

**В.Є. Жильчук,  
Н.О. Безденєжних,  
В.О. Козловський,  
Ю.Й. Кудрявець**

## **ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ КАРДІОТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ АНТРАЦИКЛІНОВИХ ПРОТИПУХЛИННИХ АНТИБІОТИКІВ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ**

*Рівненський обласний онкологічний диспансер  
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології  
ім. Р.Є. Кавецького НАН України*

**Ключові слова:** рак молочної залози, антрациклінові антибіотики, серце  
**Key words:** mammary gland cancer, anthracycline antibiotics, heart

**Резюме.** Приведены результаты изучения влияния антрациклиновых антибиотиков (доксорубицина) на показатели работы сердца больных раком молочной железы. Установлено, что наиболее частыми нарушениями при применении доксорубицина, выявленными с помощью ЭКГ, являются изменения амплитуды зубцов R и T, дисперсии интервалов QT, DJT и QTc, а также изменение показателей ЭхоКГ: КСР, КДР, ММЛЖ, ФВ ЛШ. Установлено достоверное улучшение исследуемых параметров при применении Ритмокора®, обладающего кардиопротекторным действием. Показано, что ритмокор подавляет системные токсические эффекты антрациклинов, не снижая их токсического влияния на жизнеспособность опухолевых клеток. Делается вывод о целесообразности применения ритмокора в качестве терапии сопровождения при лечении онкологических больных антрациклиновыми антибиотиками.

**Summary.** The results of the study of influence of anthracycline antibiotics (doxorubicine) on the indexes of cardiac performance in breast cancer patients are presented. It was shown that in case of doxorubicine use, the most common disorders revealed by ECG are alterations of amplitude of R and T waves, dispersion of QT, DJT and QTc intervals, and altered indexes of echoCG: KSP, KDR, MMLV, EFLV. Significant improvement of the studied parameters in case of Rithmocor® use, which has a cardioprotective action, was shown. It was demonstrated that rithmocor suppresses systemic toxic effects of anthracyclines but does not decrease their toxic influence on tumor cells viability. It is concluded that it is reasonable to use rithmocor as a concomitant therapy in cancer patients, being on medication with anthracycline antibiotics.

Антрациклінові антибіотики (доксорубіцин, фарморубіцин та інш.) включені, як відомо, в багато схем лікування хворих онкологічного профілю [9]. Кардіотоксична дія антрациклінів часто є основним обмежувальним фактором проведення адекватної цитостатичної терапії і буває настільки серйозною, що вимагає припинення лікування ще до отримання чіткого протипухлинного ефекту [1,5,10]. Небезпека антрациклінових ушкоджень серця полягає у високій частоті їх розвитку, труднощах діагностики, тривалому латентному їх перебігу, а також у можливості виникнення ускладнень не тільки в період проведення протипухлинної терапії, але і через багато років після її закінчення [1,7,8,11]. Всі без виключення антрацикліни, які на цей час використовуються, проявляють кардіотоксичну дію, в основі якої лежить пряме пошкодження кардіоміоцитів [1,5,7,9,10,11].

Реалізація цитотоксичного впливу доксорубіцину на молекулярному рівні відбувається за участі різних біохімічних механізмів: активації перекисного окиснення ліпідів, пригнічення антиоксидантних систем, зниження експресії G-білків й уповільнення метаболізму фосфонуклеотидів, ушкодження внутрішньої мембрани мітохондрій, порушення процесів утворення й утилізації енергії (пригнічення активності креатинфосфокінази) та ін. [1,7,8,11]. При цьому спостерігається ураження всіх трьох субклітинних систем кардіоміоцитів, відповідальних за акт скорочення-розслаблення - системи контрактильних білків, міофібрил, системи енергетичного забезпечення та системи транспорту Ca<sup>2+</sup> через мембрани кардіоміоцитів [1,7,8,11].

На клітинному рівні морфологічні і функціональні пошкодження зачіпають більшість структур. Дія антрациклінових антибіотиків, і док-

сорубіцину зокрема, на мітохондрії призводить до їх набрякання, деструкції крист, формування мієлінових відкладень [1,7,11]. Як наслідок цього, порушується одна з головних функцій мітохондрій - енергетичний обмін і підтримка внутрішньоклітинної концентрації кальцію [1,7,11], що супроводжується розвитком клінічної симптоматики антрациклінової кардіопатії.

Кардіотоксичність, яка зумовлена застосуванням доксорубіцину, може перебігати гостро, підгостро або хронічно [1,5,7,10].

Гостре ушкодження міокарда розвивається при введенні препарату даного антибіотика або безпосередньо після цього і проявляється у вигляді аритмії, зниження скоротливої здатності і гострого перикардиту. У поодиноких випадках може виникнути фібриляція передсердь. Більш небезпечними можуть бути прояви шлуночкової аритмії або навіть раптова смерть внаслідок фібриляції шлуночків [1, 7, 8].

Пошкодження електропровідності серцевого м'язу, що реєструються у змінах електрокардіограми, зустрічаються досить часто і залежать від дози антрацикліну. Вони носять неспецифічний характер у вигляді порушень процесів реполяризації (зміна інтервалу S-T і зубця T), передсердної і шлуночкової екстрасистолії, порушень автономної регуляції діяльності серця [1,5,7,10,11].

Розвиток кардіопатії є основним чинником, що ускладнює повторне використання антрациклінів у ході лікування вторинних пухлин і рецидивів, що, безумовно, позначається на результатах терапії і вимагає постійного спостереження за пацієнтами протягом тривалого часу після її закінчення.

У таблиці 1 представлені характеристики різних методів дослідження, які використовуються в даний час з метою моніторингу

антрациклінової кардіопатії. З цієї таблиці видно, що ехокардіографія і сцинтиграфія серця, за вибраних параметрів, виглядають в наших умовах найбільш доступними і специфічними методиками.

Вивчення біохімічних основ кардіотоксичної дії антрациклінів продемонструвало важливість утворення комплексів препарат-залізо для реалізації кардіотоксичного ефекту антрациклінів. Це сприяло створенню хелаторов заліза, які перешкоджають формуванню згаданих комплексів. Найбільш сприятливими інгібіторами утворення цих комплексів є дексразоксан (Кардіоксан) та ICRF-159 (разоксан). Обидві речовини є енантіомерами, похідними ЕДТА, які після внутрішньоклітинного гідролізу стають активними хелаторами заліза [4, 6, 7].

Однак встановлена здатність інших, менш токсичних, ніж енантіомери, препаратів проявляти хелатуючу здатність до іонів металів, зокрема заліза, і, разом з тим, проявляти вплив на енергетичні процеси в міокарді. Так, була показана здатність похідних пентагідроксикапронової (глюконової) кислоти значно зменшувати прояви гострої і хронічної токсичності доксорубіцину в інтактних мишей, що дозволило збільшити разову й курсову дози антибіотика приблизно у 2 рази [2]. Ще більш раціональним виглядає використання препарату Ритмокор® (ФарКоС, Україна), який містить глюконову кислоту, магній та калій, що дозволяє йому нормалізувати електролітний та енергетичний гомеостаз безпосередньо в м'язі серця [3]. Крім того, препарат покращує здатність міокарда до скорочення та проявляє антиаритмічний ефект. Цей ефект є важливим, оскільки аритмія, як відомо, є одним із легко діагностованих проявів доксорубіцинової кардіопатії.

Таблиця 1

**Методи оцінки кардіотоксичності (За R.Carlson [5])**

Метод	Чутливість	Специфічність	Відтворення	Вартість
Клінічний огляд	Низька	Низька	Помірне	Низька
ЕКГ	Низька	Низька	Помірне	Низька
Ехокардіографія	Помірна	Помірна	Високе	Низька
Сцинтиграфія серця	Помірна	Висока	Високе	Помірна
Біопсія міокарда	Висока	Висока	Високе	Висока

У зв'язку з цим метою роботи було дослідити зміни біоелектричної активності серця під впливом антрациклінового антибіотику доксорубіцину та, базуючись на цих даних, оцінити ефективність кардіопротекції з застосуванням модифікатора токсичності – ритмокору. Важливим аспектом роботи було також визначення у дослідях *in vivo* та *in vitro* впливу ритмокору на загальну токсичність та специфічну протипухлинну цитотоксичну активність доксорубіцину.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Зміни стану серця хворих під впливом антрациклінових антибіотиків та антитоксичну ефективність ритмокору визначали за даними стандартної і динамічної ЕКГ та ЕхоКГ. Для оцінки біоелектричної активності серця використовували стандартну ЕКГ спокою з розрахунком показників дисперсії реполяризації шлуночків [1, 5].

Клінічна характеристика хворих та методологія дослідження. Під спостереженням знаходились 29 жінок віком  $52,9 \pm 5,2$  року, хворих на місцево-поширений рак молочної залози. Хворі не мали в анамнезі факторів ризику ішемічної хвороби серця і захворювань серцево-судинної системи. Всі хворі після операції в ад'ювантному режимі отримували стандартну схему поліхіміотерапії (ПХТ) АС+П, яка включала антрацикліновий антибіотик (доксорубіцин  $60 \text{ мг/м}^2$ ) і циклофосфан ( $600 \text{ мг/м}^2$ ), які вводили в/в у 4 циклах з інтервалом у 14 діб. Після завершення цієї схеми хворим вводили препарат платини паклітаксел у дозі  $175 \text{ мг/м}^2$  в/в у 8 циклах через кожні 14 діб. Основну групу склали 18 хворих, які отримували ритмокор рег ос як терапію супроводу в дозі  $0,72 \text{ г}$  3 рази на добу протягом місяця. Групу контролю склали 11 хворих, які отримали повний курс ПХТ без ритмокору. До складу схеми ПХТ входили, як вказано, інші, окрім доксорубіцину, цитостатики, однак, за даними літератури, ці препарати не виявляють кардіотоксичності і їх вплив на серцево-судинну систему хворих у використаних дозах був незначним.

Для оцінки змін у діяльності серця під впливом антрациклінів всі пацієнти перед курсом ПХТ та після неї (через  $45 \pm 12$  днів після початку ПХТ) проходили обстеження і ЕКГ у стані спокою в 12 стандартних відведеннях. Крім аналізу частоти серцевих скорочень (ЧСС), змін зубців, інтервалів і сегментів, а також оцінки порушень ритму і провідності, виконувався розрахунок показників варіабельності реполяризації шлуночків:

дисперсії інтервалів Q-T ( $\Delta\Delta Q-T$ ), J-T ( $\Delta\Delta J-T$ )

і коригованого інтервалу Q-T (ДQ-Тс).

За дисперсію інтервалів Q-T і J-T приймали різницю між максимальним і мінімальним значеннями тривалості цих інтервалів у 12 стандартних відведеннях ЕКГ:  $\Delta\Delta Q-T = Q-T_{\text{max}} - Q-T_{\text{min}}$ . Оскільки тривалість інтервалу Q-T залежить від ЧСС, для його корекції використовували формулу Базетта:

$$Q-T_c = Q-T / \sqrt{R-R}.$$

ДQ-Тс вираховували шляхом віднімання від найбільшого Q-Тс найменшого:

$$\Delta Q-T_c = Q-T_c_{\text{max}} - Q-T_c_{\text{min}}$$

При оцінці даних ЕхоКГ використовували такі параметри, як розміри серця, його порожнин, фракцію викиду (ФВ) та ударний об'єм (УО). Всі параметричні показники піддавали статистичній обробці за t-критерієм Стьюдента.

Комбіновану дію *in vivo* ритмокору і антрациклінів на експериментальних тваринах, які піддавалися впливу доксорубіцину, вивчали з використанням білих безпорідних мишей з масою тіла 22-24 г. Доксорубіцин у 1-й серії дослідів вводили одноразово на фізіологічному розчині внутрішньочеревно (в/ч) в дозі  $10 \text{ мг/кг}$ , що становить ЛД<sub>50</sub> кумулятивної дози. Ритмокор вводили в/ч в дозі  $100 \text{ мг/кг}$  за 5 хв до введення доксорубіцину. Вплив модифікатора ритмокору на рівень токсичної дії доксорубіцину оцінювали за збільшенням тривалості життя тварин у дослідній групі по відношенню до такої мишей контрольної групи. Статистичну обробку результатів проводили за методом Фішера-Стьюдента. Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

Досліди *in vitro* проводили з використанням клітин раку молочної залози лінії MCF-7 і клітин недрібноклітинного раку легені людини лінії A-549, які були отримані із Клітинного банку ліній Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України.

Клітини ліній MCF-7 та A-549 культивували в середовищі RPMI-1640, яке містило  $2 \text{ мМ}$  L-глутаміну,  $10\%$  ембріональної сироватки та  $40 \text{ мкг/мл}$  гентаміцину (все SIGMA, США), у зволоженої атмосфері з  $5\% \text{ CO}_2$  при  $37^\circ\text{C}$ . Клітини у кількості  $2-3 \times 10^4$  /лунку/мл висівали на 24-лункові планшети і наступного дня в лунки вносили досліджувані препарати. Контролем служили клітини, до яких додавали відповідний об'єм фізрозчину. У випадку дослідження комбінованої дії антрациклінів і ритмокору, проводили попередню обробку клітин ритмокором протягом 24 год у концентрації  $10, 1, 0,1$  або  $0,01 \text{ мг/мл}$ , а потім до клітин вносили доксорубіцин або фарморубіцин у концентраціях

1, 0,2 і 0,06 мкг/мл і спостерігали наступні 48 годин, протягом яких у середовище ще раз вносили ритмокору. Кількість живих і мертвих клітин визначали за допомогою фарбування їх трипановим синім і підрахунку в гемоцитометрі.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Експерименти *in vivo* на мишах показали, що одноразове введення ритмокору (100 мг/кг) призводить до значного подовження тривалості життя мишей, яким майже одночасно вводили сублетальну дозу доксорубіцину. Так, в контрольній групі лише з доксорубіцином на 5, як і на 10 добу, вижило лише 33% тварин, а в дослідній групі, з використанням ритмокору, вижило відповідно 83% і 66% мишей ( $P < 0,05$ ).

Отримані результати свідчать, що ритмокору зменшує системні токсичні прояви антрациклінового антибіотика доксорубіцину.

Клінічні дослідження стану серцевої діяльності хворих на РМЗ, які отримували ПХТ, за допомогою стандартної ЕКГ спокою показали, що у 4 хворих (22,2%), які отримували ритмокору і у 6 (54,5%) пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ ) спостерігалось зниження амплітуди зубців комплексу QRS ( $\leq 5$  мм у відведеннях від кінцівок,  $\leq 8$  мм - у грудних відведеннях). Зниження вольтажа зубця Т, який відображує процеси реполяризації, склало у групі ритмокору у 3 пацієнтів

(16,6%), а в групі без ритмокору у 6 (54,5%) ( $p < 0,05$ ),  $T \leq 1/2 R$  у в V3, V4 ( $p < 0,05$ ). Отримані дані свідчать про ефективне відновлення метаболічного забезпечення міокарда під впливом ритмокору та, навпаки, про погіршення метаболічного забезпечення міокарда під дією антрацикліну. Тривалість інтервалу Q-T у обстежених хворих всіх груп знаходилась у межах норми і не перебільшувала 440 мс.

До того ж вивчення процесів варіабельності реполяризації шлуночків ( $\Delta Q-T$ ,  $\Delta J-T$  і  $\Delta Q-T_c$ ) показало, що у хворих, які отримували антрацикліни без прикриття ритмокору, ці показники були вірогідно вище аналогічних показників у хворих контрольної групи: До введення антрациклінів  $\Delta \Delta QT$ ,  $\Delta JT$  і  $\Delta \Delta QT_c$  складали, відповідно,  $86,30 \pm 11,21$  мс,  $88,94 \pm 10,16$  мс і  $82,49 \pm 10,74$  мс у хворих основної групи, і  $104,87 \pm 11,22$  мс,  $103,03 \pm 12,46$  мс і  $104,89 \pm 12,10$  мс, відповідно, ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів контрольної групи.

Порівняльний аналіз частоти серцевого ритму дозволив довести, що у хворих, які мають низькі кумулятивні дози антрациклінів, середня і максимальна ЧСС за хвилину були вірогідно нижчими ( $84,1 \pm 10,4$  і  $122,5 \pm 13,6$ ;  $p < 0,05$ ), ніж аналогічні показники у хворих контрольної групи ( $103,3 \pm 12,2$  і  $154,6 \pm 15,7$ ).

Таблиця 2

### Показники стану серцевої діяльності хворих за даними ЕхоКГ до та після лікування антрациклінами (M $\pm$ m)

Показники ЕхоКГ-дослідження	До лікування n=18	Після лікування n=18	До лікування n=11	Після лікування n=11
	Основна група		Контроль	
КСР, см	2,9 $\pm$ 0,2	3,2 $\pm$ 0,2	3,0 $\pm$ 0,5	3,8 $\pm$ 0,3*
КДР, см	4,8 $\pm$ 0,6	5,2 $\pm$ 0,4	4,5 $\pm$ 0,4	5,3 $\pm$ 0,3 #
КСО, см <sup>3</sup>	60,4 $\pm$ 8,2	58,2 $\pm$ 8,4	58,2 $\pm$ 8,4	62,4 $\pm$ 8,2
КДО, см <sup>3</sup>	136,2 $\pm$ 22,5	142,4 $\pm$ 26,6	138,4 $\pm$ 26,6	148,6 $\pm$ 32,4
РЛП, см	2,8 $\pm$ 0,4	3,0 $\pm$ 0,6	2,6 $\pm$ 0,8	3,2 $\pm$ 0,4
РПШ, см	1,8 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,3	2,0 $\pm$ 0,3
ММЛШ, г	130,5 $\pm$ 12,6	144,5 $\pm$ 24,6	131,5 $\pm$ 14,6	152,6 $\pm$ 12,6 #
ФВ, %	66,6 $\pm$ 1,4	62,8 $\pm$ 1,2	68,8 $\pm$ 2,2	52,6 $\pm$ 1,4 * #
УО, мл	76,8 $\pm$ 8,6	82,2 $\pm$ 1,2	82,2 $\pm$ 1,2	82,4 $\pm$ 14,4

Примітки: 1. \* – статистично вірогідні відмінності між показниками у хворих контрольної та основної клінічної групи,  $p < 0,05$ ; 2. # – статистично вірогідні відмінності між показниками в межах групи,  $p < 0,05$  до і після лікування. Скорочення: КСР – кінцево-сistolічний розмір, КДР – кінцево-діастолічний розмір, КСО – кінцево-сistolічний об'єм, КДО – кінцево-діастолічний об'єм, РЛП – розмір лівого передсердя, РПШ – розмір правого передсердя, ММЛШ – маса міокарду лівого шлуночка, ФВ – фракція викиду, УО – ударний об'єм

Отже, кардіотоксична дія антрациклінових антибіотиків виявляється на стандартній ЕКГ істотним збільшенням ЧСС, зниженням вольтажа зубців QRS комплексу а також зубця Т, а також достовірним зростанням дисперсії реполяризації

шлуночків серця, що свідчить про зміщення під впливом антрациклінових антибіотиків регулюючого впливу нервової системи в бік її ригідності. При цьому збільшення ЧСС, мабуть пов'язано з активацією симпато-адреналової системи, яка

відіграє важливу роль у патогенезі кардіотоксичної дії антрациклінів. Застосування ритмокору на тлі антрациклінів призводить до нормалізації процесів реполяризації, а також нормалізації вегетативного забезпечення регуляції серцевої діяльності.

Клінічні дослідження стану серцевої діяльності хворих на РМЗ за допомогою ЕхоКГ наведені у таблиці 2.

Нами встановлено, що антрациклінові антибіотики призводять до порушень внутрішньо-

серцевої гемодинаміки, а застосування ритмокору призводить до вірогідного покращення цих показників. Цьому відповідали такі зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки, як достовірна редукція КСР, КДР, ММЛШ і зростання ФВ ЛШ під впливом ритмокору.

Принципово важливим в умовах протипухлинної терапії є збереження специфічної цитотоксичної активності препарату відносно пухлинних клітин при зменшенні його загальної токсичності.

Таблиця 3

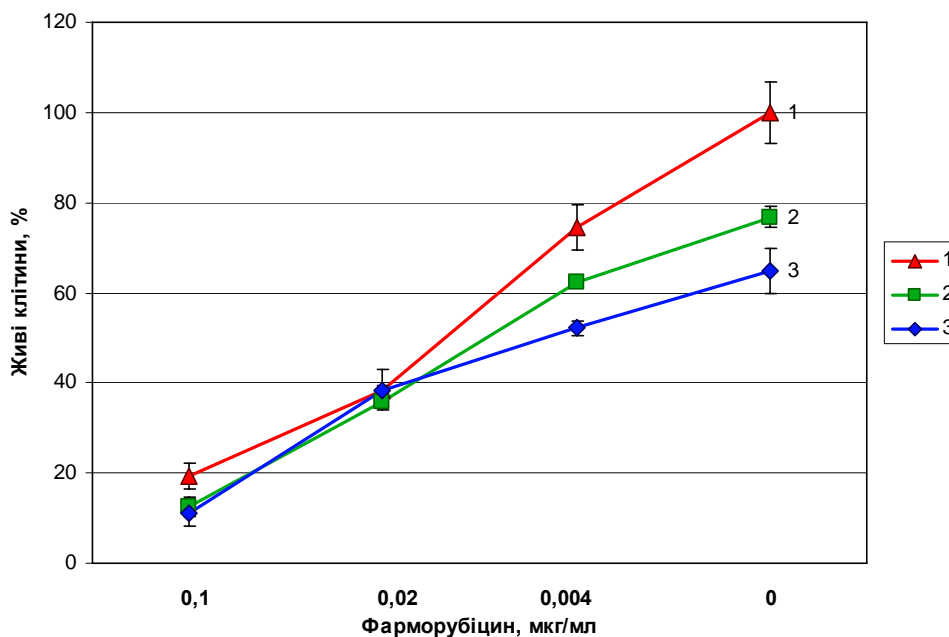
### Цитотоксична дія доксорубіцину, ритмокору та їх комбінації на клітини ліній MCF-7 та A-549 (M±m)

Клітини	Цитотоксична дія препаратів (% живих клітин)			
	ритмокор 1 мг/мл	доксорубіцин, мкг/мл		доксорубіцин + Ритмокор
		0,06	0,2	
MCF-7	92,1±7,5	78,1±6,7	нд	53,1±4,3
A-549	91,5±8,4	нд*	20,6±1,9	17,2±0,7

Примітки: \* нд – не досліджували

Порівняльне дослідження, проведене нами *in vitro* на моделі клітин раку молочної залози та раку легенів показало, що ритмокор має власну антипроліферативну активність і при комбінованому використанні з антрацикліновими антибіотиками не перешкоджає їх протипухлинній дії

(Рис., табл.3). Отримані дані свідчать, що ритмокор пригнічує системні токсичні прояви антрациклінових антибіотиків, зокрема доксорубіцину, не зменшуючи їх токсичного впливу на життєздатність пухлинних клітин.



Цитотоксична активність антрациклінового антибіотика фарморубіцину в культурі клітин раку молочної залози людини лінії MCF-7 у присутності (2, 3) та у відсутності ритмокору (1)

Примітка: 2 і 3 – ритмокор у концентраціях 1 мг/мл і 0,1 мг/мл, відповідно

## ПІДСУМОК

У дослідженні виявлені найбільш характерні зміни біоелектричної активності міокарда під впливом антрациклінів та продемонстрована можливість корекції виявлених порушень за допомогою ритмокору як кардіопротекторного засобу, якій впливає на метаболізм міокарда і сприяє зниженню частоти і тяжкості антрациклінових ушкоджень серця. Отримані дані свідчать про доцільність використання ритмокору як

терапії супроводу при лікуванні антрацикліновими антибіотиками хворих онкологічного профілю. Експерименти *in vivo* та *in vitro* продемонстрували значне зменшення загальної токсичності доксорубіцину при одночасному його використанні з ритмокором, не зменшуючи при цьому протипухлинну цитотоксичну дію антрациклінів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В. Антрациклиновая кардиомиопатия. – Донецк: ДИИИ, 2001. – 236 с.
2. Влияние модификаторов на токсичность и противоопухолевую активность адриабластина у мышей / Богущ Т.А., Смирнова Г.Б., Вихлянцева Н.О. и др. // Антибиотики и химиотерапия.-2002.-№2.-С.12-14.
3. Эффективность и безопасность Ритмокора у пожилых больных с ишемической болезнью сердца и экстрасистолической аритмией / Коркушко О.В., Шатило В.Б., Ищук В.А. и др. // Кровообіг та гемостаз. – 2005. - № 3-4. – С. 171-176.
4. Cardioprotective effect of dexrazoxane in patients with breast cancer treated with anthracyclines in adjuvant setting: a 10-year single institution experience / Testore F., Milanese S., Ceste M. et al. // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2008. – Vol. 8, N4. – P.257-263.
5. Carlson R. Cardiotoxicity of the anthracyclines. – 1992.- Vol. 6.-P.95-100.
6. Injac R., Strukelj B. Recent advances in protection against doxorubicin-induced toxicity // Technol Cancer Res. Treat. – 2008. – Vol. 7, N 6. – P.497-516.
7. Jensen B.V. Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer // Semin Oncol - 2006.- Vol. 33, N 3, Suppl. 8. – S.15-21.
8. Jones R.L., Swanton C., Ewer M.S. Anthracycline cardiotoxicity // Expert Opin Drug Saf. – 2006. – Vol.5. – P.791-809.
9. Lopez M. Anthracyclines in the adjuvant treatment of breast carcinoma: thirty years later // Clin. Ter. – 2006.- Vol. 157, N 2. – P.165-177.
10. Ng R., Better N., Green M.D. Anticancer agents and cardiotoxicity // Semin Oncol. – 2006. – Vol. 33, N1.- P.2-14.
11. Scully R.E., Lipshultz S.E. Anthracycline cardiotoxicity in long-term survivors of childhood cancer // Cardiovasc. Toxicol. - 2007. - Vol.7 - P.122-128.

