

УДК 615.03:615.065:616.12-009.72-08-039.73

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80

АРИТМОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ДОКСОРУБИЦИНА

А.М. Чаулин^{1,2}, Д.В. Дупляков^{1,2}

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», ул. Аэродромная, 43, Самара, Российская Федерация, 443070; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, 89, Самара, Российская Федерация, 443099

Основные положения

- В статье обсуждаются неблагоприятные аритмогенные эффекты противоопухолевого препарата – доксорубицина.
- Доксорубицин оказывает значимое влияние на потенциал действия и ионные токи кардиомиоцитов, динамику внутриклеточной концентрации кальция.

Резюме

Онкологические заболевания – одна из ведущих причин смертности и инвалидизации населения. Среди множества доступных на сегодняшний день методов лечения онкопатологий важное место занимает антибиотик антрациклинового ряда – доксорубицин. Однако неблагоприятное сопутствующее воздействие на организм человека, в частности сердечно-сосудистую систему, не позволяет в полной мере использовать противоопухолевые свойства доксорубицина. Кардиотоксичность доксорубицина проявляется в виде электрокардиографических нарушений и аритмий, дегенеративной кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности. В обзоре рассмотрены аритмогенные эффекты доксорубицина: влияние на электрокардиографические показатели, потенциал действия кардиомиоцитов, сердечные ионные токи, динамику внутриклеточной концентрации кальция. Изучение и установление конкретных патофизиологических механизмов аритмогенного действия доксорубицина необходимы для разработки и обоснованного применения кардиопротекторных мероприятий.

Ключевые слова

Доксорубицин • Кальций • Натрий • Калий • Потенциал действия • Деполяризация • Реполяризация • Аритмии • Активные формы кислорода

Поступила в редакцию: 19.04.2020; поступила после доработки: 25.05.2020; принята к печати: 04.06.2020

ARRHYTHMOGENIC EFFECTS OF DOXORUBICIN

A.M. Chaulin^{1,2}, D.V. Duplyakov^{1,2}

¹Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, 43, Aerodromnaya St., Samara, Russian Federation, 443070;

²Samara State Medical University, 89, Chapayevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099

Highlights

- The article discusses the adverse arrhythmogenic effects of an antitumor drug – doxorubicin.
- Doxorubicin has a significant effect on the action potentials and ion currents of cardiomyocytes, the dynamics of intracellular calcium concentration.

Abstract

Oncological diseases are the leading causes of death and disability of the population, causing extremely high socio-economic damage. Among the many currently available drugs for the treatment of cancer, an important place is taken by the anthracycline antibiotic – doxorubicin. However, adverse concomitant effects on several organs and systems of the human body, in particular on the cardiovascular system, do not allow the full use of the high potential of doxorubicin's antitumor effectiveness. Cardiotoxicity of doxorubicin is manifested in the form of electrocardiographic abnormalities and arrhythmias, degenerative cardiomyopathy

Для корреспонденции: Алексей Михайлович Чаулин, alekseymichailovich22976@gmail.com; адрес: ул. Аэродромная, 43, Самара, Россия, 443070

Corresponding author: Aleksey M. Chaulin, alekseymichailovich22976@gmail.com; address: 43, Aerodromnaya St., Samara, Russian Federation, 443070

and chronic heart failure. The authors consider the following arrhythmogenic effects of doxorubicin: the mechanisms of influence of doxorubicin on electrocardiographic parameters, the action potential of cardiomyocytes, cardiac ion currents and the dynamics of intracellular calcium concentration. The study and assessment of specific pathophysiological mechanisms of arrhythmogenic effects of doxorubicin is necessary for the development and justified use of cardioprotective measures.

Keywords

Doxorubicin • Calcium • Sodium • Potassium • Action potential • Depolarization • Repolarization • Arrhythmias • Reactive oxygen species (ROS)

Received: 19.04.2020; received in revised form: 25.05.2020; accepted: 04.06.2020

Список сокращений

АФК	– активные формы кислорода	dV/dtmax	– максимальная скорость нарастания переднего фронта потенциала действия
ПД	– потенциал действия	Na ⁺	– ионы натрия
CaMKII	– кальций-, кальмодулин-зависимая протеинкиназа II	Ca ²⁺	– ионы кальция
ox-CaMKII	– окисленная CaMKII	I:	– ток:
p-CaMKII	– фосфорилированная CaMKII	INa	– вольтаж-зависимый натриевый ток
PKA	– протеинкиназа A	ICa,L	– кальциевый ток L-типа
РПД	– ранняя постдеполяризация	IKr	– быстро задержанный выпрямляющий калиевый ток
СПР	– саркоплазматический ретикулум	IKs	– медленно задержанный выпрямляющий калиевый ток
RyR2	– риадиноновый рецептор 2		
SERCA2a	– Ca ²⁺ -АТФаза саркоплазматического ретикулума		

Введение

Онкологические заболевания считаются одной из ведущей причиной смерти во всем мире [1]. Доксорубин, относящийся к классу сильнодействующих химиотерапевтических средств, известных как антрациклины, является частью комплексной терапии различных типов рака: злокачественных опухолей печени, желудка, поджелудочной железы, легких, молочной железы, шейки матки, яичников и гематологических новообразований (острые лимфо- и миелобластный лейкозы, миеломная болезнь) и др. [2]. Противоопухолевые свойства доксорубина объясняются его способностью интеркалировать с ДНК (образовывать комплексы с ДНК, встраиваться между ее нитями и индуцировать разрыв) и нарушать ее репарацию, опосредованную топоизомеразой II, что в итоге приводит к разрушению ядра и клеточному апоптозу [2, 3]. Кроме того, доксорубин генерирует активные формы кислорода (АФК) посредством окислительно-восстановительных реакций, обусловленных его хиноновой составляющей, с последующим образованием супероксидного аниона, перекиси водорода и гидроксильного радикала [2–4]. Комбинированное действие препарата повышает эффективность уничтожения злокачественных клеток, однако при этом может нарушать структуры и функции здоровых клеток организма человека, в том числе кардиомиоцитов. Значительный прогресс в лечении онкологических заболеваний невозможен без серьезных побочных явлений, среди которых особое внимание заслуживает кардиотоксичность [5].

Токсическое действие доксорубина на кардиомиоциты подтверждается ростом сывороточных уровней высокоспецифичных маркеров альтерации миокарда – сердечных тропонинов [6–10].

Результаты ретроспективного когортного исследования более 20 тыс. выживших пациентов детского возраста с раком (Childhood Cancer Survivor Study, CCSS) показали снижение частоты поздней смертности от первичного рака и увеличение уровня смертности, связанного с лечением. В частности, доксорубин ассоциирован с более высокой частотой сердечно-сосудистой смерти (отношение рисков 3,1; 95% доверительный интервал: 1,6–5,8) [11]. Частота встречаемости доксорубин-индуцированной застойной сердечной недостаточности при кумулятивных дозах 400 и 550 мг составила 5 и 26% соответственно [12]. К сожалению, неблагоприятные сердечные события могут происходить даже при более низких кумулятивных дозах. В нескольких исследованиях выявлена связь между доксорубином и сердечной сократительной дисфункцией [12, 13]. Доказано, что доксорубин повреждает митохондрии, что приводит к множественным структурным и функциональным нарушениям [14, 15]. По этим причинам применение доксорубина пациентам с онкологическими патологиями ограничено его дозозависимой кардиотоксичностью.

Помимо окислительного повреждения внутриклеточных органелл и перекисного окисления липидов после введения доксорубина увеличение АФК может изменить функцию множества сигнальных

белков, которые подвергаются окислительно-восстановительной (редокс-) регуляции [16]. Среди данных сигнальных белков особенно стоит отметить протеинкиназы А (РКА), С и кальций-, кальмодулин-зависимую протеинкиназу II (СаМКII). Например, СаМКII, основной регуляторный белок Ca^{2+} , может бесконтрольно окисляться и активируется избытком свободных радикалов, что приводит к нарушению регуляции внутриклеточного уровня ионов кальция (Ca^{2+}). В результате повышенная активность СаМКII способствует перегрузке Ca^{2+} , нарушению связи возбуждения и сокращения, дисфункции ионных каналов сердца и развитию аритмий [17]. Кроме того, данные нескольких исследований свидетельствуют об аритмогенных свойствах доксорубина [18, 19]. Различные аритмии – от эктопических сокращений, блокады проводимости, бессимптомного удлинения интервала QT до угрожающей жизни желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков – были зарегистрированы в ответ на введение доксорубина [18, 20–22].

Для понимания патофизиологии доксорубин-индуцированных нарушений ритма кратко остановимся на нормальной электрофизиологии сердечной мышцы. Сердце функционирует как биоэлектрический насос, сокращаясь (сжимаясь) в ответ на потенциалы действия (ПД), генерируемые синоатриальным узлом [23]. ПД распространяются по всему предсердию и желудочкам вдоль специализированных проводящих путей. В сердечной мышце электрическая активность состоит из 5 фаз: деполяризация (фаза 0), начальная реполяризация (фаза 1), плато (фаза 2), окончательная реполяризация (фаза 3) и мембранный потенциал покоя (фаза 4). Основным ионным током, который определяет мембранный потенциал покоя, является входящий выпрямляющий калиевый ток. Нарастание деполяризации опосредовано током ионов натрия (Na^+) через вольтаж-зависимые натриевые каналы (I_{Na}). Затем следует начальная фаза реполяризации, опосредованная транзиторным выходящим током ионов калия. Вскоре после этого ток Ca^{2+} L-типа ($\text{I}_{\text{Ca,L}}$) кратковременно прерывает процесс реполяризации, образуя плато. В итоге выходящие быстро и медленно задержанные выпрямляющие калиевые токи (I_{Kr} и I_{Ks} соответственно) доминируют в конечной фазе реполяризации и возвращают клетку в состояние покоя. Следовательно, нормальное электрическое возбуждение сердца зависит от тонкого баланса между ионными токами [23, 24]. Патологические сердечные ритмы могут возникать в результате аномального автоматизма синоатриального узла или эктопических водителей ритма, нарушения деполяризационных процессов во время фазы реполяризации или состояния покоя, известных как постдеполяризации и нарушения электрической проводимости (дополнительные пути, re-entry – повторный вход – и блокады сердца) [24].

Патофизиология электрической нестабильности сердца, вызванной доксорубином, не до конца известна в связи с ограниченным количеством исследований. Понимание механизмов развития доксорубин-индуцированных электрических изменений сердца имеет первостепенное значение для улучшения клинических исходов у онкологических больных, получающих химиотерапевтические схемы лечения, содержащие этот кардиотоксический агент.

В представленном обзоре суммированы данные исследований *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* и проанализированы основные электрофизиологические нарушения сердечной деятельности, связанные с доксорубином. Дальнейшее изучение патогенетических механизмов доксорубин-индуцированных нарушений ритма необходимо для разработки и совершенствования стратегий профилактики и лечения нежелательных кардиотоксических явлений.

Доксорубин-индуцированные аритмии у онкологических больных: данные клинических исследований

Аритмии – патологические изменения частоты сердечных сокращений и/или нарушения ритма, вызванные неправильным формированием импульса, аномальной импульсной проводимостью или совокупностью этих причин [24]. Доксорубин может непреднамеренно привести к различным аритмиям как в острых, так и хронических состояниях. Суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы являются наиболее часто выявляемыми аритмиями у пациентов онкологического профиля при предшествующем лечении доксорубином [18, 19]. Экстрасистолы, или триггерные активности, вызваны ранними постдеполяризациями (РПД) или задержанными постдеполяризациями, которые достаточно обширны, чтобы вызвать ПД [24]. Даже подпороговые постдеполяризации могут усугубить трансмуральную дисперсию реполяризации, способствуя тем самым формированию кругов (контуров) re-entry, которые в конечном итоге приводят к желудочковым аритмиям [25]. Неустойчивая желудочковая тахикардия идентифицирована и описана у пациентов, получавших доксорубин [18]. Кроме того, обнаружены другие виды аритмии, например, атриовентрикулярная блокада типа Мобитц I [18]. Фибрилляция предсердий также наблюдалась после лечения антрациклинами, однако точный механизм ее возникновения до сих пор неизвестен. Из 248 пациентов с лимфомой, получавших химиотерапию, фибрилляция предсердий развилась у 6%. У пациентов с возникшей фибрилляцией предсердий отмечался более высокий уровень сердечной недостаточности и смертности от всех причин по сравнению с пациентами без фибрилляции предсердий (60 против 14,1%; $p < 0,001$).

С учетом сложившейся взаимосвязи исследователи пришли к заключению, что фибрилляция предсердий может быть предиктором неблагоприятных исходов антрациклиновой химиотерапии злокачественных новообразований [26]. СаМКП и его нисходящая сигнализация, возможно, играют ключевую роль в развитии фибрилляции предсердий при воздействии доксорубина [27]. Однако выявленная ассоциация требует дальнейшего исследования.

В нескольких исследованиях сообщалось о возникновении опасных для жизни больных событий. В одном случае у 36-летнего пациента с метастатической лейомиосаркомой развились синкопальный эпизод из-за атриовентрикулярной блокады типа Мобитц II и транзиторный эпизод полной атриовентрикулярной блокады после инфузии доксорубина [20]. В другом случае описана внезапная остановка сердца после желудочковой тахикардии у 48-летней пациентки с раком молочной железы из-за введения доксорубина [21]. Также по результатам многочисленных исследований установлена связь между доксорубином и дисперсией и пролонгацией интервала QT [22, 28–31]. Показано, что удлинение интервала QT достоверно ассоциировалось с дисфункцией левого желудочка, поэтому данный параметр электрокардиограммы можно считать простым и удобным методом регулярного наблюдения за пациентами, получающими доксорубин, в дополнение к эхокардиографическому исследованию и определению кардиальных тропинов [22, 29].

Для выяснения электрофизиологических основ полученных клинических результатов проведены доклинические эксперименты на *молекулярном* и *клеточном* (культура кардиомиоцитов *in vitro*), *органном* (цельном изолированном перфузируемом сердце) и *организменных* (экспериментальные животные модели) уровнях. Результаты исследований позволили частично прояснить аритмогенные эффекты доксорубина, среди которых можно выделить основные: влияние препарата на электрокардиографические показатели, потенциал действия сердца, трансмембранные ионные токи и внутриклеточный гомеостаз Ca^{2+} (таблица).

Влияние доксорубина на электрокардиографические показатели

В исследованиях, посвященных изучению кардиотоксических эффектов доксорубина, оценивалось влияние на следующие параметры электрокардиографии: интервал QT, частоту сердечных сокращений и продолжительность комплекса QRS.

Последовательно доказано, что доксорубин значительно расширяет интервал QT [32–36]. Дозозависимое влияние доксорубина на интервал QT является самым ранним нарушением, которое мож-

но выявить при помощи электрокардиографии [32, 36]. Сообщалось, что трансмуральная дисперсия реполяризации также развивается после введения доксорубина [37]. Кроме того, показано, что доксорубин увеличивает восприимчивость к аритмиям [38], особенно когда препарат одновременно вводят с блокатором I_{Kr} (например, эритромицином) [33]. По сравнению с одним доксорубином комбинация доксорубина и эритромицина еще больше удлиняет интервал QT и увеличивает частоту возникновения пируэтной тахикардии (*torsade de pointes*). Наиболее убедительным объяснением этого является снижение резерва реполяризации, защищающего от продления продолжительности ПД и формирования РПД, которые могут быть вызваны доксорубином [33].

В дополнение к удлинению интервала QT в двух исследованиях сообщалось о расширении комплекса QRS после воздействия доксорубина, что указывает на дефекты внутрижелудочковой проводимости. Это связано с тем, что доксорубин может индуцировать ультраструктурные изменения миокарда, такие как деструкция сарколеммы кардиомиоцитов в области вставочного диска, миофибрилярное расстройство, вакуолизация и интерстициальный отек, диссоциация кардиомиоцитов в мышечных волокнах, которые потенциально приводят к замедлению скорости и нарушению проводимости [32, 36]. Лечение доксорубином также приводило к заметному снижению экспрессии и функции коннексина 43 – основного молекулярного компонента щелевых соединений, которые отвечают за быструю электрическую синхронизацию во всем миокарде [39]. Это также может препятствовать скорости электрической проводимости и в конечном счете привести к предрасположенности к аномальной рефрактерности и аритмиям [40].

В отношении частоты сердечных сокращений доксорубин оказывает отрицательный хронотропный эффект [32, 34, 41]. Ответственной за данный механизм, предположительно, является окисленная СаМКП (Ох-СаМКП), которая связана с фиброзом и апоптозом клеток синоатриального узла. Нежелательные явления можно предотвратить путем введения ингибитора СаМКП [42]. Повышенная активность Ох-СаМКП обнаружена у пациентов с мерцательной аритмией и другими состояниями, связанными с перепроизводством АФК, такими как сердечная недостаточность и сахарный диабет [42]. В ряде исследований сообщалось, что доксорубин и АФК способствуют активации фосфорилированных СаМКП (p-СаМКП) и Ох-СаМКП [43–45].

АФК играют ключевую роль в электрофизиологических изменениях, вызванных доксорубином [37, 46]. L. He с соавт. показали, что клетки, обработанные доксорубином, связаны с более высокими

уровнями перекисного окисления липидов и аномальными электрическими активностями, включая триггерные активности и желудочковые аритмии [37]. Также отмечено, что антиоксиданты, такие как витамин Е и N-ацетилцистеин, снижают вредное воздействие доксорубина на пролонгацию продолжительности ПД [46]. Выявлено, что карведилол – неселективный бета-адреноблокатор с антиоксидантными свойствами – заметно ослаблял неблагоприятное воздействие доксорубина на перекисное окисление липидов, трансмуральную дисперсию реполяризации и аритмии у кроликов, получавших многократные дозы доксорубина. Напротив, другой бета-адреноблокатор – метопролол, лишенный антиоксидантной способности, не устранял неблагоприятных последствий доксорубина [37]. Эти данные свидетельствуют о важной роли окислительного стресса в нарушении актив-

ности сердца. В целом введение доксорубина может привести к дисфункции синоатриального узла, замедлению скорости внутрижелудочковой проводимости, нарушениям реполяризации желудочков и повышенной восприимчивости к аритмиям.

Влияние доксорубина на сердечный потенциал действия

Как и с доксорубин-индуцированным удлинением интервала QT, многочисленные исследования последовательно демонстрируют, что доксорубин может увеличивать продолжительность ПД [32, 33, 37, 46–49]. Однако влияние доксорубина на другие параметры потенциала действия, такие как максимальная скорость нарастания переднего фронта ПД (dV/dt_{max}) и амплитуда ПД, является противоречивым. В одних исследованиях сообщалось о том, что доксорубин не оказывает

Аритмогенные эффекты доксорубина Arrhythmogenic effects of doxorubicin

Основные эффекты доксорубина / Main effects of doxorubicin	Патофизиологические механизмы / Pathophysiological mechanisms	Исследования / Research
Влияние на электрокардиографические показатели: удлинение интервала QT, расширение комплекса QRS, отрицательный хронотропный эффект / Influence on electrocardiographic parameters: prolongation of the QT interval, expansion of the QRS complex, negative chronotropic effect	<ul style="list-style-type: none"> – Повреждение кардиомиоцитов, ультраструктурные изменения (деструкция сарколеммы кардиомиоцитов в области вставочного диска, миофибрилярное расстройство, вакуолизация и интерстициальный отек, диссоциация кардиомиоцитов в мышечных волокнах) / Cardiomyocyte injury, ultrastructural changes (destruction of the sarcolemma of cardiomyocytes in the area of the insertion disk, myofibrillar disorder, vacuolization and interstitial edema, dissociation of cardiomyocytes in muscle fibers) – Снижение экспрессии и функции коннексина 43 / Decreased expression and function of connexin 43 – Образование активных форм кислорода, повышение активности окисленной кальций-, кальмодулин-зависимой протеинкиназы II / Generation of reactive oxygen species, increased activity of oxidized calcium-, calmodulin-dependent protein kinase II 	[22, 28–36, 39, 41]
Влияние на сердечный потенциал действия: увеличение продолжительности потенциала действия, снижение максимальной скорости нарастания переднего фронта потенциала действия / Influence on cardiac action potential: increase of action potential duration, reduction of maximal action potential upstroke velocity	<ul style="list-style-type: none"> – Митохондриальная дисфункция и генерация активных форм кислорода / Mitochondrial dysfunction and generation of reactive oxygen species – Ингибирование вольтаж-зависимого натриевого тока / Inhibition of voltage-dependent sodium current 	[32, 33, 37, 46–49]
Влияние на ионные токи сердца: уменьшение быстро и медленно задержанных выпрямляющих калиевых токов, увеличение кальциевого тока L-типа / Influence on the ionic currents of the heart: reduction of fast and slow delayed rectifying potassium currents, increase of L-type calcium current	<ul style="list-style-type: none"> – Тиоловая модификация ионных каналов посредством окислительно-восстановительных реакций / Thiol modification of ion channels by redox reactions – Образование активных форм кислорода, повышение активности кальций-, кальмодулин-зависимой протеинкиназы II и A / Formation of reactive oxygen species, increased activity of calcium-, calmodulin-dependent protein kinase II and A 	[34, 48, 51, 53, 54, 56]
Влияние на динамику внутриклеточного кальция: увеличение концентрации кальция в кардиомиоцитах в диастолу, увеличение спонтанной утечки ионов кальция из саркоплазматического ретикулума и истощение запасов кальция в саркоплазматическом ретикулуме / Influence on the dynamics of intracellular calcium: higher calcium concentration in cardiac myocytes in diastole, an increase in spontaneous leakage of calcium ions from sarcoplasmic reticulum and depletion of calcium in the sarcoplasmic reticulum	<ul style="list-style-type: none"> – Образование активных форм кислорода, повышение активности кальций-, кальмодулин-зависимой протеинкиназы II / Formation of reactive oxygen species, increased activity of calcium-, calmodulin-dependent protein kinase II – Снижение экспрессии Ca^{2+}-АТФазы саркоплазматического ретикулума / Decreased expression of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase 	[4, 39, 43–45, 55, 60, 61]

значимого влияния на dV/dt_{max} и амплитуду ПД [47–49]. В других исследованиях отмечены снижение dV/dt_{max} [32, 46, 50] и значительная депрессия амплитуды ПД после лечения доксорубицином [50]. Во многих исследованиях получены схожие результаты, согласно которым доксорубин не влияет на мембранный потенциал покоя [32, 46–50].

Параметр dV/dt_{max} в первую очередь определяется величиной и кинетикой I_{Na} . В трех экспериментальных работах отмечено заметное снижение dV/dt_{max} при введении доксорубина, однако конкретный механизм влияния неизвестен [32, 46, 50]. Поскольку доксорубин связан с митохондриальной дисфункцией и внутриклеточной генерацией АФК, что в свою очередь приводит к генерации множества сигнальных путей (протеинкиназы А, С и др.) [17], можно предположить, что доксорубин ингибирует I_{Na} через повышенную продукцию АФК, тем самым уменьшая dV/dt_{max} и замедляя распространение ПД и внутрижелудочковую проводимость. В то же время в литературе представлены противоречивые данные, согласно которым не обнаружено существенного влияния доксорубина на dV/dt_{max} [47–49].

Влияние доксорубина на ионные токи сердца

В ряде исследований предприняты попытки определить влияние доксорубина на сердечные ионные токи. Если I_{Kr} и I_{Ks} были заметно снижены, то на выпрямляющий калиевый ток доксорубин существенного действия не оказывал [34, 48]. Данные согласуются с изложенными ранее сведениями об увеличении продолжительности ПД и неизменном мембранном потенциале покоя. Ток натриево-кальциевого обменника ($I_{Na\leftrightarrow Ca}$) непосредственно не ингибируется доксорубицином [51], однако обнаружено, что метаболит доксорубина – доксорубинол – уменьшает $I_{Na\leftrightarrow Ca}$ [52].

В нескольких исследованиях изучалось влияние доксорубина на $I_{Ca,L}$, который является основным фактором, определяющим продолжительность реполяризации и, следовательно, ПД. Показано, что доксорубин увеличивает амплитуду $I_{Ca,L}$, не затрагивая кинетику [51, 53]. Кроме киназных сигнальных путей, регулируемых доксорубицином, многие ионные каналы и регуляторные белки содержат реактивные сульфгидрильные группы, склонные к оксидоредукции [17, 54]. Исходя из этого предполагается еще один молекулярный механизм влияния доксорубина посредством тиоловой модификации ионных каналов в результате окислительно-восстановительных реакций с хиновой частью данного химиопрепарата [55].

В исследованиях показано, что доксорубин снижает I_{Kr} и I_{Ks} за счет тиоловой модификации (непосредственного воздействия на ионные каналы) и опосредованно, через тирозинкиназный путь,

что приводит к пролонгированию продолжительности ПД [34, 48]. Подтверждением данных механизмов могут служить результаты исследования, в котором после введения диамида (тиол-специфического окислителя) пик общего транзитного выходящего калиевого тока значительно снижился [54]. В обработанных диамидом кардиомиоцитах также была увеличена продолжительность ПД и чаще обнаруживались РПД. Данные эффекты подавлялись ингибиторами тирозинкиназы [54]. J. Ducrocq показал, что доксорубин сильнее ингибирует I_{Kr} по сравнению с I_{Ks} [34]. Как упоминалось ранее, комбинация доксорубина и блокатора I_{Kr} приводила к значительно более длительной продолжительности ПД и более высокой частоте аритмий. Данное исследование подтверждает, что доксорубин-опосредованное ингибирование I_{Ks} лежит в основе сниженного резерва реполяризации, наблюдавшегося в других работах [33, 34]. Ингибиторное действие доксорубина на I_{Kr} и I_{Ks} ослаблялось дексразоксаном, который снижает образование АФК.

Доксорубин-опосредованное увеличение $I_{Ca,L}$, по всей видимости, связано с модуляцией различных киназных путей (в том числе PKA и CaMKII) [48, 51, 53, 56].

Влияние доксорубина на другие ионные каналы неизвестно, поскольку экспериментальные исследования не проводились. Предположительное воздействие доксорубина на I_{Na} также включает CaMKII-опосредованное увеличение позднего I_{Na} . Это подтверждается данными о том, что CaMKII усиливает поздний I_{Na} после введения H_2O_2 . Такое усиление способствовало длительности ПД, развитию РПД и внутриклеточной перегрузке Na^+ и Ca^{2+} , которые были в значительной степени предотвращены введением ранолазина – ингибитора позднего натриевого тока [57, 58]. Стоит отметить, что применение нифедипина могло только предотвратить РПД в обработанных H_2O_2 миоцитах желудочков без снижения пролонгации длительности ПД; однако оба этих механизма были устранены ингибитором CaMKII и ранолазином. Полученные результаты подчеркивают решающее влияние позднего I_{Na} и CaMKII в периоды окислительного стресса [45].

Влияние доксорубина на динамику внутриклеточного кальция

Сочетание возбуждения и сокращения – физиологический процесс превращения электрической активности в сократительную силу. Саркоплазматический ретикулум (СПР) – внутриклеточная органелла, ответственная за хранение Ca^{2+} , содержит несколько переносчиков и белков, которые имеют решающее значение для связи возбуждения и сокращения. СПР расположен в непосредственной близости от поперечных инвагинаций клеточных

мембран, известных как Т-трубочки, где Ca^{2+} -каналы L-типа присутствуют в избытке. Рיאнодино-вый рецептор 2 (RyR2), канал высвобождения Ca^{2+} в СПР, размещается в кластерах вблизи Т-трубочек и регулирует трансмембранные перемещения ионов кальция. В полностью функционирующих кардиомиоцитах притока Ca^{2+} во время ПД через Ca^{2+} -каналы L-типа недостаточно для стимулирования сокращения. Явление, известное как кальциево-индуцированное высвобождение кальция, представляет собой амплификацию внутриклеточного Ca^{2+} путем массивного высвобождения Ca^{2+} через RyR2, запускаемого $I_{\text{Ca,L}}$, что приводит к активации взаимодействия актина и миозина. Затем следует удаление Ca^{2+} из цитозоля, благодаря чему обеспечивается сердечная релаксация. Этот процесс не только отвечает за адекватное наполнение желудочков, но и предотвращает перегрузку Ca^{2+} внутриклеточного пространства кардиомиоцитов, тем самым препятствуя развитию аритмий. Ca^{2+} -АТФаза саркоплазматического ретикула (SERCA2a) и в меньшей степени $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменники являются транспортерами, в основном ответственными за удаление цитозольного Ca^{2+} . Повторная секвестрация (ресеквестрация) Ca^{2+} обратно в саркоплазматический ретикулум через SERCA2a ингибируется фосфоламбаном. РКА и СаМКП-опосредованное фосфорилирование фосфоламбана предотвращают это ингибирование [59].

На моделях крыс и мышей показано, что доксорубин вызывает заметное увеличение концентрации Ca^{2+} в диастолу как при однократном, так и многократном введении [4, 39, 43]. Помимо этого, введение доксорубина было связано с истощением запасов Ca^{2+} в СПР [39, 43, 60], причем поглощение Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулумом заметно нарушалось как в моделях *in vitro*, так и *in vivo* [4, 39, 52]. Амплитуда переходных трансмембранных перемещений Ca^{2+} значительно уменьшалась при обработке доксорубином, а скорость распада, представляющая собой скорость удаления цитозольного Ca^{2+} , значительно замедлялась [43, 60].

Также на моделях мышей и крыс продемонстрировано, что спонтанная утечка Ca^{2+} из СПР часто ассоциировалась с введением доксорубина [43, 60]. Уровень р-СаМКП заметно повышался через 30 мин после введения доксорубина, в то время как показатель Ох-СаМКП не менялся [43]. Доказано, что доксорубин приводит к значительному снижению экспрессии SERCA2a, в то время как результаты экспрессии фосфоламбана были спорными [39, 60, 61].

Доксорубин ингибирует экспрессию SERCA2a и RyR2 на уровне матричной РНК, при этом данные эффекты зависят от дозы. Показано, что небольшая кумулятивная доза, 2 мг/кг, не оказывала влияния на данные параметры [55]. Доксорубин не влия-

ет на экспрессию сарколеммальных кальциевых каналов ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменники и Ca^{2+} -каналы L-типа) [60, 61].

Неблагоприятное влияние доксорубина на динамику внутриклеточного уровня Ca^{2+} в основном опосредуется активацией СаМКП [43, 44]. СаМКП может быть активирована как Ca^{2+} /кальмодулином, так и АФК, что приводит к образованию р-СаМКП и Ох-СаМКП соответственно [56]. Кроме того, выявлено, что окисление СаМКП индуцирует конформационные изменения, приводящие к аутофосфорилированию СаМКП с последующим повышением активности независимо от присутствия Ca^{2+} [62]. Патологическое влияние доксорубина на кардиомиоциты имеет сходство с механизмами развития сердечной недостаточности. Так, р-СаМКП и Ох-СаМКП связаны гипертрофией сердца, хронической нейрогормональной активацией, индуцированной структурным и электрическим ремоделированием, и аритмиями [43, 62]. Например, Ох-СаМКП вовлечен в патофизиологические процессы у пациентов с фибрилляцией предсердий, поскольку кардиомиоциты предсердий этих больных имеют повышенную активность Ох-СаМКП и более высокий уровень фосфорилирования RyR2, что приводит к задержанным постдеполяризациям [27]. Согласно исследованию *in vitro*, проведенному С.М. Sag и соавт., лечение доксорубином связано с повышением уровня р-СаМКП и АФК, что, в свою очередь, способствует дисрегуляции внутриклеточных уровней Ca^{2+} [43]. Как следствие, отмечены диастолическая перегрузка цитозоля ионами Ca^{2+} и истощение запасов Ca^{2+} в СПР [4, 39, 43, 60].

Выявлено, что индуцированная доксорубином утечка Ca^{2+} через RyR2 ассоциировалась с усилением продукции АФК и апоптозом кардиомиоцитов. Тем самым перегрузка цитозоля ионами Ca^{2+} приводит к усилению образования АФК, которые в свою очередь способствуют перегрузке цитозоля ионами Ca^{2+} , образуя замкнутый патогенетический круг [4]. Перегрузка цитозоля Ca^{2+} является проаритмическим состоянием и приводит к развитию задержанных постдеполяризаций, что впоследствии предрасполагает к триггерным активностям и аритмиям [24]. Кроме того, активируется деятельность СаМКП, включающая пролонгацию длительности ПД, облегчение $I_{\text{Ca,L}}$ и возникновение РПД [63].

Заключение

Один из наиболее эффективных химиотерапевтических средств, доксорубин связан с многочисленными сердечными нежелательными явлениями, которые могут влиять как на заболеваемость, так и смертность пациентов, перенесших противоопухолевое лечение. Проаритмические свойства доксорубина могут приводить к различным

типам аритмий, поскольку препарат влияет на электрофизиологические свойства сердца. Многие сердечные ионные каналы подвержены воздействию доксорубина как прямым, так и косвенным образом. Основные патогенетические молекулярные механизмы доксорубина включают прямое окисление тиольных групп белковых молекул, окислительный стресс, модуляцию сигнальных киназных путей и дисрегуляцию внутриклеточных уровней Ca^{2+} . Тем самым доксорубин потенциально способствует неправильному автоматизму, триггер-

ным активностям и формированию кругов re-entry, приводящим к развитию аритмий.

Конфликт интересов

А.М. Чаулин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Дупляков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Чаулин Алексей Михайлович, ассистент кафедры гистологии и эмбриологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2712-0227

Дупляков Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара, Российская Федерация; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии института профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6453-2976

Author Information Form

Chaulin Aleksey M., MD, assistant at the Histology and Embryology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of Ministry of Health of Russian Federation, Samara, Russian Federation; pathologist at the Clinical and Diagnostic Laboratory, State Budgetary Healthcare Institution “Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary”, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2712-0227

Duplyakov Dmitrii V., PhD, Deputy Director for Medical Services at State Budgetary Healthcare Institution “Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary”, Samara, Russian Federation; Professor at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Samara State Medical University” of Ministry of Health of Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6453-2976

Вклад авторов в статью

ЧАМ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ДВД – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

CHAM – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

DVD – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015; 136 (5): E359-386. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Tacar O., Srimornsak P., Dass C.R. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *The Journal Pharmacy and Pharmacology*. 2013; 65 (2): 157-70. doi: 10.1111/j.2042-7158.2012.01567.x.
3. Simunek T., Sterba M., Popelova O., Adamcova M., Hrdina R., Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacological Reports*. 2009; 61 (1): 154-

71. DOI: 10.1016/s1734-1140(09)70018-0.
4. Kim S.Y., Kim S.J., Kim B.J., Rah S.Y., Chung S.M., Im M.J., Kim U.H. Doxorubicin-induced reactive oxygen species generation and intracellular Ca^{2+} increase are reciprocally modulated in rat cardiomyocytes. *Experimental & Molecular Medicine*. 2006; 38 (5): 535-545. doi: 10.1038/emmm.2006.63.
5. Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016; 15 (1): 50-57. doi: 10.18087/rhj.2016.1.2115
6. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019; 59 (11): 66-75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414

7. Jones M., O'Gorman P., Kelly C., Mahon N., Fitzgibbon M.C. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2017; 54 (1): 149-157. doi: 10.1177/0004563216650464.
8. Чаулин АМ, Дупляков ДВ. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019; 7 (2): 13-23. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12002.
9. Чаулин АМ, Дупляков ДВ. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019; 7 (2): 24-35. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12003.
10. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (4): 103-115. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115>.
11. Armstrong G.T., Liu Q., Yasui Y., Neglia J.P., Leisenring W., Robison L.L., Mertens A.C. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27 (14): 2328-2338. doi:10.1200/jco.2008.21.1425.
12. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003; 97 (11): 2869-2879. DOI: 10.1002/cncr.11407.
13. Volkova M., Russell R.3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Current Cardiology Reviews*. 2011; 7 (4): 214-220. doi: 10.2174/157340311799960645.
14. Carvalho F.S., Burgeiro A., Garcia R., Moreno A.J., Carvalho R.A., Oliveira P.J. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: from bioenergetic failure and cell death to cardiomyopathy. *Medical Research Reviews*. 2014; 34 (1): 106-35. doi: 10.1002/med.21280.
15. Yin J., Guo J., Zhang Q., Cui L., Zhang L., Zhang T., et al. Doxorubicin-induced mitophagy and mitochondrial damage is associated with dysregulation of the PINK1/parkin pathway. *Toxicol In Vitro*. 2018; 51: 1-10. doi: 10.1016/j.tiv.2018.05.001.
16. Renu K., V. G. A., P. B. T.P., Arunachalam S. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy - An update. *European Journal of Pharmacology*. 2018; 818: 241-253. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.10.043.
17. Wagner S., Rokita A.G., Anderson M.E., Maier L.S. Redox regulation of sodium and calcium handling. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013; 18 (9): 1063-1077. doi: 10.1089/ars.2012.4818.
18. Larsen R.L., Jakacki R.I., Vetter V.L., Meadows A.T., Silber J.H., Barber G. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *The American Journal of Cardiology*. 1992; 70 (1): 73-77. doi: 10.1016/0002-9149(92)91393-i.
19. Kilickap S., Barista I., Akgul E., Aytemir K., Aksoy S., Tekuzman G. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Southern Medical Journal*. 2007; 100 (3): 262-265. doi: 10.1097/01.smj.0000257382.89910.fe
20. Kilickap S., Akgul E., Aksoy S., Aytemir K., Barista I. Doxorubicin-induced second degree and complete atrioventricular block. *Europace*. 2005; 7 (3): 227-230. doi: 10.1016/j.eupc.2004.12.012
21. Rudzinski T., Ciesielczyk M., Religa W., Bednarkiewicz Z., Krzeminska-Pakula M. Doxorubicin-induced ventricular arrhythmia treated by implantation of an automatic cardioverter-defibrillator. *Europace*. 2007; 9 (5): 278-280. doi: 10.1093/europace/eum033
22. Markman T.M., Ruble K., Loeb D., Chen A., Zhang Y., Beasley G.S., et al. Electrophysiological effects of anthracyclines in adult survivors of pediatric malignancy. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017; 64 (11). doi: 10.1002/pbc.26556
23. Amin A.S., Tan H.L., Wilde A.A. Cardiac ion channels in health and disease. *Heart Rhythm*. 2010; 7 (1): 117-126. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.08.005
24. Antzelevitch C., Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2011; 3 (1): 23-45. doi: 10.1016/j.ccep.2010.10.012
25. Killeen M.J., Sabir I.N., Grace A.A., Huang C.L. Dispersions of repolarization and ventricular arrhythmogenesis: lessons from animal models. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2008; 98 (2-3): 219-229. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2008.10.008.
26. Amioka M., Sairaku A., Ochi T., Okada T., Asaoku H., Kyo T., Kihara Y. Prognostic Significance of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma Treated With Anthracyclines. *The American Journal of Cardiology*. 2016; 118 (9): 1386-1389. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.07.049
27. Purohit A., Rokita A.G., Guan X., Chen B., Koval O.M., Voigt N., et al. Oxidized Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation*. 2013; 128 (16): 1748-1757. doi:10.1161/circulationaha.113.003313.
28. Nousiainen T., Vanninen E., Rantala A., Jantunen E., Hartikainen J. QT dispersion and late potentials during doxorubicin therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Internal Medicine*. 1999; 245 (4): 359-364. doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.00480.x.
29. Horacek J.M., Jakl M., Horackova J., Pudil R., Jebavy L., Maly J. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with electrocardiography. *Experimental Oncology*. 2009; 31 (2): 115-117. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19550402>
30. Veronese P., Hachul D.T., Scanavacca M.I., Hajjar L.A., Wu T.C., Sacilotto L., et al. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. *PLoS One*. 2018; 13 (5): e0196763. doi: 10.1371/journal.pone.0196763
31. Sarubbi B., Orditura M., Ducceschi V., De Vita F., Santangelo L., Ciaramella F., et al. Ventricular repolarization time indexes following anthracycline treatment. *Heart and Vessels*. 1997; 12 (6): 262-266. doi: 10.1007/bf02766801
32. Jensen R.A., Acton E.M., Peters J.H. Doxorubicin cardiotoxicity in the rat: comparison of electrocardiogram, transmembrane potential, and structural effects. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1984; 6 (1): 186-200. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6199603>
33. Milberg P., Fleischer D., Stypmann J., Osada N., Monnig G., Engelen M.A., et al. Reduced repolarization reserve due to anthracycline therapy facilitates torsade de pointes induced by IKr blockers. *Basic Research in Cardiology*. 2007; 102 (1): 42-51. doi: 10.1007/s00395-006-0609-0
34. Ducroq J., Moha ou Maati H., Guilbot S., Dilly S., Laemmel E., Pons-Himbert C., et al. Dexrazoxane protects the heart from acute doxorubicin-induced QT prolongation: a key role for I(Ks). *British Journal of Pharmacology*. 2010; 159 (1): 93-101. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00371.x
35. Kharin S., Krandycheva V., Tsvetkova A., Strelkova M., Shmakov D. Remodeling of ventricular repolarization in a chronic doxorubicin cardiotoxicity rat model. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2013; 27 (4): 364-372. doi: 10.1111/j.1472-8206.2012.01037.x
36. Agen C., Bernardini N., Danesi R., Della Torre P., Costa M., Del Tacca M. Reducing doxorubicin cardiotoxicity in the rat using deferred treatment with ADR-529. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1992; 30 (2): 95-99. doi: 10.1007/bf00686399
37. He L., Xiao J., Fu H., Du G., Xiao X., Zhang C., et al. Effect of oxidative stress on ventricular arrhythmia in rabbits with adriamycin-induced cardiomyopathy. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences*. 2012; 32 (3): 334-339. doi: 10.1007/s11596-012-0058-y
38. Pye M.P., Cobbe S.M. Arrhythmogenesis in experimental models of heart failure: the role of increased load. *Cardiovascular Research*. 1996; 32 (2): 248-257. doi: 10.1016/0008-6363(96)00080-6
39. Pecoraro M., Rodríguez-Sinovas A., Marzocco S.,

Ciccarelli M., Iaccarino G., Pinto A., Popolo A. Cardiotoxic Effects of Short-Term Doxorubicin Administration: Involvement of Connexin 43 in Calcium Impairment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18 (10). pii: E2121. doi: 10.3390/ijms18102121.

40. Poelzing S., Rosenbaum D.S. Altered connexin43 expression produces arrhythmia substrate in heart failure. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2004; 287 (4): H1762-1770. doi: 10.1152/ajpheart.00346.2004

41. Xin Y., Zhang S., Gu L., Liu S., Gao H., You Z., et al. Electrocardiographic and biochemical evidence for the cardioprotective effect of antioxidants in acute doxorubicin-induced cardiotoxicity in the beagle dogs. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2011; 34 (10): 1523-1526. doi: 10.1248/bpb.34.1523

42. Wu Y., Anderson M.E. CaMKII in sinoatrial node physiology and dysfunction. *Frontiers in Pharmacology*. 2014; 5: 48. doi: 10.3389/fphar.2014.00048

43. Sag C.M., Kohler A.C., Anderson M.E., Backs J., Maier L.S. CaMKII-dependent SR Ca leak contributes to doxorubicin-induced impaired Ca handling in isolated cardiac myocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2011; 51 (5): 749-759. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.016

44. Tscheschner H., Meinhardt E., Schlegel P., Jungmann A., Lehmann L.H., Muller O.J., et al. CaMKII activation participates in doxorubicin cardiotoxicity and is attenuated by moderate GRP78 overexpression. *PLoS One*. 2019; 14 (4): e0215992. doi: 10.1371/journal.pone.0215992.

45. Xie L.H., Chen F., Karagueuzian H.S., Weiss J.N. Oxidative-stress-induced afterdepolarizations and calmodulin kinase II signaling. *Circulation Research*. 2009; 104 (1): 79-86. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.183475

46. Venditti P., Balestrieri M., De Leo T., Di Meo S. Free radical involvement in doxorubicin-induced electrophysiological alterations in rat papillary muscle fibres. *Cardiovasc Res*. 1998; 38 (3): 695-702. doi: 10.1016/s0008-6363(98)00034-0

47. Lazarus M.L., Rossner K.L., Anderson K.M. Adriamycin-induced alterations of the action potential in rat papillary muscle. *Cardiovascular Research*. 1980; 14 (8): 446-450. doi: 10.1093/cvr/14.8.446

48. Wang Y.X., Korth M. Effects of doxorubicin on excitation-contraction coupling in guinea pig ventricular myocardium. *Circulation Research*. 1995; 76 (4): 645-653. doi: 10.1161/01.res.76.4.645

49. Shenasa H., Calderone A., Vermeulen M., Paradis P., Stephens H., Cardinal R., et al. Chronic doxorubicin induced cardiomyopathy in rabbits: mechanical, intracellular action potential, and beta adrenergic characteristics of the failing myocardium. *Cardiovascular Research*. 1990; 24 (7): 591-604. doi: 10.1093/cvr/24.7.591

50. Binah O., Cohen I.S., Rosen M.R. The effects of adriamycin on normal and ouabain-toxic canine Purkinje and ventricular muscle fibers. *Circulation Research*. 1983; 53 (5): 655-662. doi: 10.1161/01.res.53.5.655

51. Earm Y.E., Ho W.K., So I. Effects of adriamycin on ionic currents in single cardiac myocytes of the rabbit. *Journal*

of Molecular and Cellular Cardiology. 1994; 26 (2): 163-172. doi: 10.1006/jmcc.1994.1019

52. Boucek R.J. Jr., Olson R.D., Brenner D.E., Ogunbunmi E.M., Inui M., Fleischer S. The major metabolite of doxorubicin is a potent inhibitor of membrane-associated ion pumps. A correlative study of cardiac muscle with isolated membrane fractions. *The Journal of Biological Chemistry*. 1987; 262 (33): 15851-15856. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2890636>

53. Keung E.C., Toll L., Ellis M., Jensen R.A. L-type cardiac calcium channels in doxorubicin cardiomyopathy in rats morphological, biochemical, and functional correlations. *The Journal of Clinical Investigation*. 1991; 87 (6): 2108-2113. doi: 10.1172/JCI115241

54. Liang H., Li X., Li S., Zheng M.Q., Rozanski G.J. Oxidoreductase regulation of Kv currents in rat ventricle. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2008; 44 (6): 1062-1071. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.03.011.

55. Hanna A.D., Lam A., Tham S., Dulhunty A.F., Beard N.A. Adverse effects of doxorubicin and its metabolic product on cardiac RyR2 and SERCA2A. *Molecular Pharmacology*. 2014; 86 (4): 438-449. doi: 10.1124/mol.114.093849

56. Dolphin A.C. Voltage-gated calcium channels and their auxiliary subunits: physiology and pathophysiology and pharmacology. *The Journal of Physiology*. 2016; 594 (19): 5369-5390. doi: 10.1113/jp272262

57. Song Y., Shryock J.C., Wagner S., Maier L.S., Belardinelli L. Blocking late sodium current reduces hydrogen peroxide-induced arrhythmogenic activity and contractile dysfunction. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006; 318 (1): 214-222. doi: 10.1124/jpet.106.101832

58. Wagner S., Ruff H.M., Weber S.L., Bellmann S., Sowa T., Schulte T., et al. Reactive oxygen species-activated Ca/calmodulin kinase II δ is required for late I(Na) augmentation leading to cellular Na and Ca overload. *Circulation Research*. 2011; 108 (5): 555-65. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.221911

59. Bers D.M. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002; 415 (6868): 198-205. doi: 10.1038/415198a

60. Llach A., Mazevet M., Mateo P., Villejouvart O., Ridoux A., Rucker-Martin C., et al. Progression of excitation-contraction coupling defects in doxorubicin cardiotoxicity. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2019; 126: 129-39. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.11.019.

61. Olson R.D., Gambliel H.A., Vestal R.E., Shadle S.E., Charlier H.A. Jr., Cusack B.J. Doxorubicin cardiac dysfunction: effects on calcium regulatory proteins, sarcoplasmic reticulum, and triiodothyronine. *Cardiovasc Toxicol*. 2005; 5 (3): 269-83. doi: 10.1385/ct:5:3:269

62. Wagner S., Maier L.S., Bers D.M. Role of sodium and calcium dysregulation in tachyarrhythmias in sudden cardiac death. *Circulation Research*. 2015; 116 (12): 1956-1970. doi: 10.1161/circresaha.116.304678.

63. Koval O.M., Guan X., Wu Y., Joiner M.L., Gao Z., Chen B. et al. CaV1.2 beta-subunit coordinates CaMKII-triggered cardiomyocyte death and afterdepolarizations. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. 2010; 107 (11): 4996-5000. doi: 10.1073/pnas.0913760107.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015; 136 (5): E359-386. doi: 10.1002/ijc.29210.

2. Tacar O., Sriamornsak P., Dass C.R. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *The Journal Pharmacy and Pharmacology*. 2013; 65 (2): 157-70. doi: 10.1111/j.2042-7158.2012.01567.x.

3. Simunek T., Sterba M., Popelova O., Adamcova M.,

Hrdina R., Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacological Reports*. 2009; 61 (1): 154-71. doi: 10.1016/s1734-1140(09)70018-0.

4. Kim S.Y., Kim S.J., Kim B.J., Rah S.Y., Chung S.M., Im M.J., Kim U.H. Doxorubicin-induced reactive oxygen species generation and intracellular Ca²⁺ increase are reciprocally modulated in rat cardiomyocytes. *Experimental & Molecular Medicine*. 2006; 38 (5): 535-545. doi: 10.1038/emm.2006.63.

5. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Cardiotoxicity of

- chemotherapy. *Russian Heart Journal*. 2016; 15 (1): 50-57. doi: 10.18087/rhj.2016.1.2115 (in Russian)
6. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Grigoriyeva E.V., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya*. 2019;59(11):66–75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414 (in Russian)
 7. Jones M., O'Gorman P., Kelly C., Mahon N., Fitzgibbon M.C. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2017; 54 (1): 149-157. doi: 10.1177/0004563216650464.
 8. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 1. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 13–23. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12002. (in Russian)
 9. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 2. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 24–35. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12003. (in Russian)
 10. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Grigorieva E.V., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Metabolism of cardiac troponins (literature review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (4): 103-115. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115 (in Russian)
 11. Armstrong G.T., Liu Q., Yasui Y., Neglia J.P., Leisenring W., Robison L.L., Mertens A.C. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27 (14): 2328-2338. doi:10.1200/jco.2008.21.1425.
 12. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003; 97 (11): 2869-2879. doi: 10.1002/cncr.11407.
 13. Volkova M., Russell R.3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Current Cardiology Reviews*. 2011; 7(4): 214-220. doi: 10.2174/157340311799960645.
 14. Carvalho F.S., Burgeiro A., Garcia R., Moreno A.J., Carvalho R.A., Oliveira P.J. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: from bioenergetic failure and cell death to cardiomyopathy. *Medical Research Reviews*. 2014; 34 (1): 106-35. doi: 10.1002/med.21280.
 15. Yin J., Guo J., Zhang Q., Cui L., Zhang L., Zhang T., et al. Doxorubicin-induced mitophagy and mitochondrial damage is associated with dysregulation of the PINK1/parkin pathway. *Toxicol In Vitro*. 2018; 51: 1-10. doi: 10.1016/j.tiv.2018.05.001.
 16. Renu K., V. G. A., P. B. T.P., Arunachalam S. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy - An update. *European Journal of Pharmacology*. 2018; 818: 241-253. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.10.043.
 17. Wagner S., Rokita A.G., Anderson M.E., Maier L.S. Redox regulation of sodium and calcium handling. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013; 18 (9): 1063-1077. doi: 10.1089/ars.2012.4818.
 18. Larsen R.L., Jakacki R.I., Vetter V.L., Meadows A.T., Silber J.H., Barber G. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *The American Journal of Cardiology*. 1992; 70 (1): 73-77. doi: 10.1016/0002-9149(92)91393-i.
 19. Kilickap S., Barista I., Akgul E., Aytemir K., Aksoy S., Tekuzman G. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Southern Medical Journal*. 2007; 100 (3): 262-265. doi: 10.1097/01.smj.0000257382.89910.fe
 20. Kilickap S., Akgul E., Aksoy S., Aytemir K., Barista I. Doxorubicin-induced second degree and complete atrioventricular block. *Europace*. 2005; 7 (3): 227-230. doi: 10.1016/j.eupc.2004.12.012
 21. Rudzinski T., Ciesielczyk M., Religa W., Bednarkiewicz Z., Krzeminska-Pakula M. Doxorubicin-induced ventricular arrhythmia treated by implantation of an automatic cardioverter-defibrillator. *Europace*. 2007; 9 (5): 278-280. doi: 10.1093/europace/eum033
 22. Markman T.M., Ruble K., Loeb D., Chen A., Zhang Y., Beasley G.S., et al. Electrophysiological effects of anthracyclines in adult survivors of pediatric malignancy. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017; 64 (11). doi: 10.1002/pbc.26556
 23. Amin A.S., Tan H.L., Wilde A.A. Cardiac ion channels in health and disease. *Heart Rhythm*. 2010; 7 (1): 117-126. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.08.005
 24. Antzelevitch C., Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2011; 3 (1): 23-45. doi: 10.1016/j.ccep.2010.10.012
 25. Killeen M.J., Sabir I.N., Grace A.A., Huang C.L. Dispersions of repolarization and ventricular arrhythmogenesis: lessons from animal models. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2008; 98 (2-3): 219-229. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2008.10.008.
 26. Amioka M., Sairaku A., Ochi T., Okada T., Asaoku H., Kyo T., Kihara Y. Prognostic Significance of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma Treated With Anthracyclines. *The American Journal of Cardiology*. 2016; 118 (9): 1386-1389. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.07.049
 27. Purohit A., Rokita A.G., Guan X., Chen B., Koval O.M., Voigt N., et al. Oxidized Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation*. 2013; 128 (16): 1748-1757. doi:10.1161/circulationaha.113.003313.
 28. Nousiainen T., Vanninen E., Rantala A., Jantunen E., Hartikainen J. QT dispersion and late potentials during doxorubicin therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Internal Medicine*. 1999; 245 (4): 359-364. doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.00480.x.
 29. Horacek J.M., Jakl M., Horackova J., Pudil R., Jebavy L., Maly J. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with electrocardiography. *Experimental Oncology*. 2009; 31 (2): 115-117. doi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19550402
 30. Veronese P., Hachul D.T., Scanavacca M.I., Hajjar L.A., Wu T.C., Sacilotto L., et al. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. *PLoS One*. 2018; 13 (5): e0196763. doi: 10.1371/journal.pone.0196763
 31. Sarubbi B., Orditura M., Ducceschi V., De Vita F., Santangelo L., Ciaramella F., et al. Ventricular repolarization time indexes following anthracycline treatment. *Heart and Vessels*. 1997; 12 (6): 262-266. doi: 10.1007/bf02766801
 32. Jensen R.A., Acton E.M., Peters J.H. Doxorubicin cardiotoxicity in the rat: comparison of electrocardiogram, transmembrane potential, and structural effects. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1984; 6 (1): 186-200. doi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6199603
 33. Milberg P., Fleischer D., Stypmann J., Osada N., Monnig G., Engelen M.A., et al. Reduced repolarization reserve due to anthracycline therapy facilitates torsade de pointes induced by IKr blockers. *Basic Research in Cardiology*. 2007; 102 (1): 42-51. doi: 10.1007/s00395-006-0609-0
 34. Ducroq J., Moha ou Maati H., Guilbot S., Dilly S., Laemmel E., Pons-Himbert C., et al. Dexrazoxane protects the heart from acute doxorubicin-induced QT prolongation: a key role for IKs. *British Journal of Pharmacology*. 2010; 159 (1): 93-101. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00371.x
 35. Kharin S., Krandycheva V., Tsvetkova A., Strelkova M., Shmakov D. Remodeling of ventricular repolarization in a chronic doxorubicin cardiotoxicity rat model. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2013; 27 (4): 364-372. doi: 10.1111/j.1472-8206.2012.01037.x
 36. Agen C., Bernardini N., Danesi R., Della Torre P., Costa M., Del Tacca M. Reducing doxorubicin cardiotoxicity in the rat using deferred treatment with ADR-529. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1992; 30 (2): 95-99. doi: 10.1007/bf00686399
 37. He L., Xiao J., Fu H., Du G., Xiao X., Zhang C., et al. Effect of oxidative stress on ventricular arrhythmia in rabbits with adriamycin-induced cardiomyopathy. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences*. 2012; 32 (3): 334-339. doi: 10.1007/s11596-012-0058-y
 38. Pye M.P., Cobbe S.M. Arrhythmogenesis in experimental models of heart failure: the role of increased load.

- Cardiovascular Research. 1996; 32 (2): 248-257. doi: 10.1016/0008-6363(96)00080-6
39. Pecoraro M., Rodríguez-Sinovas A., Marzocco S., Ciccarelli M., Iaccarino G., Pinto A., Popolo A. Cardiotoxic Effects of Short-Term Doxorubicin Administration: Involvement of Connexin 43 in Calcium Impairment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18 (10). pii: E2121. doi: 10.3390/ij
40. Poelzing S., Rosenbaum D.S. Altered connexin43 expression produces arrhythmia substrate in heart failure. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2004; 287 (4): H1762-1770. doi: 10.1152/ajpheart.00346.2004
41. Xin Y., Zhang S., Gu L., Liu S., Gao H., You Z., et al. Electrocardiographic and biochemical evidence for the cardioprotective effect of antioxidants in acute doxorubicin-induced cardiotoxicity in the beagle dogs. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2011; 34 (10): 1523-1526. doi: 10.1248/bpb.34.1523
42. Wu Y., Anderson M.E. CaMKII in sinoatrial node physiology and dysfunction. *Frontiers in Pharmacology*. 2014; 5: 48. doi: 10.3389/fphar.2014.00048
43. Sag C.M., Kohler A.C., Anderson M.E., Backs J., Maier L.S. CaMKII-dependent SR Ca leak contributes to doxorubicin-induced impaired Ca handling in isolated cardiac myocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2011; 51 (5): 749-759. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.016
44. Tscheschner H., Meinhardt E., Schlegel P., Jungmann A., Lehmann L.H., Muller O.J., et al. CaMKII activation participates in doxorubicin cardiotoxicity and is attenuated by moderate GRP78 overexpression. *PLoS One*. 2019; 14 (4): e0215992. doi: 10.1371/journal.pone.0215992.
45. Xie L.H., Chen F., Karagueuzian H.S., Weiss J.N. Oxidative-stress-induced afterdepolarizations and calmodulin kinase II signaling. *Circulation Research*. 2009; 104 (1): 79-86. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.183475
46. Venditti P., Balestrieri M., De Leo T., Di Meo S. Free radical involvement in doxorubicin-induced electrophysiological alterations in rat papillary muscle fibres. *Cardiovasc Res*. 1998; 38 (3): 695-702. doi: 10.1016/s0008-6363(98)00034-0
47. Lazarus M.L., Rossner K.L., Anderson K.M. Adriamycin-induced alterations of the action potential in rat papillary muscle. *Cardiovascular Research*. 1980; 14 (8): 446-450. doi: 10.1093/cvr/14.8.446
48. Wang Y.X., Korth M. Effects of doxorubicin on excitation-contraction coupling in guinea pig ventricular myocardium. *Circulation Research*. 1995; 76 (4): 645-653. doi: 10.1161/01.res.76.4.645
49. Shenasa H., Calderone A., Vermeulen M., Paradis P., Stephens H., Cardinal R., et al. Chronic doxorubicin induced cardiomyopathy in rabbits: mechanical, intracellular action potential, and beta adrenergic characteristics of the failing myocardium. *Cardiovascular Research*. 1990; 24 (7): 591-604. doi: 10.1093/cvr/24.7.591
50. Binah O., Cohen I.S., Rosen M.R. The effects of adriamycin on normal and ouabain-toxic canine Purkinje and ventricular muscle fibers. *Circulation Research*. 1983; 53 (5): 655-662. doi: 10.1161/01.res.53.5.655
51. Earm Y.E., Ho W.K., So I. Effects of adriamycin on ionic currents in single cardiac myocytes of the rabbit. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1994; 26 (2): 163-172. doi: 10.1006/jmcc.1994.1019
52. Boucek R.J. Jr., Olson R.D., Brenner D.E., Ogunbunmi E.M., Inui M., Fleischer S. The major metabolite of doxorubicin is a potent inhibitor of membrane-associated ion pumps. A correlative study of cardiac muscle with isolated membrane fractions. *The Journal of Biological Chemistry*. 1987; 262 (33): 15851-15856. doi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2890636
53. Keung E.C., Toll L., Ellis M., Jensen R.A. L-type cardiac calcium channels in doxorubicin cardiomyopathy in rats morphological, biochemical, and functional correlations. *The Journal of Clinical Investigation*. 1991; 87 (6): 2108-2113. doi: 10.1172/JCI115241
54. Liang H., Li X., Li S., Zheng M.Q., Rozanski G.J. Oxidoreductase regulation of Kv currents in rat ventricle. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2008; 44 (6): 1062-1071. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.03.011.
55. Hanna A.D., Lam A., Tham S., Dulhunty A.F., Beard N.A. Adverse effects of doxorubicin and its metabolic product on cardiac RyR2 and SERCA2A. *Molecular Pharmacology*. 2014; 86 (4): 438-449. doi: 10.1124/mol.114.093849
56. Dolphin A.C. Voltage-gated calcium channels and their auxiliary subunits: physiology and pathophysiology and pharmacology. *The Journal of Physiology*. 2016; 594 (19): 5369-5390. doi:10.1113/jp272262
57. Song Y., Shryock J.C., Wagner S., Maier L.S., Belardinelli L. Blocking late sodium current reduces hydrogen peroxide-induced arrhythmogenic activity and contractile dysfunction. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006; 318 (1): 214-222. doi: 10.1124/jpet.106.101832
58. Wagner S., Ruff H.M., Weber S.L., Bellmann S., Sowa T., Schulte T., et al. Reactive oxygen species-activated Ca/calmodulin kinase II δ is required for late I(Na) augmentation leading to cellular Na and Ca overload. *Circulation Research*. 2011; 108 (5): 555-65. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.221911
59. Bers D.M. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002; 415 (6868): 198-205. doi: 10.1038/415198a
60. Llach A., Mazevet M., Mateo P., Villejouvart O., Ridoux A., Rucker-Martin C., et al. Progression of excitation-contraction coupling defects in doxorubicin cardiotoxicity. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2019; 126: 129-39. doi:10.1016/j.yjmcc.2018.11.019.
61. Olson R.D., Gambliel H.A., Vestal R.E., Shadle S.E., Charlier H.A. Jr., Cusack B.J. Doxorubicin cardiac dysfunction: effects on calcium regulatory proteins, sarcoplasmic reticulum, and triiodothyronine. *Cardiovasc Toxicol*. 2005; 5 (3): 269-83. doi: 10.1385/ct:5:3:269
62. Wagner S., Maier L.S., Bers D.M. Role of sodium and calcium dysregulation in tachyarrhythmias in sudden cardiac death. *Circulation Research*. 2015; 116 (12): 1956-1970. doi:10.1161/circresaha.116.304678.
63. Koval O.M., Guan X., Wu Y., Joiner M.L., Gao Z., Chen B. et al. CaV1.2 beta-subunit coordinates CaMKII-triggered cardiomyocyte death and afterdepolarizations. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. 2010; 107 (11): 4996-5000. doi:10.1073/pnas.0913760107.

Для цитирования: А.М. Чаулин, Д.В. Дупляков. Аритмогенные эффекты доксорубицина. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (3): 69-80. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80

To cite: A.M. Chaulin, D.V. Duplyakov. Arrhythmogenic effects of doxorubicin. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020; 9 (3): 69-80. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80