“ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ І БІОХІМІЯ”
 “EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY”
 Науково-практичний журнал/Scientific-practical journal

Наукові статті / Research article
 ECPB 2018, 3(83): 40–51. <https://doi.org/>

УДК 615.012.1:547.789].277.015.4

Вплив нових протипухлинних похідних 4-тіазолідинонів у комплексі з ПЕГ-вмісним полімерним носієм на прооксидантно- антиоксидантний статус у тканинах печінки, серця і нирки щурів

Л.І. КОБИЛІНСЬКА

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, Україна

E-mail: lesya8@gmail.com, Kobylinska_Lesya@meduniv.lviv.ua

Хіміотерапію сьогодні вважають основним підходом у лікуванні онкологічних хворих, проте негативний побічний ефект хіміотерапевтичних чинників знижує клінічну ефективність великої кількості наявних протипухлинних препаратів [1,2]. Тому існує потреба у створенні альтернативних ліків із вищою ефективністю і нижчою побічною дією [1,3].

Синтетичні похідні гетероциклічних 4-тіазолідинонів продемонстрували свій цитотоксичний потенціал в експериментах, проведених у межах Програми скринінгу нових протипухлинних сполук у Національному інституті раку (США) [4,5]. Результати вивчення активності окремих 4-тіазолідинонів показали, що кон'югати піразолін-тіазолідинон-індолін найбільш перспективні для подальшого доклінічного вивчення, а сполуки Les-3288, Les-3833 і Les-3882 володіють найвищою антинеопластичною активністю. Спільною структурною ознакою цих сполук є наявність атома Br у фрагменті ізатину (5-те положення у сполуках Les-3288 і Les-3833) і заміщення феніловим радикалом (у сполуці Les-3288) у 3-му положенні циклу піразоліну чи нафтиловим радикалом (сполуки Les-3833 та Les-3882). Ці специфічні фрагменти можуть мати визначальний вплив на цитотоксичну дію досліджуваних сполук. Ці сполуки продемонстрували нижчу загальну токсичність *in vivo* порівняно з токсичністю доксорубіцину [6–8]. Водночас вони повністю нерозчинні у воді [9].

Низька водорозчинність властива багатьом новітнім препаратам, запропонованим для протипухлинної хіміотерапії, що перешкоджає їх подальшому розвитку і клінічному застосуванню [9]. Багато новостворених високоактивних препаратів відхилені від подальшого вивчення через низьку розчинність у воді [10]. Поверхнево-активні речовини і розчинники, які у високих концентраціях використовуються для розчинення цих лікарських субстанцій, часто провокують несприятливі побічні ефекти, що суттєво обмежує дозування цих препаратів [9,10].

В останні роки щораз активніше використовують наноматеріали як для інкапсуляції, так і для доставки існуючих і нових фармацевтичних препаратів, зокрема протипухлинних [10]. Наночастинки надають додаткові переваги, зокрема, поліпшують накопичення ліків у пухлині, зменшують їх системну токсичність і підвищують терапевтичну ефективність. Протипухлинна терапія з використанням полімерних наноносіїв є інноваційним і надійним методом завдяки здатності цих носіїв до кон'югації з різними

біомолекулами – білками, ензимами, ліпосомами, низькомолекулярними сполуками. Найчастіше для доставки ліків використовують гідрофільний і біосумісний полімер поліетиленгліколь (ПЕГ) [11,12]. ПЕГ є розчинним як в органічних, так і в неорганічних розчинниках. Висока поверхнева гідрофільність ПЕГ дозволяє йому кон'югувати з іншими полімерами, підвищуючи їхню розчинність [11,12]. Водночас спостерігається ушкодження тканин внутрішніх органів наночастинками внаслідок індукції оксидативного стресу, що призводить до активації транскрипційних факторів, які, своєю чергою, можуть підвищувати синтез прозапальних чинників [13,14].

Для оцінки ефективності нових протипухлинних препаратів важливо визначити їх токсичну дію як на клітинному і тканинному рівнях, так і в усьому організмі. Апоптотичні шляхи відіграють важливу роль у цитотоксичній дії більшості хіміотерапевтичних препаратів [15,16]. Відомо, що активні форми кисню (АФК) є первинними медіаторами для регуляції апоптозу на різних рівнях [13,14,16]. АФК можуть бути цитотоксичними, але ні збільшення, ні зменшення рівнів АФК не гарантують терапевтичного ефекту того чи іншого лікувального препарату. Тобто АФК мають подвійні функції, що передбачає антагонізм між ними та різними типами й рівнями вільнорадикальних молекул. З одного боку, низький рівень АФК може активувати сигнальні шляхи для активації поділу клітини, з іншого – надлишок АФК незворотно ушкоджує молекулярні компоненти клітини і призводить до її загибелі. Баланс між продукцією і знешкодженням АФК забезпечує редокс-гомеостаз клітини [17].

АФК можуть також опосередковувати рухливість та інвазивні властивості пухлинних клітин, сприяють позаклітинному ремоделюванню матриці, індують неоангіогенез і метаболічне перепрограмування як ракових, так і стромальних клітин [3,16]. Підвищення вмісту АФК знищуватиме пухлинні клітини [3,13,16]. Отже, порушення балансу АФК і редокс-дисбаланс у ракових клітинах розглядаються як важливий принцип хіміотерапії, оскільки ракові клітини вважаються уразливішими до порушення балансу окиснювально-відновних процесів і мітохондріальних функцій, ніж нормальні клітини. Безпосередній вплив АФК на процеси, зв'язані з апоптозом, корелює з їх загальним токсичним впливом на клітинні структури, зокрема, ураження мітохондріального дихального ланцюга [13,16].

Значну увагу приділяють вивченню пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) як одного з багатофакторних метаболічних процесів, пов'язаних із функціонуванням живих систем на різних рівнях організації [18]. За певних патологічних станів виявлені порушення рівня перебігу пероксидних процесів, зокрема їх активація чи пригнічення, що мають компенсаторний характер [17,18]. Відомо, що у реалізації неспецифічного шкідливого ефекту стресорних і патогенних впливів вирішальне значення належить надмірній активації ПОЛ біомембран [18]. Зокрема, за дії на організм низки токсичних речовин у тканинах розвивається оксидативний стрес, який характеризується зсувом редокс-рівноваги внутрішньоклітинного середовища і підвищенням рівня ліпопероксидації [17].

Ушкодженню клітин, викликаному пероксидами, запобігає антиоксидантна система (АОС), яка регулює реакції ПОЛ у мембранах, контролює вміст активних форм кисню, вільних радикалів і кінцевих продуктів ліпопероксидації, застосовуючи для цього як ензимні, так і неензимні механізми [18]. Система антиоксидантного захисту не лише знешкоджує АФК та пероксидази, але й підтримує оптимальну концентрацію вільних радикалів і стаціонарний перебіг ліпопероксидації [17,18]. Важливою ланкою адаптаційного процесу є мобілізація антиокисної системи організму, оскільки її ефективність не завжди достатня для регуляції активованого ПОЛ і протидії пероксидному ушкодженню тканин.

Біохімічні механізми, відповідальні за нижчу загальну токсичність вивчених похідних 4-тіазолідинонів порівняно з токсичністю відомого проти-

пухлинного препарату доксорубіцину, невідомі. Ми висунули гіпотезу, що сполуки Les-3288, Les-3833, Les-3882 і доксорубіцин диференційно впливають на баланс вільнорадикального окиснення й антиоксидантну активність (АОА) у клітинах-мішенях.

Мета дослідження. Визначити основні біохімічні критерії порушень балансу в системі ПОЛ-АОА за впливу експериментальних протипухлинних сполук у тканинах печінки, серця та нирки щурів.

Матеріали й методи дослідження. У роботі використали білих нелінійних статевозрілих самців лабораторних щурів масою 200–220 г, які перебували у стаціонарних умовах віварію з відповідним режимом освітлення і температури на типовому харчовому раціоні [19]. Усі експерименти на тваринах проводили, дотримуючись Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують у експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», а також Комісії з біоетики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол № 4 від 18 квітня 2016 р.). Дотримувалися також положень Наказу МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» і чинних методичних рекомендацій [19].

Похідні 4-тіазолідинону (сполуки Les-3288 – 5-бромо-3-{2-[5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іліден}-2,3-дигідро-1*H*-індол-2-он, Les-3833 – 5-бромо-3-{2-[5-(4-метоксифеніл)-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іліден}-2,3-дигідро-1*H*-індол-2-он, Les-3882 – 3-{2-[5-(4-метоксифеніл)-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іліден}-2,3-дигідро-1*H*-індол-2-он) синтезовані на кафедрі фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького під керівництвом проф. Р. Б. Лесика [4]. Структуру нових похідних підтверджено за допомогою методів елементного аналізу і спектроскопії ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and LCMS). Препарат «Доксорубіцин» (Pharmachemie BV, Нідерланди) куплено в аптеці.

Носієм протипухлинних препаратів слугував водорозчинний гребенеподібний полімер із основним ланцюгом на основі ко-полімеру ненасиченого пероксиду 2-трет-бутилперокси-2-метил-5-гексен-3-ін (БЕП) і гліцидил метакрилату (ГМА) із поліетиленгліколевіми (ПЕГ) бічними ланцюгами. Носій синтезувала група під керівництвом проф. О. С. Заїченка кафедри органічної хімії Національного університету «Львівська Політехніка» і надала для досліджень [20].

Дослідження *in vivo* проводили на лабораторних інтактних щурах, яким щоденно впродовж 20 днів вводили протипухлинні сполуки Les-3882, Les-3288 і Les-3833. Дизайн експерименту – п'ять груп тварин по 20 щурів у кожній: 1 – контрольна група (інтактні тварини); 2 – група щурів, яким вводили доксорубіцин; 3, 4 і 5 – дослідні групи тварин, яким вводили Les-3288, Les-3882 чи Les-3833 відповідно; 6, 7 і 8 – дослідні групи тварин, яким вводили комплекси Les-3288+ПН, Les-3882+ПН чи Les-3833+ПН відповідно. Потенційні протипухлинні препарати вводили тваринам щоденно, натще, доочеревино. Дози для введення протипухлинних сполук становили 10 % LD_{50} : доксорубіцину – 5,5 мг/кг, Les-3882 і Les-3833 – 10,7 мг/кг, Les-3288 – 24,3 мг/кг. Дозу препарату збільшували в 1,5 разу через кожних 4 доби для досягнення ефекту кумуляції [19,21]. Дослід тривав 10 днів для щурів, яким вводили доксорубіцин, і 20 днів для щурів, які отримували синтетичні протипухлинні сполуки.

Щурів декапітували під загальним тіопенталовим наркозом на 10-ту чи 20-ту добу. Відбирали цільну кров і зразки тканин (праву нирку, ліву часточку печінки, верхівку серця) для заморожування їх у рідкому азоті.

Гомогенізацію тканин проводили на льодяній бані за допомогою ручного гомогенізатора Поттера–Ельвейема за наявності буферного розчину А (0,32 М сахарози, 1 мМ ЕДТА, 50 мМ трис-НСІ, рН = 7,4) із розрахунку 10 мг тканин у 100 мкл буфера. Отриману кров використовували для одержання сироватки, в якій визначали концентрацію ТБК-активних продуктів за методом, описаним Р. Р. Тимирбулатовим [22]. Активність ферменту супероксиддисмутази (КФ 1.1.15.1.) визначали за методом, описаним В. А. Костюком [23] і представляли в умовних одиницях на 1 мг протеїну тканини. Активність ферменту глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9) визначали за швидкістю окиснення відновленого глутатіону (GSH) до і після інкубації з гідропероксидом третинного бутилу за допомогою кольорової реакції з 5,5-дитіобіс-2-нітробензойною кислотою [24]. Активність ферменту каталази (КФ 1.11.1.6) визначали за методом, описаним М. А. Корольок [25].

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали, використовуючи загальноприйняті методи варіаційної статистики із застосуванням програми MS Excel із визначенням t-критерію Стьюдента. Статистично вірогідною вважали різницю, якщо $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Відомо, що дія багатьох хіміотерапевтичних препаратів супроводжується побічними кардіо-, гепато- і нефротоксичними ефектами [6–8]. Токсичність, спричинена протипухлинними ліками, частково зумовлена оксидативним стресом, який ініціюється в організмі у відповідь на дію протипухлинних препаратів [1,16].

Уміст ТБК-активних продуктів вважається інтегрованим показником активації реакцій ПОЛ у відповідь на дію різноманітних токсичних чинників [18]. У наших попередніх дослідженнях показано, що доксорубіцин і сполука Les-3833 вдвічі збільшували вміст малонового діальдегіду в сироватці крові піддослідних щурів, тоді як сполуки Les-3288 і Les-3882 практично не впливали на вміст ТБК-активних продуктів [5,26]. Таку ж закономірність спостерігали й у випадку визначення вмісту продуктів ліпопероксидації у тканинах. Так, у тканині печінки доксорубіцин спричиняв підвищення концентрації ТБК-активних продуктів на 58 %, тоді як комплекс доксорубіцину з ПН – лише на 13 % (табл. 1). Проте після 20 днів введення такого комплексу вміст продуктів ліпопероксидації все ж зростав на 57 %. Подібну дію виявляла у тканині печінки сполука Les-3833, проте підвищення концентрації ТБК-активних продуктів за дії вільної форми протипухлинної сполуки становило лише 35 %, і вміст продуктів ліпопероксидації зростав недостовірно за впливу комплексу Les-3833+ПН (див. табл. 1). Подібну тенденцію спостерігали й у тканині серця експериментальних щурів (табл. 2): за дії доксорубіцину підвищення вмісту ТБК-активних продуктів становило 82 %, тоді як вплив доксорубіцину з ПН спричиняв таке зростання лише на 15 %, проте за 20-денного введення комплексу доксорубіцин+ПН уміст продуктів ліпопероксидації все ж підвищувався у 2,5 разу. За введення сполуки Les-3833 упродовж 10 днів підвищувався вміст ТБК-активних продуктів у тканині серця на 35 %, а після 20-денного курсу – на 80 %, тоді як введення комплексу Les-3833+ПН не спричиняло зростання продуктів вмісту ПОЛ упродовж 10 днів, і лише на 20-й день рівень продуктів ліпопероксидації у серцевому м'язі підвищувався на 42 % (див. табл. 2). Подібну активацію реакцій ПОЛ спостерігали й у тканині нирки експериментальних щурів – вільний доксорубіцин призводив до зростання вмісту ТБК-активних продуктів удвічі після 10 днів введення, а його комплекс із ПН – лише на 50 % (табл. 3). Під впливом сполуки Les-3833 рівень продуктів ліпопероксидації у нирці щурів підвищувався на 68 % через 10 днів і на 83 % – після 20-денного введення. Кон'югування сполуки Les-3833 з ПН не спричиняло посилення процесів ПОЛ у тканині нирки щурів цієї групи після 10 днів введення, проте рівень продуктів ліпопероксидації підвищувався на 42 % у нирці щурів на 20-й день експерименту (див. табл. 3).

Таблиця 1
Концентрація ТБК-активних продуктів і активність ензимів системи АОЗ у тканині печінки лабораторних щурів за дії досліджуваних похідних 4-тіазолідинонів і доксорубіцину у вільній формі й у комплексі з наночастиною

Група тварин	ТБК-активні продукти, мкмоль/мг білка		Активність СОД, од. акт./ хв·мг білка		Активність каталази, мкмоль Н ₂ О ₂ / хв·мг білка		Активність ГПО, нмоль хв·мг білка	
	10 днів	20 днів	10 днів	20 днів	10 днів	20 днів	10 днів	20 днів
Контроль	288,1 ± 12,4	290,1 ± 21,6	19,8 ± 3,2	20,5 ± 1,7	0,245 ± 0,017	0,259 ± 0,021	123,7 ± 6,9	120,2 ± 13,7
Доксорубіцин	454,3 ± 14,1**	л	11,9 ± 2,6	л	0,140 ± 0,031**	л	78,8 ± 3,4**	л
Доксорубіцин + носій	325,3 ± 9,8 [#]	456,2 ± 45,1**	18,3 ± 4,1	13,5 ± 2,9*	0,195 ± 0,028**	0,121 ± 0,036**	84,6 ± 5,6*	56,7 ± 15,1**
Les-3288	256,9 ± 26,2	304,7 ± 29,4	25,7 ± 2,9	17,3 ± 1,9	0,342 ± 0,023*	0,329 ± 0,023*	101,7 ± 12,1	73,0 ± 8,3*
Les-3288 + носій	301,4 ± 19,4	342,4 ± 12,5	19,0 ± 3,1	24,1 ± 2,3	0,309 ± 0,034*	0,267 ± 0,019	125,3 ± 9,8	47,2 ± 6,2**
Les-3833	388,1 ± 18,6**	415,3 ± 15,2**	13,2 ± 3,8*	14,8 ± 1,5*	0,325 ± 0,024*	0,304 ± 0,027	108,3 ± 14,9	85,9 ± 9,4*
Les-3833 + носій	306,6 ± 23,3 [#]	357,9 ± 22,8 [#]	21,4 ± 4,4	18,1 ± 1,9	0,257 ± 0,018 [#]	0,278 ± 0,018	92,5 ± 9,7	111,9 ± 14,7 [#]
Les-3882	271,8 ± 13,1	298,2 ± 16,9	23,8 ± 2,8	16,6 ± 2,2	0,314 ± 0,021*	0,298 ± 0,013	70,9 ± 8,9**	55,8 ± 6,9**
Les-3882 + носій	246,4 ± 11,7	252,5 ± 14,4	16,8 ± 2,5	15,4 ± 1,8	0,312 ± 0,027*	0,264 ± 0,017	118,9 ± 15,2 [#]	90,2 ± 12,3 [#]
наноносій	—	296,9 ± 19,2	—	20,9 ± 2,3	—	0,271 ± 0,012	—	129,8 ± 11,9

Примітки: * $p \leq 0,05$ щодо контролю; ** $p \leq 0,01$ щодо контролю; [#] $p \leq 0,05$ щодо групи без носія; л – летальні; «–» – не проводили вимірювання.

Таблиця 2

Концентрація ТБК-активних продуктів і активність ензимів системи АОЗ у тканині серця лабораторних щурів за дії досліджуваних похідних 4-тіазолідинонів та доксорубіцину у вільній формі й у комплексі з наночастиною

Група тварин	ТБК-активні продукти, мкмоль/мг білка		Активність СОД, од. акт./ хв·мг білка		Активність каталази, мкмоль Н ₂ О ₂ / хв·мг білка		Активність ГПО, нмоль GSH/ хв·мг білка	
	10 днів	20 днів	10 днів	20 днів	10 днів	20 днів	10 днів	20 днів
Контроль	259,4 ± 13,9	278,8 ± 12,7	22,6 ± 1,9	24,3 ± 1,7	0,150 ± 0,023	0,141 ± 0,009	65,7 ± 4,9	59,8 ± 6,1
Доксорубіцин	472,6 ± 25,1**	л	13,2 ± 2,4*	л	0,095 ± 0,021*	л	38,8 ± 7,2*	л
Доксорубіцин + носій	298,1 ± 15,8 [#]	714,6 ± 39,4**	19,0 ± 1,8 [#]	17,5 ± 2,6*	0,112 ± 0,028	0,078 ± 0,019**	45,1 ± 3,8*	19,3 ± 1,9**
Les-3288	314,6 ± 16,9	316,3 ± 19,6	23,8 ± 2,5	17,2 ± 2,1*	0,198 ± 0,018	0,211 ± 0,014**	40,8 ± 4,9*	35,5 ± 2,1*
Les-3288 + носій	262,5 ± 18,1 [#]	309,7 ± 18,5	19,0 ± 1,7	20,3 ± 1,9	0,153 ± 0,027	0,228 ± 0,013**	64,5 ± 5,8 [#]	41,5 ± 1,2*
Les-3833	349,3 ± 22,7*	502,4 ± 32,4**	16,0 ± 1,5	11,8 ± 2,2	0,191 ± 0,012	0,189 ± 0,019	40,1 ± 3,7*	34,7 ± 4,5*
Les-3833 + носій	320,1 ± 12,3	396,2 ± 14,5***	21,7 ± 1,4 [#]	15,7 ± 1,9	0,167 ± 0,018	0,121 ± 0,019 [#]	51,9 ± 4,6	38,4 ± 1,8*
Les-3882	314,3 ± 19,6	388,5 ± 21,3*	21,5 ± 2,1	26,8 ± 2,4	0,170 ± 0,011	0,109 ± 0,012	52,3 ± 4,2	37,4 ± 9,6*
Les-3882 + носій	243,9 ± 18,4 [#]	296,4 ± 19,6 [#]	21,6 ± 2,6	22,3 ± 2,8	0,159 ± 0,016	0,119 ± 0,014	64,6 ± 4,3	47,9 ± 1,3
наноносій	–	248,2 ± 14,2	–	23,0 ± 2,5	–	0,159 ± 0,023	–	58,7 ± 2,1

Примітки: * $p \leq 0,05$ щодо контролю; ** $p \leq 0,01$ щодо контролю; [#] $p \leq 0,05$ щодо групи без носія; л – летальні; «–» – не проводили вимірювання.

Таблиця 3
Концентрація ТБК-активних продуктів і активність ензимів системи АОЗ у тканині нирки лабораторних щурів за дії досліджуваних похідних 4-тіазолідинонів та доксорубіцину у вільній формі й у комплексі з наноносієм

Група тварин	ТБК-активні продукти, мкмоль/мг білка		Активність СОД, од. акт./ хв·мг білка		Активність каталази, Н ₂ О ₂ / хв·мг білка		Активність ГПО, нмоль GSH/хв·мг білка	
	10 днів	20 днів	10 днів	20 днів	10 днів	20 днів	10 днів	20 днів
Контроль	222,1 ± 13,4	214,8 ± 12,8	22,5 ± 1,2	21,7 ± 1,6	0,133 ± 0,032	0,142 ± 0,028	75,5 ± 4,6	62,3 ± 1,9
Доксорубіцин	483,4 ± 19,5**	л	14,5 ± 1,8*	л	0,076 ± 0,019**	л	19,3 ± 2,9**	л
Доксорубіцин + носій	244,6 ± 13,1 [#]	891,2 ± 27,9**	19,2 ± 2,1	12,3 ± 1,9	0,091 ± 0,011*	0,063 ± 0,014**	57,1 ± 3,5 [#]	35,4 ± 4,2**
Les-3288	283,7 ± 21,6	301,6 ± 24,3*	26,8 ± 2,3	16,4 ± 1,7*	0,198 ± 0,017*	0,219 ± 0,012**	69,4 ± 4,8	21,5 ± 1,6**
Les-3288 + носій	243,3 ± 11,7 [#]	278,5 ± 12,5	20,1 ± 1,5	19,2 ± 1,7	0,137 ± 0,022	0,121 ± 0,010	58,8 ± 3,3	40,8 ± 1,7**
Les-3833	373,3 ± 9,4**	391,6 ± 11,9**	17,1 ± 2,6	13,2 ± 1,1**	0,221 ± 0,025**	0,117 ± 0,029	45,0 ± 7,5**	27,9 ± 0,9**
Les-3833 + носій	217,5 ± 8,6 [#]	303,3 ± 14,1**	18,7 ± 1,2	12,3 ± 1,8	0,144 ± 0,0016	0,123 ± 0,018	70,9 ± 4,9 [#]	49,5 ± 4,3**
Les-3882	212,9 ± 11,9	256,7 ± 10,5	18,4 ± 1,4	11,9 ± 0,9**	0,189 ± 0,021	0,107 ± 0,013	57,6 ± 5,8*	48,8 ± 2,1*
Les-3882 + носій	225,2 ± 14,3	241,5 ± 12,7	20,7 ± 1,6	16,4 ± 1,3*	0,121 ± 0,018	0,119 ± 0,017	74,6 ± 3,8 [#]	53,7 ± 2,4
наноносії	–	278,9 ±	–	20,3 ± 2,4	–	0,137 ± 0,021	–	58,9 ± 4,9

Примітки: * $p \leq 0,05$ щодо контролю; ** $p \leq 0,01$ щодо контролю; [#] $p \leq 0,05$ щодо групи без носія; л – летальні; «–» – не проводили вимірювання.

Вплив сполук Les-3288 і Les-3882 на вміст ТБК-активних продуктів у тканинах печінки, серця і нирки був значно слабшим, ніж вплив доксорубіцину. Так, у тканині серця введення вільної сполуки Les-3882, а у тканині нирки – сполуки Les-3288 спричинило підвищення вмісту продуктів ПОЛ на 40 % після 20 днів уведення, проте за введення комплексу цих сполук з ПН такого зростання не спостерігали (*див.* табл. 2).

Активність ензимів антиоксидантної системи – супероксиддисмутази, каталази і глутатіонпероксидази – також вимірювали у гомогенатах печінки, серця і нирки експериментальних щурів. Раніше показано [5,26,27], що активність СОД і ГПО в сироватці крові експериментальних щурів знижується за впливу всіх досліджуваних похідних 4-тіазолідинонів, проте доксорубіцин і сполука Les-3833 індукували потужніше гальмування активності цих ензимів порівняно з дією сполук Les-3288 та Les-3882.

Подібну закономірність спостерігали й у досліджуваних тканинах. Введення доксорубіцину призводить до зниження рівня активності СОД після 10 днів в усіх досліджуваних тканинах: у печінці на 40 %, у серці на 42 %, у нирці на 36 % (*див.* табл. 1–3). Проте за введення комплексу доксорубіцину з ПН у печінці та нирці такого зниження активності СОД не спостерігали через 10 днів після початку експерименту, а у тканині серця активність СОД зростає на 44 % (*див.* табл. 1–3). Цей феномен можна було б пояснити вільнорадикальним механізмом дії доксорубіцину, кардіотоксичний вплив якого ґрунтується на посиленні генерації супероксидного аніон-радикала мітохондріями під дією доксорубіцину. Після 20 днів уведення комплексу доксорубіцин+ПН активність СОД знижується на 35 % у тканині печінки і на 28 % у тканині серця (*див.* табл. 1,2). Сполука Les-3288 викликала зниження активності СОД лише після 20 днів уведення у тканині серця (на 30 %) і нирок (на 24 %) (*див.* табл. 2,3). За уведення сполуки Les-3833 спадала активність СОД у печінці (на 28 і на 33 % відповідно через 10 і 20 днів уведення) та у нирці (на 39 % після 20 днів уведення), проте комплекс Les-3833+ПН не впливав на активність СОД упродовж 20 днів експерименту в усіх досліджуваних тканинах щурів (*див.* табл. 1,3). Сполука Les-3882 після 20 днів її введення щурам пригнічувала активність СОД лише у тканині нирки: у разі ін'єкції вільного Les-3882 активність знижувалася на 45 %, а за введення комплексу Les-3882+ПН – на 24 % (*див.* табл. 3).

Дослідження активності каталази показало, що за введення доксорубіцину, а також комплексу доксорубіцин+ПН знижується активність каталази в усіх досліджуваних тканинах щурів (*див.* табл. 1–3). Вплив сполуки Les-3288 характеризується підвищенням активності каталази в печінці – на 40 % після 10 днів і на 27 % після 20 днів уведення, у нирці – на 49 і 54 % відповідно, у серці – на 50 % після 20 днів уведення похідного Les-3288 (*див.* табл. 1–3). Комплекс Les-3288+ПН не впливає на активність каталази, а лише призводить до підвищення її активності в серцевому м'язі на 62 % після 20-денного курсу введення (*див.* табл. 2). Уведення сполуки Les-3833 викликає посилення активності каталази в печінці (на 33 %) й у нирці (на 66 %) уже після 10 днів (табл. 1,3). На противагу цьому, введення комплексу Les-3833+ПН не змінює активність каталази, лише знижує її на 20-й день уведення на 36 % (табл. 2). Сполука Les-3882 не впливає на активність каталази, проте у тканині печінки її активність зростає після 10 днів уведення за дії як вільного похідного Les-3882 (на 28 %), так і його комплексу з ПН (на 27 %) (*див.* табл. 1).

За впливу протипухлинних препаратів найбільш показовим із антиоксидантних ензимів виявився ГПО, активність якого загалом знижувалася за дії усіх досліджуваних сполук у вільному стані (*див.* табл. 1–3). Доксорубіцин після 10 днів уведення знижував активність ГПО у печінці на 36 %, у тканині серця – на 40 %, у нирці – на 74 % (*див.* табл. 1–3). Комплекс доксорубіцин+ПН гальмував активність ГПО у печінці на 32 і 39 % відповідно через 10 і 20 днів уведення, у серці – на 31 і 67 % відповідно, у

нирці – на 25 і 43 % відповідно (див. табл. 1–3). Після 10-денного введення сполуки Les-3288 активність ГПО знижувалася лише у тканині серця на 38 %, проте за 20-денного введення ензиматична активність знижувалася в усіх тканинах: на 36 % – у печінці, на 41 % – у серці й на 65,5 % – у нирці (див. табл. 1–3). Комплекс Les-3288+ПН через 10 днів введення не змінював активність ГПО, але 20-денний курс призводив до зниження активності ГПО у тканині печінки (на 30 %), серця (на 31 %) і нирки (на 35 %) (див. табл. 1–3). Якщо похідне 4-тіазолідинону Les-3833 у вільному стані спричинювало зниження ензиматичної активності ГПО у серці на 39 % і в нирці на 40 % уже після 10 днів введення, то комплекс Les-3833+ПН пригнічував активність ГПО у цих тканинах (у серці – на 36 %, у нирці – на 21 %) лише після 20-денного курсу (див. табл. 2,3). Сполука Les-3882 чинила гальмівний ефект на активність ГПО у вільному стані в усіх тканинах, тоді як у комплексі з ПН не зумовлювала зниження активності ГПО у жодній із досліджуваних тканин (див. табл. 1–3).

Підсумовуючи результати проведених досліджень, можна стверджувати, що введення щурам експериментальних протипухлинних препаратів упродовж 20 днів порушує баланс у системі ПОЛ – АОА, який виявляється у посиленні реакцій ліпопероксидації та виснаженні системи АОЗ у тканинах печінки, серця і нирки експериментальних тварин. Аналіз токсичної дії новітніх похідних 4-тіазолідинонів показав, що загалом сполуки Les-3288, Les-3833 і Les-3882 виявляють слабшу, ніж доксорубіцин, деструктивну дію на порушення рівноваги в системі ПОЛ – АОА, проте механізм впливу на реакції ліпопероксидації за дії окремих сполук відрізняється. За результатами активації ПОЛ і послаблення системи АОЗ у тканинах досліджувані сполуки можна розмістити в такий ряд: доксорубіцин >> Les-3833 > Les-3288 >> Les-3882. Ці дані узгоджуються з попередніми результатами, де виявлені подібні зміни концентрації метаболітів оксидативного і нітрозативного стресу в сироватці крові лабораторних щурів за дії Les-3288, Les-3833 і Les-3882 за таких самих умов експерименту [26,27]. Як показали результати дослідження, усі протипухлинні сполуки, які вводили у комплексі з ПН, чинили менш деструктивний і токсичний вплив на показники ПОЛ і активність антиоксидантних ферментів.

Експериментальний аналіз кореляції основних показників системи ПОЛ – АОА як критеріїв шкідливого впливу протипухлинних сполук на тканини печінки, серця і нирки щурів свідчить, що найбільш інформативним для вивчення механізмів ураження тканин токсичними протипухлинними засобами є відповідність активності систем антиоксидантного захисту до рівня процесів ліпопероксидації досліджуваного органа. На нашу думку, рівень балансу системи ПОЛ – АОА може слугувати одним із критеріїв токсичного впливу протипухлинних препаратів на тканини, оскільки показники окисного метаболізму є визначальними у розвитку метаболічних порушень за токсичного ураження тканин під час хіміотерапії.

Тканини печінки, серця та нирки щурів є показовими і рекомендовані для вивчення токсичності протипухлинних сполук у організмі, оскільки у тканині печінки відбуваються основні реакції знешкодження усіх ксенобіотиків, зокрема лікарських препаратів, а через нирки виділяються продукти їх метаболізму. Вплив на тканину серця є інформативним для вивчення токсичної дії хіміотерапевтичних засобів, оскільки більшість із них кардіотоксичні, зокрема доксорубіцин, який ми застосовували як позитивний контроль. Саме тому для дослідження впливу експериментальних протипухлинних сполук ми обрали тканини печінки, серця та нирки щурів, які беруть участь у метаболізмі ліків, але відрізняються типом метаболічних процесів відповідно до характеру функціонального навантаження.

Найбільш лабільним і швидкодіючим є механізм посилення вільнорадикальних реакцій, який лежить в основі формування перебудови метаболізму на клітинному рівні та є пусковою ланкою, що визначає напрям

терапевтичних процесів під час хіміотерапії [17,18]. За умов патогенного впливу збільшується вміст АФК, які запускають реакції ПОЛ, стимулюючи активність антиоксидантної системи [17,18]. У такій ситуації підвищується інтенсивність окиснювально-відновних процесів у мітохондріях, що зумовлює утилізацію кінцевих продуктів ПОЛ, які, включаючись у енергетичний обмін, можуть забезпечувати компенсацію енергетичного дефіциту і відновлення синтезу речовин, стабілізаторів ліпопротеїдних структур [13,16]. Таким чином, формується оптимальна активність вільнорадикальних реакцій, мобілізуються енергетичні ресурси, а відтак відбувається синтез макроергічних інтермедіатів і активного анаболічного обміну, який підтримує високу ефективність антиоксидантного захисту тканини [17,18]. Тому за оптимальної дози терапевтичного чинника внаслідок активації вільнорадикальних процесів мобілізуються ендогенні резерви організму, забезпечується утилізація недоокиснених субстратів завдяки інтенсифікації енергетичного обміну. Крім цього, тут підтримується спряженість анаболічних і катаболічних реакцій, що сприяє підвищенню потужності й стабільності клітинних структур і функціональних систем організму [17,18,26].

За дії терапевтичних протипухлинних чинників, токсичний вплив яких може бути надмірно сильним, розвивається дисбаланс у системі вільнорадикальні реакції – антиоксидантна активність. Це виявляється у надмірному утворенні активних кисневих метаболітів, нагромадженні продуктів ПОЛ і зменшенні антиоксидантного захисту, що безпосередньо пов'язане з пригніченням окиснювально-відновних реакцій та їх спряженням із анаболічним обміном [5,26].

Отже, вільнорадикальні реакції виконують важливу регуляторну функцію, будучи найпершою і найбільш лабільною ланкою в адаптації організму до хіміотерапевтичного впливу [17,18,26].

Висновки. Аналіз проведених досліджень дає змогу стверджувати, що за дії експериментальних протипухлинних сполук Les-3288, Les-3833 і Les-3882 в організмі лабораторних щурів активуються вільнорадикальні процеси, а також знижується антиоксидантна активність у тканинах печінки, серця і нирки. Результати досліджень *in vivo* свідчать, що прооксидантно-антиоксидантний баланс тканин є інформативним критерієм для з'ясування механізмів токсичного ураження організму протипухлинними препаратами.

Рекомендовано до друку комісією з біоетики

ПОСИЛАННЯ

1. Ali R, Mirza Z, Ashraf GM, Kamal MA, Ansari SA, Damanhouri GA et al. New Anticancer Agents: Recent Developments in Tumor Therapy. Anticancer Research. 2012;32:2999-3006.
2. Garattini S and Bertele V. Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. BMJ. 2002;325(7358):269-71.
3. Lowe SW, Lin AW. Apoptosis in cancer. Carcinogenesis. 2000;21:485-95.
4. Гаврилюк ДЯ, Зіменківський БС, Лесик РБ, Роман ОМ. Патент на корисну модель № 69857. *u201114202*. 3-{2-[5-(3,5-діарил)-4,5-дигідропіразол-1-іл]-4-оксо-4H-тіазол-5-ілїден}-1,3-дигідроіндол-2-они, що виявляють протипухлинну активність. – Оубл. 10.05.2012, Бюл. № 19 (Havrylyuk DYa, Zimenkovsky BS, Lesyk RB, Roman OM. Patent UA *u201114202*, № 69857. 3-{2-(5-(3,5-diaryl)-4,5-dihydropyrazol-1-yl)-4-oxo-4H-thiazol-5-iliden}-1,3-dihydroindol-2-ones, that possess anticancer activity. Publ. 10.05.2012, Bull.19).
5. Kobylinska L, Boiko N, Panchuk R, Grytsyna I, Klyuchivska O, Biletska L et al. Putative anticancer potential of novel 4-thiazolidinone derivatives: cytotoxicity towards rat C6 glioma in vitro and correlation of general toxicity with balance of free radical oxidation in rats. Croatian Med J. 2016;57(2):150-63.
6. Кобилінська ЛІ, Гаврилюк ДЯ, Рябцева АО, Мітіна НЄ, Заїченко ОС, Зіменківський БС та ін. Дослідження біохімічних показників кардіотоксичної дії нових протипухлинних похідних 4-тіазолідинонів і доксорубіцину у комплексах із поліетиленглікольовим носієм у сироватці крові щурів. Український біохімічний журнал. 2014;86(6):84-95 (Kobylinska LI, Havrylyuk DYa, Ryabtseva AO, Mitina NE, Zaichenko OS, Zimenkovsky BS et al. Study of rat blood serum biochemical indicators of cardiotoxic action of novel 4-thiazolidone derivatives and doxorubicin in complexes with polyethyleneglycol-containing polymeric carrier. Ukr Biochem J. 2014;86(6):84-95).
7. Кобилінська ЛІ, Гаврилюк ДЯ, Рябцева АО, Мітіна НЄ, Заїченко ОС, Лесик РБ та ін. Біохімічні показники гепатотоксичності у сироватці

крові щурів за дії нових похідних 4-тіазолідинонів і доксорубіцину та їхніх комплексів із поліетиленглікольовмісним полімерним нанорозмірним носієм ліків. Український біохімічний журнал. 2015;87(2):122-32 (Kobylinska LI, Havrylyuk DYa, Ryabtseva AO, Mitina NE, Zaichenko OS, Lesyk RB et. al. Biochemical indicators of hepatotoxicity in blood serum of rats under the effect of novel 4-thiazolidinone derivatives and doxorubicin and their complexes with polyethyleneglycol-containing nanoscale polymeric carrier. Ukr Biochem J. 2015;87(2):122-32).

8. Kobylinska LI, Havrylyuk DYa, Mitina NE, Zaichenko AS, Lesyk RB, Zimenkovskiy BS et al. Biochemical indicators of nephrotoxicity in blood serum of rats treated with novel 4-thiazolidinone derivatives or their complexes with polyethyleneglycol-containing nanoscale polymeric carrier. Ukr Biochem J. 2016;88(1):51-60.

9. Savjani K, Gajjar A and Savjani J. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. ISRN Pharmaceutics. 2012;12:1-10. doi:10.5402/2012/195727.

10. Narvekar M, Hui Yi, Xue HY, Eoh JY, Wong HL. Nanocarrier for Poorly Water-Soluble Anticancer Drugs – Barriers of Translation and Solutions. AAPS PharmSciTech. 2014;15(4):822-33.

11. Bunkera A. Poly(ethylene glycol) in drug delivery, why does it work, and can we do better? All atom molecular dynamics simulation provides some answers. Physics Procedia. 2012;34:24-33.

12. Mishra P, Nayak B, Dey RK. PEGylation in anti-cancer therapy: An overview. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2016;11:337-48.

13. Fleury C, Mignotte B, Vayssire J-C. Mitochondrial reactive oxygen species in cell death signaling. Biochimie. 2002;84:131-41.

14. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Nature. 2006;443:787-95.

15. Komarova EA, Gudkov AV. Suppression of p53: a new approach to overcome side effects of antitumor therapy. Biochemistry. 2000;65:41-8.

16. Ling YH, Liebes L, Zou Y, Perez-Soler R. Reactive Oxygen Species Generation and Mitochondrial Dysfunction in the Apoptotic Response to Bortezomib, a Novel Proteasome Inhibitor, in Human H460 Non-small Cell Lung Cancer Cells. The Journal of Biological Chemistry. 2003;278(36):33714-23.

17. Тимочко МФ, Кобилінська ЛІ. Вільнорадикальні реакції та їх метаболічна роль. Мед. хімія. 1999;1(1):19-25 (Тимочко МФ, Кобилінська ЛІ. Free radical reactions and their metabolic role. Medical Chemistry. 1999;1(1):19-25).

18. Кобилінська ЛІ, Тимочко МФ. Роль прооксидантно-антиоксидантного балансу в адаптаційних процесах організму. Експ. та клін. фізіологія і біохімія. 2000;4:52-8 (Kobylinska LI, Tymochko MF. The role of prooxidant-antioxidant balance in the adaptational reactions of organism. Exp and Clin Physiol and Biochem. 2000;4:52-8).

19. Стефанов ОВ. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / за ред. Стефанова ОВ. К.; 2001. 527 с. (Stefanov OV. Preclinical studies of medicines. Methodological recommendations. Kiev; 2001. 527 p.).

20. Riabtseva A, Mitina N, Boiko N, Garasevich S, Yanchuk I, Stoika R et al. Structural and Colloidal-Chemical Characteristics of Nanosized Drug Delivery Systems Based on Pegylated Comb-like Carriers. Chemistry and Chemical Technology. 2012;6(3):291-5.

21. Кобилінська ЛІ, Гаврилюк ДЯ, Патерева ІІ, Коцюмбас ІЯ, Лесик РБ, Зіменковський ВС та ін. Дослідження гострої токсичності та кумулятивних властивостей у щурів нових похідних 4-тіазолідинонів із потенційною антинеопластичною активністю. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2013;4(63):38–43 (Kobylinska L, Havrylyuk D, Patereha I, Kotsyumbas I, Lesyk R, Zimenkovskiy B et al. Study of acutotoxicity and cumulative properties in rats of novel synthetic 4-thiazolidone derivatives with potential antineoplastic activity. Modern Problems of Toxicol, Food and Chem Safety. 2013;4(63):38-43).

22. Тимирбулатов РР, Селезнев ЕІ. Метод підвищення інтенсивності свободнорадикального окислення ліпидосодержащих компонентів крові і його діагностическое значение. Лаб. дело. 1981;4:209-11 (Timirbulatov RR, Seleznev EI. A method for increasing the intensity of free radical oxidation of lipid-containing blood components and its diagnostic significance. Lab Delo. 1981;4:209-11).

23. Костюк ВА, Потапович АІ, Ковалева ЖМ. Простой и чувствительный метод определения СОД, основанный на реакции окисления кверцетина. Вопросы мед. химии. 1990;36(2):88-91 (Kostyuk VA, Potapovich AI, Kovaleva ZhM. A simple and sensitive method for determining SOD, based on the reaction of oxidation of quercetin. Questions of Medical Chemistry. 1990;36(2):88-91).

24. Моин ВМ. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах. Лаб дело. 1986;2:724-7 (Moin VM. A simple and specific method for determining the activity of glutathione peroxidase in erythrocytes. Lab Delo. 1986;2:724-7).

25. Королюк МА, Иванова ЛІ, Майорова ІГ. Метод определения активности каталазы. Лаб дело. 1988;1:16-9 (Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG. Method of determination of activity of catalase. Lab Delo. 1988;1:16-9).

26. Кобилінська ЛІ, Лесик РБ, Стойка РС, Зіменковський ВС. Пошук механізмів розбалансування показників метаболізму і природної детоксикації за дії нових похідних 4-тіазолідинонів із антинеопластичною активністю. Експ. та клін. фізіологія і біохімія. 2016;3(75):24-34 (Kobylinska L, Lesyk R, Stoyka R, Zimenkovskiy B. A search for mechanisms of imbalance of the metabolic indicators and natural detoxification at the action of new 4-thiazolidinone derivatives possessing anti-neoplastic activity. Exp and Clin Physiol and Biochem. 2016;3(75):24-34).

27. Кобилінська ЛІ. Вміст метаболітів оксидативного і нітрозативного стресу у сироватці крові лабораторних щурів за дії нових похідних 4-тіазолідинонів із антинеопластичною активністю. Вісник Львівського університету. Серія біологічна. 2016;73:291-7 (Kobylinska LI. The content of metabolites of oxidative and nitrosative stress in blood serum of laboratory rats under the influence of new 4-thiazolidynone derivatives with antineoplastic activity. Visnyk of Lviv National University. Biological Series. 2016;73:291-7).

RESEARCH ARTICLE

The Influence of New Antitumor 4-Thiazolidinone Derivatives in Complex with PEG-Containing Polymeric Carrier on Prooxidant-Antioxidant Status in Liver, Heart and Kidney Tissues of Rats

L. KOBYLINSKA

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

E-mail: lesya8@gmail.com, Kobylińska_Lesya@meduniv.lviv.ua

Introduction. Synthetic heterocyclic 4-thiazolidinone derivatives demonstrated high cytotoxic potential *in vitro* and low toxic effect *in vivo* as compared with doxorubicin's action. However, poor solubility in water is a serious obstacle in further application of these compounds as anticancer drugs for chemotherapy. In recent years, nanomaterials have been proposed for the encapsulation of anticancer drugs and their delivery to target tumor cells. Most often, the biocompatible hydrophilic polymers decorated with polyethylene glycol decoration are used for the drug delivery. The oxidative stress is considered to be one of the main mechanisms of damaging tissues and organs by nanoparticles.

Purpose. The study was to determine the biochemical criteria of balance in the system of lipid peroxidation and antioxidant activity under the influence of experimental antitumor compounds Les-3288, Les-3833 and Les-3882 in the liver, heart and kidney tissues of rats.

Materials and methods. The 4-thiazolidinones derivatives used in this study (Les-3288, Les-3833 and Les-3882) were synthesized at the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. The nanocarrier was synthesized at the Department of Organic Chemistry of Lviv National Polytechnic University. It is a surface-active polymer of a comb-like structure that contains the hydrophilic polyethylene glycol chains grafted to the main hydrophobic chain. It was found that in aqueous solutions the amphiphilic polymer forms the nanocomplexes with the micelle-shaped structure providing an ability to solubilize water-insoluble 4-thiazolidinones derivatives. Laboratory rats had been given daily the compounds Les-3882, Les-3288 and Les-3833 for 20 days, as well as their complexes with polymeric nanocarrier. Doses for antitumor compounds were 10 % of LD₅₀: doxorubicin 5.5 mg/kg, Les-3882 and Les-3833 - 10.7 mg/kg, Les-3288 - 24.3 mg/kg.

Results. The obtained results showed that the experimental antitumor drugs Les-3288, Les-3833 and Les-3882 which had been given during 20 days to rats have led to the balance disturbance in the system of lipid peroxidation and antioxidant activity. These changes have been manifested as the enhancement of lipid peroxidation reactions and the exhaustion of the antioxidant system in liver, heart and kidney tissues of the experimental rats. In general, the Les-3288, Les-3833 and Les-3882 compounds showed less destructive actions, comparing with a doxorubicin's effect towards a disturbance of equilibrium in the lipid peroxidation and antioxidant activity systems, although the mechanism of such influence for each compound looks to be different. According to the results of activation of the lipid peroxidation and the decrease of the antioxidant activity in tissues, the studied compounds can be placed in the following sequence: doxorubicin >> Les-3833 > Les-3288 >> Les-3882. It can be concluded that all studied antitumor compounds in complexes with the polymeric nanocarrier have caused less destructive and toxic effects on the lipid peroxidation and the activity of antioxidant enzymes.

Conclusions. Thus, the correspondence of the protection of antioxidant systems in the investigated organs to the level of lipid peroxidation processes is the most informative indicator for estimating the mechanisms of tissue damage by toxic antitumor agents. The balance in the system of the lipid peroxidation and the antioxidant activity can be used as a criteria of toxic effects of anticancer compounds *in vivo*, and the indicators of the oxidative metabolism are crucial for the development of metabolic disorders, toxicological damage in tissues under the influence of antitumor drugs.

Key words: 4-thiazolidinone derivatives, doxorubicin, lipid peroxidation, antioxidant activity, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase.