



УДК 57.017.3

DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6-58-67

РЕГУЛЯЦИЯ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР У КРЫС ЛИНИИ WISTAR В УСЛОВИЯХ СУБХРОНИЧЕСКОГО НИЗКОДОЗОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ДОКСОРУБИЦИНА

М.А. Асанов, А.О. Поддубняк, А.В. Синицкая, М.В. Хуторная, О.Н. Хрячкова,
А.А. Ключева, М.Ю. Синицкий

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Доксорубин – антрациклиновый химиотерапевтический препарат, который останавливает пролиферацию, активирует апоптоз и обладает кумулятивной и дозозависимой кардиотоксичностью. В основе кардиотоксичности антрациклинов лежит повреждение клеток миокарда, сопровождающееся дисфункцией левого желудочка. Дисфункция теломер играет важную роль в процессах клеточного старения, которые ассоциированы с повреждением миокарда.

Цель	Оценить экспрессию генов, кодирующих белки, вовлеченные в процесс регуляции длины теломерных участков ДНК кардиомиоцитов крыс линии Wistar в условиях субхронического низкодозового воздействия доксорубина.
Материалы и методы	В исследование включены две группы самцов крыс линии Wistar: экспериментальная группа (10 крыс, еженедельная инъекция доксорубина в хвостовую вену в дозе 2 мг/кг в течение 4 недель) и контрольная группа (10 крыс, еженедельная инъекция 0,9% NaCl в хвостовую вену в течение 4 недель). С помощью ПЦР определен уровень экспрессии гена <i>Tert</i> и генов шелтеринов <i>Trf1</i> , <i>Trf2</i> , <i>Rap1</i> , <i>Tin2</i> , <i>Tpp1</i> и <i>Pot1</i> .
Результаты	В экспериментальной группе наблюдалось повышение экспрессии генов шелтеринов <i>Trf1</i> , <i>Trf2</i> , <i>Tpp1</i> и <i>Tin2</i> по сравнению с контролем. Уровень мРНК генов <i>Pot1</i> и <i>Rap1</i> был снижен в экспериментальной группе относительно контрольных животных. Ген <i>Tert</i> в изученных группах экспрессировался на крайне низком уровне.
Заключение	Установлено, что удлинение теломерных участков ДНК кардиомиоцитов крыс линии Wistar в ответ на субхроническое низкодозовое воздействие доксорубина обусловлено изменениями в профиле экспрессии генов, кодирующих белки, ответственные за поддержание гомеостаза теломер, и, вероятно, происходит за счет запуска механизма альтернативного удлинения теломер.
Ключевые слова	Кардиотоксичность • Теломеры • Шелтерин • ПЦР • Доксорубин

Поступила в редакцию: 29.04.2025; поступила после доработки: 19.05.2025; принята к печати: 30.05.2025

TELOMERE LENGTH REGULATION IN WISTAR RATS UNDER SUBCHRONIC LOW-DOSE DOXORUBICIN EXPOSURE

M.A. Asanov, A.O. Poddubnyak, A.V. Sinitskaya, M.V. Khutornaya, O.N. Khryachkova,
A.A. Klyueva, M.Yu. Sinitsky

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Doxorubicin is an anthracycline chemotherapeutic drug that stops proliferation, activates apoptosis, and has cumulative and dose-dependent cardiotoxicity. The cardiotoxicity of anthracyclines is based on damage to myocardial cells, accompanied by left ventricular dysfunction. Telomere dysfunction plays an important role in cellular aging processes that are associated with myocardial damage.

Для корреспонденции: Максим Алексеевич Асанов, asanma@kemcardio.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Maxim A. Asanov, asanma@kemcardio.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Aim	To evaluate the expression of genes encoding proteins involved in the regulation of the length of telomeric DNA regions of Wistar rat cardiomyocytes under subchronic low-dose doxorubicin exposure.
Methods	The study included two groups of male Wistar rats: an experimental group (10 rats, weekly injection of doxorubicin into the tail vein at a dosage of 2 mg/kg for 4 weeks) and a control group (10 rats, weekly injection of 0.9% NaCl into the tail vein for 4 weeks). The expression level of TERT and shelterin genes <i>Trf1</i> , <i>Trf2</i> , <i>Rap1</i> , <i>Tin2</i> , <i>Tpp1</i> and <i>Pot1</i> was determined using PCR.
Results	The experimental group was characterized by increased expression of the shelterin genes <i>Trf1</i> , <i>Trf2</i> , <i>Tpp1</i> and <i>Tin2</i> compared to the controls. The mRNA level of <i>Pot1</i> and <i>Rap1</i> was lower in the experimental group compared to the controls. The TERT gene was expressed at an extremely low level.
Conclusion	The study findings revealed that the lengthening of telomeric regions of DNA in Wistar rat cardiomyocytes in response to subchronic low-dose exposure to doxorubicin is due to changes in the expression profile of genes encoding proteins responsible for maintaining telomere homeostasis, and probably occurs due to the triggering of the mechanism of alternative lengthening of telomeres.
Keywords	Cardiotoxicity • Telomere • Shelterin • PCR • Doxorubicin

Received: 29.04.2025; received in revised form: 19.05.2025; accepted: 30.05.2025

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Введение

Доксорубин представляет собой химиотерапевтический препарат из группы антрациклинов, используемый в лечении различных видов злокачественных новообразований. Механизм его действия заключается в остановке пролиферации и активации апоптоза опухолевых клеток посредством ингибирования фермента топоизомеразы II и интеркаляции ДНК [1]. Помимо противоопухолевой активности доксорубин обладает кумулятивной и дозозависимой кардиотоксичностью, что приводит к повышенному риску развития патологий сердечно-сосудистого континуума у онкобольных в долгосрочном периоде [2]. Несмотря на широкое применение антрациклинов, в частности доксорубина, в клинической практике, токсические эффекты этих препаратов многогранны и на настоящий момент до конца не изучены.

Известно, что степень проявления кардиотоксических эффектов, вызванных доксорубином, зависит от используемой дозировки данного препарата, однако четкого порога, после которого необходимо применять кардиозащитные меры, на настоящий момент не существует [3]. Одним из самых опасных проявлений кардиотоксических эффектов доксорубина является развитие у пациентов, проходящих химиотерапевтическое лечение, кардиомиопатии, приводящей к застойной сердечной недостаточности, в основе которой лежит антрациклин-индуцированное повреждение клеток миокарда, сопровождающееся дисфункцией левого желудочка [4]. В последние годы прослеживается

тенденция снижения общей кумулятивной дозировки антрациклина в экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo*. Так, в исследовании М. Ivanová и соавт. общая кумулятивная дозировка мутагена составляла 15 мг/кг [5], а в экспериментах другого исследования при снижении дозировки (5 и 10 мг/кг) наблюдали изменения миокарда левого желудочка и развитие диастолической дисфункции у экспонированных крыс [6].

Дисфункция теломерных участков ДНК кардиомиоцитов играет важную роль в развитии процессов клеточного старения и апоптоза, которые, в свою очередь, ассоциированы с повреждением клеток миокарда [7]. Теломеры представляют собой специфичные высококонсервативные повторяющиеся некодирующие последовательности ДНК, связанные комплексом белков-шелтеринов [8]. Шелтерины участвуют в регуляции биологии теломер и поддержании хромосомной стабильности. Так, шелтериновый комплекс, включающий факторы связывания теломерных повторов (TRF1 и TRF2), стабилизирующий белок, связанный с TRF2 (RAP1), стабилизирующий белок, связанный с TPP1-POT1-комплексом (TIN2), трипептидилпептидазу 1 (TPP1) и белок защиты теломер 1 (POT1), участвует в регуляции длины теломер, поддержании их гомеостаза и влияет на митотическое деление клеток [8]. Кроме того, шелтерин TRF2 поддерживает структуры так называемого колпачка – Т-петли теломер, функция которой заключается в предотвращении слияния концов хромосом и образования их аномалий [9].

Ранее нами показано, что субхроническая низкодозовая экспозиция крыс линии Wistar доксорубицином ассоциирована с парадоксальным увеличением относительной длины теломер кардиомиоцитов лабораторных животных [10], при этом механизмы данного феномена на настоящий момент остаются не изученными. Предполагается, что в основе наблюдаемых эффектов лежит нарушение регуляции процессов, участвующих в поддержании гомеостаза теломер, обусловленное в том числе изменением профиля генной экспрессии кардиомиоцитов.

Цель исследования – оценить экспрессию генов, кодирующих белки, вовлеченные в процесс регуляции длины теломерных участков ДНК кардиомиоцитов крыс линии Wistar в условиях субхронического низкодозового воздействия доксорубина.

Материалы и методы

Формирование исследуемых групп

В настоящее исследование были включены самцы крыс линии Wistar возрастом 10 недель и массой тела около 250 г, содержащиеся в условиях вивария отдела экспериментальной медицины Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово, Российская Федерация). Животных содержали индивидуально в пластиковых клетках, выстланных деревянной щепой, в стандартных лабораторных условиях, включающих 12-часовые циклы света и темноты, температуру окружающей среды 25 ± 1 °C и относительную влажность воздуха $55 \pm 10\%$. Всем животным был обеспечен неограниченный доступ к воде и еде. Мониторинг состояния животных проводился ежедневно. Содержание животных и все манипуляции над ними соответствовали положениям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных целей (Страсбург, 1986). Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 9 от 13.11.2024).

Распределение животных по группам исследования осуществляли без рандомизации и применения каких-либо критериев включения и исключения. В течение четырех недель один раз в неделю крысам в хвостовую вену вводили 0,9% раствор NaCl в объеме 300 мкл (контрольная группа; $n = 10$) или доксорубин в дозировке 2 мг/кг массы тела (экспериментальная группа; $n = 10$) до достижения кумулятивной дозы 8 мг/кг массы тела. Контроль массы тела животных, включенных в эксперимент, и корректировку дозы доксорубина проводили еженедельно. Выбор дозировки доксорубина и

схемы его введения был основан на данных литературы [11] и результатах собственных предыдущих экспериментов [10, 12]. Вывод животных из эксперимента осуществляли через неделю после последней инъекции путем внутрибрюшинного введения пентобарбитала натрия в дозировке 100 мг/кг массы тела.

Выделение РНК из кардиомиоцитов

Эксплантированные сердца животных промыли охлажденным до 4 °C 0,9% раствором NaCl; образцы миокарда (примерно 16 мм²), полученные путем иссечения сердца, помещали в пробирки с лизирующим матриксом D (MP Biomedicals, США), содержащие 500 мкл лизирующего реагента TRIzol (Invitrogen, США), для дальнейшего гомогенизирования на гомогенизаторе FastPrep-24 5G (MP Biomedicals, США), после чего переносили полученный гомогенат в 1,5 мл пробирку типа Эппендорф. Далее из гомогенизированных образцов миокарда проводили выделение общей РНК с помощью стандартного протокола гуанидин тиоцианат-фенол-хлороформной экстракции. К полученному гомогенату добавляли 100 мкл хлороформа, перемешивали на вортексе и инкубировали 3 минуты при комнатной температуре, после чего центрифугировали в течение 15 мин при $12\,000 \times g$ и 4 °C на центрифуге Microfuge 20R (Beckman Coulter, Inc., США). По окончании центрифугирования переносили верхнюю водную фазу, содержащую РНК, в чистую 1,5 мл пробирку типа Эппендорф, доливали в нее 250 мкл изопропилового спирта и мягко перемешивали, после чего инкубировали смесь в течение 10 мин при комнатной температуре. Далее центрифугировали образцы в течение 10 мин при $12\,000 \times g$ и 4 °C, сливали надосадочную жидкость и добавляли в каждую пробирку 500 мкл 75% этилового спирта. Пробирки перемешивали на вортексе и центрифугировали 5 мин при $75\,000 \times g$ и 4 °C. Далее сливали надосадочную жидкость, высушивали образцы на воздухе от остатков спирта и растворяли осажденную РНК в 35 мкл деионизированной воды путем нагрева образцов при 50 °C в течение 10 мин. Качество и количество выделенной РНК проверяли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США), а ее целостность – на спектрофлуориметре Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием набора Qubit RNA IQ Assay Kit (Invitrogen, США). Выделенную РНК хранили до начала следующего этапа эксперимента при температуре –80 °C.

Синтез молекулы кДНК

На основе выделенной РНК с помощью реакции обратной транскрипции и с использованием коммерческого набора High Capacity cDNA Reverse

Transcription Kit (Thermo Fisher Scientific, США) синтезировали молекулу комплиментарной ДНК (кДНК) по протоколу производителя набора. Синтезированную кДНК аликвотировали и замораживали при температуре -20°C до последующего использования.

Определение профиля генной экспрессии

Экспрессию генов интереса *Tert*, *Trf1*, *Trf2*, *Pot1*, *Tpp1*, *Tinf2* и *Rap1* измеряли с помощью количественной полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени (ПЦР в реальном времени) на амплификаторе CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США) в строгом соответствии с общепринятыми на настоящий момент стандартами. ПЦР проводили в 96-луночной планшете, содержащем помимо анализируемых образцов пять стандартов с двукратным разведением (служащих для контроля качества реакции амплификации) и отрицательный контроль (реакционная смесь без кДНК). На каждый анализируемый образец готовили 15 мкл реакционной смеси, содержащей 7,9 мкл мастер-микса «БиоМастер» UDG HS-qPCR SYBR Green (ООО «Биолабмикс», Российская Федерация), по 500 нМ прямого и обратного SYBR Green праймеров (ЗАО «Евроген», Российская Федерация) (табл. 1) и кДНК с финальной концентрацией в реакционной смеси 10 нг/мкл. Каждый образец, стандарт и отрицательный контроль анализировали в трех технических повторах. Программа амплификации состояла из нескольких этапов: 2 мин при 50°C , 2 мин при 95°C , 15 с при 95°C и 60 с при 60°C (40 циклов). Качество ПЦР оценивали путем анализа кривых амплификации в программе Bio-Rad CFX Manager v.3.1 (Bio-Rad, США). Нормирование результатов ПЦР проводили на референсные гены *Actb*, *Gapdh* и *B2m* (табл. 1). Экспрессию генов интереса рассчитывали по методу $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ и выражали в виде кратности ее изменения в экспериментальной группе относительно контроля.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программного пакета GraphPad Prism 8 (GraphPad

Software, США) с использованием методов непараметрической статистики. Нормальность распределения оценивали по методу Колмогорова – Смирнова. Для сравнения групп применяли ранговый U-критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведенного исследования показано, что субхроническое низкодозовое воздействие доксорубина при достижении кумулятивной дозы 8 мг/кг массы тела приводит к изменению профиля экспрессии генов, регулирующих процессы защиты и репарации теломер, в кардиомиоцитах крыс линии Wistar. В частности в экспериментальной группе животных наблюдалось более чем двукратное статистически значимое повышение экспрессии генов таких шелтеринов, как *Trf1*, *Trf2* и *Tpp1*, по сравнению с контролем, а также более чем полторакратное повышение уровня мРНК гена *Tin2*. Вместе с тем уровень мРНК таких шелтеринов, как *Pot1* и *Rap1*, был снижен в экспериментальной группе относительно контрольных животных. Следует отметить, что экспрессия гена *Tert* в изученных группах не различалась, более того,

Таблица 1. Последовательность праймеров, использованных в эксперименте
Table 1. Sequences of primers used in the experiment

Ген / gene	Последовательность праймеров / Primers sequence
<i>TERT</i>	Прямой праймер / Forward Primer: AGTGGTGAACCTCCCTGTGG Обратный праймер / Reverse Primer: CAACCGCAAGACTGACAAGA
<i>Trf1</i>	Прямой праймер / Forward Primer: TACCAAACCTCAAGCCCCATC Обратный праймер / Reverse Primer: GCAGCAAACCTCACATCGAAA
<i>Trf2</i>	Прямой праймер / Forward Primer: AGAAGAAAGCGAGTGGGTGA Обратный праймер / Reverse Primer: TTGTGAGTCCTGTGGCTCTG
<i>Pot1</i>	Прямой праймер / Forward Primer: CAGATTCGGCAGTCACTCAA Обратный праймер / Reverse Primer: CTTCAAAACGGCACACAATG
<i>Tpp1</i>	Прямой праймер / Forward Primer: CAGTGACCACCCAGGACTTT Обратный праймер / Reverse Primer: CAACAGGTCCCACCTTGT
<i>Tinf2</i>	Прямой праймер / Forward Primer: AAAACCAGCATCCCACAGTC Обратный праймер / Reverse Primer: ATGGTAGGCCTGTGTTCCTG
<i>Rap1</i>	Прямой праймер / Forward Primer: GTGAGCCTTGTTTGAATGT Обратный праймер / Reverse Primer: CCTGGGGAATGGGATAGTTT
<i>Actb</i>	Прямой праймер / Forward Primer: ACAACCTTCTGCAGCTCCTC Обратный праймер / Reverse Primer: CCATACCCACCATCACACCTT
<i>Gapdh</i>	Прямой праймер / Forward Primer: TACACTGAGGACCAGGTTG Обратный праймер / Reverse Primer: CCCTGTTGCTGTAGCCATA
<i>B2m</i>	Прямой праймер / Forward Primer: GGTGACCGTGATCTTTCTGGTG Обратный праймер / Reverse Primer: TGAGGAAGTTGGGCTTCCCAT

Примечание: *TERT* – обратная транскриптаза теломеразы; *Trf1* – фактор связывания теломерных повторов 1; *Trf2* – фактор связывания теломерных повторов 2; *Pot1* – белок защиты теломер 1; *Tpp1* – трипептидилпептидаза 1; *Tinf2* – взаимодействующий с *TERF1* ядерный фактор 2; *Rap1* – стабилизирующий белок, связанный с *TRF2*; *Actb* – актин бета; *Gapdh* – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа; *B2m* – $\beta 2$ -микроглобулин.
Note: *Tert* – Telomerase reverse transcriptase; *Trf1* – Telomeric repeat-binding factor 1; *Trf2* – Telomeric repeat-binding factor 2; *Pot1* – Protection of telomeres protein 1; *Tpp1* – Tripeptidyl-peptidase 1; *Tinf2* – *TERF1*-interacting nuclear factor 2; *Rap1* – Ras-related protein 1; *Actb* – Actin beta; *Gapdh* – Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase; *B2m* – $\beta 2$ microglobulin.

данный ген экспрессировался на крайне низком уровне как в экспериментальной, так и в контрольной группах (табл. 2).

Обсуждение

Несмотря на эффективные противоопухолевые свойства доксорубина, его токсическое действие значительно ограничивает его клиническое применение [13]. Кардиотоксические эффекты, возникающие у пациентов, получающих противоопухолевое лечение, впервые были четко определены в руководстве Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии 2022 г. К их числу были отнесены сердечная недостаточность, миокардит, гипертония, аритмии и ряд других [14]. В соответствии с принятой на сегодняшний день классификацией, выделяют два типа кардиотоксичности в зависимости от того, являются ли развившиеся кардиологические нарушения обратимыми или нет. Так, кардиотоксические эффекты I типа, вызываемые препаратами антрациклинового ряда, являются необратимыми, в то время как II тип определяется как обратимая кардиотоксичность, которую можно эффективно купировать путем своевременного вмешательства.

Кроме того, кардиотоксические эффекты классифицируют по времени их возникновения. Ранняя кардиотоксичность, в свою очередь, разделяется на острую, при которой сердечно-сосудистые нарушения возникают во время или в течение нескольких дней или недель после противоопухолевой терапии и проявляются главным образом аритмией, и хроническую, проявляющуюся в течение года после антрациклиновой терапии в виде сердечной недостаточности или кардиомиопатии. Поздние кардиотоксические эффекты возникают в основном более чем через год после окончания лечения антрациклинами и в основном проявляются в виде скрытой дисфункции сердца. Согласно данным последних исследований, примерно у четверти пациентов развивается застойная сердечная недостаточ-

но в ответ на терапию доксорубином [15, 16], что обуславливает важность изучения патогенеза кардиотоксических эффектов и методов их коррекции для современной медико-биологической науки.

Несмотря на обширные исследования механизмов, посредством которых доксорубин вызывает кардиотоксичность, патогенез молекулярных аспектов старения и дисфункции кардиомиоцитов является актуальной темой исследований. Помимо известных источников повреждения клеток миокарда (образование активных форм кислорода, «отравление» топоизомеразы и повреждение митохондрий) относительно недавно были описаны новые пути доксорубин-индуцированной кардиотоксичности. Предположительно, доксорубин вызывает определенный клеточный стресс – аутофагию, посредством которого клеточные компоненты деградируют и перерабатываются в нормальных и стрессовых условиях [17]. Ферроптоз – еще один путь, посредством которого доксорубин оказывает кардиотоксическое действие. Этот процесс представляет собой регулируемую гибель клеток, характеризующуюся железозависимым перекисным окислением липидов и снижением ферритина [18]. Другим механизмом, вызванным токсическим действием доксорубина, является пироптоз – сложный молекулярно-генетический процесс, включающий повышение уровня некодирующей РНК посредством терминальной дифференциации, которая рекрутирует IGF2BP и увеличивает экспрессию NLRP3, что приводит к активации каспазы 1, расщеплению GMDSD-N и высвобождению IL-1β, IL-18 [19].

Доксорубин вызывает кардиотоксические эффекты посредством нескольких механизмов, в том числе за счет ингибирования процесса репликации ДНК, приводящего к таким неблагоприятным последствиям, как окислительный стресс, нарушение функции митохондрий, изменения в белке, регулирующем метаболизм железа, дерегуляция гомеостаза Ca²⁺ и другие, что в совокупности способству-

Таблица 2. Уровень экспрессии генов, участвующих в регуляции теломер, в кардиомиоцитах крыс линии Wistar
Table 2. Expression of telomere regulation genes in cardiomyocytes of Wistar rats

Ген / Gene	Уровень экспрессии, условные единицы / Gene expression		Кратность изменения экспрессии относительно контрольной группы / Fold change in expression relative to the control group	Характер изменения экспрессии относительно контрольной группы / The type of the change in expression relative to the control group	p
	Контрольная группа / Control group	Экспериментальная группа / Experimental group			
TERT	0,000034	0,000037	1,1	Без изменений / No changes	0,789103
Trf1	0,036706	0,085984	2,3	Повышена / Increased	0,0004
Trf2	0,018739	0,047285	2,5		0,000478
Pot1	0,005147	0,004612	0,9		0,002457
Tpp1	0,044913	0,104537	2,3		0,000044
Tin2	0,024884	0,040340	1,6		0,000147
Rap1	0,001046	0,000752	0,7		0,000294

ет постепенному старению кардиомиоцитов [20]. Запуск процесса клеточного старения является одним из главных негативных эффектов химиотерапевтического лечения антрациклинами. Длина теломер считается маркером клеточного старения и изменяется в ответ на окислительный и метаболический стресс, причем именно уменьшение длины теломерных участков ДНК служит [7, 21] рассматривается на настоящий момент в качестве маркера клеточного старения и дисфункции клеток, вызванной воздействием на них различных факторов [22]. Вместе с тем ранее нами получены данные об увеличении относительной длины теломерных участков ДНК у крыс линии Wistar, экспонируемых низкими дозами доксорубина в модели его субхронического воздействия [10], что обуславливает необходимость углубленного изучения молекулярных механизмов данного действия.

В соматических клетках с возрастом теломеры постепенно укорачиваются, что в конечном итоге приводит к остановке деления клеток и запуску механизма апоптоза. Вместе с тем теломерные участки ДНК способны репарироваться и достраиваться при помощи обратной транскриптазы теломеразы (TERT) – фермента, кодируемого одноименным геном [23]. В проведенном нами исследовании ген *Tert* крайне слабо экспрессировался как в кардиомиоцитах крыс, экспонированных доксорубином, так и у животных из контрольной группы. Известно, что уровень экспрессии *Tert* в сердце с возрастом снижается, что позволяет предположить, что этот механизм лежит в основе накопления аномалий в кардиомиоцитах [24]. Исходя из предположения о том, что сердце является постмитотическим органом, считается, что миокард состоит исключительно из терминально дифференцированных клеток, практически не способных к дальнейшему делению [25]. Таким образом, учитывая крайне низкую экспрессию *Tert* и невысокий пролиферативный потенциал кардиомиоцитов, данные клетки могут стать мишенью для токсических агентов (в том числе доксорубина) с последующим накоплением в них различных повреждений ДНК, в частности в ее теломерных участках.

Другой немаловажной группой теломер-ассоциированных регуляторных белков являются белки-шелтерины, которые образуют комплексы, участвующие в регуляции гомеостаза теломер и поддержании их стабильности [26]. Регуляция биологии шелтеринов, в частности её связь с клеточным старением в условиях низкодозового субхронического воздействия доксорубина, до сих пор не изучена в достаточной мере. Стоит отметить, что каждый шелтерин играет уникальную роль в клеточном старении. Результаты нашего исследования демонстрируют увеличение уровня экспрессии генов *Tf1*, *Tf2*, *Tpp1* и *Tin2* у крыс, экспонирован-

ных доксорубином. Механизмы действия TRF1 и TRF2 хорошо известны: данные белки связывают двуцепочечные участки ДНК теломер и регулируют активность теломеразы, причем TRF1 ингибирует удлинение теломер теломеразой, в то время как TRF2 препятствует распознаванию двуцепочечных разрывов ДНК и подавляет ее репарацию [27]. За ингибирование теломеразы также отвечает белок TIN2, связанный с TPP1 и регулирующий активность теломеразы, а также предотвращающий «хрупкость» теломер [28]. Следовательно, увеличенная экспрессия вышеперечисленных генов в совокупности подавляет теломеразу, что в дальнейшем неизбежно приводит к необратимой дисфункции теломер и клеточному старению.

Шелтерин RAP1 покрывает телом- и субтеломерную область хромосомы, таким образом защищая ее и предотвращая излишнюю репликацию [29]. Согласно данным литературы, при условии достаточного количества TRF2 происходит истощение RAP1, и если в дальнейшем ген *Rap1* не экспрессируется, то на концах ДНК увеличивается репликационный стресс, а также запускается механизм альтернативного удлинения теломер [30]. Помимо RAP1 защитную функцию также выполняет шелтерин POT1, который стабилизирует и защищает одонитевую структуру ДНК на концах теломер, косвенно образуя t-петлю и подавляя альтернативный путь удлинения [31]. В настоящем исследовании показано снижение экспрессии генов POT-1 и RAP-1 в кардиомиоцитах крыс.

В условиях крайне низкой секреции теломеразы, а также отсутствия t-петли и «колпачка» теломер в качестве объяснения парадокса длины теломер предлагается механизм альтернативного удлинения теломер. Впервые данный механизм был описан в опухолевых клетках и некоторых иммортализованных клеточных культурах, которые были способны поддерживать длину теломерных участков ДНК в отсутствие активности теломеразы. Предполагается, что процесс альтернативного удлинения теломер активируется в ответ на репликативный стресс, сопровождающийся образованием одно- или двуцепочечных разрывов ДНК, и служит для репарации повреждений. Благодаря данному механизму активируется процесс рекомбинационно-опосредованной репликации теломер, который включает гомологичную рекомбинацию и матричный синтез ДНК. Это приводит к непосредственному достраиванию и удлинению поврежденных теломер, что может рассматриваться в качестве компенсаторного механизма, вызванного воздействием доксорубина на кардиомиоциты [32, 33].

Заключение

Удлинение теломерных участков ДНК кардиомиоцитов крыс линии Wistar в ответ на субхрони-

ческое низкодозовое воздействие доксорубина обусловлено изменениями в профиле экспрессии генов, кодирующих белки, ответственные за поддержание гомеостаза теломер, и, вероятно, происходит за счет запуска механизма альтернативного удлинения теломер.

Конфликт интересов

М.А. Асанов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.О. Поддубняк заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Синицкая заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Хуторная

заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Н. Хрячкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Ключева заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Синицкий заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проведено при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001.

Информация об авторах

Асанов Максим Айдарович, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0747-2495

Поддубняк Алена Олеговна, лаборант-исследователь лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7388-356X

Синицкая Анна Викторовна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Хуторная Мария Владимировна, научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9714-4080

Хрячкова Оксана Николаевна, научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6620-5960

Ключева Анастасия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-8957-5041

Синицкий Максим Юрьевич, кандидат биологических наук заведующий лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4824-2418

Author Information Form

Asanov Maxim A., Junior Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0747-2495

Poddubnyak Alyona O., Laboratory Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7388-356X

Sinitskaya Anna V., PhD in Biological Sciences, Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Khutornaya Maria V., Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9714-4080

Khryachkova Oksana N., Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6620-5960

Klyueva Anastasia A., Junior Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-8957-5041

Sinitsky Maxim Yu., PhD in Biological Sciences, Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4824-2418

Вклад авторов в статью

АМА – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПАО – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

САВ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХМВ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХОН – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАА – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СМЮ – интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

АМА – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ПАО – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

САВ – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KhMV – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KhON – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

КАА – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SMYu – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Li Y, Yan J, Yang P. The mechanism and therapeutic strategies in doxorubicin-induced cardiotoxicity: Role of programmed cell death. *Cell Stress and Chaperones*. 2024;29(5):666-680. doi: 10.1016/j.cstres.2024.09.001
- Tepliyakov AT, Shilov SN, Popova AA, et al. The role of polymorphic variants of NO-synthase, receptor endothelin-1 and NADPH-oxidase in the development of heart failure resulted from chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(3):33-43. (In Russ). doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-33-43
- Zhang J, Jiang H, Zhang J, et al. Effectiveness and safety of pegylated liposomal doxorubicin versus epirubicin as neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for breast cancer: a real-world study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1301. doi: 10.1186/s12885-021-09050-6
- Sheibani M, Azizi Y, Shayan M, et al. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: An Overview on Pre-clinical Therapeutic Approaches. *Cardiovascular Toxicology*. 2022;22(4):292-310. doi: 10.1007/s12012-022-09721-1
- Ivanová M., Dovinová I., Okruhlicová L., Tribulová N., Simončíková P., Barteková M., et al. Chronic cardiotoxicity of doxorubicin involves activation of myocardial and circulating matrix metalloproteinases in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2012; 33(4):459-69. doi:10.1038/aps.2011.194
- Подъячева Е.Ю., Шмакова Т.В., Андреева Д.Д., Торопов Р.И., Чебуркин Ю.В., Данильчук М.С. и др. Профиль молекулярных маркеров фиброза у крыс при воздействии различных доз доксорубина. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2023;59(2):121-130. doi: 10.31857/S0044452923020043
- Rossiello F, Jurk D, Passos JF, et al. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nature Cell Biology*. 2022;24(2):135-147. doi: 10.1038/s41556-022-00842-x
- Tsatsakis A, Oikonomopoulou T, Nikolouzakis TK, et al. Role of telomere length in human carcinogenesis (Review). *International Journal of Oncology*. 2023;63(1):78. doi: 10.3892/ijo.2023.5526
- Rubtsova MP, Nikishin DA, Vyssokikh MY, et al. Telomere reprogramming and cellular metabolism: is there a link? *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(19):10500. doi: 10.3390/ijms251910500
- Asanov MA, Poddubnyak AO, Sinitskaya AV, et al. Telomere length of Wistar rat cardiomyocytes exposed to doxorubicin: in vivo experimental study. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024;178(11):554-557. (In Russ). doi: 10.47056/0365-9615-2024-178-11-554-557
- Nair A, Morsy MA, Jacob S. Dose translation between laboratory animals and human in preclinical and clinical phases of drug development. *Drug Development Research*. 2018;79(8):373-382. doi: 10.1002/ddr.21461
- Asanov MA, Poddubnyak AO, Muhamadiyarov RA, et al. Comprehensive assessment of subchronic low-dose exposure to doxorubicin in the Wistar rat model. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(4):171-179. (In Russ). doi: 10.29001/2073-8552-2024-39-4-171-179
- Al Khafaji AT, Barakat AM, Shayyal AJ, et al. Managing Doxorubicin Cardiotoxicity: Insights Into Molecular Mechanisms and Protective Strategies. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 202539(2):e70155. doi: 10.1002/jbt.70155
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244
- Dempke WCM, Zielinski R, Winkler C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity - are we about to clear this hurdle? *European Journal of Cancer*. 2023;185:94-104. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.019
- Gao F, Xu T, Zang F, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms, Clinical Management and Innovative Treatment. *Drug Design, Development and Therapy*. 2024;18:4089-4116. doi: 10.2147/DDDT.S469331
- Hansen M, Rubinshtein DC, Walker DW. Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2018; 19:579-593. doi: 10.1038/s41580-018-0033-y
- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis. An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012; 149(5):1060-1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042
- Meng L, Lin H, Zhang J, Lin N, Sun Z, Gao F, et al.

Doxorubicin induces cardiomyocyte pyroptosis via the TINCR-mediated posttranscriptional stabilization of NLR family pyrin domain containing 3. *J Mol Cell Cardiol.* 2019; 136:15-26. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.08.009

20. Wang TH, Ma Y, Gao S, et al. Recent Advances in the Mechanisms of Cell Death and Dysfunction in Doxorubicin Cardiotoxicity. *Reviews in Cardiovascular Medicine.* 2023;24(11):336. doi: 10.31083/j.rcm2411336

21. Lin J, Epel E. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms. *Ageing Research Reviews.* 2022;73:101507. doi: 10.1016/j.arr.2021.101507

22. Vaiserman A, Krasnienkov D. Telomere Length as a Marker of Biological Age: State-of-the-Art, Open Issues, and Future Perspectives. *Frontiers in Genetics.* 2021;11:630186. doi: 10.3389/fgene.2020.630186

23. Liu M, Zhang Y, Jian Y, et al. The regulations of telomerase reverse transcriptase (TERT) in cancer. *Cell Death & Disease.* 2024;15(1):90. doi: 10.1038/s41419-024-06454-7

24. Chatterjee S, Leach-Mehrwald M, Huang CK, et al. Telomerase is essential for cardiac differentiation and sustained metabolism of human cardiomyocytes. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2024;81(1):196. doi: 10.1007/s00018-024-05239-7

25. Wu Y, Zhou L, Liu H, et al. LRP6 downregulation promotes cardiomyocyte proliferation and heart regeneration. *Cell Research.* 2021;31(4):450-462. doi: 10.1038/s41422-020-00411-7

26. Lim CJ, Cech TR. Shaping human telomeres: From shelterin and CST complexes to telomeric chromatin

organization. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2021;22(4):283-298. doi: 10.1038/s41580-021-00328-y

27. Mir SM, Samavarchi Tehrani S, Goodarzi G, et al. Shelterin Complex at Telomeres: Implications in Ageing. *Clinical Interventions in Aging.* 2020;15:827-839. doi: 10.2147/CIA.S256425

28. Kallingal A, Krzemieniecki R, Maciejewska N, et al. TRF1 and TRF2: pioneering targets in telomere-based cancer therapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 2024;150(7):353. doi: 10.1007/s00432-024-05867-3

29. Deregowaska A, Lewinska A, Warzybok A, et al. Telomere loss is accompanied by decreased pool of shelterin proteins TRF2 and RAP1, elevated levels of TERRA and enhanced glycolysis in imatinib-resistant CML cells. *Toxicology in Vitro.* 2023;90:105608. doi: 10.1016/j.tiv.2023.105608

30. Deregowaska A, Wnuk M. RAP1/TERF2IP-A Multifunctional Player in Cancer Development. *Cancers.* 2021;13(23):5970. doi: 10.3390/cancers13235970

31. Ueno M. Exploring Genetic Interactions with Telomere Protection Gene POT1 in Fission Yeast. *Biomolecules.* 2023;13(2):370. doi: 10.3390/biom13020370

32. Sohn EJ, Goralsky JA, Shay JW, et al. The Molecular Mechanisms and Therapeutic Prospects of Alternative Lengthening of Telomeres (ALT). *Cancers (Basel).* 2023;15(7):1945. doi: 10.3390/cancers15071945

33. Cesare AJ, Kaul Z, Cohen SB, et al. Spontaneous occurrence of telomeric DNA damage response in the absence of chromosome fusions. *Nature Structural & Molecular Biology.* 2009;16(12):1244-1251. doi: 10.1038/nsmb.1725

REFERENCES

1. Li Y, Yan J, Yang P. The mechanism and therapeutic strategies in doxorubicin-induced cardiotoxicity: Role of programmed cell death. *Cell Stress and Chaperones.* 2024;29(5):666-680. doi: 10.1016/j.cstres.2024.09.001

2. Teplyakov AT, Shilov SN, Popova AA, et al. The role of polymorphic variants of NO-synthase, receptor endothelin-1 and NADPH-oxidase in the development of heart failure resulted from chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(3):33-43. (In Russ). doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-33-43

3. Zhang J, Jiang H, Zhang J, et al. Effectiveness and safety of pegylated liposomal doxorubicin versus epirubicin as neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for breast cancer: a real-world study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1301. doi: 10.1186/s12885-021-09050-6

4. Sheibani M, Azizi Y, Shayan M, et al. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: An Overview on Pre-clinical Therapeutic Approaches. *Cardiovascular Toxicology.* 2022;22(4):292-310. doi: 10.1007/s12012-022-09721-1

5. Ivanová M., Dvořáková I., Okruhlicová L., Tribulová N., Simončíková P., Barteková M., et al. Chronic cardiotoxicity of doxorubicin involves activation of myocardial and circulating matrix metalloproteinases in rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2012; 33(4):459-69. doi:10.1038/aps.2011.194

6. Podyacheva E.Y., Shmakova T.V., Andreeva D.D., Toropov R.I., Cheburkin Y.V., Danilchuk M.S. et al. Molecular markers profile of fibrosis in rats exposed to different doses of doxorubicin. *Žurnal evolucionnoj biohimii i fiziologii.* 2023;59(2):121-130. doi: 10.31857/S0044452923020043.

7. Rossiello F, Jurk D, Passos JF, et al. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nature Cell Biology.* 2022;24(2):135-147. doi: 10.1038/s41556-022-00842-x

8. Tsatsakis A, Oikonomopoulou T, Nikolouzakis TK, et al. Role of telomere length in human carcinogenesis (Review). *International Journal of Oncology.* 2023;63(1):78. doi: 10.3892/ijo.2023.5526

9. Rubtsova MP, Nikishin DA, Vyssokikh MY, et al. Telomere reprogramming and cellular metabolism: is

there a link? *International Journal of Molecular Sciences.* 2024;25(19):10500. doi: 10.3390/ijms251910500

10. Asanov MA, Poddubnyak AO, Sinitskaya AV, et al. Telomere length of Wistar rat cardiomyocytes exposed to doxorubicin: in vivo experimental study. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2024;178(11):554-557. (In Russ). doi: 10.47056/0365-9615-2024-178-11-554-557

11. Nair A, Morsy MA, Jacob S. Dose translation between laboratory animals and human in preclinical and clinical phases of drug development. *Drug Development Research.* 2018;79(8):373-382. doi: 10.1002/ddr.21461

12. Asanov MA, Poddubnyak AO, Muhamadiyarov RA, et al. Comprehensive assessment of subchronic low-dose exposure to doxorubicin in the Wistar rat model. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2024;39(4):171-179. (In Russ). doi: 10.29001/2073-8552-2024-39-4-171-179

13. Al Khafaji AT, Barakat AM, Shayyal AJ, et al. Managing Doxorubicin Cardiotoxicity: Insights Into Molecular Mechanisms and Protective Strategies. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology.* 2025;39(2):e70155. doi: 10.1002/jbt.70155

14. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal.* 2022;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244

15. Dempke WCM, Zielinski R, Winkler C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity - are we about to clear this hurdle? *European Journal of Cancer.* 2023;185:94-104. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.019

16. Gao F, Xu T, Zang F, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms, Clinical Management and Innovative Treatment. *Drug Design, Development and Therapy.* 2024;18:4089-4116. doi: 10.2147/DDDT.S469331

17. Hansen M, Rubinsztein DC, Walker DW. Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms.

Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2018; 19:579–593. doi: 10.1038/s41580-018-0033-y

18. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis. An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012; 149(5):1060-1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042

19. Meng L, Lin H, Zhang J, Lin N, Sun Z, Gao F, et al. Doxorubicin induces cardiomyocyte pyroptosis via the TINCR-mediated posttranscriptional stabilization of NLR family pyrin domain containing 3. *J Mol Cell Cardiol*. 2019; 136:15-26. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.08.009

20. Wang TH, Ma Y, Gao S, et al. Recent Advances in the Mechanisms of Cell Death and Dysfunction in Doxorubicin Cardiotoxicity. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2023;24(11):336. doi: 10.31083/j.rcm2411336

21. Lin J, Epel E. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms. *Ageing Research Reviews*. 2022;73:101507. doi: 10.1016/j.arr.2021.101507

22. Vaiserman A, Krasnienkov D. Telomere Length as a Marker of Biological Age: State-of-the-Art, Open Issues, and Future Perspectives. *Frontiers in Genetics*. 2021;11:630186. doi: 10.3389/fgene.2020.630186

23. Liu M, Zhang Y, Jian Y, et al. The regulations of telomerase reverse transcriptase (TERT) in cancer. *Cell Death & Disease*. 2024;15(1):90. doi: 10.1038/s41419-024-06454-7

24. Chatterjee S, Leach-Mehrwald M, Huang CK, et al. Telomerase is essential for cardiac differentiation and sustained metabolism of human cardiomyocytes. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2024;81(1):196. doi: 10.1007/s00018-024-05239-7

25. Wu Y, Zhou L, Liu H, et al. LRP6 downregulation promotes cardiomyocyte proliferation and heart regeneration. *Cell Research*. 2021;31(4):450-462. doi: 10.1038/s41422-020-00411-7

26. Lim CJ, Cech TR. Shaping human telomeres: From shelterin and CST complexes to telomeric chromatin organization. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2021;22(4):283-298. doi: 10.1038/s41580-021-00328-y

27. Mir SM, Samavarchi Tehrani S, Goodarzi G, et al. Shelterin Complex at Telomeres: Implications in Ageing. *Clinical Interventions in Aging*. 2020;15:827-839. doi: 10.2147/CIA.S256425

28. Kallungal A, Krzemieniecki R, Maciejewska N, et al. TRF1 and TRF2: pioneering targets in telomere-based cancer therapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2024;150(7):353. doi: 10.1007/s00432-024-05867-3

29. Derebowska A, Lewinska A, Warzybok A, et al. Telomere loss is accompanied by decreased pool of shelterin proteins TRF2 and RAP1, elevated levels of TERRA and enhanced glycolysis in imatinib-resistant CML cells. *Toxicology in Vitro*. 2023;90:105608. doi: 10.1016/j.tiv.2023.105608

30. Derebowska A, Wnuk M. RAP1/TERF2IP-A Multifunctional Player in Cancer Development. *Cancers*. 2021;13(23):5970. doi: 10.3390/cancers13235970

31. Ueno M. Exploring Genetic Interactions with Telomere Protection Gene POT1 in Fission Yeast. *Biomolecules*. 2023;13(2):370. doi: 10.3390/biom13020370

32. Sohn EJ, Goralsky JA, Shay JW, et al. The Molecular Mechanisms and Therapeutic Prospects of Alternative Lengthening of Telomeres (ALT). *Cancers (Basel)*. 2023;15(7):1945. doi: 10.3390/cancers15071945

33. Cesare AJ, Kaul Z, Cohen SB, et al. Spontaneous occurrence of telomeric DNA damage response in the absence of chromosome fusions. *Nature Structural & Molecular Biology*. 2009;16(12):1244-1251. doi: 10.1038/nsmb.1725

Для цитирования: Асанов М.А., Поддубняк А.О., Синицкая А.В., Хуторная М.В., Хрячкова О.Н., Ключева А.А., Синицкий М.Ю. Регуляция длины теломер у крыс линии Wistar в условиях субхронического низкодозового воздействия доксорубицина. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(6): 58-67. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-58-67

To cite: Asanov M.A., Poddubnyak A.O., Sinitskaya A.V., Khutornaya M.V., Khryachkova O.N., Klyueva A.A., Sinitsky M.Yu. Telomere length regulation in Wistar rats under subchronic low-dose doxorubicin exposure. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2025;14(6): 58-67. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-58-67