



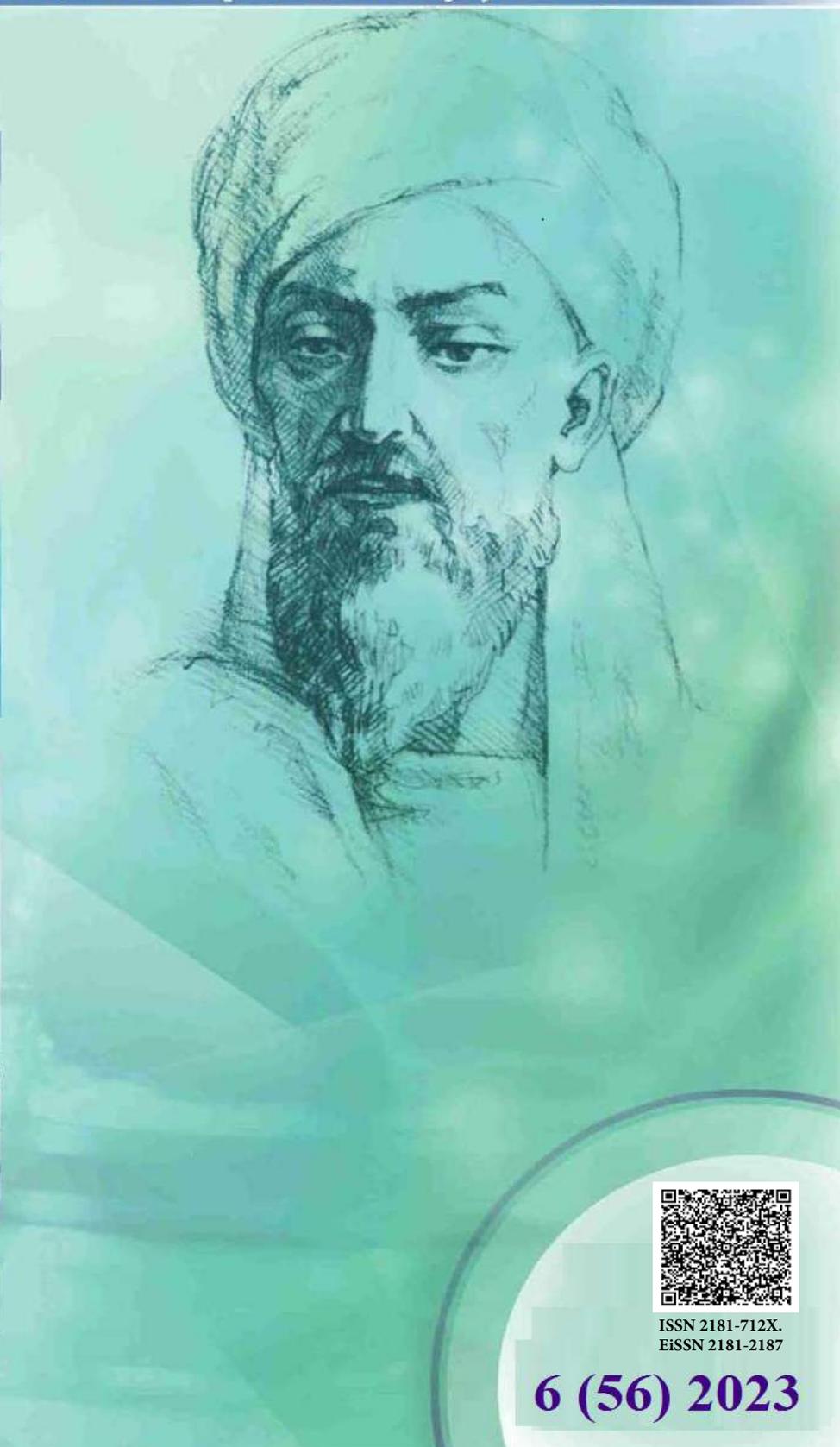
New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

6 (56) 2023

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

6 (56)

2023

ИЮНЬ

Received: 20.05.2023, Accepted: 30.05.2023, Published: 15.06.2023.

УДК 616-006-06:615.277.3

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В МИОКАРДЕ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПУТИ КОРРЕКЦИИ

Абдурахманов З.М. <https://orcid.org/0000-0002-0444-9791>

Джураева Н.О. <https://orcid.org/0009-0007-3721-022X>

Абдурахманов М.М. <https://orcid.org/0000-0001-8394-5453>

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Резюме

В последние годы отмечается значительный прогресс в лечении рака молочной железы, связанный с разработкой новых химиотерапевтических препаратов. Чаще, они применяются в комбинации с классическими режимами химиотерапии, включающими доxorубин. На фоне такого комбинированного лечения отмечено значимое увеличение продолжительности жизни пациенток, однако в то же время существенно возрастает риск кардиотоксического действия. В обзоре приведены сведения о нарушениях метаболизма кардиомиоцитов на фоне терапии антрациклинами, обсуждаются возможности патогенетического лечения и профилактики.

Ключевые слова: доxorубин, рак молочной железы, триметазидин МВ, кардиотоксичность, метаболизм

METABOLIC DISORDERS IN THE MYOCARDIUM AGAINST THE BACKGROUND OF CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT OF BREAST CANCER AND WAYS OF CORRECTION

Abdurakhmanov Z. M. <https://orcid.org/0000-0002-0444-9791>

Dzhuraeva N.O. <https://orcid.org/0009-0007-3721-022X>

Abdurakhmanov M.M. <https://orcid.org/0000-0001-8394-5453>

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina Uzbekistan Bukhara, A.Navoi st. 1
Tel: +998(65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Resume

In recent years, there has been significant progress in the treatment of breast cancer associated with the development of new chemotherapeutic drugs. More often, they are used in combination with classical chemotherapy regimens, including doxorubicin. Against the background of such combined treatment, a significant increase in the life expectancy of patients was noted, but at the same time, the risk of cardiotoxic action significantly increases. The review provides information on disorders of cardiomyocyte metabolism during anthracycline therapy, discusses the possibilities of pathogenetic treatment and prevention.

Keywords: doxorubicin, breast cancer, trimetazidine MV, cardiotoxicity, metabolism

KO'KRAK BEZI SARATONINI KIMYOTERAPIYA BILAN DAVOLASH VA TUZATISH YO'LLARI FONIDA MIYOKARDDAGI METABOLIK KASALLIKLAR

Abdurakhmanov Z. M. <https://orcid.org/0000-0002-0444-9791>

Dzhuraeva N.O. <https://orcid.org/0009-0007-3721-022X>

Abdurakhmanov M.M. <https://orcid.org/0000-0001-8394-5453>

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, O'zbekiston, Buxoro, st. A. Navoiy. 1 Tel:
+998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ **Rezyume**

So'nggi yillarda ko'krak bezi saratonini davolashda yangi kimyoterapiya preparatlarini ishlab chiqish bilan bog'liq sezilarli yutuqlar kuzatilmoqda. Ko'pincha ular doksorubitsinni o'z ichiga olgan klassik kimyoterapiya rejimlari bilan birgalikda qo'llaniladi. Bunday kombinatsiyalangan davolanish fonida bemorlarning umr ko'rish davomiyligi sezilarli darajada oshdi, ammo shu bilan birga kardiotsik ta'sir xavfi sezilarli darajada oshdi. Sharhda antrasiklin terapiyasi fonida kardiomyosit metabolizmining buzilishi haqida ma'lumotlar keltirilgan, patogenetik davolash va oldini olish imkoniyatlari muhokama qilingan.

Kalit so'zlar: doksorubitsin, ko'krak bezi saratoni, trimetazidin MV, kardiotsiklik, metabolizm

Актуальность

Препараты антрациклинового ряда, в частности доксорубицин, до сих пор являются одними из самых эффективных и широко применяемых химиотерапевтических средств [1]. Использование антрациклинов ограничено, в частности, возможностью развития тяжелой кардиотоксичности, которая может быть острой или хронической [3,4]. Наибольшее опасение в настоящее время вызывает хроническая кардиотоксичность, проявляющаяся и спустя годы после окончания терапии. Она сопровождается прогрессирующей систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), приводящей к необратимой застойной сердечной недостаточности. [4].

Антрациклиновая кардиотоксичность является многофакторным процессом, который приводит к апоптозу кардиомиоцитов [5]. Нарушение метаболизма высокоэнергетических фосфатов является важной причиной развития как острой, так и хронической антрациклиновой кардиотоксичности [6,13,14]. Эти механизмы во многом являются общими для многих кардиомиопатий. Сердцу для обеспечения сократимости требуется большое количество энергии. На изолированных моделях кардиомиоцитов достаточно давно было показано, что доксорубицин снижает концентрации внутриклеточной аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и фосфокреатина (ФК) более чем на 50% в течение 24 ч [7] и на 20% при введении эффективной дозы, соответствующей 70-минутной инфузии [8].

Более 90% АТФ, используемой кардиомиоцитами, вырабатывается в процессе митохондриального дыхания. Уже на ранних стадиях доксорубициновой кардиотоксичности развиваются характерные патологические изменения митохондрий [11].

Сердце способно утилизировать разные субстраты для обеспечения своих высоких энергетических потребностей. В нормальных условиях предпочтительным субстратом являются жирные кислоты (ЖК), обеспечивающие выработку от 60 до 80% всей АТФ в миокарде. Однако при окислении ЖК для выработки определенного количества АТФ требуется примерно на 10% больше кислорода, чем при окислении глюкозы. Кардиомиопатия, индуцированная доксорубицином, связана с понижением утилизации каждого из субстратов, как ЖК, так и глюкозы [9]. Пониженная скорость гликолиза может быть следствием действия доксорубицина на поддержание уровня глюкозы и/или на возможность клеток стимулировать ее выработку. Лечение доксорубицином приводит к транзиторному повышению поглощения глюкозы в кардиомиоцитах примерно на 50% в течение 1 ч, за которым следует значительное снижение [10]. Другой причиной уменьшения гликолиза может быть повреждение фосфофруктокиназы - фермента, лимитирующего скорость гликолиза.

Доксорубицин вызывает повреждение разных ступеней метаболизма кардиомиоцитов, включая падение базального уровня фосфатов, ФК и АТФ, уменьшение окислительной способности митохондрий, изменение особенностей утилизации энергетических субстратов, нарушение энергетического обмена в промежутке времени между выработкой энергии и потреблением таковой креатинфосфокиназой.

Необходимо помнить, что структурные изменения в сердечной ткани появляются значительно раньше клинических проявлений сердечной недостаточности. Это означает, что компенсаторные механизмы могут поддерживать функцию сердца в течение определенного времени, несмотря на нарастающее повреждение миокарда.

Нарушения метаболизма при клинически выраженной антрациклиновой кардиомиопатии во многом сходны с нарушениями метаболизма при сердечной недостаточности другой этиологии. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сопровождается морфологическими

изменениями митохондрий в виде уменьшения их размера и нарушения структурной целостности [9].

Стратегия коррекции нарушений метаболизма при ХСН ишемической и неишемической этиологии активно изучалась в последние десятилетия. Обосновано, что наибольшей доказательной базой из препаратов цитопротективного действия при ХСН обладает триметазидин МВ, который изменяет метаболизм миокарда за счет переориентации метаболического пути образования энергии от ЖК к глюкозе. Блокада длинноцепочечной 3-кетоацил-коэнзим-А-тиолазы [2] приводит к снижению β -окисления ЖК и увеличению окислительного гликолиза [6].

Клиническая эффективность триметазида МВ при ХСН изучена во множестве научных исследований, в том числе с использованием позитронной эмиссионной томографии. Результаты анализа 17 исследований, включавших более 900 пациентов, показали достоверное увеличение фракции выброса ЛЖ на фоне терапии триметазидином МВ не только при ишемической, но и при неишемической этиологии ХСН (на 8,72%, 95% доверительный интервал 5,51-11,92 $p < 0,01$). Также были получены данные о благоприятном влиянии триметазида МВ на прогноз пациентов с ХСН [12].

Исследований по изучению триметазида МВ в лечении и профилактике антрациклиновой кардиотоксичности к настоящему моменту проведено не так много. С учетом механизма возникновения нарушений метаболизма на фоне терапии доксорубицином перспективной является идея первичной профилактики кардиотоксического действия триметазидином МВ. Пока эта стратегия была проверена лишь в одном небольшом проспективном исследовании при раке молочной железы. В исследовании у 61 пациентки, которой проводилась химиотерапия, триметазидин МВ продемонстрировал сходные кардиопротективные свойства с дексразоксаном [12].

Таким образом, нарушения метаболизма, в частности изменение интенсивности β -окисления ЖК, процессов образования транспорта и утилизации АТФ, играют существенную роль как в патогенезе онкологических заболеваний, так и в патогенезе развития кардиотоксического действия доксорубицина.

Выводы

1. Триметазидин МВ — препарат метаболического действия с обширной доказательной базой в кардиологии, продемонстрировавший высокую эффективность и безопасность при ХСН ишемического и неишемического генеза.

2. Сходный патогенез метаболических нарушений при воздействии доксорубицина при ХСН, результаты экспериментальных и единичных клинических исследований по применению триметазида МВ для лечения и профилактики кардиотоксического действия доксорубицина позволяют предположить его высокую эффективность.

3. Окончательное место триметазида МВ в профилактике повреждения миокарда при химиотерапии может быть установлено после проведения рандомизированных клинических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Васюк Ю. А., Школьник Е. Л., Несветов В. В., Школьник Л. Д., Селезнева М. Г. Кардиоонкология: Современные аспекты диагностики сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016 17(6):383- 7.
2. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Риджок В.В., Столика О.И. Влияние триметазида на вариабельность сердечного ритма и систолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики. Кроексобрта гемостаз. 2005 3-4: 141-5.
3. Вицня М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М. Г. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественны опухоли: практические рекомендации RUSSCO. 2017 496-513.
4. Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Никитин И. Г., Васюк Ю. А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей

- антрациклиновые антибиотики. Российский кардиологический журнал. 2017 22(3):145-54. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154
5. Евсина О.В., Селиверстова Д.В. Подходы к профилактике кардиотоксичности у пациентов с онкологической патологией Кардиология. 2018 58(11):4-13.
 6. Калинин Н.В. Влияние триметазидина на безболевою ишемию миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики. Вестн. неотложной и восстановительной медицины. 2006 2:195-8.
 7. Мерабишвили В. М. Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы. Вопросы онкологии. 2013 59(3):314-9. [Merabishvili V. M. Epidemiology and survival of breast cancer patients. Voprosy onkologii. 2013 59(3):314-9.]
 8. Овчинников А.Г., Вицня М.В., Агеев Ф.Т. Роль кардиолога в ведении больных, получающих антрациклины. Раннее выявление и профилактика антрациклиновой кардиомиопатии. Журнал Сердечная Недостаточность. 2015 16(6):396-404.
 9. Рабочая группа по онкологическим заболеваниям и сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологов (ЕОК). Меморандум по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой Комитета по практике ESC 2016. Российский кардиологический журнал. 2017 22(3):105-39.
 10. Семиглазова Т.Ю., Телетаева Г. М., Козьявин Н. А., Загатина А. В. Диагностика и профилактика кардиотоксичности у больных раком молочной железы с позиций онколога и кардиолога. Опухоли женской репродуктивной системы. 2017 13(3):17-27.
 11. Chu E. Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2013. Jones & Bartlett Publishers 2012.
 12. Li YJ, Wang PH, Chen C et al. Improvement of mechanical heart function by trimetazidine in db/db mice. Acta Pharmacol Sin 2010 31(5):560-9.
 13. Carracedo A, Cantley LC, Pandolfi PP. Cancer metabolism: fatty acid oxidation in the limelight Nature Reviews Cancer/AOP 2013 doi:10.1038/nrc3483
 14. Ramapriyan R. Caetano M.S. Barsoumian H.B. et al. Altered cancer metabolism in mechanisms of immunotherapy resistance Pharmacol. Ther. 2019 195:162-171.

Поступила 20.05.2023