



Особливості дії доксорубіцину та його негативні наслідки для організму

Світлана Денисенко¹, Валерія Гойдіна²

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

²Інститут проблем кріобіології і кріомедицини, м. Харків, Україна

sa.denysenko@knmu.edu.ua

Вступ. Онкологічні патології - загальна проблема для охорони здоров'я в усьому світі. На сьогодні хіміотерапія є основним методом лікування раку. Серед багатьох видів хіміотерапевтичних препаратів доксорубіцин (DOX) є одним з кращих, що має широкий спектр дії та може використовуватися для лікування таких видів раку, як рак молочної залози, лейкемія та остеосаркома. DOX є глікозидним антибіотиком, який міститься в метаболітах *Streptomyces reusetius*, з класу антрациклінів, який є генотоксичним для неопластичних клітин через механізм інтерналізації ДНК, інгібування топоізомерази II та генерації вільних радикалів. Ефективний і універсальний; однак це також викликає численні побічні ефекти такі як нефротоксичність, гепатотоксичність, алопеція, пригнічення функціонування кісткового мозку та інші, а найсерйознішою побічною реакцією є кардіотоксичність. Після лікування DOX у пацієнтів розвиваються серцево-судинні захворювання, такі як серцева недостатність. Передбачувані фактори, що сприяють кардіоміопатії, спричиненій DOX, включають утворення активних форм кисню, запалення, апоптоз, пригнічену експресію генів, специфічних для кардіоміоцитів, мітохондріальну дисфункцію і змінену молекулярну передачу сигналів. **Мета.** З'ясувати основні напрямки токсичної дії DOX.

Результати то обговорення. Окислювальний стрес, викликаний DOX, є основним механізмом кардіоміопатії, він виникає в процесі формування дисбалансу між накопиченням АФК і активного азоту та детоксикацією систем антиоксидантного захисту. Масове виробництво АФК викликає пошкодження макромолекулярних компонентів, таких як ДНК, РНК, білки, також руйнується ліпідний шар мембран в клітинах, викликаючи апоптоз і пошкодження клітин міокарда. Крім того, DOX зв'язується з індукованою синтазою оксиду азоту (iNOS), яка відіграє важливу роль в розвитку запалення. Відбувається підвищений синтез прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β та IL-18, активується каспазний механізм, що призводить до підвищеного апоптозу. Також DOX може утворювати необоротний комплекс з кардіоліпіном, притаманним мітохондріям фосфоліпідом, сприйнятливим до окисної атаки вільних радикалів, що призводить до витоку цитохрому c. Як наслідок пригнічується дихальний ланцюг мітохондрій, порушується виробництво енергії. Мітохондріальна дисфункція та гіпоенергетичні стани призводять до масової загибелі клітин. Виявлено, що DOX оказує руйнівну дію на транспортери, що беруть участь у іонному гомеостазі, що призводить до порушення гомеостазу кальцію та систолічної дисфункції серця. Дія відбувається завдяки активації специфічної кальмодулінзалежної протеїнкінази II, що спричиняє витік Ca²⁺ із саркоплазматичного ретикулуму, що призводить до перевантаження кальцієм у кардіоміоцитах та індукує апоптоз через каспазозалежний механізм. Таким чином руйнація клітин викликається завдяки дії декількох механізмів.

Висновки. Основний механізм, залучений до серцевої дисфункції, спричиненої DOX, не з'ясований, накопичені дані досліджень вказують на те, що індукована DOX кардіотоксичність є результатом підвищеного окисного стресу, апоптозу та мітохондріальної дисфункції. Розуміння того, як хіміотерапія викликає кардіотоксичність, має вирішальне значення для розробки стратегій запобігання цим несприятливим ефектам, а в деяких випадках — для того, щоб дозволити пацієнтам без ускладнень продовжувати хіміотерапію.

Список літератури:

1. Chen Y, Shi S, Dai Y. Research progress of therapeutic drugs for doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Biomed Pharmacother.* 2022 Dec;156:113903. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113903. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36279722.
2. Prathumsap N, Shinlapawittayatorn K, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of doxorubicin on the heart: From molecular mechanisms to intervention strategies. *Eur J Pharmacol.* 2020 Jan 5;866:172818. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172818. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31758940.