

**Юнусов Абдушукур Абдулахатович к.м.н. доцент
кафедры Фармакологии и нормальной физиологии,
Исматова Жамила Толибжон қизи студентка, Мухторова
Маржонахон Туробовна студентка Ташкентский
Педиатрический Медицинский Институт (Ташкент,
Узбекистан)**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕЙСТВИЕ КАРДИОТОНИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Злокачественные опухоли прочно занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения во многих ведущих странах мира.

Как отмечают авторы литературных источников, что в настоящее время интенсивно развиваются исследования в области отдельных направлений комбинированной терапии злокачественных новообразований. Особенно интенсивно развивается разработка лекарственных средств борьбы с неоплазмами, поскольку лекарственная терапия является ведущей составляющей комбинированного метода лечения злокачественных опухолей.

Очевидны определенные успехи при использовании существующих цитостатических агентов в клинике, вплоть до достижения полного излечения таких опухолевых заболеваний, как лимфома Беркитта, семинома, несеминозные опухоли яичка и хориокарцинома, острый лимфобластный лейкоз у детей. Но вместе с тем хорошо известно, что большинство современных химиотерапевтических средств обладают дозозависимым эффектом: более высокие дозировки используемых препаратов влекут за собой повышение вероятности адекватного ответа на терапию, и, как следствие, увеличение частоты наступления ремиссии. Но также известно, что высокие дозы применяемых цитостатиков вызывают различные побочные токсические эффекты.

Анализ литературы показал, что патофизиологической основой развития побочных эффектов является способность цитостатических средств интенсифицировать свободнорадикальные процессы и обусловленное ими перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран в разных органах), в результате чего нарушается жидкостно - мозаичная структура мембран и повышается их гидрофильность, происходит набухание органелл, в том числе

митохондрий, что в сочетании с угнетением ферментных систем транспорта электронов приводит к грубым нарушениям энергетического обмена: разобщению дыхания и окислительного фосфорилирования. Развитие структурных и метаболических нарушений в «нормальных» клетках и обуславливает возникновение выраженных местных и системных побочных эффектов. Побочные действия противоопухолевых препаратов серьезно ограничивают достижение максимального лечебного эффекта большинства цитостатиков. Развивающиеся осложнения служат показанием к снижению дозы лекарств, прерыванию и даже прекращению лечения. В связи с этим, во всех странах мира ведутся исследования по разработке новых средств антибластомной терапии и защиты жизненно важных органов и тканей от токсического действия противоопухолевых препаратов без ослабления их специфической активности. Однако эти разработки находятся на различных этапах внедрения. А в настоящее время по-прежнему широко применяются классические противоопухолевые средства.

Дальнейший анализ литературных данных показал, что с позиций патофизиологии и патогенеза их побочных действий, определяемых активацией свободнорадикальных процессов в клетках, повреждением клеточных мембран, нарушением процессов биоэнергетики клетки и состояния системы глутатиона с истощением резервов последней и переходом оксидативного стресса в декомпенсированную фазу, является целесообразным и патогенетически обоснованным применение антиоксидантов из группы Зоксипиридина, обладающих мембраностабилизирующим, мембранопротекторным, энергообеспечивающим и антигипоксическим действием, в качестве модификаторов биологического роста опухолей, способных снижать проявления побочных эффектов без снижения терапевтической; эффективности; цитостатиков, повышать безопасность проводимой противоопухолевой терапии.

При этом, несмотря на значительные достижения в использовании малоинвазивных хирургических методов и клеточных технологий формирование новых подходов к коррекции токсических, ишемических и реперфузионных повреждений остаётся актуальной задачей.

Специалистами отмечен тот факт, что доксорубин является наиболее востребованным в онкологии антрациклиновым антибиотиком. Для него характерно кардиотоксическое действие, которое приводит, в конечном итоге, к дилатационной кардиомиопатии и смерти. В основе кардиотоксического действия доксорубина лежит активация окислительного и нитрозативного стресса, увеличение содержания окисленной формы глутатиона (GSSG), дисрегуляция уровня внутриклеточного кальция, патологические изменения в работе митохондрий, повышение уровня эндотелина-1 и снижение оксида азота, селективное ингибирование экспрессии кардиомиоцит - специфических генов.

Около 50% окончательного размера зоны некроза при остром инфаркте миокарда (ИМ) обусловлено реперфузионным повреждением. Считается, что основными факторами реперфузионного повреждения являются гиперпродукция активных форм кислорода (АФК), перегрузка клеток ионами кальция и нейтрофильная инфильтрация ткани.

В настоящее время существует широкий арсенал лекарственных препаратов и фармакологических подходов, рекомендованных в терапии токсических, ишемических и реперфузионных повреждений, однако их эффективность в полной мере не удовлетворяет требованиям клинической практики.

Зарубежными и отечественными авторами отмечено в свою очередь, что из-за большой фармакологической значимости антрациклиновых соединений в фармакотерапии онкологических заболеваний существенное значение имеет поиск действенных способов предотвращения или ослабления их кардиотоксичности. В частности, были опробованы подходы, заключающиеся в оптимизации дозы, применении липосомальных форм, использовании аналогов доксорубина с меньшей кардиотоксичностью, применении комбинированной терапии и использовании кардиопротекторов, преимущественно антиоксидантов.

Реперфузия стимулирует выработку АФК, повреждение эндоплазматического ретикулума и развитие постишемического феномена "no-reflow". Вышеупомянутые патологические события завершаются открытием mPTP в качестве конечной точки клеточного лизиса и смерти. Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), действуя на эндотелий сосудов, угнетают выработку NO, простаглицина и др. и увеличивают синтез эндотелина, тромбаксана A2 и т.д., нарушая внутрисосудистый баланс в сторону синтеза вазоконстрикторов и факторов клеточной адгезии, что приводит к повреждению эндотелия и блокирует позитивные эффекты постишемической реперфузии. Принципиально новым подходом к повышению толерантности миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению, является использование феномена ишемического пре- и посткондиционирования. Авторами литературы также отмечено, что наряду с явными достижениями в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), связанными с широким распространением ангиопластики, внедрением высокоэффективных холестерин-снижающих препаратов, фибринолитиков, появлением перспективных методов стимуляции неоангиогенеза, традиционная антиангинальная терапия (нитраты, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов) остается основополагающей в арсенале кардиологов. При этом ее эффективность не всегда является достаточной для коррекции ишемических повреждений сердца.

Таким образом, подводя итог литературного обзора можно сказать, что проблема фармакологической коррекции побочных эффектов и оптимизации

противоопухолевой химиотерапии является весьма актуальной в современной медицине.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. Азова, М. М. Влияние фосфокреатина и этилметилгидроксипиридина сукцината на экспрессию белков ВАХ и ВСь-2 в кардиомиоцитах левого желудочка спонтанно гипертензивных крыс / М. М. Азова, М. Л. Благоднаров, В. А. Фролов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2014. - Т. 158, № 9. - С. 293-295.
2. Аксенов, В. В. Значение изменений состояния системы глутатиона в патогенезе кардиотоксического действия доксорубина [Текст]: дис канд. мед. наук: 14.00.20 / В. В. Аксенов. - Санкт-Петербург, 2004. - 182 с.
3. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина / Г. И. Клебанов, О. Б. Любичкий, О. В. Васильева [и др.] // Вопросы медицинской химии. - 2001. - Т. 47, № 3. - С. 288-300.
4. Арипов, М. А. Изменения метаболизма жирных кислот и углеводов при острой ишемии миокарда [Текст] / М. А. Арипов, Д. Х. Камардинов, С. В. Мадоян // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - Т. 4, № 5. - С. 95-98.
5. Балаховский, И.С. Обмен веществ в экстремальных условиях космического полета и при его имитации [Текст] /И.С. Балаховский, Наточин Ю.В. // Проблемы космической биологии. - 1973. - Т. 22, - С. 32.
6. Березовская, И. В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения [Текст] / И. В. Березовская // Химико-фармацевтический журнал. - 2003. - Т. 37, № 3. - С. 32-34.
7. Н. Н. Каркищенко, В. Н. Каркищенко, Е. Б. Шустов [и др.] - Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств: метод. рекомендации МР 21.44 - 2017 / М-во здравоохранения РФ (Минздрав России), Федер. медико-биол. агентство (ФМБА России); исп.. - Москва, 2017. - 98 с.
8. Бокерия, Л. А. Природа и клиническое значение «новых ишемических синдромов»: ишемическое прекодиционирование, фармакологическое прекодиционирование, кардиоцитопротекция средствами для анестезии, «оглушенный» миокард, гибернированный миокард [Текст] / Л. А. Бокерия, И. Н. Чичерин. - Москва: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2007. - 300 с.: ил., табл.
9. Трифонов, И. Р. Биохимические маркеры некроза миокарда. Ч. 1. Общая характеристика биомаркеров. Их применение для диагностики инфаркта миокарда: обзор соврем. рекомендаций / И. Р. Трифонов // Кардиология. -2001. - Т. 41, № 11. - С. 93-98. 110.
10. Александрова, А. Е. Антигипоксическая активность и механизмы действия некоторых синтетических и природных соединений / А. Е. Александрова // Эксперим. и клин, фармакология. 2005. - Т.68. - №5. — С. 72-78.
11. Арсеньев, А. И. Современные подходы к лечению некоторых осложнений при распространенном раке легкого / А. И. Арсеньев, А. С. Барчук, С. В. Канаев // Вопросы онкологии. 2007. - Т.53. - №2. - С. 223-228.
12. Аруин, Л. И. Апоптоз и патология, печени / Л. И. Аруин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998. - №2. - С. 6-11.
13. Базеев, Э. Г. Влияние некоторых антиоксидантов и отрицательных аэроионов кислорода на процессы гемопоэза при гиподинамии: автореф. дис.. канд. мед. наук / Э. Г. Базеев. Саранск, 2001. — 22 с.
14. Байкова, В. Н. Влияние больших доз аскорбиновой кислоты на обмен тирозина и течение гемобластозов у детей /В. Н. Байкова, В. Д. Иванова // Вопросы онкологии. 1982. - Т.28'. - №9; - С. 28-34.
15. Балыкова, JT. А. Влияние мексидола на эффективность традиционной терапии синдрома слабости синусового* узла у подростков / JT. А. Балыкова // Эксперим. и клин, фармакология. 2003. - №5. — С. 25-27.
16. Барабой, В. А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов / В. А. Барабой // Успехи современной биологии. 1991. — Т.П. - №6. - С. 923-931.
17. Mates, J. M. Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy / J. M. Mates, F. M. Sanches-Jimenes // Int. J. Biochem. Cell. Biol. 2000. -Vol. 32. - №2. - P. 157-170.
18. Mayer, P. Recombinant human GM-CSF induced leucocytosis and activates peripheral blood polymorphonuclear neutrophils in nonhuman primates / P. Mayer, C. Lam, H: Obenaces // Blood. 1987. - Vol. 70. - P. 206-213.
19. Means, R. T. Jr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia / R. T. Jr. Means // Stem Cells 1995. - Vol. 13. - P. 32-37.
20. Miura, T. Adriamycin Fe 3+ - induced mitochondrial protein damage with lipid peroxidation / T. Miura, S. Muraoka, T. Ogiso // Biol & Pharm Bull:1995.-Vol. 18.-P. 514-517.
21. Modulation of the in vitro cardiotoxicity of doxorubicin by flavonoids / В: С. P. Husken, J. Dejong, B. Beekman et al. // Cancer Chem. & Pharmacol. -1995-Vol. 37.-P. 255-262.
22. Baines, C. P. The cardiac mitochondrion: nexus of stress [Text] / C. P. Baines // Annu. Rev. Physiol. - 2010. - Vol.

72. - P. 6180.

23. Baines, C. P. The mitochondrial permeability transition pore and ischemia-reperfusion injury [Text] / C. P. Baines // Basic Res. Cardiol. - 2009. - Vol. 104, № 2. - P. 181-188.

24. Baines, C. P. The molecular composition of the mitochondrial permeability transition pore [Text] / C. P. Baines // J. Mol. Cell Cardiol. - 2009. - Vol. 46, № 6. - P. 850-857.

25. Baxter, G. F. The neutrophil as a mediator of myocardial ischemia-reperfusion injury: time to move on [Text] / G. F. Baxter // Basic Res. Cardiol. - 2002. - Vol. 97, № 4. - P. 268-275.

26. Force, T. Mechanism-based engineering against anthracycline cardiotoxicity [Text] /

T. Force, Y. Wang // Circulation. - 2013. - Vol. 128, № 2. - P. 98-100.

27. Foster, M. W. Protein S-nitrosylation in health and disease: a current perspective [Text] /

M. W. Foster, D. T. Hess, J. S. Stamler // Trends Mol. Med. - 2009. - Vol. 15, № 9. - P. 391- 404.

28. Tulyaganov, T. S., et al. "NITRARIA KOMAROVII ALKALOIDS. VIII. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF NITRAMARIN ALKALOID." Chemischer Informationsdienst 16.24 (1985): no-no.

29. Aminov, S. D., and A. A. Vakhabov. "Pharmacology of some coumarins isolated from plant Haplophyllum." Dokl. Acad. Nauk. UzSSR 8 (1985): 44-45.

30. Aminov, S. D., and A. A. Vakhabov. "ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF NITRARINE." KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKII ZHURNAL 25.3 (1991): 56-58.

31. Tulyaganov, T. S., et al. "SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF KOMAROVININE ALKALOID AND ITS TETRAHYDRODERIVATIVE." KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKII ZHURNAL 21.3 (1987): 295-297.

32. Кошанова, Г. А., Амонова, Н. А., Зияева, Ш. Т., Иноятова, Ш. Ш. К., & Хамроев, Ш. Ф. (2016). Бронхообструктивный синдром: эффективность различных вариантов лечения. International scientific review, (1 (11)), 106-110.

33. Бабажанова, Ш. Д., А. С. Любич, and Ю. К. Джаббарова. "Факторы, способствовавшие неблагоприятному исходу при преэклампсии." Фундаментальная и клиническая медицина 6.1 (2021): 27-31.

34. Бабаджанова, Феруза Абдумаликовна. "Физиология изменения женского организма." Spirit Time 5-1 (2020): 5-8.