



Роль доксорубина в формировании кардиотоксичности – консенсусное заявление.

Часть II. Кардиотоксичность доксорубина, не связанная с миоцитами, и стратегия кардиопротекции (обзор)

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр 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

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: 29.01.2024

Статья принята в печать: 23.08.2024

Статья опубликована: 26.08.2024

Резюме

Введение. Применение доксорубина в клинической практике сопровождается кумулятивным и дозозависимым токсическим воздействием на кардиомиоциты, приводящим к увеличению риска смертности среди пациентов с онкологическими заболеваниями и, как следствие, возникновению ограничений в отношении его применения.

Текст. Опасной нежелательной реакцией доксорубина является кардиомиопатия, приводящая к застойной сердечной недостаточности. В основе кардиотоксичности лежат как минимум несколько патофизиологических механизмов (детальнее описанных в первой части обзора), приводящих к повреждению кардиомиоцитов в результате окислительного стресса с образованием свободных радикалов, нарушения функции митохондрий, аутофагии, высвобождения оксида азота и медиаторов воспаления, а также изменения экспрессии генов и белков, что приводит к апоптозу. В текущей (второй) части обзора представлена подробная информация о современном понимании патофизиологических механизмов, лежащих в основе уже описанной кардиотоксичности, и влияния доксорубина на другие клетки сердца. Использование кардиопротективных стратегий позволит снизить выраженность и вероятность развития кардиотоксичности. В данной статье описаны стратегии, основанные на снижении максимальной кумулятивной дозы, изменении характера введения доксорубина, использовании пегилированных липосомальных форм и кардиопротективных средств, а также физических нагрузок.

Заключение. Несмотря на огромное количество научных работ, посвященных различным аспектам кардиотоксичности доксорубина, ее профилактики и лечения, данный вопрос требует более тщательного изучения и выработки более совершенных методов ранней диагностики, профилактики и более эффективной терапии этого осложнения.

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 и Е. И. Балакин проводили поиск литературных данных. А. С. Самойлов систематизировал литературные данные. 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 – консенсусное заявление. Часть II. Кардиотоксичность доксорубина, не связанная с миоцитами, и стратегия кардиопротекции. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2024;13(3):208–218. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1730>

The role of doxorubicin in the formation of cardiotoxicity is a consensus statement. Part II. Cardiotoxicity of doxorubicin unrelated to myocytes and cardioprotection strategy (review)

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

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

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. Pustovoit – <https://orcid.org/0000-0003-3396-5813>.

Received: 29.01.2024

Accepted: 23.08.2024

Published: 26.08.2024

Abstract

Introduction. The use of doxorubicin in clinical practice has shown cumulative and dose-dependent toxic effects on cardiomyocytes, leading to an increase of mortality risk among patients with cancer and as a resulting to restrictions in the indications for its use.

Text. A dangerous adverse reaction of doxorubicin is cardiomyopathy, leading to congestive heart failure. Cardiotoxicity is based on at least several pathophysiological mechanisms (described in more detail in the first part of the review), leading to damage to cardiomyocytes as a result of oxidative stress with the formation of free radicals, dysfunction of mitochondria, autophagy, release of nitric oxide and inflammatory mediators, as well as changes in gene expression and proteins leading to apoptosis. The current (second) part of the review provides detailed information on the actual understanding of the pathophysiological mechanisms underlying the described cardiotoxicity, the effect of doxorubicin on other heart cells. The use of cardioprotective strategies will reduce the severity and likelihood of developing cardiotoxicity. This article describes strategies based on reducing the maximum cumulative dose, changing the speed of doxorubicin administration, using pegylated liposomal formulations and cardioprotective agents, as well as exercise.

Conclusion. Despite the huge number of scientific papers devoted to various aspects of cardiotoxicity of doxorubicin, its prevention and treatment, this issue requires more careful study and development of more advanced methods of early diagnosis, prevention and more effective therapy the complication.

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 and Evgenii I. Balakin conducted a search for literary data. Alexander S. Samoilov systematized literary data. Vasily I. Pustovoit 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., Pustovoit V. I. The role of doxorubicin in the formation of cardiotoxicity is a consensus statement. Part II. Cardiotoxicity of doxorubicin unrelated to myocytes and cardioprotection strategy. *Drug development & registration*. 2024;13(3):208–218. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1730>

ВВЕДЕНИЕ

Ведущими причинами, ограничивающими дозу доксорубицина в терапии онкологических заболеваний, являются нежелательные реакции, в первую очередь характеризующиеся кардиомиопатией. В наши дни доксорубицин остается наиболее широко назначаемым лекарственным препаратом при различных онкологических заболеваниях [1]. Описанная

токсичность вносит ряд ограничений применения, связанных с максимально возможной дозой. Тем не менее эффективность доксорубицина в низких дозах была подтверждена при широком виде раков, включая лимфомы, лейкозы, солидные опухоли молочной железы, рак желудка, гинекологические опухоли, опухоли мочеполовой и эндокринной систем, головного мозга, а также саркомы Юинга и Капоши [2].

Среди осложнений терапии в настоящее время наиболее трудным в прогнозе и последующем лечении является развитие кардиомиопатии и в конечном счете хронической сердечной недостаточности [3]. Так, при дозе лекарственного препарата 550 мг/м² частота развития хронической сердечной недостаточности у пациентов, получающих терапию, составляет 26 % [4]. Прогрессирующая кардиотоксичность после применения доксорубицина может проявляться как рестриктивная кардиомиопатия у молодых пациентов или как хроническая дилатационная кардиомиопатия (со снижением фракции выброса левого желудочка) у пожилых больных [5, 6]. Своевременное выявление донозологических изменений сердечно-сосудистой системы на ранних стадиях после окончания лечения способствует полному или частичному восстановлению функций сердца [7–9]. При инструментальном обследовании доксорубициновая кардиотоксичность подтверждается увеличением камер желудочков [10, 11]. Гистологические исследования подтвердили наличие интерстициального фиброза, потерю миофибрилл и микроваскуляризацию кардиомиоцитов [12].

Большей частью исследования проведены в отношении токсического воздействия доксорубицина на кардиомиоциты, однако и другие клетки сердца, например кардиальные фибробласты, клетки эндотелия, клетки гладкой мускулатуры сосудов сердца, являются объектами повреждения [1]. Более того, экстракардиальные недифференцированные клетки, вовлеченные в поддержание гомеостаза кардиомиоцитов, также подвергаются негативному воздействию [13].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск источников литературы проводился, как и в первой части («Роль доксорубицина в формировании кардиотоксичности – общепринятое утверждение. Часть I: распространенность и механизмы формирования»), в базах данных Google Scholar, MEDLINE, eLIBRARY, EMBASE и PubMed [1]. В целях получения более релевантных ответов в вышеупомянутых научных информационных системах в поисковом режиме формировался запрос: «доксорубин» или «влияние доксорубицина на другие клетки сердца» с датой публикации до 1 сентября 2023 года. Возможность включения публикаций определялась с учетом названия и аннотации 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 влияния доксорубицина на другие клетки сердца.

Поиск в научных информационных системах (Google Scholar, MEDLINE, eLIBRARY, EMBASE и PubMed) сформировал пул из 811 статей. Удаление нерелевантных публикаций снизило общее количество до 194, из которых 109 публикаций было исключено после полнотекстового анализа, а 87 работ соответствовало критериям анализа.

В результате анализа опубликованных статей сформировано два обзора, которые в себя включают: первую часть («Кардиотоксичность, ее распространенность и механизмы формирования доксорубициновой кардиотоксичности») с цитированием 90 публикаций и вторую часть («Кардиотоксичность доксорубицина, не связанная с миоцитами, и стратегия кардиопротекции») с цитированием 87 статей [1], представленную настоящей публикацией.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кардиальные клетки-предшественники

У взрослого человека в сердце присутствует популяция примитивных клеток, которые в обычном состоянии обеспечивают тканевую гомеостаз, а в патологических условиях стимулируют регенерацию кардиомиоцитов [14–17]. Кардиальные клетки-предшественники (CPC) – самообновляемые колоний-образующие и мультипотентные клетки, которые могут быть предшественниками кардиомиоцитов, гладкомышечных и эндотелиальных клеток. В ряде исследований [18–23] было показано вовлечение CPC у человека в процесс старения и некоторые патологические состояния. Более того, старение популяции стволовых клеток было ассоциировано с началом и прогрессированием сердечной недостаточности [18–24]. Базируясь на вышеуказанных данных, ряд исследований [25–28] продемонстрировал, что кардиотоксичность доксорубицина не ограничивается исключительно кардиомиоцитами, но также распространяется на CPC, демонстрируя, таким образом, альтернативный механизм. На модели доксорубицининдуцированной сердечной недостаточности у животных было отмечено ингибирование пролиферации CPC, что в комбинации с оксидативным повреждением ДНК, прекращением роста, старением клеток и апоптозом приводит к практически полному истощению пула CPC. Блокирование активации CPC, связанное с регенерацией кардиомиоцитов, приводило к их преждевременному старению и гибели [26]. Клиническая связь с данными, полученными у животных, была показана при аутопсии тканей онкологических пациентов, которые скончались от сердечной недостаточности, развившейся после химиотерапии, включающей доксорубин. У данных пациентов с доксорубицининдуцированной кардиомиопатией была обнаружена большая фракция стареющих клеток CPC человека (hCPC) в сравнении с группой, соответствующей по возрасту, но в которой респонденты умерли не от сердечно-сосудистых

причин [29]. Маркер старения p16INK4a у большинства hCPC превышал значения в сравнении с данными, полученными при изучении обычного старения кардиомиоцитов и других кардиомиопатиях [19, 24, 30]. Эти данные были комплементарны данным тестов *in vitro*, показавшим, что изолированные hCPC были чувствительны к доксорубину и их выживаемость, рост и нормальное функционирование были нарушены. Повреждение ДНК в hCPC было показано увеличением экспрессии фосфорилированных форм гистонов H2(γH2AX) и аккумуляцией стареющих клеток, которые негативно влияли на гомеостаз кардиомиоцитов, делая их более чувствительным к экзогенному повреждению.

Для выполнения своих функций жизнеспособные клетки-предшественники должны достичь места повреждения и дифференцировать до способности восстановления повреждения. IGF-1/IGF-1R- и HGF/c-Met-системы детерминируют функцию CPC, способствующих регенерации миокарда [31]. IGF-1R активирует митогенный и антиапоптозный потенциал [32, 33], в то время как c-Met – это рецептор HGF, цитокина, который стимулирует миграцию клеток в область повреждения [33, 34]. Доксорубин снижает экспрессию IGF-1R и c-Met в hCPC, и этот негативный эффект продолжается в течение всего времени лечения [29].

В дополнение к индукции старения и гибели CPC доксорубин негативно взаимодействует с системой факторов роста, регулирующей регенерацию сердца, что приводит к неадекватному регенеративному ответу кардиомиоцитов на стресс. Угнетение функций hCPC доксорубином было подтверждено *in vivo* на животных моделях с антрациклиновой кардиомиопатией. В дополнение к этому использование hCPC после воздействия доксорубина не привело к структурному и функциональному восстановлению поврежденного субстрата и эффект от использования этих hCPC не был получен [28].

Существует рабочая гипотеза о том, что доксорубин оставляет специфическую клеточную «метку» в сердце, которая может существовать длительное время и раскрывает себя после латентного асимптоматического периода, вызывая в дальнейшем разрушительные последствия. При таком сценарии продолжительное повреждение спящих клеток-предшественников может расцениваться как носительство этой информации. Данная концепция была протестирована на мышах, которым вводился доксорубин сразу после рождения [25]. Во взрослом возрасте разницы в функции сердца не выявлено, и сердце леченных доксорубином мышей морфологически выглядело нормально – без дегенеративных изменений, свойственных доксорубининдуцированной кардиотоксичности. Однако ювенильное введение доксорубина приводило к снижению коронарного кровотока и плотности капиллярной сети, что явилось следствием угнетения

развития сосудов под влиянием доксорубина. Кроме того, сердце мышей, получивших доксорубин в детстве, оказалось более чувствительным к стрессу (физическая нагрузка, инфаркт миокарда), а также показало симптомы поздней кардиотоксичности. Выживаемость после инфаркта миокарда у этих мышей была ниже, и эти животные показали сниженную способность к неореваскуляризации, подтверждая факт более высокого риска ишемического повреждения после лечения доксорубином. Хотя инфаркт миокарда ассоциировался с миграцией клеток-предшественников в зону повреждения, в данном случае в пограничной зоне животных, получавших доксорубин в ювенильном периоде, было выявлено очень небольшое количество CPC. Это исследование также показало, что введение доксорубина в раннем возрасте влияет на дифференцировку CPC. Рост и развитие CPC, а также активность теломеразы были снижены, так как ингибитор клеточного цикла p16INK4a находился в состоянии апрегуляции. Поэтому ювенильное использование доксорубина даже в низких дозах индуцирует преждевременное старение и снижает количество резидентных CPC.

Возможность преждевременного старения кардиомиоцитов человека была подтверждена высокой фракцией p16INK4a-hCPC в миокарде пациентов, получавших лечение доксорубином, с сохранной функцией сердца, которые умерли от других осложнений химиотерапии [29]. В связи с тем, что ранняя и поздняя клеточная адаптация, которая встречается после лечения доксорубином, может отличаться, эволюция клеточного и молекулярного эффекта доксорубина на hCPC изучалась *in vitro*.

В раннем периоде после введения доксорубина отмечалось снижение жизнеспособности hCPC, индуцированное высоким уровнем апоптоза и возросшей экспрессией протеинов, повреждающих ДНК [29]. Увеличение γH2AX указывало на повреждение ДНК, в то время как фосфорилирование p53 указывало на активацию апоптоза [35]. В клеточных культурах hCPC после воздействия доксорубина раннее увеличение фосфорилирования p53 запускало отсроченную активацию апоптоза, в то время как экспрессия p16INK4a параллельно увеличивала активность SA-β-gal [29]. Подобные события наблюдались у пациентов в процессе или сразу после введения доксорубина. Однако после удаления доксорубина уровень гибели hCPC в результате апоптоза и повреждения ДНК вернулся к исходному. При отсутствии других стимулов старения в ряде случаев гипотетически hCPC могут восстановить свой пролиферативный потенциал [36]. Однако очень высокая фракция стареющих hCPC указывает, что данные клетки вошли в фазу необратимого прекращения роста в результате постоянной активации p16INK4a-Rb-пути [35, 37].

Хотя указанные процессы могут напрямую не приводить к сердечной недостаточности, они делают более уязвимым до этого здоровый миокард. Отсроченное начало кардиомиопатии у пациентов, уже имеющих субклиническое повреждение сердца в результате терапии доксорубицином, может индуцироваться дополнительными патологическими или физиологическими стрессами, такими как ишемия, острая вирусная инфекция, беременность, повышенная масса тела. Эти факторы могут трансформировать немую кардиомиопатию в развернутую сердечную недостаточность [38–40].

Кардиальные фибробласты

Накопление фиброзной ткани – одна из особенностей кардиомиопатии, провоцирующая некротическое повреждение кардиомиоцитов, – индуцирует провоспалительный ответ и образование чрезмерного количества активных форм кислорода. Образование активных форм кислорода, в свою очередь, является мощным стимулятором патологической продукции коллагена и активации трансформирующего фактора роста β (TGF- β), цитокина, ассоциированного с фибровоспалительным ответом [41–43]. Ряд исследователей отмечают, что доксорубицин существенно увеличивает уровень TGF- β и фосфорилированного SMAD3 совместно с отложением коллагена, а также усиливает фенотипическую трансформацию фибробластов в миофибробласты – клетки, которые синтезируют сократительные белки и профиброзные факторы [44]. Интересно, что кардиальные фибробласты, выделенные от крыс, получавших доксорубицин, имели повышенный уровень TGF- β и увеличенное соотношение фосфорилированного SMAD3Ser423/425/SMAD3. Дополнительно доксорубицин апрегулирует синтез основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса – коллагена 1 типа и фибронектина [44]. Вышеуказанные исследования *in vivo* показали способность стимулировать профиброзную активность активированных кардиальных фибробластов. Наконец, в связи с тем, что фибробласты играют поддерживающую роль для CPC-клеток, потенциальное повреждение, вызванное доксорубицином, может спровоцировать дезорганизацию кардиальной структуры [45]. Биологическая роль взаимодействия миофибробластов и кардиальных стволовых клеток до конца неясна, хотя некоторые исследования показывают, что клетки-предшественники могут влиять на состав экстрацеллюлярного матрикса с помощью паракринной стимуляции [46].

Клетки сосудов сердца

С тех пор как в экспериментальных и клинических условиях был показан негативный эффект доксорубицина на клетки сосудов, большое внимание уделяется изучению состояния гладкомышечных и эндотелиальных клеток [47, 48]. Особенно в исследованиях *in vitro* изучался ответ гладкомышечных кле-

ток при лечении доксорубицином. Под воздействием доксорубицина клеточный цикл останавливался в фазе G2, что сопровождалось повышением концентрации маркеров повреждения и старения клеток. Интересно, что лечение доксорубицином уменьшало количество α -адренорецепторов и приводило к снижению сократительной способности гладкомышечных клеток в ответ на стимуляцию норэпинефрином [49].

ВЛИЯНИЕ ДОКСОРУБИЦИНА НА ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ СО СВОЙСТВАМИ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

Как отмечалось ранее, ингибирование доксорубицином кардиальных клеток-предшественников, обладающих потенциалом саморегенерации, рассматривается как один из механизмов патогенеза кардиомиопатии. Вместе с тем экстракардиальные клетки-предшественники, такие как клетки костного мозга, должны быть рассмотрены для лучшего понимания патофизиологических механизмов кардиотоксичности, индуцируемой доксорубицином.

Эндотелиальные клетки-предшественники

Эндотелиальные клетки-предшественники (Endothelial progenitor cells, EPC), выделяемые из костного мозга в периферический кровоток, играют важную роль в постнатальном ангиогенезе [50]. Рекрутирование EPC было обнаружено при миокардиальном повреждении, вызванном доксорубицином, при изучении на животных моделях [51–53]. Кроме того, увеличение количества циркулирующих в периферическом кровотоке EPC было отмечено перед началом клинических проявлений кардиомиопатии и может рассматриваться в этой ситуации как предиктор кардиоваскулярного риска [54]. Интересно, что в экспериментах *in vitro* был отмечен дозозависимый эффект доксорубициновой токсичности в отношении EPC, в которых механизм апоптоза запускался высокими дозами, а преждевременное старение клеток вызывалось низкими дозами доксорубицина. Субтоксические дозы доксорубицина вызывали альтерацию в экспрессии некоторых протеинов, регулирующих клеточный цикл, синтез цитоскелета и структурных клеточных белков [55, 56]. Также было показано, что использование доксорубицина в субапоптозных дозах приводит к активации MAPKs, p38 и JNK, играющих важную роль в регуляции механизмов апоптоза и преждевременного старения клеток [56–58]. Механизмы, реализуемые через p38 и JNK, контролируют старение клеток, экспрессию p16INK4a и организацию цитоскелета EPC в условиях терапии доксорубицином [56]. Под воздействием доксорубицина в EPC происходит накопление активных форм кислорода, экспрессия p16INK4a и дисфункция теломер, приводя к даунрегуляции TRF2, что, в свою очередь, существенным образом угнетает процессы регенерации, стимулируемые EPC [59].

Клетки костного мозга

В нормальном состоянии появление клеток костного мозга (ВМС) в других органах ограничено, однако после повреждения тканей большое количество ВМС, индуцируемых гранулоцитколониестимулирующим фактором (G-CSF), стромальным фактором роста-1 и васкулярным эндотелиальным фактором роста, появляется в периферической крови [60, 61]. Также было показано, что в сердце человека могут появляться ВМС, таким образом формируя *de novo* кардиомиоциты и клетки коронарных сосудов уже во взрослой жизни [62, 63]. Экспериментальные модели также подтвердили возможность ВМС мигрировать из костного мозга в поврежденный после инфаркта миокард и играть определенную роль в процессе регенерации [64]. В одном из исследований доксорубициновой кардиотоксичности G-CSF использовался для стимуляции миграции ВМС в поврежденный миокард с целью ослабления негативного воздействия доксорубицина на кардиальную дисфункцию. Стимуляция G-CSF увеличила миграцию ВМС в миокард, ослабив проявления кардиотоксичности, и улучшила выживаемость. Более того, флуоресцентно-меченые ВМС были выявлены интегрированными в миокард и обладали при этом миоцитоподобным фенотипом [65]. В тех случаях, когда протокол химиотерапии с использованием доксорубицина не позволяет во времени восстановить гемопетическую систему и вызывает недостаточность функции костного мозга, отмечается снижение регенеративного потенциала ВМС и в других органах, включая сердце [66–68].

СТРАТЕГИЯ КАРДИОПРОТЕКЦИИ

Первым шагом кардиопротективной стратегии является снижение максимальной кумулятивной дозы доксорубицина до 450 мг/м², хотя существуют данные о том, что это может не привести к существенному снижению случаев отсроченной доксорубициновой кардиомиопатии [69]. Поэтому в настоящее время не существует абсолютно безопасной дозировки доксорубицина. Учитывая вышеизложенное, был предложен ряд других подходов в кардиопротекции при использовании доксорубицина.

Одним из таких подходов является изменение характера введения доксорубицина. Было показано, что медленная внутривенная инфузия, снижающая пиковую концентрацию препарата, не приводит к снижению противоопухолевой активности, при этом уменьшая проявления кардиотоксичности [70]. Использование пегилированной липосомальной формы доксорубицина оказалось также эффективно в отношении опухолевых клеток, при этом была доказана связь со снижением кардиотоксических эффектов [71, 72].

Другим способом предотвращения кардиотоксичности является влияние на молекулярные и внутриклеточные механизмы, определяющие этот побочный эффект доксорубицина. Декстразоксан – единственный препарат с доказанным кардиопротективным эффектом как в детском, так и во взрослом возрасте у пациентов, получающих терапию доксорубицином [73, 74]. Декстразоксан действует как хелатирующий агент, вмешивающийся в железозависимые восстановительные реакции, снижая продукцию активных форм кислорода, которые повреждают внутриклеточные структуры [75]. В более поздних исследованиях было показано, что декстразоксан ингибирует ДНК-топоизомеразу II β , предотвращая ее связь с доксорубицином и соответственно разрывы дуплированной ДНК [76].

Также изучалось кардиопротективное использование веществ, обладающих антиоксидантными свойствами, например таких, как пробукол, витамин E, L-карнитин, коэнзим Q10, глутатион и N-ацетилцистеин, однако и в клинической практике, и в экспериментах на моделях результаты оказались неоднозначными [77].

В настоящее время иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы показали кардиопротективный эффект у пациентов, получающих терапию доксорубицином [78, 79]. Учитывая тот факт, что вышеуказанные препараты относятся к разным классам, их кардиопротективное действие связано не только с β -блокирующим эффектом. Так, например, карведилол снижает продукцию активных форм кислорода у леченных доксорубицином пациентов [80], в то время как небиволол предотвращает разобщение пероксинитрита и NO-синтазы [81]. Обобщая вышеуказанные данные, можно сделать вывод, что кардиопротекторы напрямую или опосредованно влияют на синтез активных форм кислорода и оксидативный стресс в условиях терапии доксорубицином, однако это в полной мере не может решить вопрос доксорубициновой кардиотоксичности [82].

В одном из исследований было показано, что, кроме фармакологических методов профилактики кардиотоксических эффектов антрациклинов, физическая нагрузка перед началом химиотерапии доксорубицином снижает последующий его кардиотоксический эффект. Аэробная нагрузка у половозрелых мышей, получавших доксорубицин, снижала его концентрацию в митохондриях и увеличивала экспрессию локализованного в митохондриях АТФ-связанного кассетного транспортного протеина, таким образом вызывая апрегуляцию митохондриальных транспортных белков, ответственных за экспорт доксорубицина из митохондрий кардиомиоцитов, что существенным образом снижало кардиотоксический эффект [83].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре приведены аспекты патофизиологии, связанные с влиянием доксорубина на кардиальные клетки-предшественники, кардиальные фибробласты, клетки сосудов сердца и на экстракардиальные клетки со свойствами клеток-предшественников (эндотелиальные клетки-предшественники и клетки костного мозга). Также в текущем литературном обзоре рассматриваются вопросы стратегии кардиопротекции.

В первой части обзора показано, что доксорубин вызывает прямые изменения в системе окислительного фосфорилирования митохондрий, как результат окислительного стресса, приводящего к ядерно-опосредованным эффектам лекарственного препарата с изменением экспрессии генов [1]. Вышеперечисленные процессы приводят к каскадному повреждению клеток и изменению потоков митофагии или аутофагии [84, 85]. Также известно, что и другие клетки сердца, например кардиальные фибробласты, клетки эндотелия, клетки гладкой мускулатуры сосудов сердца, являются объектами повреждения доксорубина.

Более того, экстракардиальные недифференцированные клетки, вовлеченные в поддержание гомеостаза кардиомиоцитов, также подвергаются негативному воздействию доксорубина.

Кумулятивный характер патофизиологических процессов в организме онкологических больных на фоне или после окончания терапии доксорубином является самой большой проблемой в мире. Обзор научной литературы отвечает на вопросы: «У кого могут развиваться структурные изменения сердца, характерные для кардиомиопатии?» и «Сколько времени пройдет до первых нозологических признаков?».

В силу такого широкого спектра негативных влияний доксорубина начиная с 70-х годов XX столетия разрабатываются и модифицируются стратегии профилактики и лечения доксорубиновой кардиомиопатии. В качестве одного из механизмов защиты предлагается снижение максимальной кумулятивной дозы до 450 мг/м², что может быть первым шагом, хотя само по себе это не гарантирует полной защиты. Дополнительно возможно изменение характера введения доксорубина, как, например, использование медленной внутривенной инфузии, которая может снизить этот риск, сохраняя при этом эффективность противоопухолевого действия препарата. Модификация как дозы, так и скорости введения доксорубина, приводит к положительному эффекту вследствие статистически более вероятной гибели опухолевых клеток за счет их большей чувствительности к химиопрепарату, а также различий в характере распределения доксорубина в органах и тканях при снижении максимальной концент-

рации препарата в крови. Также снижение кардиотоксичности может достигаться при использовании липосомальных форм препарата. Оценка их профиля безопасности проведена в ходе многоцентровых исследований, а положенный в основание механизм действия также проявляется в статистическом различии вероятности поглощения молекул химиотерапевтического агента клетками и изменения параметров его распределения в тканях организма.

Следующий вариант стратегии кардиопротекции заключается в применении средств, повышающих устойчивость кардиомиоцитов к токсическому действию доксорубина, например декстразоксана – препарата с доказанным кардиопротективным эффектом, который действует как хелатирующий агент и ингибирует ДНК-топоизомеразу IIβ. Использование различных кардиопротекторов (пробукол, витамин E, L-карнитин, коэнзим Q10, глутатион и N-ацетилцистеин), препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности (ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы) направлено на модификацию биохимических процессов в клетке и представляет альтернативную ветку развития кардиопротективной стратегии, но результаты их применения требуют дополнительного исследования для установления эффективности в клинической практике [1, 86, 87].

И, пожалуй, как отдельное направление стоит отметить использование немедикаментозных методов, таких как регулярная аэробная нагрузка перед началом химиотерапии, изменяющая метаболизм кардиомиоцитов путем регуляции экспрессии митохондриальных транспортных белков. Данный метод может быть рассмотрен как дополнительный в комплексном подходе к защите сердечно-сосудистой системы при проведении химиотерапии [87].

Таким образом, представленные стратегии направлены на различные механизмы, позволяющие обеспечить снижение кардиотоксичности доксорубина, и подчеркивают необходимость комплексного подхода для достижения наилучших результатов в защите сердечно-сосудистой системы пациентов, получающих данную терапию.

Остаются нерешенными вопросы, «когда» и «как» использовать кардиопротекторы, чтобы улучшить и сохранить функциональную активность сердечно-сосудистой системы. Ответы на них предоставят возможность расширить показания к применению антрациклиновых химиопрепаратов в онкологической практике.

Однако несмотря на огромное количество научных работ, посвященных различным аспектам кардиотоксичности доксорубина, данная проблема требует более тщательного изучения и выработки более совершенных методов ранней диагностики, профилактики и более эффективной терапии [1].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Andreev D. A., Balakin E. I., Samoilo V. I., Pustovoit V. I. The Role of Doxorubicin in the Formation of Cardiotoxicity – Generally Accepted Statement. Part I. Prevalence and Mechanisms of Formation (Review). *Drug development & registration*. 2024;13(1):190–199. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-1-1508.
- Wallace K. B., Sardão V. A., Oliveira P. J. Mitochondrial Determinants of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Circulation Research*. 2020;126(7):926–941. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314681.
- Lefrak E. A., Pitha J., Rosenheim S., Gottlieb J. A. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. 1973;32(2):302–314. DOI: 10.1002/1097-0142(197308)32:2<302::aid-cnrcr2820320205>3.0.co;2-2.
- Swain S. M., Whaley F. S., Ewer M. S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer*. 2003;97(11):2869–2879. DOI: 10.1002/cncr.11407.
- Arai M., Yoguchi A., Takizawa T., Yokoyama T., Kanda T., Kurabayashi M., Nagai R. Mechanism of doxorubicin-induced inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase gene transcription. *Circulation Research*. 2000;86(1):8–14. DOI: 10.1161/01.res.86.1.8.
- Steinherz L. J., Steinherz P. G., Tan C. T., Heller G., Murphy M. L. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*. 1991;266(12):1672–1677.
- Maksjutov N. F., Murtazin A. A., Balakin E. I., Pustovoit V. I. Using machine learning approaches and omics technologies for assessment of human functional state. *Modern Issues of Biomedicine*. 2022;6(3). (In Russ.) DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_03_14.
- 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.
- Pustovoit V. I., Balakin E. I., Maksjutov N. F., Murtazin A. A., Samoylov A. S. Change in the functional status of extreme athletes in response to adverse environmental conditions. *Human sport medicine*. 2022;22(S2):22–29. DOI: 10.14529/hsm22s203.
- Jordan J. H., Castellino S. M., Meléndez G. C., Klepin H. D., Ellis L. R., Lamar Z., Vasu S., Kitzman D. W., Ntim W. O., Brubaker P. H., Reichel N., D'Agostino R. B., Hundley W. G. Left Ventricular Mass Change After Anthracycline Chemotherapy. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(7):e004560. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004560.
- Willis M. S., Parry T. L., Brown D. I., Mota R. I., Huang W., Beak J. Y., Sola M., Zhou C., Hicks S. T., Caughey M. C., D'Agostino R. B., Jordan J., Hundley W. G., Jensen B. C. Doxorubicin Exposure Causes Subacute Cardiac Atrophy Dependent on the Striated Muscle-Specific Ubiquitin Ligase MuRF1. *Circulation: Heart Failure*. 2019;12(3):e005234. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005234.
- Kajihara H., Yokozaki H., Yamahara M., Kadomoto Y., Tahara E. Anthracycline induced myocardial damage: An analysis of 16 autopsy cases. *Pathology – Research and Practice*. 1986;181(4):434–441. DOI: 10.1016/S0344-0338(86)80079-6.
- Prezioso L., Tanzi S., Galaverna F., Frati C., Testa B., Savi M., Graiani G., Lagrasta C., Cavalli S., Galati S., Madeddu D., Rizzini E., Ferraro F., Musso E., Stilli D., Urbanek K., Piegari E., De Angelis A., Maseri A., Rossi F., Quaini E., Quaini F. Cancer Treatment-Induced Cardiotoxicity: a Cardiac Stem Cell Disease? *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*. 2010;8(1):55–75. DOI: 10.2174/187152510790796165.
- Bearzi C., Rota M., Hosoda T., Tillmanns J., Nascimbene A., De Angelis A., Yasuzawa-Amano S., Trofimova I., Siggins R. W., LeCapitaine N., Cascapera S., Beltrami A. P., D'Alessandro D. A., Zias E., Quaini F., Urbanek K., Michler R. E., Bolli R., Kajstura J., Leri A., Anversa P. Human cardiac stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(35):14068–14073. DOI: 10.1073/pnas.0706760104.
- Beltrami A. P., Barlucchi L., Torella D., Baker M., Limana F., Chimenti S., Kasahara H., Rota M., Musso E., Urbanek K., Leri A., Kajstura J., Nadal-Ginard B., Anversa P. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 2003;114(6):763–776. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00687-1.
- Pfister O., Mouquet F., Jain M., Summer R., Helmes M., Fine A., Colucci W. S., Liao R. CD31⁻ but Not CD31⁺ cardiac side population cells exhibit functional cardiomyogenic differentiation. *Circulation Research*. 2005;97(1):52–61. DOI: 10.1161/01.RES.0000173297.53793.fa.
- Smith R. R., Barile L., Cho H. C., Leppo M. K., Hare J. M., Messina E., Giacomello A., Abraham M. R., Marbán E. Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. *Circulation*. 2007;115(7):896–908. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655209.
- Cesselli D., Beltrami A. P., D'Aurizio F., Marcon P., Bergamin N., Toffoletto B., Pandolfi M., Puppato E., Marino L., Signore S., Livi U., Verardo R., Piazza S., Marchionni L., Fiorini C., Schneider C., Hosoda T., Rota M., Kajstura J., Anversa P., Beltrami C. A., Leri A. Effects of age and heart failure on human cardiac stem cell function. *The American Journal of Pathology*. 2011;179(1):349–366. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.03.036.
- Chimenti C., Kajstura J., Torella D., Urbanek K., Heleniak H., Colussi C., Di Meglio F., Nadal-Ginard B., Frustaci A., Leri A., Maseri A., Anversa P. Senescence and death of primitive cells and myocytes lead to premature cardiac aging and heart failure. *Circulation Research*. 2003;93(7):604–613. DOI: 10.1161/01.RES.0000093985.76901.AF.
- Rota M., LeCapitaine N., Hosoda T., Boni A., De Angelis A., Padin-Iruegas M. E., Esposito G., Vitale S., Urbanek K., Casarsa C., Giorgio M., Lüscher T. F., Pellicci P. G., Anversa P., Leri A., Kajstura J. Diabetes promotes cardiac stem cell aging and heart failure, which are prevented by deletion of the p66^{shc} gene. *Circulation Research*. 2006;99(1):42–52. DOI: 10.1161/01.RES.0000231289.63468.08.
- Rupp S., Bauer J., von Gerlach S., Fichtlscherer S., Zeiher A. M., Dimmeler S., Schranz D. Pressure overload leads to an increase of cardiac resident stem cells. *Basic Research in Cardiology*. 2012;107(2):252. DOI: 10.1007/s00395-012-0252-x.

22. Urbanek K., Torella D., Sheikh F., De Angelis A., Nurzynska D., Silvestri F., Beltrami C. A., Bussani R., Beltrami A. P., Quaini F., Bolli R., Leri A., Kajstura J., Anversa P. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(24):8692–8697. DOI: 10.1073/pnas.0500169102.
23. Avolio E., Gianfranceschi G., Cesselli D., Caragnano A., Athanasakis E., Katare R., Meloni M., Palma A., Barchiesi A., Vascotto C., Toffoletto B., Mazzeo E., Finato N., Aresu G., Livi U., Emanuelli C., Scoles G., Beltrami C. A., Madeddu P., Beltrami A. P. Ex vivo molecular rejuvenation improves the therapeutic activity of senescent human cardiac stem cells in a mouse model of myocardial infarction. *Stem Cells*. 2014;32(9):2373–2385. DOI: 10.1002/stem.1728.
24. Kajstura J., Gurusamy N., Ogórek B., Goichberg P., Clavo-Rondon C., Hosoda T., D'Amario D., Bardelli S., Beltrami A. P., Cesselli D., Bussani R., del Monte F., Quaini F., Rota M., Beltrami C. A., Buchholz B. A., Leri A., Anversa P. Myocyte Turnover in the Aging Human Heart. *Circulation Research*. 2010;107(11):1374–1386. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.231498.
25. Huang C., Zhang X., Ramil J. M., Rikka S., Kim L., Lee Y., Gude N. A., Thistlethwaite P. A., Sussman M. A., Gottlieb R. A., Gustafsson Å. B. Juvenile exposure to anthracyclines impairs cardiac progenitor cell function and vascularization resulting in greater susceptibility to stress-induced myocardial injury in adult mice. *Circulation*. 2010;121(5):675–683. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902221.
26. De Angelis A., Piegari E., Cappetta D., Marino L., Filippelli A., Berrino L., Ferreira-Martins J., Zheng H., Hosoda T., Rota M., Urbanek K., Kajstura J., Leri A., Rossi F., Anversa P. Anthracycline cardiomyopathy is mediated by depletion of the cardiac stem cell pool and is rescued by restoration of progenitor cell function. *Circulation*. 2010;121(2):276–292. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895771.
27. Piegari E., De Angelis A., Cappetta D., Russo R., Esposito G., Costantino S., Graiani G., Frati C., Prezioso L., Berrino L., Urbanek K., Quaini F., Rossi F. Doxorubicin induces senescence and impairs function of human cardiac progenitor cells. *Basic Research in Cardiology*. 2013;108(2):334. DOI: 10.1007/s00395-013-0334-4.
28. De Angelis A., Piegari E., Cappetta D., Russo R., Esposito G., Ciuffreda L. P., Ferraiolo F. A. V., Frati C., Fagnoni F., Berrino L., Quaini F., Rossi F., Urbanek K. SIRT1 activation rescues doxorubicin-induced loss of functional competence of human cardiac progenitor cells. *International Journal of Cardiology*. 2015;189:30–44. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.438.
29. Piegari E., De Angelis A., Cappetta D., Russo R., Esposito G., Costantino S., Graiani G., Frati C., Prezioso L., Berrino L., Urbanek K., Quaini F., Rossi F. Doxorubicin induces senescence and impairs function of human cardiac progenitor cells. *Basic Research in Cardiology*. 2013;108(2):334. DOI: 10.1007/s00395-013-0334-4.
30. Cesselli D., Beltrami A. P., D'Aurizio F., Marcon P., Bergamin N., Toffoletto B., Pandolfi M., Puppato E., Marino L., Signore S., Livi U., Verardo R., Piazza S., Marchionni L., Fiorini C., Schneider C., Hosoda T., Rota M., Kajstura J., Anversa P., Beltrami C. A., Leri A. Effects of age and heart failure on human cardiac stem cell function. *The American Journal of Pathology*. 2011;179(1):349–366. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.03.036.
31. Linke A., Müller P., Nurzynska D., Casarsa C., Torella D., Nascimbene A., Castaldo C., Cascapera S., Böhm M., Quaini F., Urbanek K., Leri A., Hintze T. H., Kajstura J., Anversa P. Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(25):8966–8971. DOI: 10.1073/pnas.0502678102.
32. Torella D., Rota M., Nurzynska D., Musso E., Monsen A., Shiraishi I., Zias E., Walsh K., Rosenzweig A., Sussman M. A., Urbanek K., Nadal-Ginard B., Kajstura J., Anversa P., Leri A. Cardiac stem cell and myocyte aging, heart failure, and insulin-like growth factor-1 overexpression. *Circulation Research*. 2004;94(4):514–524. DOI: 10.1161/01.RES.0000117306.10142.50.
33. Urbanek K., Rota M., Cascapera S., Bearzi C., Nascimbene A., De Angelis A., Hosoda T., Chimenti S., Baker M., Limana F., Nurzynska D., Torella D., Rotatori F., Rastaldo R., Musso E., Quaini F., Leri A., Kajstura J., Anversa P. Cardiac stem cells possess growth factor-receptor systems that after activation regenerate the infarcted myocardium, improving ventricular function and long-term survival. *Circulation Research*. 2005;97(7):663–673. DOI: 10.1161/01.RES.0000183733.53101.11.
34. Powell E. M., Mars W. M., Levitt P. Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor Is a Motogen for Interneurons Migrating from the Ventral to Dorsal Telencephalon. *Neuron*. 2001;30(1):79–89. DOI: 10.1016/S0896-6273(01)00264-1.
35. Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell*. 2005;120(4):513–522. DOI: 10.1016/j.cell.2005.02.003.
36. Beauséjour C. M., Krtolica A., Galimi F., Narita M., Lowe S. W., Yaswen P., Campisi J. Reversal of human cellular senescence: roles of the p53 and p16 pathways. *The EMBO Journal*. 2003;22(16):4212–4222. DOI: 10.1093/emboj/cdg417.
37. Takai H., Smogorzewska A., de Lange T. DNA damage foci at dysfunctional telomeres. *Current Biology*. 2003;13(17):1549–1556. DOI: 10.1016/s0960-9822(03)00542-6.
38. Ali M. K., Ewer M. S., Gibbs H. R., Swafford J., Graff K. L. Late doxorubicin-associated cardiotoxicity in children. *Cancer*. 1994;74(1):182–188. DOI: 10.1002/1097-0142(19940701)74:1<182::aid-cnrc2820740129>3.0.co;2-2.
39. Chen M. H., Colan S. D., Diller L. Cardiovascular disease: cause of morbidity and mortality in adult survivors of childhood cancers. *Circulation Research*. 2011;108(5):619–628. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.224519.
40. Pai V. B., Nahata M. C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Safety*. 2000;22(4):263–302. DOI: 10.2165/00002018-200022040-00002.
41. Kuwahara F., Kai H., Tokuda K., Kai M., Takeshita A., Egashira K., Imaizumi T. Transforming growth factor- β function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulation*. 2002;106(1):130–135. DOI: 10.1161/01.cir.0000020689.12472.e0.
42. Krstić J., Trivanović D., Mojsilović S., Santibanez J. F. Transforming Growth Factor-Beta and Oxidative Stress Interplay: Implications in Tumorigenesis and Cancer Progression. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015;2015:654594. DOI: 10.1155/2015/654594.

43. Li A.-H., Liu P. P., Villarreal F. J., Garcia R. A. Dynamic changes in myocardial matrix and relevance to disease: translational perspectives. *Circulation Research*. 2014;114(5):916–927. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302819.
44. Cappetta D., Esposito G., Piegari E., Russo R., Ciuffreda L. P., Rivellino A., Berrino L., Rossi F., De Angelis A., Urbanek K. SIRT1 activation attenuates diastolic dysfunction by reducing cardiac fibrosis in a model of anthracycline cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2016;205:99–110. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.12.008.
45. Urbanek K., Cesselli D., Rota M., Nascimbene A., De Angelis A., Hosoda T., Bearzi C., Boni A., Bolli R., Kajstura J., Anversa P., Leri A. Stem cell niches in the adult mouse heart. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(24):9226–9231. DOI: 10.1073/pnas.0600635103.
46. Ramkisoensing A. A., de Vries A. A. F., Atsma D. E., Schalijs M. J., Pijnappels D. A. Interaction between myofibroblasts and stem cells in the fibrotic heart: balancing between deterioration and regeneration. *Cardiovascular Research*. 2014;102(2):224–231. DOI: 10.1093/cvr/cvu047.
47. Soultati A., Mountzios G., Avgerinou C., Papaxoinis G., Pectasides D., Dimopoulos M.-A., Papadimitriou C. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: Preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treatment Reviews*. 2012;38(5):473–483. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.09.002.
48. Bielak-Zmijewska A., Wnuk M., Przybylska D., Grabowska W., Lewinska A., Alster O., Korwek Z., Cmoch A., Myszycka A., Pikula S., Mosieniak G., Sikora E. A comparison of replicative senescence and doxorubicin-induced premature senescence of vascular smooth muscle cells isolated from human aorta. *Biogerontology*. 2014;15(1):47–64. DOI: 10.1007/s10522-013-9477-9.
49. Murata T., Yamawaki H., Hori M., Sato K., Ozaki H., Karaki H. Chronic vascular toxicity of doxorubicin in an organ-cultured artery. *British Journal of Pharmacology*. 2001;132(7):1365–1373. DOI: 10.1038/sj.bjp.0703959.
50. Urbich C., Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circulation Research*. 2004;95(4):343–353. DOI: 10.1161/01.RES.0000137877.89448.78.
51. Rafii S., Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nature Medicine*. 2003;9(6):702–712. DOI: 10.1038/nm0603-702.
52. Hamed S., Barshack I., Luboshits G., Wexler D., Deutsch V., Keren G., George J. Erythropoietin improves myocardial performance in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2006;27(15):1876–1883. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl044.
53. Takahashi T., Kalka C., Masuda H., Chen D., Silver M., Kearney M., Wagner M., Isner J. M., Asahara T. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nature Medicine*. 1999;5(4):434–438. DOI: 10.1038/7434.
54. Hill J. M., Zalos G., Halcox J. P. J., Schenke W. H., Waclawiw M. A., Quyyumi A. A., Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(7):593–600. DOI: 10.1056/NEJMoa022287.
55. Maejima Y., Adachi S., Ito H., Hirao K., Isobe M. Induction of premature senescence in cardiomyocytes by doxorubicin as a novel mechanism of myocardial damage. *Aging Cell*. 2008;7(2):125–136. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2007.00358.x.
56. Spallarossa P., Altieri P., Barisione C., Passalacqua M., Aloï C., Fugazza G., Frassoni F., Podestà M., Canepa M., Ghigliotti G., Brunelli C. p38 MAPK and JNK antagonistically control senescence and cytoplasmic p16INK4A expression in doxorubicin-treated endothelial progenitor cells. *PLoS ONE*. 2010;5(12):e15583. DOI: 10.1371/journal.pone.0015583.
57. Wada T., Stepniak E., Hui L., Leibbrandt A., Katada T., Nishina H., Wagner E. F., Penninger J. M. Antagonistic control of cell fates by JNK and p38-MAPK signaling. *Cell Death & Differentiation*. 2008;15(1):89–93. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402222.
58. Spallarossa P., Altieri P., Pronzato P., Aloï C., Ghigliotti G., Barsotti A., Brunelli C. Sublethal doses of an anti-erbB2 antibody leads to death by apoptosis in cardiomyocytes sensitized by low pro-senescent doses of epirubicin: the protective role of dexrazoxane. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2010;332(1):87–96. DOI: 10.1124/jpet.109.159525.
59. Yasuda K., Park H.-C., Ratliff B., Addabbo F., Hatzopoulos A. K., Chander P., Goligorsky M. S. Adriamycin nephropathy: a failure of endothelial progenitor cell-induced repair. *The American Journal of Pathology*. 2010;176(4):1685–1695. DOI: 10.2353/ajpath.2010.091071.
60. Moore M. A. S., Hattori K., Heissig B., Shieh J.-H., Dias S., Crystal R. G., Rafii S. Mobilization of endothelial and hematopoietic stem and progenitor cells by adenovector-mediated elevation of serum levels of SDF-1, VEGF, and angiopoietin-1. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;938(1):36–47. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03572.x.
61. McNiece I. K., Briddell R. A., Hartley C. A., Smith K. A., Andrews R. G. Stem cell factor enhances in vivo effects of granulocyte colony stimulating factor for stimulating mobilization of peripheral blood progenitor cells. *STEM CELLS*. 1993;11(S2):36–41. DOI: 10.1002/stem.5530110807.
62. Quaini F., Urbanek K., Beltrami A. P., Finato N., Beltrami C. A., Nadal-Ginard B., Kajstura J., Leri A., Anversa P. Chimerism of the transplanted heart. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(1):5–15. DOI: 10.1056/NEJMoa012081.
63. Thiele J., Varus E., Wickenhauser C., Kvasnicka H. M., Metz K. A., Beelen D. W. Regeneration of heart muscle tissue: quantification of chimeric cardiomyocytes and endothelial cells following transplantation. *Histol Histopathol*. 2004;19(1):201–209. DOI: 10.14670/HH-19.201.
64. Fukuhara S., Tomita S., Nakatani T., Ohtsu Y., Ishida M., Yutani C., Kitamura S. G-CSF promotes bone marrow cells to migrate into infarcted mice heart, and differentiate into cardiomyocytes. *Cell Transplantation*. 2004;13(7–8):741–748. DOI: 10.3727/000000004783983486.
65. Tomita S., Ishida M., Nakatani T., Fukuhara S., Hisashi Y., Ohtsu Y., Suga M., Yutani C., Yagihara T., Yamada K., Kitamura S. Bone marrow is a source of regenerated cardiomyocytes in doxorubicin-induced cardiomyopathy and granulocyte colony-stimulating factor enhances migration of bone marrow cells and attenuates cardiotoxicity of doxorubicin under electron microscopy. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2004;23(5):577–584. DOI: 10.1016/j.healun.2003.06.001.

66. Urbanek K., Frati C., Graiani G., Madeddu D., Falco A., Cavalli S., Lorusso B., Gervasi A., Prezioso L., Savi M., Ferraro F., Galaverna F., Rossetti P., Lagrasta C., Re F., Quaini E., Rossi F., Angelis A., Quaini F. Cardioprotection by Targeting the Pool of Resident and Extracardiac Progenitors. *Current Drug Targets*. 2015;16(8):884–894. DOI: 10.2174/1389450116666150126105002.
67. Yang F., Chen H., Liu Y., Yin K., Wang Y., Li X., Wang G., Wang S., Tan X., Xu C., Lu Y., Cai B. Doxorubicin caused apoptosis of mesenchymal stem cells via p38, JNK and p53 pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2013;32(4):1072–1082. DOI: 10.1159/000354507.
68. Oliveira M. S., Carvalho J. L., De Angelis Campos A. C., Gomes D. A., de Goes A. M., Melo M. M. Doxorubicin has in vivo toxicological effects on ex vivo cultured mesenchymal stem cells. *Toxicology Letters*. 2014;224(3):380–386. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.11.023.
69. Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Sallan S.E., Dalton V.M., Mone S.M., Gelber R.D., Colan S.D. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(12):2629–2636. DOI: 10.1200/JCO.2005.12.121.
70. Legha S.S., Benjamin R.S., Mackay B., Yap H.Y., Wallace S., Ewer M., Blumenschein G.R., Freireich E.J. Adriamycin therapy by continuous intravenous infusion in patients with metastatic breast cancer. *Cancer*. 1982;49(9):1762–1766. DOI: 10.1002/1097-0142(19820501)49:9<1762::aid-cnrc2820490905>3.0.co;2-q.
71. Batist G. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Cardiovascular Toxicology*. 2007;7(2):72–74. DOI: 10.1007/s12012-007-0014-4.
72. Van Dalen E.C., Michiels E.M.C., Caron H.N., Kremer L.C.M. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;(3):CD005006. DOI: 10.1002/14651858.CD005006.pub3.
73. Lipshultz S.E., Scully R.E., Lipsitz S.R., Sallan S.E., Silverman L.B., Miller T.L., Barry E.V., Asselin B.L., Athale U., Clavell L.A., Larsen E., Moghrabi A., Samson Y., Michon B., Schorin M.A., Cohen H.J., Neuberg D.S., Orav E.J., Colan S.D. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(10):950–961. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70204-7.
74. Speyer J.L., Green M.D., Zeleniuch-Jacquotte A., Wernz J.C., Rey M., Sanger J., Kramer E., Ferrans V., Hochster H., Meyers M. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1992;10(1):117–127. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.1.117.
75. Hochster H.S. Clinical pharmacology of dexrazoxane. *Seminars in Oncology*. 1998;25(4 Suppl 10):37–42.
76. Lyu Y.L., Kerrigan J.E., Lin C.-P., Azarova A.M., Tsai Y.-C., Ban Y., Liu L.F. Topoisomerase II β -Mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Research*. 2007;67(18):8839–8846. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1649.
77. Ladas E.J., Jacobson J.S., Kennedy D.D., Teel K., Fleischauer A., Kelly K.M. Antioxidants and cancer therapy: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(3):517–528. DOI: 10.1200/JCO.2004.03.086.
78. Kalay N., Basar E., Ozdogru I., Er O., Cetinkaya Y., Dogan A., Oguzhan A., Eryol N.K., Topsakal R., Ergin A., Inanc T. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(11):2258–2262. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.052.
79. Kaya M. G., Ozkan M., Gunebakmaz O., Akkaya H., Kaya E. G., Akpek M., Kalay N., Dikilitas M., Yarlioglu M., Karaca H., Berk V., Ardic I., Ergin A., Lam Y. Y. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(5):2306–2310. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.023.
80. Spallarossa P., Garibaldi S., Altieri P., Fabbi P., Manca V., Nasti S., Rossettin P., Ghigliotti G., Ballestrero A., Patrone F. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2004;37(4):837–846. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2004.05.024.
81. Mason R.P., Kalinowski L., Jacob R.F., Jacoby A.M., Malinski T. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation*. 2005;112(24):3795–3801. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556233.
82. Singal P., Li T., Kumar D., Danelisen I., Iliskovic N. Adriamycin-induced heart failure: mechanism and modulation. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2000;207(1–2):77–86. DOI: 10.1023/a:1007094214460.
83. Ascensão A., Magalhães J., Soares J.M.C., Ferreira R., Neuparth M. J., Marques F., Oliveira P.J., Duarte J.A. Moderate endurance training prevents doxorubicin-induced in vivo mitochondriopathy and reduces the development of cardiac apoptosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;289(2):H722–H731. DOI: 10.1152/ajpheart.01249.2004.
84. Foote K., Reinhold J., Yu E.P.K., Figg N.L., Finigan A., Murphy M.P., Bennett M.R. Restoring mitochondrial DNA copy number preserves mitochondrial function and delays vascular aging in mice. *Aging Cell*. 2018;17(4):e12773. DOI: 10.1111/acer.12773.
85. Yue P., Jing S., Liu L., Ma F., Zhang Y., Wang C., Duan H., Zhou K., Hua Y., Wu G., Li Y. Association between mitochondrial DNA copy number and cardiovascular disease: Current evidence based on a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2018;13(11):e0206003. DOI: 10.1371/journal.pone.0206003.
86. Pustovoit V.I. Database of methods for complex nutritional-metabolic correction of the functional state of an athlete's body under extreme loads. RF patent for invention. Patent RUS № RU 2022622848. 11.11.2022. Available at: <https://istina.msu.ru/patents/510751941/> Accessed: 29.01.2024.
87. Pustovoit V.I., Balakin E.I., Khan A.V., Murtazin A.A., Maksjutov N.F., Merkulova P.S., Kubyshev K.A. The combination of traditional cardiorespiratory markers during treadmill testing "to failure" in athletes, depending on professional activity. *Sports medicine: research and practice*. 2022;12(3):51–59. (In Russ.) DOI: 10.47529/2223-2524.2022.3.5.