

DOI: <https://doi.org/10.28942/atu.j.v5i1y2025.112>

ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДОКСОРУБИЦИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Панахова С.Р., Сафаралиева Л.Х., Джафарова Н.А., Юсубова Н.А., Гафарова З.А.

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра патологической физиологии, Баку, Азербайджан

E-mail: spenahova@amu.edu.az

Резюме

Доксорубицин — эффективный химиотерапевтический препарат с широким спектром противоопухолевого действия. Однако его клиническое применение ограничено выраженными побочными эффектами, включая гепатотоксичность. В настоящем исследовании изучены биохимические маркеры повреждения печени у кроликов, получавших доксорубицин. Выявлены наиболее чувствительные показатели цито- и гепатотоксического действия препарата, а также охарактеризована динамика изменений этих биомаркеров в сыворотке крови.

Ключевые слова: Доксорубицин индуцированная гепатотоксичность, биомаркеры цито- и гепатотоксичности, АЛТ, ЛДГ, ЩФ.

ВВЕДЕНИЕ.

Ежегодно в мире регистрируется свыше 19,3 миллионов новых случаев злокачественных новообразований. В 2020 году зарегистрировано свыше 10 миллионов летальных исходов от них [1]. Благодаря скрининг программам и современным методам лечения, смертность от злокачественных новообразований уменьшилась. Наряду с этим возросла необходимость предупреждения и менеджмента токсического действия

лечебных препаратов, применяемых для лечения онкозаболеваний. Так как вследствие терапии рака многие из выживших раковых больных страдают от последствий гепатотоксического действия химиотерапии, во время проведения лечения требуется тщательный контроль лабораторных показателей со стороны онкологов [2,3]. Так, широко используемый и наиболее эффективный противоопухолевой препарат антрациклинового ряда первой линии терапии злокачественных



новообразований Доксорибицин (ДОКС) имеет ряд побочных эффектов, ограничивающих его терапевтическую эффективность и клиническое применение. Одним из побочных эффектов ДОКС является гепатотоксичность. Вызванные действием ДОКС патологические процессы - апоптоз, воспаление и окислительный стресс - объясняют механизм гепатотоксичности ДОКС [2]. Поэтому крайне важно своевременно предупредить повреждение ткани печени во время приема ДОКС. Было разработано несколько стратегий для предотвращения повреждения печени,

вызванного ДОКС, но необходимы дополнительные стратегии для защиты тканей печени от его вредного воздействия [3,4,5].

Цель данного исследования — изучение динамики биохимических маркеров, отражающих гепатотоксическое действие доксорибицина, на модели лабораторных животных для выявления ранних показателей ДОКС-индуцированной гепатотоксичности, что позволит своевременно скорректировать дозу ДОКС в схеме химиотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Научное исследование проводилось на 15 кроликах самцах весом $2\text{кг} \pm 100\text{г}$ рода «Шиншилла» в вивариуме кафедры патологической физиологии Азербайджанского Медицинского Университета. Все эксперименты проводились в соответствии с соответствующими международными и национальными рекомендациями и правилами. В эксперименте использовано 15 кроликов, которые были распределены в две группы.

Контрольная группа 1 ($n=5$): пять кроликов контрольной группы ежедневно получали обычное питание. Экспериментальная группа 2 ($n=10$): десяти кроликам 1 раз в неделю на протяжении 5 недель внутривенно в ушную вену вводился ДОКС из расчета 2мг/кг . 24-48 часов после внутривенной инъекции ДОКС для проведения анализа биомаркеров гепатотоксичности путем пункции сердца производили забор крови для биохимических исследований. В качестве биомаркеров гепатотоксичности изучалась

активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — ферментов, отражающих степень разрушения гепатоцитов, нарушения в системе желчевыведения и клеточное повреждение. Для изучения динамики этих биомаркеров у лабораторных животных после введения доксорибицина в течение 5 недель проводили биохимический анализ крови. Биохимический анализ сыворотки проводился на Сфектронетре Bioscreen MS-2000. Показатели оценивали с помощью колориметрических наборов (Spectrum Diagnostics).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ.

Расчёт статистических показателей: среднее значение, стандартное отклонение (SD), стандартная ошибка среднего (SEM), дисперсия (D). Для оценки статистической значимости различий использовался t-критерий Стьюдента. Уровень $p < 0,05$ был принят как статистически значимый.

РЕЗУЛЬТАТЫ.

Настоящее исследование показало, что группа, получавшая ДОКС, продемонстрировала значительное увеличение ($p < 0,05$, $p < 0,01$) печеночной трансаминазы АЛТ по сравнению с

контрольной группой. После инъекции ДОКС отмечалось нарастающее повышение АЛТ в 2 раза по сравнению с контрольной группой. Выраженное повышение на 4-5 неделе отражает цитолитическое действие ДОКС на гепатоциты (Таблица 1).

Таблица 1. Динамика АЛТ в эксперименте.

Период	Среднее (Ед/л)	SD	SEM	p (vs контроль)
Контроль	97,4	5,2	2,3	-
1 неделя	75,4	7,4	2,3	$p < 0,01$
2 неделя	90,6	6,8	2,2	$p < 0,05$
3 неделя	112,9	9,1	2,9	$p \approx 0,05$
4 неделя	184,6	15,3	4,8	$p < 0,001$
5 неделя	256,3	18,5	5,9	$p < 0,001$

После третьей инъекции уровень ЩФ повысился почти в 2 раза, а затем нормализовался до уровня показателей контрольной группы. Это свидетельствует о

том, что холестатическое действие ДОКС не столь выражено. (Таблица 2.)

Таблица 2. Динамика ЩФ в эксперименте.

Период	Среднее (Ед/л)	SD	SEM	p (vs контроль)
Контроль	76,2	4,5	2,0	—
1 неделя	65,6	5,2	1,6	$p > 0,05$
2 неделя	91,3	8,3	2,6	$p < 0,05$
3 неделя	123,9	10,5	3,3	$p < 0,01$
4 неделя	198,8	20,1	6,4	$p < 0,001$
5 неделя	78,5	5,1	1,6	$p > 0,05$

В экспериментальной группе животных, получавших ДОКС, уровень ЛДГ повысился после второй инъекции в 12 раз и оставался повышенным до конца эксперимента. Этот

параметр снижался на протяжении 5 недель наблюдения, не доходя до нормального уровня (Таблица 3).

Таблица 3. Динамика ЛДГ в эксперименте.

Период	Среднее (Ед/л)	SD	SEM	p (vs контроль)
Контроль	175,5	12,1	5,4	—
1 неделя	240,8	18,0	5,7	$p < 0,05$

Период	Среднее (Ед/л)	SD	SEM	p (vs контроль)
2 неделя	2095,0	320,0	101,2	p < 0,001
3 неделя	417,6	40,2	12,7	p < 0,01
4 неделя	1038,2	140,8	44,5	p < 0,001
5 неделя	4620,0	590,1	186,6	p < 0,001

Выраженные пики ЛДГ наблюдались на 2-й и 5-й неделе, отражая острую фазу цитолиза и тканевого распада, ассоциированную с токсическим воздействием ДОКС.

ДИСКУССИЯ.

Выживаемость онкологических пациентов постепенно увеличивается благодаря достижениям в области химиотерапии и планов лечения [6]. Традиционное использование ДОКС было ограничено из-за его неблагоприятного воздействия на различные органы, включая печень [2,3,7]. Полученные результаты подтверждают выраженное гепатотоксическое действие доксорубина. Особенно значимые изменения наблюдались по АЛТ и ЛДГ, указывая на прогрессирующее разрушение гепатоцитов. ЩФ продемонстрировала менее устойчивую динамику, но также отметила пик активности на 4-й неделе.

Выраженное повышение ЛДГ на 2-й и 5-й неделе указывает на фазы максимального клеточного повреждения, возможно, вследствие окислительного стресса и некротических процессов.

Оценка функции печени по уровню повышения соответствующих ферментов в динамике имеет решающее значение для количественной оценки повреждения печени, вызванной ДОКС. АЛТ и ЛДГ можно рассматривать как чувствительные биомаркеры гепатотоксичности доксорубина. Причем ЛДГ реагирует быстрее на цито- гепатотоксическое действие ДОКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

В условиях экспериментального моделирования введения доксорубина у кроликов наблюдаются выраженные изменения активности биомаркеров гепатотоксичности. Полученные данные демонстрируют, что АЛТ и ЛДГ являются чувствительными биомаркерами раннего цитотоксического действия доксорубина, а их мониторинг может использоваться для ранней диагностики побочных эффектов химиотерапии. Анализ изменений уровня ЩФ (как параметра холестаза) продемонстрировал, что степень ДОКС-индуцированного холестаза меньше, чем его цитотоксическое действие. Таким образом, ЛДГ может быть рекомендован в качестве раннего биомаркера токсического действия ДОКС, что требует коррекции дозы ДОКС в схеме химиотерапии.

Əlavə məlumatlar.

Minnətdarlıq.

Bu məqalə milli səviyyədə aparılmış araşdırma və təhlil nəticəsində ərsəyə gəlmişdir; hazırlanmasında iştirak edən bütün həmkarlarımı təşəkkür edirəm.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlil və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlararaşdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rola malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.**Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.**

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (ATUJ, Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Nəşr üçün razılıq.

Nəzərdə tutulmur.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1. Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı, Azərbaycan.

Göndərilib: 16 aprel 2025-ci il. **Qəbul edilib:** 17 aprel 2025-ci il. **Elektron nəşr:** 20 aprel 2025-ci il.

Список литературы:

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer*. 2021; 149; 4: 778-789. DOI: 10.1002/ijc.33588
2. Ruiz de Porras, V. et al. (2023) Curcumin as a hepatoprotective agent against chemotherapy-induced liver injury, *Life sciences*, 332, p. 122119. doi:10.1016/j.lfs.2023.122119
3. Alwaili, M.A. et al. (2024) Avenanthramide-C ameliorate doxorubicin-induced hepatotoxicity via modulating Akt/GSK-3 β and Wnt-4/ β -Catenin pathways in male rats, *Frontiers in molecular biosciences*, 11, p. 1507786. doi:10.3389/fmolb.2024.1507786.
4. Longevity, O.M.A.C. (2024) Retracted: Thyme Oil and Thymol Counter Doxorubicin-Induced Hepatotoxicity via Modulation of Inflammation, Apoptosis, and Oxidative Stress', *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2024, p. 9804262. doi:10.1155/2024/9804262.
5. Karim, S. et al. (2023). Urolithin As Antioxidative, Anti-Inflammatory, and Antiapoptotic Activities Mitigate Doxorubicin-Induced Liver Injury in Wistar Rats, *Biomedicines*, 11(4). doi:10.3390/biomedicines11041125Mahmoudi,
6. F., Arasteh, O. and Elyasi, S. (2023) Preventive and therapeutic use of herbal compounds against doxorubicin induced hepatotoxicity: a comprehensive review, *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 396(8), pp. 1595–1617. doi:10.1007/s00210-023-02429-1.
7. Twelves CJ, Dobbs NA, Gillies HC, James CA, Rubens RD, Harper PG. Doxorubicin pharmacokinetics: the effect of abnormal liver biochemistry tests. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1998; 42; 3: 229-234. DOI: 10.1007/s002800050809

DOKSORUBİSİNİN HEPATOTOKSİK TƏSİRİNİN EKSPERİMENTDƏ ARAŞDIRILMASI

Panahova S.R., Səfəraliyeva L.X., Cəfərova N.Ə., Usubova N.A., Qafarova Z.Ə.
Azərbaycan Tibb Universiteti, Patoloji Fiziologiya Kafedrası, Bakı, Azərbaycan
E-mail: spenahova@amu.edu.az

Xülasə

Doksorubisin geniş spektrli şiş əleyhinə təsirə malik effektiv kimyaterapevtik preparatdır. Lakin onun kliniki tətbiqi güclü yan təsirlər, xüsusilə hepatotoksiklik səbəbindən məhdudlaşdırılır. Bu tədqiqatda doksorubisin alan dovşanlarda qaraciyər zədələnməsinin biokimyəvi göstəriciləri araşdırılıb. Preparatın sito- və hepatotoksik təsirinin biomarkerləri müəyyən olunub və onların qanda fermentativ aktivliyin dinamikası araşdırılıb.

Açar sözlər: doksorubisinin hepatotoksikliyi, sito- və hepatotoksikliyin biomarkerləri, ALT, LDH, QF.

INVESTIGATION OF DOXORUBICIN-INDUCED HEPATOTOXICITY IN AN EXPERIMENTAL MODEL

Panahova S.R., Safaraliyeva L.Kh., Jafarova N.A., Usubova N.A., Qafarova Z.A.
Azerbaijan Medical University, Department of Pathological Physiology, Baku, Azerbaijan
E-mail: spenahova@amu.edu.az

Abstract.

Doxorubicin is an effective chemotherapeutic agent with antitumor activity. However, its clinical use is limited by side effects, including hepatotoxicity. This study investigates biochemical markers of liver damage in rabbits treated with doxorubicin. The most sensitive indicators of the doxorubicin induced hepatotoxicity were identified, and the dynamics of biomarkers in blood serum were investigated.

Key words: Doxorubicin induced hepatotoxicity, biomarkers of cyto- and hepatotoxicity, ALT, LDH, AP.