

УДК 615.277.3:615.032

Оригинальная статья

ИЗУЧЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА И 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА ПРИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А. В. Сипров — ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Медицинский институт, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармтехнологии, доцент, доктор медицинских наук; **Ю. А. Костина** — ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Медицинский институт, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармтехнологии.

CARDIOPROTECTIVE EFFICIENCY STUDY OF COMBINATION OF PYRIMIDINE AND 3-HYDROXYPYRIDINE DERIVATIVES IN EXPERIMENTAL ANTITUMOR CHEMOTHERAPY

A. V. Siprov — Mordovia State University n.a. N. P. Ogarev, Medical Institute, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with the Course of Pharmaceutical Technology, Assistant, Professor, Doctor of Medical Science; **Yu. A. Kostina** — Mordovia State University n.a. N. P. Ogarev, Medical Institute, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with the Course of Pharmaceutical Technology, Post-graduate.

Дата поступления — 19.03.2014 г.

Дата принятия печать —

Сипров А. В., Костина Ю. А. Изучение кардиопротекторной эффективности комбинации производных пириимидина и 3-гидроксипиридина при противоопухолевой химиотерапии в эксперименте. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(2): 257–261.

Цель: изучение влияния сочетанного применения производных пириимидина и 3-гидроксипиридина — ксимедона и мексидола в сравнении с кардиооксаном на биоэлектрическую активность миокарда и уровень артериального давления у крыс с карциномой Walker-256 при химиотерапии доxorубицином и паклитакселом. **Материал и методы.** Эксперименты выполнены на 100 крысах-самках линии Wistar массой 150–250 г. Doxorubicin в дозе 4 мг/кг и paclitaxel в дозе 6 мг/кг вводили внутривентриально на 11-е сутки эксперимента. Ксимедон и мексидол вводили отдельно и в комбинации друг с другом в дозах 100 и 50 мг/кг соответственно, начиная с 11-х суток опыта, в течение 10 дней. Кардиооксан вводили в дозе 80 мг/кг за 20 минут до введения цитостатиков. Оценивали изменения в биоэлектрической активности миокарда и уровень артериального давления на 14-е и 22-е сутки эксперимента. **Результаты.** Комбинация ксимедона и мексидола сопоставимо с кардиооксаном ограничивала развитие электрической нестабильности миокарда, но более эффективно препятствовала возникновению метаболических нарушений в сердце по ишемическому типу. Ксимедон и мексидол при отдельном применении уступали кардиооксану в коррекции дисперсии интервала QT, скорректированной по частоте сердечных сокращений. **Заключение.** Сочетанное применение ксимедона и мексидола более эффективно снижает кардиотоксичность противоопухолевой химиотерапии, чем использование их по отдельности или кардиооксана.

Ключевые слова: ксимедон, мексидол, кардиопротекторный эффект, доxorубицин, паклитаксел.

Siprov AV, Kostina YuA. Cardioprotective efficiency study of combination of pyrimidine and 3-hydroxypyridine derivatives in experimental antitumor chemotherapy. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2014; 10(2): 257–261.

The aim of the study is to analyze the influence of combination of pyrimidine and 3-hydroxypyridine derivatives — xymedon and mexidol, in comparison with kardioxane on the myocardial bioelectric activity and arterial pressure level in rats with Walker-256 carcinoma at the doxorubicin and paclitaxel chemotherapy. **Material and Methods.** Experiments have been carried out on 100 Wistar female rats of weight of 150–250 grams. Doxorubicin and paclitaxel were administered intraperitoneally in a dosage of 4 mg/kg and 6 mg/kg respectively on the 11th day of experiment. Xymedon (100 mg/kg) and mexidol (50 mg/kg) were administered separately and in combination with each other, starting with the 11th day of experiment for 10 days. Kardioxane was injected in the dosage of 80 mg/kg 20 min before cytostatics. We estimated a myocardial bioelectric activity and arterial pressure level changes on the 11th and 22d day of the experiment. **The results.** Xymedon and mexidol combination has limited the development of myocardial electrical instability comparable to kardioxane action. This combination has prevented the appearance of metabolic changes of ischemic genesis in the heart more efficiently than kardioxane. Xymedon and mexidol have normalized QT interval dispersion corrected by heart rate less efficiently than kardioxane. **Conclusion.** The combination of xymedon and mexidol has reduced cardiotoxicity of antitumor therapy more efficiently than the separated use of these medicines or the use of kardioxane.

Key words: xymedon, mexidol, cardioprotective effect, doxorubicin, paclitaxel.

Введение. Противоопухолевые антибиотики широко используются в современной онкологической практике. При лечении этими препаратами важным дозолимитирующим фактором является кардиотоксичность. Каждый антрациклинсодержащий цикл вызывает определенное и в значительной степени необратимое повреждение миокарда на молекулярном и ультраструктурном уровне, которое проявляется при аккумуляции повреждений после нескольких курсов лечения [1]. Существенным фактором повышения риска кардиотоксичности антрациклинов является комбинированная химиотерапия с другими цитостатиками, и в первую очередь с таксанами [2, 3]. Известно, что в значительной мере кардиотоксичность антрациклинов определяют свободные радикалы. Для предотвращения повреждающего действия свободных радикалов применяют дексразоксан (кардиооксан) [4], однако для него не определены четкие показания и схемы назначения [5]. Американское общество клинической онкологии не одобряет регулярного использования дексразоксана при химиотерапии антрациклинами, за исключением ситуаций, когда их кумулятивная доза приближается к 300 мг/м² или превышает ее [6]. Существенным фактором, сдерживающим применение кардиооксана, является его высокая стоимость. В условиях злокачественного опухолевого процесса развивающаяся анемия может усугубить гипоксическое повреждение кардиомиоцитов. Использование методов локальной гипотермии зоны ишемии миокарда повышает ее устойчивость к гипоксии, предотвращая повреждение клеток [7, 8]. В связи с техническими сложностями таких методов широкое распространение в коррекции гипоксических повреждений получило использование антигипоксантов и антиоксидантов. В проведенных ранее исследованиях показано кардиопротекторное действие мексидола и 3-оксипиридинацетилцистеината в виде предупреждения развития брадикардии, ограничения роста дисперсии интервала QT и снижения интенсификации процессов липопероксидации в миокарде экспериментальных животных при введении доксорубицина [9].

Цель: изучение влияния сочетанного применения производных пиримидина и 3-гидроксипиримидина — ксимедона и мексидола в сравнении с кардиооксаном на биоэлектрическую активность миокарда и уровень артериального давления у крыс с карциномой Walker-256 при химиотерапии доксорубицином и паклитакселом.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 100 крысах-самках линии Wistar массой 150–250 г разводки питомника НЦБМТ РАМН «Столбовая». Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария Мордовского государственного университета при естественном световом режиме на стандартной диете, свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Суспензию клеток карциномы WALKER-256 (W-256) (10⁶ клеток в растворе Хенкса) перевивали под кожу хвоста. Животные были распределены на 7 групп. Дизайн исследований представлен в табл. 1.

Исследование проводили на 14-е и 22-е сутки эксперимента. У 6–9 животных из каждой группы в указанные сроки под общей анестезией тиопенталом натрия (50 мг/кг) регистрировали ЭКГ в трех стандартных отведениях в течение 3 минут с помощью полифункционального комплекса Biopac Systems MP 150 (Biopac System Inc., США) и компьютера Intel с использованием пакета прикладных программ компании Biopac System Inc. (США). При анализе ЭКГ определяли следующие показатели: частоту сердечных сокращений (ЧСС), продолжительность интервала PQ, комплекса QRS, амплитуду зубца R, положение сегмента ST, амплитуду зубца T, дисперсию интервала QT (QTd), а также дисперсию интервала QT, скорректированную по частоте сердечных сокращений (QTdc). Систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) измеряли с использованием неинвазивного датчика измерения кровяного давления у мелких животных на хвосте Doc-NIBP200A, производства Biopac System Inc., США.

При статистической обработке результатов исследования определяли показатели средних арифметических значений (M), стандартных ошибок средних арифметических (m). Нормальность распределения проверяли с использованием теста Колмогорова — Смирнова. При условии соответствия нормальности распределения достоверность полученных различий сопоставляемых величин оценивали с использованием t -критерия Стьюдента. При несоответствии нормальности распределения достоверность различий оценивали с использованием U -критерия Манна — Уитни. Частоты признаков сравнивались с использованием критерия χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Во всех экспериментальных группах ЧСС, продолжительность интервала PQ и комплекса QRS не претерпевали достоверных изменений ни на 14-е, ни на 22-е сутки эксперимента по сравнению с интактными животными. В контрольной группе лишь на 22-е сутки опыта отмечались изменения биоэлектрической активности миокарда — снижение амплитуды зубца R на 21%, увеличение QTd и QTdc на 23,6 и 30,3% соответственно по отношению к интактной группе ($p < 0,05$, табл. 2).

В группе с монотерапией доксорубицином уже на 14-е сутки регистрировалось достоверное увеличение QTd на 50,9% и QTdc на 46% по сравнению с интактными животными. Эти изменения сохранялись и на 22-е сутки эксперимента. В отличие от контрольной группы, при использовании доксорубицина снижения амплитуды зубца R не отмечалось. Однако и на 14-е, и на 22-е сутки эксперимента у 20% животных развивалось изменение хода реполяризации с элевацией сегмента ST.

Сочетанная химиотерапия доксорубицином и паклитакселом сопровождалась достоверным снижением амплитуды зубца R на 22,4% по сравнению с интактными животными как на 14-е, так и на 22-е сутки исследований. QTd и QTdc увеличивались на 14-й день наблюдений на 90% по отношению к интактным крысам, при этом показатель QTdc достоверно превышал таковой и в группе с монотерапией доксорубицином на 30,8% (см. табл. 2). У 50% животных в этой группе регистрировались уплощение зубца T и/или элевация сегмента ST ($p < 0,05$). К 22-м суткам эксперимента показатели QTd и QTdc превышали таковые не только у интактных животных (на 71,8 и 67,4%), но и в контрольной группе на 39 и 28,4%

Таблица 1

Дизайн исследований

Группы животных	Режим эксперимента
Интактные животные (n=7)	Опухолевые клетки W-256 не вводили, лекарственная терапия не проводилась
1) опухолевый штамм W-256 (контроль) (n=12)	1·10 ⁶ опухолевых клеток W-256 под кожу хвоста
2) W-256, доксорубин — W-256+ДР (n=12)	1·10 ⁶ опухолевых клеток W-256, доксорубин внутривентриально в дозе 4 мг/кг на 11-е сутки после имплантации опухолевых клеток
3) W-256, доксорубин, паклитаксел — W-256+ДР+ПТ (n=14)	1·10 ⁶ опухолевых клеток W-256, доксорубин в дозе 4 мг/кг и паклитаксел в дозе 6 мг/кг внутривентриально на 11-е сутки после имплантации опухолевых клеток
4) W-256, доксорубин, паклитаксел, ксимедон 100 мг/кг — W-256+ДР+ПТ+Ксимедон (n=14)	Так же, как и в 3-й группе, ксимедон внутримышечно в дозе 100 мг/кг ежедневно, начиная с 11-х суток эксперимента, 10 суток
5) W-256, доксорубин, паклитаксел, мексидол 50 мг/кг — W-256+ДР+ПТ+мексидол (n=13)	Так же, как и в 3-й группе, мексидол внутримышечно в дозе 50 мг/кг ежедневно, начиная с 11-х суток эксперимента, 10 суток
6) W-256, доксорубин, паклитаксел, кардиооксан 80 мг/кг — W-256+ДР+ПТ+кардиооксан (n=14)	Так же, как и в 3-й группе, кардиооксан внутривентриально в дозе 80 мг/кг за 20 мин до введения цитостатиков, на 11-е сутки опыта
7) W-256, доксорубин, паклитаксел, мексидол 50 мг/кг, ксимедон 100 мг/кг — W-256+ДР+ПТ+мексидол+ксимедон (n=14)	Так же, как и в 3-й группе, мексидол в дозе 50 мг/кг и ксимедон в дозе 100 мг/кг ежедневно внутримышечно, начиная с 11-х суток эксперимента, 10 суток

Таблица 2

Влияние ксимедона и мексидола на биоэлектрическую активность миокарда у крыс с карциномой Walker-256 при химиотерапии доксорубином и паклитакселом (M±m)

Группы животных / Сроки исследования		Показатель			
		ЧСС, уд/мин	Амплитуда зубца R, мВ	QTd, мс	QTdc, мс
Интактные		388,4±14,5	0,85±0,03	11,0±0,7	0,89±0,06
1) W-256 (контроль)	14-е сутки	409,3±12,6	0,73±0,06	13,7±1,2	1,13±0,1
	22-е сутки	426,0±25,7	0,67±0,05 p ₁ <0,05	13,6±0,6 p ₁ <0,05	1,16±0,07 p ₁ <0,05
2) W-256+ДР	14-е сутки	385,0±18,9	0,8±0,05	16,6±0,9 p ₁ <0,001	1,3±0,07 p ₁ <0,001
	22-е сутки	358,4±32,2	0,86±0,06 p ₂ <0,05	16,4±1,9 p ₁ <0,01	1,3±0,2 p ₁ <0,05
3) W-256+ДР+ПТ	14-е сутки	387,1±18,1	0,66±0,05 p ₁ <0,01	20,9±1,4 p _{1,2} <0,01	1,7±0,1 p _{1,2,3} <0,05
	22-е сутки	372,5±9,3	0,67±0,06 p ₁ <0,05	18,9±0,9 p _{1,2} <0,001	1,49±0,07 p _{1,2} <0,01
4) W-256+ДР+ПТ+ ксимедон	14-е сутки	335,3±23,8	0,96±0,1 p ₄ <0,05	15,0±0,7 p _{1,4} <0,01	1,11±0,06 p _{1,3,4} <0,05
	22-е сутки	350,7±11,0	0,79±0,04	17,0±1,4 p _{1,2} <0,05	1,28±0,1 p ₁ <0,05
5) W-256+ДР+ПТ+ мексидол	14-е сутки	351,3±17,5	1,01±0,1 p ₄ <0,01	14,3±0,4 p _{1,3,4} <0,05	1,1±0,05 p _{1,3,4} <0,05
	22-е сутки	373,4±23,7	0,81±0,1	13,8±0,6 p _{1,4} <0,05	1,09±0,05 p _{1,4} <0,05
6) W-256+ДР+ПТ+ кардиооксан	14-е сутки	314,2±33,4	0,94±0,02 p _{2,3,4} <0,05	15,0±0,8 p _{1,4} <0,01	1,07±0,06 p _{3,4} <0,05
	22-е сутки	347,2±21,6	0,8±0,02*	13,8±1,05 p _{1,4} <0,05	1,04±0,06 p ₄ <0,001
7) W-256+ДР+ПТ+ ксимедон+мексидол	14-е сутки	351,8±10,7	0,87±0,13	13,3±0,6 p _{1,3,4} <0,05	1,02±0,05 p _{3,4} <0,01
	22-е сутки	347,6±16,8	0,9±0,05 p _{2,4} <0,05	13,7±0,6 p _{1,4} <0,05	1,04±0,06 p ₄ <0,001

Примечание: p₁ — достоверность различий рассчитана по отношению к интактным животным; p₂ — к группе 1; p₃ — к группе 2; p₄ — к группе 3; * — статистически значимые различия в группе на 22-е сутки по отношению к 14-м суткам, p<0,05.

Влияние ксимедона и мексидола на уровень систолического и диастолического артериального давления у крыс с карциномой Walker-256 при химиотерапии доксорубицином и паклитакселом (M±m)

Группы животных / Сроки исследования		Показатель	
		САД, мм. рт. ст.	ДАД, мм. рт. ст.
Интактные		119,8±6,3	70,4±4,2
1) W-256 (контроль)	14-е сутки	106,8±3,5	66,3±5,93
	22-е сутки	102,8±10,3	62,4±6,9
2) W-256+ДР	14-е сутки	139,4±11,9 $p_2 < 0,05$	87,2±9,75
	22-е сутки	109,8±16,5	73,2±17,1
3) W-256+ДР+ПТ	14-е сутки	123,1±7,05	80,7±4,8
	22-е сутки	97,2±7,6 $p_1 < 0,05$	61,7±6,94
4) W-256+ДР+ПТ+ ксимедон	14-е сутки	122,3±9,7	80,0±9,07
	22-е сутки	133,2±9,7 $p_4 < 0,05$	84,3±11,2
5) W-256+ДР+ПТ+ мексидол	14-е сутки	101,2±7,4 $p_3 < 0,05$	60,0±2,3 $p_{3,4} < 0,05$
	22-е сутки	117,4±8,8	73,0±5,3
6) W-256+ДР+ПТ+ кардиоксан	14-е сутки	110,5±8,6	69,8±5,3
	22-е сутки	109,2±7,1	73,2±6,6
7) W-256+ДР+ПТ+ ксимедон+мексидол	14-е сутки	100,7±9,6 $p_{2,3} < 0,05$	63,0±7,4
	22-е сутки	131,5±6,6 $p_4 < 0,01$	75,0±7,15

Примечание: p_1 — достоверность различий рассчитана по отношению к интактным животным; p_2 — к группе 1; p_3 — к группе 2; p_4 — к группе 3; * — статистически значимые различия в группе на 22-е сутки по отношению к 14-м суткам, $p < 0,05$.

соответственно ($p < 0,01$). Нарушения процессов реполяризации и элевация сегмента ST отмечались у 44 % животных ($p < 0,05$).

В группе с полихимиотерапией и ксимедоном амплитуда зубца R не отличалась от таковой у интактных животных как на 14-е, так и на 22-е сутки эксперимента. Показатели QTd и QTdc на 14-е сутки уменьшались на 28 и 34,7% соответственно ($p < 0,05$) по отношению к 3-й группе (ДР+ПТ), однако превышали таковые у интактных животных на 36,4 и 24,7% (см. табл. 2). Однако на 22-е сутки наблюдения показатели QTd и QTdc уже не отличались от соответствующих значений в 3-й группе и превышали таковые у интактных животных на 54,5 и 43,8% соответственно. У 17% животных на 14-е сутки опыта отмечалась ранняя реполяризация желудочков, а на 22-е сутки у 29% крыс регистрировались уплощение зубца T и депрессия сегмента ST.

В группе с полихимиотерапией и мексидолом амплитуда зубца R, как и в группе с ксимедоном, не отличалась от таковой у интактных животных в течение всего периода наблюдения. QTd и QTdc на 14-е сутки уменьшались на 31,6 и 35,3% соответственно ($p < 0,05$) по отношению к 3-й группе (ДР+ПТ) и превышали таковые у интактных животных на 30 и 23,6%. На 22-е сутки эксперимента показатели QTd и QTdc оставались достоверно меньше таковых в 3-й группе на 27 и 26,8% соответственно, в отличие от группы с ксимедоном (см. табл. 2). Сопутствующие изменения на ЭКГ отмечались у 17% животных на 14-е сутки исследования в виде ранней реполяризации желудочков, на 22-е сутки — у 33% крыс в виде уплощения зубца T или депрессии сегмента ST.

В группе с полихимиотерапией и препаратом сравнения кардиоксаном амплитуда зубца R не отличалась от соответствующего показателя у интактных животных. QTd уменьшалась на 14-е и 22-е сутки наблюдения на 28,2 и 27% соответственно по отношению к 3-й группе, оставаясь достоверно выше, чем у интактных животных, а QTdc — на 37 и 30,2%, не отличаясь от показателя интактных крыс. При этом на 14-е сутки исследования у 17% животных отмечалась элевация сегмента ST, а на 22-е сутки — у 50% крыс регистрировались депрессия сегмента ST и/или уплощение зубца T ($p < 0,05$).

В группе с полихимиотерапией и комбинацией ксимедона и мексидола амплитуда зубца R также не отличалась от соответствующего показателя у интактных животных. QTd уменьшалась на 14-е и 22-е сутки наблюдения на 36,4 и 27,5% соответственно по отношению к 3-й группе, оставаясь достоверно выше, чем у интактных животных, а QTdc — на 40 и 30,2%, не отличаясь от показателя интактных крыс (см. табл. 2). При этом депрессия сегмента ST отмечалась только на 22-е сутки исследования у 14% животных (на 30,4% меньше, чем в 3-й группе, $p < 0,05$). Изменений зубца T не возникало.

Уровень САД и ДАД на 14-е сутки эксперимента не претерпевал статистически значимых изменений по сравнению с интактными животными. На 22-е сутки опыта уровень САД достоверно снижался лишь в 3-й группе (ДР+ПТ) по отношению к интактным животным на 19% ($p < 0,05$, табл. 3). В других экспериментальных группах ни САД, ни ДАД не отличалось от показателей интактных крыс.

Обсуждение. Снижение амплитуды зубца R и увеличение показателей QTd и QTdc в контрольной группе на 22-е сутки эксперимента, вероятно, являлось отражением общих нарушений гомеостаза и развития синдрома эндогенной интоксикации, сопровождающих опухолевую прогрессию. Полихимиотерапия ДР и ПТ сопровождалась усилением кардиотоксических проявлений уже на 14-е сутки эксперимента в виде нарастания явлений электрической нестабильности миокарда, снижения систолического эффекта сердца (уменьшение амплитуды зубца R, а на 22-е сутки — и систолического артериального давления), развития нарушений реполяризации и метаболических нарушений в миокарде по ишемическому типу в виде снижения амплитуды зубца T, элевации сегмента ST. Эти изменения сохранялись и на 22-е сутки эксперимента. Ксимедон и мексидол при раздельном их применении в сопоставимой друг с другом, а также кардиооксаном степени снижали кардиотоксичность химиотерапии на 14-е сутки эксперимента, что проявлялось уменьшением электрической нестабильности миокарда в виде снижения QTd и QTdc, нормализацией систолического эффекта сердца и уменьшением частоты развития метаболических изменений в миокарде по ишемическому типу. Эти результаты согласуются с данными о высокой эффективности производных 3-гидроксипиридина в ограничении развития электрической нестабильности миокарда у животных на модели доксорубициновой кардиомиопатии [10]. В группе с комбинацией ксимедона с мексидолом на фоне аналогичных изменений в показателях QTd, QTdc, амплитуды R, нарушения процессов реполяризации и признаки ишемии миокарда отсутствовали. При дальнейшем наблюдении, на 22-е сутки эксперимента, ксимедон уступал мексидолу в снижении QTdc, а мексидол — кардиооксану. Однако в группе с кардиооксаном, несмотря на это, у 50% животных отмечались нарушения реполяризации и метаболические сдвиги в миокарде по ишемическому типу. В группе с сочетанным применением ксимедона и мексидола, как и в группе с кардиооксаном, показатель QTdc снижался более эффективно, чем при использовании ксимедона и мексидола по отдельности. При этом лишь у 14% животных отмечались признаки ишемии миокарда. Полученные нами данные служат экспериментальным обоснованием дальнейшего детального изучения кардиопротекторной эффективности производных 3-гидроксипиридина в комбинации с ксимедоном при проведении противоопухолевой химиотерапии.

Заключение. Таким образом, комбинированное применение ксимедона и мексидола оказалось наиболее эффективным в снижении кардиотоксичности противоопухолевой химиотерапии, чем исполь-

зование их по отдельности, а также кардиооксана. Кардиопротекторный эффект выражался в более эффективном ограничении развития электрической нестабильности миокарда, предупреждении снижения систолического эффекта сердца и уменьшении частоты развития метаболических нарушений в миокарде по ишемическому типу.

Конфликт интересов не заявляется. Описаний объектов патентного и любого другого вида прав нет.

References (Литература)

1. Jirkovsky E, Lencova-Popelova O, Hroch M, et al. Early and delayed cardioprotective intervention with dexrazoxane each show different potential for prevention of chronic anthracycline cardiotoxicity in rabbits. *Toxicology* 2013; (311): 191–204.
2. Gershanovich ML. Kardioxane: anthracycline cardiotoxicity prevention. *Voprosy onkologii* 2004; 50 (4): 482–488. Russian (Гершанович М.Л. Кардиоксан: профилактика кардиотоксичности антрациклинов. *Вопросы онкологии* 2004; 50 (4): 482–488).
3. Semenova AI. Cardio- and neurotoxicity of antitumor medicines (pathogenesis, clinic, prevention, treatment). *Practical oncology* 2009; 10 (3): 168–176. Russian (Семенова А.И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение). *Практическая онкология* 2009; 10 (3): 168–176).
4. Vershinina SF, Gershanovich ML, Makhnova EV, et al. Toxic effects of antitumor therapy on the cardiovascular system. *Voprosy onkologii* 2010; 56 (2): 234–239. Russian (Вершинина С.Ф., Гершанович М.Л., Махнова Е.В. и др. Токсическое действие противоопухолевой терапии на сердечно-сосудистую систему. *Вопросы онкологии* 2010; 56 (2): 234–239).
5. Fandeev OA, Vasechkin SS, Alekhin MN, et al. Clinical significance of anthracycline cardiotoxicity: modern approaches to diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya* 2011; (7): 40–46. Russian (Фандеев О.А., Васечкин С.С., Алехин М.Н. и др. Клиническое значение кардиотоксичности антрациклинов: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению. *Кардиология* 2011; (7): 40–46).
6. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, et al. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2012; (52): 1213–1225.
7. Urakov AL. Cold in the heart protection. *Nauka v SSSR* 1987; (2): 63–65. Russian (Ураков А.Л. Холод в защиту сердца. *Наука в СССР* 1987; (2): 63–65).
8. Urakov AL. Prescription for temperature. *Nauka i zhizn* 1989; (9): 38–42. Russian (Ураков А.Л. Рецепт на температуру. *Наука и жизнь* 1989; (9): 38–42).
9. Siprov AV. Prospects of 3-hydroxypyridine derivatives as a remedies against anthracycline cardiotoxicity. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* 2006; (1): 58–64. Russian (Сипров А.В. Перспективы использования производных 3-оксипиридина как средств, обеспечивающих протекторный эффект против кардиотоксичности антрациклинов. *Известия высших учебных заведений: Поволжский регион. Медицинские науки* 2006; (1): 58–64).
10. Stolyarova VV. Correction of myocardial electric instability by medicines with antioxidant activity. *Saransk*, 2004; 100 p. Russian (Столярова В.В. Коррекция электрической нестабильности миокарда препаратами с антиоксидантной активностью. Саранск, 2004; 100 с.).