

А. П. Бурлака<sup>1</sup>, О. Б. Кучменко<sup>2</sup>, Д. М. Петухов<sup>2</sup>, І. І. Ганусевич<sup>1</sup>, С. М. Лукін<sup>1</sup>,  
 Є. В. Лук'янчук<sup>1</sup>, Є. П. Сидорик<sup>1</sup>, Н. В. Делеменчук<sup>2</sup>, Г. В. Донченко<sup>2</sup>  
 ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ  
 ІМЕНІ Р. Є. КАВЕЦЬКОГО НАН УКРАЇНИ<sup>1</sup>, КИЇВ  
 ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ІМЕНІ О. В. ПАЛЛАДІНА НАН УКРАЇНИ<sup>2</sup>, КИЇВ

## ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ ПОПЕРЕДНИКІВ І МОДУЛЯТОРА БІОСИНТЕЗУ УБІХІНОНУ НА СИСТЕМУ ЦЕРУЛОПЛАЗМІН/ТРАНСФЕРИН, ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І БІЛКІВ ТА АКТИВНІСТЬ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ У КРОВІ ТВАРИН ЗА ВВЕДЕННЯ ДОКСОРУБЦІНУ

*Важливою складовою токсичного ефекту доксорубіцину є активація вільнорадикальних процесів окиснення ліпідів і білків та зростання активності матриксних металопротеїназ (ММП), що може спричиняти посилення деструкції міжклітинного матриксу. При цьому спостерігається зниження вмісту церулоплазміну (ЦП) та трансферину (ТФ) в крові тварин. Застосування доксорубіцину разом із комплексом ЕПМ і препаратом СоQ<sub>10</sub> порівняно з його самостійним використанням, спричиняє зниження вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів, карбонільних продуктів окиснення білків, активності ММП-2 та ММП-9, підвищення рівня ЦП і співвідношення ЦП/ТФ у крові, що свідчить про нормалізацію антиоксидантного статусу в крові тварин та зменшення токсичного впливу доксорубіцину.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **убіхінон, матриксні металопротеїнази, церулоплазмін, трансферин.**

ВСТУП. Доксорубіцин (Д) є антибіотиком антрациклінового ряду, який широко використовують як антинеопластичний агент. Проте його протипухлинний ефект прямо корелює з дозозалежним проявом токсичності відносно печінки, серця та інших органів [2]. Основну роль у реалізації токсичності доксорубіцину відіграє зростання рівнів активних форм кисню (АФК), яке, у свою чергу, спричиняє ряд токсичних ефектів, включно з активацією матриксних металопротеїназ (ММП) – ферментів протеолізу міжклітинного матриксу [15].

Окиснення Fe<sup>2+</sup> до Fe<sup>3+</sup> каталізується церулоплазміном (ЦП), білком з ферооксидазною активністю, що робить можливим включення заліза в трансферин (ТФ) без утворення токсичних продуктів [1].

Показано, що при застосуванні антиоксидантів може спостерігатися підвищення антинеопластичної активності доксорубіцину за рахунок зменшення рівнів АФК, що продукуються мітохондріями [2, 19]. Деякі хелатори заліза можуть бути більш ефективними, порівняно з антиоксидантами, в попередженні розвитку кардіотоксичності [17].

Убіхінон (СоQ) відіграє важливу роль у механізмах функціонування клітини як компонент ланцюга транспорту електронів у міто-

хондріях, антиоксидант, регулятор процесів генної експресії, сигнальної трансдукції, апоптозу тощо [14]. При порушенні процесів біосинтезу СоQ його кількість, що надходить з їжею, не може повністю забезпечити фізіологічні потреби організму ссавців, особливо за умов розвитку чи наявності патологій, що пов'язані з порушенням біоенергетичного обміну організму [3, 14]. Отже, для забезпечення потреб організму в СоQ необхідне додаткове надходження його ззовні у вигляді лікувальних препаратів. Проте лікувальний курс має високу вартість; після його закінчення не спостерігається відновлення та активації ферментних систем ендогенного біосинтезу СоQ [14].

В наших попередніх дослідженнях продемонстровано захисний ефект комплексу попередників і модуляторів біосинтезу СоQ на мітохондрії клітин печінки і серця, про що свідчать відновлення транспорту електронів у дихальному ланцюзі, нормалізація активності комплексів I, II і IV та зменшення активності ММП-2 та ММП-9 [5, 7]. Досліджуваний комплекс є мітохондріальнотропним та здатен відновлювати транспорт електронів у дихальному ланцюзі мітохондрій, пошкоджених доксорубіцином, і таким чином нівелює його токсичну дію на тканини організму.

Метою даної роботи було дослідити рівні Fe<sup>3+</sup>-ТФ, Cu<sup>2+</sup>-ЦП, продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків та активності

© А. П. Бурлака, О. Б. Кучменко, Д. М. Петухов, І. І. Ганусевич, С. М. Лукін, Є. В. Лук'янчук, Є. П. Сидорик, Н. В. Делеменчук, Г. В. Донченко, 2012.

ММП у крові щурів за умов введення доксорубіцину та дії препарату  $\text{CoQ}_{10}$ , комплексу попередників і модуляторів біосинтезу  $\text{CoQ}$ .

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** В досліджах використовували щурів-самців масою 180–220 г. Тварин було поділено на 4 групи: 1-ша група – контрольні (інтактні) тварини; 2-га – тварини, яким вводили доксорубіцин; 3-тя – тварини, яким на фоні введення доксорубіцину вводили  $\alpha$ -токоферолацетат, 4-гідроксibenзойну кислоту і метіонін (комплекс ЕПМ); 4-та – тварини, яким на фоні введення доксорубіцину вводили препарат  $\text{CoQ}_{10}$  (“Кудесан” ЗАТ Аквіон, Російська Федерація).

Доксорубіцин (ВАТ “Київмедпрепарат”, Україна) вводили внутрішньочеревно в дозі 2,2 мг/кг маси тіла щоденно протягом 8 діб [16]. Контрольна група щурів отримувала фізіологічний розчин хлориду натрію в такому ж об’ємі. Біологічно активні сполуки (ЕПМ та  $\text{CoQ}_{10}$ ) тварини одержували перорально протягом 8 діб паралельно із введенням доксорубіцину [6]. Щурів декапітували з урахуванням вимог Міжнародної конвенції з правил гуманного поводження з дослідними тваринами.

Зразки крові збирали в пробірки з цитратом натрію, які надалі заморожували в рідкому азоті в спеціальних прес-формах. Реєстрацію рівнів ЦП і ТФ проводили на спектрометрі ЕПР при температурі рідкого азоту 77°K [12].

Вміст дієнових кон’югатів (ДК), ТБК-позитивних продуктів (ТБКПП) і карбонільних продуктів окиснення білків (КПОБ) у сироватці крові визначали спектрофотометрично методами [4, 8, 9].

Концентрації активних форм ММП-2 і ММП-9 оцінювали методом зимографії в 12 % поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію та 0,1 % желатином як субстратом [11]. Оцінку протеолітичної активності проводили шляхом вимірювання розмірів зони лізису, використовуючи тест-системи для ММП-2 і ММП-9 (“Sigma”, США). Результати оброблено із застосуванням стандартної програми “TotalLab1.01”.

Результати роботи оброблено за допомогою методів варіаційної статистики. Числові дані

наведено у формі середньої величини із стандартною помилкою ( $M \pm m$ ). Достовірність різниці двох середніх величин оцінювали за критерієм Стьюдента ( $t$ ).

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Показано, що при введенні тваринам доксорубіцину спостерігалось достовірне зростання в сироватці крові вмісту ДК, ТБКПП і КПОБ порівняно з контролем (табл.).

За умов введення тваринам комплексу ЕПМ і препарату  $\text{CoQ}_{10}$  зменшувався вміст ДК і ТБКПП; при цьому вміст КПОБ залишався вищим за контрольні величини (табл.).

Вміст активних форм ММП-2 та ММП-9 в сироватці крові тварин під дією доксорубіцину підвищувався, порівняно з контрольними значеннями, у 10–20 разів, що свідчить про його загальний токсичний вплив на стан міжклітинного матриксу. При введенні разом із доксорубіцином комплексу ЕПМ та  $\text{CoQ}_{10}$  активність ММП у сироватці крові щурів зменшувалась в 3–4 рази порівняно з тваринами, яким вводили тільки доксорубіцин (рис. 1).

Мітохондріальна дисфункція, спричинена доксорубіцином через редоксзалежні регуляторні механізми [17], призводила до підвищення рівня синтезу та активації ММП і, таким чином, до посилення деструкції позаклітинного матриксу. За умов застосування антиоксидантів (наприклад вітаміну Е, убіхінону) спостерігалось зменшення рівнів АФК, продукованих мітохондріями [19], в результаті чого знижувалась активність ММП у тканинах [5, 7] і, як наслідок, у крові тварин.

Показники антиоксидантного статусу крові – ЦП та ЦП/ТФ у результаті введення тваринам доксорубіцину знижувались (рис. 2).

Антиоксидантна активність ЦП пропорційна концентрації  $\text{Cu}^{2+}$ -ЦП. Антиоксидантною активністю володіє також молекула апоТФ. У міру насичення апоТФ залізом вона знижується. За фізіологічних концентрацій ЦП і апоТФ кожен із них інгібує ПОЛ приблизно на 50 %. Отже, співвідношення ЦП/ТФ є показником сумарної антиоксидантної активності цих білків. Таким чином, антиоксидантна система ЦП/ТФ є пер-

Таблиця – Вміст ДК, ТБКПП і КПОБ (ум. од./мл) у сироватці крові тварин за умов введення доксорубіцину та дії біологічно активних сполук ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Група тварин	ДК	ТБКПП	КПОБ
Контроль	0,25±0,018	11,93±0,94	4,40±0,32
Д	0,33±0,029*	17,33±1,68*	11,23±0,98*
Д+ЕПМ	0,07±0,006*#	11,97±1,87#	9,77±0,75-
Д+ $\text{CoQ}_{10}$	0,13±0,017*#	10,90±3,1#	9,83±1,35*

Примітка. \* – різниця достовірна порівняно з контролем; # – різниця достовірна порівняно з групою тварин, які отримували доксорубіцин ( $p < 0,05$ ).

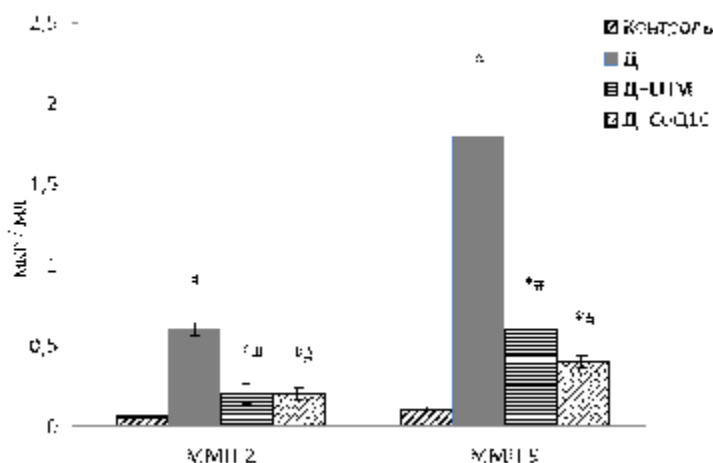


Рис. 1. Активність ММП-2 та ММП-9 (концентрація активної форми ферменту) в сироватці крові тварин за умов введення доксорубіцину та дії біологічно активних сполук ( $M \pm m$ ,  $n=6$ ): \* – різниця достовірна порівняно з контролем; # – різниця достовірна порівняно з групою тварин, які отримували доксорубіцин ( $p < 0,05$ ).

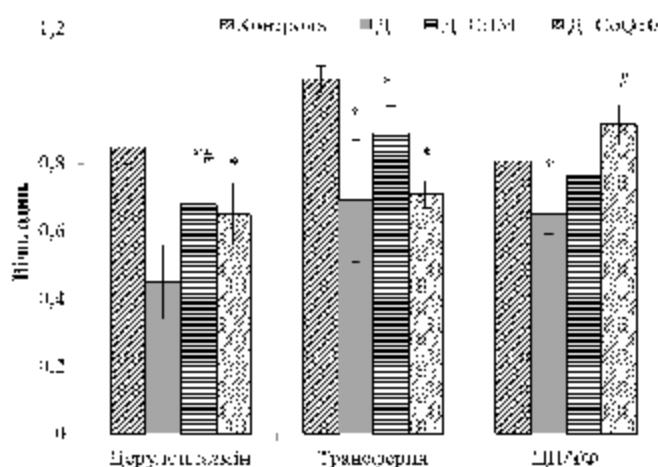


Рис. 2. Вміст ЦП і ТФ у крові тварин за умов введення доксорубіцину та дії біологічно активних сполук ( $M \pm m$ ,  $n=6$ ): \* – різниця достовірна порівняно з контролем; # – різниця достовірна порівняно з групою тварин, які отримували доксорубіцин ( $p < 0,05$ ).

шою лінією антиоксидантного захисту організму, а відповідний показник – одним із важливих показників антиоксидантного статусу крові [1].

Зменшення  $Fe^{3+}$ -ТФ, що має місце за умов введення щурам доксорубіцину, свідчить про те, що у крові цих тварин зростає рівень ненасиченого ТФ, який може зв'язувати  $Fe^{3+}$ . Проте контрольоване окиснення  $Fe^{2+}$  до  $Fe^{3+}$  потребує фероксидазної активності ЦП. Оскільки рівень  $Cu^{2+}$ -ЦП теж знижується, в крові цих тварин може зростати рівень  $Fe^{2+}$ .

Відомо, що зниження рівня  $Fe^{3+}$ -ТФ та  $Cu^{2+}$ -ЦП спостерігається у пацієнтів з онкологічними захворюваннями [10, 17], патологіями серцево-судинної системи [1]. При застосуванні доксорубіцину спостерігається аналогічна ситуація як *in vivo*, так і *in vitro* [17].

За умов введення тваринам комплексу ЕПМ відбувалося підвищення рівня ЦП і ТФ, а також співвідношення ЦП/ТФ (рис. 2). При введенні препарату  $CoQ_{10}$  вміст ЦП збільшу-

вався, рівень ТФ залишався на рівні щурів, які отримували доксорубіцин, співвідношення ЦП/ТФ зростало (рис. 2). Очевидно, дефіцит  $CoQ_{10}$ , що виникав за введення доксорубіцину, сприяв зменшенню захисту клітинних мембран від окиснення. При цьому інтенсифікувалися процеси ПОЛ, а оскільки ЦП елімінує супероксидний аніон-радикал і попереджує автоокиснення ліпідів у мембранах клітин, має супероксиддисмугазу, пероксидазу, фероксидазу і амінооксидазу активність, вміст його в крові знижувався. В літературі зустрічаються поодинокі відомості про вплив  $CoQ_{10}$  на вміст ЦП і ТФ. Зокрема, застосування препарату  $CoQ_{10}$  у хворих на ішемічну хворобу серця разом із традиційною кардіальною терапією сприяло зменшенню вмісту продуктів ПОЛ, зростанню вмісту ЦП у плазмі крові та співвідношення ЦП/ТФ [1].

Відмітимо, що рівні активності ММП-2 та ММП-9 в сироватці крові піддослідних тварин зворотно корелювали з показниками вмісту

ЦП (рис. 1, 2). Зниженню вмісту ЦП за умов введення доксорубіцину відповідало зростання концентрацій активних форм ММП, а за умов введення доксорубіцину разом з ЕПМ або CoQ<sub>10</sub> спостерігалися збільшення вмісту ЦП та зменшення активності ММП. З одного боку, така залежність є наслідком відповідних взаємодій як між АФК і ЦП, так і між АФК і ММП, з іншого – ЦП може безпосередньо впливати на активність ММП, утворюючи з ними білкові комплекси [13, 18].

**ВИСНОВКИ.** Застосування доксорубіцину разом із комплексом ЕПМ і препаратом CoQ<sub>10</sub>, порівняно з його самостійним використанням,

спричиняє зниження вмісту продуктів ПОЛ, карбонільних продуктів окиснення білків, активності ММП-2 та ММП-9, підвищення рівня ЦП і співвідношення ЦП/ТФ у крові, що свідчить про нормалізацію антиоксидантного статусу в крові тварин та зменшення токсичного впливу доксорубіцину. Ефекти від застосування комплексу ЕПМ та препарату CoQ<sub>10</sub> за більшістю показників, які вивчали, є подібними. При цьому можна припустити, що регуляція стану ММП та ЦП і ТФ, яку продемонстровано в результаті проведених досліджень, може відбуватися внаслідок або прямої дії CoQ, або опосередковано через регуляцію ним редокс-статусу клітини.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белая О. Л. Изучение активности антиоксидантной системы церулоплазмин-трансферрин в плазме крови больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией II и III функциональных классов методом электронного парамагнитного резонанса / О. Л. Белая, Л. М. Байдер, З. В. Куроптева // *Вопр. биол. мед. и фармац. хим.* – 2006. – № 4. – С. 46–49.

2. Ватулин М. Т. Антрациклиновая кардиомиопатия / М. Т. Ватулин, Н. В. Калинин, Е. В. Кетинг. – Донецк : ДонДІШІ, 2001. – 236 с.

3. Донченко Г. В. Биохимия убихинона (Q) / Г. В. Донченко. – К. : Наук. думка, 1988. – 240 с.

4. Дубинина Е. Е. Окислительная модификация белков крови человека: метод определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов // *Вопр. мед. химии.* – 1995. – **41**. – С. 24–26.

5. Модифікуюча (профілактична) дія убихінону та комплексу попередників і модулятора його біосинтезу на мітохондрії тканин печінки та серця за введення доксорубіцину / А. П. Бурлака, О. Б. Кучменко, Д. М. Петухов [та ін.] // *Онкологія.* – 2011. – № 4. – С. 300–303.

6. Пат. 82639 Україна, А61К31/355. Комплексний препарат для підвищення внутрішньоклітинного енергетичного обміну в організмі / Донченко Г. В., Кузьменко І. В., Кучменко О. Б., Петухов Д. М. – Заявл. 26.09.06 ; опубл. 25.04.08, Бюл. № 8.

7. Протекторний вплив активації біосинтезу убихінону на функціонування ланцюгу транспорту електронів мітохондрій клітин органів щурів за введення доксорубіцину / А. П. Бурлака, О. Б. Кучменко, І. І. Ганусевич [та ін.] // *Доповіді НАН України.* – 2012. – № 1. – С. 182–188.

8. Стальная И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот / И. Д. Стальная ; под ред. В. Н. Ореховича // *Современные методы в биохимии.* – М. : Медицина, 1977. – С. 63–64.

9. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой

кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили ; под ред. В. Н. Ореховича // *Современные методы в биохимии.* – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.

10. Correlation between plasma malondialdehyde and ceruloplasmin activity in patients with malignant haematological diseases / V. Gadjeva, D. Kutchukova, E. Aladjov, R. Georgieva // *Trakia Journal of Sciences.* – 2005. – **3**, № 2. – P. 29 – 33.

11. De Clerk Y. A. Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases / Y. A. De Clerk, N. Perez, H. Shimada // *Cancer research.* – 1992. – **52**. – P. 701–708.

12. Effects of radical oxygen species and NO: formation of intracellular hypoxia and activation of matrix metalloproteinases in tumor tissues / A. Burlaka, I. Ganusevich, E. Sidorik, S. Osinsky // *Exp. Oncol.* – 2006. – **28**. – P. 49–53.

13. Identification of complexes formed by ceruloplasmin with matrix metalloproteinases 2 and 12 / A. V. Sokolov, M. O. Pulina, K. V. Ageeva [et al.] // *Biochemistry (Mosc).* – 2009. – **74**, № 12. – P. 1388–1392.

14. Is coenzyme Q a key factor in aging? / G. Lopez-Lluch, J. C. Rodriguez-Aguilera, C. Santos-Ocana, P. Navas // *Mechanisms of Ageing and Development.* – 2010. – **131**. – P. 225–235.

15. Kader M. Effect of Grape Seeds Extract in the Modulation of Matrix Metalloproteinase-9 Activity and Oxidative Stress Induced By Doxorubicin in Mice / Monira A. Abd El Kader, Nermin M. El-Sammad, Amal A. Fyad // *Life Science Journal* – 2011. – **8**, № 3. – P. 510.

16. Muhammed H. Influence of ubiquinone on the inhibitory effect of adriamycin on mitochondrial oxidative phosphorylation / H. Muhammed, C.K.R. Kupur // *Biochem. J.* – 1984. – **214**. – P. 493–498.

17. Paramagnetic species in plasma of dogs with lymphoma prior to and after treatment with doxorubicin. An ESR study / L. Gille, M. Kleiter, M. Willmann, H. Nohl // *Biochemical Pharmacology.* – 2002. – **64**. – P. 1737–1744.

18. The use of multiplexed MRM for the discovery of biomarkers to differentiate iron-deficiency anemia from anemia of inflammation / D. Domanski, G. V. Freue, L. Sojo [et al.] // J. Proteomics. – 2011. – 26. – P. 212–215.

19. Quiles J. L. Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity / J. L. Quiles, J. R. Huertas, M. Battino // Toxicology. – 2002. – 180, № 1. – P. 79–95.

**А. П. Бурлака<sup>1</sup>, Е. Б. Кучменко<sup>2</sup>, Д. Н. Петухов<sup>2</sup>, И. И. Ганусевич<sup>1</sup>, С. Н. Лукин<sup>1</sup>,  
Е. В. Лукьянчук<sup>1</sup>, Е. П. Сидорик<sup>1</sup>, Н. В. Делеменчук<sup>2</sup>, Г. В. Донченко<sup>2</sup>**  
ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И РАДИОБИОЛОГИИ  
ИМЕНИ Р. Е. КАВЕЦКОГО НАН УКРАИНЫ<sup>1</sup>, КИЕВ  
ИНСТИТУТ БИОХИМИИ ИМЕНИ А. В. ПАЛЛАДИНА НАН УКРАИНЫ<sup>2</sup>, КИЕВ

## **ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ И МОДУЛЯТОРА БИОСИНТЕЗА УБИХИНОНА НА СИСТЕМУ ЦЕРУЛОПЛАЗМИН/ ТРАНСФЕРРИН, СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И БЕЛКОВ И АКТИВНОСТЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В КРОВИ ЖИВОТНЫХ ПРИ ВВЕДЕНИИ ДОКСОРУБИЦИНА**

### **Резюме**

*Важной составляющей токсического эффекта доксорубицина является активация свободнорадикальных процессов окисления липидов и белков и возрастание активности матриксных металлопротеиназ (ММП), что может обуславливать усиление деструкции межклеточного матрикса. При этом наблюдается снижение содержания церулоплазмина (ЦП) и трансферрина (ТФ) в крови животных. Применение совместно с доксорубицином комплекса предшественников и модулятора убихинона и препарата убихинона CoQ10, по сравнению с его самостоятельным использованием, приводит к снижению содержания продуктов перекисидного окисления липидов, карбонильных продуктов окисления белков, активности ММП-2 и ММП-9, повышению уровня ЦП и соотношения ЦП/ТФ в крови, что свидетельствует о нормализации антиоксидантного статуса в крови животных и уменьшении токсического влияния доксорубицина.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** убихинон, матриксные металлопротеиназы, церулоплазмин, трансферрин.

**A. P. Burlaka<sup>1</sup>, O. B. Kuchmenko<sup>2</sup>, D. M. Petukhov<sup>2</sup>, I. I. Hanusevych<sup>1</sup>, S. M. Lukin<sup>1</sup>,  
Ye. B. Lukyanchuk<sup>1</sup>, Ye. P. Sydoryk<sup>2</sup>, N. V. Delemenchuk<sup>2</sup>, H. V. Donchenko<sup>2</sup>**  
R. YE. KAVETSKYI INSTITUTE OF EXPERIMENTAL PATHOLOGY, ONCOLOGY AND RADIOBIOLOGY  
OF NAS OF UKRAINE<sup>1</sup>, KYIV  
PALLADIN INTITUTE OF BIOCHEMISTRY OF NAS OF UKRAINE<sup>2</sup>, KYIV

## **THE EFFECT OF COMPLEX OF PREURSORS AND MODULATORS OF UBIQUINONE BIOSYNTHESIS ON CERULOPLASMIN/TRANSFERRIN, FREE-RADICAL PROTEIN AND LIPID PEROXIDATION, AND MATRIX METALLOPROTEINASE ACTIVITY IN ANIMAL BLOOD UNDER DOXORUBICIN TREATMENT**

### **Summary**

*The important part of doxorubicin toxicity is activation of free-radical lipid and protein peroxidation and increase in activity of matrix metalloproteinases (MMP), which may lead to aggravated destruction of intracellular matrix. Decreased blood content of ceruloplasmin and transferrin is observed in animals under such condtions. The treatment by complex of precursors of modulators of ubiquinone biosynthesis in parallel to doxorubicin leads to significant decrease in content of products of lipid peroxidation, carbonile products of protein peroxidation, MMP-2 and MMP-9 activity, and to increase in blood ceruloplasmin and ceruloplasmin/transferrin ratio in comparison to the effect caused by doxorubicin alone. These changes signify the normalization of animals' blood antioxidant status and allefiation of toxic effects of doxorubicin.*

**KEY WORDS:** ubiquinone, matrix metalloproteinases, ceruloplasmin, transferrin.

Отримано 21.05.12

**Адреса для листування:** А. П. Бурлака, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України, вул. Васильківська, 45, Київ, 03022, Україна, e-mail: iepor@onconet.kiev.ua.