

Порушення скоротливої активності кардіоміоцитів за дії доксорубіцину

О.О. Лінник¹, Т.І. Древицька¹, К.В. Тарасова², Г.В. Портніченко¹, В.Є. Досенко¹, І.М. Маньковська¹

¹Інститут фізіології О.О. Богомольця НАН України, Київ; ²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ; e-mail: newmulo@gmail.com

Досліджено порушення скоротливої активності неонатальних кардіоміоцитів щурів під впливом антрациклінових антибіотиків, зокрема, доксорубіцину, та можливість антиоксидантної корекції цих порушень за допомогою куркуміну. Крім того, досліджено роль змін рівня мітохондріального мембранного потенціалу в скоротливій активності кардіоміоцитів. Встановлено, що доксорубіцин викликає значні зміни всіх показників скорочення порівняно з контролем: збільшення частоти спонтанних скорочень, порушення їх ритмічності, зниження амплітуди та відсотка вкорочення, підвищення максимальної швидкості скорочення і розслаблення. Сумісна інкубація з доксорубіцином і куркуміном викликала значне зниження частоти спонтанних скорочень (в 3 рази), відновлення їх ритмічності, підвищення амплітуди (в 2 рази) та відсотка вкорочення клітини від попереднього значення, збільшення максимальної швидкості скорочення в 1,8 рази і підвищення швидкості розслаблення на 16 %, без значних змін тривалості цих процесів порівняно з моноінкубацією з доксорубіцином. При дослідженні мітохондріального мембранного потенціалу неонатальних кардіоміоцитів флуоресцентним методом було виявлено значне зниження інтенсивності забарвлення мітохондрій під впливом доксорубіцину – в 1,7 рази порівняно з контролем. А сумісна інкубація клітин з куркуміном і доксорубіцином призводила до значного підвищення інтенсивності флуоресценції мітохондрій (в 2,2 рази порівняно із застосуванням лише доксорубіцину).

Ключові слова: оксидативний стрес; кардіоміоцити; мітохондріальний потенціал; доксорубіцин; куркумін.

ВСТУП

Мітохондрії – це хондріосоми, які постійно наявні в клітинах тварин і рослин, забезпечуючи клітинне дихання, у результаті чого енергія вивільнюється або акумулюється в легко використовуваній формі. За несприятливих умов, наприклад, при оксидативному стресі, електронно-мікроскопічне дослідження мітохондрій кардіоміоцитів щурів виявляє ушкодження, які полягають в набуханні, вакуолізації і деградації [1]. Щодо ядра, то структурні порушення проявляються гіперхроматозом і руйнуванням. При ушкодженні мембран лізосом відбувається вихід активних протейолітичних лізосомальних ферментів у цитозоль; їх руйнівна дія посилюється на фоні

дефіциту макроергів. Також спостерігаються порушення функціонування цито- і ендоплазматичних мембран, які можуть проявлятися у вигляді збільшення їх проникності, зниження потенціалу спокою клітинної мембрани, зміни функціонування транспортних систем, зниження міри спряження процесу окисного фосфорилювання [1].

Відомо, що доксорубіцин здатний викликати оксидативний стрес у клітинах і безпосередньо ушкоджувати цитоплазматичну мембрану [2]. Його особливістю є те, що, крім характерних для переважної більшості цитостатиків побічних явищ, даний препарат має значно виразнішу токсичну дію саме на серце [3]. Він спричиняє деструктивно-дистрофічні

© О.О. Лінник, Т.І. Древицька, К.В. Тарасова, Г.В. Портніченко, В.Є. Досенко, І.М. Маньковська

зміни в міокарді тварин: набрякання окремих м'язових волокон, дегенерацію міофібрил, гомогенізацію, вакуолізацію і резорбцію саркоплазми, порушення структури ядер [4], що, в свою чергу, негативно впливає на скорочувальну здатність кардіоміоцитів та призводить до дисфункції міокарда і розвитку серцевої недостатності. Останніми роками інтенсивно вивчається розвиток оксидативного стресу як найімовірнішого механізму кардіотоксичної дії антрациклінів. Вільні радикали, що утворюються при застосуванні цих цитостатиків, негативно впливають на серцевий м'яз і особливо на функцію та структуру мембран кардіоміоцитів [5]. Оксидативне пошкодження мітохондрій при розвитку антрациклінових кардіоміопатій було підтверджено нами раніше [6]. Оскільки біоенергетичні процеси в міокарді, оптимальні для функціонування серцевого м'яза, забезпечуються виключно аденозинтрифосфатом (АТФ), який синтезується в мітохондріях у результаті окисного фосфорилування за наявності молекулярного кисню [7], то за умов оксидативного стресу, зокрема, в результаті впливу доксорубіцину, пригнічується синтез АТФ у мітохондріях, і в клітинах відбувається швидке зниження вмісту креатинфосфату, а згодом і АТФ [8]. Крім того, Капелько та співавт. [9] встановили невідповідність між вмістом Ca^{2+} під час систоли і значенням систолічного тиску в серцях щурів, які одержували доксорубіцин. Це свідчить про пригнічення антибіотиком інотропної активності міофібрил внаслідок зниження енергетичних запасів міокарда. Також з огляду на спорідненість доксорубіцину з кардіоліпіном та властивістю мітохондрій депонувати велику кількість Ca^{2+} , можна припустити, що на дію цього препарату органели клітини відповідають підвищенням накопиченням Ca^{2+} . При цьому, виявлено, що метаболічна активність та сарколемальна Ca^{2+} -АТФаза (SERCA) пригнічується [10]. Всі ці порушення можуть призводити до захворювань серцево-судинної системи і тому пошук механізмів можливої

кардіопротекції є надзвичайно актуальним.

В уже цитованій праці [6] було показано, що куркумін має високу антиоксидантну активність і запобігає порушенням про-антиоксидантного балансу в кардіоміоцитах при дії доксорубіцину. В організмі людини ця речовина впливає на велику кількість транскрипційних факторів, асоційованих із запаленням [11], цитокінів, ензимів тощо, регулюючи різноманітні фізіологічні та патологічні процеси. Куркумін здатний блокувати активацію та транслокацію із цитоплазми в ядро фактора NF- κ B за рахунок перешкоджання деградації його інгібітора [12,13], має протективний ефект при пошкодженні міокарда та допомагає збереженню функцій серця [12].

Метою нашої роботи було дослідження механізмів зміни рівня мітохондріального мембранного потенціалу та виникнення порушень скоротливої активності неонатальних кардіоміоцитів під впливом доксорубіцину, можливість їх корекції куркуміном.

МЕТОДИКА

Досліджували скорочувальну функцію неонатальних кардіоміоцитів, виділених з 30 щурів лінії Вістар. Виділення і культивування клітин здійснювали відповідно до модифікованої методики [14], досліди проводили після 24 год інкубації. Частоту спонтанних скорочень кардіоміоцитів визначали й оцінювали за методикою Webster та співавт. [15]: кількість скорочень визначали візуально за 180 с у поодинокі розташованих клітинах на 3-тю добу культивування. Скорочувальну функцію горизонтально розташованих кардіоміоцитів реєстрували та аналізували за допомогою системи ION-WIZARD (IonOptix), що сканує відхилення лінії їх краю при скороченні [16].

Для дослідження мітохондріального мембранного потенціалу використовували метод флуоресцентного фарбування [17] з барвником Mitotracker Deep Red FM ("Sigma Aldrich", USA), котрий проникає через плазм-

матичну мембрану мітохондрій, окиснюючись та акумулюючись лише в мітохондріях з високим потенціалом. Барвник розводили в етанолі (в концентрації 100 нмоль/л) та додавали біс-бензimid (Hoechst 33342) для зафарбовування ядер клітин. Після додавання в культуру неонатальних кардіоміоцитів доксорубіцину, куркуміну чи обох препаратів, клітини інкубували з барвником протягом 15 хв, фіксували препарат 2 %-м формальдегідом, після чого підраховували яскраво зафарбовані мітохондрії за допомогою мікроскопа NikonEclipse E200 (на довжині хвилі збудження 665-644 нм) та програми Adobe Photoshop.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням електронних таблиць «Microsoft® Excel 2013», програми Origin, а також за допомогою PropZTest. Для розрахування похибки застосовували апостеріорний тест (post hoc), а саме – корекцію Bonferroni. Вірогідність відмінностей середніх значень ($P < 0,05$) визначали за критерієм t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що доксорубіцин викликає значні зміни всіх показників скорочувальної активності неонатальних кардіоміоцитів порівняно з контролем. А саме: збільшення частоти спонтанних скорочень в 2 рази, порушення їх ритмічності (коливання від $0,98 \pm 0,25$ до $3,32 \pm 0,8$ с), зниження амплітуди ($0,98 \pm 0,1$ мкм) та вкорочення (зменшення до $4,07 \pm 0,47$ %), підвищення максимальної швидкості скорочення і розслаблення (на 20,5 та 19,5 % відповідно) без значних змін тривалості цих процесів (рис. 1).

Інкубація з куркуміном викликала зниження частоти спонтанних скорочень на 11 %, порушення їх ритмічності (коливання від $1,18 \pm 0,09$ до $2,9 \pm 0,14$ с), зниження амплітуди на 15 %, а вкорочення на $4,3 \pm 0,18$ %, зменшення максимальної швидкості скорочення і розслаблення (на 4 та 28 %, відповідно) без значних змін тривалості цих процесів порівняно з контролем (рис. 1).

Сумісна інкубація з доксорубіцином і куркуміном викликала значне зниження частоти спонтанних скорочень (в 3 рази), відновлення їх ритмічності, підвищення амплітуди в 2 рази та вкорочення ($8,15 \pm 0,37$ %), збільшення максимальної швидкості скорочення в 1,8 рази і підвищення швидкості розслаблення на 16 %, без значних змін тривалості цих процесів порівняно з моноінкубацією з доксорубіцином (рис. 1).

Зниження амплітуди скорочень кардіоміоцитів та втрата ритмічності під впливом доксорубіцину в цих умовах може пояснюватися порушенням нормального перерозподілу Ca^{2+} між депо і міоплазмою. Так, згідно з літературними даними, доксорубіцин знижує кількість SERCA та концентрацію Ca^{2+} в саркоплазматичному ретикулумі (СПР) [18], підвищує утворення активних форм кисню, що можуть сприяти активації Ca^{2+} / кальмодулінзалежної кінази II (CaMKII) і підвищувати витік Ca^{2+} з СПР, знижуючи кальцієву керованість кардіоміоцитів [19]. Пригнічення скоротливої функції останніх може пояснюватись також і тим, що у неонатальних кардіоміоцитів вже через 1 год після дії доксорубіцину втричі підвищується активність кальпаїну, який стимулює деградацію титину [20], протеоліз еластичної ділянки якого призводить до порушення діастолічної та систолічної функції клітин. Інкубація клітин з куркуміном окремо також погіршувала функціональний стан неонатальних кардіоміоцитів порівняно з контролем, що може пояснюватись проапоптотичними властивостями куркуміну [21]. Спільне застосування препаратів значно покращувало скорочувальну активність клітин, що пов'язано зі зменшенням проявів оксидативного стресу в кардіоміоцитах. А саме зменшувало частоту спонтанних скорочень (наближало до контрольних значень), відновлювало їх ритмічність, амплітуду піка та відсотка вкорочення. Ці явища можна пояснити тим, що куркумін має протективний ефект лише при пошкодженнях міокарда та допомагає

збереженню функцій серця [13], зменшуючи явища оксидативного стресу й токсичний вплив доксорубіцину на серце за рахунок його антиоксидантних властивостей [22].

При дослідженні мітохондріального мембранного потенціалу неонатальних кардіоміоцитів флуоресцентним методом (рис.2) було виявлено значне зниження інтенсивності забарвлення мітохондрій під впливом доксорубіцину – в 1,7 раза порівняно з контролем ($P < 0,05$), що цілком підтверджує попередні дані про його пошкоджувальний вплив на мітохондріальний апарат. Також в нашій попередній праці відмічалось зменшення кількості живих клітин [23]. Крім того, є літературні дані, що найбільш чутливою до ушкоджувальної дії цитостатиків є внутрішня мембрана мітохондрій. Припускають, що причиною такої вибіркової дії антрациклінів є їх спорідненість з кардіоліпіном, багатим на поліненасичені жирні кислоти, через що він

найбільше піддається впливу інтенсифікації вільнорадикальних реакцій. Утворення комплексу кардіоліпін-доксорубіцин супроводжується такими конформаційними змінами фосфоліпиду, які порушують його взаємодію з сусідніми молекулами. Безпосереднім наслідком цього може бути ушкодження внутрішньої мітохондріальної мембрани, що призводить до різкого збільшення її проникності до відновленого нікотинаміддинуклеотиду (НАДН) та іонів кальцію, а також збільшення швидкості поглинання кисню. Цей процес супроводжується інактивацією ключових ферментів дихального ланцюга і порушенням окисно-відновних процесів у кардіоміоцитах [24]. Антрацикліни можуть пригнічувати креатинактивоване дихання мітохондрій серця руйнуванням зв'язку комплексу кардіоліпін-креатинкіназа або перешкоджаючи зв'язуванню креатинкінази з внутрішньою мембраною цих органел. Втрата цього фер-

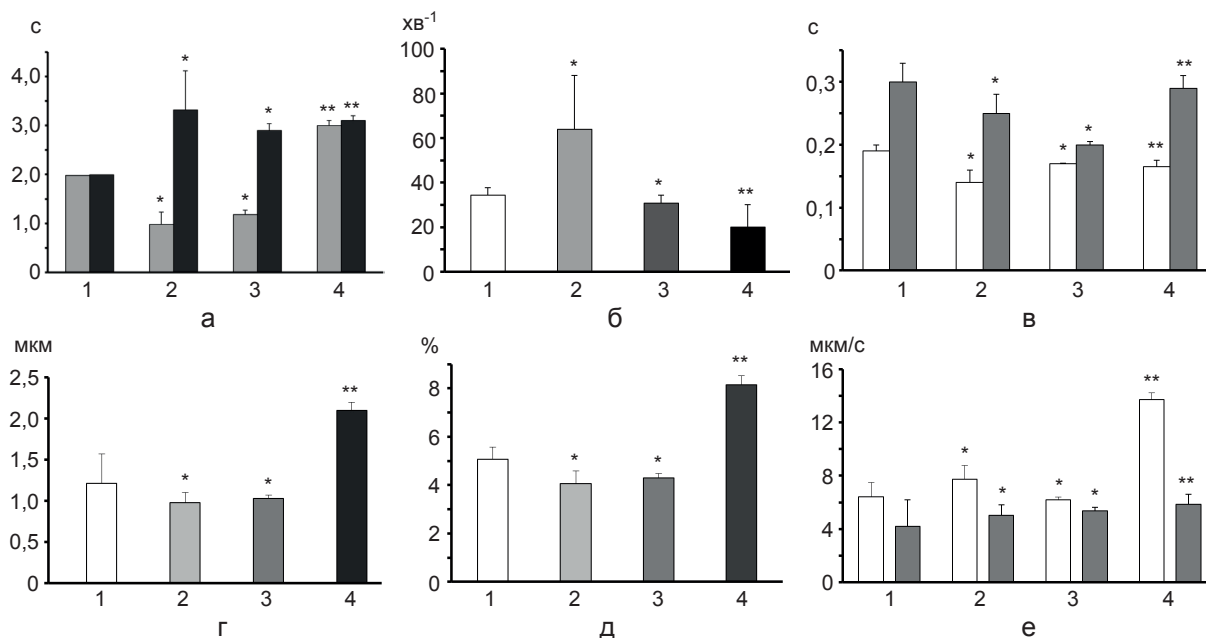


Рис. 1. Зміна показників скоротливої активності неонатальних кардіоміоцитів шурів при використанні доксорубіцину та куркуміну: а-ритмічності скорочень; б-частоти спонтанних скорочень; в-тривалості скорочення і розслаблення; г-амплітуди піка; д-довжини клітин; е-максимальної швидкості скорочення й розслаблення; 1-контроль; 2-після інкубації з доксорубіцином (0,5 мкмоль); 3- з куркуміном (20 мкмоль), 4- при їх спільному застосуванні в тих самих дозах. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, ** $P < 0,05$ порівняно з дією доксорубіцину

менту призводить до порушення зв'язку між синтезом АТФ у мітохондріях і утворенням фосфокреатину [20].

Після інкубації клітин з куркуміном мітохондріальний мембранний потенціал зріс на 8 % порівняно з контролем. При цьому кількість живих клітин не збільшилася [23], що може пояснюватись активацією модулятора апоптозу р53, який, в свою чергу, активує проапоптотичний мультидомен BCL-2 й членів сім'ї Bax, Bim, Bak і пригнічує Bcl-2 і Bcl-xl. Втрата рівноваги між про- і антиапоптотичними BCL-2-білками викликає потік кальцію в мітохондрії і зниження проникності зовнішньої мітохондріальної мембрани, що дає змогу цитохрому С проникати в цитоплазму, призводячи до активації каскаду каспаз, формування апоптосоми та викликаючи апоптоз [25].

Сумісна інкубація клітин з куркуміном і доксорубіцином призводила до значного підвищення інтенсивності флуоресценції мітохондрій (в 2,2 раза порівняно із застосуванням лише доксорубіцину), а також збільшувала кількість живих клітин [23]. Отримані результати свідчать про здатність куркуміну підвищувати життєздатність культури неонатальних кардіоміоцитів та підвищувати або підтриму-

вати вихідне значення мітохондріального потенціалу за умов оксидативного пошкодження.

Можна зробити висновок, що куркумін є потенційним кардіопротектором, в першу чергу, за рахунок своїх антиоксидантних властивостей та здатності підтримувати мітохондріальний потенціал, збільшуючи синтез АТФ у мітохондріях і утворення фосфокреатину. По-друге, куркумін оптимізує скорочувальну здатність кардіоміоцитів, покращуючи функціональний стан міокарда, і знижує ризик виникнення кардіоміопатій.

ВИСНОВКИ

1. Доксорубіцин викликає збільшення частоти спонтанних скорочень кардіоміоцитів в 2 раза, порушення їх ритмічності, зниження амплітуди та відсотка вкорочення, підвищення максимальної швидкості скорочення і розслаблення, без значних змін тривалості цих процесів.

2. Інкубація з куркуміном викликала зниження частоти спонтанних скорочень на 11 %, порушення їх ритмічності, зниження амплітуди та відсотка вкорочення, зменшення максимальної швидкості скорочення і розслаблення.

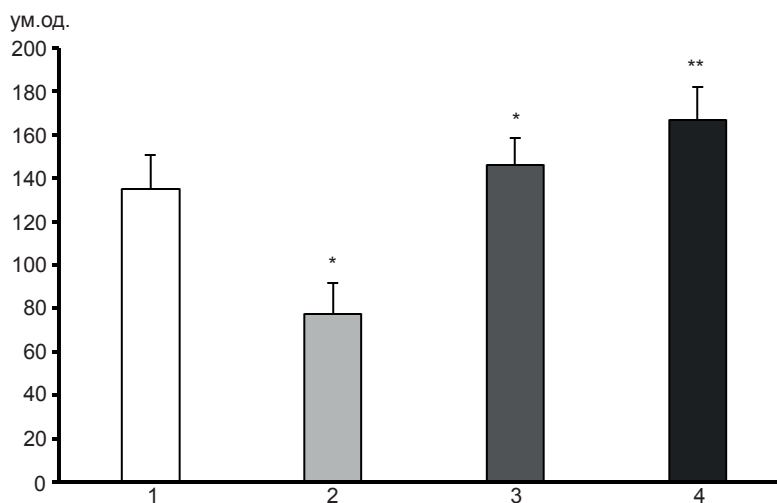


Рис. 2. Зміна інтенсивності зафарбовування мітохондрій в культурі неонатальних кардіоміоцитів флуоресцентним барвником Mitotracker: 1-контроль; 2-після інкубації з доксорубіцином (0,5 мкмоль); 3- з куркуміном (20 мкмоль), 4- при їх спільному застосуванні в тих самих дозах. * P<0,05 порівняно з контролем, ** P<0,05 порівняно з дією доксорубіцину

3. Спільна інкубація з доксорубіцином і куркуміном викликала значне зниження частоти спонтанних скорочень (в 3 рази), відновлення їх ритмічності, підвищення амплітуди в 2 рази та відсотка вкорочення, збільшення максимальної швидкості скорочення в 1,8 рази і підвищення швидкості розслаблення на 16 %, без значних змін тривалості цих процесів порівняно з використанням доксорубіцину в монорежимі.

4. Дослідження мітохондріального мембранного потенціалу неонатальних кардіоміоцитів флуоресцентним методом виявило значне зниження інтенсивності забарвлення мітохондрій під впливом доксорубіцину – в 1,7 рази порівняно з контролем.

5. Після інкубації клітин з куркуміном мітохондріальний мембранний потенціал зріс на 8 % порівняно з контролем.

6. Спільна інкубація клітин з куркуміном і доксорубіцином призводила до значного підвищення інтенсивності флуоресценції мітохондрій (в 2,2 рази, порівняно із застосуванням лише доксорубіцину).

**О.А. Линник, Т.И. Древицкая, К.В. Тарасова,
Г.В. Портниченко, В.Е. Досенко, И.Н. Маньковская**

НАРУШЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КАРДИОМИОЦИТОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ДОКСОРУБИЦИНА

Исследованы нарушения сократительной активности неонатальных кардиомиоцитов крыс под влиянием антрациклиновых антибиотиков, в частности, доксорубицина, и возможность антиоксидантной коррекции этих нарушений с помощью куркумина. Кроме того, исследована роль изменений уровня митохондриального потенциала в сократительной активности кардиомиоцитов. Установлено, что доксорубицин вызывает значительные изменения всех параметров сокращения по сравнению с контролем: увеличение частоты спонтанных сокращений, нарушение их ритмичности, снижение амплитуды и процента укорочения, повышение максимальной скорости сокращения и расслабления без значительных изменений продолжительности этих процессов. Совместная инкубация кардиомиоцитов с доксорубицином и куркумином вызвала значительное снижение частоты спонтанных сокращений (в 3 раза), восстановление их ритмичности, повышение амплитуды (в 2 раза) и процента укорочения, увеличение максимальной скорости сокращения в 1,8 раз

и повышение скорости расслабления на 16 %, без значительных изменений продолжительности этих процессов по сравнению с моноинкубацией с доксорубицином. При исследовании митохондриального потенциала неонатальных кардиомиоцитов флуоресцентным методом было обнаружено значительное снижение интенсивности окраски митохондрий под влиянием доксорубицина - в 1,7 раз по сравнению с контролем. Совместная инкубация клеток с куркумином и доксорубицином приводила к значительному повышению интенсивности флуоресценции митохондрий (в 2,2 раза по сравнению с применением только доксорубицина).

Ключевые слова: окислительный стресс; кардиомиоциты; митохондриальный потенциал; доксорубицин; куркумин.

**O. Linnik, T. Drevytska, K. Tarasova,
G. Portnichenko, V. Dosenko, I. Mankovska**

DOXORUBICIN-INDUCED DISTURBANCES OF CARDIOMYOCYTE CONTRACTILE ACTIVITY

The aim of our study was to find out the mechanisms of cardiomyocyte contractile activity disturbances under the influence of anthracycline antibiotics and curcumin correction capabilities, to clarify the role of the mitochondrial membrane potential changes in cardiomyocyte contractile activity. It was investigated disturbances of contractile activity of the rat neonatal cardiomyocytes under the influence of anthracycline antibiotics (doxorubicin), and the possibility of correcting these violations using antioxidant curcumin. In addition, there was researched the role of mitochondrial membrane potential changes in reducing contractile activity of the cardiomyocytes. We established that doxorubicin causes significant changes in all reduction parameters compared to control: increased frequency of spontaneous contractions, violation of rhythm, lower amplitude and the shortening %, increase in the maximum speed of contraction and relaxation without changes in duration of these processes. Compatible incubation with doxorubicin and curcumin caused a considerable decrease of the incidence of spontaneous emission (3 times), restored their rhythm, increasing the amplitude of 2 times and the shortening % ($8,15 \pm 0,37$), rising the maximum speed reduction to 1,8 times and the relaxation speed of 16 %, with no significant change in duration of these processes compared to monoincubation with doxorubicin. In the fluorescence study of neonatal cardiomyocytes mitochondrial potential was detected a significant reduction in mitochondria color brightness under the influence of doxorubicin - in 1,7 times compared to control. A compatible incubation of cells with curcumin and doxorubicin resulted in an elevation of mitochondria fluorescence (2,2 times compared to using of doxorubicin only).

Key words: oxidative stress; cardiomyocytes; mitochondrial potential; doxorubicin; curcumin.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Science of Ukraine, Kyiv.

REFERENCES

- Rozova EV, Mankovskaya IN. Structure-functional relationships in rat myocardium under hypoxia and stress. *Biological Motility: New facts and Hypotheses*. 2014; 224–28.
- Sakai T, Inagaki R, Taniguchi T. et al. Persistent release of noradrenaline caused by anticancer drug 4-epidoxorubicin in rat's tail artery in vitro. *Eur J Pharmacol*. 1998; 356:25–30
- Wakasuyi S. Drug-induced myocardial disease adriamycin cardiotoxicity. *Nippon Rinsho*. 2000; 58(1): 204–11.
- Zhang J, Clark J.R, Herman E.H, Ferrans VJ. Doxorubicin-induced apoptosis in spontaneously hypertensive rats, differential effects in heart, kidney and intestine and inhibition by ICR 1187. *J Mol Cell Cardiol*. 1996; 28:1931–43.
- Minnoti G, Mancuso C, Frustac A et al. Paradoxical inhibition of cardiac lipid peroxidation in cancer patients treated with doxorubicin Pharmacologic and molecular reappraisal of anthracycline cardiotoxicity. *J Clin invest*. 1996; 98:650–61.
- Linnik O, Drevytska T, Gonchar O, Chorny S, Kovalyov O, Mankovska I. Pro-antioxidant doxorubicin caused imbalance and its correction by curcumin in the neonatal rat cardiomyocytes culture. *Fiziol Zh*. 2015; 61(5):90–8 [Ukraine].
- Park J, Park E, Ahn BH, Kim HJ, Park JH, Koo SY, Kwak HS, Park HS, Kim DW, Song M, Yim HJ, Seo DO, Kim SH. NecroX-7 prevents oxidative stress-induced cardiomyopathy by inhibition of NADPH oxidase activity in rats. *LG Life Sciences*. 2012.
- Mohan R, Glesson M, Greenhaff P. Biochemistry of muscles and physical training. *Olimpic Literature*. 2001; 295. [Russian]
- Kapelko VI, Shvalev VN, Khatkevich AN et al. Contractility function and heart adrenergic activity on the early stage of adriamycin cardiomyopathy. *Cardiology*. 1997; 37(3):56–62 [Russian].
- Dodd DA, Atkinson JB, Olson RD, Buck S, Cusack BJ, Fleischer S, et al. Doxorubicin cardiomyopathy is associated with a decrease in calcium release channel of the sarcoplasmic reticulum in a chronic rabbit model. *J Clin Invest*. 1993; 91:1697–705.
- Gille L, Nohl H. Analyses of the molecular mechanism of adriamycin-induced cardiotoxicity. *Free Radic Biol Med*. 1997; 23:775–82.
- Eidenschink AB, Schroter G, Muller Welhrich S. et al. Myocardial high-energy phosphate metabolism is altered after treatment with anthracycline in children. *Cardiol Young*. 2000; 10:610–17.
- Srivastav G and Mehta JL. Currying the heart: curcumin and cardioprotection. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009; 14:22–7.
- Surova O, Nagibin V, Tumanovskaya L, Dosenko V, Moibenko A. Effect of a low dose of proteasome inhibitor on cell death and gene expression in neonatal rat cardiomyocyte cultures exposed to anoxia-reoxygenation. *Exp Clin Cardiol*. 2009; 14(2):57–61.
- Webster D, Patrick D. Beating rate of isolated neonatal cardiomyocytes is regulated by the stable microtubule subset. *AJP Heart*. 2000; 278 (5):1653–61
- Tarasova K, Lagodich T, Drevitska T, Frantsuzova S, Karvatsky I. Effect of pharmacological activation of ATP-sensitive potassium channels on spontaneous contractile activity of isolated rat neonatal cardiomyocytes. *Fiziol Zh*. 2014; 60(6):10–5 [Ukraine].
- Chibeza C Agle, Cristiana P Velloso, Norman R Lazarus, Stephen DR Harridge J. An Image Analysis Method for the Precise Selection and Quantitation of Fluorescently Labeled Cellular Constituents: Application to the Measurement of Human Muscle Cells in Culture. *Histochem Cytochem*. 2012; 60(6): 428–38.
- Jung AS, Kubo H, Wilson R, Houser SR, Margulies KB. Modulation of contractility by myocyte-derived arginase in normal and hypertrophied feline myocardium. *Am.J.Physiol*. 2006; 290 (5):1756–62.
- Kandadi MR, Hua Y, Ma H, Li Q, Shu-ru Kuo, Frankel AE, Ren J. Anthrax lethal toxin suppresses murine cardiomyocyte contractile function and intracellular Ca²⁺ handling via a NADPH oxidase-dependent mechanism. *PLoS ONE*. 2010; 5(10):1–5.
- Mishra S, Chander V, Banerjee P, Oh JG, Lifirsu E, Park WJ, Kim Do H, Bandyopadhyay A. Interaction of annexin A6 with alpha actinin in cardiomyocytes. *BMC Cell Biol*. 2011; 12(1):1–7.
- Santosh K Sandur, Haruyo Ichikawa et al. Role of prooxidants and antioxidants in the anti-inflammatory and apoptotic effects of curcumin (diferuloylmethane). *Free Radic Biol Med*. 2007; 43(4):568–80.
- Swamy AV, Gullaiya S, Thippeswamy A, et al. Cardioprotective effect of curcumin against doxorubicin-induced myocardial toxicity in albino rats. *Indian J Pharmacol*. 2012; 44:73–7.
- Linnik O, Drevytska T, Gonchar O, Chorny S, Kovalyov O, Mankovska I. Pro-antioxidant doxorubicin caused imbalance and its correction by curcumin in the neonatal rat cardiomyocytes culture. *Fiziol Zh*. 2015; 61(5):90–8 [Ukraine].
- Miura F, Muraoka S, Ogiso T. Adriamycin-Fe³⁺-induced mitochondrial protein damage with lipid peroxidation. *Biol Pharm Bull*. 1995; 18:514–17.
- Shankar S, Srivastava R K. Involvement of Bcl-2 family members, phosphatidylinositol 30-kinase/AKT and mitochondrial p53 in curcumin (diferuloylmethane)-induced apoptosis in prostate cancer. *Int J Oncol*. 2007; 30:905–18.

Матеріал надійшов до редакції 07.06.2016