

## НАУКОВІ ОГЛЯДИ

УДК 616.12-085-06;57.04;591.1; 615.3

Я.В. Бакланова, Г.О. Ушакова

ТОКСИЧНІ ЕФЕКТИ ТА БІОХІМІЧНИЙ КОНТРОЛЬ  
НАСЛІДКІВ АНТРАЦИКЛІНОВОЇ ТЕРАПІЇ

Дніпропетровський національний університет ім. О. Гончара, Україна

**Реферат.** Даний огляд присвячений проблемі наслідків антрациклінової терапії, механізмів виникнення порушень, способів їх біохімічного контролю та попередження. Антрациклінові препарати провокують прямо та опосередковано активацію каскадів реакцій загибелі клітин, внаслідок чого розвивається пошкодження тканин різних органів, та особливо тяжкі наслідки пошкодження припадають на серце. Діагностика на ранніх етапах токсичних проявів наслідків антрациклінової терапії, завдяки біохімічним маркерам, дозволяє визначити майбутні пошкодження та за допомогою додаткової терапії попередити розвиток цих пошкоджень. Проте правильний вибір надійного протекторного засобу чи стратегії щодо зниження токсичності антрациклінів ще не визначений та залишається спірним за різними причинами.

**Ключові слова:** антрацикліни, антрациклінова терапія, біомаркери, кардіотоксичність, кардіоміопатія

Антрациклінові препарати є одними з найефективніших засобів лікування злоякісних новоутворень різної етіології. Проте застосування антрациклінів сприяє розвитку побічних токсичних ефектів, які викликають глибокі зміни у серцевому м'язі та призводять до кардіоміопатій з довготривалою серцевою недостатністю [1, 2, 6, 8, 17, 23,]. Але не тільки серце піддається токсичним впливам. Існують дані прояву токсичності на інші органи та тканини, зокрема на головний мозок [1, 2, 31], репродуктивну систему [27], нирки [3], печінку [9], кістковий мозок [8], ендотелій кровоносних судин [6] та ін.

Найбільш гостро стоїть проблема токсичності на серце, та практично не вивчена токсичність антрациклінів на головний мозок, хоча підтверджена токсичність на мозок антрациклінових антибіотиків [7]. Цікавий той факт, що адриаміцин, наприклад, може викликати окисний стрес, незважаючи на нездатність перетинати гематоенцефалічний бар'єр [10, 26].

Вивчення патологічних наслідків, що спричинені антрациклінами, дозволяє виділити багато шляхів пошкодження кардіоміоцитів, які залежать від дози введення, часу введення [17]. Ці два аспекти впливають на поведінку антрациклінових препаратів в організмі та механізм їх токсичних проявів [19].

Під дією антрациклінових препаратів може розвиватися кардіотоксичність на різних етапах лікування і після його завершення, а саме: гостра токсичність проявляється вже протягом 24 годин від початку лікування. Від декількох до 30 тижнів може розвиватися підгострий прояв кардіотоксичності. Найбільші питання пов'язані з пізньою хронічною кардіотоксичністю, що роз-

вивається через 30 тижнів та через багато років після проведення лікування [16, 17, 23]. Вона має довгостроковий безсимптомний перебіг або представляє невеликі аномалії за еходіагностики, які пізніше перетворюються на хронічну кардіоміопатію [23].

Механізми кардіотоксичності антрациклінів включають в себе комплекс шляхів: таких як активація перекисного окислення ліпідів, порушення функцій мітохондрій та саркоплазматичного ретикулула, експресія генів та генна активація біохімічних сигналів, що викликають апоптоз [23], втручання в метаболізм жирних кислот, ліпідів й протеїнів в кардіоміоцитах, синтез оксиду азоту, взаємодія з ядерною та мітохондріальною ДНК, утворення вторинних алкогольних метаболітів, адренергічний дисбаланс, пошкодження судин, дисфункція ендотелію [16], ішемія міокарда. Але виникає ще безліч питань стосовно цих механізмів.

Деякі автори підтримують думку, що смерть кардіоміоцитів від апоптозу і некрозу є основним механізмом доксорубіцинової кардіотоксичності. Інші типи загибелі клітин, такі як аутофагія і старіння, можуть брати участь у цьому процесі [16]. Дія доксорубіцину також може бути направлена на відділення стовбурових клітин, частково руйнує резерв функціонально компетентних серцевих клітин-попередників [11].

При дослідженні механізму розкладу доксорубіцину виявилось, що допоміжна речовина тре-бутоксікарбоніл-аланін підвищується на клітинному рівні за додавання доксорубіцину і підвищує токсичність шляхом інгібування окисної деструкції доксорубіцину на нешкідливі продукти. Це дослідження дозволяє визначити нову стратегію для пошуку кардіопротекторних препаратів проти доксорубіцинової токсичності [34].

Токсичність антрациклінів може бути пов'язана з індукцією фермента iNOS (induced nitric oxide synthase, індукована синтаза оксиду азоту) [22], що призводить до збільшення утворення високоцитотоксичних пероксинітритів. Останній механізм пов'язаний з фільтрацією і інактивацією ключових ферментів у серці, в тому числі міофібрилярної креатинкінази. Антрацикліни також можуть привести до погіршення зв'язування з мембраною, зборки і ферментативної активності мітохондріальної креатинкінази, хоча наслідки цього порушення поки що неясні [41].

Проте, фармакологічною мішенню iNOS є опосередковане утворення NO (nitric oxide), яке

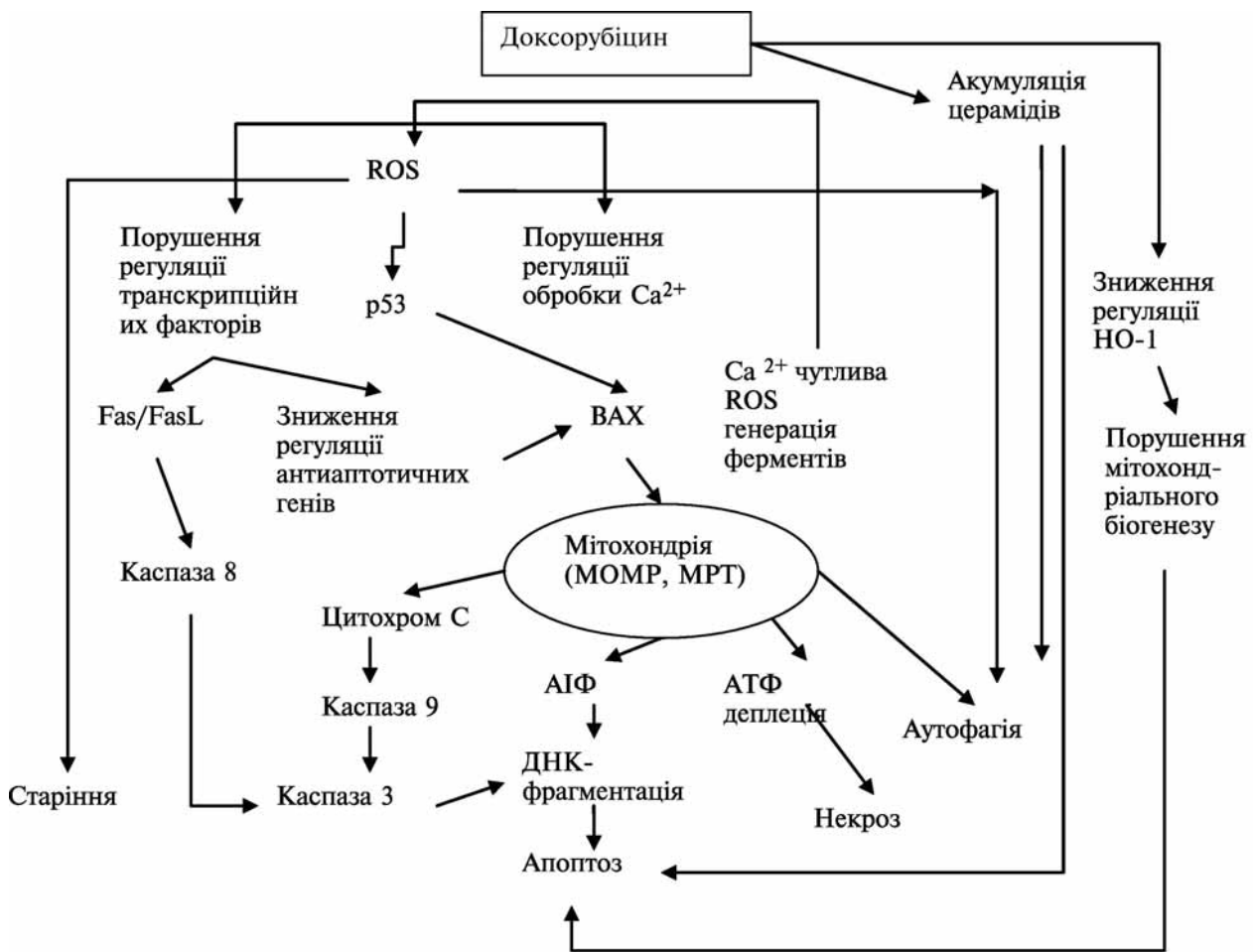


Рис. 1. Шляхи доксорубіцинового пошкодження за апоптотичними напрямками.  
 П р и м і т к и: АІФ – апоптоз індукуючі фактори, ВЗМБ – великий зовнішній мембранний білок, МПП – мітохондріальна перехідна проникність, АФК – активні форми кисню, Fas/FasL – ліганди, що запускають реакції апоптозу

посилюється за впливу доксорубіцину. NOS ферменти виробляють NO з каталітичної конверсії L-аргініну в L-цитрулін в присутності кисню та НАДФН. Існує три ізоформи NOS: нейронна (neurons – nNOS, або NOS<sub>1</sub>), індуквана (induced – iNOS, або NOS<sub>2</sub>) і ендотеліальна (endothelial – eNOS, або NOS<sub>3</sub>). Доксорубіцин пов'язує всі 3 ізоформи NOS, що призводить до гальмування активності NOS та скорочення кількості антрациклінів в організмі. Крім того, невибіркоче інгібування NOS NG-нітро-L-аргінін метиловим ефіром збільшує доксорубіцин-індуковану смертність мишей, що підтримує гіпотезу про механізм синтезу NO, як захисного на відповідь дії доксорубіцину на кардіоміоцити, що водночас посилює патологічну відповідь доксорубіцину [22]. Також показано, що під час метаболізму препарату утворюються ендотеліальні синтази оксиду азоту (eNOS), редуктазний домен яких перетворюється в доксорубіцин нестійкі проміжні семіхінони, що сприяють утворенню активних форм кисню (АФК) [16, 39].

За генерації АФК, що індукуються хіноновим фрагментом антрациклінів [41], підвищується внутрішньоклітинний рівень кальцію шляхом вивільнення кальцію з саркоплазматичного ретикулума (СР) за допомогою активації ріаноді-

нових рецепторів; порушується кальцієвий фон в кардіоміоцитах. Збільшення внутрішньоклітинного кальцію, в свою чергу, викликає генерацію АФК через кальцій-чутливі АФК генеруючі ферменти. Крім того, мітохондріальні ушкодження ДНК, індуковані АФК або самим доксорубіцином, в подальшому призводять до порушення функцій дихального ланцюга мітохондрій і звільненню АФК [16].

Деякі автори вважають, що доксорубіцин генерує активні форми кисню в мізерних концентраціях (<5 мкм) і не може прямо бути цитотоксичним, і припускають, що активні форми не пошкоджують тканину за допомогою окисного стресу, але виступють в якості вторинних месенжерів в низці поточних подій. Вважається, що однією з можливих цілей є міокардіальна фосфоліпаза 2 [18, 40]. Проте, є дані, що активні форми кисню можуть бути токсичними навіть за малих доз в присутності редокс-активного заліза [45].

Механізм доксорубіцинової кардіотоксичності передбачає збільшення окисного/нітрозативного стресу, активації матричних металлопротеїназ, а також зміни серцевої енергетики, які в кінцевому підсумку призводять до загибелі клітин шляхом апоптозу або некрозу [16].

Зміни субодиниці мітохондріального дихального комплексу під впливом антрациклінів також може призвести до виходу цитохрому с, що, в свою чергу, визначає апоптоз кардіоміоцитів шляхом активації каспаз [24] і металопротеїназної ферментативної системи [23].

Численні дослідження показали, що доксорубіцин-індукований апоптоз кардіоміоцитів пов'язаний з пригніченням фактора транскрипції ДНК – GATA-4 [4, 5], підвищеною експресією і активацією білка p53 супресору пухлин [16, 17, 23], через активацію JNK, p38 і p53-опосередкованого сигнальних шляхів, де  $H_2O_2$  виступає в якості посередника в цих шляхах [24, 42]. Після активації p53, доксорубіцин індукує втрату мембранного потенціалу мітохондрій [11]. Схематичні шляхи апоптотичних напрямків зображені на рисунку 1.

За іншими даними, апоптоз кардіоміоцитів, викликаний доксорубіцином, може бути пов'язаний з надмірним виробництвом реактивних форм кисню мітохондріальною НАДН-дегідрогеназою. Це призводить до швидкого виробництва супероксиду шляхом активації НАДФН-оксидази [35].

Припускають, що гостра антрациклін-індукована хронічна токсичність може бути обумовлена зміною гомеостазу заліза під впливом антрациклінового метаболіту доксорубіцинолу [12]. Доксорубіцинол і реакції окиснення утворення можуть вносити свій внесок у кардіотоксичність шляхом інактивації залізо-регуляторних протеїнів, що грають життєво важливу роль у регуляції метаболізму внутрішньоклітинного заліза [4].

Антрацикліни дуже добре зв'язують залізо і комплекси "антрациклін-залізо (III)", які можуть слугувати в якості регуляторів клітинного гомеостазу заліза при зниженні активності залізо-регуляторного білка. Проте точний молекуляр-

ний механізм цього ефекту, за участю доксорубіцин-комплексу заліза і/або доксорубінолу, залишається спірним [32]. Інша молекулярна мішень доксорубіцину включає залізо-зберігаючий білок феритин. Недавні дослідження показують, що антрацикліни запобігають мобілізації феритинового заліза через механізм, який може включати в себе інгібування лізосомальної функції, що бере участь у феритиновій деградації. Попередження вивільнення заліза з феритину може мати згубні наслідки для клітини через необхідність заліза для синтезу ДНК і енергетичного обміну. З іншого боку, було припущено те, що доксорубіцин-опосередковане накопичення феритинового заліза має захисний ефект проти генерації антрациклінами вільних радикалів [45].

Пошкодження ДНК відіграє важливу роль у розвитку індукованих антрациклінами летальних міокардних порушень через залучення p53 і мітохондрій. Специфічними ділянками пошкодження ДНК при цьому є окиснені пірімідини і 8-гідроксігуанін [11].

Втручання антрациклінів в ядерну ДНК може інгібувати синтез білка, зростання серцевих тканин і викликати зниження регуляції скоротливих білків, саркоплазматичного ретикулу та цитозольних білків. Крім того, ці перешкоди можна визначити повторною експресією генів, які активні під час ембріонального періоду розвитку плоду, коли вони кодують синтез як профакторів апоптозу, так і ферментативних і функціонально незрілих м'язових білків. З іншого боку, втручання в мітохондріальну ДНК в основному зачіпає функцію мітохондріального дихального ланцюга, якому може бути завдано серйозної шкоди шляхом інгібування кардіоліпіну, фосфоліпідів, що грають дуже важливу роль в регуляції серцевих енергетичних процесів (рис.2).



Рис. 2. Патогенетичні механізми антрациклінової кардіоміопатії

Всі ці процеси за участю як ядерної, так і мітохондріальної ДНК можуть бути пов'язані з антрацикліновими алкогольними метаболітами і їхнім негативним впливом на клітинний енергетичний метаболізм, синтез білка та розвиток тканин. Цим можна пояснити різний клінічний розвиток антрациклін-індукованої кардіоміопатії в зрілому віці і в дитинстві [23].

За останніми даними, все більше уваги приділяється вивченню біохімічних основ токсичності антрациклінів, а саме: його втручання в метаболізм і енергетичний пул клітини. Деякі автори вважають, що доксорубіцин в наномолярному діапазоні істотно змінює центральний метаболізм вуглецю в HL-1 кардіоміоцитах, що призводить до більш високого зв'язку гліколізу і ЦТК. Міоцити, ймовірно, намагаються компенсувати зниження внутрішньоклітинного АТФ, який, в свою чергу, може бути результатом втрати електронів НАДН або через утворення активних форм кисню, або електронного шунтування [25, 35].

*Маркери та діагностика токсичних антрациклінових наслідків*

З вивченням токсичних ефектів антрациклінової терапії велику увагу стали приділяти біохімічному контролю розвитку патологічних станів, а саме: чутливим та специфічним маркерам пошкодження серця [17, 29].

Діагностика розвитку кардіоміопатії на ранніх стадіях завдяки біохімічним маркерам дає багато перспектив. Сьогодні розробляють та використовують нові методики; знаходять нові маркери, завдяки яким можна діагностувати вже малі зміни в серцевій тканині. Серед них металопротеїнази-2 [15], серцеві тропоніни [15, 23], мозковий натрійуретичний пептид (МНУП) і N-кінець прогормону мозкового натрійуретичного пептиду (NT-про МНУП) [20, 36], C-реактивний білок [17], фактор некрозу пухлин (ФНП), інтерлейкін-6 (IL-6), остеопонтін, канцерасоційований пептид-125 (CA 125), ендотелін та ін.

#### *МНУП і NT-про МНУП*

Натрійуретичні пептиди – передсердний натрійуретичний пептид (ПНП), N-термінальний проПНП (NT-проПНУП), V-тип натрійуретичний пептид (ВНУП) і N-термінальний проМНУП (NTпроМНУП) – являють собою сімейство структурно пов'язаних пептидів [38]. N-термінальний натрійуретичний промозковий пептид звільняється від шлуночків серця у відповідь на перенавантаження тиском і розтягування [17].

Концентрація МНУП і NT-проМНУП в сироватці крові схожа на концентрацію цих речовин у здорових людей, але у людей з серцевою недостатністю концентрація NT-проМНУП у 2-10 разів вище, ніж МНУП. МНУП секретується в кров в якості біологічно активного і коротшого пептиду, і NT-проМНУП виділяється як біологічно неактивна NH<sub>2</sub>-кінцева частина. Вони виділяються в рівних кількостях, але МНУП має короткий період напіврозпаду в сироватці крові і, як наслідок, його концентрація нижче. Фактором, що стимулює секрецію МНУП, є розтягнення міоцитів, а не перенавантаження. МНУП є причиною дозозалежного зниження артеріального тиску в результаті прямого розширення судин

і руху внутрішньосудинного об'єму в позасудинний простір (який є результатом збільшення проникності судинного ендотелію і підвищення гідростатичного тиску в капілярному руслі). Інші механізми знижують початкове навантаження на діурез і виділення натрію з сечею, яке також інгібує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Натрійуретичний пептид пригнічує адренергічну стимуляцію через центральне пригнічення симпатичного розряду і через пригнічення секреції катехоламінів в синапсах. Через розширення аферентних артеріол і скорочення еферентних артеріол, вони збільшують тиск клубочкової фільтрації; релаксація мезангіальних клітин збільшує фільтруючу поверхню. Також натрійуретичний пептид інгібує транспорт іонів натрію і води в проксимальних каналцях і у збірних трубочках [36].

Проте літературні дані дещо суперечливі стосовно маркерів розвитку антрациклінової кардіоміопатії. За даними одних авторів [30], при оцінці підвищених рівнів NT-проМНУП, серцевих тропонінів СТнТ, та креатинкінази МВ (КК-МВ), за кумулятивної дози препарату доксорубіцину  $464,3 \pm 117,5$  мг/м<sup>2</sup>, виявилось, що рівень NT-проМНУП після останньої дози хіміотерапії та через шість місяців після хіміотерапії збільшився більше ніж в два рази у 16 пацієнтів з 26. СТнТ концентрація була негативною нижче 0,01 мкг/л за хіміотерапії у всіх пацієнтів. Через шість місяців після хіміотерапії підвищення СТнТ спостерігалось у 3 хворих. Кількість КК-МВ залишалася в межах норми у всіх пацієнтів [13, 30].

В іншому випадку було показано, що концентрація NT-про МНУП, за трьома різними схемами введення доксорубіцину (19, 21, 22 цикли, відповідно), мала невеликі відмінності, проте рівні NT-проМНУП під час лікування та після останньої хіміотерапії доксорубіцином збільшилися у всіх трьох групах [38].

За іншими даними, в дослідженні з 86 учасниками антрациклінової терапії серцева недостатність спостерігалась частіше і частіше, якщо рівень МНУП досягав 100 пг/мл принаймні один раз [20].

#### *Тропоніни*

Тропонін Т (ТнТ – 37 кДа) пов'язує тропонінові субодиниці у тропоміозин, тропонін С (ТнС – 18 кДа) пов'язує двовалентні ковалентні іони, тропонін І (ТнІ – 24 кДа) впливає на міозин-актинову взаємодію [43].

В дослідженні при кумулятивній дозі доксорубіцину  $228 \pm 126,6$  мг/м<sup>2</sup> рівень СТнТ дещо збільшився у пацієнтів на ранніх етапах антрациклінової терапії [21].

За іншої схеми (10 тижнів даунорубіцину, 3 мг/кг на тиждень), у кролів плазмовий рівень СТнТ поступово зростав на 5-му тижні ( $0,024 \pm 0,008$  мкг/л) до кінця експерименту ( $0,186 \pm 0,055$  мкг/л). Тому СТнТ показав, що може бути раннім і чутливим маркером кардіотоксичності, викликаній антрациклінами [28].

На користь СТнТ, як маркеру, свідчать дані огляду [14], де автори роблять висновок, що серцеві тропоніни показують високу діагностичну ефективність вже за 3 місяці до початку клінічних симптомів кардіоміопатії. Збільшення

їхньої концентрації корелює з тяжкістю захворювання і може передбачати нові значні серцеві події під час спостереження. Негативні концентрації тропоніну можуть також ідентифікувати пацієнтів з дуже низьким ризиком кардіоміопатії (негативна прогностична цінність 99%). Серед пацієнтів з позитивними значеннями тропоніну збереження збільшення через 1 місяць після останнього сеансу хіміотерапії пов'язано з 85% вірогідністю великих серцево-судинних ускладнень протягом першого року спостереження.

#### *C-реактивний білок*

Головний запальний маркер і один з найважливіших компонентів імунної системи. Висока чутливість C-реактивного білка (СРБ) широко використовується для оцінки здоров'я пацієнта. Підвищення рівня СРБ може бути ефективним показником серцевої напруги [17]. Незважаючи на невеликий розмір вибірки, в одному дослідженні 19 дітей з серцевою недостатністю розподілили на три групи, залежно від симптомів тяжкості, та виявили, що сироватковий рівень СРБ був пов'язаний зі зниженням функції ЛШ і дискримінацією між різними групами тяжкості симптомів. В іншому дослідженні зі 156 дітей, що вижили, – у всіх був значно підвищений рівень СРБ, в порівнянні з контролем. Ці висновки сприяли подальшим дослідженням по застосуванню вимірювань СРБ, зібраних під час лікування в якості потенційних провісників кінцевих серцевих ефектів. Сироватковий СРБ може виявитися цінним інструментом скринінгу для виявлення довгострокових прогнозів у тих, що вижили, з підвищеним ризиком подальших серцевих захворювань [17].

Є дані використання нового біомаркеру серцевого пошкодження – глікогенфосфорилази ВВ, який показав ефективне перевернення значення серцевих тропонінів в оцінці серцевої токсичності, проте це залишається ще не до кінця вивченим. Більш перспективні і багаточентрові дослідження будуть необхідні, щоб підтвердити попередні результати і визначити потенційну роль нових біомаркерів для оцінки антрациклін індукованої кардіотоксичності [30].

#### *Інші можливі маркери*

Існують інші маркери попередження пошкодження тканин: S-100-beta [44], за ураження мозкових тканин – основний білок мієліну [37], фактор некрозу пухлини альфа (ФНП-alfa) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6), остеопонтін, антиген 125 (CA125) [36] та ін. Проте їх значущість стосовно антрациклінового пошкодження ще не встановлена.

Також існують біохімічні параметри стосовно яких можна оцінити ті або інші зміни, проте вони не дають конкретного уявлення щодо дії того чи іншого чинника ураження. Наприклад, при вивченні впливу доксорубіцину ( $1,42 \pm 0,12$  мг/кг) на колагенові білки і металопротеїнази спостерігали зміни в колагенових мережах за хронічного розвитку пошкоджень, значне збільшення кількості металопротеїназ в кардіоміоцитах та фібробластах [15].

Для зменшення токсичності антрациклінових антибіотиків досліджуються і частково використовуються різні протекторні засоби, спрямовані

на блокування або поліпшення різних механізмів дії антрациклінових антибіотиків. Серед найбільш загальних груп препаратів, прийнятими для зменшення кардіотоксичності, можна виділити: антиоксиданти та утилізатори вільних радикалів, інгібітори підвищення  $Ca^{2+}$  та інгібітори підвищення цераміду, інгібітори NF-kB, інгібітори p53, комплекс протекторів, що знижують витік лактатдегідрогенази, запобігають втраті мітохондріального мембранного потенціалу і ослабленій регуляції проапоптозного гена Вах та ін. І це ще не повний перелік напрямків дії протекторних препаратів. Проте їх використання не дає належного захисту від токсичності та потребує додаткових досліджень щодо пошуку нових протекторів та розробки ефективної стратегії поліпшення токсичності.

В клініці ефективність традиційної терапії хронічної серцевої недостатності традиційно ґрунтується на використанні наперстянки, вазоділяторів, діуретиків та бета-блокаторів. Навіть якщо ці препарати можуть поліпшувати гемодинамічний статус суб'єктів з антрациклін-індукованою кардіоміопатією, вони не в змозі запобігти серцевій недостатності, що прогресує в бік більш важких форм і вимагає трансплантації серця [23, 33].

Таким чином, на сьогодні накопичено значний матеріал, який свідчить про те, що токсичність антрациклів проявляється дуже серйозними наслідками для серця. Протекторні засоби, що існують на сьогоднішній час, не здатні повністю попередити ускладнення. Вивчення механізмів ініціації та реалізації пошкоджень антрациклінами кардіоміоцитів відкриває перспективи для розробки методів корекції патологічних змін у серці та направленою пошуку нових діагностичних маркерів для раннього виявлення токсичних проявів та їх попередження.

Отже проблема протекції доксорубіцинової токсичності залишається відкритою та становить одне з найголовніших питань протипухлинної терапії, що потребує наукового підходу до його подальшого вивчення.

Yà.V. Baklanovà, G.A. Ushakovà

### **Toxic Effects and Biochemical Control of Consequence Anthracycline Therapy**

This review is about toxicity effects of anthracycline therapy its disorders mechanisms, biochemical control and prevention methods. Anthracycline drugs may develop cell death, tissue damage of various organs especially serious heart damage consequences through provoking direct and indirect activation mechanisms and cascades of reactions. Early diagnosis of anthracycline toxic effects by biochemical markers allows identifying, preventing or improving future cardiomyocyte damage with additional therapy. However, proper selection of the sacrificial means or protecting strategies against anthracycline toxicity is not determined and remains controversial in various reasons (Arch. Clin. Exp. Med.— 2013.— Vol.22, №2.— P.242-248).

**Keywords:** anthracyclines, anthracycline therapy biomarkers, cardiotoxicity, cardiomyopathy

## Токсические эффекты и биохимический контроль последствий антрациклиновой терапии

Данный обзор посвящен проблеме последствий антрациклиновой терапии, механизм возникновения нарушений, способов их биохимического контроля и предупреждения. Антрациклиновые препараты провоцируют прямо и косвенно активацию каскадов реакций гибели клеток, вследствие чего развивается повреждение тканей различных органов. Особо тяжкие последствия повреждений приходится на сердце. Диагностика на ранних этапах токсических проявлений последствий антрациклиновой терапии, благодаря биохимическим маркерам, позволяет определить будущие повреждения и с помощью дополнительной терапии предупредить развитие этих повреждений. Однако правильный выбор надежного протекторного средства или стратегии по снижению токсичности антрациклинов не определен и остается спорным по разным причинам (Арх. клин. эксп. мед.—2013.— Т.22, №2.—С.242-248).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Н.Б. Смирнова.* Влияние доксорубина in vitro на энергозависимый транспорт кальция митохондриями головного мозга крыс / Н.Б. Смирнова, С.А. Хазанов, С.А. Соломыкина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2000. — Т. 2. — С. 183-185.
2. *Н.Б. Смирнова.* Влияние доксорубина на окислительное фосфорилирование в митохондриях головного мозга / Н.Б. Смирнова, В.А. Хазанов, С.А. Бородин [и др.] // Генетика. — 1999. — Т. 10. — С. 445-447.
3. *А.М. Шутов.* Влияние эритропоэтина на развитие доксорубин-индуцированного оксидативного стресса в почках крыс / А.М. Шутов, С.М. Напалкова, Ю.В. Саенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2005. — № 6. — С. 52-54.
4. *М.Г. Матяш.* Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность. Механизмы развития / М.Г. Матяш, Т.Л. Кравчук, В.В. Высоцкая [и др.] // Сибирский онкологический журнал. — 2008. — Т. 30, № 6. — С. 66-75.
5. *Маларчук И.В.* Механізми розвитку антрациклінової кардіоміопатії (огляд літератури) / І.В. Маларчук // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. Збірник наукових праць. 2010. — № 19, — С. 313-319.
6. *Калинкина Н.В.* Патогенез антрациклиновых повреждений сердца / Калинкина Н.В. // Журнал академії медичних наук. — 2005. — Т. 11, № 2. — С. 238-251.
7. *Семенова А.И.* Кардио и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) / А.И. Семенова // Практическая онкология. — 2009. — Т. 10, № 3. — С. 168-176.
8. *Успенская Ю.А.* Роль нарушений экспрессии коннексинов в развитии апоптоза клеток костного мозга при действии миелотоксического ксенобиотика / Ю.А. Успенская, А.Б. Салмина // Сибирский медицинский журнал. — 2007. — № 1. — С. 51-54.
9. *Харитонова Е.А.* Сравнительный анализ противоопухолевой эффективности некоторых антрациклиновых антибиотиков при экспериментальной гепатопатии: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Е.А. Харитонова. — Курск, 2005. — 131 с.
10. Alterations in brain antioxidant enzymes and redox proteomic identification of oxidized brain proteins induced by the anticancer drug Adriamycin: Implications for oxidative stress-mediated chemobrain / G. Joshi, C.D. Aluise, M.P. Cole [et al.] // Neuroscience. — 2010. — Vol. 166, No. 3. — P. 796-807.
11. Anthracycline cardiomyopathy is mediated by depletion of the cardiac stem cell pool and is rescued by restoration of progenitor cell function / A. Angelis, E. Piegari, D. Cappetta [et al.] // Circulation. — 2010. — No. 121. — P. 276-292.
12. Anticancer prodrugs of butyric acid and formaldehyde protect against doxorubicin-induced cardiotoxicity / A. Rephaeli, S. Waks-Y, A. Nudelman [et al.] // British Journal of Cancer. — 2007. — No. 96. — P. 1667 - 1674.
13. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with biochemical markers / J.M. Horacek, R. Pudil, L. Jebavy [et al.] // Experimental Oncology. — 2007. — No. 29. — P. 309-313.
14. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity / A. Dolci, R. Dominici, D. Cardinale [et al.] // Am J Clin Pathol. — 2008. — Vol. 130, No. 5. — P. 688-695.
15. Cardiac remodeling and MMPs on the model of chronic daunorubicin-induced cardiomyopathy in rabbits / M. Adamcova, A. Potacova, O. Popelova [et al.] // Physiol. Res. — 2010. — No. 59. — P. 831-836.
16. Cardiomyocyte death in doxorubicin-induced cardiotoxicity / Y. Zhang, J. Shi, Y. Li [et al.] // Arch Immunol Ther Exp (Warsz). — 2009. — Vol. 57, No. 6. — P. 435-445.
17. Cardiovascular effects in childhood cancer survivors treated with anthracyclines / V.I. Franco, J.M. Henkel, T.L. Miller [et al.] // Cardiology Research and Practice. — 2011. — P. 1-13.
18. Changes in phospholipid content and myocardial calcium-independent phospholipase A2 activity during chronic anthracycline administration / J. McHowat, L. Swift, K.N. Crown [et al.] // Pharmacol Exp Ther. — 2004. — Vol. 311, No. 2. — P. 736-741.
19. Clinical and cost-effectiveness of cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review / J. Bryant, J. Picot, L. Baxter [et al.] // British Journal of Cancer. — 2007. — No. 96. — P. 226-230.
20. Clinical correlation between brain natriuretic peptide and anthracycline-induced cardiac toxicity / H.S. Lee, C.B. Son, S.H. Shin [et al.] // Cancer Res Treat. — 2008. — Vol. 40, No. 3. — P. 121-126.
21. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity / S. Kilickap, I. Barista, E. Akgul [et al.] // Annals of Oncology. 2005. — No. 16. — P. 798-804.
22. Disruption of nitric oxide synthase 3 protects against the cardiac injury, dysfunction, and mortality induced by doxorubicin / T.G. Neilan, S.L. Blake, F. Ichinose [et al.] // Circulation. — 2007. — No. 116. — P. 506-514.
23. *Distefano G.* Molecular pathogenetic mechanisms and new therapeutic perspectives in anthracycline-induced cardiomyopathy / G. Distefano // Ital. J. Pediatr. — 2009. — Vol. 20, No. 35. — P. 37-45.
24. Down-regulation of doxorubicin-induced myocardial apoptosis accompanies postnatal heart maturation / J. Shi, L. Zhang, Y.W. Zhang [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2012. — No. 10.
25. Doxorubicin increases oxidative metabolism in HL-1 cardiomyocytes as shown by 13C metabolic flux analysis / A. Strigun, J. Wahrheit, J. Niklas [et al.] // Toxicol Sci. — 2012. — Vol. 125, No. 2. — P. 595-606.
26. Doxorubicin induces biphasic neurotoxicity to rat cortical neurons / M.A. Lopes, A. Meisel, U. Dirnagl [et al.] // Neurotoxicology. — 2008. — Vol. 29, No. 2. — P. 286-293.
27. Doxorubicin-induced ovarian toxicity / I. Ben-Aharon, H. Bar-Joseph, G. Tzarfaty [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. — 2010. — No. 8. — P. 20-27.
28. Early detection of anthracycline cardiotoxicity in a rabbit model: left ventricle filling pattern versus troponin T determination / M. Sterba, T. Simunek, O. Popelova [et al.] // Physiol. Res. — 2007. — No. 56. — P. 535-545.
29. Free radical mediated oxidative stress and toxic side effects in brain induced by the anti cancer drug adriamycin: insight into chemobrain / G. Joshi, R. Sultana, J. Tangpong [et al.] // Free Radic Res. — 2005. — Vol. 39, No. 11. — P. 1147-1154.
30. Glycogen phosphorylase bb could be a new circulating biomarker for detection of anthracycline cardiotoxicity / J.M. Horacek, M. Tichy, R. Pudil [et al.] // Ann Oncol. — 2008. — Vol. 19, No. 9. — P. 1656-1657.
31. *Inoue T.* Therapeutic efficacy of a polymeric micellar doxorubicin infused by convection-enhanced delivery against intracranial 9L brain tumor models / T. Inoue, Y. Yamashita, M. Nishihara [et al.] // Neuro-Oncology. — 2009. — No. 11. — P. 151-157.
32. Iron is not involved in oxidative stress-mediated cytotoxicity of doxorubicin and bleomycin / H. Kaiserova, G. Hartog, T. Simunek [et al.] // British Journal of Pharmacology. — 2006. — No. 149. — P. 920-930.
33. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection / D.B. Sawyer, X. Peng, B.

- Chen [et al.] // Prog Cardiovasc Dis. – 2010. – Vol. 53, No. 2. – P. 105-113.
34. *Menna P.* Doxorubicin degradation in cardiomyocytes / P. Menna, E. Salvatorelli, G. Minotti // The journal of pharmacology and experimental therapeutics. – 2007. – Vol. 322, No. 1. – P. 408-419.
  35. NADPH oxidases participate to doxorubicin-induced cardiac myocyte apoptosis / M. Gilleron, X. Marechal, D. Montaigne [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2009. – Vol. 388, No. 4. – P. 727-731.
  36. New methods in laboratory diagnostics of dilated cardiomyopathy / A. Bielecka-Dabrowa, M. Wierzbicka, M. Dabrowa [et al.] // Cardiology Journal. – 2008. – Vol. 15, No. 4. – P. 388-395.
  37. *Ngankam L.* Immunological markers of severity and outcome of traumatic brain injury / L. Ngankam, N.V. Kazantseva, M.M. Gerasimova [et al.] // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. – 2011. – Vol. 111, No. 7. – P. 61-65.
  38. N-terminal pro-b-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: A marker predictive of cardiac dysfunction? / M.T. Sandri, M. Salvatici, D. Cardinale [et al.] // Clinical Chemistry. – 2005. – Vol. 51, No. 8. – P. 1405-1410.
  39. Role of superoxide, nitric oxide, and peroxynitrite in doxorubicin-induced cell death in vivo and in vitro / P. Mukhopadhyay, M. Rajesh, S. Batkai [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2009. – Vol. 296, No. 5. – P. H1466-1483.
  40. *Swift L.* Anthracycline-induced phospholipase A2 inhibition / L. Swift, J. McHowat, N. Sarvazyan [et al.] // Cardiovasc Toxicol. – 2007. – Vol. 7, No. 2. – P. 86-91.
  41. The cardiotoxicology of anthracycline therapeutics translating molecular mechanism into preventative medicine / X. Peng, B. Chen, C.C. Lim [et al.] // Mol Interv. – 2005. – Vol. 5, No. 3. – P. 163-171.
  42. The protective role of arjunolic acid against doxorubicin induced intracellular ROS dependent JNK-p38 and p53-mediated cardiac apoptosis / J. Ghosh, J. Das, P. Manna [et al.] // Biomaterials. – 2011. – Vol. 32, No. 21. – P. 4857-4866.
  43. Troponin as a marker of myocardial damage in drug-induced cardiotoxicity / M. Adamcova, M. Sterba, T. Simunek [et al.] // Expert Opin. Drug Saf. – 2005. – Vol. 4, No. 3. – P. 457-472.
  44. *Wojtczak-Soska K.* S-100b protein: An early prognostic marker after cardiac arrest / K. Wojtczak-Soska, M. Lelonek [et al.] // Cardiology Journal. – 2010. – Vol. 17, No. 5. – P. 532-536.
  45. *Xu X., Persson H. L., Richardson D. R.* Molecular Pharmacology of the Interaction of Anthracyclines with Iron. – 2005. – Vol. 68, No. 2.

Надійшла до редакції: 21.09.2012 р.