

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1508>
УДК 615.036; 615.061



Обзорная статья / Review article

Роль доксорубина в формировании кардиотоксичности – общепринятое утверждение. Часть I. Распространенность и механизмы формирования (обзор)

Д. А. Андреев, Е. И. Балакин✉, А. С. Самойлов, В. И. Пустовойт✉✉

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Федерального медицинского биофизического центра им. А. И. Бурназяна ФМБА России». 123098, Россия, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

✉ Контактное лицо: Балакин Евгений Игоревич. E-mail: evgbalakin@yandex.ru

✉✉ Контактное лицо: Пустовойт Василий Игоревич. E-mail: vipust@yandex.ru

ORCID: Д. А. Андреев – <https://orcid.org/0009-0004-5936-827X>; Е. И. Балакин – <https://orcid.org/0000-0001-5545-135X>;
А. С. Самойлов – <https://orcid.org/0000-0002-9241-7238>; В. И. Пустовойт – <https://orcid.org/0000-0003-3396-5813>.

Статья поступила: 21.06.2023

Статья принята в печать: 16.01.2024

Статья опубликована: 19.01.2024

Резюме

Введение. Длительное использование антрациклинов в химиотерапии рака сопровождается развитием потенциально опасной для жизни кардиотоксичности. Несмотря на продолжающиеся с середины прошлого столетия исследования, подходы к выбору терапии остаются ограниченными.

Текст. В настоящее время в качестве химиотерапии наиболее широко используется доксорубин. Ведущим механизмом побочного действия данного препарата является образование активных форм кислорода в митохондриях с опосредованным развитием окислительного стресса, способствующего повреждению миокарда. Однако несмотря на огромное количество научных работ, посвященных различным аспектам кардиотоксичности доксорубина, ее профилактики и лечения, данный вопрос требует подробного изучения для выработки более совершенных методов ранней диагностики и своевременной кардиопротективной терапии.

Заключение. В текущем обзоре рассматриваются патогенетические механизмы кардиотоксичности, связанные с применением химиотерапии доксорубином. Патогенез механизма гибели кардиомиоцитов предоставит возможность разработать новые диагностические и терапевтические подходы в клинической практике врача.

Ключевые слова: антрациклиновый химиопрепарат, доксорубин, кардиотоксичность, кардиомиоциты, митохондрии

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Д. А. Андреев проводил поиск литературных данных. Е. И. Балакин систематизировал литературные данные. А. С. Самойлов систематизировал литературные данные, участвовал в формировании статьи. В. И. Пустовойт участвовал в оформлении статьи, формировал заключение.

Благодарность. Исследование проводилось на инициативной основе.

Для цитирования: Андреев Д. А., Балакин Е. И., Самойлов А. С., Пустовойт В. И. Роль доксорубина в формировании кардиотоксичности – общепринятое утверждение. Часть I. Распространенность и механизмы формирования. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(1):190–199. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1508>

The Role of Doxorubicin in the Formation of Cardiotoxicity – Generally Accepted Statement. Part I. Prevalence and Mechanisms of Formation (Review)

Dmitry A. Andreev, Evgenii I. Balakin✉, Alexander S. Samoilov, Vasily I. Pustovoyt✉✉

State Research Center – A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency. 23, Marshala Novikova str., Moscow, 123098, Russia

✉ Corresponding author: Evgenii I. Balakin. E-mail: evgbalakin@yandex.ru

✉✉ Corresponding author: Vasily I. Pustovoyt. E-mail: vipust@yandex.ru

ORCID: Dmitry A. Andreev – <https://orcid.org/0009-0004-5936-827X>; Evgenii I. Balakin – <https://orcid.org/0000-0001-5545-135X>;
Alexander S. Samoilov – <https://orcid.org/0000-0002-9241-7238>; Vasily I. Pustovoyt – <https://orcid.org/0000-0003-3396-5813>.

Received: 21.06.2023

Revised: 16.01.2024

Published: 19.01.2024

Abstract

Introduction. Long-term use of anthracyclines during cancer chemotherapy has been associated with the development of potentially life-threatening cardiotoxicity. Despite researches ongoing since the middle of the last century, approaches to the choice of therapy remain limited.

Text. Doxorubicin currently is the most widely used chemotherapy. The leading side effect mechanism of the drug is the formation of reactive oxygen species in mitochondria with the mediated development of oxidative stress, which contributes to myocardial damage. However, despite the huge number of scientific papers devoted to various aspects of doxorubicin cardiotoxicity, its prevention and treatment, this issue requires detailed investigation in order to develop more advanced methods for early diagnosis and timely cardioprotective therapy.

© Андреев Д. А., Балакин Е. И., Самойлов А. С., Пустовойт В. И., 2024

© Andreev D. A., Balakin E. I., Samoilov A. S., Pustovoyt V. I., 2024

Conclusion. The current review discusses the pathogenetic mechanisms of cardiotoxicity associated with the use of doxorubicin chemotherapy. The pathogenesis of the cardiomyocytes death mechanism will provide an opportunity to develop new diagnostic and therapeutic approaches in the clinical practice.

Keywords: anthracycline chemotherapy drug, doxorubicin, cardiotoxicity, cardiomyocytes, mitochondria

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Dmitry A. Andreev conducted a search for literary data. Evgenii I. Balakin systematized literary data. Alexander S. Samoilov systematized literary data, participated in the formation of the article. Vasily I. Pustovoi participated in the design of the article, formed the conclusion.

Acknowledgment. The study was conducted on an initiative basis.

For citation: Andreev D. A., Balakin E. I., Samoilov A. S., Pustovoi V. I. The role of doxorubicin in the formation of cardiotoxicity – generally accepted statement. Part I. Prevalence and mechanisms of formation. *Drug development & registration*. 2024;13(1):190–199. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1508>

ВВЕДЕНИЕ

Открытие первого антрациклинового химиопрепарата данорубицина, являющегося продуктом жизнедеятельности *Streptomyces peucetius*, в 50-е годы XX столетия стало огромным прорывом в лечении онкологических заболеваний [1]. Клинические исследования подтвердили его высокую эффективность в лечении острых лейкозов [2]. Поиски альтернативных препаратов антрациклинового ряда привели к открытию в 1963 году доксорубицина (14-гидроксиданомидина), являющегося не только более эффективным при лейкемии, но и обладающего высокой активностью при солидных опухолях [3]. В настоящее время в клинической практике широко используются такие антрациклины, как данорубицин, идарубицин, эпирубицин и наиболее востребованный доксорубицин. Перечень показаний для использования антрациклинов в современной онкологии включает: лимфомы, миелому, саркомы, рак молочной железы, рак легкого, детские лейкемии.

Противоопухолевые свойства доксорубицина объясняются его способностью интеркалировать ДНК (образовывать комплексы с ДНК, встраиваться между ее нитями и индуцировать разрыв) и нарушать ее репарацию, опосредованную топоизомеразой II, что в итоге приводит к разрушению ядра и клеточному апоптозу. Кроме того, доксорубицин генерирует активные формы кислорода (АФК) посредством окислительно-восстановительных реакций, обусловленных его хиноновой составляющей, с последующим образованием супероксидного аниона, перекиси водорода и гидроксильного радикала [4]. В дополнение существуют доказательства нарушения сборки нуклеосом в результате действия доксорубицина [5].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск источников литературы проводился в базах данных: eLIBRARY, PubMed, Google Scholar, MEDLINE и EMBASE. Для получения релевантных ответов в вышеперечисленных научных электронных библиотеках в поисковом режиме формировался запрос: «антрациклиновый химиопрепарат», «доксорубицин», «кардиотоксичность доксорубицина» и «механизмы повреждения кардиомиоцитов доксорубицином» – для материалов, опубликованных до 1 мая 2023 года. При анализе возможности включения публикаций для последующего изучения учитывалось название и аннотация к каждой отобранной статье. После этого в целевых статьях изучался список литературы всех охваченных исследований для получения дополнительной информации. По завершении системного обзора проводился полный анализ текста отобранных публикаций. Наиболее информативные данные извлекались для последующего формирования основы текущей статьи. В процессе системного анализа определены механизмы кардиотоксичности, связанные с применением доксорубицина.

Поиск в базах данных (eLIBRARY, PubMed, Google Scholar, MEDLINE, и EMBASE) сформировал пул из 153753 статей. После чего данные статьи сортировались по типу исследования. Для получения наиболее качественной информации использовались систематические обзоры и метаанализ, где собирались и анализировались данные из множества исследований по конкретной теме. Также учитывались рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), эксперименты, когортные и случайные исследования.

Помимо этого, исключались статьи с низким качеством исследований и содержанием ошибок или публикации с низким уровнем доказательности, а также исследования с недостаточным обследованием пациентов.

Все статьи с недостаточной доказательной базой были исключены из анализа, а удаление дубликатов и нерелевантных публикаций снизило общее количество до 301, из которых 211 публикаций было исключено после полнотекстового анализа, а 90 работ соответствовало критериям включения для последующего анализа.

В результате анализа опубликованных статей сформировано два обзора, которые в себя включают: часть I (кардиотоксичность доксорубина: распространенность и механизмы формирования) и часть II (кардиотоксичность доксорубина, не связанная с миоцитами, и стратегия кардиопротекции).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кардиотоксичность антрациклинов представлена спектром различных сердечно-сосудистых осложнений без четко обозначенных универсальных определений, поэтому встречаемость варьирует в зависимости от того, какой критерий берется за основу. Впервые кардиотоксичность доксорубина была описана в 70-е годы XX столетия как проявление застойной сердечной недостаточности в результате кумулятивного дозозависимого эффекта, возникающего в 3 % случаев при использовании в дозе 400 мг/м²; 7 % – при дозе 550 мг/м²; 18 % – при дозе 700 мг/м² [6]. В другом исследовании, включавшем 630 пациентов с раком молочной железы и раком легкого, сердечная недостаточность была выявлена в большем количестве случаев: 4,7 % при дозе 400 мг/м²; 26 % при дозе 550 мг/м²; 48 % при дозе 700 мг/м² [7]. Однако снижение систолической функции левого желудочка может быть выявлено по данным ЭХОКГ без клинических проявлений застойной сердечной недостаточности. Встречаемость асимптоматической сердечной недостаточности может быть значительно выше, чем симптоматической. Снижение фракции выброса левого желудочка ниже 50 % или на 10 % от исходного значения по данным сцинтиграфии наблюдалось в 9 % случаев при дозе 250 мг/м²; 18 % при дозе 350 мг/м²; 38 % при дозе 450 мг/м²; 65 % при дозе 550 мг/м² [7]. В проспективном исследовании 2625 пациентов, получающих терапию доксорубином, кардиотоксичность (определена как снижение фракции выброса левого желудочка ниже 50 % или на 10 % от исходного значения по данным эхокардиографии) выявлена у 9 % во время терапии, а в 98 % случаев – в первый год после завершения лечения [8]. Использование сердечного тропонина I в качестве маркера повреждения миокарда и стрейн-эхокардиографии еще более понизило порог выявления кардиотоксичности до снижения фракции выброса левого желудочка. В одном из исследований среди пациентов, получа-

ющих высокодозную химиотерапию (большинство из них получали антрациклины), в 30 % случаев зафиксировано повышение уровня тропонина I в первые 72 часа каждого цикла химиотерапии, что соответствовало высокой предиктивной вероятности будущей дисфункции левого желудочка [9]. Антрациклины также снижали показатель глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка в 9 % случаев на короткий период после инициации химиотерапии [10]. В настоящее время встречаемость кардиотоксичности в популяции возросла и связана с кумулятивной зависимостью от дозы антрациклинов. Индивидуальную восприимчивость в отношении кардиотоксических эффектов довольно сложно прогнозировать, так как она определяется наличием сердечно-сосудистых факторов риска и генетической вариабельностью [11]. Не менее важно исключить альтернативные факторы, провоцирующие повреждение миокарда, такие как коронарная болезнь сердца и сепсис у пациентов, получающих химиотерапию доксорубином [12]. В исследовании M. E. Billingham, J. W. Mason, M. R. Bristow и др. гистопатологические изменения при эндомиокардиальной биопсии были выявлены у пациентов, получивших доксорубин в кумулятивной дозе до 240 мг/м² [13, 14].

Типы кардиотоксичности

Химиотерапевтическая кардиотоксичность делится на два типа в соответствии с влиянием химиотерапевтического агента на кардиомиоциты. Тип I кардиотоксичности характеризуется гибелью кардиомиоцитов через механизм некроза или апоптоза и, таким образом, является необратимым. Тип II кардиотоксичности вызывает дисфункцию кардиомиоцитов без их гибели и, таким образом, является обратимым. Отсроченная кардиотоксичность, порождаемая антрациклинами, в частности доксорубином, вызывает гибель кардиомиоцитов и относится к кардиотоксичности первого типа [15].

Токсичность антрациклинов может быть острой или хронической, в зависимости от начала появления симптоматики [8]. Острая кардиотоксичность обычно появляется в первые дни введения доксорубина и напоминает острый миокардит с повреждением кардиомиоцитов, воспалительным инфильтратом и интерстициальным отеком [16]. Клинически острая антрациклиновая кардиотоксичность проявляется различными изменениями на ЭКГ (20–30 %), нарушениями ритма сердца (3 %) и обратимой систолической и диастолической дисфункцией у некоторых пациентов [17]. Хроническая кардиотоксичность появляется спустя месяцы и годы после начала лечения и подразделяется на раннюю и позднюю. Ранняя хроническая антрациклиновая кардиотоксичность проявляется в течение первого года после завершения лечения. Поздняя хроническая антрациклиновая кардиотоксичность может дебютировать спустя деся-

тилетия после завершения лечения [8]. Хроническая доксорубициновая кардиотоксичность проявляется как кардиомиопатия, что на клеточном уровне выглядит как вакуолизация цитоплазмы кардиомиоцитов, отеком саркоплазмы и митохондрий, нарушением пространственного ориентирования миофибрил, повреждением органелл и некрозом кардиомиоцитов [18]. Описанные гистопатологические изменения приводят к необратимому снижению фракции выброса левого желудочка на 10 % от исходного значения у 26 % пациентов и развитию симптоматической сердечной недостаточности у 7 % пациентов, получивших кумулятивную дозу доксорубицина 550 мг/м² [7].

Следует отметить, что классификация антрациклиновой кардиотоксичности с подразделением на острую, хроническую раннюю и хроническую позднюю была одобрена в 2015 году после проведения длительного исследования по оценке систолической функции левого желудочка в когорте из 2625 пациентов, получавших антрациклины [8]. Cardinale совместно с коллегами [8] предположил, что хронической поздней сердечной недостаточности, ассоциированной с терапией антрациклинами, может предшествовать доклиническое повреждение клеток миокарда, эволюционирующее в хроническую раннюю асимптоматическую сердечную недостаточность, характеризующуюся снижением фракции выброса левого желудочка, которая прогрессивно ухудшается спустя годы после завершения химиотерапии. Эта модель поддерживает гипотезу стадирования антрациклиновой кардиотоксичности как единого процесса. Понимание этиологии этого процесса позволяет разработать стратегию борьбы и профилактики необратимого повреждения кардиомиоцитов [15].

Механизмы формирования доксорубициновой кардиотоксичности

Хотя точный механизм кардиотоксичности антрациклинов остается неясным, существует ряд гипотез, включающих: генерацию свободных радикалов, аккумуляцию железа в митохондриях, ингибирование топоизомеразы, нарушение митохондриального биогенеза, деградацию миофиламентов, влияние на механизмы гибели кардиомиоцитов.

Продукция активных форм кислорода («железная гипотеза»)

Традиционно наиболее распространенной гипотезой объяснения антрациклиновой кардиотоксичности является генерация активных форм кислорода. В присутствии железа антрациклины вызывают увеличение продукции внутриклеточных активных форм кислорода, что влечет за собой оксидативное повреждение миокарда [19, 20]. Обратимое восстановление хиноновой части антрациклинов NADPH-дегидрогеназой вызывает образование семихиноново-

го радикала с последующим самоокислением в присутствии кислорода и образованием исходного антрациклина и супероксиданиона. Этот безферментный механизм делает возможным восстановительный цикл между хиноновой и семихиноновой частями, приводя к аккумуляции супероксиданиона [21]. Супероксид спонтанно или при помощи супероксиддисмутазы превращается в перекись водорода, которая в присутствии железа трансформируется в высокотоксичный гидроксильный радикал через реакцию Фетона [22]. Также антрациклины непосредственно взаимодействуют с железом, создавая комплексы, формирующие цикл Fe(II) и Fe(III), вызывая существенный оксидативный стресс и митохондриальную дисфункцию [23, 24]. Доксорубицинол – производное доксорубицина – секвестрирует Fe-S-группу аконитазы 1, вызывая ее инактивацию. Эта инактивация приводит к нарушению гомеостаза железа, увеличивая синтез рецепторов трансферрина, снижая синтез ферритина, вызывая увеличение свободного захвата железа [25]. Увеличение свободного железа в кардиомиоците также приводит к увеличению внутриклеточных активных форм кислорода посредством реакции Фентона. Доксорубицин также снижает экспрессию протеинов 2 и 3, защищающих от митохондриальной продукции активных форм кислорода, таким образом усиливая оксидативный стресс [26]. Хотя в исследованиях *in vivo* и *in vitro* подтвердилось увеличение активных форм кислорода в кардиомиоцитах после лечения антрациклинами, данная «железная гипотеза» подверглась сомнению в связи с тем, что хелаты железа вызывали различные эффекты, снижающие антрациклиновую кардиотоксичность в клинических исследованиях [19]. В то время как применение утилизаторов активных форм кислорода и антиоксидантов ослабляло апоптоз *in vitro* или в коротких экспериментах на животных [27], применение коэнзима Q10, L-карнитина, витамина С оказалось неэффективным для снижения антрациклиновой кардиотоксичности [28, 29]. Хелатор железа – декстразоксан снижает антрациклиновую кардиотоксичность, хотя другие хелаторы (дефероксамин, деферипрон, деферасинокс) не продемонстрировали подобного эффекта [30–32].

Митохондриальное железо

Противоречивые сообщения по поводу хелатов железа и антрациклиновой кардиотоксичности могут быть обусловлены различными эффектами аккумуляции железа в субклеточных компартментах кардиомиоцитов и особенно в митохондриях. Клетки сердца богаты митохондриями в связи с их постоянными высокими метаболическими потребностями, кроме того, они очень чувствительны к оксидативному стрессу в связи с относительно низким содержанием ферментов в сравнении с клетками других тканей [33]. Более того, доксорубицин преимущественно аккумулируется в миокардиальных митохонд-

риях в связи с высоким аффинитетом к кардиолипину, важному компоненту внутренней мембраны митохондрии [34]. Доксорубицин, также локализуясь в митохондрии, стимулирует высвобождение цитохрома C, вызывающего ускорение апоптоза [35]. В 2014 году было выявлено, что доксорубицин даун-регулирует синтез митохондриального протеина, экспортирующего железо ABC-протеин-B8 (ABCB8), вызывая увеличение накопления железа в митохондрии. Уменьшение митохондриального железа посредством апрегуляции синтеза ABCB8 или применения митохондриально-проницаемого хелатора декстразозина снижает токсичность доксорубицина на моделях животных *in vivo* и *in vitro* [36].

Ингибирование топоизомеразы

Дисрегуляция метаболизма железа и оксидативного стресса в кардиомиоцитах только частично объясняют кардиотоксичность доксорубицина. Цитотоксический эффект также реализован посредством интеркаляции ДНК и образования комплексов с ДНК-топоизомеразой, что, в свою очередь, приводит к ее расщеплению [37]. Топоизомеразы – это ферменты, вызывающие временное раскручивание одной (Top1) или двух (Top2) цепочек ДНК, регулируя такие процессы, как репликация, транскрипция, рекомбинация и ремоделирование хроматина. У человека Top2 экспрессируется как Top2 α - и Top2 β -изоформа. Экспрессия Top2 α очень высокая в пролиферирующих клетках (например, опухолевых) и недифференцированных клетках с различным уровнем экспрессирования в процессе клеточного цикла. Экспрессия Top2 β осуществляется в дифференцированных клетках (например, в кардиомиоцитах) с относительно постоянным уровнем экспрессии генов в их клеточном цикле [38]. Связывая Top2 α , доксорубицин ингибирует репликацию ДНК, таким образом останавливая клеточный цикл в фазе G1/G2, приводя к запуску механизма апоптоза в злокачественных клетках. Однако связывание доксорубицина с Top2 β ингибирует транскрипцию нескольких ключевых регуляторов метаболизма кардиомиоцитов, таких как гамма-коактиватор рецептора пролиферации пероксисом 1- α (PGC1 α) и PGC1 β , вызывая дисфункцию митохондрий. Проведенные исследования в поддержку данного факта показали, что разрушение Top2 β у мышей ослабило развитие доксорубицин-индуцированной сердечной недостаточности с небольшим количеством разрывов двуспиральной ДНК и уменьшением митохондриальной дисфункции в сравнении с контрольной группой мышей [39]. Декстразозин в дополнение к своему железохелатирующему эффекту катализирует ингибирование Top2 β , что, в свою очередь, еще более усиливает его кардиопротективный эффект [40]. Анализ кристаллической структуры декстразозина показывает его возможность стабилизации АТФ в АТФазном домене Top2 β у человека, предотвращая открытие этой субъеди-

ницы, таким образом блокируя 2 мономера Top2 β в закрытой димерной конфигурации. В результате доксорубицин не в состоянии связаться с комплексом ДНК-топоизомеразы, что предотвращает повреждение ДНК и последующую гибель кардиомиоцита [41]. В дополнение к нуклеарным Top2 α и Top2 β в кардиомиоцитах осуществляется экспрессия митохондриальной Top1mt, которая регулирует гомеостаз митохондриальной ДНК и защищает ее от повреждения. У мышей с заблокированной Top1mt выявлено много митохондриальных нарушений, таких как нарушение синтеза ферментов дыхательной цепи и дезорганизация митохондриальной ультраструктуры, что угнетает функцию кардиомиоцитов в сравнении с контрольной группой мышей [42]. Таким образом, Top1mt обладает кардиопротективным эффектом, поддерживая гомеостаз митохондриальной ДНК, и некоторые генетические варианты Top1mt могут оказывать влияние на индивидуальный ответ в отношении к кардиотоксичности доксорубицина.

Нарушение митохондриального биогенеза

Кардиотоксичность доксорубицина характеризуется дисфункцией митохондрий, вызванной нарушением синтеза различных ферментов, которые напрямую или опосредованно влияют на восстановление или транскрипцию митохондриальных генов и включают ядерные и митохондриальные топоизомеразы (Top2 β и Top1mt соответственно), факторы транскрипции, протеин p53. И у пациентов, и на животных моделях применение доксорубицина было ассоциировано с большим количеством делеций в кардиальной митохондриальной ДНК и, как следствие, приобретенных мутаций [43, 44]. Ассоциированное с доксорубицином ингибирование Top2 β вызывало разрывы молекулы ДНК и ингибирование факторов транскрипции, вовлекаемых в регуляцию митохондриальных генов [39], таких как PGC1 α , PGC1 β , нуклеарного респираторного фактора (NRF1) и митохондриального фактора транскрипции (TFAM) [45]. Протективный эффект гистондеацетилазы (сиртуина 1) в отношении доксорубициновой кардиотоксичности, вероятнее всего, обусловлен активностью в качестве активатора PGC1 α [45]. PGC1 α регулирует экспрессию TFAM, который связывает нуклеарные и митохондриальные сигналы и индуцирует экспрессию генов, закодированных в митохондриальной ДНК [46]. В митохондриях TFAM также действует как фактор, связывающий митохондриальную ДНК и Top1mt, непосредственно контролируя гомеостаз митохондриальной ДНК, что было продемонстрировано в эксперименте с мышами, у которых была повреждена Top1mt [42]. Поддержание гомеостаза матричной ДНК в условиях использования доксорубицина также осуществляется с помощью p53 [47, 48]. В кардиомиоцитах активация p53 стимулирует регенерацию ДНК, но одновременно угнетает PGC1, что влечет за собой гибель кардиомиоцитов. В экспериментах на мышах было

показано, что дефицит p53 в митохондриях снижает гибель клеток после терапии доксорубицином [49]. Таким образом, p53 может быть рассмотрен как основной виновник острой миокардиальной дисфункции после лечения доксорубицином [50–52]. В противоположность этому ряд исследований показали что p53 может обладать отсроченным кардиопротективным эффектом [53], вероятно, за счет протекции митохондриального генома [54]. В 2019 году было показано, что различный уровень напряжения кислорода в кардиомиоцитах и в опухолевых клетках может различным образом регулировать транскрипционную активность p53, влияя на тетрамер мышечной пируваткиназы 2 (PKM2), непосредственно взаимодействующей с p53 [55]. Тетрамерная PKM2 угнетает транскрипционную активность p53 и апоптоз в высокоокисигенированных кардиомиоцитах, в свою очередь, усиливая гибель клеток в низкоокисигенированных опухолевых клетках. Поэтому компоненты, стабилизирующие тетрамерную PKM2 [55], обладают не только уникальной способностью предотвращать кардиотоксичность доксорубицина, но и ограничивать рост опухоли [56].

Дегградация миофиламентов

Доксорубициновая кардиомиопатия ассоциирована с «износом» и дезориентацией миофибрилл в кардиомиоцитах [57]. В миофиламентах поперечно-полосатой мускулатуры позвоночных титин играет ключевую роль в формировании саркомеров и их стабильности, выполняя роль каркаса при их сборке [58]. При повреждении клеток сердца титин становится чувствителен к протеолитической дегградации, что, в свою очередь, приводит к дезориентации миофибрилл и гибели кардиомиоцитов [59]. Было показано, что повреждение кардиомиоцитов, запускаемое доксорубицином, вызывает протеолиз титина в самом начале терапии [60]. Кальпаин – первый идентифицированный фермент, ответственный за дегградацию титина [60]. Кальпаин активируется уже в самом начале терапии доксорубицином, вероятно, как следствие дисбаланса внутриклеточного гомеостаза кальция, который прямо и опосредованно индуцируется доксорубицином [61]. Вместе с тем кальпаины необходимы для поддержания протеинового гомеостаза в кардиомиоцитах [62] и защиты кардиомиоцитов в условиях гемодинамического стресса [63]. Кроме того, в одном исследовании было показано, что избыточная экспрессия кальпаина, эндогенного ингибитора кальпаина, ухудшает течение миокардиальной дисфункции, вызванной доксорубицином [64]. Помимо активации Ca^{2+} -зависимых протеолитических ферментов, доксорубицин может активировать миокардиальную матриксную маталлопротеазу 2 (MMP2), цинкзависимую протеазу, хорошо известную в качестве разрушителя экстрацеллюлярного матрикса [65]. Неожиданно выяснилось, что MMP2 вовлекается в несколько острых био-

логических процессов в большей степени внутри клетки [66–68]. В нормальном состоянии MMP2 находится в конкретных субклеточных компартментах, включающих саркомер и цитоскелет, однако в условиях оксидативного стресса происходит активация MMP2, что приводит к разрушению специфических протеинов, таких как тропонин I [68, 69], легкие цепи миозина 1 [69, 70], α -актин и титин [71]. Более того, у трансгенных мышей с повышенной экспрессией миокардиальной MMP2 была выявлена сниженная систолическая функция, дезорганизация саркомеров, протеолиз миофиламентов и сниженный уровень внутриклеточного тропонина I [72]. При использовании доксорубицина уровень и активность MMP2 повышается уже в самом начале, что приводит к разрушению внутриклеточного титина и ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса [73]. Этот побочный эффект доксорубицина может быть предотвращен приемом ингибиторов MMP [73]. В 2019 году была показана связь фрагментов титина в моче и скрытого повреждения миокарда [74], в связи с чем рассмотрение фрагментов титина в моче как маркера раннего повреждения миокарда доксорубицином выглядит достаточно перспективно.

Изменение путей выживания и гибели клетки

Индукция программной гибели клетки представляет основной механизм противоопухолевой активности доксорубицина, однако офф-таргетная токсичность в отношении клеток с ограниченной регенеративной способностью, таких как кардиомиоциты, представляет серьезную проблему. В дополнение к апоптозу доксорубицин индуцирует другие формы клеточной смерти, такие как некроптоз, связанный с активностью Ca^{2+} /кальмодулинзависимой протеинкиназы II (CaMKII) [75] и Bnip3 [50]. Однако ингибирование апоптоза или некроптоза только частично улучшает выживаемость кардиомиоцитов в условиях повреждения доксорубицином [75], наводя на мысль о наличии альтернативного процесса, запускающего гибель клеток, такого как пироптоз [76] – ассоциированная с инфламасомами клеточная смерть, основанная на образовании пор в плазматической мембране. Ключевыми молекулярными медиаторами пироптоза являются каспазы и Bnip3 [77]. В то время как роль апоптоза и некроза в доксорубициновой кардиотоксичности достаточно хорошо исследована [75, 78], аутофагия кардиомиоцитов в генезе их гибели в условиях лечения доксорубицином остается предметом дискуссии [79–82]. В последние несколько лет ряд исследований продемонстрировали, что доксорубицин ослабляет аутофагический поток на нескольких этапах, включающих формирование аутофагосом и лизосомальную дегградацию посредством Akt-зависимого и Akt-независимого механизма [83–85]. Доксорубицин блокирует аутофагический поток в кардиомиоцитах, нарушая процесс ацидификации лизосом [84]. Блокада PI3K/Akt/mTOR ослабляет торможение аутофагии ми-

тохондрий, вызывающее улучшение удаления поврежденных органелл кардиомиоцитов в условиях лечения доксорубицином и, таким образом, сохраняет функцию кардиомиоцитов [83–85]. Хотя ингибирование Akt может помочь в восстановлении аутофагии в ответ на повреждение доксорубицином, данный фермент является медиатором сигналов выживания клетки и может быть кардиопротектором при повреждениях, вызванных доксорубицином. В присутствии Akt происходит экспрессия двух основных кардиопротективных пептидов, таких как BDNF и NGF. Однако доксорубицин осуществляет ее даун-регуляцию, приводя к снижению активности рецепторов тропомиозинассоциированной киназы B (TrkB), тропомиозинассоциированной киназы A (TrkA) [86–88]. В подтверждение этого факта экзогенный BDNF, или фармакологический активатор TrkB, защищает кардиомиоциты от доксорубицининдуцированного апоптоза, активируя TrkB/Akt-ось [89, 90]. Также известно, что эритроцитсвязанный фактор 2 (Nrf2) активируется в условиях лечения доксорубицином, что приводит к апрегуляции гемоксигеназы, что, в свою очередь, вызывает разрушение гема с высвобождением свободного железа, которое запускает механизм ферроптоза в кардиомиоцитах [51]. Таким образом, внутренняя сеть сигнальных путей (PI3K/Akt, Vnp3, Nrf2) играет ключевую роль в контроле выживаемости кардиомиоцитов, стабильности их органелл и программной гибели клеток в ответ на воздействие доксорубицина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие в шестидесятые годы двадцатого столетия доксорубицина явилось прорывом в химиотерапии онкологических заболеваний. Этот препарат оказался не только эффективнее в лечении острых лейкозов, но и продемонстрировал активность при солидных опухолях. В настоящее время в клинической практике доксорубицин широко используется при лечении лимфом, множественной миеломы, сарком, рака молочной железы, рака легкого, детских лейкозов.

Однако уже через 10 лет после начала применения впервые была описана кардиотоксичность доксорубицина как проявление застойной сердечной недостаточности в результате кумулятивного дозозависимого эффекта. В настоящее время химиотерапевтическая кардиотоксичность делится на два типа в соответствии с влиянием химиотерапевтического агента на кардиомиоциты. Тип I кардиотоксичности характеризуется гибелью кардиомиоцитов через механизм некроза или апоптоза и, таким образом, является необратимым. Тип II кардиотоксичности вызывает дисфункцию кардиомиоцитов без их гибели и, таким образом, является обратимым. Отсроченная кардиотоксичность, вызываемая доксорубицином, приводит к гибели кардиомиоцитов и представляет собой кардиотоксичность первого типа.

Клинические проявления доксорубициновой кардиотоксичности весьма разнообразны, однако ведущим компонентом является сердечная недостаточность, которая часто сопровождается изменением геометрии камер сердца и снижением глобальной сократительной функции левого желудочка.

Хотя точный механизм кардиотоксичности доксорубицина остается до конца неясным, существует ряд гипотез, включающих генерацию свободных радикалов, аккумуляцию железа в митохондриях, ингибирование топоизомеразы, нарушение митохондриального биогенеза, деградацию миофиламентов, влияние на механизмы апоптоза кардиомиоцитов.

Однако несмотря на огромное количество научных работ, посвященных различным аспектам кардиотоксичности доксорубицина, данный вопрос требует более тщательного изучения и выработки более совершенных методов ранней диагностики, профилактики и более эффективной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Di Marco A., Cassinelli G., Arcamone F. The discovery of daunorubicin. *Cancer treatment reports*. 1981;65(4):3–8.
2. Tan C., Tasaka H., Yu K. P., Murphy M. L., Karnofsky D. A. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer*. 1967;20(3):333–353. DOI: 10.1002/1097-0142(1967)20:3<333::aid-cnrc2820200302>3.0.co;2-k.
3. Arcamone F., Cassinelli G., Fantini G., Grein A., Orezzi P., Pol C., Spalla C. Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peucetius* var. *caesius*. *Biotechnology and Bioengineering*. 1969;11(6):1101–1110. DOI: 10.1002/bit.260110607.
4. Chaulin A. M., Duplyakov D. V. Arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(3):69–80. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80.
5. Yang F., Kemp C. J., Henikoff S. Doxorubicin Enhances Nucleosome Turnover around Promoters. *Current Biology*. 2013;23(9):782–787. DOI: 10.1016/j.cub.2013.03.043.
6. Von Hoff D. D. Risk Factors for Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure. *Annals of Internal Medicine*. 1979;91(5):710. DOI: 10.7326/0003-4819-91-5-710.
7. Swain S. M., Whaley F. S., Ewer M. S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869–2879. DOI: 10.1002/cncr.11407.
8. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., Tedeschi I., Meroni C. A., Veglia F., Civelli M., Lamantia G., Colombo N., Curigliano G., Fiorentini C., Cipolla C. M. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981–1988. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
9. Cardinale D., Sandri M. T., Martinoni A., Borghini E., Civelli M., Lamantia G., Cinieri S., Martinelli G., Fiorentini C., Cipolla C. M. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2002;13(5):710–715. DOI: 10.1093/annonc/mdf170.
10. Thavendiranathan P., Poulin F., Lim K. D., Plana J. C., Woo A., Marwick T. H. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Pt. A):2751–2768. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.073.
11. Linschoten M., Teske A. J., Cramer M. J., van der Wall E., Asselbergs F. W. Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: A Systematic Review of Genetic Variants Modulating Individual Risk. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018;11(1):e001753. DOI: 10.1161/CIRCGEN.117.001753.

12. Miller K. D., Nogueira L., Mariotto A. B., Rowland J. H., Yabroff K. R., Alfano C. M., Jemal A., Kramer J. L., Siegel R. L. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019;69(5):363–385. DOI: 10.3322/caac.21565.
13. Billingham M. E., Mason J. W., Bristow M. R., Daniels J. R. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer treatment reports*. 1978;62(6):865–872.
14. Bristow M. R., Mason J. W., Billingham M. E., Daniels J. R. Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Annals of Internal Medicine*. 1978;88(2):168–175. DOI: 10.7326/0003-4819-88-2-168.
15. Ewer S. M., Ewer M. S. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Safety*. 2008;31(6):459–467. DOI: 10.2165/0002018-200831060-00002.
16. Ferrans V. J. Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiotoxicity. *Cancer treatment reports*. 1978;62(6):955–961.
17. Shan K., Lincoff A. M., Young J. B. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Annals of Internal Medicine*. 1996;125(1):47–58. DOI: 10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00008.
18. Berry G. J., Jorden M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. *Pediatric Blood & Cancer*. 2005;44(7):630–637. DOI: 10.1002/pbc.20346.
19. Šimůnek T., Šterba M., Popelová O., Adamcová M., Hrdina R., Geršl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacological Reports*. 2009;61(1):154–171. DOI: 10.1016/S1734-1140(09)70018-0.
20. Xu X., Persson H. L., Richardson D. R. Molecular Pharmacology of the Interaction of Anthracyclines with Iron. *Molecular Pharmacology*. 2005;68(2):261–271. DOI: 10.1124/mol.105.013383.
21. Doroshow J. H., Davies K. J. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. II. Formation of superoxide anion, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical. *Journal of Biological Chemistry*. 1986;261(7):3068–3074. DOI: 10.1016/S0021-9258(17)35747-2.
22. Winterbourn C. C. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. *Toxicology Letters*. 1995;82–83:969–974. DOI: 10.1016/0378-4274(95)03532-X.
23. Keizer H. G., Pinedo H. M., Schuurhuis G. J., Joenje H. Doxorubicin (adriamycin): a critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity. *Pharmacology & Therapeutics*. 1990;47(2):219–231. DOI: 10.1016/0163-7258(90)90088-j.
24. Myers C. E., Gianni L., Simone C. B., Klecker R., Greene R. Oxidative destruction of erythrocyte ghost membranes catalyzed by the doxorubicin-iron complex. *Biochemistry*. 1982;21(8):1707–1712. DOI: 10.1021/bi00537a001.
25. Minotti G., Recalcati S., Mordente A., Liberi G., Calafiore A. M., Mancuso C., Preziosi P., Cairo G. The secondary alcohol metabolite of doxorubicin irreversibly inactivates aconitase/iron regulatory protein-1 in cytosolic fractions from human myocardium. *The FASEB Journal*. 1998;12(7):541–552. DOI: 10.1096/fasebj.12.7.541.
26. Bugger H., Guzman C., Zechner C., Palmeri M., Russell K. S., Russell R. R. Uncoupling protein downregulation in doxorubicin-induced heart failure improves mitochondrial coupling but increases reactive oxygen species generation. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2011;67(6):1381–1388. DOI: 10.1007/s00280-010-1441-7.
27. Wu X.-Y., Luo A.-Y., Zhou Y.-R., Ren J.-H. N-acetylcysteine reduces oxidative stress, nuclear factor-κB activity and cardiomyocyte apoptosis in heart failure. *Molecular Medicine Reports*. 2014;10(2):615–624. DOI: 10.3892/mmr.2014.2292.
28. Van Dalen E. C., Caron H. N., Dickinson H. O., Kremer L. C. M. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD003917.pub4.
29. Jo S.-H., Kim L. S., Kim S.-A., Kim H.-S., Han S.-J., Park W. J., Choi Y. J. Evaluation of Short-Term Use of N-Acetylcysteine as a Strategy for Prevention of Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: EPOCH Trial – A Prospective Randomized Study. *Korean Circulation Journal*. 2013;43(3):174–181. DOI: 10.4070/kcj.2013.43.3.174.
30. Hasinoff B. B., Patel D., Wu X. The oral iron chelator ICL670A (deferiasirox) does not protect myocytes against doxorubicin. *Free Radical Biology and Medicine*. 2003;35(11):1469–1479. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2003.08.005.
31. Popelová O., Šterba M., Šimůnek T., Mazurová Y., Guncová I., Hroch M., Adamcová M., Geršl V. Deferiprone does not protect against chronic anthracycline cardiotoxicity in vivo. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2008;326(1):259–269. DOI: 10.1124/jpet.108.137604.
32. Elihu N., Anandasbapathy S., Frishman W. H. Chelation therapy in cardiovascular disease: ethylenediaminetetraacetic acid, deferoxamine, and dexrazoxane. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1998;38(2):101–105. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1998.tb04397.x.
33. Giordano F. J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(3):500–508. DOI: 10.1172/JCI200524408.
34. Goormaghtigh E., Chatelain P., Caspers J., Ruyschaert J. M. Evidence of a complex between adriamycin derivatives and cardiolipin: Possible role in cardiotoxicity. *Biochemical Pharmacology*. 1980;29(21):3003–3010. DOI: 10.1016/0006-2952(80)90050-7.
35. Childs A. C., Phaneuf S. L., Dirks A. J., Phillips T., Leeuwenburgh C. Doxorubicin treatment in vivo causes cytochrome C release and cardiomyocyte apoptosis, as well as increased mitochondrial efficiency, superoxide dismutase activity, and Bcl-2:Bax ratio. *Cancer Research*. 2002;62(16):4592–4598.
36. Ichikawa Y., Ghanefar M., Bayeva M., Wu R., Khechaduri A., Naga Prasad S. V., Mutharasan R. K., Naik T. J., Ardehali H. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(2):617–630. DOI: 10.1172/JCI72931.
37. Tewey K. M., Rowe T. C., Yang L., Halligan B. D., Liu L. F. Adriamycin-Induced DNA Damage Mediated by Mammalian DNA Topoisomerase II. *Science*. 1984;226(4673):466–468. DOI: 10.1126/science.6093249.
38. Wang J. C. Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular perspective. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2002;3(6):430–440. DOI: 10.1038/nrm831.
39. Zhang S., Liu X., Bawa-Khalfe T., Lu L.-S., Lyu Y. L., Liu L. F., Yeh E. T. H. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nature Medicine*. 2012;18(11):1639–1642. DOI: 10.1038/nm.2919.
40. Vavrova A., Jansova H., Mackova E., Machacek M., Haskova P., Tichotova L., Šterba M., Šimůnek T. Catalytic inhibitors of topoisomerase II differently modulate the toxicity of anthracyclines in cardiac and cancer cells. *PLoS One*. 2013;8(10):e76676. DOI: 10.1371/journal.pone.0076676.
41. Classen S., Olland S., Berger J. M. Structure of the topoisomerase II ATPase region and its mechanism of inhibition by the chemotherapeutic agent ICRF-187. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(19):10629–10634. DOI: 10.1073/pnas.1832879100.
42. Khiati S., Dalla Rosa I., Sourbier C., Ma X., Rao V. A., Neckers L. M., Zhang H., Pommier Y. Mitochondrial Topoisomerase I (Top1mt) Is a Novel Limiting Factor of Doxorubicin Cardiotoxicity. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(18):4873–4881. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3373.
43. Lebrecht D., Kokkari A., Ketelsen U. P., Setzer B., Walker U. A. Tissue-specific mtDNA lesions and radical-associated mitochondrial dysfunction in human hearts exposed to doxorubicin. *The Journal of Pathology*. 2005;207(4):436–444. DOI: 10.1002/path.1863.
44. Lebrecht D., Setzer B., Ketelsen U. P., Haberstroh J., Walker U. A. Time-Dependent and Tissue-Specific Accumulation of mtDNA and Respiratory Chain Defects in Chronic Doxorubicin Cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;108(19):2423–2429. DOI: 10.1161/01.CIR.0000093196.59829.DF.
45. Yin J., Guo J., Zhang Q., Cui L., Zhang L., Zhang T., Zhao J., Li J., Middleton A., Carmichael P. L., Peng S. Doxorubicin-induced mitochondrial and mitochondrial damage is associated with dysregulation of the PINK1/parkin pathway. *Toxicology in Vitro*. 2018;51:1–10. DOI: 10.1016/j.tiv.2018.05.001.

46. Vega R. B., Horton J. L., Kelly D. P. Maintaining ancient organelles. Mitochondrial biogenesis and maturation. *Circulation Research*. 2015;116(11):1820–1834. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305420.
47. Kruiswijk F., Labuschagne C. F., Voudsen K. H. p53 in survival, death and metabolic health: a lifeguard with a licence to kill. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2015;16(7):393–405. DOI: 10.1038/nrm4007.
48. Zhuang J., Ma W., Lago C. U., Hwang P. M. Metabolic regulation of oxygen and redox homeostasis by p53: lessons from evolutionary biology? *Free Radical Biology and Medicine*. 2012;53(6):1279–1285. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.026.
49. Hoshino A., Mita Y., Okawa Y., Ariyoshi M., Iwai-Kanai E., Ueyama T., Ikeda K., Ogata T., Matoba S. Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart. *Nature Communications*. 2013;4(1):2308. DOI: 10.1038/ncomms3308.
50. Dhingra R., Margulets V., Chowdhury S. R., Thliveris J., Jassal D., Fernyhough P., Dorn G. W., Kirshenbaum L. A. Bnip3 mediates doxorubicin-induced cardiac myocyte necrosis and mortality through changes in mitochondrial signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(51):E5537–E5544. DOI: 10.1073/pnas.1414665111.
51. Fang X., Wang H., Han D., Xie E., Yang X., Wei J., Gu S., Gao F., Zhu N., Yin X., Cheng Q., Zhang P., Dai W., Chen J., Yang F., Yang H.-T., Linkermann A., Gu W., Min J., Wang F. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(7):2672–2680. DOI: 10.1073/pnas.1821022116.
52. Zhu W., Soonpaa M. H., Chen H., Shen W., Payne R. M., Liechty E. A., Caldwell R. L., Shou W., Field L. J. Acute doxorubicin cardiotoxicity is associated with p53-induced inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway. *Circulation*. 2009;119(1):99–106. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.799700.
53. Zhu W., Zhang W., Shou W., Field L. J. P53 inhibition exacerbates late-stage anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovascular Research*. 2014;103(1):81–89. DOI: 10.1093/cvr/cvu118.
54. Nithipongvanich R., Ittarat W., Velez J. M., Zhao R., St. Clair D. K., Oberley T. D. Evidence for p53 as Guardian of the Cardiomyocyte Mitochondrial Genome Following Acute Adriamycin Treatment. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2007;55(6):629–639. DOI: 10.1369/jhc.6A7146.2007.
55. Saleme B., Gurtu V., Zhang Y., Kinnaird A., Boukouris A. E., Gopal K., Ussher J. R., Sutendra G. Tissue-specific regulation of p53 by PKM2 is redox dependent and provides a therapeutic target for anthracycline-induced cardiotoxicity. *Science Translational Medicine*. 2019;11(478):eaau8866. DOI: 10.1126/scitranslmed.aau8866.
56. Sala V., Li M., Ghigo A. New avenues in cardio-oncology. *Aging*. 2019;11(4):1075–1076. DOI: 10.18632/aging.101817.
57. Sawyer D. B., Zuppinger C., Miller T. A., Eppenberger H. M., Suter T. M. Modulation of Anthracycline-Induced Myofibrillar Disarray in Rat Ventricular Myocytes by Neuregulin-1 β and Anti-erbB2: Potential Mechanism for Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity. *Circulation*. 2002;105(13):1551–1554. DOI: 10.1161/01.CIR.0000013839.41224.1C.
58. Granzier H. L., Labeit S. The giant protein titin: a major player in myocardial mechanics, signaling, and disease. *Circulation Research*. 2004;94(3):284–295. DOI: 10.1161/01.RES.0000117769.88862.F8.
59. Ali M. A. M., Cho W. J., Hudson B., Kassiri Z., Granzier H., Schulz R. Titin is a Target of Matrix Metalloproteinase-2: Implications in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Circulation*. 2010;122(20):2039–2047. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.930222.
60. Lim C. C., Zuppinger C., Guo X., Kuster G. M., Helmes M., Eppenberger H. M., Suter T. M., Liao R., Sawyer D. B. Anthracyclines Induce Calpain-dependent Titin Proteolysis and Necrosis in Cardiomyocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(9):8290–8299. DOI: 10.1074/jbc.M308033200.
61. Sala V., Della Sala A., Hirsch E., Ghigo A. Signaling Pathways Underlying Anthracycline Cardiotoxicity. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2020;32(15):1098–1114. DOI: 10.1089/ars.2020.8019.
62. Galvez A. S., Diwan A., Odley A. M., Hahn H. S., Osinska H., Melendez J. G., Robbins J., Lynch R. A., Marreze Y., Dorn G. W. Cardiomyocyte degeneration with calpain deficiency reveals a critical role in protein homeostasis. *Circulation Research*. 2007;100(7):1071–1078. DOI: 10.1161/01.RES.0000261938.28365.11.
63. Taneike M., Mizote I., Morita T., Watanabe T., Hikoso S., Yamaguchi O., Takeda T., Oka T., Tamai T., Oyabu J., Murakawa T., Nakayama H., Nishida K., Takeda J., Mochizuki N., Komuro I., Otsu K. Calpain protects the heart from hemodynamic stress. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(37):32170–32177. DOI: 10.1074/jbc.M111.248088.
64. Wang Y., Zheng D., Wei M., Ma J., Yu Y., Chen R., Lacefield J. C., Xu H., Peng T. Over-expression of calpastatin aggravates cardiotoxicity induced by doxorubicin. *Cardiovascular Research*. 2013;98(3):381–390. DOI: 10.1093/cvr/cvt048.
65. Chan B. Y. H., Roczkowsky A., Moser N., Poirier M., Hughes B. G., Iltis R. A., Schulz R. Doxorubicin induces de novo expression of N-terminal-truncated matrix metalloproteinase-2 in cardiac myocytes. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2018;96(12):1238–1245. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0275.
66. Doucet A., Overall C. Protease proteomics: Revealing protease in vivo functions using systems biology approaches. *Molecular Aspects of Medicine*. 2008;29(5):339–358. DOI: 10.1016/j.mam.2008.04.003.
67. McCawley L. J., Matrisian L. M. Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! *Current Opinion in Cell Biology*. 2001;13(5):534–540. DOI: 10.1016/S0955-0674(00)00248-9.
68. Gao C. Q., Sawicki G., Suarez-Pinzon W. L., Csont T., Wozniak M., Ferdinandy P., Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 mediates cytokine-induced myocardial contractile dysfunction. *Cardiovascular Research*. 2003;57(2):426–433. DOI: 10.1016/S0008-6363(02)00719-8.
69. Wang W., Schulze C. J., Suarez-Pinzon W. L., Dyck J. R. B., Sawicki G., Schulz R. Intracellular Action of Matrix Metalloproteinase-2 Accounts for Acute Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury. *Circulation*. 2002;106(12):1543–1549. DOI: 10.1161/01.CIR.0000028818.33488.7B.
70. Sawicki G., Leon H., Sawicka J., Sariahmetoglu M., Schulze C. J., Scott P. G., Szczesna-Cordary D., Schulz R. Degradation of Myosin Light Chain in Isolated Rat Hearts Subjected to Ischemia-Reperfusion Injury: A New Intracellular Target for Matrix Metalloproteinase-2. *Circulation*. 2005;112(4):544–552. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.531616.
71. Sung M. M., Schulz C. G., Wang W., Sawicki G., Bautista-López N. L., Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 degrades the cytoskeletal protein α -actinin in peroxynitrite mediated myocardial injury. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2007;43(4):429–436. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.07.055.
72. Bergman M. R., Teerlink J. R., Mahimkar R., Li L., Zhu B. Q., Nguyen A., Dahi S., Karliner J. S., Lovett D. H. Cardiac matrix metalloproteinase-2 expression independently induces marked ventricular remodeling and systolic dysfunction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2007;292(4):H1847–H1860. DOI: 10.1152/ajpheart.00434.2006.
73. Chan B. Y. H., Roczkowsky A., Cho W. J., Poirier M., Sergi C., Keschrumrus V., Churko J. M., Granzier H., Schulz R. MMP inhibitors attenuate doxorubicin cardiotoxicity by preventing intracellular and extracellular matrix remodelling. *Cardiovascular Research*. 2021;117(1):188–200. DOI: 10.1093/cvr/cvaa017.
74. Tanihata J., Nishioka N., Inoue T., Bando K., Minamisawa S. Urinary Titin Is Increased in Patients After Cardiac Surgery. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019;6. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00007.
75. Zhang T., Zhang Y., Cui M., Jin L., Wang Y., Lv F., Liu Y., Zheng W., Shang H., Zhang J., Zhang M., Wu H., Guo J., Zhang X., Hu X., Cao C.-M., Xiao R.-P. CaMKII is a RIP3 substrate mediating ischemia- and oxidative stress-induced myocardial necroptosis. *Nature Medicine*. 2016;22(2):175–182. DOI: 10.1038/nm.4017.

76. Meng L., Lin H., Zhang J., Lin N., Sun Z., Gao F., Luo H., Ni T., Luo W., Chi J., Guo H. Doxorubicin induces cardiomyocyte pyroptosis via the TINCR-mediated posttranscriptional stabilization of NLR family pyrin domain containing 3. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2019;136:15–26. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.08.009.
77. Zheng X., Zhong T., Ma Y., Wan X., Qin A., Yao B., Zou H., Song Y., Yin D. Bnip3 mediates doxorubicin-induced cardiomyocyte pyroptosis via caspase-3/GSDME. *Life Sciences*. 2020;242:117186. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117186.
78. Arola O. J., Saraste A., Pulkki K., Kallajoki M., Parvinen M., Voipio-Pulkki L. M. Acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis. *Cancer Research*. 2000;60(7):1789–1792.
79. Bartlett J. J., Trivedi P. C., Pulinilkunnil T. Autophagic dysregulation in doxorubicin cardiomyopathy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2017;104:1–8. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.01.007.
80. Koleini N., Kardami E. Autophagy and mitophagy in the context of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Oncotarget*. 2017;8(28):46663–46680. DOI: 10.18632/oncotarget.16944.
81. Li M., Russo M., Pirozzi F., Tocchetti C. G., Ghigo A. Autophagy and cancer therapy cardiotoxicity: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2020;1867(3):118493. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2019.06.007.
82. Xiao B., Hong L., Cai X., Mei S., Zhang P., Shao L. The true colors of autophagy in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Oncology Letters*. 2019;18(3):2165–2172. DOI: 10.3892/ol.2019.10576.
83. Bartlett J. J., Trivedi P. C., Yeung P., Kienesberger P. C., Pulinilkunnil T. Doxorubicin impairs cardiomyocyte viability by suppressing transcription factor EB expression and disrupting autophagy. *Biochemical Journal*. 2016;473(21):3769–3789. DOI: 10.1042/BCJ20160385.
84. Li D. L., Wang Z. V., Ding G., Tan W., Luo X., Criollo A., Xie M., Jiang N., May H., Kyrychenko V., Schneider J. W., Gillette T. G., Hill J. A. Doxorubicin Blocks Cardiomyocyte Autophagic Flux by Inhibiting Lysosome Acidification. *Circulation*. 2016;133(17):1668–1687. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017443.
85. Li M., Sala V., De Santis M. C., Cimino J., Cappello P., Pianca N., Di Bona A., Margaria J. P., Martini M., Lazzarini E., Pirozzi F., Rossi L., Franco I., Bornbaum J., Heger J., Rohrbach S., Perino A., Tocchetti C. G., Lima B. H. F., Teixeira M. M., Porporato P. E., Schulz R., Angelini A., Sandri M., Ameri P., Sciarretta S., Lima-Junior R. C. P., Mongillo M., Zaglia T., Morello F., Novelli F., Hirsch E., Ghigo A. Phosphoinositide 3-Kinase Gamma Inhibition Protects From Anthracycline Cardiotoxicity and Reduces Tumor Growth. *Circulation*. 2018;138(7):696–711. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030352.
86. Ejiri J., Inoue N., Kobayashi S., Shiraki R., Otsui K., Honjo T., Takahashi M., Ohashi Y., Ichikawa S., Terashima M., Mori T., Awano K., Shinke T., Shite J., Hirata K.-I., Yokozaaki H., Kawashima S., Yokoyama M. Possible role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;112(14):2114–2120. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.476903.
87. Meloni M., Caporali A., Graiani G., Lagrasta C., Katore R., Van Linthout S., Spillmann F., Campesi I., Madeddu P., Quaini F., Emanueli C. Nerve growth factor promotes cardiac repair following myocardial infarction. *Circulation Research*. 2010;106(7):1275–1284. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.210088.
88. Liao D., Zhang C., Liu N., Cao L., Wang C., Feng Q., Yao D., Long M., Jiang P. Involvement of neurotrophic signaling in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020;19(2):1129–1135. DOI: 10.3892/etm.2019.8276.
89. Hang P., Zhao J., Sun L., Li M., Han Y., Du Z., Li Y. Brain-derived neurotrophic factor attenuates doxorubicin-induced cardiac dysfunction through activating Akt signalling in rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2017;21(4):685–696. DOI: 10.1111/jcmm.13012.
90. Zhao J., Du J., Pan Y., Chen T., Zhao L., Zhu Y., Chen Y., Zheng Y., Liu Y., Sun L., Hang P., Du Z. Activation of cardiac TrkB receptor by its small molecular agonist 7,8-dihydroxyflavone inhibits doxorubicin-induced cardiotoxicity via enhancing mitochondrial oxidative phosphorylation. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;130:557–567. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.024.