

ОБЗОР

©Коллектив авторов

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАРДИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ И СТАТИН-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЦИТОПРОТЕКТОРНЫХ РЕАКЦИЙ КАРДИОМИОЦИТОВ

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

Институт молекулярной патологии и патоморфологии,
Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины,
630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2; *эл. почта: pathol@inbox.ru

Проявление побочного кардиотоксического действия антрациклиновых антибиотиков ограничивает их применение при лечении злокачественных процессов у некоторых пациентов. В обзоре проанализированы основные причины восприимчивости кардиомиоцитов к повреждающему действию антрациклинов, связанные в первую очередь с усилением процессов свободнорадикального окисления. В настоящее время широко проводятся исследовательские работы по поиску путей снижения антрациклиновой кардиотоксичности, в частности, использование в комплексном лечении злокачественных новообразований кардиопротекторных средств. Показано, что ингибиторы гидрокси-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (статины) улучшают функционально-метаболическое состояние сердечно-сосудистой системы при различных патологических воздействиях, поэтому предлагается использовать их для снижения кардиотоксических осложнений химиотерапии. Статины проявляют прямые (гиполипидемические) и плейотропные эффекты, обусловленные блокадой синтеза мевалоновой кислоты и нисходящими биохимическими каскадами, которые определяют их кардиопротекторные свойства. Главной точкой пересечения фармакологической активности антрациклинов и статинов является способность тех и других регулировать функционирование малых GTPаз семейства Rho, и эффект их в этом отношении оказывается противоположным. Влияние статинов на модификацию и мембранную дислокацию Rho-белков опосредует их не прямое антиоксидантное, противовоспалительное, эндотелиопротективное, антиапоптотическое действие. Обсуждается механизм ингибирования статинами доксорубициновой блокады ДНК-топоизомеразного комплекса, который может иметь важное значение для предупреждения кардиотоксических повреждений при проведении химиотерапии. Вместе с тем, следует отметить, что использование статинов может сопровождаться неблагоприятными побочными эффектами: провокацией усиления инсулинорезистентности и толерантности к глюкозе, что зачастую становится причиной их отмены у пациентов с нарушениями углеводного обмена, поэтому здесь необходимы дальнейшие исследования. Анализ данных по противоопухолевому действию статинов, их способности сенсibilизировать опухоль к лечению цитостатиками показал, что отношения между антрациклиновыми антибиотиками и статинами характеризуются не только антагонизмом, но и в отдельных случаях синергизмом. Несмотря на некоторые неблагоприятные эффекты, статины являются одними из наиболее перспективных кардио- и вазопротекторов для применения в условиях антрациклиновой кардиомиопатии.

Ключевые слова: антрациклины; ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы; Ras-гомологичные GTPазы; NAD(P)H-оксидаса, окислительный стресс; апоптоз

DOI: 10.18097/PBMC20206605357

ВВЕДЕНИЕ

Кардиотоксичность как побочное действие противоопухолевой терапии антрациклиновыми антибиотиками приводит к необратимым повреждениям сердца и может проявиться в ранний период проведения лечения или спустя длительное время в зависимости от чувствительности организма пациента [1, 2]. Острые кратковременные побочные эффекты антрациклинов выражаются в предсердной и желудочковой аритмии, перикардите и/или миокардите, гипертонических реакциях, возникающих вскоре после введения препарата. Хронические долгосрочные эффекты развиваются спустя несколько недель, месяцев и даже лет после лечения проявлением кардиомиопатии, которая часто приводит к застойной сердечной недостаточности. Антрациклин-индуцированная кардиомиопатия характеризуется морфологическими признаками

регенераторно-пластической недостаточности миокарда, обусловленной снижением внутриклеточной регенерации кардиомиоцитов и прогрессирующей инволюцией цитоплазматических структур [3]. Уже с первых часов после воздействия антрациклинов начинают проявляться литические повреждения миофибрилл, которые представляют собой морфологический субстрат сократительной недостаточности. В мышечных клетках сердца антрациклины взаимодействуют с геномом клеток, что приводит к ингибированию экспрессии кардиоспецифических генов и обуславливает снижение биосинтеза саркомерных белков, дезорганизацию миофиламентов и редукцию миофибриллярных пучков. Деструктивные изменения миофибриллярного компартмента сопровождаются изменениями ядрышкового аппарата ядер кардиомиоцитов: первоначально происходит сегрегация гранулярного и фибриллярного компонентов нуклеолонемы,

в дальнейшем приводящая к фрагментации и кольцевидности ядрышек. В саркоплазме наблюдается редукция органелл и усиление процессов аутофагоцитоза. Морфофункциональные изменения кардиомиоцитов при антрациклиновом повреждении отражают внутриклеточные инволютивные процессы, приводящие к апоптотической гибели части популяции мышечных клеток сердца и развитию очагов заместительного фиброза. Следует отметить, что ремоделирование миокарда при антрациклиновой кардиомиопатии не приводит к грубой деформации сердца, поэтому можно восстановить нормальную тканевую архитектуру мышцы сердца, в частности, при использовании агентов-индукторов регенераторных процессов [4, 5]. В настоящем обзоре обсуждаются молекулярные механизмы повреждающего действия антрациклиновых антибиотиков на миокард и возможности статин-индуцированной коррекции этого состояния.

Антрациклиновые антибиотики являются продуктами жизнедеятельности почвенных микроорганизмов родов *Actinomyces* и *Streptomyces*, часть из них получена путём полусинтеза или синтеза. В химическом отношении они представляют собой пигменты антрахиноны, основная структура — полициклический хромофор, состоящий из шестичленного алифатического и трёх ароматических

колец, отличающиеся друг от друга заместителями в хромофоре и наличием углеводных остатков. Наиболее изучен из них доксорубин, выделенный из культуры *Streptomyces peuceticus* var. *caesi*us. Ингибиторы гидрокси-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) (статины) являются дигидроксикислотами с различной структурой, общим фармакофором в которой является остаток гаптенной или дигидроксигаптенной кислоты. Некоторые представляют собой неактивные δ -лактоны, которые в процессе метаболизма переходят в гидроксикислотную форму. Статины получают в результате ферментации грибов-рифомицетов родов *Penicillium*, *Aspergillus*, *Monascus* (ловастатин, симвастатин, правастатин) либо синтезируют (флувастатин, церивастатин, аторвастатин и розувастатин). Химические формулы рассматриваемых веществ приведены на рисунке 1.

1. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

Антрациклины реализуют свое цитотоксическое действие с помощью прямого и непрямого механизмов. Прямой повреждающий эффект выражается в способности непосредственно связываться с элементами клеточных органелл, взаимодействовать

Принятые сокращения: AIF — apoptosis inducing factor (фактор инициации апоптоза); Akt — RAC-alpha serine/threonine-protein kinase (протеинкиназа B); AMPK — AMP-activated protein kinase (аденозин-монофосфат-активируемая протеинкиназа); AP-1 — activator protein-1 (фактор транскрипции протеина 1); Apaf-1 — apoptotic protease activating factor 1 (фактор активации апоптозной протеазы 1-го типа); ET-1 — endothelin (эндотелин-1); Fas/FasL — система рецептора Fas, апоптозного антигена 1 и его лиганда FasL; FPP — farnesyl pyrophosphate (фарнезилпирофосфат); GAPs — GTPase-activating proteins (белки, активирующие GTPазу); GEFs — guanine nucleotide exchange factors (факторы обмена гуаниновых нуклеотидов); GGPP — geranylgeranyl pyrophosphate (геранилгеранилпирофосфат); GLUT-1, GLUT-4 — glucose transporters -1, -4 (транспортёры глюкозы); GSH — glutathione (восстановленный глутатион); GSK-3 β — glycogen synthase kinase 3 beta (киназа гликогенсинтазы-3 β); HbA (1c) — glycated hemoglobin (гликированный гемоглобин); HIF-1 — hypoxia-inducible factor-1 (гипоксией-индуцированный фактор); HMGB1 — high-mobility group protein B1 (белок группы высокой подвижности); ICAM-1 — inter-cellular adhesion molecule 1 (молекула клеточной адгезии); IL-1, -2, -6, -8, -18 — интерлейкины; LDL — low-density lipoprotein, холестерин липопротеинов низкой плотности; LFA-1 — сайт ловастатина домена α L1 интегрина α 1 β 1 рецептора молекулы межклеточной адгезии; LOX-1 — рецептор окисленного холестерина липопротеинов низкой плотности; MMPs — matrix metalloproteinases (матриксные металлопротеиназы); mTOR — mammalian target of rapamycin (мишень рапамицина млекопитающих); NFAT-1, -2, -4 — nuclear factor of activated T-cells (транскрипционные факторы активированных Т-клеток); NF- κ B — nucleus factor kappa B (ядерный фактор каппа В); NO — монооксид азота; NOO⁻ — пероксинитрит; NOS — nitrogen oxide synthase (синтаза оксида азота); (eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота; iNOS — индуцибельная синтаза оксида азота); Nrf2 — nuclear factor erythroid 2-related factor 2, nuclear E2-related factor 2 (ядерный фактор, связанный с эритроидным фактором); oxLDL — окисленный холестерин липопротеинов низкой плотности; p91phox, p22phox, p67phox, p47phox, p40phox — цитозольные белки, субъединицы NAD(P)H-оксидазы; pCAMK II — calmodulin-dependent protein kinase II Ca²⁺/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II.; PI3K — phosphoinositide 3-kinase (фосфатидилинозитол-3-киназа); PPARs — peroxisome proliferator-activated receptors (пролифератор—активируемые нуклеарные рецепторы); PTEN — phosphatase and tensin homolog (гомолог фосфатазы и тензина); Rho, Cdc42, Rac1, RhoA (Rac2) — мономерные G-белки из семейства GTPаз; Rho-GTPазы — Ras-гомологичные GTPазы; RNS — reactive nitrogen species (активные формы азота); Rock — RhoA-ассоциированная протеинкиназа; ROS — reactive oxygen species (активные формы кислорода); S6K1 — рибосомальная протеинкиназа S6 бета-1; SERKA — Ca²⁺-АТПаза; SIRT1 — deacetylase sirtuin 1 (сиртуин); SOD — superoxide dismutase (супероксиддисмутаза); TGF- β 1 — transforming growth factor beta (трансформирующий ростовой фактор β 1); TLR2, TLR4, TLR9 — Toll-подобные рецепторы -2, -4, -9; TNF α — tumor necrosis factor α (фактор некроза опухоли α); Top II — topoisomerase II (топоизомераза II); VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule 1 (молекула адгезии сосудистых клеток); VEGF — vascular endothelial growth factor (фактора роста эндотелия сосудов); VEGFR2 — vascular endothelial growth factor receptor 2 (рецептор 2 фактора роста эндотелия сосудов); A2ЛП-ФЛА2 — липопротеин-ассоциированная фосфолипаза; ГМГ-Ко-А-редуктаза — гидрокси-метилглутарил-коэнзим-А-редуктаза; MAPK — mitogen-activated protein kinase (митоген-активируемые протеинкиназы); JNK, ERK, p38 MAPK; MCP-1 — monocyte chemoattractant protein-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок 1); ЭПР — эндоплазматический ретикулум.

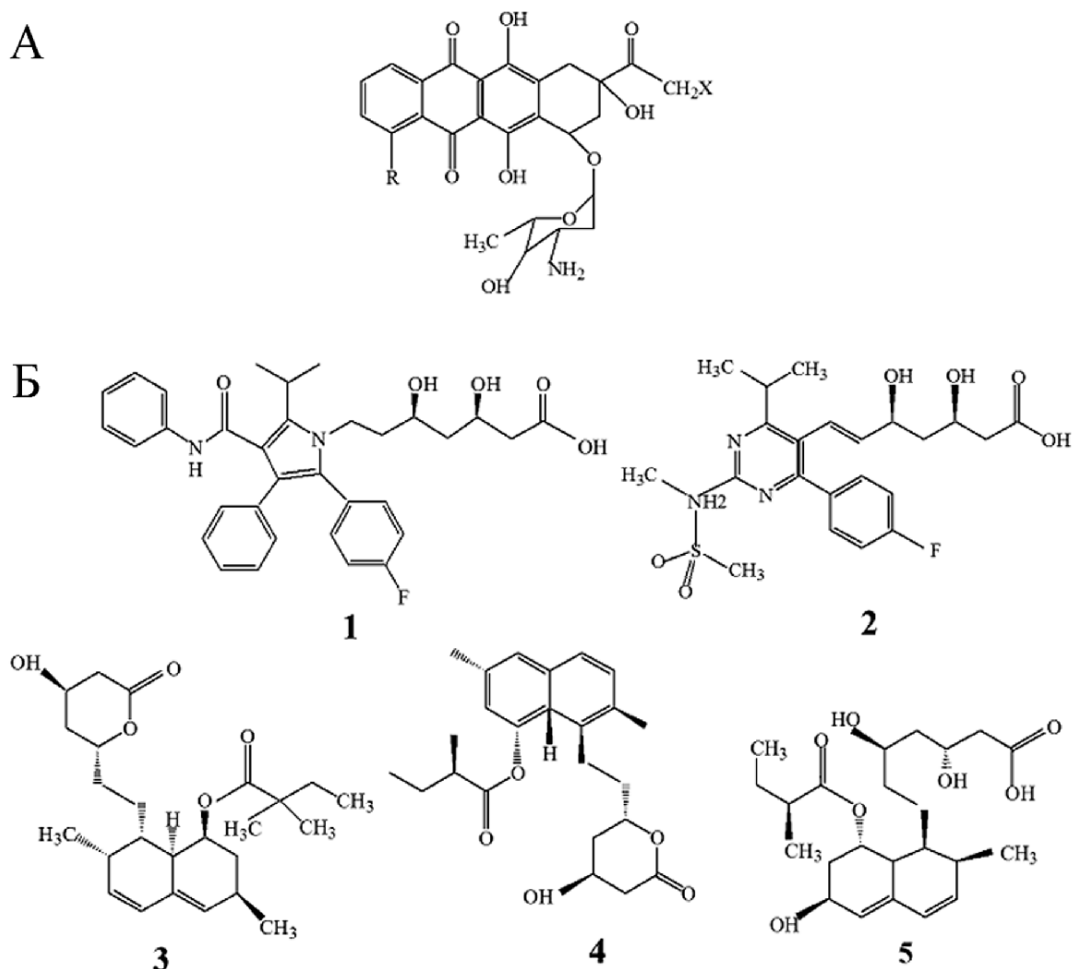


Рисунок 1. Структурные формулы антрациклиновых антибиотиков и статинов.

А. Общая структурная формула антрациклиновых антибиотиков: даунорубин ($R=OCH_3$, $X=H$); доксорубин ($R=OCH_3$, $X=OH$); карминобин ($R=OH$, $X=H$); идарубин ($R=X=H$).

Б. Статины: 1 — аторвастатин; 2 — розувастатин; 3 — симвастатин; 4 — ловастатин; 5 — правастатин.

с сократительными белками и мембранными липидами, интеркалировать азотистые основания смежных участков обеих спиралей ядерной и митохондриальной ДНК, блокировать действие ДНК- и РНК-полимераз, прекращая репликацию и транскрипцию. Кроме того, антрациклины неселективно ингибируют участвующие в репликации топоизомеразы II ($\Pi\alpha$ и $\Pi\beta$), стабилизируют комплексы временного расщепления, состоящие из ДНК и топоизомеразы, что вызывает разрывы в цепочке молекулы ДНК [6, 7]. Комплексы ДНК-топоизомеразы деградируют, а фрагменты двунитевых разрывов ДНК остаются, накапливаются и стимулируют запуск каскада реакций внутриклеточных сигнальных и метаболических путей, приводящих к серьезным нарушениям функций клеток и в конечном итоге к их гибели [8, 9].

Непрямое токсическое действие антрациклиновых антибиотиков связано с индукцией свободнорадикального окисления и последующим развитием нитрозо-окислительного стресса, когда повреждение осуществляют активные формы кислорода (reactive oxygen species, ROS), азота

(reactive nitrogen species, RNS) и их производные [10]. Накопление окисленных продуктов стимулирует выброс провоспалительных цитокинов $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-8$, металлопротеиназ (MMP-1, MMP-2, MMP-9) посредством активации факторов транскрипции ядерного фактора каппа В (NF- κ B), фактора транскрипции протеина (activated protein-1, AP-1), гипоксией-индуцированного фактора (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1), что провоцирует воспалительные реакции, нарушение гомеостаза кальция и при неблагоприятном исходе гибель клеток (рис. 2).

Гиперпродукция ROS (супероксид-радикала) происходит главным образом при участии фермента NAD(P)H-оксидазы. Последняя одновременно способствует образованию семихинон-радикалов антрациклинов, которые также вносят свой вклад в развитие реакций свободнорадикального окисления. Установлено, что антрациклины, в частности доксорубин, усиливают экспрессию мРНК и мультимерного комплекса NAD(P)H-оксидазы (NOX2- и NOX4-изоформы) путём активации составного компонента этого комплекса, мономерного G-белка (Rac1, Rac2/Rho) из семейства Ras-гомологичных GTPаз (Rho-GTPазы) [11].

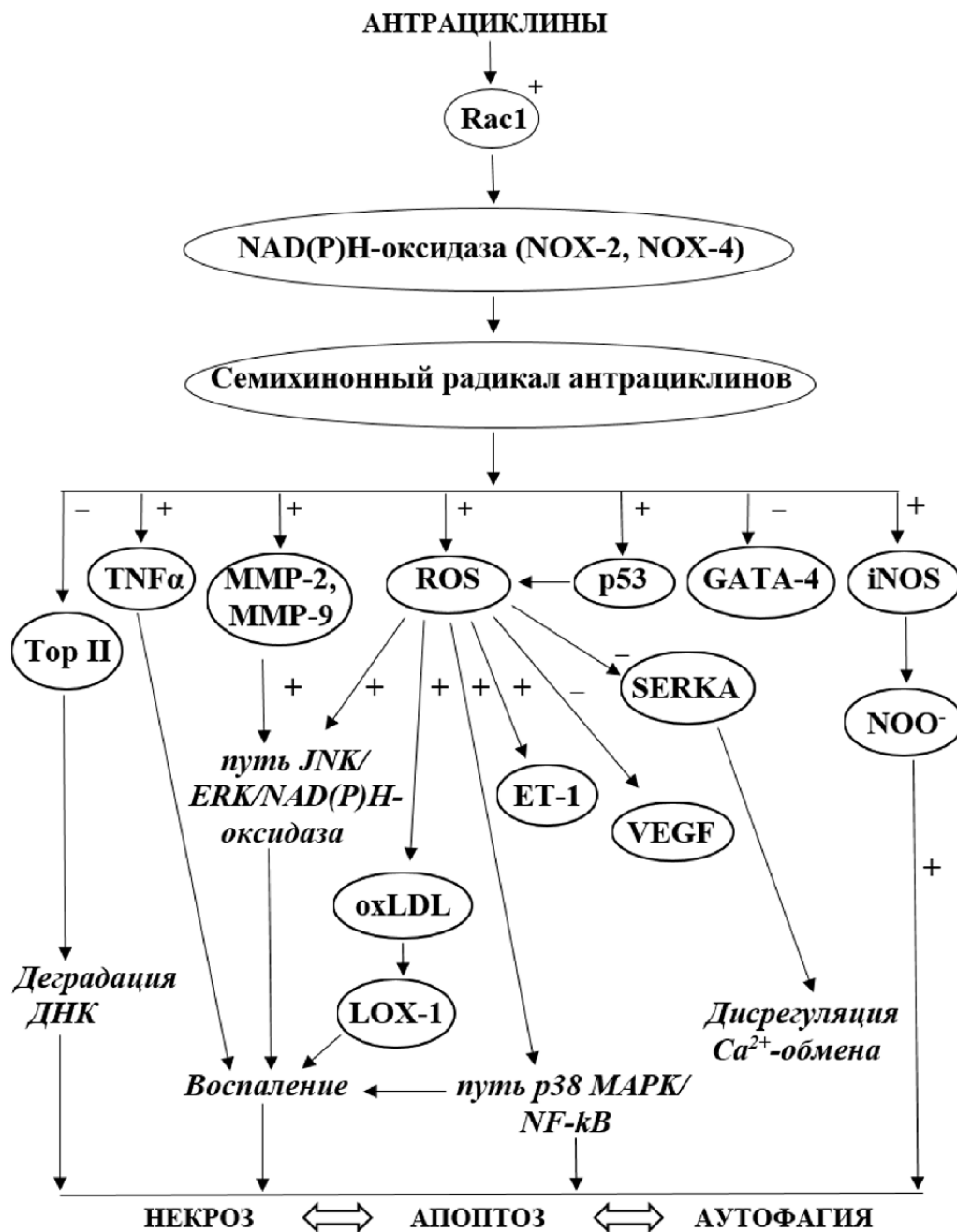


Рисунок 2. Схема некоторых молекулярных механизмов воздействия антрациклинов на клетку. Пояснения в тексте. В этом и других рисунках “-” — отрицательная регуляция, ингибирование; “+” — положительная регуляция, стимуляция.

Сигнальные преобразователи Rho-GTPазы (Rho, Ras, Rab, Rac, Rap, Cdc42) через передачу внеклеточных стимулов митоген-активируемым протеинкиназам (МАРК) и факторам транскрипции участвуют в регуляции роста, пролиферации, дифференцировки, апоптоза, мембранного транспорта, адгезии, формирования цитоскелета и других клеточных процессах [12]. Активация Rho-GTPаз играет важную роль в развитии патологических процессов в сердечной мышце [13]. Активированный Rac1 является кофактором при сборке субъединиц NAD(P)H-оксидазы. Локализованная на плазматической мембране

(а также мембранах внутриклеточных секреторных везикул, в перинуклеарном пространстве кардиомиоцитов, гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов, фибробластов, нейтрофилов, макрофагов) NOX2-содержащая NAD(P)H-оксидаза в неактивной форме состоит из цитозольных субъединиц gp91phox (NOX2) и p22phox. После фосфорилирования протеинкиназами А, С и некоторыми другими киназами цитозольный белок p47phox организует комплекс цитозольных субъединиц p67phox и p40phox; Rac1 при этом способствует соединению p67phox с мембраной и NOX2 (рис. 3).

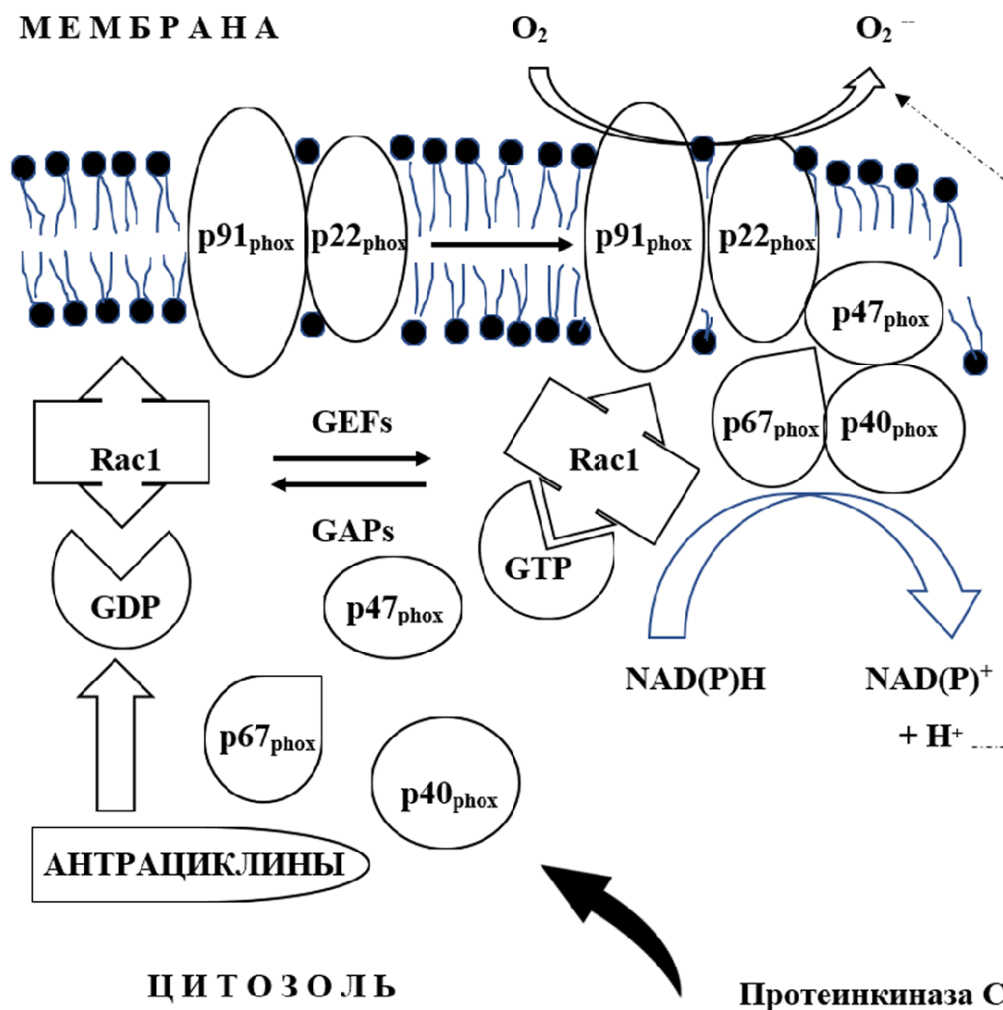


Рисунок 3. Активация субъединиц и сборка комплекса NAD(P)H-оксидазы (на примере NOX2-содержащей NAD(P)H-оксидазы). Пояснения в тексте.

В неактивном состоянии Rac1 связан с GDP, переход его в активное состояние путём диссоциации от GDP и ассоциации с GTP стимулирует факторы обмена гуаниновых нуклеотидов (guanine nucleotide exchange factors, GEFs). Обратную реакцию инактивации Rac1 осуществляют белки, активирующие GTPазу (GTPase-activating proteins, GAPs). В ядре окисленные основания ДНК, например 8-оксо-7,8-дигидрогуанин, могут действовать как GEFs и способствовать накоплению GTP-связанного Rac1, но блокируют этот комплекс, препятствуя цикличности обмена GTP на GDP и обеспечивают тем самым устойчивое повышение уровня ROS через NAD(P)H-оксидазу, связанную с ядерной мембраной [14, 15]. Ингибирование антрациклинами топоизомераз $\Pi\alpha$ и $\Pi\beta$ также приводит к появлению токсических радикалов. Показано, что ядерный Rac1 участвует в регуляции активности топоизомеразы Π и повреждении ДНК [16-18].

Помимо NOX2-содержащей NAD(P)H-оксидазы влиянию антрациклинов, как уже говорилось выше, подвержена NOX4-содержащая NAD(P)H-оксидаза, встроенная в мембраны эндоплазматического

ретикулума, ядра, митохондрий кардиомиоцитов, гладкомышечных и эндотелиальных клеток стенки сосудов, фибробластов и некоторых других клеток [19]. Она состоит только из субъединиц NOX4 и p22phox.

Гиперпродукция ROS в условиях антрациклиновой кардиомиопатии сопровождается активацией индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и накоплением высокореактивного цитотоксического пероксинитрита, одного из основных факторов повреждения целостности мембран клетки. Большие концентрации пероксинитрита, а также монооксида азота (NO) ингибируют ферменты дыхательной цепи митохондрий, способствуют фрагментации ДНК, активируют перекисное окисление липидов. Одновременно продукты NO обладают проокислительными свойствами, реципрокно стимулируя образование ROS, и являются медиаторами воспаления.

Свободнорадикальное окисление и апоптоз моноцитов и макрофагов вызывают появление провоспалительных цитокинов, γ -интерферона и С-реактивного белка (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP), которые активируют Toll-подобный

рецептор (TLR4) и каскад реакций воспаления в сердечной ткани. Повреждение антрациклиновыми антибиотиками кишечного эпителия усиливает воспалительный процесс за счёт выхода токсинов, полисахаридов и других продуктов кишечной микробиоты в кровоток и активации ими TLR2/TLR9-опосредованных путей клеток, экспрессию iNOS и усиленный выброс NO [20]. В эксперименте введение доксорубина приводило к повышенной экспрессии фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкинов IL-1 и IL-6 в сердечной мышце у WT-мышей (дикого типа), тогда как у TLR4-дефицитных мышей воспаление не было выражено [21].

Экспрессия гена iNOS также может регулироваться активацией редокс-чувствительного ядерного фактора NF- κ B [22]. Другой ключевой регулятор воспалительного ответа к окислительному стрессу и воспалению — ядерный фактор Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, nuclear E2-related factor 2) тесно взаимосвязан с NF- κ B, и характер этой связи неоднозначен [23]. Отсутствие Nrf2 может усиливать активность NF- κ B, приводя к увеличению продукции цитокинов, тогда как NF- κ B способен модулировать транскрипцию и активность Nrf2, оказывая как положительные, так и отрицательные эффекты. Являясь отрицательным регулятором NF- κ B, Nrf2 опосредует базальную и индуцированную транскрипцию антиоксидантных белков (глутатион, супероксиддисмутаза (superoxide dismutase, SOD), каталаза, гемоксигеназа-1, ферритин), обеспечивая защиту от накопления токсичных метаболитов. Имеются данные, что Rac1, активированный микробным фактором (LPS), стимулирует NF- κ B для индукции Nrf2, который усиливает экспрессию гемоксигеназы-1, снижающей воспалительную активность NF- κ B [24].

Прямое и непрямое цитотоксическое действие антрациклинов имеет место как в опухолевых клетках, так и кардиомиоцитах. Но кардиомиоциты более чувствительны к нитрозо-окислительному стрессу, чем опухолевые клетки [25]. Токсические эффекты антрациклинов в кардиомиоцитах, в первую очередь, определяются повреждением митохондрий ROS и RNS и нарушением энергетического баланса клетки, а пусковым механизмом является усиление процессов перекисления. Этот вывод подтверждает тот факт, что некоторые антиоксиданты уменьшают вызванный доксорубином окислительный стресс, сохраняя противоопухолевую активность препарата [26]. Дисфункция митохондрий вследствие активации свободнорадикальных процессов, нарушения Ca^{2+} -обмена и развития неспецифической мембранной проницаемости сопровождается разобщением окислительного фосфорилирования и истощением пула ATP [27]. Одновременно молекулы цитостатика связываются с основным фосфолипидом внутренних митохондриальных мембран кардиомиоцитов кардиолипином; это препятствует ассоциации последнего с креатинкиназой и переносчиками электронов в электрон-транспортной цепи и угнетает креатин-активируемое дыхание митохондрий. Сердечная изоформа митохондриальной

креатинкиназы более чувствительна к антрациклинам, что тоже может объяснить их избирательную токсичность по отношению к миокарду. Кроме того, в митохондриальной ДНК, в отличие от ядерной, отсутствует защитный комплекс хроматина в виде гистоновых белков и интронов, поэтому она имеет ограниченную способность к восстановлению, что определяет специфическое для сердца накопление окисленных аддуктов ДНК и большую восприимчивость миокарда к окислительному стрессу. Более низкая физиологическая активность антиоксидантных ферментов SOD, каталазы и глутатионпероксидазы в миокарде (по сравнению, например, с паренхиматозными тканями печени или почек) является ещё одной причиной predisposedности миокарда к окислительному стрессу [28]. На этом фоне воздействие антрациклинов вызывает дополнительное подавление активности ферментов антиоксидантной защиты клетки, снижение содержания восстановленного глутатиона, увеличение активности ксантиноксидазы и усиление свободнорадикальных процессов [29, 30].

2. МЕХАНИЗМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СТАТИНОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

2.1. Общая характеристика молекулярных механизмов основного и плейотропного действия статинов

Среди различных кардиопротективных методов терапии злокачественных новообразований важное практическое значение может иметь применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы — статинов — в общей терапевтической схеме с цитостатиками. Доказана способность статинов улучшать состояние и прогноз больных с ишемической болезнью сердца, нестабильной стенокардией, предотвращать развитие инфаркта миокарда, мозгового инсульта, тормозить развитие атеросклеротических изменений коронарных артерий [31–33]. В некоторых экспериментах и единичных клинических исследованиях статины подтвердили способность предупреждать антрациклин-опосредованную кардиотоксичность при профилактическом режиме применения и снижать риск развития сердечной недостаточности [34–38].

Основное действие статинов — гипохолестеринемическое, которое определяется блокадой мевалонатного пути синтеза холестерина в гепатоцитах. Снижение содержания холестерина в клетках печени вызывает повышение активности мембранных рецепторов холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL), которые осуществляют захват из крови циркулирующих LDL, в меньшей степени — холестерина липопротеинов очень низкой и промежуточной плотности. Ещё один механизм реализации терапевтического действия статинов определяется угнетением синтеза других производных мевалоната — биологически активных изопреноидов фарнезилпирофосфата (FPP) и геранилгеранилпирофосфата (GGPP). Оба метаболита

участвуют в посттрансляционной модификации (пренилировании) и транслокации из цитозоля в клеточную мембрану ряда белков, в том числе семейства Rho-GTPаз. Кроме того, FPP и GGPP являются интермедиатами в синтезе различных физиологических терпеноидов, например, убихинона, долихола, каротиноидов, токоферолов [39]. Также сообщалось, что ловастатин и его производные могут связываться с аллостерическим сайтом (сайтом ловастатина) домена $\alpha 1$ интегрина $\alpha 1\beta 1$ (LFA-1) рецептора молекулы межклеточной адгезии (inter-cellular adhesion molecule 1, ICAM-1) [40]. Следствием этих событий, как считают, является подавление гиперэкспрессии клеточных молекул адгезии и воспаления [41]. Ингибирование пренилирования белков и аллостерическое взаимодействие лежат в основе плейотропных эффектов статинов (противовоспалительного, антитромботического, сосудорасширяющего, мембраностабилизирующего, антиоксидантного), дополняющих гиполипидемическое действие и расширяющих области их лечебного применения (рис. 4). Совокупно основной и плейотропный

механизмы вовлекают статины в модуляцию различных сигнальных путей клетки и обеспечивают точки пересечения с молекулярными каскадами реакций, вызванных антрациклинами.

2.2. Влияние статинов на окислительные процессы и воспаление

Статины, как показывают исследования, уменьшают митохондриальную дисфункцию в кардиомиоцитах и препятствуют их гибели [12]. Одной из причин может быть не прямая антиоксидантная активность статинов. Аторвастатин в экспериментах *in vitro* и *in vivo* снижал экспрессию и активность NOX1-, NOX2- и NOX4-изоформ NAD(P)H-оксидазы, выраженно стимулировал экспрессию и активность каталазы посредством угнетения процессов изопренилирования и последующей мембранной транслокации Rac1/Rac2 [42]. В эксперименте профилактическое введение флувастатина мышам при заправке доксорубицином показало усиление экспрессии митохондриальной SOD (изоформы SOD2) в сердце, и этот эффект сопровождался улучшением функции



Рисунок 4. Общая схема основного и плейотропного механизмов действия статинов. Пояснения в тексте.

левого желудочка, снижением сердечной экспрессии нитротирозина и воспаления [34]. При этом известно, что статины способны блокировать мевалонатный синтез изопrenoидного компонента дыхательной цепи митохондриального антиоксиданта убихинона, и этот эффект связывают с развитием побочных миопатий и рабдомиолиза, отмеченных в некоторых случаях терапии высокими дозами статинов [43]. В то же время в ряде исследований показано, что статинотерапия может определяться неблагоприятным сочетанием генетических полиморфизмов, вызывающих с одной стороны дисфункцию митохондрий, а с другой — нарушение метаболизма и транспорта статинов, что приводит к значительному увеличению их накопления в мышечной ткани [44, 45].

Серьезными проявлениями антрациклиновой токсичности, как уже отмечено выше, являются системное воспаление и иммунно-воспалительные процессы, развивающиеся в органах, включая сердце. В клинических исследованиях было показано, что применение статинов на фоне антрациклиновых антибиотиков способствует снижению маркеров воспаления (hs-CRP, IL-2, IL-6, IL-8, IL-18 и TNF- α) и улучшению сократительной способности миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии [46]. Статины подавляют выработку не только hs-CRP, маркера системного воспалительного ответа, но значительно снижают концентрацию специфического маркера васкулярного воспаления липопротеин-ассоциированной фосфолипазы (A2ЛП-ФЛА2), гидролизующей окисленные фосфолипиды в LDL, что обнаружено у пациентов с ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, причём наблюдалась корреляция этого показателя со снижением уровня LDL [47]. Одним из возможных механизмов противовоспалительного действия статинов является влияние на транскрипционные факторы NF- κ B и Nrf-2. Показано, что статины ингибируют воспалительный ответ в кардиомиоцитах крыс с инфарктом миокарда посредством стимуляции Nrf2 и выработки гемоксигеназы-1, одновременно угнетая активность NF- κ B [48]. Статины уменьшали экспрессию TLR4 и ядерную транслокацию NF- κ B через блокаду пренилирования RhoA/Rho-ассоциированной киназы [35, 46].

Вследствие угнетения экспрессии TLR4 и дальнейшей отрицательной регуляции сигнального пути TLR4/Myd88/NF- κ B (опосредованно), а также вышеописанного аллостерического взаимодействия с LFA-1 (прямое воздействие) статины могут снижать экспрессию растворимых форм клеточных молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1; E- и P-селектины), моноцитарного хемоаттрактантного протеина (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) [40, 41, 49], что свидетельствует о снижении воспалительного процесса (рис. 5).

Таким образом, статины посредством влияния на различные молекулярные механизмы подавляют воспалительные реакции, возникающие в сердце в ответ на цитотоксическое воздействие антрациклинов.

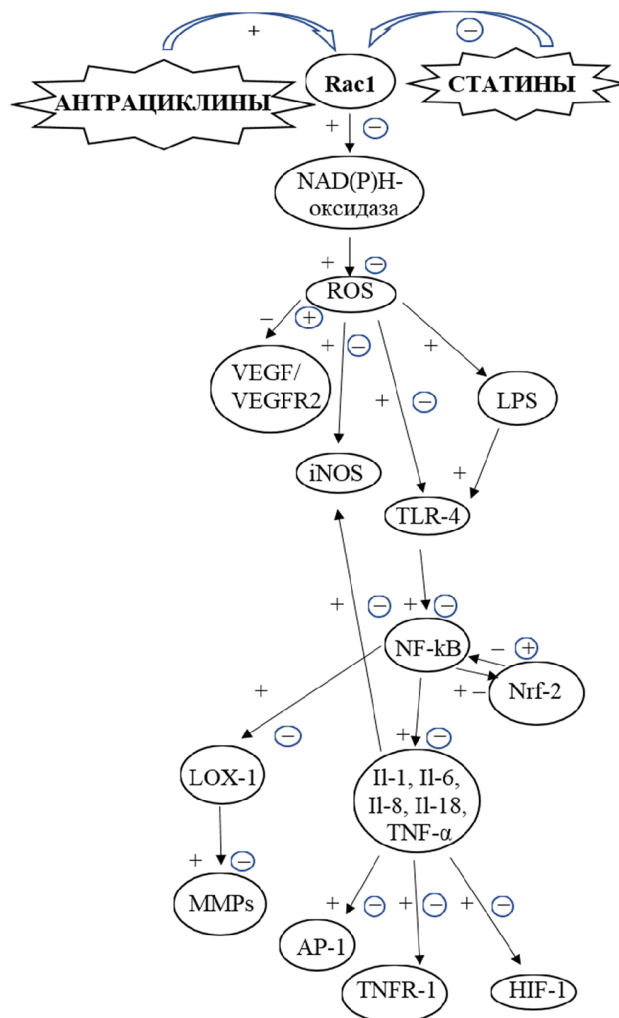


Рисунок 5. Влияние антрациклинов и статинов на воспаление и активность эндотелиальных факторов. Пояснения в тексте. Сплошной линией показано действие антрациклинов, пунктирной линией — действие статинов.

2.3. Влияние антрациклинов и статинов на матричные металлопротеиназы

При окислительном стрессе активируются матричные металлопротеиназы (MMPs), участвующие в ремоделировании внеклеточного матрикса миокарда и в деградациии внутриклеточных белков кардиомиоцитов при различных патологических состояниях. В регуляции активности MMPs, в частности, MMP-9, участвуют такие факторы, как TNF- α , LDL и NO [50]. Введение доксорубина лабораторным животным вызывало усиление активности MMP-2 в кардиомиоцитах (преимущественно в ядрах), а также литические повреждения миофибрилл и саркоплазмы [51], сопровождалось дисфункцией левого желудочка [52]. Антрациклины активируют миокардиальные MMP-2 и MMP-9 через запуск JNK/ERK/NAD(P)H-оксидазного каскада. Показано, что ингибирование NAD(P)H-оксидазы ослабляет экспрессию MMP-2 [53]. В эксперименте статины подавляли активность MMP-1 (аторвастатин,

симвастатин, флувастатин), MMP-2 (аторвастатин, правастатин), MMP-3 (аторвастатин, симвастатин, флувастатин) и MMP-9 (аторвастатин, симвастатин) в эндотелиальных клетках человека и культуре фибробластов [54, 55]. Эти эффекты были отменены добавлением мевалоната и GGPP, что подтверждает их зависимость от Rac1-регуляции и связь с ингибированием NAD(P)H-оксидазы.

2.4. Влияние антрациклинов и статинов на факторы дисфункции эндотелия

Каскад воспалительных реакций, вызванных токсическим воздействием доксорубина, вызывает структурно-функциональные нарушения эндотелия и развитие синдрома эндотелиальной дисфункции. Изменение баланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией проявляется в угнетении продукции фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и его рецептора (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2), экспрессирующегося не только в эндотелиальных клетках, но и в кардиомиоцитах [30, 56]. Показано, что сверхэкспрессия VEGF (VEGF165) защищает кардиомиоциты от апоптоза, стимулированного доксорубином, и может свидетельствовать о цитопротекторном ответе клеток [57, 58]. В эксперименте аторвастатин значительно стимулировал высвобождение VEGF в кардиомиоцитах [59], ингибировал активацию фактора транскрипции AP-1 и HIF-1 в культивируемых человеческих эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клетках [60]. Статины способствуют ускоренной деградации HIF-1 опосредовано через митоген-активированный каскад протеинкиназ на уровне малых G-белков за счёт ингибирования фарнезилирования Ras или геранилгеранилирования Rho [60, 61].

Параллельно с VEGF под действием антрациклинов увеличивается синтез и секреция эндотелина-1 (ET-1) и уменьшается продукция вазодилатирующего фактора NO. В условиях цитотоксического воздействия антрациклинов при высокой мембранной концентрации липидов мембранный белок кавеолин-1, связывающий холестерин, ингибирует эндотелиальную синтазу NO (eNOS) и блокирует её доступ к кофакторному комплексу Ca^{2+} /кальмодулина. Анализ экспериментальных данных показывает, что на фоне применения статинов в тканях происходит восстановление содержания NO до физиологических норм путём трёх возможных механизмов: (1) снижения гиперактивности индуцибельной синтазы NO (iNOS) при блокаде L-мевалонатного пути синтеза изопrenoидов (рис. 4); (2) прямой активации экспрессии эндотелиальной синтазы NO (eNOS) [62]; (3) опосредованно, за счёт уменьшения супероксидного радикала в системе и, соответственно, реакции образования пероксинитрита и потери NO в этой реакции [12]. Активация eNOS статинами связана с уменьшением концентрации холестерина плазматических мембран, что ослабляет экспрессию мембранного белка кавеолина-1 и открывает

доступ eNOS к её кофактору [62, 63]. На модели животных с гипертонической болезнью показано, что аторвастатин снижает экспрессию изоформ NAD(P)H-оксидазы и продукцию O_2^- в эндотелии, что приводит к эндотелий-зависимой вазорелаксации, хотя и не уменьшает проявлений гипертонии [64] (рис. 5). В клиническом исследовании был отмечен гипотензивный эффект аторвастатина у пациентов с гипертонией, который авторы связали с улучшением показателей липидного обмена в крови [65]. Можно предположить, что умеренное антигипертензивное действие аторвастатина объясняется холестерин-опосредованным снижением экспрессии кавеолина-1 и ингибированием Ras-зависимой активации NAD(P)H-оксидазы.

2.5. Воздействие антрациклинов и статинов на энергетические субстраты и углеводный обмен

Одной из причин энергодефицитного состояния кардиомиоцитов, развивающегося под действием антрациклиновых антибиотиков, является снижение утилизации жирных кислот и глюкозы, что было продемонстрировано в экспериментах на клеточных культурах и лабораторных животных [66]. Доксорубин ингибирует β -окисление длинноцепочечных жирных кислот (основного энергетического субстрата миокарда); при этом в цитоплазме кардиомиоцитов происходит накопление недоокисленных форм жирных кислот (ацилкарнитин, ацил-КоА) с последующим ингибированием АТФ-синтетической функции митохондрий и истощением концентрации АТФ. Этому процессу содействует дефицит переносчиков электронов — цитохрома *c* (вследствие выхода из митохондрий) и убихинона (вследствие угнетения синтеза) [66, 67]. После временного компенсаторного повышения поглощения глюкозы в качестве основного источника энергии следует его значительное снижение вследствие ослабления процессов окисления и блокады транспортеров глюкозы (glucose transporters 1 и 4, GLUT-1 и GLUT-4), обеспечивающих поступление глюкозы в кардиомиоциты.

Действие статинов на углеводный обмен неоднозначно. С одной стороны, их липид-снижающее, антиоксидантное и противовоспалительное действие должно способствовать улучшению метаболизма глюкозы, и эти препараты длительное время присутствовали у пациентов с патологией сердца и диабетом в качестве обязательной компоненты комплексного лечения. Часть авторов отмечает отсутствие какого-либо эффекта на уровень сахара в крови и инсулинорезистентность [68]. Но большинство публикаций свидетельствует об ухудшении под действием статинов толерантности к глюкозе, увеличении инсулинорезистентности, повышении уровня инсулина натощак и гликированного гемоглобина HbA_{1c}, особенно у больных с сахарным диабетом 2 типа [69]. В культивируемых кардиомиоцитах липофильный аторвастатин ингибировал опосредованное инсулином поглощение глюкозы, в то время как гидрофильный правастатин и розувастатин не оказывали влияния

на поглощение глюкозы [70]. В то же время длительная терапия аторвастатином у больных с инфарктом миокарда сопровождалась возрастанием концентрации гормона грелина, обладающего кардиопротекторным действием и снижающего инсулинорезистентность [71]. Грелин синтезируется кардиомиоцитами, и значительное количество его рецепторов (GHS-R1 α) локализовано в миокарде и крупных сосудах. Инсулинорезистентность на фоне применения статинов может определяться подавлением синтеза убихинона, следствием чего является замедление образования АТФ, необходимого для высвобождения инсулина из панкреатических β -клеток, либо влиянием на транскрипционные факторы пролифератор-активируемых нуклеарных рецепторов (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs). Последние обнаружены практически во всех тканях, включая миокард, участвуют в регуляции углеводного и липидного обмена и отвечают за синтез GLUT-1 и GLUT-4. Показано, что аторвастатин вызывает повышение экспрессии генов PPAR α и PPAR γ , а в высоких дозах — и PPAR β , а симвастатин в высокой дозе, наоборот, ингибирует PPAR γ в клетках различных тканей [12, 72-74]. Этот эффект обеспечивался ингибированием мембранной транслокации Ras, RhoA, Rac и Cdc42 и был аннулирован мевалонатом, FPP и GGPP [75].

Вышеизложенное позволяет заключить, что сложный механизм действия статинов затрагивает разные пути углеводного обмена, и возможные неблагоприятные последствия следует учитывать при назначении статинов больным определённой категории.

2.6. Влияние антрациклинов и статинов на лектиноподобный мембранный рецептор-1

Усиление перекисного окисления липидов вызывает появление в клетках окисленных форм LDL (oxLDL). Лектиноподобный мембранный рецептор-1 oxLDL (LOX-1), обеспечивающий эндоцитоз LDL, играет важную роль в регуляции ремоделирования сердца и окислительного стресса после ишемии-реперфузии. Показано, что уменьшение LOX-1 защищает миокард от развития доксорубин-индуцированной недостаточности. У мышей с нокаутом LOX-1 и доксорубиновой кардиомиопатией наблюдалось снижение фосфорилирования ядерного фактора NF- κ B и p38 MAPK, воспалительной инфильтрации, экспрессии саркомерных белков и выраженности фиброза сердца по сравнению с мышами дикого типа (WT) [76]. Аторвастатин подавлял экспрессию LOX-1, каспаз -3, -9 и проявления окислительного стресса в кардиомиоцитах, активировал фосфорилирование протеинкиназы В (Akt), сниженное за счёт гиперпродукции перекиси водорода, и стимулировал выживаемость клеток через антиапоптотический путь PI3K/Akt [77]. Анализ литературы показывает, что основными механизмами подавления экспрессии LOX-1 статинами могут быть: (1) снижение уровня сывороточных LDL, доступных для окисления;

(2) блокирование изопренилирования Rac1, что сопровождается снижением экспрессии изоформ NAD(P)H-оксидазы и усилением экспрессии каталазы и SOD [34, 42, 62].

2.7. Влияние статинов на молекулярные механизмы антрациклин-индуцированной гибели кардиомиоцитов

Индукцированная антрациклинами смерть кардиомиоцитов может реализоваться посредством внешнего и внутреннего пути апоптоза, аутофагии, некроза, старения, иммуногенной гибели, партанатоза [7, 78]. Выбор летального пути может быть связан с дозой препарата. Использование доксорубина в низких дозах индуцирует старение либо аутофагию, при повышении дозы и усилении стресса в большинстве типов клеток возникает апоптоз. Апоптоз и аутофагия противодействуют друг другу, используя общие молекулярные регуляторы, подавление апоптоза вызывает аутофагию и наоборот. Аутофагия удаляет повреждённые органеллы и приводит к снижению выраженности оксидативного стресса. Экстремальный стресс, который запускают в клетках высокие дозы доксорубина, вызывает истощение запасов АТФ, изменение митохондриальной проницаемости и некроз (рис. 6).

Механизмы антрациклин-опосредованной апоптотической гибели кардиомиоцитов могут быть связаны с: (1) активацией кальций/кальцийневрин сигнального пути, который стимулирует транскрипционные факторы активированных Т-клеток (nuclear factor of activated T-cells, NFAT), рецептор смерти Fas, каспазы-8, -3 [79, 80]; (2) усилением фосфорилирования NF- κ B (p65) Ca²⁺/кальмодулин-зависимой протеинкиназой II [81]; (3) активацией ROS путей передачи сигналов p53, NF- κ B, p38 MAPK и JNK, что приводит к дисбалансу между про- и антиапоптотическими регуляторными белками семейства Bcl-2, повреждению митохондриальной мембраны и высвобождению цитохрома с [29, 82]; (4) ингибированием AMP-активируемой протеинкиназы (AMP-activated protein kinase, AMPK), последующей инактивацией белка сиртуина SIRT1 и накоплением белка p53 [83]; (5) ослаблением GATA-4-опосредованной транскрипции и/или S6K1-активацией киназы гликогенсинтазы-3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK-3b) [84, 85]. Недавно было показано, что антрациклины могут индуцировать иммуногенную форму апоптоза, которая сопровождается адаптивным иммунным ответом для уничтожения опухоли. Иммуногенная гибель апоптотических клеток характеризуется поверхностным воздействием кальретикулина и высвобождением белка box 1 группы высокой подвижности (high-mobility group protein B1, HMGB1) из ядра отмирающих клеток (моноцитов/макрофагов) во внеклеточное пространство [86].

В большинство антрациклин-индуцированных путей апоптоза включены Rho-GTPазы. Статины, воздействуя на эти сигнальные молекулы, участвуют в регуляции апоптоза. Антиапоптотическое действие статинов в клетках эндотелия сосудов проявляется

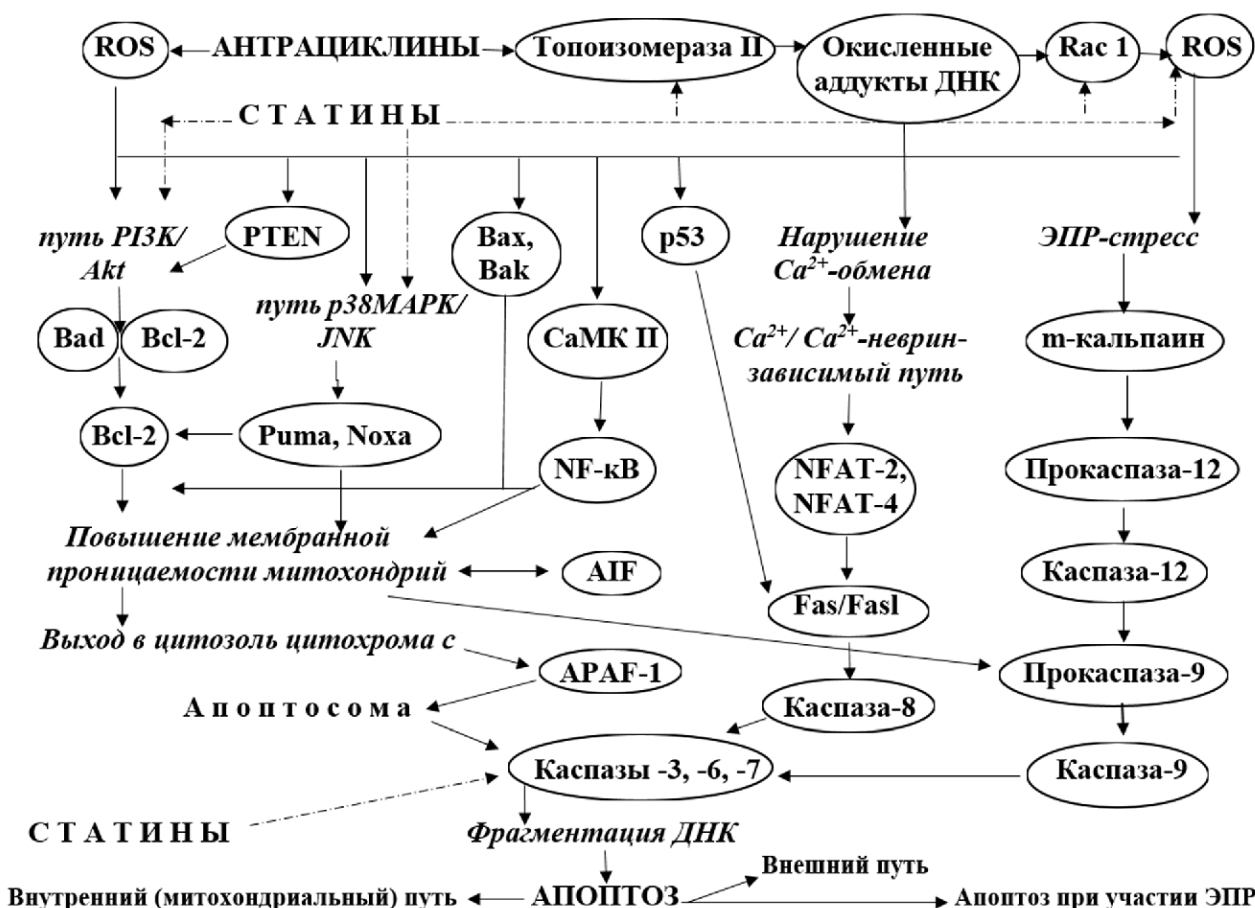


Рисунок 6. Взаимодействие антрациклинов и статинов с апоптотическими сигнальными путями. Пояснения в тексте. Сплошной линией показано действие антрациклинов, пунктирной линией — действие статинов.

повышением активности NOS, снижением агрегации тромбоцитов и выброса цитокинов из макрофагов [87]. Аторвастатин угнетал митохондриальный путь апоптоза в кардиомиоцитах, подавляя экспрессию LOX-1, каспаз -3 и -9, фосфорилирование p38 MAPK и JNK [77]. Ловастатин, ингибируя передачу сигналов Rac1, препятствовал доксорубицин-индуцированной блокаде комплекса “топоизомераза II-ДНК” и дальнейшей деградации ДНК [14].

В развитии аутофагии под воздействием доксорубина основную роль играют нарушение внутриклеточного обмена Ca²⁺ [88], накопление дефектных митохондрий, снижение экспрессии миокардиального транскрипционного фактора GATA-4 [89], ослабление передачи сигналов антиапоптотического пути Akt/mTOR [90]. В то же время инициация аутофагии может сопровождаться кардиопротекторным действием, например, в условиях ишемии миокарда в острой и отсроченной фазе preconditionирования. Было обнаружено, что статины способствуют запуску митофагии посредством убиквитин-лигазы Parkin и адаптерного белка p62/SQSTM1, а также истощением убихинона. При этом заместительная терапия убихиноном препятствовала уменьшению размеров зоны инфаркта, имевшему место при введении статинов [91]. Аторвастатин подавлял кальцификацию клеток гладкой мускулатуры сосудов,

стимулированную трансформирующим фактором роста TGF-β1, вызывая аутофагию посредством подавления пути β-катенина [92].

Способность статинов воздействовать на аутофагию и апоптоз определяет выявленный у них потенциальный противоопухолевый эффект [93, 94]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что статины могут ингибировать пролиферацию клеток и ангиогенез, снижают экспрессию антиапоптотического фактора NF-κB и вызывают апоптоз и аутофагию в клетках некоторых видов рака [91, 92, 95-97]. Показано, что комбинация статинов с другими противоопухолевыми препаратами усиливает эффективность последних в опытах *in vitro* и *in vivo* по отношению к химиорезистентной гепатоцеллюлярной карциноме [98]. Аторвастатин ингибировал рост гепатоцеллюлярной и колоректальной карцином *in vitro* и *in vivo* посредством активации AMPK и последующего запуска p21-зависимого стресса эндоплазматического ретикулума, приводящих в конечном счете к индукции аутофагии. В литературе имеются сведения о том, что длительное (более 5 лет) применение статинов имело очевидное снижение риска возникновения рака яичников [99]. К тому же статины сенситизируют различные новообразования к химиотерапевтическим средствам у лабораторных грызунов [100-102]. Таким образом, имеет место синергизм антрациклиновых

антибиотиков и статинов в способности проявлять противоопухолевое действие, что может служить обоснованием для назначения статинов в комплексе с цитостатическими препаратами с целью усиления фармакологической эффективности последних и одновременного обеспечения защиты нормальных тканей. В целом следует отметить, что большинство статин-индуцированных реакций имеют отношение к их плейотропным эффектам и реализуются через инактивацию малых G-белков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований показывают, что статины способны влиять на оба основных механизма реализации кардиотоксического действия антрациклинов — повреждение структуры ДНК и активацию свободнорадикальных процессов. Здесь играют роль как гипопидамические свойства статинов, так и их множественные плейотропные эффекты, связанные преимущественно с регуляцией Rho-белков, последующей блокадой Rho-зависимой инициации окислительных реакций и нисходящих внутриклеточных сигнальных каскадов. Цитопротекторные реакции статинов в кардиомиоцитах заключаются в подавлении окислительного стресса и воспаления, повышении адаптации клеток к гипоксии, предупреждении деградации ДНК, стабилизации мембранных структур, остановке некоторых путей апоптоза и стимуляции аутофагии, что в целом повышает функциональные возможности миокарда в условиях антрациклиновой кардиомиопатии. Обнаруженная у статинов противоопухолевая активность может дополнить их кардиопротекторное действие и противодействовать устойчивой малигнизации. Несмотря на некоторые неблагоприятные последствия применения статинов у пациентов с осложнённой патологией, они обладают значительным лечебным потенциалом по отношению к заболеваниям сердечно-сосудистой системы и, благодаря воздействию на ключевые метаболические пути кардиомиоцитов, могут обнаружить новые полезные свойства. Поэтому дальнейшее изучение протекторной активности статинов должно опираться на точные знания молекулярных основ механизма действия, их влияние на системы внутриклеточной сигнализации и фармакогенетические особенности, и это позволит рассматривать уже известные лекарственные препараты в новом аспекте с прогнозированием всех возможных побочных эффектов для разработки персонализированного подхода к больным с сочетанной патологией.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках финансирования по государственному заданию программ “Клеточные и молекулярные механизмы повреждения и ремоделирования тканей и органов при метаболических нарушениях и токсических воздействиях, разработка технологий стимуляции

цитопротекторных реакций и тканеспецифической репаративной регенерации”. Код научной темы: 0535-2019-0028, № государственной регистрации АААА-А19-119020790017-9.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Данная работа не содержит каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zamorano J.L., Lancellotti P., Muñoz D.R., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Fernandez T.L., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M. (2017) Российский кардиологический журнал, **143**(3), 105-139. [Zamorano J.L., Lancellotti P., Muñoz D.R., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Fernandez T.L., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M. (2017) Russian Journal of Cardiology, **143**(3), 105-139.]
2. Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. (2017) Российский кардиологический журнал, **143**(3), 145-154. [Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., Vasyuk Yu.A. (2017) Russian Journal of Cardiology, **143**(3), 145-154.]
3. Клиникова М.Г., Лушникова Е.Л., Колдышева Е.В., Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Южик Е.И., Мжельская М.М. (2016) Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, **162**(8), 247-252. [Klinnikova M.G., Lushnikova E.L., Koldysheva E.V., Tolstikova T.G., Sorokina I.V., Yuzhik E.I., Mzhelskaya M.M. (2016) Bulletin of Experimental Biology and Medicine, **162**(8), 247-252.]
4. Лушникова Е.Л., Клиникова М.Г., Молодых О.П., Непомнящих Л.М. (2005) Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, **139**(4), 470-475. [Lushnikova E.L., Klinnikova M.G., Molodykh O.P., Nepomnyashchikh L.M. (2005) Bulletin of Experimental Biology and Medicine, **139**(4), 470-475.]
5. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Клиникова М.Г., Молодых О.П. (2011) Сибирский онкологический журнал, **46**(4), 30-35. [Nepomnyashchikh L.M., Lushnikova E.L., Klinnikova M.G., Molodykh O.P. (2011) Siberian Journal of Oncology, **46**(4), 30-35.]
6. Vejpongsa P., Yeh E.T.H. (2014) Clin. Pharmacol. Ther., **95**(1), 45-52.
7. Tacar O., Dass C.R. (2013) J. Pharmacy Pharmacol., **65**(11), 1577-1589.
8. Roos W.P., Kaina B. (2013) Cancer Letts., **332**, 237-248.
9. Roos W.P., Thomas A.D., Kaina B. (2016) Nature Reviews Cancer, **16**, 20-33.
10. Octavia Y., Tocchetti C.G., Gabrielson K.L., Janssens S., Crijns H.J., Moens A.L. (2012) J. Mol. Cell. Cardiol., **52**, 1213-1225.
11. Li J.-Z., Yu S.-Y., Wu J.-H., Shao Q.-R., Dong X.-M. (2012) Can. J. Physiol. Pharmacol., **90**(12), 1569-1575.
12. Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. (2017) Circulation Res., **120**(1), 229-243.

13. Carrizzo A., Forte M., Lembo M., Formisano L., Puca A.A., Vecchione C. (2014) *Current Drug Targets*, **15**(13), 1231-1246.
14. Hajas G., Bacsi A., Aguilera-Aguirre L., Hegde M.L., Tapas K.H., Sur S., Radak Z., Ba X., Boldogh I. (2013) *Free Rad. Biol. Med.*, **61**, 384-394.
15. Marei H., Malliri A. (2017) *Small GTPases*, **8**(2), 90-99.
16. Huelsenbeck S.C., Schorr A., Roos W.P., Huelsenbeck J., Henninger C., Kaina B., Fritz G. (2012) *J. Biol. Chem.*, **287**, 38590-38599.
17. Fritz G., Henninger C. (2015) *Biomolecules*, **5**, 2417-2434.
18. Henninger C., Fritz G. (2017) *Cell Death and Disease*, **8**, e2564. DOI:10.1038/cddis.2016.418
19. Надеев А.Д., Гончаров Н.В. (2014) Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, **4**, 80-94. [Nadeev A.D., Goncharov N.V. (2014) *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*, **4**, 80-94.]
20. Wang L., Chen Q., Qi H., Wang C., Wang C., Zhang J., Dong L. (2016) *Cancer Res.*, **76**(22), 6631-6642.
21. Riad A., Bien S., Gratz M., Escher F., Westermann D., Heimesaat M.M., Bereswill S., Krieg T., Felix S.B., Schultheiss H.P., Kroemer H.K., Tschöpe C. (2008) *Eur. J. Heart Failure*, **10**(3), 233-243.
22. Vrankova S., Barta A., Klimentova J., Dovinova I., Liskova S., Dobesova Z., Pechanova O., Kunes J., Zicha J. (2016) Hindawi Publishing Corporation *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, Article ID 9814038. 6 pages. DOI: 10.1155/2016/9814038
23. Wardyn J.D., Ponsford A.H., Sanderson C.M. (2015) *Biochem. Soc. Trans.*, **43**(4), 621-626.
24. Bellezza I., Giambanco I., Minellia A., Donato R. (2018) *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*, **1865**(5), 721-733.
25. Volkova M., Russell R. (2011) *Curr. Cardiol. Revs.*, **7**(4), 214-220.
26. Conklin K.A. (2004) *J. Nutrition*, **134**(11), 3201S-3204S.
27. Пожилова Е.В., Левченкова О.С., Новиков В.Е. (2014) Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, **12**(3), 13-19. [Pozhilova Y.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. (2014) *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, **12**(3), 13-19.]
28. Angsutararux P., Luanpitpong S., Issaragrisil S. (2015) *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 795602. 13 pages. DOI:10.1155/2015/795602.
29. Mong M.-C., Hsia T.-C., Yin M.-C. (2013) *J. Food Sci.*, **78**(10), H1621-H1628. DOI:10.1111/1750-3841.12257
30. Валеев В.В., Траилов А.П., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Васильев А.Г. (2016) Патологическая физиология и экспериментальная терапия, **60**(4), 52-57. [Valeev V.V., Trashkov A.P., Kovalenko A.L., Petrov A.Y., Vasiliev A.G. (2016) *Pathological Physiology and Experimental Therapy*, **60**(4), 52-57.]
31. Вершинина Е.О., Сальникова Е.С., Репин А.Н. (2014) Сибирский медицинский журнал, **29**(4), 6-12. [Vershina E.O., Salnikova E.S., Repin A.N. (2014) *The Siberian Medical Journal*, **29**(4), 6-12.]
32. Гоголашвили Н.Г. (2018) Российский кардиологический журнал, **154**(2), 134-149. [Gogolashvili N.G. (2018) *Russian Journal of Cardiology*, **154**(2), 134-149.]
33. Lee M.M.Y., Sattar N., McMurray J.J.V., Packard C.J. (2019) *Current Atherosclerosis Reports*, **21**(41), 8 pages. DOI: 10.1007/s11883-019-0800-z
34. Riad A., Bien S., Westermann D., Becher P.M., Loya K., Landmesser U., Kroemer H.K., Schultheiss H.P., Tschöpe C. (2009) *Cancer Res.*, **69**, 695-699.
35. Huelsenbeck J., Henninger C., Schad A., Lackner K.J., Kaina B., Fritz G. (2011) *Cell Death and Disease*, **2**, e190. DOI: 10.1038/cddis.2011.65
36. Acar Z., Kale A., Turgut M., Demircan S., Durna K., Demir S., Meriç M., Ağaç M.T. (2011) *J. Am. College Cardiol.*, **58**, 988-989.
37. Kim Y.H., Park S.M., Kim M., Kim S.H., Lim S.Y., Ahn J.C., Song W.H., Shim W.J. (2012) *Toxicology Mechanisms Methods*, **22**(6), 488-498.
38. Kalam K., Marwick T.H. (2013) *Eur. J. Cancer*, **49**(13), 2900-2909.
39. Merino P., Maiuolo L., Delso I., Algieri V., de Nino A., Tejero T. (2017) *RSC Advances*, **7**, 10947-10967.
40. Weitz-Schmidt G., Welzenbach K., Dawson J., Kallen J. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**(45), 46764-46771.
41. Stach K., Nguyen X.D., Lang S., Elmas E., Weiss C., Borggreffe M., Fischer J., Kalsch T. (2012) *Cardiology J.*, **19**(1), 20-28.
42. Wassmann S., Laufs U., Müller K., Konkol C., Ahlbory K., Bäumer A.T., Linz W., Böhm M., Nickenig G. (2002) *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, **22**(2), 300-305.
43. Thompson P.D., Panza G., Zaleski A., Taylor B. (2016) *J. Am. College Cardiol.*, **67**(20), 2395-2410.
44. Spence D.J., Dresser G.K. (2016) *J. Am. Heart Assoc.*, **5**, e002497. DOI: 10.1161/JAHA.115.002497
45. Казаков П.Е., Евтеев В.А., Муслимова О.В., Мазеркина И.А., Демченкова Е.Ю. (2016) Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, **8**, 691-698. [Kazakov P.E., Evteev V.A., Muslimova O.V., Mazarkina I.A., Demchenkova E.Yu. (2016) *International Journal of Applied and Fundamental Research*, **8**, 691-698.]
46. Venardos N., Deng X.S., Yao Q., Weyant M.J., Reece T.B., Meng X., Fullerton D.A. (2018) *J. Surgical Res.*, **230**, 101-109.
47. Тепляков А.Т., Сваровская А.В., Суслова Т.Е., Гусакова А.М., Лавров А.Г., Насрашвили Н.В. (2016) Сибирский медицинский журнал, **31**(4), 13-20. [Teplyakov A.T., Svarovskaya A.V., Suslova T.E., Gusakova A.M., Lavrov A.G., Nasrashvili N.V. (2016) *The Siberian Medical Journal*, **31**(4), 13-20.]
48. Wang S., Cheng Z.-Y., Chen X.-J., Xue H.-Z. (2018) *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, **22**(24), 8990-8998.
49. Bahrami A., Parsamanesh N., Atkin S.L., Banach M., Sahebkar A. (2018) *Pharmacol. Res.*, **135**, 230-238.
50. Калашник Д.Н., Волков В.И. (2006) Крымский терапевтический журнал, **3**, 78-81. [Kalashnik D.N., Volkov V.I. (2006) *Crimean Therapeutic Journal*, **3**, 78-81.]
51. Лушников Е.Л., Никитюк Д.Б., Клиникова М.Г., Колдышева Е.В., Мжельская М.М. (2016) Морфология, **150**(6), 29-33. [Lushnikova E.L., Nikityuk D.B., Klinnikova M.G., Koldysheva E.V., Mzhelskaya M.M. (2016) *Morphology*, **150**(6), 29-33.]
52. Polegato B.F., Minicucci M.F., Azevedo P.S., Carvalho R.F., Chiuso-Minicucci F., Pereira E.J., Paiva S.A.R., Zornoff L.A.M., Okoshi M.P., Matsubara B.B., Matsubara L.S. (2015) *Cellular Physiol. Biochem.*, **25**(5), 1924-1933.
53. Spallarossa P., Altieri P., Garibaldi S., Ghigliotti G., Barisione C., Manca V., Fabbi P., Ballestrero A., Brunelli C., Barsotti A. (2006) *Cardiovascular Res.*, **69**(3), 736-745.
54. Kamio K., Liu X.D., Sugiura H., Togo S., Kawasaki S., Wang X., Ahn Y., Hogaboam C., Rennard S.I. (2010) *Eur. Respiratory J.*, **35**, 637-646.
55. Izidoro-Toledo T.C., Guimaraes D.A., Belo V.A., Gerlach R.F., Tanus-Santos J.E. (2011) *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **383**(6), 547-554.

56. Лушикова Е.Л., Мжельская М.М., Колдышева Е.В., Клиникова М.Г. (2018) Сибирский научный медицинский журнал, **38**(6), 5-12. [Lushnikova E.L., Mzhelskaya M.M., Koldysheva E.V., Klinnikova M.G. (2018) Siberian Scientific Medical Journal, **38**(6), 5-12.]
57. Chen T., Zhou G., Zhu Q., Liu X., Ha T., Kelley J.L., Kao R.L., Williams D.L., Li C. (2010) J. Chemother., **22**(6), 402-406.
58. Колдышева Е.В., Клиникова М.Г., Ивлева Е.К., Листвягова Н.А., Лушикова Е.Л. (2016) Современные проблемы науки и образования, №6, DOI: 10.17513/spno.25577 [Koldysheva E.V., Klinnikova M.G., Ivleva E.K., Listvyagova N.A., Lushnikova E.L. (2016) Modern problems of science and education, No.6, DOI: 10.17513/spno.25577]
59. Nakajima K., Sug H., Matsuno H., Ishisaki A., Hirade K., Kozawa O. (2006) Life Sci., **79**(12), 1214-1220.
60. Dichtl W., Dulak J., Frick M., Alber H.F., Schwarzscher S.P., Ares M.P.S., Nilsson J., Pachinger O., Weidinger F. (2003) Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular and Biology, **23**(1), 58-63.
61. Hisada T., Ayaori M., Ohru N., Nakashima H., Nakaya K., Uto-Kondo H., Yakushiji E., Takiguchi S., Terao Y., Miyamoto Y., Adachi T., Nakamura H., Ohsuzu F., Ikewaki K., Sakurai Y. (2012) Cardiovasc. Res., **95**, 251-259.
62. Mason P.R., Walter M.F., Jacob R.F. (2004) Circulation, **109**, II34-II41.
63. Mason P.R., Jacob R.F. (2003) Circulation, **107**(17), 2270-2273.
64. Li R., Fang W., Cao S., Li Y., Wang J., Xi S., Zhang B., He Y. (2013) Pharmazie, **68**(4), 261-269.
65. Tycinska A.M., Janica J., Mroczko B., Musial W. J., Sawicki R., Sobkowicz B., Kaminski K., Lebrowska U., Szmikowski M. (2011) Arch. Med. Sci., №6, 955-962.
66. Ventura-Clapier R., Garnier A., Veksler V. (2003) J. Physiol., **555**(1), 1-13.
67. Кучменко Е.Б. (2013) Вестник Новосибирского государственного педагогического университета, **15**(5), 79-94. [Kuchmenko E.B. (2013) Bulletin of the Novosibirsk State Pedagogical University, **15**(5), 79-94.]
68. Александров А.А., Ядрихинская М.Н., Кухаренко С.С., Шацкая О.А. (2012) Сахарный диабет, №2, 70-76. [Alexandrov A.A., Yadrkhinskaya M.N., Kukharensko S.S., Shatskaya O.A. (2012) Diabetes Mellitus, No.2, 70-76.]
69. Дранкина О.М. (2013) Рациональная фармакотерапия в кардиологии, **9**(4), 444-447. [Drapkina O.M. (2013) Rational Pharmacotherapy in Cardiology, **9**(4), 444-447.]
70. Jiang Z., Yu B., Li Y. (2016) Medical Science Monitor, **22**, 2825-2830.
71. Груздева О.В., Бородкина Д.А., Белик Е.В., Акбашева О.Е., Паличева Е.И., Барбараш О.Л. (2019) Кардиология, **59**(3), 60-67. [Gruzdeva O.V., Borodkina D.A., Belik E.V., Akbasheva O.E., Palicheva E.I., Barbarash O.L. (2019) Cardiology, **59**(3), 60-67.]
72. Seo M., Inoue I., Ikeda M., Nakano T., Takahashi S., Katayama S., Komoda T. (2008) PPAR Research, Article ID 316306, 11 pages. DOI: 10.1155/2008/316306
73. Николаевич Л.Н., Морозова Е.В. (2011) Вестні нацыянальнай акадэміі навук беларусі серыя біялагічных навук, №1, 92-96. [Nikolaevich L.N., Morozova E.V. (2011) News of the National Academy of Sciences of Belarus. A series of biological sciences, No.1, 92-96.]
74. Rahmatollahi M., Baram S.M., Rahimian R., Saeedi Saravi S.S., Dehpour A.R. (2016) Cardiovasc. Toxicol., **16**(3), 244-250.
75. Yano M., Matsumura T., Senokuchi T., Ishii N., Murata Y., Taketa K., Motoshima H., Taguchi T., Sonoda K., Kukidome D., Takuwa Y., Kawada T., Brownlee M., Nishikawa T., Araki E. (2007) Circulation Res., **100**(10), 1442-1451.
76. Yokoyama C., Aoyama T., Ido T., Kakino A., Shiraki T., Tanaka T., Nishigaki K., Hasegawa A., Fujita Y., Sawamura T., Minatoguchi S. (2016) PLoS One, **11**(5), e0154994. DOI: 10.1371/journal.pone.0154994
77. Zhang L., Cheng L., Wang Q., Zhou D., Wu Z., Shen L., Zhang L., Zhu J. (2015) Acta Biochimica et Biophysica Sinica (Shanghai), **47**(3), 174-182.
78. Pacher P., Liaudet L., Bai P., Virag L., Mabley J.G., Hasko G., Szabo C. (2002) J. Pharmacol. Exper. Ther., **300**(3), 862-867.
79. Kalivendi S.V., Konorev E.A., Cunningham S., Vanamala S.K., Kaji E.H., Joseph J., Kalyanaraman B. (2005) Biochem. J., **389**, 527-539.
80. Shati A.A. (2020) Clin.Exper. Pharmacol. Physiol., **47**, 660-676.
81. Ikeda S., Matsushima S., Okabe K., Ikeda M., Ishikita A., Tadokoro T., Enzan N., Yamamoto T., Sada M., Deguchi H., Morimoto S., Ide T., Tsutsui H. (2019) Sci. Reps., **9**, 9850. DOI: 10.1038/s41598-019-46367-6
82. Wen S.-Y., Tsai C.-Y., Pai P.-Y., Chen. Y.-W., Yang Y.-C., Aneja R., Huang C.-Y., Kuo W.-W. (2018) Environ. Toxicol., **33**(1), 93-103.
83. Wang S., Song P., Zou M.H. (2012) J. Biol. Chem., **287**(11), 8001-8012.
84. Morisco C., Seta K., Hard S.E., Lee Y., Vatner S.F., Sadoshima J. (2001) J. Biol. Chem., **276**(30), 28586-28597.
85. Kobayashi S., Lackey T., Huang Y., Bisping E., Pu W.T., Boxer L.M., Liang Q. (2006) FASEB J., **20**(6), 800-802.
86. Krysko D.V., Kaczmarek A., Krysko O., Heyndrickx L., Woznicki J., Bogaert P., Cauwels A., Takahashi N., Magez S., Bachert C., Vandenabeele P. (2011) Cell Death Differentiation, **18**, 1316-1325.
87. Парахонский А.П. (2006) Фундаментальные исследования, №3, 67-68. [Parakhonsky A.P. (2006) Basic Research, No.3, 67-68.]
88. Bootman M.D., Chehab T., Bultynck G., Parys J.B., Rietdorf K. (2018) Cell Calcium, **70**, 32-46.
89. Kobayashi S., Volden P., Timm D., Mao K., Xu X., Liang Q. (2010) J. Biol. Chem., **285**(1), 793-804.
90. Sabe A.A., Elmadhun N.Y., Sadek A.A., Chu L.M., Bianchi C., Sellke F.W. (2014) J. Thor. Cardiovasc. Surg., **148**(6), 3172-3178.
91. Andres A.M., Hernandez G., Lee P., Huang C., Ratliff E.P., Sin J., Thornton C.A., Damasco M.V., Gottlieb R.A. (2014) Antioxidant Redox Signaling, **21**(14), 1960-1973.
92. Liu D., Cui W., Liu B., Hu H., Liu J., Xie R., Yang X., Gu G., Zhang J., Zheng H. (2014) Cell. Physiol. Biochem., **33**(1), 129-141.
93. Koyuturk M., Ersoz M., Altioek N. (2007) Cancer Letts., **250**(2), 220-228.
94. Радюкова И.М., Друк И.В., Нечаева Г.И., Кореннова О.Ю., Резников А.С., Меркулов В.Н. (2012) Сибирский онкологический журнал, **50**(2), 73-78. [Radyukova I.M., Druk I.V., Nechaeva G.I., Korennova O.Yu., Reznikov A.S., Merkulov V.N. (2012) Siberian Journal of Oncology, **50**(2), 73-78.]
95. Chan K.K., Oza A.M., Siu L.L. (2003) Clin. Cancer Res., **9**(1), 10-19.
96. Sassano A., Plataniias L.C. (2008) Cancer Letts., **260**(1-2), 11-19.

97. Клаан Н.К., Пронина Т.А., Акиншина Л.П., Решетникова В.В. (2014) Российский биотерапевтический журнал, **13**(1), 3-8. [Klaan N.K., Pronina T.A., Akinshina L.P., Reshetnikova V.V. (2014) Russian Journal of Biotherapy, **13**(1), 3-8.]
98. Lersch C., Schmelz R., Erdmann J., Hollweck R., Schulte-Frohlinde E., Eckel F., Nader M., Schusdziarra V. (2004) Hepatogastroenterology, **51**(58), 1099-1103.
99. Liu Y., Qin A., Li T., Qin X., Li S. (2014) Gynecologic Oncology, **133**(3), 647-655.
100. Cho S.J., Kim J.S., Kim J.M., Lee J.Y., Jung H.C., Song I.S. (2008) Int. J. Cancer, **123**, 951-957.
101. Gao J., Jia W.D., Li J.S., Wang W., Xu G.L., Ma J. L., Ge Y.S., Yu J.H., Ren W.H., Liu W.B., Zhang C.H. (2010) J. Int. Med. Res., **38**, 1413-1427.
102. Kochuparambil S.T., Al-Husein B., Goc A., Soliman S., Somanath P.R. (2011) J. Pharmacol. Exper. Ther., **336**, 496-505.

Поступила в редакцию: 16. 06. 2020.
После доработки: 04. 09. 2020.
Принята к печати: 12. 10. 2020.

MOLECULAR MECHANISMS OF THE CARDIOTOXIC ACTION OF ANTHRACYCLINE ANTIBIOTICS AND STATIN-INDUCED CYTOPROTECTIVE REACTIONS OF CARDIOMYOCYTES

N.V. Tursunova, M.G. Klinnikova, O.A. Babenko, E.L. Lushnikova*

Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology,
Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine,
2 Timakova str., Novosibirsk, 630117 Russia, *e-mail: pathol@inbox.ru

The manifestation of the side cardiotoxic effect of anthracycline antibiotics limits their use in the treatment of malignant processes in some patients. The review analyzes the main causes of the susceptibility of cardiomyocytes to the damaging effect of anthracyclines, primarily associated with an increase in the processes of free radical oxidation. Currently, research is widely carried out to find ways to reduce anthracycline cardiotoxicity, in particular, the use of cardioprotective agents in the complex treatment of tumors. Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) have been shown to improve the function and metabolism of the cardiovascular system under various pathological impacts, therefore, it is proposed to use them to reduce cardiotoxic complications of chemotherapy. Statins exhibit direct (hypolipidemic) and pleiotropic effects due to the blockade of mevalonic acid synthesis and downward biochemical cascades that determine their cardioprotective properties. The main point of intersection of the pharmacological activity of anthracyclines and statins is the ability of both to regulate the functioning of small GTPase from the Rho family, and their effect in this regard is the opposite. The influence of statins on the modification and membrane dislocation of Rho proteins mediates the indirect antioxidant, anti-inflammatory, endothelioprotective, antiapoptotic effect. The mechanism of statin inhibition of doxorubicin blockade of the DNA-topoisomerase complex, which may be important in preventing cardiotoxic damage during chemotherapy, is discussed. At the same time, it should be noted that the use of statins can be accompanied by adverse side effects: a provocation of increased insulin resistance and glucose tolerance, which often causes them to be canceled in patients with impaired carbohydrate metabolism, so further studies are needed here. The review also analyzes data on the antitumor effect of statins, their ability to sensitize the tumor to treatment with cytostatic drug. It has been shown that the relationship between anthracycline antibiotics and statins is characterized not only by antagonism, but also in some cases by synergism. Despite some adverse effects, statins are one of the most promising cardio- and vasoprotectors for use in anthracycline cardiomyopathy.

Key words: anthracyclines; HMG-Co-A-reductase inhibitors; Ras-homologous GTPases; NAD(P)H-oxidase; oxidative stress; apoptosis

Funding. The work was carried out within the framework of the State Assignment of the Program "Cellular and molecular mechanisms of damage and remodeling of tissues and organs under metabolic disorders and toxic effects, development of technologies for stimulating cytoprotective reactions and tissue-specific reparative regeneration". Scientific theme code: 0535-2019-0028, the State registration number AAAA-A19-119020790017-9.

Received: 16.06.2020; revised: 04.09.2020; accepted: 12.10.2020.