

Кардиотоксичность противоопухолевых средств

*И. В. МАЙБОРОДИН¹, А. О. ШУМЕЙКИНА²,
В. И. МАЙБОРОДИНА¹, С. Э. КРАСИЛЬНИКОВ²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН», Новосибирск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Новосибирск, Россия

Резюме

С целью изучения последних данных по кардиотоксичности противоопухолевых препаратов проведён анализ литературы 2022 г. Многочисленность данных по патогенезу кардиотоксичности даже одного химиотерапевтического средства свидетельствует о многофакторности воздействия и об особенностях индивидуальной чувствительности каждого пациента к тому или иному препарату. В связи с многофакторностью патогенеза кардиотоксичности, клинические проявления этого осложнения также многочисленны, при этом следует учитывать, что онкологические пациенты ещё до развития опухоли могли страдать различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, и что прогрессирование рака даже без терапевтического воздействия или до него может являться причиной неблагоприятных реакций со стороны сердца. Для выявления таких процессов необходимо наблюдение за кардиоонкологическими больными в динамике. При проведении консервативного лечения рака и развитии побочных эффектов полная отмена всех лекарственных средств невозможна, приходится продолжать терапию, проводить повторные её курсы, нередко в течение всей жизни пациента. В связи с этим необходимы методы уменьшения выраженности кардиотоксического эффекта, подавления неблагоприятного влияния на миокард противоопухолевых средств, по-прежнему остаются актуальными поиск и разработка эффективных методов профилактики и лечения кардиотоксичности препаратов для химиотерапии. Своевременное выявление, а значит и предупреждение, и уменьшение степени повреждающего воздействия, начинающегося кардиотоксического эффекта при использовании средств для химиотерапии рака возможно только при тесном сотрудничестве онкологов и кардиологов.

Ключевые слова: онкология; кардиология; кардиоонкология; рак; кардиотоксичность; патогенез кардиотоксичности; диагностика кардиотоксичности; уменьшение кардиотоксичности

Для цитирования: Майбородин И. В., Шумейкина А. О., Майбородина В. И., Красильников С. Э. Кардиотоксичность противоопухолевых средств: обзор публикаций 2022 г. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (9–10): 91–107. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-9-10-91-107>. EDN: NQMBCB.

Cardiotoxicity of Anticancer Drugs

*IGOR V. MAIBORODIN¹, ANASTASIA O. SHUMEIKINA²,
VITALINA I. MAIBORODINA¹, SERGEY E. KRASILNIKOV²

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of The Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia

Abstract

An analysis of the literature for 2022 was carried out in order to study the latest data on the cardiotoxicity of antitumor drugs. The abundance of data on the pathogenesis of cardiotoxicity of even a single chemotherapeutic agent indicates the multifactorial effect and the characteristics of the individual sensitivity of each patient to a particular drug. Due to the multifactorial nature of the pathogenesis of cardiotoxicity, the clinical manifestations of this complication are also numerous. It should be taken into account that oncological patients could have suffered from various cardiovascular diseases even before tumor development, and that cancer progression even without therapeutic intervention, or before it, can cause cardiac side effects. To identify such processes, it is necessary to monitor cardio-oncological patients in dynamics. When conducting conservative cancer treatment and in the event of the development of side effects, the complete cancellation of treatment is impossible, as it is necessary to continue the therapy, as well as repeat its courses, often throughout the patient's life. In this regard, methods are needed to reduce the severity of the cardiotoxic effect, as well as suppress the adverse effects of anticancer drugs on the myocardium, and the search and development of effective methods for the prevention and treatment of cardiotoxicity of chemotherapy drugs are still relevant. Timely detection, and hence, prevention, as well as reduction of the degree of damaging effects of the beginning cardiotoxic effect when using cancer chemotherapy agents is possible only with close cooperation between oncologists and cardiologists.

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: imai@mail.ru



*Correspondence to:
E-mail: imai@mail.ru

EDN: NQMBCB



Введение

За последнее десятилетие смертность от рака значительно снизилась благодаря более совершенным методам скрининга и более эффективному терапевтическому лечению. Химиотерапия является основным методом лечения этой патологии и необходима для пациентов, так как контролирует рецидивирование и метастазирование опухоли, что приводит к снижению летальности. Химиотерапевтический агент используется либо отдельно, либо в сочетании с другими препаратами, почти все химиотерапевтические агенты могут оказывать неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему. Значительное увеличение выживаемости пациентов привело к появлению определённого количества событий, связанных с побочными эффектами применяемых методов лечения. Консервативное лечение рака связано с различными побочными эффектами противоопухолевых средств, которые увеличивают заболеваемость и смертность этих больных, более 40% смертей от рака в настоящее время связаны с патологиями сердца и сосудов. Сердечно-сосудистые осложнения, кардиотоксичность считаются одним из наиболее важных неблагоприятных эффектов противоопухолевых препаратов из-за прямой токсичности противораковой терапии, а также из-за традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, общих для обоих заболеваний. Тяжесть кардиотоксичности, основной причины сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических больных, зависит от типа используемой химиотерапии и времени, необходимого для лечения [1–5].

Сердечная недостаточность и рак являются ведущими причинами смерти во всём мире, до 50% всех смертей среди людей среднего возраста, это подтверждается эпидемиологическими исследованиями и исследованиями случай–контроль, демонстрирующими, что пациенты с недостаточностью функций сердца имеют более высокий риск развития рака лёгких и молочной железы, а сама опухоль прогрессирует быстрее. Сердечная недостаточность и рак тесно связаны и влияют друг на друга двунаправленным образом. Ещё до начала противоопухолевой терапии у онкологических больных имеются признаки сердечно-сосудистой недостаточности и толерантности к физической нагрузке. Наличие злокачественного новообразования может вызвать системные метаболические, воспалительные и микробные изменения, приводящие к наруше-

нию сердечной функции. В дополнение к патофизиологическим механизмам, которые являются общими для рака и сердечной недостаточности, также существуют перекрытия между путями, необходимыми для нормальной физиологии сердца и для роста опухоли. Эти совпадения могут объяснить повышенный риск кардиотоксичности и сердечной недостаточности в результате таргетной противораковой терапии [6, 7].

Пятилетняя выживаемость при раке у детей значительно улучшилась за последние десятилетия в связи с широким внедрением полихимиотерапии. Вместе с этим, перенёсшие рак в детстве имеют высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте из-за кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией [8].

Есть мнение, что кардиотоксичность противоопухолевых препаратов должна находиться в фокусе внимания онкологов [9]. Однако профилактика, выявление и коррекция сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных является новой задачей и для онкологов, и для кардиологов [10, 11].

Растущее число онкологических больных, старение населения и частое совпадение сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний подчеркнули важность тесного сотрудничества между кардиологами и онкологами. Многие противораковые препараты имеют кардиотоксические побочные эффекты, которые ограничивают их терапевтический потенциал и вызывают долговременные сердечно-сосудистые осложнения у выживших после рака. В результате в 1995 г. кардиологи из Европейского института онкологии ввели термин «кардионкология» — новую дисциплину, посвящённую предупреждению, распознаванию, динамике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических больных. Эта специальность активно развивается в последнее десятилетие для точного прогнозирования и эффективной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с лечением опухолевой патологии. Учитывая сложный сценарий, характеризующийся постоянной взаимосвязью между онкологической патологией и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, клиницисту крайне важно получить знания для правильного удовлетворения потребностей онкологического больного в условиях кардиотоксического лечения. Кардионкология признаёт необходимость фундаментальных, экспериментальных и клинических исследований, направленных на по-

нимание сложных сигнальных событий, которые являются причиной сердечно-сосудистой токсичности, вызванной химиотерапией [10–13].

Потребность в кардиоонкологии продолжает расти, так как такие пациенты живут дольше благодаря эффективным таргетным и иммунологическим методам лечения рака, помимо обычной химиотерапии и/или лучевой терапии. Часто потенциально кардиотоксичное противоопухолевое лечение необходимо пациентам с исходными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, пациентам может потребоваться продолжение терапии в условиях возникновения кардиотоксичности, связанной с противоопухолевой терапией [11, 12].

Клиницисты должны планировать график последующего наблюдения и быть осторожными в отношении развития патологии сердца, когда начинается лечение любым противоопухолевым препаратом, даже если пациенты имеют низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний [14].

В связи с вышеизложенным была поставлена цель исследования: на основании анализа данных литературы изучить самые последние данные по кардиотоксичности противоопухолевых препаратов. Для поиска литературы по этому побочному эффекту химиотерапевтических средств была проведена выборка в базах данных «PubMed Central», «PubMed Health» и «PubMed» (www.ncbi.nlm.nih.gov) по комбинации ключевых слов «cardiotoxicity» + «anticancer» + «2022» за последний год. В результате поиска найдено 203 источника, из которых выбраны самые, на наш взгляд, интересные и презентативные

Патогенез кардиоповреждающих эффектов химиопрепаратов

Предлагаемые в настоящее время механизмы объяснения кардиотоксичности различаются для разных противоопухолевых средств, но на самом деле, несмотря на интенсивные исследования, основные её механизмы, молекулярные основы полностью не выяснены, даже для такого широко применяемого препарата антрациклинового ряда, как доксорубин [15–17].

Кардиотоксичность, вызванная противоопухолевыми препаратами, мешает продолжению оптимального лечения, вызывая опасные для жизни риски или приводя к длительной заболеваемости. Сердце представляет собой сложный многоклеточный орган, состоящий не только из кардиомиоцитов. Вклад клеток, не относящихся к кардиомиоцитам, в развитие кардиотоксичности всё чаще оценивается как динамичный и существенный [18]. Воздействие доксорубином серьёзно влияет на клеточные элементы сердца,

молекулярной основой доксорубин-индуцированной кардиомиопатии может являться преждевременное старение [19].

Противоопухолевые препараты, которые оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему, включают антрациклины, ингибиторы тирозинкиназы, таксаны, фторпиримидины, алкилирующие агенты, ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ингибиторы протеасом, антитела к рецептору эпидермального фактора роста человека (HER) типа 2 и многие другие. Точные молекулярные механизмы кардиотоксичности остаются неясными, они, вероятно, являются многофакторными и варьируются в зависимости от конкретного типа и дозы используемого агента. К ним относятся окислительный стресс, ингибирование топоизомеразы 2- β в кардиомиоцитах, эндотелиальная дисфункция, воспаление, апоптоз, нарушение гомеостаза Ca^{2+} , митохондриальные дисфункции и повреждения, разрывы ДНК, повышение уровня различных циркулирующих микроРНК, пироптоз, изменение функции потенциалзависимых калиевых каналов, ферроптоз и аутофагия. Ферроптоз (ferroptosis) — новая форма регулируемой гибели клеток, предложенная в 2012 г., характеризуется железозависимым накоплением активных форм кислорода и перекисным окислением липидов. Ферроптоз связан с метаболизмом железа в кардиомиоцитах и играет жизненно важную роль в развитии антрациклиновой кардиотоксичности. Сердечно-сосудистая патология при лечении рака может быть усугублена лучевой терапией грудной клетки [1, 2, 4, 5, 10, 11, 20–29].

Искусственный интеллект с машинным обучением был применён для создания прогностической модели высокого риска развития кардиотоксичности, связанной с терапией рака молочной железы, включая сердечную дисфункцию и симптоматическую сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса. Было обнаружено, что использование трастузумаба, артериальная гипертензия и доза антрациклина были основными факторами, определяющими развитие кардиотоксических осложнений в логистической регрессии [30].

Антрациклины являются эффективными и широко используемыми противоопухолевыми средствами, но с момента введения этой группы препаратов в клиническую практику в 1960-х гг. химиотерапия всегда ассоциировалась с кардиотоксичностью и вследствие этого, имеет ограниченное клиническое применение. Хотя противораковая активность препаратов антрациклинового ряда зависит от дозы, её увеличение усиливает риск кардиотоксичности, которая проявляется в любом возрасте [5, 12, 16, 17, 19, 20, 22–28, 31–44].

Доксорубин относится к классу антрациклиновых препаратов и является широко приме-

няемым химиотерапевтическим средством. Доксорубин оказывает токсическое действие через окислительный стресс, ещё одним механизмом является стресс эндоплазматического ретикула, который активирует проапоптотический путь, включающий ось PERK/ATF4/CHOP с подавлением сигнальных путей Akt/mTOR и Nrf2/HO-1 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1). Эти стрессы приводят к дисфункции миокарда, связанной с гибелью клеток [20, 45].

Комбинированное введение трастузумаба и доксорубина нарушало окислительно-восстановительный и кальциевый гомеостаз в сердечной ткани, индуцировало миокардиальный фиброз и потерю миофибрилл, а также вызывало повреждение сердечной ДНК и апоптоз. Эта кардиотоксичность сопровождалась снижением экспрессии mPINK NRG-1, экспрессии белка HER2 и подавлением фосфорилирования AKT и ERK при одновременном запуске фосфорилирования JNK. При гистологическом и ультраструктурном исследовании препаратов сердца выявлены признаки, типичные для повреждения сердечной ткани. Более того, значительное снижение сердечной функции наблюдали при биохимическом тестировании сывороточных маркеров повреждения миокарда и эхокардиографии [21].

Было обнаружено, что доксорубин нарушает энергетический метаболизм миокарда, уменьшая поглощение глюкозы и усиливая окисление жирных кислот, что приводит к снижению скорости продукции АТФ, увеличению потребления кислорода и окислительного стресса, а также дальнейшему дефициту энергии для поглощения миокардом жирных кислот. Нарушения метаболизма миокарда под действием доксорубина являются важными факторами его кардиотоксичности [22].

Механизм токсичности доксорубина обусловлен образованием свободных радикалов и повреждением кардиомиоцитов. Доксорубин повышал уровень всех сердечных ферментов и малонового диальдегида, коррелируя со снижением активности супероксиддисмутазы, каталазы и тиолов. Гистопатологическое исследование выявило в миокарде экстрацеллюлярный отёк, умеренное полнокровие и очаговые геморрагии [23].

Ферроптоз, форма регулируемой гибели клеток, вызванная накоплением продуктов перекисного окисления липидов, играет ключевую роль в индуцированном доксорубином повреждении сердца и гибели кардиомиоцитов [24–26]. Доксорубин может регулировать накопление железа при ферроптозе и экспрессию белков, связанных с перекисным окислением липидов [27].

Некоторые химиотерапевтические агенты вызывают повреждение митохондрий в виде делеции митохондриальной ДНК, мутаций и подавления дыхательной функции и продукции АТФ.

Митохондриальный окислительный стресс уже давно признан фактором кардиотоксичности, вызванной противораковыми препаратами [13]. Доксорубин опосредует апоптоз, окислительный стресс и деполяризацию потенциала митохондриальной мембраны в клетках [28]. Известно, что в дополнение к действию в качестве агента интеркаляции ДНК доксорубин связывается со специфическим митохондриальным фосфолипидом, кардиолипином [16].

Доксорубин приводит к гибели кардиомиоцитов и фиброзу миокарда, причём оба механизма приводят к механической и электрической дисфункции. Конфокальный иммунофлуоресцентный анализ с применением морфометрии выявил изменения плотности и топологии нейронов симпатической системы в сердце мышей, получавших доксорубин, что согласуется со сниженным кардиотропным эффектом адренергических нейронов *in vivo*. Анализ *ex vivo* показал, что денервация, вызванная доксорубином, может быть связана со снижением нейротрофического входа, который зависит от фактора роста нервов, высвобождаемого из иннервируемых кардиомиоцитов. Примечательно, что аналогичные изменения наблюдали в эксплантированных сердцах пациентов, получавших доксорубин. То есть, доксорубин может также влиять на нейроны симпатической нервной системы, расположенные в сердце. Кардиотоксичность химиотерапии включает в себя изменения в сердечной иннервации: влияние доксорубина на вегетативную регуляцию сердца, которая связана как с физиологией сердца, так и с патологией, включая сердечную недостаточность и аритмии [17].

Хотя фармакокинетические свойства доксорубина хорошо известны, окончательно неясно, какие ферменты участвуют в его метаболизме и как доксорубин индуцирует свой цитотоксический эффект в опухолевых и неопухолевых клетках. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что существует несколько потенциально синергетических механизмов, участвующих в развитии кардиотоксичности, вызванной доксорубином. В последнее время исследования бросили вызов традиционному пониманию метаболизма доксорубина, механизмов действия и факторов его кардиотоксичности. Доксорубин действует многофакторным образом в зависимости от клеточного контекста. Усиление окислительного стресса, по-видимому, является общим фактором в механизмах кардиотоксичности, что подчёркивает важность поиска и разработки новых систем доставки препарата и совершенствования антиоксидантной терапии [37].

Изучение эпигенетических модификаций, таких как метилирование ДНК, может помочь понять токсические механизмы, связанные с эпи-

рубицином, в сердечной ткани. Микроткани сердца человека подвергали воздействию либо терапевтических, либо токсических (IC_{20}) доз эпирубицина в течение 2 нед. ДНК и РНК собирали из микротканей трижды через 2, 8, 24, 72, 168, 240 и 336 ч воздействия. Анализ секвенирования иммунопреципитации метилированной ДНК использовали для определения уровней метилирования ДНК в обработанных эпирубицином и контрольных образцах. Секвенирование РНК использовали для измерения глобальной экспрессии генов в тех же образцах. Было обнаружено, что множественные дифференциально метилированные гены при лечении эпирубицином, такие как SMARCA4, PKN1, RGS12, DPP9, NCOR2, SDHA, POLR2A и AGPAT3, вовлечены в различные механизмы сердечной дисфункции [41].

Сорафениб — новый многоцелевой противораковый препарат, также вызывает сильную токсичность в отношении сердца, в то время как механизм его кардиотоксичности ещё предстоит полностью выяснить. Известно, что дисрегуляция аутофагии и дисбаланс митохондриальной динамики связаны с гибелью кардиомиоцитов. Сорафениб (15 мкМ) в зависимости от концентрации и времени снижал жизнеспособность клеток и индуцировал апоптоз в кардиомиоцитах H9c2. Воздействие сорафенибом способствовало образованию внутриклеточных активных форм кислорода и последующему перераспределению Ca^{2+} , а также апоптозу. Сорафениб ингибирует базальную аутофагическую активность клеток, усиление аутофагии рапамицином аннулировало индуцированные сорафенибом изменения содержания активного кислорода и Ca^{2+} , а также клеточный апоптоз. Более того, сорафениб нарушает морфологию митохондрий и вызывает их чрезмерную фрагментацию в клетках. Эти результаты являются доказательством, что нарушения аутофагии и митохондриальной динамики участвуют в сорафениб-индуцированном апоптозе кардиомиоцитов [29].

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что многочисленность данных по патогенезу кардиотоксичности даже одного химиотерапевтического средства (нарушения перекисного окисления липидов, ингибирование ферментов в кардиомиоцитах, изменения в состоянии эндотелия, воспалительные процессы и иммунные дисфункции, нарушение гомеостаза ионов кальция и калия, митохондриальные повреждения, разрывы ДНК, разнообразные изменения концентраций различных циркулирующих микроРНК, пироптоз, апоптоз, ферроптоз, аутофагия и многие другие) свидетельствует о многофакторности его воздействия и об особенностях индивидуальной чувствительности каждого пациента к тому или иному препарату. Возникно-

вание кардиоповреждающего эффекта в каждом отдельном случае, обусловленном применением одного и того же препарата, может быть связано с различным патогенетическим механизмом.

Клиническая манифестация кардиотоксичности и методы её диагностики

В настоящее время не существует подходящих методов мониторинга и выявления симптомов кардиотоксичности на ранней стадии [31]. С увеличением ожидаемой продолжительности жизни онкологических больных благодаря использованию персонализированной медицины и новых таргетных противоопухолевых препаратов, развитие кардиотоксичности становится всё более значимым. Новые биологические методы лечения включают антитела против HER2, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы киназы Брутона, антиVEGF, ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы и ингибиторы иммунных контрольных точек. Спектр сердечно-сосудистых эффектов противоопухолевых препаратов широк и включает, среди прочего, сердечную недостаточность и систолическую дисфункцию левого желудочка, аритмии (фибрилляция предсердий и желудочковые тахикардии), гипертензию (системную или лёгочную), кардиомиопатию, миокардит, изменения клапанов, патологию перикарда, артериальный тромбоз, венозную тромбоземболию и ишемию миокарда (инфаркт, острый коронарный синдром, стенокардия) [10–12, 46–48]. Необходимо отметить, что фибрилляция предсердий не всегда является осложнением противоопухолевой терапии, такая аритмия может быть следствием провоспалительного эффекта опухолевых клеток [48]. Ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK4/6Is) стали стандартом лечения метастатического рака молочной железы, при использовании препаратов этой группы побочные сердечно-сосудистые эффекты встречаются редко и включают только удлинение интервала QT [3].

Анализировали возникновение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и выявление потенциальных факторов риска в процессе лечения пациентов при раке молочной железы. 136 больных были разделены на две группы в зависимости от возникновения сердечно-сосудистой токсичности, связанной с лечением [событие 47 (35%) против отсутствия явления 89 (65%)]. За пациентами наблюдали в среднем в течение 45 мес. (37–83 мес.). Наиболее частыми событиями были тромбоземболические осложнения (26%), за которыми следовали сердечная недостаточность (15%) и острая токсическая кардиомиопатия (5%) со сниженной фракцией выброса левого желудочка [отсутствие событий $59 \pm 5,0\%$ против

события $55 \pm 11\%$; $p=0,01$]. Пациенты с левосторонним раком молочной железы и поздней стадией заболевания имели более высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Наибольший риск выявлен у пациентов с высоким числом сердечно-сосудистых факторов риска. В дополнение к уменьшению выброса левого желудочка, систолическая экскурсия в плоскости митрального кольца также была значительно снижена, также наблюдали тенденцию к более высокому глобальному продольному растяжению сердца. Во время наблюдения 26 пациентов (19,1%) умерли, из них у 12 были связанные с лечением сердечно-сосудистые события, но без статистически значимой разницы. Сердечно-сосудистые события, связанные с лечением, относительно часто встречаются примерно у одной трети пациентов при раке молочной железы. Женщины с профилем риска сердечно-сосудистых заболеваний или с поздней стадией заболевания имели более высокий риск побочных эффектов. Несмотря на ухудшение сердечной деятельности, связанное с лечением, в период наблюдения не отмечено различий в смертности [47].

Кабозантиниб (cabozantinib) является мультикиназным ингибитором, который проявляет проактивность в отношении злокачественных новообразований, таких как опухоли почек и лейкемии. H. Ishiguchi с соавт. [14] представляют наблюдение кардиотоксичности в результате применения кабозантиниба у 62-летней женщины, у которой развилась острая сердечная недостаточность при лечении метастатической опухоли почки. У пациента не было в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, эхокардиография до химиотерапии выявила нормальную сердечную функцию. Однако через 23 дня после начала лечения кабозантинибом у женщины внезапно развилась одышка. Рентгенограмма грудной клетки показала гиперемия и кардиомегалию, а эхокардиография выявила тяжёлое нарушение систолической и диастолической функций. В реанимационном отделении после неинвазивной вентиляции с положительным давлением и инфузии инотропов сердечная функция практически восстановилась на 46-й день; после этого проводили поддерживающую терапию и лечение в соответствии с рекомендациями по поводу сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса.

M. P. Cicini с соавт. [3] описывают 2 случая впервые возникшей атриовентрикулярной блокады 2-го типа, требующей постоянной кардиостимуляции, у женщин при метастазирующем раке груди, получавших рибоциклиб или абемациклиб. У обоих пациентов не было анамнеза или факторов риска сердечных заболеваний, при первичном диагнозе «Аденокарцинома молочной железы» за-

писана нормальная электрокардиограмма в покое в 12 отведениях. Во время последующего наблюдения до регистрации описываемого осложнения не было обнаружено дисфункции левого желудочка или аритмии, сердечные биомаркеры были в норме. Данные случаи свидетельствуют о клинической значимости более частого мониторинга сердечной деятельности у больных, получающих любые химиотерапевтические препараты.

Оксалиплатин является одним из наиболее часто используемых химиотерапевтических препаратов для лечения рака желудка и колоректального рака, сообщения о кардиотоксичности, вызванной оксалиплатином, очень малочисленны. В связи с этим X. Chen и соавт. [49] сообщают о 76-летнем мужчине с аденокарциномой пищеводно-желудочного перехода, у которого был в анамнезе инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST (давность 40 дней) и после введения оксалиплатина развилась новая атриовентрикулярная блокада третьей степени. Лечение оксалиплатином было немедленно прекращено и, чтобы избежать будущих эпизодов, а также в целях безопасности пациенту имплантировали постоянный кардиостимулятор и начали терапию гидрохлоридом дилтиазема (diltiazem hydrochloride). Атриовентрикулярная блокада исчезла после отмены оксалиплатина, рецидив нарушения проводимости при проведении химиотерапии в будущем обнаружен не был. То есть даже самые распространённые и считающиеся безопасными химиотерапевтические препараты могут вызывать опасные для жизни побочные эффекты со стороны сердца.

Изменение эпикардимальной жировой ткани связано с сердечной дисфункцией, состояние этой ткани сравнивали до и после начала химиотерапии при раке молочной железы в зависимости от типа лечения. Субклиническую кардиотоксичность определяли как ухудшение фракции выброса левого желудочка на $\geq 10\%$ до абсолютного значения $> 50\%$ с нижним пределом нормы, измеренным с помощью стандартной эхокардиографии. Из 234 пациентов при раке молочной железы 85 получали адъювантную химиотерапию на основе антрациклина, а 149 — химиотерапию без антрациклина. Отмечено статистически значимое увеличение индекса объёма эпикардимальной жировой ткани (мл/кг/м^2) в конце химиотерапии в группе с лечением антрациклином, по сравнению с исходным уровнем ($3,33 \pm 1,53$ против $2,90 \pm 1,52$, $p < 0,001$), но не в группе без этого препарата. В течение периода наблюдения субклиническая кардиотоксичность развилась у 20/234 (8,6%) пациентов в общей группе (13/85 (15,3%) при использовании антрациклина и 7/149 (4,8%) без него). В многопараметрическом анализе прирост индекса

объёма эпикардальной жировой ткани после химиотерапии был связан с более низким риском субклинической кардиотоксичности при введении антрациклина. Измерение эпикардальной жировой ткани во время химиотерапии на основе антрациклинов может помочь выявить пациентов, уязвимых к кардиотоксичности, вызванной химиотерапией. Раннее обнаружение изменения объёма такой ткани может позволить проводить индивидуальную химиотерапию с предотвращением кардиотоксичности [50].

Артериальная гипертензия является очень частым сопутствующим заболеванием у больных при раке из-за общих факторов риска. Кроме того, многие онкологические препараты, в том числе новые, воздействующие на тирозинкиназу, могут вызывать артериальную гипертензию или нарушать баланс уже существующей артериальной гипертензии. Тяжёлая артериальная гипертензия может привести к сердечным, почечным или сосудистым осложнениям и потребовать прекращения или модификации противоопухолевого лечения. Должен быть организован адекватный кардиомониторинг до, во время и после лечения, чтобы обеспечить раннее лечение и избежать возможных осложнений [51].

Распространённый рак лёгкого вызывает повреждение лёгочной ткани и альвеолярно-капиллярного барьера, что приводит к изменениям в малом круге кровообращения и сердечной функции. У 75 пациентов с неоперабельным раком лёгкого были проведены два эхокардиографических исследования: до начала системной противоопухолевой терапии и после первой рентгенологической оценки эффективности противоопухолевого лечения. Сердечная дисфункция, связанная с терапией рака, чаще была выявлена у пациентов с рентгенологически подтверждённым прогрессированием заболевания раком лёгкого ($p=0,003$). Следует учитывать возможность сочетания кардиотоксического действия противоопухолевой терапии и сердечной дисфункции, связанной с прогрессированием неоперабельного рака лёгкого [52].

Внедрение передовых эхокардиографических методов в кардиоонкологию является растущей потребностью, поскольку они являются краеугольным камнем раннего выявления сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака. 3D-эхокардиография с оценкой деформации миокарда показали большую точность и воспроизводимость, чем классические 2D-измерения, при выявлении побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, проходящих противораковую терапию. Применение передовых эхо-методов для ежедневного наблюдения за больными при раке помогает выявить лиц с риском развития кардиотоксических осложнений во время и после лечения рака и

своевременно начать проведение необходимой коррекции [53].

Сердечные биомаркеры, активность антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатион-S-трансферазы и др.), электрокардиография, эхокардиография и магнитно-резонансная томография являются распространёнными диагностическими методами, используемыми для раннего выявления этих осложнений и своевременного вмешательства [19, 21, 22, 43, 46, 54]. Больные при раке могут страдать от снижения кардиореспираторных показателей, что также является побочным эффектом противораковой терапии и собственно развития опухоли [2].

Белок с молекулами адгезии сосудистых клеток 1-го типа (VCAM1) отдельно от коллагена высоко экспрессировался в сердце из-за повреждения в эпителиальных клетках при лечении животных доксорубицином. Методы диагностики кардиотоксичности, основанные на связывании VCAM1 с кардиомиоцитами, перспективны для выявления индуцированной доксорубицином кардиотоксичности и повреждений сердца на ранней стадии [31].

Есть рекомендации использовать окрашивание гематоксилином и эозином для выявления проявлений токсичности во время патогистологических исследований органов у экспериментальных животных, окрашивание сириусом красным и просвечивающую электронную микроскопию применять для выявления кардиотоксичности, для анализа накопления железа в тканях сердца — берлинскую лазурь, для выявления противоопухолевого эффекта *in vivo* — TUNEL-метод, для обнаружения экспрессии белков, связанных с ферроптозом — иммуногистохимическое окрашивание, для определения молекулярного механизма ферроптоза — методы высокопроизводительного секвенирования [21, 23, 27, 43].

Современная противораковая химиотерапия резко изменила лечение многих злокачественных новообразований, ранее ассоциировавшихся с неблагоприятным прогнозом. Клиническое улучшение и улучшение выживаемости выявили проблему кардиотоксичности, начиная от минимальных эффектов и заканчивая тяжёлыми сердечными неблагоприятными событиями, включая смерть. Химиотерапию также следует предлагать даже пациентам с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми факторами риска, тем самым увеличивая потенциальный вред кардиотоксичности. Своевременная диагностика и лечение кардиотоксичности могут значительно улучшить результаты и снизить тяжесть сердечно-сосудистых осложнений [54].

В связи с многофакторностью патогенеза кардиотоксичности, индуцированной даже од-

ним препаратом для химиотерапии рака, клинические проявления этого осложнения очень многочисленны. Сюда входят острая и хроническая сердечная недостаточность, различные аритмии, гипертензия большого и/или малого круга кровообращения, кардиомиопатия и миокардит, изменения клапанов, тромбозы и тромбоэмболия, ИБС и многие другие. При этом следует учитывать, что онкологические пациенты ещё до развития опухоли могли страдать различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, и что прогрессирование рака даже без терапевтического воздействия или до него может являться причиной неблагоприятных реакций со стороны сердца. Для выявления таких процессов необходимо наблюдение за кардиоонкологическими больными в динамике.

В связи с такой множественной клинической картиной такими же разнообразными должны быть и применяемые методы диагностики. Большинство исследователей рекомендуют для диагностирования кардиотоксичности использовать 3D-эхо- и электрокардиографию, также необходимо держать под постоянным контролем биомаркеры повреждения миокарда и активность антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатион-S-трансферазы и др.). Для выявления кардиотоксичности у экспериментальных животных, кроме уже указанных методов исследования, безусловно необходимым является патогистологическое исследование с применением иммуногистохимических методов.

Своевременное выявление, а значит и предупреждение, и уменьшение степени повреждающего воздействия, начинающегося кардиотоксического эффекта при использовании средств для химиотерапии рака возможно только при тесном сотрудничестве онкологов и кардиологов.

Способы уменьшения кардиотоксических эффектов противоопухолевых средств

Поиск эффективных и безопасных антагонистов доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности остаётся сложной задачей [44]. Снижение токсичности, вызванной химиопрепаратами, стало ключевым вопросом для улучшения выживаемости и качества жизни больных при раке [55]. Большое количество текущих исследований направлено на снижение кардиотоксичности, вызванной доксорубицином, через разработку систем адресной доставки и изучения механизмов кардиотоксичности [37]. На сегодняшний день существует ограниченное количество эффективных защитных средств для предотвращения или устранения кардиотоксичности, вызванной химиотерапией рака. Единственным препаратом,

одобренным Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) в США для лечения вызванной доксорубицином кардиотоксичности, является дексразоксан, хотя он может снижать чувствительность раковых клеток к химиотерапии и ограничен в применении [35].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 представляют собой группу противодиабетических препаратов, которые уменьшают сердечно-сосудистые нарушения. 20 крысам-альбиносам вводили доксорубицин для моделирования кардиомиопатии. Средние концентрации тропонина-T и pro-BNP (мозговой натрийуретический пептид, продуцируется кардиомиоцитами в ответ на их чрезмерное растяжение, синтез модулируется ионами кальция) в плазме крови крыс, получавших доксорубицин, были на значительно более высоком уровне, по сравнению с контрольной группой (10 животных). Лечение дапаглифлозином (dapagliflozin) вызывало значительное снижение концентрации сывороточных тропонина-T, pro-BNP, TNF- α ($p < 0,001$), FGF-21 и процента иммунореакции фибронектина ($p < 0,0001$), по сравнению с группой после введения только доксорубицина. Дапаглифлозин может улучшать сердечную дисфункцию и уменьшать патологические изменения миокарда, вызванные доксорубицином, у крыс без диабета [33].

Индукцированная химиотерапией кардиотоксичность приводит к подавлению высококонсервативной некодирующей кольцевой РНК (circRNA) рецептора инсулина у грызунов и пациентов, что способствует гибели кардиомиоцитов, сердечной дисфункции и повреждению митохондрий. Напротив, сверхэкспрессия этой РНК на основе аденоассоциированного вируса предотвращала опосредованную доксорубицином кардиотоксичность как в кардиомиоцитах грызунов, так и человека *in vitro*, а также в мышечной модели хронической кардиотоксичности после применения доксорубицина. Белок предрасположенности к раку молочной железы 1-го типа (Brca1) был идентифицирован как регулятор экспрессии указанной РНК. Подробный транскриптомный и протеомный анализ показал, что кольцевая РНК рецептора инсулина регулирует апоптотические и метаболические пути в кардиомиоцитах, физически взаимодействуя с белком, связывающим одноцепочечные ДНК, опосредуя его кардиопротекторные эффекты при доксорубициновом стрессе. Важно отметить, что *in vitro* транскрибированные и циркуляризованные имитаторы кольцевой РНК рецептора инсулина также защищали от кардиотоксичности, вызванной доксорубицином. Таким образом, кольцевая РНК рецептора инсулина представляет собой высококонсервативную РНК, которая супрессируется во время кардиотоксичности и ремоделирования

сердца, а её сверхэкспрессия и применение имитаторов предотвращает и обращает вспять опосредованную доксорубицином гибель кардиомиоцитов и улучшает сердечную функцию [39].

Пэгилированный липосомальный доксорубин (pegylated liposomal doxorubicin) представляет собой нано-доксорубициновый противораковый агент, который использовали ещё в 2014 г. для лечения рака яичников и молочной железы, множественной миеломы и саркомы Капоши. Такая форма доксорубина обладает значительной противоопухолевой эффективностью и хорошей переносимостью. Для пациентов с запущенными, рефрактерными и рецидивирующими злокачественными опухолями использование липосомальных форм доксорубина по-прежнему является одной из наиболее эффективных стратегий. Однако, хотя липосомальная форма доксорубина значительно меньше воздействует на миокард, кардиотоксичность препарата в кумулятивной дозе остаётся клинической проблемой [56].

Поверхностная модификация липосомы с включением малеимидной группы (maleimide group), которая может быстро и ковалентно конъюгировать с тиоловыми группами, продлевающими удержание доксорубина в опухоли и повышающими его эффективность, способствует более длительному присутствию препарата в опухоли, более значительному его поглощению клетками 4T1 и более сильному ингибирующему эффекту в отношении этих клеток. Такие липосомы продемонстрировали значительно более высокую противораковую эффективность и более низкую кардиотоксичность, чем липосомы с немодифицированной поверхностью, у мышей с ксенотрансплантатами опухоли 4T1 [57].

Чтобы преодолеть кардиотоксичность доксорубина и максимально использовать противораковый потенциал, были разработаны и синтезированы магнитные наночастицы, содержащие доксорубин и индоцианин зелёный в липосомальном носителе. Эти магнитолипосомы продемонстрировали нацеливание на рецептор интегрина $\alpha v \beta 3$ и высокую цитотоксичность в отношении нескольких линий раковых клеток. Было обнаружено, что механизм химиорадисенсибилизации включает активацию JNK-опосредованной проапоптотической сигнальной оси и отсроченную репарацию двухцепочечных разрывов ДНК. Визуализация в реальном времени показала, что накопление магнитолипосом с доксорубицином в опухоли примерно в 6–18 раз выше по сравнению с нецелевыми органами (почками, печенью, селезёнкой, кишечником, лёгкими и сердцем). Кроме того, нанопрепарат показал незначительную токсичность для сердечной ткани, о чём свидетельствовали уровни креатинкиназы-MB в сыворотке крови, гистопатологический анализ, активность антиоксидантных ферментов (каталазы и глутатион-S-трансферазы) и маркеры сердечного фиброза [43].

Для снижения кардиоповреждающего действия доксорубина связывали с водорастворимыми наночастицами (нанодисками), состоящими исключительно из кардиолипина и аполипопротеинового каркаса. Анализ методом флуоресцентной микроскопии показал, что на поглощение доксорубина и нацеливание на ядро культивируемых клеток гепатокарциномы (HepG2) или рака молочной железы (MCF7) не влияла созданная ассоциация с кардиолипином. Последующие исследования подтвердили, что свободный доксорубин и связанный с кардиолипином были эквивалентны с точки зрения ингибции пролиферативной активности в обеих клеточных линиях. Напротив, в исследованиях с кардиомиоцитами H9C2 связанный с кардиолипином доксорубин вызывал меньшее зависящее от концентрации снижение жизнеспособности клеток, чем свободный препарат. В то время как инкубация кардиомиоцитов H9C2 со свободным доксорубицином вызывала резкое снижение максимальной скорости потребления кислорода, клетки, обработанные доксорубицином, ассоциированным с кардиолипином, практически не пострадали. Взаимодействие доксорубина с кардиолипином играет роль в митохондриальной дисфункции, вызванной цитостатиком [16].

Была разработана эффективная наноплатформа для самосборки наночастиц посредством координации ионов трёхвалентного железа (Fe^{3+}), аментофлавона (amentoflavone), доксорубина и полифенола. Разработанные наночастицы обладали высокой эффективностью загрузки лекарственного средства, хорошей стабильностью и дисперсией в воде, пролонгированным присутствием в кровотоке и pH-зависимым высвобождением, что приводило к целенаправленному транспорту лекарственного средства и его усиленному накоплению в опухоли. Аментофлавоны из наночастиц могут ингибировать экспрессию семейства алдодокеторедуктаз 1B10 (AKR1B10) и ядерного фактора каппа В p65 (NF- κ B p65), что снижает кардиотоксичность, вызванную доксорубицином, и повышает эффективность химиотерапии [58].

Для преодоления неблагоприятных побочных эффектов доксорубина, повышения безопасности пациентов и усиления терапевтической эффективности создан термочувствительный биополимерный носитель доксорубина, который может целенаправленно воздействовать на опухолевую ткань путём локального применения умеренной гипертермии (41°C). Разработанный носитель лекарственного средства состоит из следующих компонентов: проникающий в клетку пептид (SynB1) для стимулирования поглощения

опухолью и клетками; термочувствительный эластин-подобный полипептид (ELP); (6-малеимидокапроил) гидразоновое производное доксорубина, содержащее pH-чувствительный гидразоновый линкер, который высвобождает доксорубин в кислой среде опухоли.

Бестимусных мышей с ксенотрансплантированной опухолью MDA-MB-231 лечили однократной внутривенной инъекцией 10 мг/кг свободного доксорубина, термочувствительным полимером с доксорубином и термочувствительным контрольным биополимером также с доксорубином в эквивалентных дозах. После 2-часовой обработки гипертермией опухоли показано в 2 раза более высокое поглощение термочувствительного полимера с доксорубином, по сравнению со свободным препаратом. Накопление термочувствительного контроля было сравнимо со свободным доксорубином, это указывает на то, что увеличение концентрации термочувствительного доксорубина в опухоли происходит из-за агрегации в ответ на воздействие тепла.

При использовании системы визуализации *in vivo* (IVIS), для определения биораспределения препаратов, в почках наблюдали более высокие уровни термочувствительного и нетермочувствительного полимеров, чем свободного доксорубина. Интенсивность флуоресценции сердец животных, получавших термочувствительный биополимерный носитель доксорубина, показала 5-кратное снижение накопления цитостатика, по сравнению с той же дозой свободного доксорубина. Термочувствительный полимер с доксорубином продемонстрировал 6-кратное увеличение соотношения концентрации препарата опухоль/сердце, относительно свободного доксорубина, что указывает на преимущественное накопление препарата в опухолях [36].

Благодаря своей pH и хелатирующему эффекту Cu^{2+} , поли(метакрилат лимонной кислоты) может быть использован в качестве двойного функционального наноносителя. Отрицательно заряженные карбоксильные группы связываются с положительно заряженными противоопухолевыми препаратами посредством электростатического взаимодействия с образованием стабильных лекарственных наночастиц. Были приготовлены наночастицы диаметром 84 нм из метакрилата с доксорубином, содержание лекарственного средства составило 68,3%. Такие наночастицы сохраняли хорошую стабильность и профиль длительного высвобождения. Эксперименты показали, что препарат может эффективно ингибировать рост клеток 4T1, а цитотоксичность по отношению к H9C2 значительно снизилась. Кроме того, благодаря своей способности эффективно адсорбировать ионы меди, метакрилат продемонстрировал хороший эффект ингибиро-

вания роста сосудов *in vitro*. Эксперименты на животных показали, что созданные наночастицы обладают более сильным противораковым действием, чем чистый доксорубин; скорость ингибирования опухоли увеличилась в 1,5 раза. Эксперименты с миокардиальной токсичностью подтвердили, что наночастицы снижают кардиотоксичность доксорубина [59].

Ингибиторы тирозинкиназы представляют собой противораковые препараты нового поколения с высоким потенциалом в отношении супрессии пролиферации и роста раковых клеток. Однако эти ингибиторы связаны с тяжелой кардиотоксичностью, что ограничивает их клиническую ценность. Одним из ингибиторов тирозинкиназы, который был недавно разработан, но недостаточно изучен, является понатиниб (ponatinib). С целью снижения кардиотоксичности понатиниба Poly(D,L-lactide-co-glycolide)-b-poly(ethyleneoxide)-b-poly(D,L-lactide-co-glycolide) триблок-кополимер использовали для синтеза нагруженных понатинибом наночастиц с целью лечения хронического миелоидного лейкоза. В дополнение к физико-химической характеристике наночастиц (форма, размер, распределение по размерам, поверхностный заряд, скорость растворения, содержание лекарственного средства и эффективность инкапсуляции), эффективность и безопасность этих систем доставки лекарственных средств оценивали *in vivo* с использованием рыбок данио. Результаты показали, что нагруженные понатинибом наночастицы в концентрации 0,001 мг/мл нетоксичны/некардиотоксичны при лечении ксенотрансплантата рака у рыбок данио [60].

Трастузумаб (trastuzumab) представляет собой моноклональные антитела, нацеленные на HER2 (ErbB2). Комбинированное введение трастузумаба и доксорубина продемонстрировало мощную противораковую эффективность; однако этот режим может сопровождаться тяжелой сердечной токсичностью. Экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток (ЭМСК), представляют собой наноразмерные везикулы, играющие решающую роль в межклеточной коммуникации, продемонстрировали эффективность при лечении различных заболеваний. Исследовали кардиопротекторные эффекты ЭМСК в модели кардиотоксичности, опосредованной доксорубином/трастузумабом. 49 крыс-самцов были случайным образом разделены на четыре группы: группа I (контрольная); группа II (доксорубин/трастузумаб); группа III (защитный эффект); и группа IV (лечебный эффект). Внутривентрикулярное введение ЭМСК снижало степень повреждения сердца как в защитных, так и в лечебных протоколах; однако в защитном протоколе эффективность была значительно выше. Сигнальные пути NRG-1/HER2, MAPK, PI3K/AKT,

PJNK/JNK и PSTAT/STAT играют роль в опосредовании кардиопротективных эффектов ЭМСК [21].

ЭМСК с тетраэдрической ДНК-наноструктурой «G-C» уменьшают гепатотоксичность, вызванную доксорубицином, так как пары оснований «G-C» удаляют доксорубин. Кроме того, инъекция этих экзосом с кардиомиопатическим пептидом значительно снижает кардиотоксичность, вызванную доксорубицином без влияния на его противораковые эффекты. Интересно, что созданные экзосомы могут также способствовать поляризации макрофагов в тип M2 для восстановления тканей [55].

Натуральные продукты предоставляют богатые ресурсы для поиска новых кардиозащитных средств. Для кардиопротекции при использовании доксорубина растительные полифенолы вызывают значительный интерес из-за их антиоксидантных свойств и хорошего профиля безопасности [44, 45].

Оценивали как доксорубин модулирует энергию и сократительную функцию миокарда в эксперименте на мышах. Сердечные функции анализировали с помощью эхокардиографии, а доксорубин-опосредованную передачу сигналов оценивали на изолированных кардиомиоцитах. Кроме того, кардиозащитное и противоопухолевое действие бревискапина (*breviscapine*, экстракт нескольких флавоноидов *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand.-Mazz., содержащий более 85% скутелларина, традиционно используют в Китае в качестве препарата, активирующего кровообращение для улучшения церебрального кровоснабжения и лечения ИБС) в сочетании с доксорубицином изучали на моделях опухоли молочной железы у мышей. Интересно, что бревискапин повышает эффективность продукции АТФ и восстанавливает энергетический гомеостаз миокарда путём модулирования серотонин-глюкозо-миокардиальной петли PI3K/AKT, увеличивая утилизацию глюкозы сердцем и снижая окисление липидов. Этот препарат усиливает митохондриальную аутофагию через путь PINK1/Parkin, устраняет накопление повреждённых митохондрий, вызванное доксорубицином, уменьшает степень сердечного фиброза и восстанавливает гомеостаз микроокружения сердца. Важно отметить снижение выраженности воспаления в тканях сердца с уменьшением инфильтрации миелоидными иммуносупрессивными клетками, и этот эффект является синергетическим с противоопухолевым действием доксорубина. Таким образом, восстановление или сохранение энергетического гомеостаза миокарда и своевременный клиренс повреждённых митохондрий способствуют предотвращению антрациклин-индуцированной кардиотоксичности и повышают эффективность лечения опухолей [22].

У мышей BALB/c и на культивируемых кардиомиоцитах HL-1 моделировали кардиотоксичность введением адриамицина. Псоралидин (*psoralidin*, природное фенольное соединение, содержащееся в семенах *Psoralea corylifolia*) значительно улучшал показатели сердечной деятельности, биохимические параметры крови и функцию митохондрий, а также снижал степень фиброза миокарда, окислительного стресса и апоптоза у мышей с адриамициновой кардиотоксичностью. Фитопрепарат значительно увеличивал жизнеспособность клеток, ингибировал высвобождение ЛДГ, уменьшал окислительный стресс и апоптоз и улучшал функцию митохондрий в клетках HL-1, повреждённых адриамицином [38].

Глицирретиновая кислота (*glycyrrhetic acid*) — основное биологически активное соединение солодки, одной из самых известных пищевых добавок и лекарственных растений в мире. Глицирретиновая кислота обладает потенциальной способностью защищать сердца мышей от повреждений, вызванных доксорубицином. Глицирретиновая кислота *in vitro* ингибирует вызванную доксорубицином гибель клеток H9c2 и AC16, не влияя на противораковые эффекты самого доксорубина, также значительно уменьшалась индуцированная доксорубицином генерация активного кислорода, митохондриальная дисфункция и апоптоз в клетках H9c2. Кроме того, глицирретиновая кислота устраняла экспрессию проапоптотических белков и восстанавливала сигнальный путь Nrf2/HO-1 в клетках H9c2, обработанных доксорубицином. *In vivo* глицирретиновая кислота ослабляла индуцированную доксорубицином сердечную дисфункцию с восстановлением ударного объёма и сердечного выброса у трансгенных эмбрионов рыбок данио. В модели рака молочной железы у мышей 4T1, получавших доксорубин, глицирретиновая кислота предотвращала потерю массы тела, ослабляла сердечную дисфункцию и увеличивала выживаемость без ущерба для противоопухолевой эффективности. Кроме того, ослаблялось окислительное повреждение, уменьшался апоптоз кардиомиоцитов и восстанавливалась экспрессия Nrf2 и HO-1 в миокарде мышей после воздействия доксорубицином [34].

Комбинация доксорубина и агентов с кардиозащитной активностью является эффективной стратегией для улучшения терапевтического результата. *Ganoderma lucidum* — самый известный съедобный гриб семейства Ganodermataceae. Он обычно используется в традиционной китайской медицине или в качестве продукта здравоохранения. *Amauroderma rugosum* — ещё один род грибов из семейства Ganodermataceae, но о его фармакологической активности и лечебной ценности мало сообщений. Изучали *in vitro* и *in vivo* кардиозащитные эффекты водного экстракта

Amauroderma на фоне доксорубин-индуцированной кардиотоксичности.

Результаты показали, что экстракты *Amauroderma* и *Ganoderma* могут усиливать противораковый эффект доксорубина. Экстракт *Amauroderma* значительно уменьшал окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию и апоптоз, наблюдаемые в крысиных кардиомиоцитах H9c2, после воздействия доксорубином. Однако нокдаун Nrf2 с помощью малых интерферирующих РНК (siRNA) устранял защитные эффекты *Amauroderma* в этих клетках.

Кроме того, доксорубин повышал экспрессию проапоптотических белков и подавлял сигнальные пути Akt/mTOR и Nrf2/HO-1, и эти эффекты можно было обратить вспять с помощью экстракта *Amauroderma*. Соответственно, экстракт *Amauroderma* значительно продлевал время выживания, предотвращал потерю массы тела и уменьшал сердечную дисфункцию у мышей, получавших доксорубин. Кроме того, окислительный стресс и апоптоз были подавлены, в то время как экспрессия Nrf2 и HO-1 была повышена в тканях сердца мышей, получавших доксорубин, после обработки экстрактом *Amauroderma*. Экстракт *Ganoderma* обладал меньшим кардиопротекторным эффектом при воздействии доксорубином как *in vitro*, так и *in vivo*. Одним из возможных механизмов кардиозащитного эффекта при кардиотоксичности, вызванной доксорубином, была активация mTOR/Akt и Nrf2/HO-1-зависимых путей, которые могут уменьшать окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию и апоптоз кардиомиоцитов [45].

Оценивали *in vitro* с использованием кардиомиобластов H9C2 влияние биоактивного экстракта съедобного сморчка *Morchella esculenta* на кардиотоксичность, вызванную доксорубином. Экстракт снижал цитотоксичность, вызванную доксорубином в концентрациях 150 или 200 мкг ($p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно). Уровни маркеров повреждения миокарда, повышенные доксорубином, стали значительно меньше после применения экстракта ($p < 0,01$). Концентрации эндогенных антиоксидантов, таких как SOD, GPx и GSH, сниженные в результате введения доксорубина, были восстановлены почти до нормального уровня с помощью препарата грибов. Гистопатологическое наблюдение подтвердило защитный эффект экстракта [61].

Ингибирование и модуляция ферроптоза устраняет кардиотоксичность, индуцированную доксорубином [24, 25]. Этоксикин (ethoxyquin) является липофильным антиоксидантом, широко используемым для консервирования пищевых продуктов и, таким образом, это соединение может быть потенциальным терапевтическим

препаратом для профилактики кардиотоксичности, связанной с накоплением продуктов перекисного окисления липидов.

В связи с этим исследовали ингибирующее действие этоксикина против ферроптоза и терапевтическую эффективность при индуцированной доксорубином гибели культивируемых кардиомиоцитов и кардиотоксичности в модели *in vivo* у мышей. В культуре кардиомиоцитов лечение этоксикинном эффективно предотвращало ферроптоз. Этоксикин снижал доксорубин-индуцированную гибель клеток, сопровождающуюся супрессией малонового диальдегида и перекисного окисления липидов в митохондриях.

Кроме того, этоксикин в значительной степени предотвращал доксорубин-индуцированную гибель клеток без какого-либо подавления расщепления каспаз, связанного с апоптозом. У мышей с сердечно-сосудистой недостаточностью, вызванной применением доксорубина, лечение этоксикинном улучшало сердечные нарушения, такие как сократительная дисфункция и атрофия миокарда, а также застой в лёгких. Этоксикин также подавлял активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинкиназы в сыворотке, снижал концентрацию продуктов перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид и акролеин), а также ингибировал сердечный фиброз. В совокупности этоксикин является эффективным антиоксидантом для профилактики ферроптоза при кардиотоксичности, вызванной доксорубином [26].

Крыс Sprague-Dawley и первичные кардиомиоциты использовали для создания моделей кардиотоксичности, вызванной доксорубином. Изучали эффекты паеonoла (paeonol, вещество фенольного ряда, выделяемое из растений рода пион, применяется в традиционной медицине Китая, в отдельных исследованиях показано, что может обладать противовоспалительными и обезболивающими свойствами) на повреждение миокарда, митохондриальную функцию, митохондриальную динамику и сигнальные пути. Паеonoл усиливал опосредованное Mfn2 слияние митохондрий, восстанавливал их функцию и работу сердца как *in vivo*, так и *in vitro* в условиях применения доксорубина. Флавоноид способствовал Mfn2-опосредованному слиянию митохондрий путём активации фактора транскрипции Stat3, который напрямую связывается с промотором Mfn2 и повышает его экспрессию транскрипции. Защитные свойства паеonoла снижались при нокдауне Mfn2. Также показано, что прямой мишенью паеonoла является PKC ϵ , который взаимодействует со Stat3 и делает возможным его фосфорилирование и активацию. Паеonoл-индуцированное фосфорилирование Stat3 и

Mfn2-опосредованное слияние митохондрий ингибировались при нокдауне РКСе. Кроме того, паеонол не влиял на противоопухолевую эффективность доксорубина в отношении некоторых опухолевых клеток [35].

Изучали кардиозащитное действие *P. ginseng* С.А. Мей, фебуксостата (febuxostat) и их комбинации при кардиотоксичности, вызванной доксорубином. 35 крыс-самцов Sprague Dawley были случайным образом разделены на пять групп, по 7 животных в каждой. Контрольная группа получала физиологический раствор, в индуцированной группе вводили только доксорубин, а опытные группы получали *P. ginseng*, фебуксостат или их комбинацию до инъекций доксорубина. Лечение комбинацией фебуксостата и *P. ginseng* до доксорубина привело к значительному снижению показателей острой доксорубин-индуцированной кардиотоксичности. Комбинация *P. ginseng* и фебуксостата оказывает более выраженное кардиозащитное действие, по сравнению с *P. ginseng* или фебуксостатом по отдельности. Потенциальный механизм этой комбинации был, в основном, опосредован противовоспалительным и антиоксидантным действием и *P. ginseng*, и фебуксостата [32].

Оценивали экстракт *Rheum turkestanicum* в отношении кардиотоксичности доксорубина из-за значительной антиоксидантной активности препарата *in vitro*. Самцам крыс Wistar вводили доксорубин в дозе 2,5 мг/кг внутривенно через день в течение 2 нед. для создания накопительной дозы. *R. turkestanicum* инъецировали в дозе 100 или 300 мг/кг внутривенно, начиная со второй недели в течение 7 дней. На 15-й день у животных брали кровь из сердечной ткани для определения аланинаминотрансферазы, креатинкиназы миокарда, тропонина-Т, ЛДГ и BNP типа В. Кроме того, гомогенизировали сердца для определения уровня и активности супероксиддисмутазы, каталазы, малонового диальдегида и тиолов. Доксорубин повышал уровень всех сердечных ферментов и малонового диальдегида, коррелируя со снижением активности супероксиддисмутазы, каталазы и тиолов. Гистопатологическое исследование выявило в миокарде экстрацеллюлярный отёк, умеренное полнокровие и очаговые геморрагии. Применение *R. turkestanicum* улучшало указанные патофизиологические изменения, вызванные доксорубином [23].

Экстракт какао-бобов *Theobroma cacao* L. исследовали на предмет его эффективности у мышей против асцитной карциномы Эрлиха и органопротекторного действия при использовании доксорубина для лечения указанной карциномы. У мышей, которым вводили экстракт отдельно или в комбинации с доксорубином, наблюдали значительную ингибицию роста

карциномы и уменьшение тяжести вызванных доксорубином изменений. Кроме того, лечение экстрактом значительно увеличило продолжительность жизни мышей и повысило систему антиоксидантной защиты. Препарат также выражено улучшил показатели сердечных, печёночных и почечных функций, а также маркеры окислительного стресса, при этом стали меньше гистопатологические изменения, вызванные доксорубином. Экстракт *Theobroma cacao* может служить адъювантным нутрицевтиком при химиотерапии рака [42].

Гидрокситирозол, основное фенольное соединение, содержащееся в оливковом масле, может быть потенциальным кандидатом для кардиопротекции при химиотерапии с использованием доксорубина из-за выдающихся антиоксидантных и противораковых свойств. Гидрокситирозол противодействовал индуцированной доксорубином цитотоксичности в кардиомиоцитах, действуя на уровень супероксиддисмутазы-2 и окислительный ответ, а также на механизмы апоптоза, опосредованные Bcl-2/Bax. В то же время препарат не мешал противоопухолевым эффектам доксорубина при воздействии на клетки остеосаркомы [44].

Возможно, что мелатонин, который является противораковым средством, ингибирующим пролиферацию опухолевых клеток, индуцирующим апоптоз и ингибирующим метастазирование, может усиливать противоопухолевые эффекты доксорубина (такие как запуск апоптоза и подавление метастазирования), спасая другие органы от его побочных эффектов, например, кардио- и нефротоксичности [40].

Была создана модель ксенотрансплантата опухоли MCF-7 на голых мышах для проверки синергетического противоопухолевого эффекта лекарственных средств *in vivo*. Гистопатологический анализ опухолевых тканей показал, что комбинация комплекса рутения и доксорубина значительно способствует апоптозу опухолевых клеток. Лечение доксорубином с рутением предупреждало повреждение сердечной ткани, фиброз миокарда и накопление в нём железа (ферроптоз). Комбинация комплекса рутения и доксорубина синергетически ингибирует рост опухоли и может значительно уменьшить и облегчить токсические побочные эффекты доксорубина, особенно кардиотоксичность [27].

Элиминация стареющих кардиомиоцитов с помощью сенолитика Навитоклакс в различных формах приводит к достоверному снижению маркеров старения и кардиотоксичности, развившейся после применения доксорубина, вместе с восстановлением сердечной функции у мышей, что подтверждается последующей эхокардиографией [19].

Хорошо известно, что программы физических упражнений могут принести пользу пациентам с сердечными заболеваниями и при раке. У населения в целом регулярные упражнения могут снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний, смертности и рака. Модификации экспрессии генов, вызванные физическими упражнениями, приводят к улучшению параметров сердечно-сосудистой системы и повышению общей физической подготовки, влияя на укорочение теломера, окислительный стресс, функцию сосудов и механизмы восстановления ДНК. У больных при раке физические упражнения, как правило, безопасны и хорошо переносятся; это связано с улучшением показателей кардиореспираторной системы на 10–15%, что потенциально может противодействовать неблагоприятным эффектам противораковой терапии. Кардиологическая реабилитация может снизить кардиотоксичность благодаря преимуществам, уже доказанным для людей, страдающих от рака или сердечной патологии. Кроме того, тот факт, что механизмы кардиозащиты совпадают с аналогичными механизмами, положительно влияющими на кардиальную реабилитацию, делает последнюю ещё более вероятным вариантом для кардиоонкологических пациентов. Из-за нестабильной функциональной способности и флуктуирующей иммунокомпетентности этим пациентам требуются специально подобранные программы упражнений, разработанные совместно кардиологами и онкологами [2].

Во время возникновения осложнений любой терапии имеется возможность отмены препаратов. Однако при проведении консервативного лечения рака и развитии побочных эффектов полная отмена всех лекарственных средств невозможна, приходится продолжать терапию, проводить повторные её курсы, нередко в течение всей жизни пациента. В связи с этим необходимы методы уменьшения выраженности кардиотоксического эффекта, подавления неблагоприятного влияния на миокард противоопухолевых средств.

При внимательном изучении рекомендуемых в литературе методов коррекции кардиотоксичности обращает на себя внимание многочисленность работ вообще и в частности статей, посвящённых фитопрепаратам. Это, кроме подтверждения остроты проблемы, на наш взгляд свидетельствует о неудовлетворительности учёных и клиницистов существующими подходами к снижению побочных неблагоприятных осложнений химиотерапии рака.

По-прежнему остаются актуальными поиск и разработка эффективных методов профилактики и лечения кардиотоксичности препаратов для химиотерапии.

Заключение

Таким образом, при анализе литературы 2022 г. по кардиотоксичности противоопухолевых препаратов выявлена значительная многочисленность данных по патогенезу кардиотоксичности даже одного химиотерапевтического средства (нарушения перекисного окисления липидов, ингибирование ферментов в кардиомиоцитах, изменения в состоянии эндотелия, воспалительные процессы и иммунные дисфункции, нарушение гомеостаза ионов кальция и калия, митохондриальные повреждения, разрывы ДНК, разнообразные изменения концентраций различных циркулирующих микроРНК, пироптоз, апоптоз, ферроптоз, аутофагия и многие другие), что свидетельствует о многофакторности воздействия и об особенностях индивидуальной чувствительности каждого пациента к тому или иному препарату.

Возникновение кардиоповреждающего эффекта в каждом отдельном случае, обусловленном применением одного и того же препарата, может быть связано с различным патогенетическим механизмом. В связи с многофакторностью патогенеза кардиотоксичности, клинические проявления этого осложнения также многочисленны, сюда входят острая и хроническая сердечная недостаточность, различные аритмии, гипертензия большого и/или малого круга кровообращения, кардиомиопатия и миокардит, изменения клапанов, тромбозы и тромбоэмболия, ИБС и многие другие.

При этом следует учитывать, что онкологические пациенты ещё до развития опухоли могли страдать различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, и что прогрессирование рака даже без терапевтического воздействия или до него может являться причиной неблагоприятных реакций со стороны сердца. Для выявления таких процессов необходимо наблюдение за кардиоонкологическими больными в динамике. В связи с такой множественной клинической картиной такими же разнообразными должны быть и применяемые методы диагностики.

Большинство исследователей рекомендуют для диагностирования кардиотоксичности использовать 3D-эхо- и электрокардиографию, также необходимо держать под постоянным контролем биомаркеры повреждения миокарда и активность антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатион-S-трансферазы и др.). Для выявления кардиотоксичности у экспериментальных животных, кроме уже указанных методов исследования, безусловно необходимым является патогистологическое исследование с применением иммуногистохимии. Во время возникновения осложнений любой терапии имеется возможность отмены препаратов.

Однако при проведении консервативного лечения рака и развитии побочных эффектов полная отмена всех лекарственных средств невозможна, приходится продолжать терапию, проводить повторные её курсы, нередко в течение всей жизни пациента. В связи с этим необходимы методы уменьшения выраженности кардиотоксического эффекта, подавления неблагоприятного влияния на миокард противоопухолевых средств.

При рассмотрении представленных в литературе способов уменьшения неблагоприятного влияния химиотерапевтических средств на миокард необходимо отметить многочисленность публикаций вообще и среди них статей, посвященных растительным препаратам. Это не только подтверждает актуальность и важность проблемы, но также может служить доказательством отсутствия эффективных подходов к снижению осложнений химиотерапии рака.

По-прежнему остаются актуальными поиск и разработка эффективных методов профилактики и лечения кардиотоксичности препаратов для химиотерапии. Своевременное выявление, а значит

и предупреждение, и уменьшение степени повреждающего воздействия, начинающегося кардиотоксического эффекта при использовании средств для химиотерапии рака возможно только при тесном сотрудничестве онкологов и кардиологов.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы ИХБФМ СО РАН «Фундаментальные основы здоровьесбережения» № 121031300045-2. Финансовой поддержки со стороны кампаний-производителей лекарственных препаратов, а также других спонсоров авторы не получали.

Участие авторов. Майбородин И. В. — обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных; Шумейкина А. О. — обработка материала; Майбородина В. И. — анализ и интерпретация данных; Красильников С. Э. — идея публикации, анализ и интерпретация данных, научное редактирование.

Литература/References

- Annabelle J. Que doit savoir un cardiologue sur le suivi et la prise en charge d'une femme atteinte de cancer du sein? [What should a cardiologist know about the follow-up and management of a woman with breast cancer?]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2022; S0003-3928(22)00115-9. French. doi: 10.1016/j.ancard.2022.07.007.
- Elad B., Habib M., Caspi O. Cardio-Oncology Rehabilitation-Present and Future Perspectives. *Life (Basel)*. 2022; 12 (7): 1006. doi: 10.3390/life12071006. PMID: 35888095; PMCID: PMC9320714.
- Cicini M. P., Ferretti G., Morace N., Nisticò C., Cognetti F., Rulli F. Second-degree type 2 atrioventricular block requiring permanent cardiac pacing in patients on CDK4/6 inhibitors: report of two cases. *Breast Care (Basel)*. 2022; 17(3):330-335. doi: 10.1159/000519728.
- Khairnar S. I., Kulkarni Y. A., Singh K. Cardiotoxicity linked to anticancer agents and cardioprotective strategy. *Arch Pharm Res*. 2022; 45 (10): 704-730. doi: 10.1007/s12272-022-01411-4.
- Chen Y., Shi S., Dai Y. Research progress of therapeutic drugs for doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Biomed Pharmacother*. 2022; 156: 113903. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113903.
- Guler M. N., Tscheller N. M., Sabater-Molina M., Gimeno J. R., Nebigil C. G. Evidence for reciprocal network interactions between injured hearts and cancer. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 929259. doi: 10.3389/fcvm.2022.929259.
- de Wit S., Glen C., de Boer R. A., Lang N. N. Mechanisms shared between cancer, heart failure, and targeted anti-cancer therapies. *Cardiovasc Res*. 2022; cvac132. doi: 10.1093/cvr/cvac132.
- Zhang X. Y., Wang Q., Yang K. L., Wei D., Liu X. N. Preventive strategies of cancer therapeutics-related cardiotoxicity in childhood cancer survivors: a protocol of systematic review. *BMJ Open*. 2022; 12 (9): e065776. doi: 10.1136/bmjopen-2022-065776.
- Liu B., Wang Y., Lyu D., Ma F. Focus on anticancer therapy-induced cardiotoxicity from the perspective of oncologists. *Chin Med J (Engl)*. 2022. doi: 10.1097/CM9.00000000000002133.
- Porter C., Azam T. U., Mohanany D., Kumar R., Chu J., Lenihan D., Dent S., Ganatra S., Beasley G. S., Okwuosa T. Permissive cardiotoxicity: the clinical crucible of cardio-oncology. *JACC CardioOncol*. 2022; 4 (3): 302-312. doi: 10.1016/j.jaccao.2022.07.005.
- Pantazi D., Tselepis A. D. Cardiovascular toxic effects of antitumor agents: Pathogenetic mechanisms. *Thromb Res*. 2022; 213 Suppl 1: S95-S102. doi: 10.1016/j.thromres.2021.12.017.
- Chianca M., Fabiani I., Del Franco A., Grigoratos C., Aimo A., Panichella G., Giannoni A., Castiglione V., Gentile F., Passino C., Cipolla C. M., Cardinale D. M., Emdin M. Management and treatment of cardiotoxicity due to anticancer drugs: 10 questions and answers. *Eur J Prev Cardiol*. 2022; 29 (17): 2163-2172. doi: 10.1093/eurjpc/zwac170.
- Bikomeye J. C., Terwoord J. D., Santos J. H., Beyer A. M. Emerging mitochondrial signaling mechanisms in cardio-oncology: beyond oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022; 323 (4): H702-H720. doi: 10.1152/ajpheart.00231.2022.
- Ishiguchi H., Uchida M., Okamura T., Kobayashi S., Yano M. Acute heart failure following the initiation of cabozantinib, a multikinase inhibitor: A case report. *J Cardiol Cases*. 2022; 26 (3): 217-220. doi: 10.1016/j.jccase.2022.04.012.
- Brandão S. R., Carvalho F., Amado F., Ferreira R., Costa V. M. Insights on the molecular targets of cardiotoxicity induced by anticancer drugs: A systematic review based on proteomic findings. *Metabolism*. 2022; 134: 155250. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155250.
- Fox C. A., Romenskaia I., Dagda R. K., Ryan R. O. Cardiolipin nanodisks confer protection against doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2022; 1864 (10): 183984. doi: 10.1016/j.bbamem.2022.183984.
- Moro N., Dokshokova L., Perumal Vanaja I., Prando V., Cnudde S. J. A., Di Bona A., Bariani R., Schirone L., Bause B., Angelini A., Sciarretta S., Ghigo A., Mongillo M., Zaglia T. Neurotoxic Effect of Doxorubicin Treatment on Cardiac Sympathetic Neurons. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (19): 11098. doi: 10.3390/ijms231911098.
- Xie S., Yang Y., Luo Z., Li X., Liu J., Zhang B., Li W. Role of non-cardiomyocytes in anticancer drug-induced cardiotoxicity: A systematic review. *iScience*. 2022; 25 (11): 105283. doi: 10.1016/j.isci.2022.105283.
- Lérida-Viso A., Estepa-Fernández A., Morellá-Aucejo Á., Lozano-Torres B., Alfonso M., Blandez J. E., Bisbal V., Sepúlveda P., García-Fernández A., Orzáez M., Martínez-Mañez R. Pharmacological senolysis reduces doxorubicin-induced cardiotoxicity and improves cardiac function in mice. *Pharmacol Res*. 2022; 183: 106356. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106356.
- Kim S. W., Ahn B. Y., Tran T. T. V., Pyun J. H., Kang J. S., Leem Y. E. PRMT1 suppresses doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Cell Signal*. 2022; 98: 110412. doi: 10.1016/j.cellsig.2022.110412.
- Ebrahim N., Al Saihati H. A., Mostafa O., Hassouna A., Abdulsamea S., Abd El Aziz M. El Gebaly E., Abo-Rayah N. H., Sabry D., El-Sherbiny M., Madboly A. G., Hussien N. I., Saadani R. E. H., Ebrahim H. A., Badr O. A. M., Elsherbiny N. M., Salim R. F. Prophylactic evidence of MSCs-derived exosomes in doxorubicin/trastuzumab-induced cardiotoxicity: beyond mechanistic target of NRG-1/Erb signaling pathway. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (11): 5967. doi: 10.3390/ijms23115967.
- Li M. J., Sun W. S., Yuan Y., Zhang Y. K., Lu Q., Gao Y. Z., Ye T., Xing D. M. Brevisscapine remodels myocardial glucose and lipid metabolism by regulating serotonin to alleviate doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 930835. doi: 10.3389/fphar.2022.930835.
- Hosseini A., Safari M. K., Rajabian A., Boroumand-Noughabi S., Eid A. H., Al Dhaheeri Y., Gumprich E., Sahebkar A. Cardioprotective effect of

- rheum turkestanicum against doxorubicin-induced toxicity in rats. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 909079. doi: 10.3389/fphar.2022.909079.
24. Liu X., Li D., Pi W., Wang B., Xu S., Yu L., Yao L., Sun Z., Jiang J., Mi Y. LCZ696 protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting ferroptosis via AKT/SIRT3/SOD2 signaling pathway activation. *Int Immunopharmacol.* 2022; 113 (Pt A): 109379. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109379.
 25. Yu W., Chen C., Xu C., Xie D., Wang Q., Liu W., Zhao H., He F., Chen B., Xi Y., Yan Y., Yu L., Cheng J. Activation of p62-NRF2 Axis protects against doxorubicin-induced ferroptosis in cardiomyocytes: a novel role and molecular mechanism of resveratrol. *Am J Chin Med.* 2022; 50 (8): 2103–2123. doi: 10.1142/S0192415X22500902.
 26. Tadokoro T., Ikeda M., Abe K., Ide T., Miyamoto H. D., Furusawa S., Ishimaru K., Watanabe M., Ishikita A., Matsushima S., Koumura T., Yamada K. I., Imai H., Tsutsui H. Ethoxyquin is a Competent Radical-Trapping Antioxidant for Preventing Ferroptosis in Doxorubicin Cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2022; 80 (5): 690–699. doi: 10.1097/FJC.0000000000001328.
 27. Tang X. G., Lin K., Guo S. W., Rong Y., Chen D., Chen Z. S., Ping F. F., Wang J. Q. The Synergistic Effect of Ruthenium Complex Δ -Ru1 and Doxorubicin in a Mouse Breast Cancer Model. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2022; 18 (2): 174–186. doi: 10.2174/1574892817666220629105543.
 28. Zhang C., Dan Q., Lai S., Zhang Y., Gao E., Luo H., Yang L., Gao X., Lu C. Rab10 protects against DOX-induced cardiotoxicity by alleviating the oxidative stress and apoptosis of cardiomyocytes. *Toxicol Lett.* 2023; 373: 84–93. doi: 10.1016/j.toxlet.2022.10.005.
 29. Liang F., Zhang K., Ma W., Zhang H., Sun Q., Xie L., Zhao Z. Impaired autophagy and mitochondrial dynamics are involved in Sorafenib-induced cardiomyocyte apoptosis. *Toxicology.* 2022; 481: 153348. doi: 10.1016/j.tox.2022.153348.
 30. Chang W. T., Liu C. F., Feng Y. H., Liao C. T., Wang J. J., Chen Z. C., Lee H. C., Shih J. Y. An artificial intelligence approach for predicting cardiotoxicity in breast cancer patients receiving anthracycline. *Arch Toxicol.* 2022; 96 (10): 2731–2737. doi: 10.1007/s00204-022-03341-y.
 31. Afrin H., Huda M. N., Islam T., Oropeza B. P., Alvidrez E., Abir M. I., Boland T., Turbay D., Nurunnabi M. Detection of Anticancer Drug-Induced Cardiotoxicity Using V. C.AM1-Targeted Nanoprobes. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2022; 14 (33): 37566–37576. doi: 10.1021/acsami.2c13019.
 32. Al-Kuraishy H. M., Al-Hussainy H. A., Al-Gareeb A. I., Negm W. A., El-Kadem A. H., Batiha G. E., Welson N., Mostafa-Hedeab G., Qasem A. H., Conte-Junior C. A. Combination of Panax ginseng C. A. meyer and febuxostat boosted cardioprotective effects against doxorubicin-induced acute cardiotoxicity in rats. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 905828. doi: 10.3389/fphar.2022.905828.
 33. Belen E., Canbolat I. P., Yigitürk G., Cetinarslan Ö., Akdeniz C. S., Karaca M., Sönmez M., Erbas O. Cardio-protective effect of dapagliflozin against doxorubicin induced cardiomyopathy in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022; 26 (12): 4403–4408. doi: 10.26355/eurrev_202206_29079.
 34. Cheng Y., Wu X., Nie X., Wu Y., Zhang C., Lee S. M., Lv K., Leung G. P., Fu C., Zhang J., Li J. Natural compound glycyrrhetic acid protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Phytomedicine.* 2022; 106: 154407. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154407.
 35. Ding M., Shi R., Fu F., Li M., De D., Du Y., Li Z. Paeonol protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by promoting Mfn2-mediated mitochondrial fusion through activating the PKC ϵ -Stat3 pathway. *J Adv Res.* 2023; 151–162. doi: 10.1016/j.jare.2022.07.002.
 36. Dragojevic S., Ryu J. S., Hall M. E., Raucher D. Targeted Drug Delivery Biopolymers Effectively Inhibit Breast Tumor Growth and Prevent Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Molecules.* 2022; 27 (11): 3371. doi: 10.3390/molecules27113371.
 37. Jones I. C., Dass C. R. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: causative factors and possible interventions. *J Pharm Pharmacol.* 2022; 74 (12): 1677–1688. doi: 10.1093/jpp/rgac063. PMID: 35994421.
 38. Liang Z., Chen Y., Wang Z., Wu X., Deng C., Wang C., Yang W., Tian Y., Zhang S., Lu C., Yang Y. Protective effects and mechanisms of psoralidin against adriamycin-induced cardiotoxicity. *J Adv Res.* 2022; 40: 249–261. doi: 10.1016/j.jare.2021.12.007.
 39. Lu D., Chatterjee S., Xiao K., Riedel I., Huang C. K., Costa A., Cushman S., Neufeldt D., Rode L., Schmidt A., Juchem M., Leonardy J., Büchler G., Blume J., Gern O. L., Kalinke U., Wen Tan W. L., Foo R., Vink A., van Laake L. W., van der Meer P., Bär C., Thum T. A circular RNA derived from the insulin receptor locus protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Eur Heart J.* 2022; 43 (42): 4496–4511. doi: 10.1093/eurheartj/ehac337.
 40. Maleki Dana P., Sadoughi F., Reiter R. J., Mohammadi S., Heidar Z., Mirzamoradi M., Asemi Z. Melatonin as an adjuvant treatment modality with doxorubicin. *Biochimie.* 2022; 49–55. doi: 10.1016/j.biochi.2022.06.007.
 41. Nguyen N., Lienhard N., Herwig R., Kleinjans J., Jennen D. Epirubicin alters DNA methylation profiles related to cardiotoxicity. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2022; 27 (6): 173. doi: 10.31083/j.fbl2706173.
 42. Patil P. P., Khanal P., Patil V. S., Charla R., Harish D. R., Patil B. M., Roy S. Effect of Theobroma cacao L. on the efficacy and toxicity of doxorubicin in mice bearing ehrlich ascites carcinoma. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11 (6): 1094. doi: 10.3390/antiox11061094.
 43. Shetake N. G., Ali M., Kumar A., Bellare J., Pandey B. N. Theranostic magnetic nanoparticles enhance DNA damage and mitigate doxorubicin-induced cardio-toxicity for effective multi-modal tumor therapy. *Biomater Adv.* 2022; 142: 213147. doi: 10.1016/j.bioadv.2022.213147.
 44. Sirangelo I., Liccardo M., Iannuzzi C. Hydroxytyrosol prevents doxorubicin-induced oxidative stress and apoptosis in cardiomyocytes. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11 (6): 1087. doi: 10.3390/antiox11061087.
 45. Li J., Cheng Y., Li R., Wu X., Zheng C., Shiu P. H., Chan J. C., Rangsinth P., Liu C., Leung S. W., Lee S. M., Zhang C., Fu C., Zhang J., Cheung T. M., Leung G. P. Protective effects of Amauroderma rugosum on doxorubicin-induced cardiotoxicity through suppressing oxidative stress, mitochondrial dysfunction, apoptosis, and activating Akt/mTOR and Nrf2/HO-1 signaling pathways. *Oxid Med Cell Longev.* 2022; 2022: 9266178. doi: 10.1155/2022/9266178.
 46. Madanat L., Gupta R., Weber P., Kumar N., Chandra R., Ahaneke H., Bansal Y., Anderson J., Bilolilar A., Jayesimi I. Cardiotoxicity of biological therapies in cancer patients: an in-depth review. *Curr Cardiol Rev.* 2022. doi: 10.2174/1573403X18666220531094800.
 47. Rosenkaimer S., Sieburg T., Winter L., Mavratzas A., Hofmann W. K., Hofheinz R. D., Akin I., Duerschmied D., Hohnack A. Adverse Cardiovascular effects of anti-tumor therapies in patients with breast cancer: a single-center cross-sectional analysis. *Anticancer Res.* 2022; 42 (6): 3075–3084. doi: 10.21873/anticancer.15795.
 48. Serrao A., Malfona F., Assanto G. M., Orellana M. G. C., Santoro C., Chistolini A. Direct oral anticoagulants for the treatment of atrial fibrillation in patients with hematologic malignancies. *J Thromb Thrombolysis.* 2022; 54 (4): 625–629. doi: 10.1007/s11239-022-02702-9.
 49. Chen X., Wang H., Zhang Z., Xu Y., An X., Ai X., Li L. Case Report: Oxaliplatin-Induced Third-Degree Atrioventricular Block: First Discovery of an Important Side-Effect. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 900406. doi: 10.3389/fcvm.2022.900406.
 50. Kwon S. S., Nam B. D., Lee M. H., Lee J., Park B. W., Bang D. W., Kwon S. H. Increased E. A. T volume after anthracycline chemotherapy is associated with a low risk of cardiotoxicity in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2022; 196 (1): 111–119. doi: 10.1007/s10549-022-06696-z.
 51. Duvalier P. Hypertension artérielle et cancer: les liaisons dangereuses [Hypertension and cancer: Dangerous Liaisons]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2022 Sep 5; S0003–3928 (22) 00119–6. French. doi: 10.1016/j.jancard.2022.08.003.
 52. Medrek S., Szmit S. Echocardiography-assessed changes of left and right ventricular cardiac function may correlate with progression of advanced lung cancer—a generating hypothesis study. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (19): 4770. doi: 10.3390/cancers14194770.
 53. Gálvez L. C., Redondo E. A., Lorenzo C. C., Fernández T. L. Advanced echocardiographic techniques in cardio-oncology: the role for early detection of cardiotoxicity. *Curr Cardiol Rep.* 2022; 24 (9): 1109–1116. doi: 10.1007/s11886-022-01728-y.
 54. Nenna A., Carpenito M., Chello C., Nappi P., Annibali O., Vincenzi B., Grigioni F., Chello M., Nappi F. Cardiotoxicity of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy: pathophysiology, clinical implications, and echocardiographic assessment. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (15): 8242. doi: 10.3390/ijms23158242.
 55. Fan M., Li H., Shen D., Wang Z., Liu H., Zhu D., Wang Z., Li L., Popowski K. D., Ou C., Zhang K., Zhang J., Cheng K., Li Z. Decoy exosomes offer protection against chemotherapy-induced toxicity. *Adv Sci (Weinh).* 2022; 9 (32): e2203505. doi: 10.1002/advs.202203505.
 56. Li X. R., Cheng X. H., Zhang G. N., Wang X. X., Huang J. M. Cardiac safety analysis of first-line chemotherapy drug pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2022; 15 (1): 96. doi: 10.1186/s13048-022-01029-6.
 57. Tang C., Yin D., Liu T., Gou R., Fu J., Tang Q., Wang Y., Zou L., Li H. Maleimide-functionalized liposomes: prolonged retention and enhanced efficacy of doxorubicin in breast cancer with low systemic toxicity. *Molecules.* 2022; 27 (14): 4632. doi: 10.3390/molecules27144632.
 58. Zhao F., Qian Y., Li H., Yang Y., Wang J., Yu W., Li M., Cheng W., Shan L. Amentoflavone-loaded nanoparticles enhanced chemotherapy efficacy by inhibition of AKR1B10. *Nanotechnology.* 2022; 33 (38). doi: 10.1088/1361-6528/ac7810.
 59. Yu B., Shen Y., Zhang X., Ding L., Meng Z., Wang X., Han M., Guo Y., Wang X. Poly(methacrylate citric acid) as a Dual Functional Carrier for Tumor Therapy. *Pharmaceutics.* 2022; 14 (9): 1765. doi: 10.3390/pharmaceutics14091765.
 60. Al-Thani H. F., Shurbaji S., Zakaria Z. Z., Hasan M. H., Goracinova K., Korashy H. M., Yalcin H. C. Reduced cardiotoxicity of ponatinib-loaded

PLGA-PEG-PLGA nanoparticles in zebrafish xenograft model. Materials (Basel). 2022; 15 (11): 3960. doi: 10.3390/ma15113960.

61. Das S., Janardhanan K. K., Thampi B. S. H. Bioactive extract of morel mushroom, morchella esculenta (ascomycota) attenuates doxorubicin-

induced oxidative stress leading to myocardial injury. Int J Med Mushrooms. 2022; 24 (8): 31–44. doi: 10.1615/IntJMedMushrooms.2022044516.

Поступила / Received 12.12.2023

Принята в печать / Accepted 19.01.2024

Информация об авторах

Майбородин Игорь Валентинович — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории инвазивных медицинских технологий, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН», Новосибирск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8182-5084. SPIN-код: 8626-5394

Шумейкина Анастасия Олеговна — аспирант по специальности «онкология», Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID ID: 0009-0008-1839-071X. SPIN-код: 8038-5941

Майбородина Виталина Игоревна — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории инвазивных медицинских технологий, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН», Новосибирск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5169-6373. SPIN-код: 8492-629

Красильников Сергей Эдуардович — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0687-0894. SPIN-код: 4030-8868

About the authors

Igor Maiborodin — D. Sc. in Medicine, Professor, Chief Researcher at the Laboratory of Invasive Medical Technologies, Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8182-5084. SPIN-код: 8626-5394

Anastasia O. Shumeikina — Postgraduate Student in the Specialty «Oncology», Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine», Novosibirsk, Russia. ORCID ID: 0009-0008-1839-071X. SPIN-код: 8038-5941

Vitalina I. Maiborodina — D. Sc. in Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Invasive Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, The Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5169-6373. SPIN-код: 8492-6291

Sergey E. Krasilnikov — D. Sc. in Medicine, Professor, Chief Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine», Novosibirsk, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0687-0894. SPIN-код: 4030-8868