

Синтетический антиоксидант ТС-13 уменьшает кардиотоксичность доксорубина

Е.Б. Меньщикова¹, Р.А. Князев^{1,2}, Н.В. Трифонова¹, Н.А. Деева¹, А.Р. Колпаков¹,
Л.П. Ромах¹, Н.В. Кандалинцева²

¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный педагогический университет

630126, г. Новосибирск, ул. Виллюйская, 28

Резюме

Противоопухолевый антибиотик доксорубин, представитель большой группы антрациклинов, широко и достаточно эффективно используется для лечения больных со злокачественными новообразованиями. Однако серьезным побочным действием этого препарата является кардиотоксичность, во многом обусловленная способностью антрациклина индуцировать окислительный стресс. Целью настоящего исследования послужило изучение влияния ТС-13, синтетического фенольного антиоксиданта и активатора редокс-чувствительной сигнальной системы антиоксидант-респонсивного элемента Keap1/Nrf2/ARE, на функциональные показатели изолированного сердца крысы после курсового введения доксорубина. **Материал и методы.** Самцы крыс линии Вистар ($n = 24$) были разделены на три группы: контрольная ($n = 10$), группа доксорубина ($n = 7$) (3 еженедельные внутривенные инъекции раствора доксорубина в кумулятивной дозе 15 мг/кг) и группа доксорубин + ТС-13 ($n = 7$) (введение доксорубина по аналогичной схеме, раствор ТС-13 с питьевой водой). На 21-й день после начала эксперимента проводили оценку наличия у ТС-13 кардиопротективного эффекта *ex vivo* на модели перфузии изолированного по Лангендорфу сердца. В качестве параметров функциональной активности миокарда регистрировали коронарный поток, частоту сердечных сокращений (ЧСС), давление в левом желудочке (сократимость миокарда); интегральный показатель сократимости миокарда (работоспособность) рассчитывали как произведение ЧСС на давление в левом желудочке. **Результаты и их обсуждение.** Общетоксическое действие доксорубина проявлялось в виде существенного уменьшения массы тела животных (на 21 %), назначение ТС-13 уменьшало кахектический эффект цитостатика. Доксорубин ухудшал работу сердца по всем исследованным параметрам (коронарный поток, ЧСС, сократимость миокарда и интегральный показатель сократимости); эффект сохранялся на протяжении всего периода перфузии (40 мин). Животные, получавшие наряду с внутривенными инъекциями доксорубина ТС-13 *per os*, в меньшей степени теряли в весе, существенно улучшалась функциональная активность изолированных сердец – увеличивался коронарный поток, давление в левом желудочке, работоспособность. **Заключение.** Поскольку, как показано нами ранее, назначение ТС-13 не только не отменяет, но даже потенцирует противоопухолевую активность доксорубина, полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования ТС-13 в качестве средства вспомогательной терапии злокачественных новообразований, усиливающего антинеопластическое действие цитостатика и нивелирующего его побочные эффекты, в том числе кардиотоксичность.

Ключевые слова: доксорубин, изолированное сердце, крысы, кардиотоксичность, окислительный стресс, антиоксиданты, сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена за счет средств государственного бюджета в рамках темы государственного задания ФИЦ ФТМ, с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы» и «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Автор для переписки: Меньщикова Е.Б., e-mail: lemen7383@mail.ru

Для цитирования: Меньщикова Е.Б., Князев Р.А., Трифонова Н.В., Деева Н.А., Колпаков А.Р., Ромах Л.П., Кандалинцева Н.В. Синтетический антиоксидант ТС-13 уменьшает кардиотоксичность доксорубина. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):108–117. doi: 10.18699/SSMJ20230511

Synthetic antioxidant TS-13 reduces doxorubicin cardiotoxicity

E.B. Menshchikova¹, R.A. Knyazev^{1,2}, N.V. Trifonova¹, N.A. Deeva¹, A.R. Kolpakov¹, L.P. Romakh¹, N.V. Kandalintseva²

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine

630117 Novosibirsk, Timakova st. 2

² Novosibirsk State Pedagogical University

630126 Novosibirsk, Vilyuiskaya st. 28

Abstract

The antitumor antibiotic doxorubicin, a representative of a large group of anthracyclines, is widely and quite effectively used to treat patients with malignant neoplasms. The aim of this study was to study the effect of TS-13, a synthetic phenolic antioxidant and an activator of the antioxidant-responsive element redox-sensitive signaling system Keap1/Nrf2/ARE, on the functional parameters of an isolated rat heart after a course of doxorubicin administration. **Material and methods.** Male Wistar rats ($n = 24$) were divided into three groups: control ($n = 10$), doxorubicin group ($n = 7$) (3 weekly intraperitoneal injections of doxorubicin solution at a cumulative dose of 15 mg/kg) and doxorubicin + TS-13 ($n = 7$) (administration of doxorubicin according to a similar scheme, TS-13 solution with drinking water). On the 21st day after the start of the experiment, the cardioprotective effect of TS-13 was assessed on the ex vivo model of perfusion of the heart isolated according to Langendorff. Coronary flow, heart rate (HR), pressure in the left ventricle (myocardial contractility) were recorded as parameters of myocardial functional activity; the integral indicator of myocardial contractility (working capacity) was calculated as the product of HR and pressure in the left ventricle. **Results and discussion.** The general toxic effect of doxorubicin was manifested in a significant decrease in rat body weight (by 21 %), the administration of TS-13 reduced the cachectic effect of the cytostatic. Doxorubicin worsened heart work by all studied parameters (coronary flow, HR, myocardial contractility and integral index of contractility); the effect persisted throughout the entire perfusion period (40 min). Animals treated with intraperitoneal injections of doxorubicin and TS-13 *per os* lost weight to a lesser extent, the functional activity of isolated hearts improved significantly – coronary flow, pressure in the left ventricle, and working capacity increased. **Conclusions.** Since, as we have shown earlier, TS-13 administration not only does not cancel, but even potentiates the antitumor activity of doxorubicin, the results obtained indicate the promise of using TS-13 as an adjuvant therapy for malignant neoplasms, enhancing the antitumor effect of the cytostatic and leveling its side effects, including cardiotoxicity.

Key words: doxorubicin, isolated heart, rats, cardiotoxicity, oxidative stress, antioxidants, Keap1/Nrf2/ARE signaling system.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The work was performed at the expense of the state budget within the framework of the state assignment of FRC FTM, using the equipment of the Center for Collective Use «Modern Optical Systems» and «Proteomic Analysis», supported by funding from the Russian Ministry of Education and Science (agreement No. 075-15-2021-691).

Correspondence author: Menshchikova E.B., e-mail: lemen7383@mail.ru

Citation: Menshchikova E.B., Knyazev R.A., Trifonova N.V., Deeva N.A., Kolpakov A.R., Romakh L.P., Kandalintseva N.V. Synthetic antioxidant TS-13 reduces doxorubicin cardiotoxicity. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(5):108–117. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230511

Введение

Доксорубин (адриамицин, адрибластин, 14-гидроксиданорубин) представляет собой антрациклиновый антибиотик, около полувека использующийся при лечении широкого спектра злокачественных новообразований, в настоящее время – как изолированно, так и в составе схем лекарственной терапии (АС, ТАС, ABVD, BEACOPP, CHOP, FAC) [1]. На сегодняшний день он остается доминирующим антрациклином в лечении ряда раковых заболеваний вследствие высокой эффективности в малых дозах и

широкого спектра антинеопластических эффектов. Общеизвестны два основных механизма действия доксорубина в опухолевой клетке: 1) интеркаляция в ДНК и нарушение опосредованной топоизомеразой-II репарации ДНК, что приводит к нарушению ее репликации и транскрипции; 2) метаболизм микросомальными ферментами до семихинонного радикала, который заново окисляется молекулярным кислородом в исходное состояние с одновременным образованием активированных кислородных метаболитов (АКМ), вызывающих повреждение ДНК, белков

и липидов и, соответственно, жизненно важных структур клетки [2–4].

Свойства доксорубина, обеспечивающие его противоопухолевую активность, негативным образом сказываются и на жизнеспособности здоровых клеток, органов и тканей. Самым известным и наиболее полно изученным побочным эффектом цитостатика является его кардиотоксичность [3, 5–8] (на июнь 2023 г. в БД PubMed по запросу «doxorubicin AND cardiotoxicity» 5779 результатов), отмечают также поражение других органов, в том числе головного мозга, печени и почек, алопецию, нейтропению. Симптомы хронической кардиотоксичности возникают через несколько недель или месяцев после начала лечения и проявляются дисфункцией левого желудочка, дилатационной кардиомиопатией, аритмиями, сердечной недостаточностью. В патофизиологию доксорубин-индуцированного повреждения миокарда вовлечены многие механизмы, но краеугольным камнем считается развитие окислительного стресса [2, 9, 10], с которым так или иначе связаны митохондриальная дисфункция (нарушение метаболизма субстратов окисления, работы электронтранспортной цепи и запасаания АТФ, открытие митохондриальной поры и т.д. [5]), индукция различных форм гибели (апоптоз, ферроптоз, пироптоз) и старения клеток, ингибирование аутофагического потока [3, 8].

Поскольку нарушения работы сердца представляют собой жизнеугрожающий побочный эффект доксорубина, ведутся интенсивные поиски способов и средств его преодоления. При этом исследователям необходимо решить сложную парадоксальную задачу – предлагаемый кардиопротектор должен уменьшать вызванное цитостатиком повреждение здоровых, но не опухолевых клеток; возможно, именно этим объясняется тот факт, что на сегодняшний день в качестве средства терапии индуцированной доксорубином кардиомиопатии FDA одобрен единственный препарат – дексразоксан [4, 11].

Учитывая, что противоопухолевая активность доксорубина во многом сопряжена с его способностью индуцировать окислительный стресс, особое внимание при разработке соединений для преодоления нежелательных эффектов цитостатика, в том числе кардиотоксичности, уделяется веществам с прямым и опосредованным антиоксидантным действием [5, 12–14]. Нами синтезирован водорастворимый монофенол 3-(3'-трет-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-13), способный как служить непосредственным скэвенджером АКМ, так и индуцировать сигнальную систему антиоксидант-реактивного элемента Keap1/Nrf2/ARE – главный

регулятор редокс-гомеостаза в живых системах [15–17]. Целью настоящего исследования послужило изучение влияния ТС-13 на функциональные показатели изолированного сердца крысы после курсового введения доксорубина.

Материал и методы

Оригинальный гидрофильный монозамещенный фенол ТС-13 синтезирован из 2,6-ди-трет-бутилфенола по последовательности превращений, описанной ранее [17, 18], его строение подтверждали данными элементного анализа, ЯМР-, ИК- и УФ-спектроскопии.

В настоящем исследовании использовали 24 самца крыс линии Вистар массой 350 ± 15 г. Уход за экспериментальными животными и их содержание в условиях вивария были стандартными и соответствовали требованиям приказов «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев» № 1045-73 от 06.04.1973, а также № 1179 от 10.10.1983 МЗ СССР, № 267 от 19.06.2003 МЗ РФ, «Правилам по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных», утвержденным МЗ СССР (1977) и МЗ РСФСР (1977), принципам Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996). Протоколы экспериментов одобрены комитетом по биоэтике ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 23 от 07.07.2023). Крысы имели свободный доступ к корму и воде, их массу контролировали еженедельным взвешиванием.

Животные были разделены на три группы: крысам группы К ($n = 10$) в течение 21 дня трижды еженедельно внутрибрюшинно вводили изотонический раствор NaCl, крысам группы Dox ($n = 7$) – раствор доксорубина (Pfizer, США) в кумулятивной дозе 15 мг/кг для моделирования сердечной недостаточности [19, 20], животные группы Dox-ТС-13 ($n = 7$) в течение 21 дня получали раствор ТС-13 с питьевой водой из расчета 100 мг/кг массы тела и раствор доксорубина трижды внутрибрюшинно в кумулятивной дозе 15 мг/кг.

На 21-й день после начала эксперимента проводили оценку наличия у ТС-13 кардиопротективного эффекта *ex vivo* на модели перфузии изолированного по Лангендорфу сердца [21, 22]. Эта модель позволяет оценить влияние исследуемого соединения на функциональные процессы в сердце в условиях отсутствия нейрогуморальных факторов. За 1 час до выделения сердца животным внутрибрюшинно вводили гепарин (500 ЕД

на крысу). После декапитации сердце извлекали и помещали в стаканчик с перфузионным раствором при $t = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$. После прекращения сокращений канюлировали аорту и проводили перфузию на установке для работы на изолированном по Лангендорфу сердце крысы (рис. 1). В качестве перфузата использовали модифицированный буфер Кребса – Хензеляйта, содержащий 118 мМ NaCl, 4,7 мМ KCl, 3 мМ CaCl₂, 1,2 мМ MgSO₄, 1,2 мМ KH₂PO₄, 25 мМ NaHCO₃, 0,5 мМ ЭДТА-Na₂, 5 мМ глюкозы. Перфузию выполняли при постоянном контроле pH (7,4) и температуре раствора (37,5 °C), раствор оксигенировали карбогеном (95 % O₂ и 5 % CO₂).

В качестве параметров функциональной активности миокарда регистрировали коронарный поток, частоту сердечных сокращений (ЧСС), давление в левом желудочке; интегральный показатель сократимости миокарда (работоспособность) рассчитывали как произведение ЧСС на давление в левом желудочке [12]. Скорость коронарного потока оценивали по объему оттекающей жидкости. Для регистрации давления,

развиваемого левым желудочком, и ЧСС в левом предсердии за ушком делали разрез, затем через него вводили латексный баллончик, впоследствии заполненный физиологическим раствором до необходимого объема, соединенный с цифровым датчиком давления (MPX5010GP, Motorola, КНР). Запись и регистрацию давления в левом желудочке и ЧСС осуществляли при помощи аналогово-цифрового преобразователя DiSco 2 и программы DiSco ver. 3.46.1.1 (ООО «Мотор-Мастер», Россия). Каждое выделенное сердце работало не менее 15 минут без рециркуляции перфузионного раствора до установления постоянных показателей амплитуды и ЧСС (стадия отмывки), затем – в режиме рециркуляции в течение 40 мин.

Выполненная на предварительном этапе статистического анализа оценка распределения данных с помощью критерия Шапиро – Уилка показала его нормальность. Переменные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки ($M \pm m$), для оценки различий между группами использовали t-критерий Стьюдента.

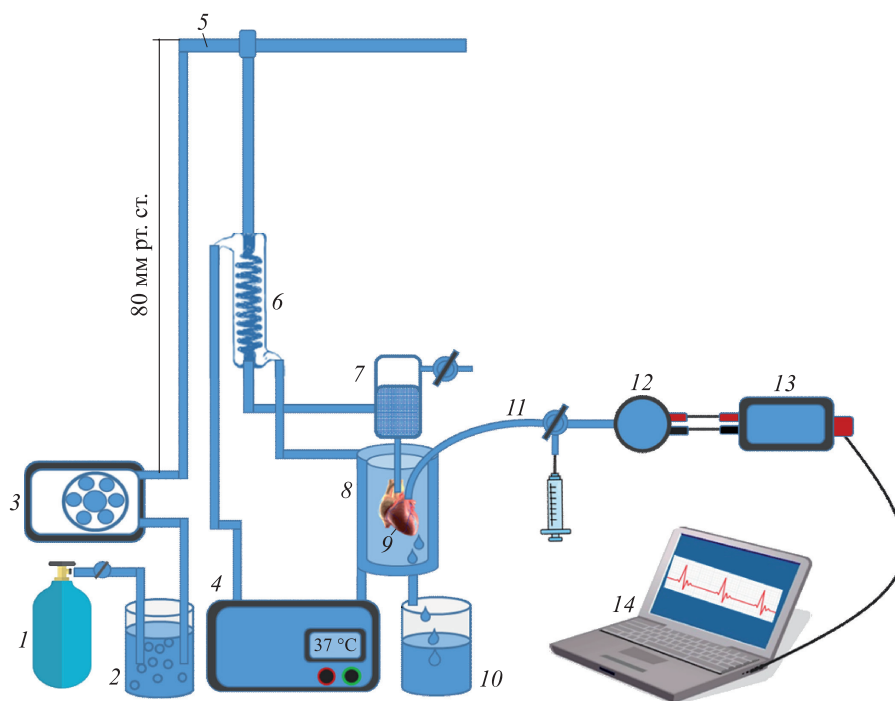


Рис. 1. Установка для перфузии изолированного по Лангендорфу сердца крысы. 1 – карбоген; 2 – емкость с перфузионным раствором; 3 – перистальтический насос; 4 – термостатическая водяная баня; 5 – мерная трубка; 6 – обратный холодильник; 7 – газоуловитель; 8 – термостатируемая камера; 9 – сердце; 10 – емкость для сбора оттекающего перфузата; 11 – катетер с латексным баллончиком; 12 – цифровой датчик давления; 13 – аналогово-цифровой преобразователь; 14 – персональный компьютер

Fig. 1. A device for perfusion of Langendorff isolated rat heart. 1 – carbogen; 2 – container with perfusion solution; 3 – peristaltic pump; 4 – thermostatic water bath; 5 – measurement tube; 6 – return refrigerator; 7 – gas catcher; 8 – thermostatically controlled chamber; 9 – heart; 10 – container for collecting outflowing perfusate; 11 – catheter with latex balloon; 12 – digital pressure sensor; 13 – analog to digital converter; 14 – personal computer

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Общетоксическое действие доксорубина проявлялось в виде существенного уменьшения массы тела животных, которая на 21-й день эксперимента составила $337,8 \pm 25,9$ г в группе К и $267,5 \pm 20,2$ г в группе Dox ($p < 0,05$). Назначение ТС-13 уменьшало кахектический эффект цитостатика: масса тела крыс группы Dox-ТС-13 ($300,2 \pm 18,7$ г) не имела достоверных отличий от величины показателя группы контроля и была статистически значимо больше, чем в группе Dox ($p < 0,05$).

На рис. 2 представлены данные записи работы левого желудочка изолированного сердца, из которого видно, что доксорубин снижает давление в левом желудочке в группах Dox (рис. 2, в) и Dox-ТС-13 (рис. 2, б). Это отражается в умень-

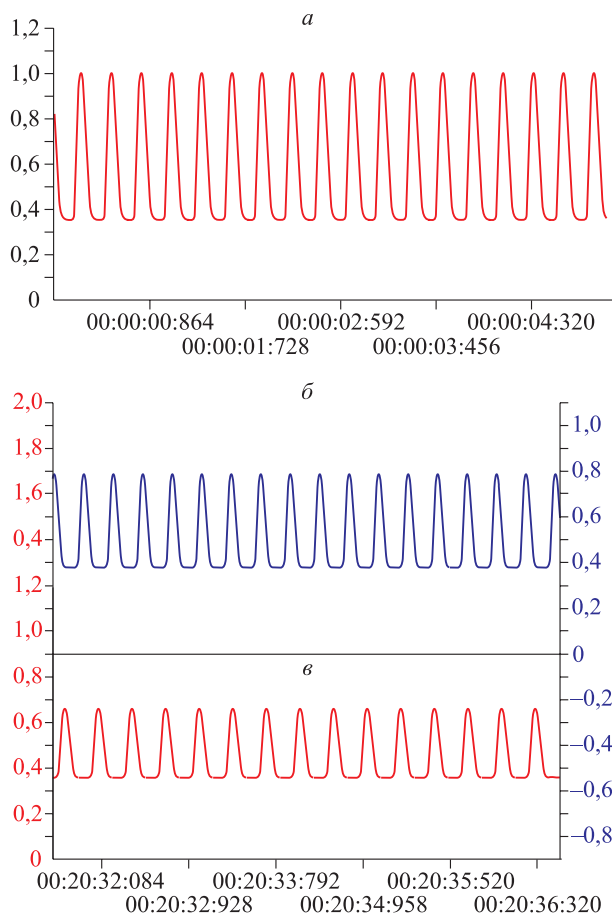


Рис. 2. Образцы осциллограмм работы левого желудочка intactных животных (а), крыс группы Dox-ТС-13 (б) и Dox (в). Время перфузии 20 мин

Fig. 2. Samples of left ventricular oscillograms of intact animals (a), Dox-TS-13 (б) and Dox rats (в). Perfusion time 20 min

шении высоты пиков относительно группы К (рис. 2, а). Увеличение расстояния между пиками указывает на снижение ЧСС. Полученные данные свидетельствуют об ослаблении функциональной активности миокарда и формировании сердечной недостаточности, которые, однако, менее выражены у животных, получавших ТС-13 (рис. 2, б), что, в свою очередь, указывает на кардиопротекторное действие ТС-13 в условиях индуцированной доксорубином сердечной недостаточности.

Важным параметром работы сердца является коронарный поток. В условиях нагрузки или гипоксии миокард способен увеличивать просвет коронарных сосудов для компенсации потери кислорода и энергетических субстратов. В то же время при нарушении метаболических процессов, обусловленных, в частности, токсическим действием лекарственных препаратов или окислительным стрессом, миокард суживает просвет коронарных артерий в отсутствие потребности к большему объему кровотока. Установлено, что доксорубин оказывает эффекты, связанные со снижением функциональной активности кардиомиоцитов, что приводит к ухудшению показателей работы сердца и, как следствие, уменьшению коронарного потока [6, 7].

Как видно из представленных на рис. 3 данных, в нашем исследовании также установлено, что доксорубин существенно уменьшает коронарный поток относительно intactных жи-

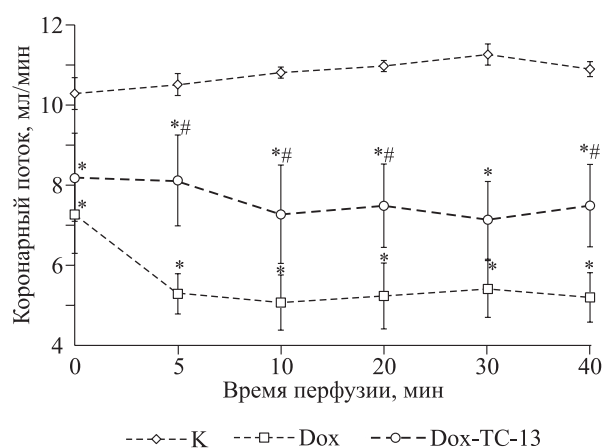


Рис. 3. Изменение коронарного потока при назначении доксорубина и ТС-13; перфузия изолированного сердца в течение 40 мин. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы К, # – группы Dox

Fig. 3. Change of coronary flow at doxorubicin and TS-13 administration; isolated heart perfusion for 40 min (* – compared to control group, # – compared to Dox group)

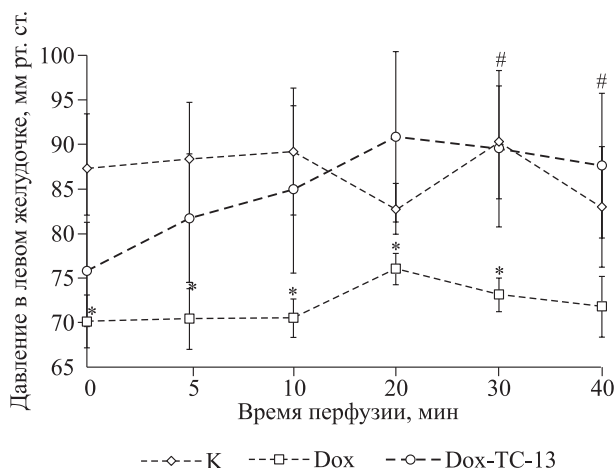


Рис. 4. Изменение давления в левом желудочке при назначении доксорубицина и ТС-13; перфузия изолированного сердца в течение 40 мин. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы К, # – группы Dox

Fig. 4. Change of left ventricular pressure at doxorubicin and TS-13 administration; isolated heart perfusion for 40 min (* – compared to control group, # – compared to Dox group)

вотных. Назначение ТС-13 способствовало ослаблению токсического действия цитостатика, статистически значимо увеличивая коронарный поток на протяжении всего времени перфузии, величина которого к 40-й минуте на 44 % превышала показатели в группе Dox. В то же время защитный эффект ТС-13 не был абсолютным: коронарный поток в данной группе был достоверно меньше, чем у животных группы К (см. рис. 3).

К числу проявлений кардиотоксичности доксорубицина следует также отнести его негативное действие на сократимость миокарда, оцениваемую нами по величине давления, развиваемого левым желудочком (рис. 4). В группе Dox-ТС-13 значения данного показателя не отличались от соответствующих контрольных на протяжении всего срока перфузии, при этом на 30-й и 40-й минуте были статистически значимо больше, чем в группе Dox.

У крыс в результате курсового введения доксорубицина развивалась брадикардия, сохраняющаяся вплоть до 40-й минуты перфузии изолированного сердца (рис. 5). Назначение ТС-13 не влияло на ЧСС. В то же время определение интегрального показателя сократимости миокарда, рассчитываемого как произведение ЧСС на давление в левом желудочке, показало следующее (рис. 6). Работоспособность сердца животных, которым вводили доксорубин, на протяжении всего периода регистрации была на 30–45 % мень-

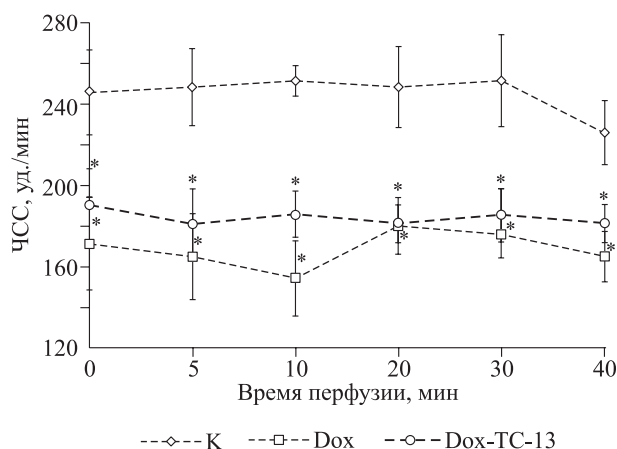


Рис. 5. Изменение ЧСС при назначении доксорубицина и ТС-13; перфузия изолированного сердца в течение 40 мин; * – обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей группы К

Fig. 5. Change of heart rate at doxorubicin and TS-13 administration; isolated heart perfusion for 40 min (* – compared to control group)

ше, чем аналогичный показатель группы контроля ($p < 0,05$); сократимость миокарда крыс группы Dox-ТС-13 не имела статистически значимых отличий от показателей группы контроля (за исключением начального значения), так же как и от показателей группы Dox. В каждой отдельно взятой временной точке перфузии величины показателей групп Dox-ТС-13 и Dox также не различались, однако при суммировании значений за весь период перфузии обнаружено статистически

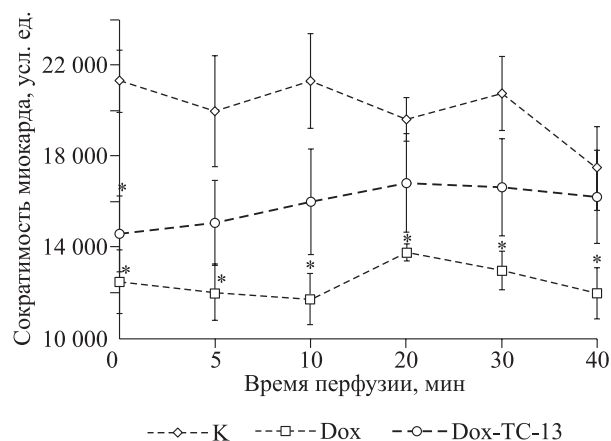


Рис. 6. Изменение работоспособности при назначении доксорубицина и ТС-13; перфузия изолированного сердца в течение 40 мин; * – обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей группы К

Fig. 6. Change of working capacity at doxorubicin and TS-13 administration; isolated heart perfusion for 40 min (* – compared to control group)

значимое ($p = 0,0003$) улучшение сократимости миокарда крыс, получавших ТС-13.

Обсуждение

Неудивительно, что практически все механизмы доксорубициновой кардиотоксичности и Nrf2-зависимой регуляции перекрываются, поскольку непосредственно связаны с развитием окислительного стресса. В целом обнаруженные в настоящем исследовании позитивные эффекты ТС-13 можно объяснить как непосредственной антиоксидантной активностью соединения, так и его способностью индуцировать редокс-чувствительную систему антиоксидант-респонсивного элемента Keap1/Nrf2/ARE [15–17].

Ранее нами на экспериментальных моделях солидных [23] и гематологических злокачественных новообразований [24] показано, что ТС-13 не только не ослабляет противоопухолевое действие доксорубина и других цитостатиков, но потенцирует его и сам подавляет опухолевый рост, при этом отчасти нивелируя вызванную доксорубином потерю массы тела. К одному из механизмов, обуславливающих кахексию (в том числе атрофию скелетной мускулатуры и мышечной ткани сердца) при терапии антрациклиновыми антибиотиками, относится нарушение аутофагического потока [8, 13] (хотя существует и противоположная точка зрения [25, 26]), в этой связи частной причиной обнаруженной в настоящем исследовании способности ТС-13 уменьшать данное негативное действие доксорубина может послужить обнаруженная нами *in vitro* способность монофенола усиливать аутофагию [15], что согласуется с его способностью индуцировать систему Keap1/Nrf2/ARE. Так, известно о наличии прямых регуляторных взаимодействий между аутофагией и передачей сигналов, опосредованной Nrf2, и об их роли в формировании индуцированного доксорубином повреждения сердца [27].

Сдвиг редокс-баланса в сторону окисления приводит к активации находящейся в динамическом равновесии системы Keap1/Nrf2/ARE: окисление сульфгидрильных групп Keap1, ингибитора Nrf2, сопровождается модификацией его структуры и усилением транспорта Nrf2 в ядро, связывания транскрипционного фактора с последовательностью ARE и транскрипции большого количества генов, кодирующих главным образом антиоксидантные ферменты и ферменты II фазы биотрансформации.

Показано, что в условиях введения доксорубина активность системы Keap1/Nrf2/ARE снижается, а ее индукторы уменьшают кардиотоксичность [10, 14, 28]. К числу белков и фер-

ментов, кодируемых Nrf2-подконтрольными генами или находящимися с ними в непосредственной регуляторной взаимосвязи, относятся не только непосредственно ингибирующие АКМ (супероксиддисмутазы, каталаза, глутатионпероксидазы, тио- и пероксиредоксины), но и участвующие в метаболизме железа (гемоксигеназа-1, ABCB6, HRG1, ферритин), биогенезе и функционировании митохондрий (коактиваторы PPAR γ , транскрипционный фактор митохондрий A), воспалении, запрограммированной клеточной гибели, старении.

Как сказано выше, назначение доксорубина сопровождается гиперпродукцией АКМ и развитием окислительного стресса, в том числе связанного с нарушением гомеостаза железа и дисфункцией митохондрий – главного источника АКМ в кардиомиоцитах [2, 28]. Сердечная мускулатура имеет крайне высокие метаболические потребности, в этой связи кардиомиоциты содержат большее количество митохондрий (около 40 % объема клетки), при этом имея меньший антиоксидантный потенциал по сравнению с другими органами [29, 30], что делает их крайне уязвимыми в условиях развития окислительного стресса. Вызванное доксорубином угнетение аутофагии нарушает элиминацию поврежденных митохондрий, что способствует кахексии гладкомышечной мускулатуры.

Одним из проявлений эффектов доксорубина, негативно сказывающихся на работе сердца, служит воспаление. Гемодинамический стресс, связанный с нарушениями функционального состояния сердца, провоцирует его развитие и, соответственно, высвобождение провоспалительных цитокинов из кардиомиоцитов и фибробластов, что, в свою очередь, усиливает повреждение структуры и функций сердца [9, 11]. Индукция системы Keap1/Nrf2/ARE способна разрывать этот порочный круг, ингибируя воспалительный процесс [10, 14, 31]; в экспериментах *in vitro* и *in vivo* показана высокая противовоспалительная активность ТС-13 [16, 32].

Известно, что химиотерапия, в том числе антрациклиновыми антибиотиками, направлена в том числе на индукцию старения опухолевых клеток с формированием так называемого секреторного фенотипа, связанного со старением (SASP) (остановка клеточного цикла, экспрессия β -галактозидазы, укорачивание теломер, гиперметилирование гистона H3K9, продукция провоспалительных факторов и т.д.) [3, 31]. Однако такое же действие доксорубина оказывает и на нормальные клетки, к которым относятся и кардиомиоциты; для преодоления такого нежелательного эффекта с 2015 г. разрабатывается

новый класс препаратов – сенолитики и сеностатики. К их числу относят и индукторы системы Keap1/Nrf2/ARE, как натуральные, так и синтетические; в наших работах также показана способность TC-13 влиять на старение [33].

Заключение

В настоящем исследовании показана способность нового синтетического монофенола TC-13 смягчать нежелательные общетоксические и кардиотоксические проявления противоопухолевой антрациклиновой терапии. Животные, получавшие наряду с внутримышечными инъекциями доксорубина TC-13 *per os*, в меньшей степени теряли в весе, существенно улучшалась функциональная активность изолированных сердец – увеличивались коронарный поток, давление в левом желудочке, сократимость миокарда. Поскольку, как показано нами ранее, назначение TC-13 не только не отменяет, но даже потенцирует противоопухолевое действие доксорубина, полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования TC-13 в качестве средства вспомогательной терапии злокачественных новообразований.

Список литературы / References

1. Liu X. An overview of doxorubicin in cancer therapy. *J. Cancer Res. Immunooncol.* 2021;(S2):e001. doi: 10.35248/2684-1266.21.s2.e001
2. Thorn C.F., Oshiro C., Marsh S., Hernandez-Boussard T., McLeod H., Klein T.E., Altman R.B. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenet. Genomics.* 2011;21(7):440–446. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833ffb56
3. Kciuk M., Gielecinska A., Mujwar S., Kolat D., Kaluzinska-Kolat Z., Celik I., Kontek R. Doxorubicin – an agent with multiple mechanisms of anticancer activity. *Cells.* 2023;12(4):659. doi: 10.3390/cells12040659
4. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Кардиопротективные стратегии при доксорубин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2022;18(1):103–112. doi: 10.20996/1819-6446-2022-02-11
5. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Cardioprotective strategies for doxorubicin-induced cardiotoxicity: present and future. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(1):103–112. [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2022-02-11
6. Ling G., Wang X., Tan N., Cao J., Li W., Zhang Y., Jiang J., Sun Q., Jiang Y., Wang W., Wang Y. Mechanisms and drug intervention for doxorubicin-induced cardiotoxicity based on mitochondrial bioenergetics. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022;2022:7176282. doi: 10.1155/2022/7176282
7. Hesari M., Shackebaei D., Asadmobini A. Protective effect of paracetamol in doxorubicin-induced cardiotoxicity in ischemia/reperfused isolated rat heart. *Anatol. J. Cardiol.* 2018;19(2):94–99. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.8038
8. Radonjic T., Rankovic M., Ravic M., Zivkovic V., Srejovic I., Jeremic J., Jeremic N., Sretenovic J., Matic S., Jakovljevic V., Nikolic Turnic T. The effects of thiamine hydrochloride on cardiac function, redox status and morphometric alterations in doxorubicin-treated rats. *Cardiovasc. Toxicol.* 2020;20(2):111–120. doi: 10.1007/s12012-019-09536-7
9. Zhang S., Wei X., Zhang H., Wu Y., Jing J., Huang R., Zhou T., Hu J., Wu Y., Li Y., You Z. Doxorubicin downregulates autophagy to promote apoptosis-induced dilated cardiomyopathy via regulating the AMPK/mTOR pathway. *Biomed. Pharmacother.* 2023;162:114691. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114691
10. Shi S., Chen Y., Luo Z., Nie G., Dai Y. Role of oxidative stress and inflammation-related signaling pathways in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Cell Commun. Signal.* 2023;21(1):61. doi: 10.1186/s12964-023-01077-5
11. Mirzaei S., Zarrabi A., Hashemi F., Zabolian A., Saleki H., Azami N., Hamzehlou S., Farahani M.V., Hushmandi K., Ashrafizadeh M., Khan H., Kumar A.P. Nrf2 signaling pathway in chemoprotection and doxorubicin resistance: Potential application in drug discovery. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(3):349. doi: 10.3390/antiox10030349
12. Chen Y., Shi S., Dai Y. Research progress of therapeutic drugs for doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Biomed. Pharmacother.* 2022;156:113903. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113903
13. Лакомкин В.Л., Капелько В.И. Защитный эффект митохондриального антиоксиданта SkQ1 при ишемии и реперфузии сердца. *Кардиология.* 2009;49(10):55–60.
14. Lakomkin V.L., Kapelko V.I. Protective effect of mitochondrial antioxidant SkQ1 at cardiac ischemia and reperfusion. *Kardiologiya = Cardiology.* 2009;49(10):55–60. [In Russian].
15. Karakuyu N.F., Savran M., Candan I.A., Buyukbayram H.I., Erzurumlu Y. Investigation of cardioprotective effect of lercanidipine on doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2023. doi: 10.1007/s00210-023-02566-7
16. Yarmohammadi F., Rezaee R., Karimi G. Natural compounds against doxorubicin-induced cardiotoxicity: A review on the involvement of Nrf2/ARE signaling pathway. *Phytother. Res.* 2021;35(3):1163–1175. doi: 10.1002/ptr.6882
17. Menshchikova E.B., Chechushkov A.V., Kozhin P.M., Kholshin S.V., Kandalintseva N.V., Martynovich G.G., Zenkov N.K. Activation of autophagy and Nrf2 signaling in human breast adenocarcinoma

MCF-7 cells by novel monophenolic antioxidants. *Cell Tissue Biol.* 2019;13(2):85–92. doi: 10.1134/S1990519X1902007X

16. Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Kandalintseva N.V., Oleynik A.S., Prosenko A.E., Gusachenko O.N., Shklyayeva O.A., Vavilin V.A., Lyakhovich V.V. Antioxidant and antiinflammatory activity of new water-soluble sulfur-containing phenolic compounds. *Biochemistry (Mosc.)*. 2007;72(6):644–651. doi: 10.1134/S0006297907060077

17. Гайнутдинов П.И., Кожин П.М., Чечушков А.В., Мартинович Г.Г., Хольшин С.В., Кандалинцева Н.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Обратная зависимость между антиоксидантной активностью синтетических монофенолов структурно взаимосвязанного ряда и их токсичностью в отношении опухолевых клеток. *Сиб. науч. мед. ж.* 2018;38(1):22–31. doi: 10.15372/SSMJ20180104

Gaynutdinov P.I., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Martinovich G.G., Kholshin S.V., Kandalintseva N.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B. Inverse relationship between antioxidant activity of structurally related synthetic monophenols and their toxicity in tumor cells. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;38(1):22–31. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20180104

18. Oleynik A.S., Kuprina T.S., Pevneva N.Y., Markov A.F., Kandalintseva N.V., Prosenko A.E., Grigoriev I.A. Synthesis and antioxidant properties of sodium S-[3-(hydroxyaryl)propyl] thiosulfates and [3-(hydroxyaryl)propane]-1-sulfonates. *Russ. Chem. Bull.* 2007;58(6):1135–1143. doi: 10.1007/s11172-007-0172-3

19. Ulasan S., Gulle K., Peynirci A., Sevimli M., Karaibrahimoglu A., Kuyumcu M.S. Dapagliflozin may protect against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Anatol. J. Cardiol.* 2023;27(6):339–347. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2023.2825

20. Sakr H.F., Abbas A.M., Elsamanoudy A.Z. Effect of valsartan on cardiac senescence and apoptosis in a rat model of cardiotoxicity. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2016;94(6):588–598. doi: 10.1139/cjpp-2015-0461

21. King D.R., Hardin K.M., Hoeker G.S., Poelzing S. Reevaluating methods reporting practices to improve reproducibility: an analysis of methodological rigor for the Langendorff whole heart technique. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2022;323(3):H363–H377. doi: 10.1152/ajpheart.00164.2022

22. Князев Р.А., Трифонова Н.В., Рябченко А.В., Котова М.В., Колпаков А.Р., Поляков Л.М. Изучение влияния рекомбинантного апополипротеина А-I на работу сердечной мышцы в эксперименте. *Патол. кровообращения и кардиохирургия*. 2018;22(4):88–94. doi: 10.21688/1681-3472-2018-4-88-94

Knyazev R.A., Trifonova N.V., Ryabchenko A.V., Kotova M.V., Kolpakov A.R., Polyakov L.M. Impact of recombinant apolipoprotein A-I on myocardial function in experiment. *Patologiya krovoobrashcheniya*

i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2018;22(4):88–94. [In Russian]. doi: 10.21688/1681-3472-2018-4-88-94

23. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Ковнер А.В., Храпова М.В., Кандалинцева Н.В., Мартинович Г.Г. Синтетический фенольный антиоксидант ТС-13 подавляет рост перевиваемой карциномы легких Льюис и потенцирует онколитический эффект доксорубина. *Бюл. эксперим. биол. мед.* 2018;166(11):592–597.

Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Kovner A.V., Khrapova M.V., Kandalintseva N.V., Martinovich G.G. Synthetic phenolic antioxidant TS-13 suppresses the growth of Lewis lung carcinoma and potentiates oncolytic effect of doxorubicin. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019;166(5):646–650. [In Russian]. doi: 10.1007/s10517-019-04410-6

24. Богатыренко Т.Н., Кандалинцева Н.В., Сашенкова Т.Е., Аллаярова У.Ю., Мищенко Д.В. Гидрофильный серосодержащий антиоксидант 3-(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия как модулятор активности противоопухолевых цитостатиков и их комбинаций с донором NO. *Изв. АН. Сер. хим.* 2022;(3):517–523.

Bogatyrenko T.N., Kandalintseva N.V., Sashenkova T.E., Allayarova U.Yu., Mishchenko D.V. Hydrophilic sulfur-containing antioxidant sodium 3-(3-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propylthiosulfate as a modulator of the activity of antitumor cytostatics and their combinations with a NO donor. *Russ. Chem. Bull.* 2022;71:517–523. doi: 10.1007/s11172-022-3442-1

25. Pedrosa M.B., Barbosa S., Vitorino R., Ferreira R., Moreira-Goncalves D., Santos L.L. Chemotherapy-induced molecular changes in skeletal muscle. *Biomedicines*. 2023;11(3):905. doi: 10.3390/biomedicines11030905

26. Dirks-Naylor A.J. The role of autophagy in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Life Sci.* 2013;93(24):913–916.

27. Sun B., Xu Y., Liu Z.Y., Meng W.X., Yang H. Autophagy assuages myocardial infarction through Nrf2 signaling activation-mediated reactive oxygen species clear. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020;24(13):7381–7390. doi: 10.26355/eur-rev_202007_21906

28. Roberts J.A., Rainbow R.D., Sharma P. Mitigation of cardiovascular disease and toxicity through NRF2 signalling. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(7):6723. doi: 10.3390/ijms24076723

29. Doenst T., Nguyen T.D., Abel E.D. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ. Res.* 2013;113(6):709–724. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300376

30. Chen Y., Saari J.T., Kang Y.J. Weak antioxidant defenses make the heart a target for damage in copper-deficient rats. *Free Radic. Biol. Med.* 1994;17(6):529–536. doi: 10.1016/0891-5849(94)90092-2

31. Malavolta M., Bracci M., Santarelli L., Sayeed M.A., Pierpaoli E., Giacconi R., Costarelli L., Piacenza F., Basso A., Cardelli M., Provinciali M. Inducers of senescence, toxic compounds, and senolytics: The multiple faces of Nrf2-activating phytochemicals in cancer adjuvant therapy. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:4159013. doi: 10.1155/2018/4159013
32. Menshchikova E.B., Tkachev V.O., Zenkov N.K., Lemza A.E., Sharkova T.V., Kandalintseva N.V. Anti-inflammatory activity of TS-13, ARE-inducing phenol antioxidant. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013;155(3):366–369. doi: 10.1007/s10517-013-2155-8
33. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Weisman N.Y., Kandalintseva N.V., Prosenko A.E. Effect of phenol inducing the antioxidant responsive element on *Drosophila melanogaster* lifespan. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2010;150(1):65–67. doi: 10.1007/s10517-010-1070-5

Сведения об авторах:

Меньщикова Елена Брониславовна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru
Князев Роман Александрович, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2678-8783, e-mail: knjazeв_roman@mail.ru
Трифонов Наталия Викторовна, e-mail: nataliya-tverdohleb@yandex.ru
Деева Наталья Андреевна, e-mail: ms.nataliaandreevna@mail.ru
Колпаков Аркадий Ростиславович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-8007-631X, e-mail: kolpakov2@yandex.ru
Ромах Лидия Петровна, e-mail: lpromakh@frcftm.ru
Кандалинцева Наталья Валерьевна, д.х.н., ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru

Information about the authors:

Elena B. Menshchikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru
Roman A. Knyazev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2678-8783, e-mail: knjazeв_roman@mail.ru
Natalia V. Trifonova, e-mail: nataliya-tverdohleb@yandex.ru
Natalya A. Deeva, e-mail: ms.nataliaandreevna@mail.ru
Arkady R. Kolpakov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8007-631X, e-mail: kolpakov2@yandex.ru
Lidia P. Romakh, e-mail: lpromakh@frcftm.ru
Natalya V. Kandalintseva, doctor of chemical sciences, ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru

Поступила в редакцию 04.07.2023
Принята к публикации 21.07.2023

Received 04.07.2023
Accepted 21.07.2023