

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОРРЕКЦИИ КАРДИОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ АНТРАЦИКЛИНОВ КАРДИОПРОТЕКТОРАМИ

Турсунова Н.В., Клиникова М.Г., Бабенко О.А., Лушникова Е.Л.

*Институт молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск; e-mail: pathol@inbox.ru*

Лечение злокачественных новообразований антрациклиновыми антибиотиками в некоторых случаях сопровождается структурно-функциональными нарушениями сердечной мышцы, приводящими к развитию кардиомиопатий, сердечной недостаточности и другим кардиальным осложнениям. Кардиомиоциты оказываются восприимчивы к цитотоксическому действию антрациклинов вследствие некоторых особенностей их физиологии. В обзоре рассматриваются основные механизмы повреждения миокарда цитостатиками этой группы, обуславливающие нарушение структуры ДНК и запуск реакций оксидативного стресса. Современная терапия антрациклиновых кардиомиопатий включает различные методы, в том числе использование средств с кардиопротекторной активностью. С этой целью в настоящее время применяются препараты разных лекарственных групп: комплексон дексразоксан, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензина и метаболит фосфокреатин. В качестве нового кардиопротектора в литературе позиционируется лираглутид, снижающий инсулинорезистентность и рекомендованный для лечения сахарного диабета 2-го типа. Показаны влияние выбранных фармацевтических средств на молекулярные каскады внутриклеточной сигнализации кардиомиоцитов и основные молекулярные мишени, а также возможные неблагоприятные эффекты. Наибольшую перспективу, по мнению авторов, имеют препараты, проявляющие комплексное кардиопротекторное и противоопухолевое действие. Знание базовых механизмов развития антрациклиновой кардиотоксичности и путей их коррекции цитопротекторами позволит своевременно применить необходимые меры по профилактике и лечению неблагоприятных последствий противоопухолевой терапии, а также прогнозировать направления научного поиска новых лекарственных средств с заданной активностью.

Ключевые слова: антрациклиновые антибиотики, кардиопротекторы, внутриклеточные сигнальные пути, окислительный стресс, противоопухолевое действие.

## MOLECULAR MECHANISMS OF CORRECTION OF CARDIOTOXIC EFFECTS OF ANTHRACYCLINS BY CARDIOPROTECTORS

Tursunova N.V., Klinnikova M.G., Lushnikova E.V.

*Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal State Budget Scientific Institution «Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine», Novosibirsk; e-mail: pathol@inbox.ru*

Treatment of malignant neoplasms with anthracycline antibiotics in some cases is accompanied by structural and functional disorders of the heart muscle, leading to the development of cardiomyopathies, heart failure and other cardiac complications. Cardiomyocytes are susceptible to the cytotoxic effect of anthracyclines due to some features of their physiology. The review discusses the main mechanisms of myocardial damage by cytostatics of this group, causing a violation of the DNA structure and the initiation of oxidative stress reactions. Modern therapy of anthracycline cardiomyopathies employs various methods, including the use of agents with cardioprotective activity. For this purpose, drugs of different drug groups are currently used: complexon dexrazoxane, HMG-CoA reductase inhibitors (statins), beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin blockers and metabolic drug phosphocreatine. Liraglutide, which reduces insulin resistance and is recommended for the treatment of type 2 diabetes, is positioned as a new cardioprotector in the literature. The effect of the selected pharmaceuticals on the molecular cascades of intracellular signaling of cardiomyocytes and the main molecular targets, as well as possible adverse effects, are shown. The greatest prospect, according to the authors, are drugs that exhibit a complex cardioprotective and antitumor effect. Knowledge of the basic mechanisms for the development of anthracycline cardiotoxicity and ways to correct them with cytoprotectors will allow timely application of the necessary measures to prevent and treat the adverse effects of antitumor therapy, as well as predict the direction of the scientific search for new drugs with a given activity.

Keywords: anthracycline antibiotics, cardioprotectors, intracellular signaling pathways, oxidative stress, antitumor effect.

Цитотоксические эффекты противоопухолевых препаратов, в том числе антрациклиновых антибиотиков, затрагивают не только злокачественные, но также в той или иной степени все остальные клетки организма в зависимости от их восприимчивости [1]. Известно, что в первую очередь подвержены повреждению и гибели быстро пролиферирующие клетки, в дифференцированных же клетках с низкой митотической активностью, например кардиомиоцитах, эти процессы должны быть выражены в меньшей степени. Но в то же время кардиомиоциты оказываются более чувствительны к оксидативному стрессу, чем опухолевые клетки [2]. Это является причиной возникновения как острых, быстро проходящих после отмены противоопухолевого агента, так и хронических нарушений сердечной деятельности, развивающихся через несколько недель или месяцев после окончания лечения без выраженных клинических проявлений и характеризующихся в конечном итоге устойчивой кардиомиопатией, которая часто приводит к сердечной недостаточности.

Цели работы: анализ источников литературы, посвященных современным представлениям о токсическом повреждении миокарда после лечения антрациклиновыми антибиотиками и возможности коррекции этого состояния лекарственными препаратами с кардиопротекторным действием; характеристика молекулярных механизмов фармакологического действия антрациклинов и основных групп кардиопротекторов, рекомендованных в терапии последствий противоопухолевой терапии, оценка их влияния на некоторые стороны метаболизма сердца.

*Молекулярные механизмы кардиотоксических эффектов антрациклинов.* Инициация процессов свободнорадикального окисления является одной из главных причин нарушения структурно-функциональной активности клеток при воздействии антрациклинов (доксорубицина, актиномицина, митомицина и др.) [3]. Например, доксорубин усиливает экспрессию мРНК NAD(P)H-оксидазы и самого фермента, активируя G-белок Ras1, компонент комплекса NAD(P)H-оксидазы [4]. Благодаря деятельности NAD(P)H-оксидазы образуется реактивный семихинон-радикал антрациклинов, который после взаимодействия с молекулярным кислородом и ионами железа или меди продуцирует супероксидный и гидроксильный радикалы, пероксинитрит и другие активные молекулы, генерирующие реакции оксидативного и нитрозативного стресса [5]. Продукция NAD(P)H-оксидазой активных форм кислорода стимулирует нижестоящий сигнальный путь JNK/ERK/NF-κB и вызывает апоптоз кардиомиоцитов [6]. Одновременно антрациклиновые антибиотики угнетают экспрессию генов антиоксидантных ферментов восстановления глутатиона из его окисленной формы, что приводит к накоплению окисленного и уменьшению восстановленного глутатиона, а затем к снижению активности глутатионредуктазы и

глутатионтрансферазы [7]. Другой путь реализации цитотоксического действия антрациклинов связан с интеркаляцией его молекулами азотистых оснований смежных участков спирали ядерной и митохондриальной ДНК, что приводит к разрывам, ингибированию топоизомераз II $\alpha$  и II $\beta$  и блокаде временных комплексов ДНК с топоизомеразами, необходимых для процессов синтеза, репликации и репарации ДНК. В обоих случаях непосредственно в геномном материале также возникают свободные радикалы и запускается каскад реакций внутриклеточных сигнальных и метаболических путей, приводящих к гибели части клеток и серьезным нарушениям в работе органов и систем [8]. Свободнорадикальное окисление и апоптоз моноцитов и макрофагов вызывают появление в крови провоспалительных цитокинов,  $\gamma$ -интерферона и С-реактивного белка (СРБ), которые вместе с активными формами кислорода стимулируют провоспалительный Toll-подобный рецептор-4 (TLR4), угнетают продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецептора (VEGFR2), вазодилатирующего фактора монооксида азота (NO), увеличивают синтез и секрецию эндотелина-1 (ET-1), тем самым провоцируя структурно-функциональные нарушения эндотелия и развитие синдрома эндотелиальной дисфункции, индуцируют миокардиальные матриксные металлопротеиназы (MMPs) [9–12]. Антрациклины ингибируют  $\beta$ -окисление длинноцепочечных жирных кислот, и это приводит к накоплению в цитоплазме кардиомиоцитов недоокисленных форм жирных кислот, ингибированию АТФ-синтетической функции митохондрий и истощению сердечного пула АТФ. Процессу содействует дефицит переносчиков электронов – цитохрома С и убихинона. Кроме того, значительно снижается поглощение глюкозы вследствие ослабления процессов окисления и блокады транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4, обеспечивающих ее поступление в клетки [13].

Повышенная чувствительность кардиомиоцитов к окислительному стрессу может быть связана с тем, что (1) в них при неблагоприятных воздействиях усиливается экспрессия митохондриальной NAD(P)H-оксидазы, инициирующей реакции свободнорадикального окисления непосредственно в митохондриях с последующим развитием неспецифической мембранной проницаемости, потерей мембранного потенциала, разобщением окислительного фосфорилирования и ингибированием биоэнергетических процессов; (2) в митохондриальной ДНК, в отличие от ядерной, отсутствует защитный комплекс хроматина в виде гистоновых белков и интронов, поэтому она имеет ограниченную способность к восстановлению, быстро накапливает окисленные аддукты, теряет физиологические функции и запускает реакции апоптоза; (3) миокард имеет низкое содержание антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы, каталазы и супероксиддисмутазы (в отличие, например, от печени или почек); (4) сердечная изоформа митохондриальной креатинкиназы более

чувствительна к антрациклам, и это способствует быстрому угнетению креатинактивируемого дыхания митохондрий [5, 14, 15].

Проблема преодоления антрациклиновой кардиотоксичности включает различные терапевтические подходы: внедрение новых, менее токсичных антрациклиновых производных, заключение цитостатиков в липосомы и другие системы доставки, комплексы с полисахаридами, лечебные комбинации с кардиопротекторами. В настоящее время среди средств с кардиопротекторной активностью с этой целью используются препараты нескольких фармацевтических групп [16, 17].

*Кардиопротекторное действие дексразоксана.* Официально разрешенным кардиозащитным препаратом для предупреждения доксорубициновой кардиомиопатии признан дексразоксан (ICRF-187) – комплексон, хелатор ионов железа и меди, вытесняющий железо из комплексов с доксорубицином и таким образом гасящий свободнорадикальное окисление. Дексразоксан предотвращает вызванное доксорубицином повреждение сердца *in vivo* и *in vitro* путем снижения апоптоза кардиомиоцитов. Установлено, что дексразоксан подавляет доксорубицин-активируемый сигнальный путь p38 MAPK/NF-κB и одновременно способствует активации внутриклеточных сигнальных путей протеинкиназ Akt и Erk 1/2, направленных на выживаемость клеток. Дексразоксан стимулирует экспрессию гипоксией индуцируемых факторов транскрипции HIF-1α и HIF-2α, активирующих антигипоксанта гены, которые способствуют выживанию кардиомиоцитов в условиях низкой концентрации кислорода. Показано, что дексразоксан участвует в регуляции экспрессии каскада miR-17-5p/PТEN. Известно, что микроРНК-17-5p (miR-17-5p), регулятор G1/S фазы клеточного цикла, проявляет цитопротекторные свойства, воздействует на апоптоз через ген PТEN [18]. На некоторых моделях доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии у лабораторных животных было показано, что дексразоксан взаимодействует с поли(АДФ-рибоза)-мономерами, действуя как ингибитор поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP). Ингибирование этого фермента улучшало сердечную функцию и снижало смертность без изменения противоопухолевой активности доксорубицина [19].

Дексразоксан может играть роль каталитического ингибитора для топоизомеразы II и кратковременно блокировать комплекс топоизомеразы с ДНК, при этом не вызывая разрывов цепи ДНК. Поскольку раковые клетки демонстрируют повышенную экспрессию топоизомераз и более высокий уровень метаболизма железа, то такие двойные ингибиторы, как дексразоксан, могут иметь преимущества в качестве одновременно цитопротекторов и противораковых агентов [20]. В то же время имеются отдельные сведения о том, что дексразоксан снижает противоопухолевое действие антрациклинов или даже провоцирует рецидивы некоторых злокачественных процессов, хотя эти данные противоречивы и

признаются не всеми авторами [1, 17, 21]. Таким образом, несмотря на кардиопротекторное и, возможно, противоопухолевое действие, в настоящее время эффект дексразоксана нуждается в верификации.

*Кардиопротекторное действие статинов.* Препараты из группы статинов (аторвастатин, ловастатин и др.) считаются наиболее перспективными в качестве средств коррекции побочного кардиотоксического действия антрациклинов, они подтвердили способность предупреждать антрациклин-опосредованную кардиотоксичность и снижать риск развития сердечной недостаточности в экспериментах и ограниченных клинических исследованиях [22, 23]. Известно, что статины улучшают состояние и прогноз больных с различными нарушениями в сердечно-сосудистой системе (такими как ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, склероз коронарных артерий и др.) [24]. Их основное гипополипидемическое действие определяется ингибированием 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) и последующей блокадой мевалонатного пути синтеза холестерина в гепатоцитах. Кроме того, статины посредством угнетения синтеза других производных мевалоната (фарнезилпирофосфата и геранилгеранилпирофосфата) подавляют посттрансляционную модификацию и транслокацию из цитозоля в клеточную мембрану ряда белков, в том числе членов семейств малых G-протеинов (Rho, Ras, Rac и др.), которые через передачу внутриклеточных стимулов митоген-активируемым протеинкиназам (МАРК) и факторам транскрипции участвуют в регуляции роста, пролиферации, дифференцировки, апоптоза и других клеточных процессах [25]. Ингибируя Rac-1, статины снижают экспрессию и активности NAD(P)H-оксидазы, каталазы, СОД в сердце, что обуславливает антиоксидантный эффект. Опосредованно за счет активации каталазы и снижения гиперпродукции перекиси водорода статины стимулируют фосфорилирование Akt и улучшают выживаемость клеток через антиапоптотический путь PI3K/Akt [26].

Влияние статинов на Rac1-регуляцию метаболических путей способствует снижению активности MMPs и уровня маркеров воспаления СРБ, IL-2, IL-6, IL-8, IL-18, подавлению фосфорилирования p38 МАРК и ERK1/2, экспрессии TNF- $\alpha$ , TLR4 и сигнального пути TLR4/Myd88/NF- $\kappa$ B, что сопровождается улучшением сократительной способности миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии, препятствует доксорубин-индуцированному повреждению ДНК в условиях блокады комплекса топоизомеразы II и ДНК [22, 27–29]. В эксперименте аторвастатин значительно стимулировал высвобождение VEGF в кардиомиоцитах за счет подавления реакций оксидативного стресса и стимуляции продукции NO эндотелиальной NO-синтазой (eNOS), одного из компонентов сигнального пути VEGF/NO, блокировал развитие гипертонии у

лабораторных животных [25, 30]. Также статины посредством аллостерического взаимодействия с сайтом домена  $\alpha$ L1 интегрина  $\alpha$ 1 $\beta$ 1 (LFA-1), рецептора молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1), могут подавлять гиперэкспрессию клеточных молекул адгезии, участвовать в процессах адгезии клеток и воспаления [31].

Кардиопротекторное действие статинов может реализовываться посредством аутофагии, например в ишемизированном миокарде. В частности, механизм аторвастатиновой аутофагии обусловлен уменьшением кальцификации клеток гладкой мускулатуры сосудов при подавлении пути  $\beta$ -катенина [32]. Известна способность статинов вызывать апоптоз и аутофагию в клетках некоторых видов рака, ингибировать пролиферацию опухолевых клеток и ангиогенез [33, 34]. К тому же статины сенсibiliзируют опухолевые клетки лабораторных грызунов к химиотерапии, что в перспективе может служить обоснованием для назначения статинов в комплексе с антрациклиновыми антибиотиками с целью повышения эффективности последних [35]. Возможно, одним из объяснений синергизма антрациклинов и статинов при противоопухолевом действии является разнонаправленная способность обоих влиять на антиапоптотический сигнальный путь NF- $\kappa$ B [36].

Побочным действием статинов является развивающийся в некоторых случаях синдром рабдомиолиза, возможно, вызванный блокадой мевалонатного синтеза убихинона или генетическими полиморфизмами, определяющими чрезмерное накопление статинов в мышечной ткани [37]. Другими неблагоприятными факторами являются статин-индуцированное усиление толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, повышение уровня инсулина натощак и гликированного гемоглобина HbA(1c), особенно у больных сахарным диабетом 2-го типа [38], что также можно объяснить угнетением синтеза убихинона и снижением Ras1-зависимой экспрессии GLUT-4 [39].

Вышеизложенное позволяет заключить, что статины воздействуют на оба основных механизма развития кардиотоксичности антрациклинов – повреждение ДНК и окислительный стресс – и могут усиливать противоопухолевое действие антрациклинов. При этом следует учитывать возможные неблагоприятные последствия приема статинов у некоторых категорий пациентов.

*Кардиопротекторное действие бета-адреноблокаторов.* Бета-адреноблокаторы относят ко второму после статинов – основному классу препаратов для пациентов с кардиомиопатией, индуцированной химиотерапией [40]. Бета-адреноблокаторы (карведилол, атенолол и др.) являются конкурентными антагонистами связывания катехоламинов с бета-адренорецепторами и наиболее эффективными средствами вторичной профилактики после перенесенного острого инфаркта миокарда. Они снижают желудочковую аритмию и

стенокардию, артериальное давление, сердечный выброс, оказывают антиоксидантное, противоишемическое и антиангинальное действие. В основе этих эффектов лежит стимуляция рецепторов, ассоциированных с Gs-белком, что приводит к активации гуанилатциклазы и, соответственно, росту содержания циклического GMP, активации аргинин/нитрооксидной системы в клетках эндотелия и протеинкиназы G, что сопровождается блокадой части кальциевых каналов L-типа и снижением содержания  $Ca^{2+}$  в кардиомиоцитах, уменьшением активности Akt и ERK1/2 [41]. Показано, что небиволол снижает апоптоз клеток, отложение внеклеточного матрикса, предотвращает дезадаптивную активацию eNOS/iNOS и экспрессию TNF- $\alpha$  в миокарде лабораторных животных, длительно получавших доксорубицин, снимает антрациклин-опосредованное подавление экспрессии гена SERCA2 в клетках миокарда [40, 42]. В литературе отмечено, что бета-адреноблокаторы проявляют прямое или опосредованное негативное влияние на синтез VEGF и угнетают неоангиогенез в некоторых злокачественных новообразованиях, что может способствовать усилению стандартного противоопухолевого лечения [43].

*Кардиопротекторное действие ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.* Еще две группы лекарственных препаратов – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – назначаются в качестве средств защиты сердечно-сосудистой системы при воздействии антрациклинов [16, 44]. Окислительный стресс приводит к повышению уровня ангиотензина II, который является мощным ингибитором нейрорегулина-1 (NRG-1) и кардиозащитного сигнального пути NRG-1/HER, активатором NAD(P)H-оксидазы. Применение иАПФ (эналаприл, каптоприл и др.)/БРА (валсартан, лозартан и др.) способствует уменьшению образования ангиотензина II, деградации брадикинина, калликреина и субстанции P, активации NO-эргической системы, что в комплексе обуславливает вазодилатацию, снижение сосудистого сопротивления и давления в желудочках, улучшение функции эндотелия, уменьшение пролиферации. Антагонисты рецепторов ангиотензина II предотвращают процессы сердечно-сосудистого ремоделирования, воздействуя на тирозинкиназы ERK-1/2, JAK2, p38 MAPK по Ras1-зависимому механизму, участвуют в  $Ca^{2+}$ -гомеостазе [45, 46].

Однако кардиопротекторный эффект бета-блокаторов и ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на фоне противоопухолевой терапии не постоянен [1, 47]. Ингибиторы АПФ чаще других препаратов вызывают ангионевротический отек верхних дыхательных путей, могут увеличивать уровень калия и креатинина в крови, вызывать анемию, гипотонию, нефротический синдром [48]. Существенным недостатком бета-блокаторов и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является снижение

артериального давления, не всегда оправданное у разных групп пациентов с кардиомиопатиями.

*Кардиопротекторное действие фосфокреатина.* Среди препаратов с метаболическим типом действия внимание специалистов в данном аспекте привлекает фосфокреатин (креатинфосфорная кислота, креатинфосфат) – аналог физиологического макроэрга, участвующего в быстром синтезе АТФ путем переноса фосфатной группы на АДФ. Препарат способствует замедлению деградации АТФ и фосфокреатина в клетках миокарда и его регенерации, сохраняет структуру клеточных органелл, уменьшает зону некроза при инфаркте миокарда, снижает риск развития ишемии и аритмии, оказывает положительное действие в условиях интоксикации миокарда изопренилином, тироксином, эметином, п-нитрофенолом; есть сведения о применении его в лечении кардиомиопатии, вызванной противоопухолевой терапией. Фосфокреатин угнетает активацию сигналинга TGF- $\beta$  и пути ERK1/2 и NF- $\kappa$ B в кардиомиоцитах [49]. Противопоказанием для применения фосфокреатина является хроническая почечная недостаточность, в высоких дозах он влияет на кальциевый гомеостаз и обмен пуринов, имеет место тенденция к снижению артериального давления благодаря влиянию на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Возможность применения препарата в условиях антрациклиновой кардиомиопатии в настоящее время изучается.

*Кардиопротекторное действие лираглутида.* Еще один препарат – лираглутид, аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 инкретина, стимулятор секреции инсулина, проявил в эксперименте кардиопротекторное действие в условиях доксорубициновой кардиомиопатии. Лечение лираглутидом повышало активности СОД, АМР-зависимой протеинкиназы, Akt и способствовало понижению уровней малонового диальдегида, IL-6, TNF- $\alpha$ , GSK3 $\beta$ , TGF- $\beta$ 1 и каспазы-3, ослабляло выраженность воспаления и некроза, повышало экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2. Полученные данные позволяют предположить, что лираглутид может представлять интерес в качестве средства для лечения кардиотоксичности, вызванной антрациклинами, но для подтверждения этого вывода необходимы дополнительные исследования [50].

Таким образом, среди разрешенных лекарственных препаратов, способных купировать развитие антрациклиновой кардиомиопатии, наиболее перспективными на сегодняшний день представляются малотоксичные вещества, предупреждающие дисфункцию миокарда и сохраняющие эффективность антинеопластической терапии, возможно, усиливающие ее. На основании вышеизложенного предпочтение может быть отдано препаратам, подобным комплексу дексразоксану и ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы, обладающим сочетанным кардиопротекторным и противоопухолевым действием, хотя они не лишены побочных

эффектов, либо аналогам естественных метаболитов, таких как фосфокреатин и лираглутид, исследования которых в кардиоонкологии только начаты. Поскольку стандарты лечения и выбора стратегии в этом комплексном разделе медицины еще разрабатываются, важны глубокий анализ маркеров внутриклеточных сигнальных и метаболических путей и адекватная интерпретация их совпадения с клиническими проявлениями заболевания. Новые исследования в этом направлении позволят проводить раннюю диагностику, что может быть жизненно важно именно при необратимом структурном повреждении кардиомиоцитов, характерном для антрациклинов, и осуществлять прогноз отдаленных последствий противоопухолевой терапии.

### Список литературы

1. 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. Т. 143. № 3. С. 145–154.
2. Volkova M., Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr. Cardiol. Rev.* 2011. Vol. 7. No. 4. P. 214–220.
3. Octavia Y., Tocchetti C.G., Gabrielson K.L., Janssens S., Crijns H.J., Moens A.L. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012. No. 52. P. 1213–1225.
4. Carrizzo A., Forte M., Lembo M., Formisano L., Puca A.A., Vecchione C. Rac-1 as a new therapeutic target in cerebro- and cardio-vascular diseases. *Curr. Drug. Targets.* 2014. Vol. 15. No. 13. P.1231–1246.
5. Tacar O., Dass C.R. Doxorubicin-induced death in tumour cells and cardiomyocytes: is autophagy the key to improving future clinical outcomes? *J. Pharm. Pharmacol.* 2013. Vol. 65. No 11. P. 1577–1589.
6. Wen S.-Y., Tsai C.-Y., Pai P.-Y., Chen. Y.-W., Yang Y.-C., Aneja R., Huang C.-Y., Kuo W.-W. Diallyl trisulfide suppresses doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis by inhibiting MAPK/NF- $\kappa$ B signaling through attenuation of ROS generation. *Environ. Toxicol.* 2018. No. 33. P. 93–103.
7. Валеев В.В., Трашков А.П., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Васильев А.Г. Новый вазодилататор натрия-L-аргинина сукцинат в профилактике и лечении доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016. Т. 60. № 4. С. 52–57.

8. Roos W.P., Thomas A.D., Kaina B. DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology. *Nat. Rev. Cancer*. 2016. Vol. 16. P. 20–33.
9. Wang L., Chen Q., Qi H., Wang C., Wang C., Zhang J., Dong L. Doxorubicin-induced systemic inflammation is driven by upregulation of Toll-like receptor TLR4 and endotoxin leakage. *Cancer Res*. 2016. Vol. 76. No. 22. P. 6631–6642.
10. Лушникова Е.Л., Никитюк Д.Б., Клиникова М.Г., Колдышева Е.В., Мжельская М.М. Экспрессия матричной металлопротеиназы-2 в миокарде при моделировании антрациклиновой кардиомиопатии // *Морфология*. 2016. Т. 150. № 6. С. 29–33.
11. Лушникова Е.Л., Мжельская М.М., Колдышева Е.В., Клиникова М.Г. Иммуногистохимическая оценка экспрессии рецептора-2 вазоэндотелиального фактора роста (VEGFR2) в кардиомиоцитах крыс при действии доксорубина и амида бетулоновой кислоты // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018. Т. 38. № 6. С. 5–12.
12. Polegato B.F., Minicucci M.F., Azevedo P.S., Carvalho R.F., Chiuso-Minicucci F., Pereira E.J., Paiva S.A.R., Zornoff L.A.M., Okoshi M.P., Matsubara B.B., Matsubara L.S. Acute doxorubicin-induced cardiotoxicity is associated with matrix metalloproteinase-2 alterations in rats. *Cell. Physiol. Biochem*. 2015. No. 35. P. 1924–1933.
13. Ventura-Clapier R., Garnier A., Veksler V. Energy metabolism in heart failure. *J. Physiol*. 2003. Vol. 555. No. 1. P. 1–13. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.055095.
14. Пожилова Е.В., Левченкова О.С., Новиков В.Е. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности её фармакологической модуляции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014. Т. 12. № 3. С. 13–19.
15. Angsutararux P., Luanpitpong S., Issaragrisil S. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: overview of the roles of oxidative stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2015. Article ID 795602. 13 pages. DOI:10.1155/2015/795602.
16. Семиглазова Т.Ю., Телетаева Г.М., Козьявин Н.А., Загatina А.В. Диагностика и профилактика кардиотоксичности у больных раком молочной железы с позиций онколога и кардиолога // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017. Т. 13. № 3. С. 17-27.
17. Чазова И.Е., Тюлядин С.А., Вицень М.В., Овчинников А.Г., Полтавская М.Г., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В., Панченко Е.П., Федоткина Ю.А., Стенина М.Б., Трофимова О.П., Агеев Ф.Т. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I // *Системные гипертензии*. 2017. Т. 14. № 3. С. 6-20.
18. Yu X., Ruan Y., Shen T., Qiu Q., Yan M., Sun S., Dou L., Huang X., Wang Q., Zhang X., Man Y., Tang W., Jin Z., Li J. Dexrazoxane protects cardiomyocyte from doxorubicin-induced

apoptosis by modulating miR-17-5p. *Hindawi BioMed Research International*. 2020. article ID 5107193. 11 pages. DOI:10.1155/2020/5107193.

19. Murabito A., Hirsch E., Ghigo A. Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Is Mitochondrial Dysfunction the Answer? *Front. Cardiovasc. Med*. 2020. DOI:10.3389/fcvm.2020.00035.

20. Rao V.A. Iron chelators with topoisomerase-inhibitory activity and their anticancer applications. *Antioxid Redox Signal*. 2013. No. 8. P. 930-955. DOI: 10.1089/ars.2012.4877.

21. Кулева С.А., Семиглазова Т.Ю., Звягинцева Д.А., Белогурова М.Б., Иванова С.В., Окишева И.В. Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевого лечения у детей // *Педиатр*. 2017. Т. 8. Вып. 3. С. 130-141.

22. Huelsenbeck J., Henninger C., Schad A., Lackner K.J., Kaina B., Fritz G. Inhibition of Rac1 signaling by lovastatin protects against anthracycline-induced cardiac toxicity. *Cell Death Dis*. 2011. Vol. 2. e190.

23. Kalam K., Marwick T.H. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer*. 2013. Vol. 49. No. 13. P. 2900–2909.

24. Lee M.M.Y., Sattar N., McMurray J.J.V., Packard C.J. Statins in the prevention and treatment of heart failure: a review of the evidence. *Curr. Atheroscler. Rep*. 2019. Vol. 21. No. 41. 8 pages. DOI:10.1007/s11883-019-0800-z.

25. Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res*. 2017. Vol. 120. No. 1. P. 229–243.

26. Zhang L., Cheng L., Wang Q., Zhou D., Wu Z., Shen L., Zhang L., Zhu J. Atorvastatin protects cardiomyocytes from oxidative stress by inhibiting LOX-1 expression and cardiomyocyte apoptosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2015. Vol. 47. No. 3. P.174–182.

27. Izidoro-Toledo T.C., Guimaraes D.A., Belo V.A., Gerlach R.F., Tanus-Santos J.E. Effects of statins on matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in human endothelial cells. *Naunyn schmiedebergs arch. pharmacol*. 2011. Vol. 383. No. 6. P.547–554.

28. Venardos N., Deng X.S., Yao Q., Weyant M.J., Reece T.B., Meng X., Fullerton D.A. Simvastatin reduces the TLR4-induced inflammatory response in human aortic valve interstitial cells. *J. Surg. Res*. 2018. Vol. 230. P.101–109.

29. Marei H., Malliri A. GEFs: Dual regulation of Rac1 signaling. *Small GTPases*. 2017. Vol. 8. No. 2. P. 90–99.

30. Li R., Fang W., Cao S., Li Y., Wang J., Xi S., Zhang B., He Y. Differential expression of Nad(P)H oxidase isoforms and the effects of atorvastatin on cardiac remodeling in two-kidney two-clip hypertensive rats. *Pharmazie*. 2013. Vol. 68. No. 4. P.261–269.

31. Bahrami A., Parsamanesh N., Atkin S.L., Banach M., Sahebkar A. Effect of statins on toll-like receptors: a new insight to pleiotropic effects. *Pharmacol. Res.* 2018. Vol. 135. P. 230–238.
32. Liu D., Cui W., Liu B., Hu H., Liu J., Xie R., Yang X., Gu G., Zhang J., Zheng H. Atorvastatin protects vascular smooth muscle cells from TGF- $\beta$ 1-stimulated calcification by inducing autophagy via suppression of the  $\beta$ -catenin pathway. *Cell Physiol. Biochem.* 2014. Vol. 33. No. 1. P. 129–141.
33. Andres A.M., Hernandez G., Lee P., Huang C., Ratliff E.P., Sin J., Thornton C.A., Damasco M.V., Gottlieb R.A. Mitophagy Is Required for Acute Cardioprotection by Simvastatin. *Antioxid. Redox. Signal.* 2014. Vol. 21. No. 14. P.1960–1973.
34. Радюкова И.М., Друк И.В., Нечаева Г.И., Кореннова О.Ю., Резников А.С., Меркулов В.Н. Перспективы применения статинов при раке молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2012. Т. 50. № 2. С. 73–78.
35. Kochuparambil S.T., Al-Husein B., Goc A., Soliman S., Somanath P.R. Anticancer efficacy of simvastatin on prostate cancer cells and tumor xenografts is associated with inhibition of Akt and reduced prostate-specific antigen expression. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011. Vol. 336. P. 496–505.
36. Клаан Н.К., Пронина Т.А., Акинъшина Л.П., Решетникова В.В. Ядерный фактор каппа В (NF- $\kappa$ B) в качестве мишени для действия природных противоопухолевых соединений // Российский биотерапевтический журнал. 2014. Т.13. № 1. С. 3–8.
37. Казаков Р.Е., Евтеев В.А., Муслимова О.В., Мазеркина И.А., Демченкова Е.Ю. Значение генетических факторов в прогнозировании побочного действия статинов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. Т. 8. С. 691–698.
38. Драпкина О.М. Статины и риск развития сахарного диабета // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. Т. 4. № 9. С. 444-447.
39. Rahmatollahi M., Varam S.M., Rahimian R., Saeedi Saravi S.S., Dehpour A.R. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  inhibition protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice. *Cardiovasc. Toxicol.* 2016. Vol. 16. No. 3. P. 244–250.
40. Cochera F., Dinca D., Bordejevic D.A., Citu I.M., Mavrea A.M., Andor M., Trofenciuc M., Tomescu M.C. Nebivolol effect on doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Cancer Manag. Res.* 2018. Vol. 10. P. 2071–2081.
41. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Коротаева Ю.В. Бета3 - адренорецепторы миокарда (обзор литературы) // Известия Коми научного центра УрО РАН. 2016. Т. 28. № 4. С. 73-84.
42. Mohamed E.A., Kassem H.H. Protective effect of nebivolol on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Arch. Med. Sci.* 2018. Vol. 14. No. 6. P. 1450–1458. DOI: 10.5114/aoms.2018.79008.

43. Дубенский В.В., Дубенский В.В. Антиангиогенный потенциал бета-адреноблокаторов в аспекте лечения ювенильных гемангиом // Вестник дерматологии и венерологии. 2019. Т. 95. № 2. С. 29–41. DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-29-41.
44. Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Кардиоонкология. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов // Клиническая практика. 2019. Т.10. № 1. С. 30-40. DOI: 10.17816/clinpract10130–40.
45. Tsai C.-T., Lai L.-P., уо К.-Т., wang J.-J., sieh C.-S., Hsu K.-L., seng C.-D., Tseng, Y.-Z. Chiang F.-T., Lin J.-L. Angiotensin II activates signal transducer and activators of transcription 3 via Rac1 in atrial myocytes and fibroblasts. *Circulation*. 2008. Vol. 117. P. 344–355.
46. Abdel-Rahman O., Alorabi M. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the prophylaxis of anthracycline or trastuzumabrelated cardiac dysfunction: preclinical and clinical considerations. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2015. P. 1-9. DOI: 10.1586/14737140.2015.1047766.
47. Monica S.A., Ayub-Ferreira S.M., Wanderley M. R. de B., Cruz F.D., Brandão S.M. G., Rigaud V.O.C., Higuchi-dos-Santos M.H., Hajjar L.A., Filho R.K., Hoff P.M., Sahade M., Ferrari M.S.M., Costa R.L.de P., Mano M.S., Cruz C.B.B.V., Abduch M.C., Alves M.S.L., Guimaraes G.V., Issa V.S., Bittencourt M.S., Bocchi E.A. Carvedilol for prevention of chemotherapy related cardiotoxicity. *J. Am. Col. Cardiol*. 2018. Vol. 71. No. 20. P.2281-2290. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.
48. Кузнецов В.И., Стуров Н.В. Применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (сартанов) в общей врачебной практике // Земский врач. 2010. № 2. С. 9-12.
49. Fei A.-H., Wang F.-C., Wu Z.-B., Pan S.-M. Phosphocreatine attenuates angiotensin II-induced cardiac fibrosis in rat cardiomyocytes through modulation of MAPK and NF-kB pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016. Vol. 20. P. 2726-2733.
50. Abbas N.A.T., Kabil S.L. Liraglutide ameliorates cardiotoxicity induced by doxorubicin in rats through the Akt/GSK-3 $\beta$  signaling pathway. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2017. Vol. 390. P. 1145–1153. DOI: 10.1007/s00210-017-1414-z.