



МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ТЕРАПИИ ДОКСОРУБИЦИНОМ

Алмурадова Д.М¹, Хамидов Х.Х², Исмоилов Ж.Х³.

¹PhD. Доцент кафедры онкологии, детской онкологии и паллиативной помощи Ташкентского Государственного Медицинского Университета, Узбекистан

dilbardoc@mail.ru ORCID:0009-0002-4147-9460

²Ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и паллиативной помощи Ташкентского Государственного Медицинского Университета, Узбекистан

khamidov.kh96@gmail.com. ORCID: 0009-0005-1685-5825

³Ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и паллиативной помощи Ташкентского Государственного Медицинского Университета, Узбекистан

jamshid.6788684@gmail.com. ORCID: 0009-0000-5523-2114

Аннотация. Антрациклины представляют собой одну из наиболее значимых групп противоопухолевых лекарственных средств природного, полусинтетического и синтетического происхождения, широко применяемых в современной онкологической практике. С химической точки зрения антрациклиновые антибиотики относятся к гликозидам, агликоновая часть которых представлена замещённым тетрагидронафтаценхиноном, а углеводный компонент — аминсахаром даунозамином, соединённым с агликоном гликозидной связью. В последующем фармакологическая группа антрациклинов была расширена за счёт внедрения таких препаратов, как доксорубицин, эпирубицин, идарубицин и других, различающихся структурой агликона и/или углеводного остатка, что определило их фармакологические и клинические особенности.\



Ключевые слова: Антрациклины; противоопухолевая химиотерапия; антрациклиновые антибиотики; даунорубицин; доксорубицин; эпирубицин; идарубицин; химическая структура; онкология.

Антрациклины - группа противоопухолевых лекарственных средств природного, полусинтетического и синтетического происхождения. С химической точки зрения антрациклиновые антибиотики являются гликозидами, агликиновый остаток которых представляет собой замещенный тетрагидронафтаценхинон (в случае доксорубина - это тетрациклический антрахиноидный агликон доксорубинона - антрациклон), а углеводный соединённый гликозидной связью - аминосахар - даунозамин. Благодаря такому строению антрациклины имеют характерный желтый или красный цвет.

Открытие первого антрациклинового химиопрепарата даунорубина, являющегося продуктом жизнедеятельности *Streptomyces peucetius*, в 1959 году стало огромным прорывом в лечении онкологических заболеваний. (1.) Фармакологическая группа антрациклинов включает целый ряд препаратов, действующим веществом которых являются даунорубицин, доксорубицин, идарубицин, эпирубицин и др. Эти соединения различаются структурой заместителей в остатке агликона и/или углевода. (2.)

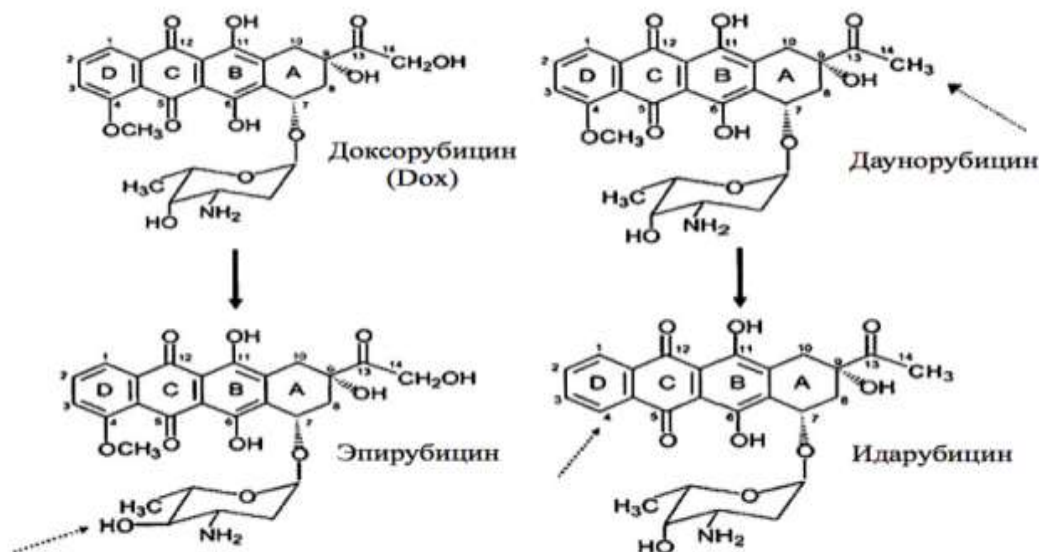




Рис.1.: Химическая структура наиболее распространенных антрациклинов. Различия в структурах обозначены стрелками..

Поиски альтернативных препаратов антрациклинового ряда, проведенных компанией Farmitalia Research Laboratories, привели к открытию в 1963 году доксорубина, цитотоксического антибиотика, выделенного из культуры *Streptomyces peucetius* var. *caesius* (14-гидроксиданомидин), являющегося не только более эффективным при лейкемии, но и обладающего высокой активностью при солидных опухолях [3].

Доксорубин представляет собой антрациклиновый антибиотик I класса, он одинаково подавляет синтез ДНК и РНК. Наиболее чувствительны к препарату клетки, находящиеся в S и G2 фазах клеточного цикла. [4]

Клинические исследования подтвердили его высокую эффективность в лечении острых лейкозов. Но вместе с этим, в 1967-м году впервые был описан случай прогрессирующей гипокинетической кардиомиопатии, которая постепенно приводила к сердечной недостаточности, вызванная применением дануробина. [5]

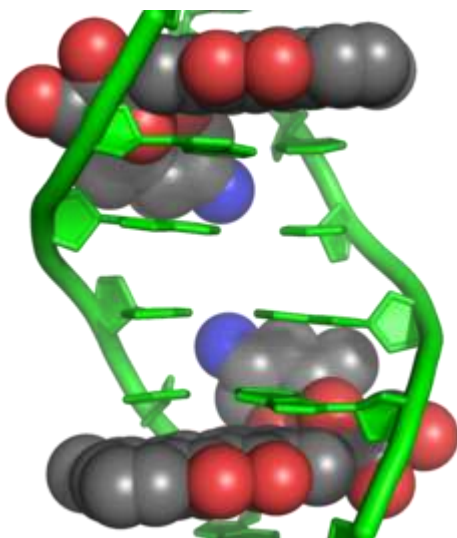
Доксорубин метаболизируется в гепатоцитах с образованием активного метаболита доксорубинола. Ферментативное восстановление доксорубина под действием внутриклеточных оксидаз, редуктаз и дегидрогеназ приводит к образованию свободных радикалов, что обуславливает кардиотоксичность препарата.

Ферментативное восстановление в положении 7 и расщепление даунозаминового сахара приводит к образованию агликонов, что сопровождается также образованием свободных радикалов.

Существует несколько механизмов действия препарата, которые вызывают гибель опухолевой клетки.



1. Механизм интеркаляции. На примере Доксорубина раскрыт механизм транспорта антрациклинов в клетку и ядро. Сначала препарат путем простой диффузии проникает в опухолевую клетку и связывается в цитоплазме с протеасомой. Образованный прочный комплекс Доксорубин-протеасома транслируется через ядерные поры в ядро и после диссоциации комплекса, Доксорубин встраивается (интеркалирует) в ДНК. Доксорубин встраиваясь между двумя соседними нуклеотидами, образует прочное взаимодействие между ДНК и антрациклиновым кольцом, благодаря чему нарушается синтез ДНК и транскрипция. [6].



Интеркаляция молекул доксорубина между цепями ДНК, подавляющая синтез нуклеиновых кислот.

2. Ингибирование фермента топоизомеразы II. Доксорубин связывает и ингибирует фермент топоизомеразу II отвечающую за раскручивание нитей ДНК во время репликации, транскрипции и рекомбинации ДНК. Ингибирование топоизомеразы-II вызывает митохондриальную дисфункцию и приводит к активации путей гибели клеток и отложению активных форм кислорода (АФК) [7]



3. Доксорубицин генерирует активные формы кислорода (АФК) посредством окислительно-восстановительных реакций, обусловленных его хиноновой составляющей с последующим образованием супероксидного аниона, перекиси водорода и гидроксильного радикала. [8,9,10].

После внутривенного введения вещество быстро исчезает из сыворотки крови, концентрируясь в печени, почках, миокарде, селезенке, легких. Период полувыведения ($T_{1/2}$) для доксорубина и доксорубицинола составляет 20-48 часов. Выведение: 40% препарата выводится в неизменном виде с желчью в течение 5 дней, 5-12% (в том числе метаболитами) - с мочой в течение 5 дней [7].

Характерной особенностью Доксорубина и других антрациклинов является их сильное кардиотоксическое действие. Дозозависимое нарушение функции сердечной мышцы считается самым значительным фактором, который ограничивает применение этих препаратов. Острая и особенно хроническая кардиотоксичность приводит в конечном итоге к дилатационной кардиомиопатии и смерти. При кардиомиопатии происходит структурное и функциональное изменение сердечной мышцы в отсутствии патологии коронарных артерий, артериальной гипертензии и поражения клапанного аппарата.

Так, например, в крупном когортном ретроспективном исследовании Childhood Cancer Survivor Study, посвященном изучению выживаемости пациентов с раком, было выявлено, что поздняя смертность от рака снижается, тогда как смертность, связанная с лечением, увеличивается: доксорубицин ассоциировался с более высокой частотой сердечно-сосудистой смерти (относительный риск 3,1%, 95% доверительный интервал 1,6-5,8. При использовании кумулятивных доз 400 и 550 мг. частота развития доксорубицин-индуцированной хронической недостаточности составила 5 и 26% соответственно. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события могут также возникать и при более низких кумулятивных дозах [11]. Выраженная токсичность антрациклиновых препаратов по отношению



к сердечно-сосудистой системе является одним из факторов, лимитирующих их использование для терапии онкологических заболеваний. [13,14].

Основными электрокардиографическими изменениями при введении доксорубина являются: удлинение интервала QT, расширение комплекса QRS и отрицательные хронотропное действие. Дозозависимое изменение интервала QT при воздействии доксорубина является наиболее ранним признаком его кардиотоксичности. Расширение комплекса QRS при введении доксорубина свидетельствует о нарушениях внутрижелудочковой проводимости. Гистологическими изменениями при этом были разделение вставочного диска, миофибриллярные нарушения, гибель кардиомиоцитов путем апоптоза, вакуолизация и интерстициальный отек, которые потенциально могут привести к аномальной рефрактерности и предрасположенности к аритмиям. [15,16,17].

По данным другого исследования, введение доксорубина привело к заметному снижению экспрессии и функции коннексина-43, основной молекулярной составляющей щелевых соединений, которые отвечают за быструю электрическую синхронизацию по всему миокарду. Это также может замедлять электрическую проводимость и в итоге привести к аритмиям. [18,19].

Токсическое действие доксорубина на кардиомиоциты подтверждается ростом сывороточных уровней высокоспецифичных маркеров альтерации миокарда - сердечных тропонинов. [20].

Но не смотря на все известные механизмы воздействия на сердечную ткань, специфический механизм развития кардиотоксичности при применении препаратов антрациклинового ряда всё еще не ясен.

Список литературы.

1. Di Marco A., Cassinelli G., Arcamone F. The discovery of daunorubicin. Cancer treatment reports. 1981;65(4):3–8.



2. Shevchuk O.O., Posokhova E.A., Sakhno L.A., Nikolaev V.G. Theoretical ground for adsorptive therapy of anthracyclines cardiotoxicity// *Exp. Oncol.* – 2012. – 34(4). – P. 314–322.

3. Arcamone F., Cassinelli G., Fantini G., Grein A., Orezzi P., Pol C., Spalla C. Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peucetius* var. *caesius*. *Biotechnology and Bioengineering.* 1969;11(6):1101–1110. DOI: 10.1002/bit.260110607.

4. Ling YH, el-Naggar AK, Priebe W, Perez-Soler R. Cell cycle-dependent cytotoxicity, G2/M phase arrest, and disruption of p34cdc2/cyclin B1 activity induced by doxorubicin in synchronized P388 cells. *Mol Pharmacol.* 1996 May;49(5):832–41. PMID: 8622633.

5. Tan C., Tasaka H., Yu K. P., Murphy M. L., Karnofsky D. A. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer.* 1967;20(3):333–353. DOI: 10.1002/1097-0142(1967)20:3<333::aid-cnrc2820200302>3.0.co;2-k.

6. Kiyomiya K., Matsuo S., Kurebe M. Mechanism of specific nuclear transport of adriamycin: the mode of nuclear translocation of adriamycin-proteasome complex// *Cancer Res.* – 2001. – 61. – P. 2467–2471.

7. Доксорубицин: вклад в современную противоопухолевую терапию. М.Е. Абрамов, А.Ю. Мащелуева, Е.И. Чичиков. ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. “Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология” №3. 2010, с. 46-58.

8. Tacar O., Sriamornsak P., Dass C.R. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *The Journal Pharmacy and Pharmacology.* 2013; 65 (2): 157-70. doi: 10.1111/j.2042-7158.2012.01567.x.



9. Simunek T., Sterba M., Popelova O., Adamcova M., Hrdina R., Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacological Reports*. 2009; 61 (1): 154-71. DOI: 10.1016/s1734-1140(09)70018-0.

10. Kim S.Y., Kim S.J., Kim B.J., Rah S.Y., Chung S.M., Im M.J., Kim U.H. Doxorubicin-induced reactive oxygen species generation and intracellular Ca²⁺ increase are reciprocally modulated in rat cardiomyocytes. *Experimental & Molecular Medicine*. 2006; 38 (5): 535-545. doi: 10.1038/emm.2006.63.)

11. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: summary from the childhood cancer survivor study / G.T. Armstrong, Q. Liu, Y. Yasui, J.P. Neglia, W. Leisenring, L.L. Robinson, A.C. Mertens // *Journal of Clinical Oncology*. - 2009. - Vol. 27 (14). - p. 2328-2338. - DOI 10.1200/jco.2008.21.1425.

12. Swain S.M. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials / S.M. Swain, F.S. Whaley, M.S. Ewer // *Cancer*. - 2003. - Vol. 97 (11). - P. 2869-2879. - DOI 10.1002/cncr.11407.

13. Cardinale, D. Cardiotoxicity of Anthracyclines / D. Cardinale, F. Iacopo, C.M. Cipolla // *Front Cardiovasc Med*. - 2020. - Vol. 7. - P. 26. - DOI 10.3389/fcvm.2020.00026.

14. Селивестрова, Д.В. Кардиотоксичность химиотерапии / Д.В. Селиверстова, О.В. Евсина // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. - 2016. - Т. 15 (1). - С. 50-57. - DOI 10.18087/rhj.2016.1.2115.

15. (Jensen, R. A. Doxorubicin cardiotoxicity in the rat: comparison of electrocardiogram, transmembrane potential, and structural effects / R.A. Jensen, E. M. Acton, J. H. Peters // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1984. Vol. 6 (1). P. 186-200.- URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6199603>.



16. Reducing doxorubicin cardiotoxicity in the rat using deferred treatment with ADR-529/C. Agen, N. Bernardini, R. Danesi, P. Della Torre, M. Costa, M. Del Tacca // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. - 1992. Vol. 30 (2). - P. 95-99. DOI 10.1007/bf00686399.

17. Electrocardiographic and biochemical evidence for the cardioprotective effect of antioxidants in acute doxorubicin-induced cardiotoxicity in the beagle dogs / Y. Xin, S. Zhang, L. Gu, S. Liu, H. Gao, Z. You, G. Zhou, L. Wen, J. Yu, Y. Xuan // Biological & Pharmaceutical Bulletin. 2011. Vol. 34 (10). - P. 1523-1526. DOI 10.1248/bpb.34.1523.

18. Cardiotoxic Effects of Short-Term Doxorubicin Administration: Involvement of Con-nexin 43 in Calcium Impairment / M Pecoraro, A Rodriguez-Sinovas, S Marzocco, M Ciccarelli, G Iaccarino, A Pinto, A Popolo. - Vol. 18 (10). P. E2121. DOI 10.3390/ijms18102121.

19. Poelzing, S. Altered connexin43 expression produces arrhythmia substrate in heart failure / S. Poelzing, D. S. Rosenbaum // American Journal of Physiology. Heart and P. 1762-1770. DOI Circulatory Physiology. 10.1152/ajpheart.00346.2004. 2004. Vol. 287 (4).

20. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. Кардиология. 2019; 59 (11): 66-75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414).