawyer // *Experimental Cell Research*. – 2009. – Vol. 315, Issue 4. – P. 627–637. doi: 10.1016/j.yexcr.2008.08.015
81. Gu, X. Cardiac functional improvement in rats with myocardial infarction by up-regulating cardiac myosin light chain kinase with neuregulin [Text] / X. Gu, X. Liu, D. Xu, X. Li, M. Yan, Y. Qi et. al // *Cardiovascular Research*. – 2010. – Vol. 88, Issue 2. – P. 334–343. doi: 10.1093/cvr/cvq223
82. Chan, J. Y. Identification of cardiac-specific myosin light chain kinase [Text] / J. Y. Chan, M. Takeda, L. E. Briggs, M. L. Graham, J. T. Lu, N. Horikoshi et. al // *Circulation Research*. – 2008. – Vol. 102, Issue 5. – P. 571–580. doi: 10.1161/circresaha.107.161687
83. Ding, P. Cardiac myosin light chain kinase is necessary for myosin regulatory light chain phosphorylation and cardiac performance in vivo [Text] / P. Ding, J. Huang, P. K. Battiprolu, J. A. Hill, K. E. Kamm, J. T. Stull // *Journal of Biological Chemistry*. – 2010. – Vol. 285, Issue 52. – P. 40819–40829. doi: 10.1074/jbc.m110.160499
84. Seguchi, O. A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart [Text] / O. Seguchi, S. Takashima, S. Yamazaki, M. Asakura, Y. Asano, Y. Shintani et. al // *Journal of Clinical Investigation*. – 2007. – Vol. 117, Issue 10. – P. 2812–2824. doi: 10.1172/jci30804
85. Kamm, K. E. Signaling to myosin regulatory light chain in sarcomeres [Text] / K. E. Kamm, J. T. Stull // *Journal of Biological Chemistry*. – 2011. – Vol. 286, Issue 12. – P. 9941–9947. doi: 10.1074/jbc.r110.198697
86. Olsson, M. C. Basal myosin light chain phosphorylation is a determinant of Ca²⁺ sensitivity of force and activation dependence of the kinetics of myocardial force development [Text] / M. C. Olsson // *AJP: Heart and Circulatory Physiology*. – 2004. – Vol. 287, Issue 6. – P. H2712–H2718. doi: 10.1152/ajpheart.01067.2003
87. Stelzer, J. E. Acceleration of stretch activation in murine myocardium due to phosphorylation of myosin regulatory light chain [Text] / J. E. Stelzer, J. R. Patel, R. L. Moss // *The Journal of General Physiology*. – 2006. – Vol. 128, Issue 3. – P. 261–272. doi: 10.1085/jgp.200609547
88. Sheikh, F. Mouse and computational models link Mlc2v dephosphorylation to altered myosin kinetics in early cardiac disease [Text] / F. Sheikh, K. Ouyang, S. G. Campbell, R. C. Lyon, J. Chuang, D. Fitzsimons et. al // *Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – Vol. 122, Issue 4. – P. 1209–1221. doi: 10.1172/jci61134
89. Zhu, S.-G. Dietary nitrate supplementation protects against Doxorubicin-induced cardiomyopathy by improving mitochondrial function [Text] / S.-G. Zhu, R. C. Kukreja, A. Das, Q. Chen, E. J. Lesnefsky, L. Xi // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 57, Issue 21. – P. 2181–2189. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.024
90. Xi, L. Dietary inorganic nitrate alleviates doxorubicin cardiotoxicity: mechanisms and implications [Text] / L. Xi, S.-G. Zhu, A. Das, Q. Chen, D. Durrant, D. C. Hobbs et. al // *Nitric Oxide*. – 2012. – Vol. 26, Issue 4. – P. 274–284. doi: 10.1016/j.niox.2012.03.006
91. Lipshultz, S. E. Dexrazoxane for protection against cardiotoxic effects of anthracyclines in children [Text] / S. E. Lipshultz // *J Clin Oncol*. – 1996. – Vol. 14, Issue 2. – P. 328–331.
92. Lipshultz, S. E. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia [Text] / S. E. Lipshultz, N. Rifai, V. M. Dalton, D. E. Levy, L. B. Silverman, S. R. Lipsitz et. al // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351, Issue 2. – P. 145–153. doi: 10.1056/nejmoa035153
93. Lipshultz, S. E. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial [Text] / S. E. Lipshultz, R. E. Scully, S. R. Lipsitz, S. E. Sallan, L. B. Silverman // *The Lancet Oncology*. – 2010. – Vol. 11, Issue 10. – P. 950–961. doi: 10.1016/s1470-2045(10)70204-7
94. Lyu, Y. L. Topoisomerase II-beta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane [Text] / Y. L. Lyu, J. E. Kerrigan, C.-P. Lin, A. M. Azarova, Y.-C. Tsai, Y. Ban, L. F. Liu // *Cancer Research*. – 2007. – Vol. 67, Issue 18. – P. 8839–8846. doi: 10.1158/0008-5472.can-07-1649
95. US Food and Drug Administration [Electronic resource]. – Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm263729.htm>

References

1. State Statistics Committee of Ukraine. Available at: <http://www.ukrstat.gov.ua/>
2. Sawyer, D. B., Peng, X., Chen, B., Pentassuglia, L., Lim, C. C. (2010). Mechanisms of Anthracycline Cardiac Injury: Can We Identify Strategies for Cardioprotection? *Progress in Cardiovascular Diseases*, 53 (2), 105–113. doi: 10.1016/j.pcad.2010.06.007
3. Thomas, X., Le, Q., Fiere, D. (2002). Anthracycline-related toxicity requiring cardiac transplantation in long-term disease-free survivors with acute promyelocytic leukemia. *Annals of Hematology*, 81 (9), 504–507. doi: 10.1007/s00277-002-0534-8
4. Štěrba, M., Popelová, O., Vávrová, A., Jirkovský, E., Kovaříková, P., Geršl, V., Šimůnek, T. (2013). Oxidative Stress, Redox Signaling, and Metal Chelation in Anthracycline Cardiotoxicity and Pharmacological Cardioprotection. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18 (8), 899–929. doi: 10.1089/ars.2012.4795
5. Jordan, M. C. (2012). Mechanism of Action of Antitumor Drugs that Interact with Microtubules and Tubulin. *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, 2 (1), 1–17. doi: 10.2174/1568011023354290
6. Weiss, R. B. (1992). The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin Oncol*, 19 (6), 670–686.
7. Arcamone, F., Cassinelli, G., Fantini, G., Grein, A., Orezzi, P., Pol, C., Spalla, C. (1969). Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from *S. Peuceetii* var. *caesius*. *Biotechnology and Bioengineering*, 11 (6), 1101–1110. doi: 10.1002/bit.260110607
8. Bonfante, V., Bonadonna, G., Villani, F., Martini, A. (1980). Preliminary Clinical Experience with 4'-Epidoxorubicin in Advanced Human Neoplasia. *Cancer Chemo- and Immunopharmacology*, 192–199. doi: 10.1007/978-3-642-81488-4_24
9. Kufe, D., Holland, J., Frei, E. (2003). *American Cancer Society: Cancer Medicine*. Hamilton, Canada: BC Decker.
10. McMurray, J. J. V., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Bohm, M., Dickstein, K. et al (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 33 (14), 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104
11. Gewirtz, D. (1999). A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochemical Pharmacology*, 57 (7), 727–741. doi: 10.1016/s0006-2952(98)00307-4
12. Minotti, G. (2004). Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity. *Pharmacological Reviews*, 56 (2), 185–229. doi: 10.1124/pr.56.2.6
13. Takemura, G., Fujiwara, H. (2007). Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 49 (5), 330–352. doi: 10.1016/j.pcad.2006.10.002
14. Doroshow, J. H. (1983). Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. *Cancer Research*, 43 (2), 460–472.
15. Kalyanaraman, B., Perez-Reyes, E., Mason, R. P. (1980). Spin-trapping and direct electron spin resonance investigations of the redox metabolism of quinone anticancer drugs. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*, 630 (1), 119–130. doi: 10.1016/0304-4165(80)90142-7
16. Singal, P., Deally, C., Weinberg, L. (1987). Subcellular effects of adriamycin in the heart: A concise review. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 19 (8), 817–828. doi: 10.1016/s0022-2828(87)80392-9
17. Doroshow, J. H., Locker, G. Y., Baldinger, J., Myers, C. E. (1979). The effect of doxorubicin on hepatic and cardiac glutathione. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.*, 26 (2), 285–295.
18. Odom, A. L., Hatwig, C. A., Stanley, J. S., Benson, A. M. (1992). Biochemical determinants of adriamycin® toxicity in mouse liver, heart and intestine. *Biochemical Pharmacology*, 43 (4), 831–836. doi: 10.1016/0006-2952(92)90250-m
19. Olson, R. D., MacDonald, J. S., van Boxtel, C. J., Boerth, R. C., Harbison, R. D., Slonim, A. E., Freeman, R. W., Oates, J. A. (1980). Regulatory role of glutathione and soluble sulfhydryl groups in the toxicity of Adriamycin. *J Exp Ther*, 215 (2), 450–454.
20. Singal, P. K., Segstro, R. J., Singh, R. P., Kutryk, M. J. (1985). Changes in lysosomal morphology and enzyme activities during the development of Adriamycin-induced cardiomyopathy. *Can J Cardiol*, 1 (2), 139–147.
21. Arena, E., D'Alessandro, N., Dusonchet, L., Geraci, M., Rausa, L., Sanguedolce, R. (1979). Repair kinetics of DNA, RNA and proteins in the tissues of mice treated with doxorubicin. *Arzneimittelforschung*, 29 (6), 901–902.
22. Bristow, M. R., Sageman, W. S., Scott, R. H., Bilingham, M. E., Bowden, R. E., Kernoff, R. S. et al (1980). Acute and Chronic Cardiovascular Effects of Doxorubicin in the Dog. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2 (5), 487–516. doi: 10.1097/00005344-198009000-00002
23. Tong, J., Ganguly, P. K., Singal, P. K. (1991). Myocardial adrenergic changes at two stages of heart failure due to adriamycin treatment in rats. *Am J Physiol*, 260, 909–916.
24. Wallace, K. B. (2007). Adriamycin-induced interference with cardiac mitochondrial calcium homeostasis. *Cardiovascular Toxicology*, 7 (2), 101–107. doi: 10.1007/s12012-007-0008-2
25. Nithipongvanitch, R., Itarat, W., Velez, J. M., Zhao, R., St. Clair, D. K., Oberley, T. D. (2007). Evidence for p53 as Guardian of the Cardiomyocyte Mitochondrial Genome Following Acute Adriamycin Treatment. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 55 (6), 629–639. doi: 10.1369/jhc.6a7146.2007
26. Tokarska-Schlattner, M. (2002). Multiple Interference of Anthracyclines with Mitochondrial Creatine Kinases: Preferential Damage of the Cardiac Isoenzyme and Its Implications for Drug Cardiotoxicity. *Molecular Pharmacology*, 61 (3), 516–523. doi: 10.1124/mol.61.3.516
27. Suliman, H. B. The CO/HO system reverses inhibition of mitochondrial biogenesis and prevents murine doxorubicin cardiomyopathy / H. B. Suliman, M. S. Carraway, A. S. Ali, C. M. Reynolds, K. E. Welty-Wolf, C. A. Piantadosi // *Journal of Clinical Investigation*. – 2007. – Vol. 117, Issue 12. – P. 3730–3741. doi: 10.1172/jci32967
28. Parra, V., Eisner, V., Chiong, M., Criollo, A., Moraga, F., Garcia, A. et al (2007). Changes in mitochondrial dynamics during ceramide-induced cardiomyocyte early apoptosis. *Cardiovascular Research*, 77 (2), 387–397. doi: 10.1093/cvr/cvm029
29. Gubskiy, Ju. I. (2015). *Smert' kletki: svobodnie radicali, nekroz, apoptoz: monografija*. Vinniza: Nova Kniga, 360.
30. Feuerstein, G. Z., Ruffolo, R. R. (1995). Carvedilol, a novel multiple action antihypertensive agent with antioxidant activity and the potential for myocardial and vascular protection. *European Heart Journal*, 16, 38–42. doi: 10.1093/eurheartj/16.suppl_f.38
31. Spallarossa, P., Garibaldi, S., Altieri, P., Fabbi, P., Manca, V., Nasti, S. et al (2004). Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyo-

cytes in vitro. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 37 (4), 837–846. doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.05.024

32. Faure, P., Rossini, E., Wiensperger, N., Richard, M. J., Favier, A., Halimi, S. (1999). An insulin sensitizer improves the free radical defense system potential and insulin sensitivity in high fructose-fed rats. *Diabetes*, 48 (2), 353–357. doi: 10.2337/diabetes.48.2.353

33. Kanigür-Sultuybek, G., Güven, M., Onaran, İ., Tezcan, V., Cenani, A., Hatemi, H. (1995). The Effect of Metformin on Insulin Receptors and Lipid Peroxidation in Alloxan and Streptozotocin Induced Diabetes. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 6 (3-4). doi: 10.1515/jbcpp.1995.6.3-4.271

34. Hadi, N., Yousif, N., Al-amran Fadhil G, Huntei, N. K., Mohammad, B. I., Ali, S. J. (2012). Vitamin E and telmisartan attenuates doxorubicin induced cardiac injury in rat through down regulation of inflammatory response. *BMC Cardiovascular Disorders*, 12 (1), 63. doi: 10.1186/1471-2261-12-63

35. Akpek, M., Ozdogru, I., Sahin, O., Inanc, M., Dogan, A., Yazici, C. et al (2014). Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*, 17 (1), 81–89. doi: 10.1002/ejhf.196

36. Salouge, I., Ali, R., Saïd, D., Elkadri, N., Kourda, N., Lakhali, M., Klouz, A. (2014). Means of evaluation and protection from doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 10 (2), 274. doi: 10.4103/0973-1482.136557

37. Chang, S.-A., Lim, B.-K., Lee, Y. J., Hong, M.-K., Choi, J.-O., Jeon, E.-S. (2015). A Novel Angiotensin Type I Receptor Antagonist, Fimasartan, Prevents Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in Rats. *Journal of Korean Medical Science*, 30 (5), 559. doi: 10.3346/jkms.2015.30.5.559

38. Razmaraii, N., Babaei, H., Mohajjel Nayebe, A., Asadnasab, G., Ashrafi Helan, J., Azarmi, Y. (2016). Cardio-protective Effect of Phenytoin on Doxorubicin-induced Cardiac Toxicity in a Rat Model. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 67 (3), 237–245. doi: 10.1097/fjc.0000000000000339

39. Adwas, A. A., Elkhoely, A. A., Kabel, A. M., Abdel-Rahman, M. N., Eissa, A. A. (2016). Anti-cancer and cardioprotective effects of indol-3-carbinol in doxorubicin-treated mice. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 22 (1), 36–43. doi: 10.1016/j.jiac.2015.10.001

40. Chekman, I. S., Rakrts`ka, O. O., Gorchakova, N. O. (2015). Vpliv jaktonu ta meksikoru na prooksidantno-antioksidantnij gomeostaz i proteinsynthes u miokarde schuriv v umovah doxorubicinovoï cardiomiopatii. *Zaporiz`kuj meduchnij zhurnal*, 2, 25–27.

41. Altieri, P., Barisione, C., Lazzarini, E., Garuti, A., Bezante, G. P., Canepa, M. et al (2016). Testosterone Antagonizes Doxorubicin-Induced Senescence of Cardiomyocytes. *Journal of the American Heart Association*, 5 (1), e002383. doi: 10.1161/jaha.115.002383

42. Bersell, K., Arab, S., Haring, B., Kühn, B. (2009). Neuregulin1/ErbB4 Signaling Induces Cardiomyocyte Proliferation and Repair of Heart Injury. *Cell*, 138 (2), 257–270. doi: 10.1016/j.cell.2009.04.060

43. Lemmens, K., Doggen, K., De Keulenaer, G. W. (2007). Role of Neuregulin-1/ErbB Signaling in Cardiovascular Physiology and Disease: Implications for Therapy of Heart Failure. *Circulation*, 116 (8), 954–960. doi: 10.1161/circulationaha.107.690487

44. Nizhenkovska, I. (2015). The Influence of a New Uracil Derivative Carbicyl on Myocardium Bioenergetic Processes. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 3 (4), 162. doi: 10.11648/j.ajcem.20150304.16

45. Nizhenkovska, I. (2013). The influence of sufan on myocardial energetic metabolism in the case of adriamycin-induced heart failure. *Cur Topic Pharm.*, 17 (1), 103–108.

46. Granados-Principal, S., Quiles, J. L., Ramirez-Tortosa, C. L., Sanchez-Rovira, P., Ramirez-Tortosa, M. (2010). New advances in molecular mechanisms and the prevention of adriamycin toxicity by antioxidant nutrients. *Food and Chemical Toxicology*, 48 (6), 1425–1438. doi: 10.1016/j.fct.2010.04.007

47. Iarussi, D., Auricchio, U., Agretto, A., Murano, A., Giuliano, M., Casale, F. et al (1994). Protective effect of Coenzyme Q10 on anthracyclines cardiotoxicity: Control study in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Molecular Aspects of Medicine*, 15, s207–s212. doi: 10.1016/0098-2997(94)90030-2

48. Van Dalen, E., Michiels, E. M., Caron, H. N., Kremer, L. C. (2006). Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. doi: 10.1002/14651858.cd005006.pub2

49. Wouters, K. A., Kremer, L. C. M., Miller, T. L., Herman, E. H., Lipshultz, S. E. (2005). Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *British Journal of Haematology*, 131 (5), 561–578. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05759.x

50. Ferrari, R., Ceconi, C., Curello, S., Cargnoni, A., Alfieri, O., Pardini, A. et al (1991). Oxygen free radicals and myocardial damage: Protective role of thiol-containing agents. *The American Journal of Medicine*, 91 (3), S95–S105. doi: 10.1016/0002-9343(91)90291-5

51. Das, S., Falchi, M., Bertelli, A., Maulik, N., Das, D. K. (2006). Attenuation of ischemia/reperfusion injury in rats by the anti-inflammatory action of resveratrol. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 56 (10), 700–706.

52. Luther, D. J., Ohanyan, V., Shamhart, P. E., Hodnichak, C. M., Sisakian, H., Booth, T. D. et al (2009). Chemopreventive doses of resveratrol do not produce cardiotoxicity in a rodent model of hepatocellular carcinoma. *Investigational New Drugs*, 29 (2), 380–391. doi: 10.1007/s10637-009-9332-7

53. Subburaman, S., Ganesan, K., Ramachandran, M. (2014). Protective Role of Naringenin Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in a Rat Model: Histopathology and mRNA Expression Profile Studies. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 33 (4), 363–376. doi: 10.1615/jenvironpatholtoxicoloncol.2014010625

54. Chiu, P. Y., Leung, H. Y., Poon, M. K. T., Ko, K. M. (2006). Chronic schisandrin B treatment improves mitochondrial antioxidant status and tissue heat shock protein production in various tissues of young adult and middle-aged rats. *Biogerontology*, 7 (4), 199–210. doi: 10.1007/s10522-006-9017-y

55. Mak, D. F., Ip, S.-P., Li, P.-C., Poon, M. T., Ko, K.-M. (1996). Effects of Schisandrin B and alpha-tocopherol on lipid peroxidation, in vitro and in vivo. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 165 (2). doi: 10.1007/bf00229479

56. Mandziuk, S., Gieroba, R., Korga, A., Matysiak, W., Jodlowska-Jedrych, B., Burdan, F. et al (2015). The differential effects of green tea on dose-dependent doxorubicin toxicity. *Food & Nutrition Research*, 59 (0). doi: 10.3402/fnr.v59.29754

57. Barteková, M., Šimončíková, P., Fogarassyová, M., Ivanová, M., Okruhlicová, E., Tribulová, N. et al (2015). Quercetin Improves Postischemic Recovery of Heart Function in Doxorubicin-Treated Rats and Prevents Doxorubicin-Induced Matrix Metalloproteinase-2 Activation and Apoptosis Induction. *International Journal of Molecular Sciences*, 16 (4), 8168–8185. doi: 10.3390/ijms16048168

58. Chekman, I. S., Gorchakova, N. O., Nagorna, O. O., Nebesna, T. Ju. (2008). Nikotinamid. *Kiev: Poligraphplus*, 112.

59. Bhamra, G. S., Hausenloy, D. J., Davidson, S. M., Carr, R. D., Paiva, M., Wynne, A. M. et al (2007). Metformin protects the ischemic heart by the Akt-mediated inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening. *Basic Research in Cardiology*, 103 (3), 274–284. doi: 10.1007/s00395-007-0691-y
60. Gundewar, S., Calvert, J. W., Jha, S., Toedt-Pingel, I., Yong Ji, S., Nunez, D. et al (2009). Activation of AMP-Activated Protein Kinase by Metformin Improves Left Ventricular Function and Survival in Heart Failure. *Circulation Research*, 104 (3), 403–411. doi: 10.1161/circresaha.108.190918
61. Ashour, A. E., Sayed-Ahmed, M. M., Abd-Allah, A. R., Korashy, H. M., Maayah, Z. H., Alkhalidi, H. et al (2012). Metformin Rescues the Myocardium from Doxorubicin-Induced Energy Starvation and Mitochondrial Damage in Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, 1–13. doi: 10.1155/2012/434195
62. Mohamed, H. E., El-Swefy, S. E., Hagar, H. H. (2000). The protective effect of glutathione administration on adriamycin-induced acute cardiac toxicity in rats. *Pharmacological Research*, 42 (2), 115–121. doi: 10.1006/phrs.1999.0630
63. Patel, K. R., Scott, E., Brown, V. A., Gescher, A. J., Steward, W. P., Brown, K. (2011). Clinical trials of resveratrol. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1215 (1), 161–169. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05853.x
64. Smoliga, J. M., Baur, J. A., Hausenblas, H. A. (2011). Resveratrol and health –A comprehensive review of human clinical trials. *Molecular Nutrition & Food Research*, 55 (8), 1129–1141. doi: 10.1002/mnfr.201100143
65. Aggarwal, B. B., Bhardwaj, A., Aggarwal, R. S., Seeram, N. P., Shishodia, S., Takada, Y. (2004). Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Research*, 24 (5), 2783–2840.
66. Al-Abd, A. M., Mahmoud, A. M., El-Sherbiny, G. A., El-Moselhy, M. A., Nofal, S. M., El-Latif, H. A. et al (2011). Resveratrol enhances the cytotoxic profile of docetaxel and doxorubicin in solid tumour cell lines in vitro. *Cell Proliferation*, 44 (6), 591–601. doi: 10.1111/j.1365-2184.2011.00783.x
67. Rezk, Y. A., Balulad, S. S., Keller, R. S., Bennett, J. A. (2006). Use of Resveratrol to improve the effectiveness of cisplatin and doxorubicin: Study in human gynecologic cancer cell lines and in rodent heart. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194 (5), e23–e26. doi: 10.1016/j.ajog.2005.11.030
68. Sato, M., Maulik, N., Das, D. K. (2002). Cardioprotection with Alcohol. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 957 (1), 122–135. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02911.x
69. Hasko, G., Pacher, P. (2010). Endothelial Nrf2 activation: a new target for resveratrol? *AJP: Heart and Circulatory Physiology*, 299 (1), H10–H12. doi: 10.1152/ajpheart.00436.2010
70. Kumar, A., Singh, C. K., LaVoie, H. A., DiPette, D. J., Singh, U. S. (2011). Resveratrol Restores Nrf2 Level and Prevents Ethanol-Induced Toxic Effects in the Cerebellum of a Rodent Model of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Molecular Pharmacology*, 80 (3), 446–457. doi: 10.1124/mol.111.071126
71. Ungvari, Z., Bagi, Z., Feher, A., Recchia, F. A., Sonntag, W. E., Pearson, K. et al (2010). Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*, 299 (1), H18–H24. doi: 10.1152/ajpheart.00260.2010
72. Roy, S., Sannigrahi, S., Majumdar, S., Ghosh, B., Sarkar, B. (2011). Resveratrol Regulates Antioxidant Status, Inhibits Cytokine Expression and Restricts Apoptosis in Carbon Tetrachloride Induced Rat Hepatic Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2011, 1–12. doi: 10.1155/2011/703676
73. Cao, Z., Li, Y. (2004). Potent induction of cellular antioxidants and phase 2 enzymes by resveratrol in cardiomyocytes: protection against oxidative and electrophilic injury. *European Journal of Pharmacology*, 489 (1-2), 39–48. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.02.031
74. Brookins Danz, E. D., Skramsted, J., Henry, N., Bennett, J. A., Keller, R. S. (2009). Resveratrol prevents doxorubicin cardiotoxicity through mitochondrial stabilization and the Sirt1 pathway. *Free Radical Biology and Medicine*, 46 (12), 1589–1597. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.03.011
75. Dudka, J., Gieroba, R., Korga, A., Burdan, F., Matysiak, W., Jodlowska-Jedrych, B. et al (2012). Different Effects of Resveratrol on Dose-Related Doxorubicin-Induced Heart and Liver Toxicity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 1–10. doi: 10.1155/2012/606183
76. Nishida, H., Tatewaki, N., Nakajima, Y., Magara, T., Ko, K. M., Hamamori, Y., Konishi, T. (2009). Inhibition of ATR protein kinase activity by schisandrin B in DNA damage response. *Nucleic Acids Research*, 37 (17), 5678–5689. doi: 10.1093/nar/gkp593
77. Thandavarayan, R. A., Giridharan, V. V., Arumugam, S., Suzuki, K., Ko, K. M., Krishnamurthy, P. et al (2015). Schisandrin B Prevents Doxorubicin Induced Cardiac Dysfunction by Modulation of DNA Damage, Oxidative Stress and Inflammation through Inhibition of MAPK/p53 Signaling. *PLoS ONE*, 10 (3), e0119214. doi: 10.1371/journal.pone.0119214
78. Bian, Y., Sun, M., Silver, M., Ho, K. K. L., Marchionni, M. A., Caggiano, A. O. et al (2009). Neuregulin-1 attenuated doxorubicin-induced decrease in cardiac troponins. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*, 297 (6), H1974–H1983. doi: 10.1152/ajpheart.01010.2008
79. Wadugu, B., Kuhn, B. (2012). The role of neuregulin/ErbB2/ErbB4 signaling in the heart with special focus on effects on cardiomyocyte proliferation. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*, 302 (11), H2139–H2147. doi: 10.1152/ajpheart.00063.2012
80. Pentassuglia, L., Sawyer, D. B. (2009). The role of Neuregulin-1 β /ErbB signaling in the heart. *Experimental Cell Research*, 315 (4), 627–637. doi: 10.1016/j.yexcr.2008.08.015
81. Gu, X., Liu, X., Xu, D., Li, X., Yan, M., Qi, Y. et al (2010). Cardiac functional improvement in rats with myocardial infarction by up-regulating cardiac myosin light chain kinase with neuregulin. *Cardiovascular Research*, 88 (2), 334–343. doi: 10.1093/cvr/cvq223
82. Chan, J. Y., Takeda, M., Briggs, L. E., Graham, M. L., Lu, J. T., Horikoshi, N. et al (2008). Identification of Cardiac-Specific Myosin Light Chain Kinase. *Circulation Research*, 102 (5), 571–580. doi: 10.1161/circresaha.107.161687
83. Ding, P., Huang, J., Battiprolu, P. K., Hill, J. A., Kamm, K. E., Stull, J. T. (2010). Cardiac Myosin Light Chain Kinase Is Necessary for Myosin Regulatory Light Chain Phosphorylation and Cardiac Performance in Vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 285 (52), 40819–40829. doi: 10.1074/jbc.m110.160499
84. Seguchi, O., Takashima, S., Yamazaki, S., Asakura, M., Asano, Y., Shintani, Y. et al (2007). A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart. *Journal of Clinical Investigation*, 117 (10), 2812–2824. doi: 10.1172/jci30804
85. Kamm, K. E., Stull, J. T. (2011). Signaling to Myosin Regulatory Light Chain in Sarcomeres. *Journal of Biological Chemistry*, 286 (12), 9941–9947. doi: 10.1074/jbc.r110.198697
86. Olsson, M. C. (2004). Basal myosin light chain phosphorylation is a determinant of Ca²⁺ sensitivity of force and activation dependence of the kinetics of myocardial force development. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*, 287 (6), H2712–H2718. doi: 10.1152/ajpheart.01067.2003
87. Stelzer, J. E., Patel, J. R., Moss, R. L. (2006). Acceleration of Stretch Activation in Murine Myocardium due to Phosphorylation of Myosin Regulatory Light Chain. *The Jour-*

nal of General Physiology, 128 (3), 261–272. doi: 10.1085/jgp.200609547

88. Sheikh, F., Ouyang, K., Campbell, S. G., Lyon, R. C., Chuang, J., Fitzsimons, D. et. al (2012). Mouse and computational models link Mlc2v dephosphorylation to altered myosin kinetics in early cardiac disease. Journal of Clinical Investigation, 122 (4), 1209–1221. doi: 10.1172/jci61134

89. Zhu, S.-G., Kukreja, R. C., Das, A., Chen, Q., Lesnefsky, E. J., Xi, L. (2011). Dietary Nitrate Supplementation Protects Against Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy by Improving Mitochondrial Function. Journal of the American College of Cardiology, 57 (21), 2181–2189. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.024

90. Xi, L., Zhu, S.-G., Das, A., Chen, Q., Durrant, D., Hobbs, D. C. et. al (2012). Dietary inorganic nitrate alleviates doxorubicin cardiotoxicity: Mechanisms and implications. Nitric Oxide, 26 (4), 274–284. doi: 10.1016/j.niox.2012.03.006

91. Lipshultz, S. E. (1996). Dexrazoxane for protection against cardiotoxic effects of anthracyclines in children. J Clin Oncol, 14 (2), 328–331.

92. Lipshultz, S. E., Rifai, N., Dalton, V. M., Levy, D. E., Silverman, L. B., Lipsitz, S. R. et. al (2004). The Effect of Dexrazoxane on Myocardial Injury in Doxorubicin-Treated Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. New England Journal of Medicine, 351 (2), 145–153. doi: 10.1056/nejmoa035153

93. Lipshultz, S. E., Scully, R. E., Lipsitz, S. R., Sallan, S. E., Silverman, L. B., Miller, T. L. et. al (2010). Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. The Lancet Oncology, 11 (10), 950–961. doi: 10.1016/s1470-2045(10)70204-7

94. Lyu, Y. L., Kerrigan, J. E., Lin, C.-P., Azarova, A. M., Tsai, Y.-C., Ban, Y., Liu, L. F. (2007). Topoisomerase II Mediated DNA Double-Strand Breaks: Implications in Doxorubicin Cardiotoxicity and Prevention by Dexrazoxane. Cancer Research, 67 (18), 8839–8846. doi: 10.1158/0008-5472.can-07-1649

95. US Food and Drug Administration. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm263729.htm>

Дата надходження рукопису 22.03.2016

Ніженковська Ірина Володимирівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601

Нароха Віолетта Петрівна, асистент, кафедра фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601

Бакун Анастасія Віталіївна, лаборант, кафедра фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601

УДК 579.61

DOI: 10.15587/2313-8416.2016.67577

ТЕХНОЛОГІЯ ОТРИМАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО СИНБІОТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ

© О. С. Хижняк

Мета: з метою розширення спектру вітчизняних синбіотичних препаратів, нами було розроблено технологію отримання комплексного бактеріального препарату та методики контролю його якості.

Методи: для створення препарату високої ефективності проведено визначення симбіотичного типу взаємодії бактерій, що входять до його складу. Враховуючи індивідуальність кожного штаму у вимогах до нутрієнтів поживного середовища обрано оптимальний склад останнього, який дозволяє проводити одночасне глибинне культивування штамів бактерій із збереженням морфологічних ознак та активності кожного штаму. Встановлення фізико-технологічних параметрів культивування враховує експоненційну фазу росту бактерій і дозволяє підтримувати активні показники росту. Для підвищення показників росту бактерій внесено пребіотичний компонент, що має однаково високий біфідо- і лактогенний ефекти.

Результати: розроблено технологію отримання комплексного пребіотичного препарату та методи контролю якості на препарат.

Висновки: результати проведених експериментів стосовно контролю якості розробленого препарату на дослідях *in vitro* та *in vivo* підтверджують відповідність отриманого препарату вимогам якості та безпечності

Ключові слова: біфідобактерії, лактобацили, лактитол, консорціум, симбіоз, синбіотик, сумісне глибинне культивування, активність кислотоутворення, бактеріальний препарат