

*С.В. Ионов<sup>1</sup>, В.С. Орлова<sup>1</sup>, Н.Ю. Кульбачевская<sup>2</sup>*

## **Влияние метформина на доксорубин-индуцированную кардиотоксичность в эксперименте. Систематический обзор**

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, Москва

<sup>2</sup>ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр Онкологии им. Н.Н.Блохина, Москва

**В статье представлен обзор известных на сегодняшний день описаний механизмов действия и токсических эффектов двух препаратов: доксорубина, препарата первой линии для лечения онкологических заболеваний, и метформина-препарата, широко применяемого для лечения сахарного диабета 2-го типа. С использованием систем NCBI, PubMed и OxfordAcademic представлен анализ опубликованных данных по протективному эффекту метформина при его сочетанном применении с доксорубином в эксперименте при попытке снизить проявления доксорубин-индуцированной кардиотоксичности.**

**Ключевые слова:** доксорубин, метформин, кардиотоксичность, окислительный стресс, активные формы кислорода

### **ДОКСорубин: свойства, механизм действия и побочные эффекты**

Доксорубин (ДОКС) является широко и высокоэффективно используемым неселективным антрациклиновым антибиотиком, относится к препаратам первой линии в лечении опухолевых заболеваний [1]. На данный момент предложено 2 механизма, с помощью которых ДОКС оказывает влияние на опухолевые клетки: интеркаляция в ДНК и нарушение репарации топоизомеразы-II-опосредованной ДНК с образованием свободных радикалов и повреждением ими клеточных мембран, ДНК и белков [2]. В качестве альтернативы был предложен путь проникновения ДОКС в ядро с последующим повреждением топоизомеразы-II, приводящий к повреждению ДНК и гибели клеток.

Клиническое применение ДОКС ограничено из-за вызываемой им токсичности, а в особенности его кардиотоксичности [3]. Было проведено множество исследований молекулярных механизмов ДОКС-индуцированной кардиомиопатии, результаты которых показали, что в ее патогенез вовлечен ряд молекулярных элементов, таких как повреждение ДНК [4], накопление митохондриального железа [5], повреждение митохондрий [6] и накопление

активных форм кислорода (АФК) [7]. Однако единая модель патогенеза до сих пор не разработана.

В 90-е годы 20-го века рядом авторов была выдвинута гипотеза о том, что ДОКС-индуцированная кардиомиопатия может быть частично вызвана увеличением продукции окисляющих веществ в сердце, а именно АФК, в подтверждение чего существует множество исследований [7, 8]. ДОКС проникает в кардиомиоциты путем пассивной диффузии и стимулирует образование свободных радикалов, вызывая повреждение клеток. В то же время ДОКС прямо или косвенно ингибирует транскрипцию генов, функцию митохондрий и выработку энергии [9]. ДОКС может повышать внутриклеточные уровни  $Fe^{2+}$  и  $H_2O_2$  и высвобождать железо из транспротеиновых каналов ферритина [10] и других железосвязывающих белков, а свободное железо обладает окислительно-восстановительным потенциалом и может вызывать окислительный стресс. Существует предположение, что основным фактором является нарушение баланса между свободными радикалами и антиоксидантными системами [11].

ДОКС является эффективным противоопухолевым агентом, поэтому его использование будет продолжаться, но необходимо разрабатывать стратегии лечения для предотвращения вызванной ДОКС кардиотоксичности без ослабления его противоопухолевой активности. Одним из таких способов может являться сочетанное применение ДОКС с метформином.

### **Метформин: свойства и механизм действия, применение**

Метформин (МФ), производное бигуанида, длительно используется для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, но несмотря на его клиническое использование в течение 60 лет, его молекулярные механизмы действия до конца не изучены [12].

Считается, что использование МФ снижает смертность от сердечно-сосудистых нарушений, вызванных сахарным диабетом 2 типа и оказывает протективное воздействие на сердечно-

сосудистую систему [13]. МФ также обладает некоторыми противоопухолевыми свойствами, используется в качестве защитного средства от сердечно-сосудистых заболеваний, нейропротекторного средства или дополнительного препарата для лечения синдрома поликистозных яичников [14]. Препарат входит в список важнейших лекарственных препаратов Всемирной организации здравоохранения [15]. МФ уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике, понижает концентрацию глюкозы в крови, активируя АМФК (АМФ-активируемая протеинкиназа), что вызывает увеличение экспрессии SHP (малый гетеродимерный партнер), который подавляет экспрессию фосфоенолпирувата, карбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы, тем самым ингибируя процесс глюконеогенеза в печени [16]. Ингибирование митохондриальной функции также может объясняться способностью МФ активировать АМФК с последующим увеличением АМФ/АТФ и АДФ/АТФ, что свидетельствует о нарушении клеточного энергетического баланса. МФ может не только влиять на взаимодействие инсулина и IGF-1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста 1) [17], но также ингибировать эндогенную продукцию АФК [18], активной АМФК [19], ингибировать mTOR [20], а также оказывать защитное воздействие при воспалении и аутофагии [21].

МФ улучшает липометаболизм путем активации АМФК [22], а также способствует снижению систолического артериального давления у пациентов, не страдающих диабетом [23]. Среди механизмов действия МФ отмечены: снижение концентрации внутриклеточного кальция [24], ослабление окислительного стресса и воспалительных процессов, а также улучшение функции эндотелиальных клеток [25].

Инсулин и IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста 1) могут выступать в качестве потенциальных факторов роста, способных стимулировать выживание и митогенез клеток, защищая клетки от апоптоза, тем самым способствуя развитию и прогрессированию роста опухолей [26, 27, 28]. Кроме того было показано, что гиперинсулинемия увеличивает свободные или биоактивные уровни IGF-1 за счет подавления регуляции белка, связывающего IGF-1R, в результате чего происходит его активация [26]. МФ может снизить уровни инсулина и IGF-1, тем самым уменьшая рост клеток [27]. Также было обнаружено, что МФ активирует АМФК, а через сигнальный путь, ассоциированный с АМФК, он индуцирует аутофагию поврежденных клеток сердца и стимулирует работу сердечно-сосудистой системы. Было установлено, что кардиопротекторный эффект метформина опосредуется через регуляцию АМФК и его молекул-мишеней [28].

Одним из способов снижения кардиотоксического эффекта ДОКС без ослабления его противоопухолевой активности может являться сочетанное применение ДОКС с МФ, так как снижение количества миофибрилл, сопровождающееся образованием аномальных митохондрий в миокарде лабораторных животных, получавших ДОКС, было частично нормализовано введением метформина [29].

### **Сочетанное применение метформина как защитного агента при лечении доксорубицином**

Лечение с применением МФ снижало окислительный стресс и улучшало работу миокарда в эксперименте на лабораторных животных. Было показано, что ежедневное введение МФ значительно ослабило повышение уровней ферментов ЛДГ, СК-МВ и тропонина Т, вызванное воздействием ДОКС, в то время как введение только МФ не выявило каких-либо существенных изменений в уровнях ферментов сыворотки [30]. Гистологический анализ показал, что изменение размера кардиомиоцитов при лечении ДОКС прекращалось при использовании МФ, что подтверждает кардиопротективный эффект МФ на ДОКС-индуцированную кардиотоксичность. Сочетанное применение ДОКС и МФ значительно повысило уровень аутофагосомного протеина LC3В-Пу экспериментальных крыс по сравнению с лечением ДОКС, что позволяет предположить, что МФ нормализует аутофагический процесс [30]. Также было обнаружено, что МФ обладает выраженным протективным эффектом против ДОКС-индуцированной кардиотоксичности за счет активации АМФК [31]. Сигнальное взаимодействие между АМФК и ПК-А было описано в гипоталамической клеточной линии [32] и АМФК-опосредованном CREB, на нескольких клеточных линиях [32, 33] было описано сигнальное взаимодействие между АМФК и ПК-А нисходящем факторе транскрипции сигнального пути сАМФ/ПК-А. Утверждается, что активация АМФК имеет решающее значение в протективном эффекте МФ на ДОКС-индуцированную кардиотоксичность [34].

Вопрос, отвечает ли МФ-индуцированное изменение метаболизма за выживаемость кардиомиоцитов, остается открытым. ДОКС вызывал систолическую дисфункцию и увеличение полости левого желудочка у крыс. МФ в свою очередь оказал протективный эффект на дисфункцию левого желудочка, вызванную ДОКС [35].

Кроме того, ДОКС вызывал морфологические изменения в миокарде, а МФ защищал ткань сердца от этих изменений. Chen et al. [36] сообщили, что лечение крыс ДОКС приводило к

увеличению диаметра конечной диастолы левого желудочка и диаметра конечной систолы левого желудочка.

В опытах *in vitro* применение более низких концентраций (0,1 мкмоль) МФ оказывало защитный эффект от ДОКС-индуцированной токсичности на кардиомиоциты, тогда как более высокая концентрация (1,0 мкмоль) МФ не показала положительных результатов, несмотря на то, что его высокая концентрация приводила к повышению множества параметров, в том числе концентрации АМФК. Защитный эффект низкой дозы МФ отменяется антагонистом PDGFR. На данный момент можно утверждать только то, что сигнализация PDGFR играет важную роль в механизме МФ-опосредованной защиты от ДОКС-индуцированной токсичности. Кроме того, более высокие его концентрации показали похожее воздействие на АФК и уровень [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> (повышения концентрации свободных ионов кальция) в кардиомиоцитах, подвергнувшихся воздействию ДОКС. Чрезмерная активность АМФК в клетках, обработанных 1,0 мкмоль концентрацией МФ, может подавлять экспрессию PDGFR. Ослабленный сигналинг PDGFR может быть фактором, полностью блокирующим протективный эффект МФ на АФК в клетках и уровень [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>. В то же время повышенная активность PDGFR в клетках, обработанных более низкой концентрацией МФ, может преодолеть ДОКС-индуцированную кардиотоксичность и поддержать жизнеспособность клеток. Однако эта гипотеза все еще нуждается в доказательствах [31].

В исследованиях на мышах было показано, что ДОКС вызывает серьезные биохимические и молекулярные изменения, которые были полностью предотвращены терапией МФ. В этом же исследовании было показано, что уровень глутатиона в сердечной ткани значительно снижался при терапии ДОКС, что согласуется с результатами Aleisa et al. [37]. Примечательно, что снижение уровня глутатиона было полностью невелировано МФ.

ДОКС индуцирует экспрессию гена HO-1, фермента, лимитирующего скорость деградации гема и стресс-чувствительного белка, реагирующего на снижение уровня глутатиона в различных клетках и тканях [38]. МФ, самостоятельно или в сочетании с ДОКС, уменьшал экспрессию HO-1. Это может быть связано с тем, что сам МФ обладает высокой антиоксидантной активностью. Значительное повышение уровня глутатиона и экспрессии мРНК CAT и NQO-1 в сердечной ткани животных после терапии МФ подтверждает предположение, что МФ оказывает репаративный эффект на ДОКС-индуцированный оксидативный стресс

[39]. Эти результаты расширили сделанные ранее наблюдения, подтверждавшие существенное повышение уровня глутатиона у здоровых крыс и защиту от ДОКС-индуцированного снижения глутатиона [37]. Asensio-López et al. [30] проиллюстрировали, что МФ оказывает протективный эффект при ДОКС-индуцированной кардиотоксичности за счет вовлечения и восстановления активности антиоксидантных ферментов.

### Заключение

Обзор публикаций показал, что терапия доксорубицином приводит к возникновению у человека кардиотоксичности, сопровождающейся выделением высоких концентраций окислителей, таких как АФК и железо, приводящих к некрозу клеток с последующим за ним повреждающим воздействием не только на сердце и кровеносные сосуды, но и на соседние с очагами некроза клетки и ткани. Для больных, получавших лечение доксорубицином, также характерны нефропатия и анорексия, стоматиты и эзофагиты, что создает лишние трудности для корректной работы иммунной системы и тем самым повышает риск возникновения осложнений. Однако, доксорубин остается одним из наиболее сильнодействующих противоопухолевых препаратов, поэтому исключить его из химиотерапии не представляется возможным в силу отсутствия эффективной замены. Первостепенной задачей представляется нахождение способов максимально нейтрализовать кардиотоксическое действие доксорубина, главным препятствием которому является недостаток знаний о механизме действия препарата. Метформин представляется весьма эффективным кандидатом для подавления доксорубин индуцированной кардиотоксичности. Но недостаток знаний о механизме действия обоих препаратов, а также малое количество исследований на тему их сочетанного применения в химиотерапии онкобольных, в особенности, полное отсутствие таких исследований на территории России, подтверждает актуальность проблемы и необходимость проведения дальнейших исследований этой темы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ajzashokouhi A., Bostan H., Jomezadeh V. et al. A review on the cardioprotective mechanisms of metformin against doxorubicin. *Hum Exp Toxicol.* 2019;39(3). doi:10.1177/0960327119888277.
2. Gewirtz D. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochemical Pharmacology.* 1999 Apr;57(7):727-41. [http://dx.doi.org/10.1016/s0006-2952\(98\)00307-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0006-2952(98)00307-4).

3. Lipshultz S.E., Colan S.D., Gelber R.D. et al. Late Cardiac Effects of Doxorubicin Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *N. Eng. J. Med.* 1991 Mar 21;324(12):808–15. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199103213241205>.
4. Wang Y., Zhu S., Liu H. et al. Thyroxine Alleviates Energy Failure, Prevents Myocardial Cell Apoptosis, and Protects against Doxorubicin-Induced Cardiac Injury and Cardiac Dysfunction via the LKB1/AMPK/mTOR Axis in Mice. *Dis Markers.* 2019;2019:1–10. doi:10.1155/2019/7420196.
5. Ichikawa Y., Ghanefar M., Bayeva M. et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J. Clin. Investig.* 2014 Jan 2;124(2):617–30. <http://dx.doi.org/10.1172/jci72931>.
6. Suliman H.B., Carraway M.S., Ali A.S. et al. The CO/HO system reverses inhibition of mitochondrial biogenesis and prevents murine doxorubicin cardiomyopathy. *J. Clin. Investig.* 2007; 117(12):3730–41. <http://dx.doi.org/10.1172/jci32967>.
7. Singal P.K., Ilikskovic N. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *N. Eng. J. Med.* 1998 Sep 24;339(13):900–5. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199809243391307>.
8. Kang Y.J., Chen Y., Epstein P.N. Suppression of Doxorubicin Cardiotoxicity by Overexpression of Catalase in the Heart of Transgenic Mice. *J. Biol. Chem.* 1996 May 24;271(21):12610–6. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.271.21.12610>.
9. Harake D., Franco V.I., Henkel J.M. et al. Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management. *Future Cardiol.* 2012 Jul;8(4):647–70. <http://dx.doi.org/10.2217/fca.12.44>.
10. Zweier J.L., Gianni L., Muindi J. et al. Differences in O<sub>2</sub> reduction by the iron complexes of adriamycin and daunomycin: the importance of the sidechain hydroxyl group. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — General Subjects.* 1986 Nov;884(2):326–36. [http://dx.doi.org/10.1016/0304-4165\(86\)90181-9](http://dx.doi.org/10.1016/0304-4165(86)90181-9).
11. Tocchetti C.G., Carpi A., Coppola C. et al. Ranolazine protects from doxorubicin-induced oxidative stress and cardiac dysfunction. *EJHF.* 2014 Jan 6;16(4):358–66. <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.50>.
12. Bailey C.J. Antidiabetic Drugs other than Insulin. *Encyclopedia of Molecular Pharmacology.* 2008; 116–25. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-38918-7\\_109](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-38918-7_109).
13. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. Применение метформина при сочетании ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа: механизмы действия и клиническая эффективность. *Сахарный диабет.* 2013 Март 15;16(1): 5–14 [Kravchuk E.N., Galagudza M.M. Metformin in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus: mechanism of action and clinical efficiency. *Diabetes mellitus.* 2013 Mar 15;16(1):5–14. <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-3590> (In Russ.)].
14. Patel R., Shah G. Effect of metformin on clinical, metabolic and endocrine outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Medical Research and Opinion.* 2017 Feb 3;33(9):1545–57. <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1279597>.
15. WHO releases new edition of Model List of Essential Medicines. *PharmacoEconomics & Outcomes News.* 2015 May;728(1):8–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s40274-015-2128-4>.
16. Kim Y.D., Park K-G., Lee Y-S. et al. Metformin Inhibits Hepatic Gluconeogenesis Through AMP-Activated Protein Kinase-Dependent Regulation of the Orphan Nuclear Receptor SHP. *Diabetes.* 2007 Oct 1;57(2):306–14. <http://dx.doi.org/10.2337/db07-0381>.
17. Liu B., Fan Z., Edgerton S.M. et al. Potent anti-proliferative effects of metformin on trastuzumab-resistant breast cancer cells via inhibition of erbB2/IGF-1 receptor interactions. *Cell Cycle.* 2011 Sep;10(17):2959–66. <http://dx.doi.org/10.4161/cc.10.17.16359>.
18. Bridges H.R., Jones A.J.Y., Pollak M.N. et al. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochemical Journal.* 2014 Aug 22;462(3):475–87. <http://dx.doi.org/10.1042/bj20140620>.
19. Duca F.A., Côté C.D., Rasmussen B.A. et al. Metformin activates a duodenal Ampk-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats. *Nature Medicine.* 2015 Apr 6;21(5):506–11. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3787>.
20. Pérez-Revuelta B.I., Hettich M.M., Ciociaro A. et al. Metformin lowers Ser-129 phosphorylated  $\alpha$ -synuclein levels via mTOR-dependent protein phosphatase 2A activation. *Cell Death & Disease.* 2014 May;5(5):e1209–e1209. <http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2014.175>.
21. Song Y.M., Lee Y., Kim J-W. et al. Metformin alleviates hepatosteatosis by restoring SIRT1-mediated autophagy induction via an AMP-activated protein kinase-independent pathway. *Autophagy.* 2014 Nov 14;11(1):46–59. <http://dx.doi.org/10.4161/15548627.2014.984271>.
22. Xu T., Brandmaier S., Messias A.C. et al. Effects of Metformin on Metabolite Profiles and LDL Cholesterol in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015 Aug 5;38(10):1858–67. <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0658>.
23. Zhou L., Liu H., Wen X. et al. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients. *Journal of Hypertension.* 2017 Jan;35(1):18–26. <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.0000000000001119>.
24. Thomopoulos C., Katsimaglis G., Makris T. Metformin and blood pressure lowering. *Journal of Hypertension.* 2017 Jan;35(1):27–8. <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.0000000000001146>.
25. Wan X., Huo Y., Johns M. et al. 5'-AMP-Activated Protein Kinase-Activating Transcription Factor 1 Cascade Modulates Human Monocyte-Derived Macrophages to Atheroprotective Functions in Response to Heme or Metformin. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2013 Nov;33(11):2470–80. <http://dx.doi.org/10.1161/atvbaha.113.300986>.
26. Morales D.R., Morris A.D. Metformin in Cancer Treatment and Prevention. *Annual Review of Medicine.* 2015 Jan 14;66(1):17–29. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-med-062613-093128>.
27. Draznin B. Mechanism of the mitogenic influence of hyperinsulinemia. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2011 Jun 13;3(1). <http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-3-10>.
28. Ding X-Z., Fehsenfeld D.M., Murphy L.O. et al. Physiological Concentrations of Insulin Augment Pancreatic Cancer Cell Proliferation and Glucose Utilization By Activating MAP Kinase, PI3 Kinase and Enhancing GLUT-1 Expression. *Pancreas.* 2000 Oct;21(3):310–20. <http://dx.doi.org/10.1097/00006676-200010000-00014>.
29. Kourelis T.V., Siegel R.D. Metformin and cancer: new applications for an old drug. *Medical Oncology.* 2011 Feb 8;29(2):1314–27. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-011-9846-7>.
30. Timm K., Tyler D. The Role of AMPK Activation for Cardioprotection in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Car-*

- diovasc Drugs Ther. 2020;34(2):255-269. doi:10.1007/s10557-020-06941-x.
31. Yousuf Y., Datu A., Barnes B. et al. Metformin alleviates muscle wasting post-thermal injury by increasing Pax7-positive muscle progenitor cells. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1). doi:10.1186/s13287-019-1480-x.
  32. Damm E., Buech T.R.H., Gudermann T. et al. Melanocortin-Induced PKA Activation Inhibits AMPK Activity Via ERK-1/2 and LKB-1 in Hypothalamic GT1-7 Cells. *Molecular Endocrinology.* 2012 Apr 1;26(4):643–54. <http://dx.doi.org/10.1210/me.2011-1218>.
  33. Pan Q.R., Li W.H., Wang H. et al. Glucose, Metformin, and AICAR Regulate the Expression of G Protein-coupled Receptor Members in INS-1  $\beta$  Cell. *Hormone and Metabolic Research.* 2009 Aug 11;41(11):799–804. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1234043>.
  34. Yano N., Suzuki D., Endoh M. et al.  $\beta$ -Adrenergic Receptor Mediated Protection against Doxorubicin-Induced Apoptosis in Cardiomyocytes: The Impact of High Ambient Glucose. *Endocrinology.* 2008 Dec;149(12):6449–61. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2008-0292>.
  35. Tseng Y-T. Cardioprotective effect of metformin against doxorubicin cardiotoxicity in rats. *Anatol. J. Cardiol.* 2016. <http://dx.doi.org/10.14744/anatoljcardiol.2016.18505>.
  36. Chen X., Chen Y., Bi Y. et al. Preventive Cardioprotection of Erythropoietin Against Doxorubicin-induced Cardiomyopathy. *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2007 Oct 9;21(5):367–74. <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-007-6052-0>.
  37. Aleisa A.M., Al-Rejaie S.S., Bakheet S.A. et al. Effect of metformin on clastogenic and biochemical changes induced by adriamycin in Swiss albino mice. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis.* 2007 Dec;634(1-2):93–100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrgentox.2007.06.005>.
  38. Ryter S.W., Tyrrell R.M. The Role of Heme Oxygenase-1 in the Mammalian Stress Response: Molecular Aspects of Regulation and Function. *Oxidative Stress and Signal Transduction.* 1997;343–86. [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4615-5981-8\\_15](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4615-5981-8_15).
  39. Iida K., Itoh K., Kumagai Y. et al. 767: NRF2 is Essential for the Chemopreventive Efficacy of Oltipraz Against Urinary Bladder Carcinogenesis. *Journal of Urology.* 2005 Apr;173(4S):208–208. [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(18\)34936-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(18)34936-x).

*S.V. Ionov<sup>1</sup>, V.S. Orlova<sup>1</sup>, N.Yu. Kulbachevskaya<sup>2</sup>*

### **Effect of metformin on doxorubicin-induced cardiotoxicity in experiment**

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow,  
<sup>2</sup>N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

The article provides an overview of the currently known descriptions of the mechanisms and toxic effects of two drugs: doxorubicin, a first-line drug for the treatment of cancer, and the mechanisms of action of Metformin, a drug widely used for the treatment of diabetes mellitus 2. The review made with the usage of NCBI, PubMed and Oxford Academic presents the analysis of published data on the protective effect of Metformin in its combined use with doxorubicin in an experiment in an attempt to reduce the manifestations of doxorubicin-induced cardiotoxicity.

Key words: doxorubicin, metformin, cardiotoxicity, oxidative stress, reactive oxygen species

Поступила в редакцию 17.12.2019 г.