

ВПЛИВ S-АДЕМЕТІОНІНУ НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ДОКСОРУБІЦИН-ІНДУКОВАНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ НА ФОНІ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У ЩУРІВ

Г.С. Маслова, І.М. Скрипник

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Мета роботи – дослідити вплив S-адеметіоніну на зміни прооксидантно-антиоксидантного статусу та аргінін/цитрулінового циклу на фоні доксорубіцин-індукованого ураження печінки у щурів із неалкогольним стеатогепатитом.

Матеріали і методи. Дослідження проведені на 30 білих нелінійних статевозрілих щурах, із них 15 (50%) самців, 15 (50%) – самок, масою 160-220 г. Щурів розподіляли на 3 групи: I (n=10) – щури (5 самців і 5 самок), яким із 1-го по 63-й день моделювали неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), потім упродовж 3-х днів (з 64-го по 66-й) внутрішньочеревно вводили доксорубіцин із розрахунку 5 мг/кг/добу із досягненням кумулятивної дози 15 мг/кг і 0,9% розчин натрію хлориду внутрішньочеревно 1 мл; II (n=10) – щури (5 самців і 5 самок), яким моделювали НАСГ і вводили доксорубіцин аналогічно I групі і S-адеметіонін (S-AMe) внутрішньочеревно 100 мг/кг/добу із сумарною дозою 300 мг/кг; III (n=10) – щури (5 самців і 5 самок), які склали групу контролю.

У гомогенаті печінки визначали вміст ТБК-реактивних, аргініну, цитруліну, активність каталази, аргінази, орнітиндекарбоксилази (ОДК).

Результати. На фоні введення доксорубіцину у щурів із НАСГ спостерігалось зростання вмісту ТБК-реактивних при одночасному зниженні активності каталази, що супроводжувалося зменшенням активності аргінази і ОДК порівняно з контролем ($p < 0,05$). Введення S-AMe дало змогу зменшити прояви оксидативного стресу, потенційованого доксорубіцином, а також запобігти порушенню детоксикаційної і білковосинтезувальної функції печінки.

Висновки. У щурів із НАСГ введення S-AMe зменшує прояви оксидативного стресу, потенційованого доксорубіцином, та запобігає порушенням детоксикаційної і білковосинтезувальної функцій печінки, що виникають під впливом цього препарату.

Ключові слова:

доксорубіцин, аргінін/цитруліновий цикл, ТБК-реактанти, каталаза, S-адеметіонін.

Клінічна та експериментальна патологія 2020. Т.19, №2(72). С.11-18.

DOI:10.24061/1727-4338.XIX.2.72.2020.2

E-mail:

maslovaas1708@gmail.com
inskrypnyk@gmail.com

ВЛИЯНИЕ S-АДЕМЕТИОНИНА НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДОКСОРУБИЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА У КРЫС

А.С.Маслова, И.Н.Скрыпник

Цель – исследовать влияние S-адметионина на изменения прооксидантно-антиоксидантного статуса и аргинин/цитруллинового цикла на фоне доксорубицин-индуцированного поражения печени у крыс с неалкогольным стеатогепатитом.

Материалы и методы. Исследования проведены на 30 белых нелинейных половозрелых крысах, из них 15 (50%) самцов, 15 (50%) – самок, массой 160-220 г. Крыс разделяли на 3 группы: I (n = 10) – крысы (5 самцов и 5 самок), которым с 1-го по 63-й день моделировали неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), затем в течение 3-х дней (с 64-го по 66-й дни) внутрибрюшинно вводили доксорубицин из расчета 5 мг/кг/сутки с достижением кумулятивной дозы 15 мг/кг и 0,9% раствор натрия хлорида внутрибрюшинно 1 мл; II (n = 10) – крысы (5 самцов и 5 самок), которым моделировали НАСГ и вводили доксорубицин аналогично I группе и S-AMe внутрибрюшинно 100 мг/кг/сутки с суммарной дозой 300 мг/кг; III (n = 10) – крысы (5 самцов и 5 самок), которые составили группу контроля.

В гомогенате печени определяли содержание ТБК-реактивов, аргинина, цитруллина, активность каталазы, аргиназы, орнитин-декарбоксилазы (ОДК).

Результаты. На фоне введения доксорубицина у крыс с НАСГ наблюдалось увеличение содержания ТБК-реактивов при одновременном снижении активности каталазы, что сопровождалось угнетением активности аргиназы и ОДК по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Введение S-AMe позволяло уменьшить проявления оксидативного стресса, потенцированного доксорубицином, а также предупредить нарушение детоксикационной и белковосинтетической функций печени.

Ключевые слова:

доксорубицин, аргинин/цитруллиновый цикл, ТБК-реактивы, каталаза, S-адметионин.

Клиническая и экспериментальная патология Т.19, №2 (72). С.11-18.

Выводы. У крыс с НАСГ введение SAME уменьшает проявления оксидативного стресса, потенцированные доxorубицином, и предотвращает нарушения детоксикационной и белковосинтетической функций печени, возникающие под влиянием этого препарата.

Key words:

doxorubicin, arginine/citrulline cycle, TBA-reactants, catalase, S-Ademethionine.

Clinical and experimental pathology. Vol.19, №2 (72). P.11-18.

S-ADEMETHIONINE EFFECT ON PATHOGENETIC MECHANISMS OF DOXORUBICIN-INDUCED LIVER INJURY IN RATS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

G. S. Maslova, I. M. Skrypnyk

Purpose – to investigate the effect of S-Ademethionine on changes in prooxidant-antioxidant status and arginine/citrulline cycle during doxorubicin-induced liver injury in rats with non-alcoholic steatohepatitis.

Material and methods. Studies were performed on 30 white non-linear adult rats, 15 (50%) of them were males, 15 (50%) - females, weighing 160-220 g. Rats were divided into 3 groups: I (n=10) – rats (5 males and 5 females), whom from the 1st till the 63rd day NASH was simulated, then for 3 days (from the 64th till the 66th day) doxorubicin 5 mg/kg/day was introduced intraperitoneally reaching cumulative dose of 15 mg/kg and 0.9% sodium chloride solution 1 ml; II (n=10) – rats (5 males and 5 females), whom NASH was simulated and doxorubicin was administered similarly to group I and additionally SAME 100 mg/kg/day intraperitoneally with a total dose of 300 mg/kg; III (n=10) – rats (5 males and 5 females), which constituted a control group.

The content of TBA reactants, arginine, citrulline, catalase activity, arginase, ornithine decarboxylase (ODC) were determined in the liver homogenate.

Results. Doxorubicin administration in rats with NASH led to increase of TBA-reactants content with a simultaneous decrease in catalase activity, which was accompanied by a reduction in arginase and ODC activity compared with control ($p < 0.05$). The SAME injection allowed to reduce the manifestations of oxidative stress, potentiated by doxorubicin, as well as to prevent disorders of detoxification and protein-synthetic liver function.

Вступ

Доксорубіцин належить до антрациклінових антибіотиків, які завдяки високій протипухлинній активності широко застосовують для лікування як гематологічних, так і солідних пухлин [15, 23, 24]. Однак доxorубіцин викликає широкий спектр побічних ефектів, обумовлених токсичністю препарату [14, 15, 22]. Мієлосупресія, стоматит, ураження шлунково-кишкового тракту, алопеція є його найбільш частими оборотними токсичними ефектами [24]. У клінічних і експериментальних дослідженнях доведено такі побічні ефекти доxorубіцину, як кардіотоксичність, нефротоксичність, гепатотоксичність [8, 10, 12, 14, 16, 20, 22-24].

Гепатотоксичність доxorубіцину реалізується внаслідок дії його метаболітів, а саме - доxorубіцинолу і аглікону, які утворюються у печінці під впливом її мікросомальних ферментів та цитоплазматичної редуктази [15].

Основним патогенетичним механізмом формування доxorубіцин-індукованої гепатотоксичності вважають оксидативний стрес, який розвивається за рахунок підвищеної продукції реактивних форм кисню: супероксиданіону, гідроксильних радикалів, перекису водню [14]. Мембрана гепатоцитів чутлива до пошкоджувального впливу вільних радикалів. У цьому випадку виникають необоротні зміни структурних елементів тканин печінки, що призводять до апоптозу або некрозу гепатоцитів

[14, 15].

Протягом останніх десятиліть науковий пошук спрямований на розробку методів профілактики токсичних ефектів доxorубіцину [14, 15, 20, 22-24]. В експериментальному дослідженні доведено ефективність кверцетину у запобіганні гепатотоксичних реакцій, індукованих доxorубіцином. Під впливом останнього фіксували підвищення рівня малонового діальдегіду та зниження активності глутатіонпероксидази у тканинах печінки, а застосування кверцетину призводило до профілактики оксидативного стресу, що характеризувалося пригніченням продукції малонового діальдегіду при одночасному зростанні експресії глутатіонпероксидази [15].

В експериментальних дослідженнях продемонстровано ефективність застосування аміфостину, моріну, правостатину, таурину, декстразоксану для превенції доxorубіцин-індукованих уражень печінки у щурів [16, 20, 22-24].

З нашої точки зору, на особливу увагу заслуговує вивчення ефективності призначення S-адеметіоніну з метою профілактики доxorубіцин-індукованих уражень печінки. SAME належить до основних донаторів метильних груп, що синтезуються переважно у печінці [9, 18]. Біосинтез SAME відбувається під дією ферменту метіонін-аденозилтрансферази (MAT). Виділяють два типи MAT: MAT1 і MAT2. MAT1 експресується переважно клітинами печінки, а MAT2 – позапечінковими

тканинами. У хворих із хронічними дифузними захворюваннями печінки має місце зниження експресії MAT1, що призводить до пригнічення утворення SAME. Дефіцит останнього сприяє розвитку оксидативного стресу, стеатогепатиту, гепатоцелюлярної карциноми [18]. Отже, недостатній синтез SAME може бути вагомим фактором ризику формування НАСГ, а також розвитку гепатотоксичних реакцій, обумовлених впливом препаратів цитостатичного ряду [13, 18, 19, 21].

За результатами експериментального дослідження [9], доведена ефективність SAME у профілактиці гепатотоксичних реакцій на фоні інтоксикації тетрахлорметаном шляхом підтримки необхідного рівня глутатіону.

Потребує детального вивчення вплив SAME на основні патогенетичні механізми розвитку доксорубіцин-індукованого ураження печінки на фоні НАСГ.

Мета роботи

Дослідити вплив SAME на зміни прооксидантно-антиоксидантного статусу та аргінін/цитрулінового циклу на фоні доксорубіцин-індукованого ураження печінки у щурів із НАСГ.

Матеріали і методи

Дослідження проведені у два етапи на 30 білих нелінійних статевозрілих щурах, із них 15 (50%) самців, 15 (50%) – самок, масою 160-220 г. На першому етапі на 20 щурах (10 самцях і 10 самках) упродовж 9 тижнів (з 1-го по 63-й дні) була відтворена модель дієт-індукованого НАСГ (дослідна група). Щури отримували висококалорійну дієту із масовою часткою жирів 42,8%. Із розрахунку на 1 тварину на добу раціон складав: комбікорм-концентрат гранульований 0,04 кг і суміш олій (масло вершкове 72,5% 0,01 кг, олія соняшникова рафінована 0,01 кг, олія пальмова 0,01 кг). Окрім цього, в експериментальних щурах у якості єдиного джерела рідини використовували 4% водний розчин фруктози. Контрольну групу склали 10 щурів, які впродовж 9 тижнів (з 1-го по 63-й дні) отримували стандартний раціон віварію, який із розрахунку на 1 тварину на добу складав: комбікорм-концентрат гранульований 0,04 кг, сир знежирений 0,006 кг, морква 0,02 кг, капуста 0,015 кг.

Експериментальні тварини були розподілені на 3 групи:

I (n=10) – щури (5 самців і 5 самок), яким з 1-го по 63-й день моделювали НАСГ шляхом застосування висококалорійної дієти, потім впродовж 3 днів (з 64-го по 66-й) внутрішньочеревно вводили доксорубіцин із розрахунку 5 мг/кг/добу із досягненням кумулятивної дози 15 мг/кг і 0,9% розчин натрію хлориду внутрішньочеревно 1 мл;

II (n=10) – щури (5 самців і 5 самок), яким з 1-го по 63-й день моделювали НАСГ шляхом застосування висококалорійної дієти, потім з 64-го по 66-й дні внутрішньочеревно вводили доксорубіцин із розрахунку 5 мг/кг/добу із досягненням кумулятивної

дози 15 мг/кг і SAME внутрішньочеревно 100 мг/кг/добу із сумарною дозою 300 мг/кг;

III (n=10) – щури (5 самців і 5 самок), які отримували стандартний раціон віварію з 1-го по 63-й день, потім впродовж 3 днів (з 64-го по 66-й дні) їм внутрішньочеревно вводили 0,9% розчин натрію хлориду 1 мл у вигляді 2-х ін'єкцій.

Декапітацію щурів проводили під тіопенталовим наркозом на 67-й день спостереження. Готували 10% гомогенат печінки. У гомогенаті печінки визначали активність процесів вільнорадикального окислення за концентрацією речовин, які з 2-тіобарбітуровою кислотою утворюють триметиновий комплекс (ТБК-реактив) [3], антиоксидантного захисту – за активністю каталази [2]. У гомогенаті печінки визначали такі показники аргінін/цитрулінового циклу: концентрацію аргініну [4] і цитруліну [7], активність аргінази [5] і орнітин-декарбоксилази (ОДК) [6].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили із використанням статистичної програми GraphPadPrism версії 5.00 (GraphPadSoftware, Inc., San Diego, CA, USA), яка дає можливість виконувати параметричний та непараметричний статистичний аналіз. При нормальному розподілі даних результати представляли у вигляді середніх арифметичних величин (M) та їх похибки (m). Достовірність відмінностей розраховували за допомогою t критерію Стьюдента. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували парні непараметричні методи рангових критеріїв Вілкоксона та Манна-Уїтні. Оцінку взаємозв'язку досліджуваних показників проводили з використанням кореляційного аналізу за Пірсоном. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У щурів I групи із НАСГ на фоні введення доксорубіцину спостерігалось формування прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу, яке характеризувалось зростанням вмісту ТБК-реактивів у 3,6 раза ($p_2=0,002$) при одночасному зниженні активності каталази в 1,9 раза ($p_2=0,002$) порівняно з контрольною групою (табл. 1). Призначення SAME зменшувало прояви оксидативного стресу, індукованого доксорубіцином. Так, вміст ТБК-реактивів у гомогенаті печінки щурів II групи із НАСГ залишався підвищеним лише в 1,4 раза порівняно з III групою ($p_3=0,01$), але був у 2,5 раза нижчим, ніж у I групі ($p_1=0,002$). Контроль над активністю процесів вільнорадикального окислення у щурів II групи може бути зумовленим зростанням активності каталази у гомогенаті печінки у 2,1 раза порівняно зі щурами I групи ($p_1=0,002$), яким вводили виключно доксорубіцин (табл. 1).

У щурів дослідних I і II груп не виявлено достовірних відмінностей вмісту аргініну у печінки порівняно з контрольною III групою ($p > 0,05$) (табл. 2).

Показники ТБК-реактивності і каталази у гомогенаті печінки щурів, $M \pm m$

Показники	I (n=10)	II (n=10)	III (n=10)
ТБК-реактанти, мкмоль/г	39,42±2,73 $p_1=0,002$	15,60±1,04 $p_3=0,01$	10,95±0,78 $p_2=0,002$
Каталаза, мккат/г	4,94±0,54 $p_1=0,002$	10,57±1,17 $p_3>0,05$	9,38±0,32 $p_2=0,002$

Примітка: у цій і наступній таблиці достовірна різниця між: p_1 ($p<0,05$) – показниками I і II груп; p_2 ($p<0,05$) – показниками I і III груп; p_3 ($p<0,05$) – показниками II і III груп.

Таблиця 2

Показники вмісту аргініну і цитруліну, активності аргінази і ОДК у гомогенаті печінки щурів, $M \pm m$

Показники	I (n=10)	II (n=10)	III (n=10)
Аргінін, мкмоль/г	0,31±0,03 $p_1>0,05$	0,33±0,03 $p_3>0,05$	0,27±0,02 $p_2>0,05$
Аргіназа, мкмоль/г	1,62±0,23 $p_1=0,002$	2,36±0,19 $p_3>0,05$	2,61±0,21 $p_2=0,01$
ОДК, нкат/г	0,44±0,08 $p_1>0,05$	0,81±0,09 $p_3>0,05$	0,80±0,06 $p_2=0,009$
Цитрулін, мкмоль/г	68,54±3,37 $p_1=0,002$	55,00±1,27 $p_3>0,05$	55,67±1,23 $p_2=0,005$

У тварин I групи на фоні введення виключно доксорубіцину активність аргінази у гомогенаті печінки знижувалась в 1,5 ($p_1=0,002$) і 1,6 рази ($p_2=0,01$) порівняно з II і III групами відповідно (табл. 2). Отже, на фоні введення доксорубіцину у щурів із НАСГ спостерігається порушення детоксикаційної функції печінки. Призначення SAME на тлі доксорубіцину в експериментальних тварин із НАСГ дає змогу запобігти зниженню активності аргінази.

Виявлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між вмістом аргініну і активністю аргінази у гомогенаті печінки щурів I групи ($r=-0,77$; $p<0,05$) (рис. 1).

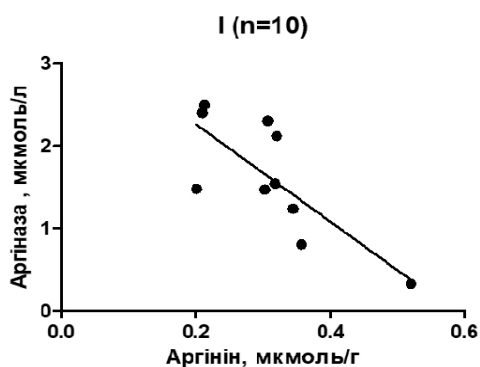


Рис. 1. Зворотний кореляційний зв'язок між вмістом аргініну і активністю аргінази у гомогенаті печінки щурів I групи

Подібна тенденція зафіксована щодо білковосинтезувальної функції печінки: у щурів I групи активність ОДК знижувалась в 1,8 рази порівняно з контролем без достовірних змін у II групі ($p_2=0,009$). Вміст цитруліну у гомогенаті печінки щурів I групи зростав у 1,2 рази порівняно із II ($p_1=0,002$) і III групами ($p_2=0,005$).

Виявлено наявність сильного зворотного кореляційного зв'язку між вмістом цитруліну і активністю аргінази у печінці щурів I групи ($r=-0,87$; $p<0,05$) (рис. 2).

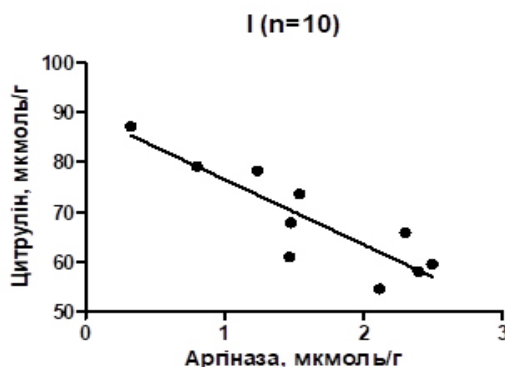


Рис. 2. Зворотний кореляційний зв'язок між вмістом цитруліну і активністю аргінази у гомогенаті печінки щурів I групи

Зареєстровано наявність сильного зворотного кореляційного зв'язку між вмістом цитруліну і активністю ОДК у печінці щурів I групи ($r=-0,61$; $p<0,05$) (рис. 3).

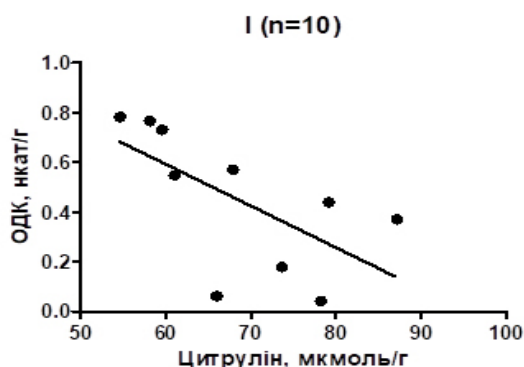


Рис. 3. Зворотний кореляційний зв'язок між вмістом цитруліну і активністю ОДК у гомогенаті печінки щурів I групи

У щурів II групи виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між активністю аргінази і ОДК у гомогенаті печінки ($r=+0,88$; $p<0,05$) (рис. 4).

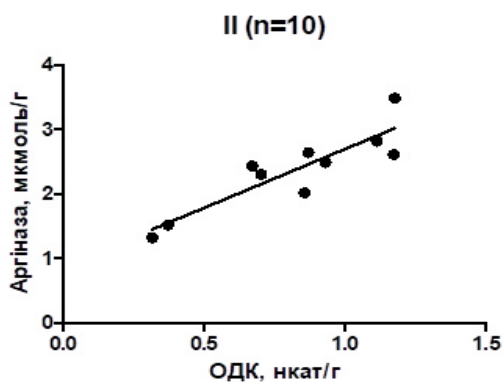


Рис. 4. Прямий кореляційний зв'язок між активністю аргінази і ОДК у гомогенаті печінки щурів II групи

Одночасно зафіксовано наявність сильного зворотного кореляційного зв'язку між вмістом цитруліну і активністю ОДК у гомогенаті печінки щурів II групи ($r=-0,88$; $p<0,05$) (рис. 5).

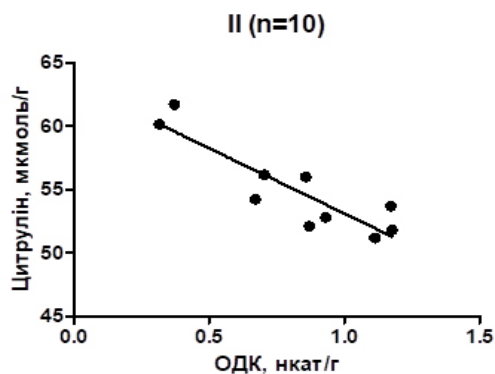


Рис. 5. Зворотний кореляційний зв'язок між вмістом цитруліну і активністю ОДК у гомогенаті печінки щурів II групи

Отже, введення доксорубіцину у щурів із НАСГ призводило до розвитку оксидативного стресу за рахунок активації процесів вільнорадикального окислення та виснаження ферментів антиоксидантного захисту, що узгоджується з результатами інших досліджень. Призначення SAME запобігає формуванню прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу шляхом активації продукції ферментів антиоксидантного захисту [13, 18, 19, 21].

Доксорубіцин призводить до порушень в аргінін/цитруліновому циклі із пригніченням активності аргінази і ОДК, що можна характеризувати як порушення детоксикаційної і білковосинтезувальної функцій печінки [1, 11, 17]. Застосування SAME на фоні доксорубіцину запобігає зниженню активності ферментів аргінази і ОДК у щурів із модельованим НАСГ. Особливу вагомість має відсутність зростання активності ОДК порівняно з нормальними значеннями, оскільки підвищена продукція цього ферменту вважається фактором ризику розвитку і прогресування злоякісних пухлин внаслідок активації синтезу поліамінів [1, 13]. Цитрулін є проміжним продуктом синтезу оксиду азоту у реакції метаболізму аргініну, яка відбувається під впливом синтази оксиду азоту, переважно індукційної її ізоформи [1]. Отже, SAME запобігає надмірному утворенню цитруліну і, відповідно, підвищеному синтезу оксиду азоту і азотвмісних вільних радикалів.

Висновки

1. На фоні введення доксорубіцину у щурів із НАСГ спостерігається формування прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу, який характеризується зростанням вмісту ТБК-реактивних у 3,6 раза при одночасному зниженні активності каталази в 1,9 раза порівняно з контролем ($p<0,05$).

2. Введення SAME дозволяє зменшити прояви оксидативного стресу, потенційованого доксорубіцином, що виявляється підвищеним вмістом ТБК-реактивних у гомогенаті печінки лише в 1,4 раза порівняно з контрольною групою ($p<0,05$).

3. Введення SAME на фоні доксорубіцину запобігає порушенням детоксикаційної і білковосинтезувальної функцій печінки, зумовленими введенням антрациклінового антибіотика.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним може бути вивчення ефективності застосування S-адметіоніну в якості профілактики гепатотоксичних реакцій на фоні введення препаратів цитостатичного ряду, у тому числі й доксорубіцину.

Список літератури

1. Гранік ВГ. Метаболізм L-аргініна (обзор). Химико-фармацевтический журнал. 2003;37(3):3-20. doi: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2003-37-3-3-20>
2. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;1:16-9.
3. Орехович ВН, редактор. Современные методы в биохимии.

- Москва: Медицина; 1977. Стальная ИД, Гаришвили ТГ. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты; с. 66-8.
4. Стюарт Дж, Янг Дж. Твердофазный синтез пептидов. Москва: Мир; 1971, с. 129-30.
 5. Храмов ВА, Листопад ГГ. Модификация метода определения орнитина по CHINARD и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы. Лабораторное дело. 1973;10:591-2.
 6. Храмов ВА. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека. Клиническая лабораторная диагностика. 1997;4:14-5.
 7. Boyde TR, Rahmatullah M. Optimization of Conditions for the Colorimetric Determination of Citrulline, Using Diacetyl Monoxime. *Anal Biochem.* 1980;107(2):424-31. doi: 10.1016/0003-2697(80)90404-2
 8. Afsar T, Razak S, Almajwal A. Effect of Acacia hydasypica R. Parker extract on lipid peroxidation, antioxidant status, liver function test and histopathology in doxorubicin treated rats. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2019[cited 2020 Jun 20];18:126. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6542101/pdf/12944_2019_Article_1051.pdf doi: 10.1186/s12944-019-1051-2
 9. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol.* 2012;57(5):1097-109. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.041
 10. Bilgic S, Ozgocmen M. The Protective Effect of Misoprostol Against Doxorubicin Induced Liver Injury. *Biotech Histochem.* 2019;94(8):583-91. doi: 10.1080/10520295.2019.1605457
 11. Caldwell RW, Rodriguez PC, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RB. Arginase: A multifaceted enzyme important in health and disease. *Physiol Rev.* 2018;98(2):641-65. doi: 10.1152/physrev.00037.2016
 12. Cecen E, Dost T, Culhaci N, Karul A, Ergur B, Birincioglu M. Protective Effects of Silymarin against Doxorubicin-induced Toxicity. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(10):2697-704.
 13. Frau M, Feo F, Pascale RM. Pleiotropic Effects of Methionine Adenosyltransferases Deregulation as Determinants of Liver Cancer Progression and Prognosis. *J Hepatol.* 2013;59(4):830-41. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.031
 14. Ibrahim HG, Attia N, Hashem FEA, El Heneidy MAR. Cerium Oxide Nanoparticles: In Pursuit of Liver Protection Against Doxorubicin-Induced Injury in Rats. *Biomed Pharmacotherapy.* 2018;103:773-81. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.075
 15. Kocahan S, Dogan Z, Erdemli E, Taskin E. Protective effect of quercetin against oxidative stress-induced toxicity associated with doxorubicin and cyclophosphamide in rat kidney and liver tissue. *Iran J Kidney Dis.* 2017;11(2):124-31.
 16. Kuzu M, Yildirim S, Kandemir FM, Küçükler S, Çağlayan C, Türk E, et al. Protective effect of morin on doxorubicin-induced hepatorenal toxicity in rats. *Chem Biol Interact.* 2019;308:89-100. doi: 10.1016/j.cbi.2019.05.017
 17. Lam SK, U KP, Li YY, Xu S, Cheng PNM, Ho JCM. Inhibition of ornithine decarboxylase I facilitates pegylated arginase treatment in lung adenocarcinoma xenograft models. *Oncol Rep.* 2018;40(4):1994-2004. doi: 10.3892/or.2018.6598
 18. Lu SC, Mato JM. S-adenosylmethionine in Liver Health, Injury, and Cancer. *Physiol Rev.* 2012;92(4):1515-42. doi: 10.1152/physrev.00047.2011
 19. Maldonado LY, Arsene D, Mato JM, Lu SC. Methionine Adenosyltransferases in Cancers: Mechanisms of Dysregulation *ISSN 1727-4338* <https://www.bsmu.edu.ua>
 20. Mansouri E, Jangaran A, Ashtari A. Protective effects of pravastatin on doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Bratisl Lek Listy.* 2017;118(5):273-7. doi: 10.4149/BLL_2017_054
 21. Murray B, Barbier-Torres L, Fan W, Mato JM, Lu SC. Methionine adenosyltransferases in liver cancers. *World J Gastroenterol.* 2019;25(31):4300-19. doi: 10.3748/wjg.v25.i31.4300
 22. Nagai K, Fukuno S, Oda A, Konishi H. Protective effects of taurine on doxorubicin-induced acute hepatotoxicity through suppression of oxidative stress and apoptotic responses. *Anticancer Drugs.* 2016;27(1):17-23. doi: 10.1097/CAD.0000000000000299
 23. Shaikh F, Dupuis LL, Alexander S, Gupta A, Mertens L, Nathan PC. Cardioprotection and second malignant neoplasms associated with dexrazoxane in children receiving anthracycline chemotherapy: a systematic review and metaanalysis. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2015[cited 2020 Jun 20];108(4):d3v357. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/108/4/d3v357/2412399> doi: 10.1093/jnci/d3v357
 24. Valera-López A, Battino M, Navarro-Hortal MD, Giampieri F, Forbes-Hernández TY, Romero-Márquez JM, et al. An update on the mechanisms related to cell death and toxicity of doxorubicin and the protective role of nutrients. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2019[cited 2020 Jun 20];134:110834. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691519306246?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.fct.2019.110834

References

1. Granik VG. Metabolizm L-arginina (obzor) [L-Arginine Metabolism (Overview)]. *Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal.* 2003;37(3):3-20. doi: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2003-37-3-3-20>
2. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method for determination of catalase activity]. *Laboratornoe delo.* 1988;1:16-9. (in Russian)
3. Orekhovich VN, redaktor. *Sovremennyye metody v biokhimii.* Moscow: Meditsina; 1977. Stal'naya ID, Garishvili TG. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty [Method for determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid]; p. 66-8. (in Russian)
4. Styuart Dzh, Yang Dzh. *Tverdogfaznyy sintez peptidov [Solid Phase Peptide Synthesis].* Moscow: Mir; 1971, p. 129-30. (in Russian)
5. Khramov VA, Listopad GG. Modifikatsiya metoda opredeleniya ornitina po CHINARD i ee ispol'zovanie dlya kolichestvennogo opredeleniya syvorotochnoy arginazy [Modification of the method of determination of ornithine by CHINARD'S method and its use for quantitative determination of serum arginase]. *Laboratornoe delo.* 1973;10:591-2. (in Russian)
6. Khramov VA. Prostoy metod opredeleniya aktivnosti ornitindekarboksilazy v smeshannoy slyune cheloveka [A simple method for determining the activity of ornithine decarboxylase in mixed human saliva]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 1997;4:14-5. (in Russian)
7. Boyde TR, Rahmatullah M. Optimization of Conditions for the Colorimetric Determination of Citrulline, Using Diacetyl Monoxime. *Anal Biochem.* 1980;107(2):424-31. doi: 10.1016/0003-2697(80)90404-2
8. Afsar T, Razak S, Almajwal A. Effect of Acacia hydasypica R. Parker extract on lipid peroxidation, antioxidant status, liver

- function test and histopathology in doxorubicin treated rats. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2019[cited 2020 Jun 20];18:126. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6542101/pdf/12944_2019_Article_1051.pdf doi: 10.1186/s12944-019-1051-2
9. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*. 2012;57(5):1097-109. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.041
 10. Bilgic S, Ozgocmen M. The Protective Effect of Misoprostol Against Doxorubicin Induced Liver Injury. *Biotech Histochem*. 2019;94(8):583-91. doi: 10.1080/10520295.2019.1605457
 11. Caldwell RW, Rodriguez PC, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RB. Arginase: A multifaceted enzyme important in health and disease. *Physiol Rev*. 2018;98(2):641-65. doi: 10.1152/physrev.00037.2016
 12. Cecen E, Dost T, Culhaci N, Karul A, Ergur B, Birincioglu M. Protective Effects of Silymarin against Doxorubicin-induced Toxicity. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(10):2697-704.
 13. Frau M, Feo F, Pascale RM. Pleiotropic Effects of Methionine Adenosyltransferases Deregulation as Determinants of Liver Cancer Progression and Prognosis. *J Hepatol*. 2013;59(4):830-41. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.031
 14. Ibrahim HG, Attia N, Hashem FEA, El Heneidy MAR. Cerium Oxide Nanoparticles: In Pursuit of Liver Protection Against Doxorubicin-Induced Injury in Rats. *Biomed Pharmacother*. 2018;103:773-81. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.075
 15. Kocahan S, Dogan Z, Erdemli E, Taskin E. Protective effect of quercetin against oxidative stress-induced toxicity associated with doxorubicin and cyclophosphamide in rat kidney and liver tissue. *Iran J Kidney Dis*. 2017;11(2):124-31.
 16. Kuzu M, Yildirim S, Kandemir FM, Küçükler S, Çağlayan C, Türk E, et al. Protective effect of morin on doxorubicin-induced hepatorenal toxicity in rats. *Chem Biol Interact*. 2019;308:89-100. doi: 10.1016/j.cbi.2019.05.017
 17. Lam SK, U KP, Li YY, Xu S, Cheng PNM, Ho JCM. Inhibition of ornithine decarboxylase 1 facilitates pegylated arginase treatment in lung adenocarcinoma xenograft models. *Oncol Rep*. 2018;40(4):1994-2004. doi: 10.3892/or.2018.6598
 18. Lu SC, Mato JM. S-adenosylmethionine in Liver Health, Injury, and Cancer. *Physiol Rev*. 2012;92(4):1515-42. doi: 10.1152/physrev.00047.2011
 19. Maldonado LY, Arsene D, Mato JM, Lu SC. Methionine Adenosyltransferases in Cancers: Mechanisms of Dysregulation and Implications for Therapy. *Exp Biol Med* (Maywood). 2018;243(2):107-17. doi: 10.1177/1535370217740860
 20. Mansouri E, Jangaran A, Ashtari A. Protective effects of pravastatin on doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(5):273-7. doi: 10.4149/BLL_2017_054
 21. Murray B, Barbier-Torres L, Fan W, Mato JM, Lu SC. Methionine adenosyltransferases in liver cancers. *World J Gastroenterol*. 2019;25(31):4300-19. doi: 10.3748/wjg.v25.i31.4300
 22. Nagai K, Fukuno S, Oda A, Konishi H. Protective effects of taurine on doxorubicin-induced acute hepatotoxicity through suppression of oxidative stress and apoptotic responses. *Anticancer Drugs*. 2016;27(1):17-23. doi: 10.1097/CAD.0000000000000299
 23. Shaikh F, Dupuis LL, Alexander S, Gupta A, Mertens L, Nathan PC. Cardioprotection and second malignant neoplasms associated with dexrazoxane in children receiving anthracycline chemotherapy: a systematic review and metaanalysis. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2015[cited 2020 Jun 20];108(4):d3v357. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/108/4/d3v357/2412399> doi: 10.1093/jnci/d3v357
 24. Valera-López A, Battino M, Navarro-Hortal MD, Giampieri F, Forbes-Hernández TY, Romero-Márquez JM, et al. An update on the mechanisms related to cell death and toxicity of doxorubicin and the protective role of nutrients. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2019[cited 2020 Jun 20];134:110834. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691519306246?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.ftc.2019.110834

Відомості про авторів:

Маслова Г.С. - к.мед.н., доц., завідувачка кафедри внутрішньої медицини №1, Українська медична стоматологічна академія; <https://orcid.org/0000-0002-4729-1736>

Скрипник І. М. - д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини №1, Українська медична стоматологічна академія; <https://orcid.org/0000-0002-3426-3429>

Сведения об авторах:

Маслова А. С. - к.мед.н., доц., заведующая кафедрой внутренней медицины №1, Украинская медицинская стоматологическая академия; <https://orcid.org/0000-0002-4729-1736>

Скрыпник И. Н. - д.мед.н., профессор, проректор по научно-педагогической работе и последипломному образованию, профессор кафедры внутренней медицины №1; <https://orcid.org/0000-0002-3426-3429>

Information about authors:

Maslova Ganna Sergiivna, PhD, Associate professor, head of the chair of Internal Medicine №1, Ukrainian Medical Stomatological Academy; <https://orcid.org/0000-0002-4729-1736>

Skrypnyk Igor Mykolayovych, Doctor of Medical Sciences, PhD, Professor, Vice-Rector for Scientific and Pedagogical and Postgraduate Education, professor of the chair of Internal Medicine №1, Ukrainian Medical Stomatological Academy; <https://orcid.org/0000-0002-3426-3429>

Стаття є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів». Шифр та номер держреєстрації теми 0115U001087

Стаття надійшла до редакції 2.03.2020

Рецензент – проф. Роговий Ю.С.

© Г.С. Маслова, І.М. Скрипник, 2020

