

*На правах рукописи*

**БОБЫЛЕВА ЕЛЕНА ТАИРОВНА**

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИЕЙ  
АНТРАЦИКЛИНАМИ**

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск - 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии

**Научные руководители:**

Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор

**Тепляков Александр Трофимович**

Доктор медицинских наук, доцент

**Шилов Сергей Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

**Васюк Юрий Александрович**

доктор медицинских наук, профессор,  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Российский университет  
медицины» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, кафедра госпитальной  
терапии №1, заведующий

**Сумин Алексей Николаевич**

доктор медицинских наук, Федеральное  
государственное бюджетное научное учреждение  
"Научно-исследовательский институт комплексных  
проблем сердечно-сосудистых заболеваний"  
Министерства науки и высшего образования  
Российской Федерации, лаборатория  
коморбидности при сердечно-сосудистых  
заболеваниях, заведующий

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.04, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а, Научно-исследовательский институт кардиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного  
совета, доктор медицинских наук



Гракова Елена Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Антрациклины являются важным компонентом многих схем химиотерапии, однако их применение связано с повышенным риском развития дисфункции миокарда [Чернов В.И. и соавт., 2016; Гендлин Г.Е. и соавт., 2017; Васюк Ю.А. и соавт., 2021; Чазова И.Е. и соавт., 2022; Lyon A.R. et al., 2022]. Вследствие роста числа выживших после онкопатологии пациентов увеличивается и частота антрациклин-индуцированной дисфункции миокарда. Субклиническое повреждение клеток миокарда антрациклинами может проявляться как бессимптомной левожелудочковой дисфункцией, так и симптоматической сердечной недостаточностью (СН), и оба данных состояния потенциально могут инициировать развитие необратимой кардиомиопатии. Однако если ранняя дисфункция миокарда, развившаяся в первые 12 мес, часто обратима, то поздняя включает в себя каскад повреждений, которые приводят к практически необратимым изменениям [Чазова И.Е. и соавт., 2022; Lyon A.R. et al., 2022; Herrmann J. et al., 2022].

Большинство пациентов остаются бессимптомными во время и после инфузии антрациклина, однако дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и СН могут возникать в течение десятилетий после воздействия, а СН, индуцированная антрациклинами, часто устойчива к терапии и имеет смертность до 79% [Feijen E.A.M.L. et al., 2019]. По этой причине кардиологи, онкологи и ученые фундаментальных наук объединяют свои усилия для того, чтобы лучше понять механизмы развития дисфункции миокарда, индуцированной антрациклинами, и ее прогрессирования.

Феномен хронической антрациклиновой кардиотоксичности включает в себя увеличение всех камер сердца и истончение стенок желудочков, сопровождающиеся непрерывным прогрессирующим снижением фракции укорочения и фракции выброса [Vejrongsap P. et al., 2014]. В некоторых исследованиях также сообщалось об уменьшении массы левого желудочка после терапии антрациклинами [Jordan J.H. et al., 2018]. Морфологические клинические наблюдения и исследования на животных обнаружили атрофию кардиомиоцитов и клеточную микровакуолизацию в миокарде на фоне терапии антрациклинами [Li M. et al., 2020]. Это может объяснить, почему хроническая кардиотоксичность антрациклинов часто необратима. В некоторых недостаточно репрезентативных исследованиях сообщалось о диффузном фиброзе миокарда и развитии воспаления в сердце [Карпуть И.В. и соавт., 2021; Тепляков А.Т. и соавт., 2022; Zhao Y. et al., 2010; Wang L. et al., 2016].

Стратегии профилактики антрациклин-индуцированной сердечной дисфункции включают снижение кумулятивной дозы доксорубицина, доставку препарата на основе липосом, непрерывные инфузии или использование менее токсичных аналогов (таких как эпирубицин) [Емелина Е.И. и соавт., 2021; Васюк Ю.А. и соавт., 2022; Чазова И.Е. и соавт., 2022; Чаулин А.М. и соавт., 2022; Lyon A.R. et al., 2022]. Клиническая проблема, связанная с развитием антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у значительной части пациентов, привела к исследованиям в попытке понять патофизиологию и молекулярные механизмы кардиотоксичности и разработать эффективные меры для ее прогнозирования и предотвращения. Соответственно, кардиопротективные эффекты совместного применения многочисленных агентов, включая нейрогормональные блокаторы, используемые при стандартном лечении СН, а именно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II,  $\beta$ -адреноблокаторы и антагонисты альдостерона, были изучены в доклинических и клинических исследованиях [Емелина Е.И. и соавт., 2021; Васюк Ю.А. и соавт., 2022; Nesk S.L. et al., 2021]. Ведение пациентов с сердечной дисфункцией должно основываться на клинических рекомендациях по сердечной недостаточности [Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации; Visseren F.L. et al., 2021].

Митохондрии кардиомиоцитов являются основными мишенями для антрациклинов. Таким образом, вызванная антрациклинами долгосрочная митохондриальная дисфункция может привести к энергетическому дефициту в кардиомиоцитах [Li M. et al., 2018; Abdullah C.S. et al., 2019; Wallace K.V. et al., 2020; Wu B.V. et al., 2022]. Митохондрии, выделенные из миокарда на фоне его острого и хронического антрациклинового повреждения, показали значительное подавление митохондриального дыхания [Abdullah et al., 2019; Wu B.V. et al., 2022]. В целом, когда антрациклины вызывают митохондриальную дисфункцию, окисление глюкозы временно активируется, в то время как окисление жирных кислот ингибируется. Изменение использования субстрата компенсирует раннюю потерю энергии, но не может удовлетворить долгосрочную потребность в клеточной энергии, что приводит к неадаптивному энергетическому сбою [Wallace K.V. et al., 2020].

Усиление выработки АТФ может работать для смягчения кардиотоксичности антрациклина. Например, раннее исследование показало, что у крыс, которым постоянно вводили фруктозу-1,6-дифосфат, наблюдалось значительное улучшение сердечной функции после однократного и длительного лечения антрациклином [Danesi R. et al., 1990]. Стимуляция митохондриального дыхания с помощью добавок L-карнитина [Cabral R.E.L. et al., 2018; Sayed-Ahmed M.M. et al., 2020] или окислительного фосфорилирования при добавлении смеси, содержащей галактозу/пируват/глутамин [Deus C.M. et al., 2015], также восстановила энергоснабжение миокарда и смягчила кардиотоксичность антрациклина.

Следовательно, митохондриальная дисфункция имеет решающее значение для развития кардиотоксичности, вызванной антрациклинами. Терапия, направленная на митохондриальные механизмы может обеспечить потенциальные стратегии для ослабления кардиотоксичности антрациклинов [Чернов В.И. и соавт., 2015; Murabito A. et al., 2020; Wu B.V. et al., 2022].

Ингибиторы бета-окисления митохондриальных жирных кислот представляют собой многообещающие препараты для лечения дисфункции миокарда, индуцированной антрациклинами, у пациентов на более поздних стадиях заболевания, поскольку они приводят к усиленному окислению глюкозы и предотвращают снижение внутриклеточного уровня АТФ, тем самым обеспечивая правильное функционирование ионных насосов и поддержание клеточного гомеостаза [Dezsi CA. et al., 2016]. Триметазидин представляет собой противоишемический агент, способный специфически ингибировать длинноцепочечный митохондриальный 3-кетоацил-кофермент тиолазу А, который может обеспечить поддержку надлежащего энергетического обмена в кардиомиоцитах, нарушающегося при развитии дисфункции миокарда, индуцированной приемом антрациклинов [Васюк Ю.А. и соавт., 2022; Avagimyan A. et al., 2022].

### **Степень разработанности темы**

Прогноз больных с дисфункцией миокарда, развившейся после терапии антрациклинами, является наиболее неблагоприятным по сравнению ХСН, развившейся как осложнение других заболеваний миокарда (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, клапанная патология) [Feijen E.A.M.L. et al., 2019]. Во многом это обусловлено тем, что в настоящее время точные механизмы, лежащие в основе развития кардиомиопатии, ассоциированной с применением химиотерапии опухолей, остаются малоизученными, что осложняет применение эффективной патогенетической терапии. Поскольку число пациентов, выживших после опухолевого заболевания, неуклонно растет, становится все более актуальным детальное изучение патогенеза развития побочных эффектов использования доксорубина [Ryan T.D. et al., 2019]. Несмотря на значительный прогресс в области кардионкологии за последнее десятилетие, молекулярные механизмы, лежащие в основе кардиотоксичности,

вызванной приемом антрациклинов, еще полностью не выяснены [Мещерина Н.С. и соавт., 2021; Кужелева Е.А. и соавт., 2022; Varricchi G. et al., 2018].

Эналаприл и карведилол являются одними из основных препаратов для лечения ХСН, индуцированной антрациклинами, которые эффективны в снижении частоты систолической дисфункции ЛЖ и предотвращении снижения ФВ ЛЖ [Емелина Е.И. и соавт., 2021; Васюк Ю.А. и соавт., 2022; Fang K. et al. 2021; Beavers C.J. et al., 2022], при этом не все пациенты отвечают на терапию данными препаратами. Существуют респондеры, у которых наблюдается увеличение ФВ ЛЖ после начала терапии, и нереспондеры, у которых ФВ ЛЖ не только не увеличивается, а иногда даже снижается, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение [Васюк Ю.А. и соавт., 2021; Lyon A.R. et al., 2022]. Соответственно, существующие схемы далеки от оптимальных для лечения дисфункции миокарда, индуцированной антрациклинами, и это, вероятно, связано с тем, что механизмы, участвующие в реализации данного типа кардиомиопатии, отличаются от механизмов, лежащих в основе других типов кардиомиопатий, таких как ишемическая, постинфекционная и дилатационная [Bansal N. et al., 2019]. Генетические факторы могут играть важную роль в ответе пациентов на проводимое лечение и потенциально могут помочь идентифицировать подгруппу пациентов с антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью для интенсификации и оптимизации лечения с целью уменьшения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [Chen Y. et al., 2020].

Эффективность триметазидина ранее исследовалась только в рамках первичной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой химиотерапии на ограниченных когортах пациентов [Ватутин Н.Т. и соавт., 2005; Калинин Н.В., 2006; Pascale C. et al., 2002; Tallarico D. et al., 2003]. При этом кардиопротективная эффективность препарата при лечении манифестной антрациклин-индуцированной ХСН ранее не изучалась, что является перспективным, учитывая роль митохондриальной дисфункции в патогенезе кардиотоксичности антрациклинов.

Таким образом, вопросы, связанные с изучением клинико-генетических механизмов развития кардиотоксичности химиотерапии, механизмов обратного ремоделирования сердца с оценкой его молекулярных детерминант, а также с учетом особенностей кардиопротективной терапии, в частности, в отношении лечения ХСН, остаются до конца не изученными, а их решение, направленное на разработку и внедрение схем эффективной профилактики и лечение осложнений, связанных с кардиотоксичностью химиотерапии, представляется весьма актуальной и социально значимой проблемой.

### **Научная гипотеза**

Риск развития и характер течения ХСН, развившейся после химио-лучевой терапии рака молочной железы (РМЖ) с использованием антрациклинов, зависит от генетических факторов, регулирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadrenalовой систем, от активности воспалительного процесса, маркером которого является ST2, и фиброза миокарда, маркером которого могут являться матриксные металлопротеиназы (ММП) и тетранектин. Назначение терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ),  $\beta$ -адреноблокаторами и триметазидином с учетом особенностей полиморфных вариантов генов нейрогуморальных систем и неспецифического воспаления у пациенток с антрациклин-индуцированной ХСН позволит улучшить прогноз заболевания и повысить эффективность лечения.

### **Цель исследования**

Определить молекулярно-генетические факторы прогрессирования хронической сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью химиолучевой

терапии рака молочной железы с использованием антрациклинов, для разработки эффективной профилактики и медикаментозной терапии.

#### **Задачи исследования:**

1. Определить роль растворимого ST2, матричных металлопротеиназ и тетранектина в развитии хронической сердечной недостаточности, индуцированной лучевой терапией и химиотерапией, включающей антрациклины.
2. Оценить роль полиморфных вариантов генов (ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta_1$ -адренорецептора, матричных металлопротеиназ-2 и -9, фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа) и плазменных биомаркеров (растворимого ST2, тетранектина и матричных металлопротеиназ-2 и -9) как факторов, влияющих на течение хронической сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью химио-лучевой терапии с использованием антрациклинов.
3. Определить фармакогенетические особенности эффективности комбинированной кардиотропной терапии с использованием ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и  $\beta$ -адреноблокаторов, а также в сравнении с тройной комбинацией с добавлением триметазида.
4. Обосновать стратегию персонифицированного прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью химио-лучевой терапии с использованием антрациклинов, для осуществления оптимальной диагностической тактики и эффективной вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

#### **Научная новизна исследования**

На основе исследований генетических и молекулярных факторов выработана стратегия персонифицированного прогнозирования развития и прогрессирования дисфункции миокарда, развившейся через 12 месяцев после окончания химио-лучевой терапии рака молочной железы с использованием антрациклиновых антибиотиков у женщин без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний. Проведен комплексный анализ роли полиморфных вариантов генов (ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*),  $\beta_1$ -адренорецептора (*ADRB1*), матричных металлопротеиназ-2 и -9 (*MMP-2* и *MMP-9*), фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (*HIF1 $\alpha$* )) и плазменных биомаркеров (ST2, тетранектина и ММП-2 и -9) в развитии и прогрессировании ХСН, индуцированной антрациклинами.

Впервые показано, что значимую роль в прогрессировании антрациклин-индуцированной ХСН играют повышенные уровни ММП-2 и ММП-9. Продемонстрировано, что полиморфные варианты генов *MMP-2* (rs243865) и *MMP-9* (rs3918242) ассоциированы с неблагоприятным течением ХСН, развившейся после терапии антрациклинами, у женщин без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний. При этом данные полиморфизмы коррелируют с уровнями соответствующих биомаркеров в плазме, что отражает генетическую предрасположенность в качестве фактора риска прогрессирования антрациклин-индуцированной дисфункции миокарда.

Получены новые данные, что важную роль в прогрессировании антрациклин-индуцированной ХСН играют тетранектин и ST2, что проявляется повышенным уровнем в плазме крови растворимого ST2 и пониженным - тетранектина у больных с неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности.

Впервые показано, что носительство генотипов C/C гена *MMP-2* (rs243865), C/C гена *MMP-9* (rs3918242) C/T гена *HIF1 $\alpha$*  (1772C>T, rs11549465), C/G гена *ADRB1* (rs1801253) и A/A гена *ACE* (rs4343) является фактором риска прогрессирующего течения ХСН, индуцированной антрациклинами. Но при этом полиморфные варианты генов *MMP-2* (rs243865), *MMP-9* (rs3918242) и *HIF1 $\alpha$*  (1772C>T, rs11549465) не влияют на риск

развития самой поздней кардиотоксичности через 12 месяцев после окончания химиотерапии, включающей антрациклины.

Впервые установлено, что наибольшую прогностическую значимость в качестве предикторов неблагоприятного течения ХСН, индуцированной антрациклинами, демонстрируют плазменные уровни ММП-9 и тетранектина. ST2 и ММП-2 также прогнозируют неблагоприятное течение ХСН, однако их прогностическая ценность уступает ММП-9 и тетранектину.

Впервые изучены фармакогенетические особенности эффективности  $\beta$ -адреноблокатора карведилола и ингибитора АПФ эналаприла при вторичной профилактике ХСН, индуцированной антрациклинами. Установлена низкая эффективность терапии и дальнейшее прогрессирование ХСН у носителей генотипа C/G гена *ADRB1* (rs1801253) и генотипа A/A гена *ACE* (rs4343). Получены новые данные, что при неблагоприятном прогнозе течения ХСН, индуцированной антрациклинами, в схемы терапии, помимо  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ, целесообразно включать триметазидин.

### **Теоретическая и практическая значимость**

На основе многофакторного анализа этиологических и патогенетических факторов развития ХСН, индуцированной химио-лучевой терапией, включающей доксорубин, получены новые данные, которые открывают широкие возможности для разработки современных подходов к прогнозированию развития и патогенетической вторичной профилактике дисфункции миокарда, развившейся через 1 год после окончания лечения рака молочной железы. Возможными мишенями для разработки патогенетической терапии, направленной на улучшение ее эффективности и прогноза у больных с симптомной дисфункцией миокарда, могут явиться выявленные в исследовании факторы, влияющие на течение ХСН, а именно ММП-2 и -9.

Мониторинг концентраций ММП-9 и тетранектина в плазме крови и определение полиморфных вариантов генов *HIF1 $\alpha$*  (1772C>T, rs11549465), *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253), *ACE* (I/D, rs4343), *MMP-2* (rs243865), *MMP-9* (rs3918242) у больных с антрациклин-индуцированной ХСН позволяет выделить группы пациентов с неблагоприятным течением симптомной дисфункции миокарда для осуществления эффективных профилактических мероприятий.

Перед назначением карведилола и эналаприла проведение персонифицированного фармакогенетического анализа позволяет выделять группу пациентов менее чувствительных к данной терапии. При выявлении носительства генотипа C/G гена *ADRB1* (rs1801253) и генотипа A/A гена *ACE* (rs4343), при которых наблюдается низкая эффективность терапии карведилолом и эналаприлом и дальнейшее прогрессирование ХСН, целесообразно назначить другие лекарственные средства из соответствующих групп  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ. При неблагоприятном прогнозе течения ХСН, индуцированной антрациклинами, в схемы терапии, помимо  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ, необходимо включать триметазидин.

### **Методология исследования и методы исследования**

Исследование выполнено в соответствии со стандартами «Надлежащей клинической практики». Проведено сравнительное 24-месячное проспективное исследование в параллельных группах, в рамках которого описана клиническая фенотипическая характеристика групп пациентов высокого риска неблагоприятного характера течения СН, индуцированной кардиотоксичностью химио-лучевой терапии, включающей антрациклиновые антибиотики. Выполнена сравнительная оценка клинико-функциональных показателей, проведен забор крови для клинико-генетических и молекулярно-биохимических исследований, а также проведена профилактическая

терапия ХСН с использованием иАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов, а также в комбинации с триметазидином.

На первом этапе выполнен скрининг пациентов до начала лечения рака молочной железы для исключения сердечно-сосудистой патологии и дальнейшая оценки развития кардиотоксичности через 12 месяцев после окончания химио-лучевой терапии.

На втором этапе выполнены молекулярно-генетические исследования с идентификацией прогностической значимости полиморфных вариантов генов *ACE*,  $\beta_1$ -адренорецептора, *HIF1A*, *MMP-2* и *MMP-9*, биомаркеров (ST2, тетранектина и MMP-2 и -9), влияющих на течение ХСН, развившейся через 12 месяцев после химиолучевой терапии рака молочной железы.

В рамках третьего этапа проведен фармакогенетический анализ эффективности вторичной патогенетической терапии с использованием комбинации иАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов, а также в сравнении с тройной комбинацией с дополнением триметазидина, направленных на снижение сердечно-сосудистых осложнений.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Прогрессирование дисфункции левого желудочка, индуцированной приемом антрациклинов, ассоциируется с повышением содержания матриксных металлопротеиназ-2 и -9, цитокина ST2 и снижением уровня тетранектина в плазме крови.
2. Полиморфные варианты генов *HIF1 $\alpha$*  (rs11549465), *ADRB1* (rs1801253), *ACE* (rs4343), *MMP-2* (rs243865), *MMP-9* (rs3918242) являются факторами риска неблагоприятного течения антрациклин-индуцированной ХСН.
3. Плазменные уровни MMP-9 и тетранектина являются информативными показателями прогноза неблагоприятного течения дисфункции левого желудочка, индуцированной приемом антрациклинов.
4. Индивидуальная эффективность терапии  $\beta$ -адреноблокатором карведилолом и ингибитором АПФ эналаприлом у больных антрациклин-индуцированной ХСН определяется полиморфными вариантами генов *ADRB1* (rs1801253) и *ACE* (rs4343).
5. Добавление триметазидина к комбинированной терапии дисфункции левого желудочка, индуцированной приемом антрациклинов, карведилолом и эналаприлом повышает эффективность вторичной профилактики ХСН.

#### **Личный вклад автора**

Личное участие автора заключалось в планировании исследования; изучении и анализе литературы по теме диссертации; динамическом обследовании пациентов по окончании химио-лучевой терапии РМЖ и отборе больных согласно критериям включения и исключения, в дальнейшем наблюдении за пациентами после включения в исследование; формировании базы данных, статистической обработке материала и его анализе; написании тезисов, научных статей, в оформлении патентов Российской Федерации; выступлениях с устными и стендовыми докладами на ведущих российских конгрессах.

#### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность, 2020» (Москва, 2020 г.); Европейском конгрессе кардиологов (Амстердам, Нидерланды, 2021); Российском национальном конгрессе кардиологов, 2021 (Санкт-Петербург, 2021); конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность, 2021» (Москва, 2021 г.); Российском национальном конгрессе кардиологов, 2022 (Казань, 2022); конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность, 2022» (Москва, 2022 г.); Третьем Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2022); Четвертом Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2023);

Российском национальном конгрессе кардиологов, 2023 (Москва, 2023); Российском национальном конгрессе кардиологов, 2023 (Москва, 2022); Пятом Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2024); Региональном конгрессе Российского кардиологического общества (Томск, 2024).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 38 научных работ, из них 10 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (80% из Перечня рецензируемых научных изданий, относящихся к категориям К1 и К2), из них 9 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования WOS / Scopus; 3 патента на изобретение (Патент РФ № RU2788612 от 22.08.2022 г., Патент РФ № RU2790788 от 28.02.2023 г., Патент РФ № RU2793672 от 4.04.2023 г.); 1 база данных (№RU 2022620833 от 18.04.2022 г.); 17 тезисов в материалах международных и российских конференций с международным участием, 7 тезисов в материалах всероссийских конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Текст диссертации изложен на 165 страницах, состоит из введения, обзора литературы, характеристики обследованных больных и методов исследования, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 23 отечественных и 263 зарубежных источников. Диссертация содержит 29 таблиц и 10 рисунков.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

В исследование включены 114 женщин (средний возраст 48,0 [46,0; 52,0] лет) через 12 месяцев после завершения химиотерапии (ХТ) по поводу РМЖ с развившейся ХСН. Контрольную группу (n=70) составили женщины (средний возраст 45,0 [42,0; 50,0] лет), которые получали доксорубицин в рамках ХТ, но у них не развилась ХСН через 12 месяцев после завершения ХТ. Все пациенты после окончания лечения РМЖ находились под наблюдением онколога и кардиолога согласно рекомендациям по Минздрава РФ по диспансерному наблюдению за онкологическими больными; им проводилась динамическая оценка состояния сердечно-сосудистой системы с по данным измерения АД, проведения ЭХОКГ и ЭКГ. В течение периода до включения в исследование у пациентов не развилось других, кроме ХСН заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В протокол 24-месячного проспективного клинически контролируемого исследования включены пациенты, давшие свое информированное согласие на участие в исследовании и соответствовали этическим нормам Хельсинской декларации (2000 г.). Исследование одобрено Этическим комитетом ГБУЗ «Городская клиническая поликлиника №16» (протокол № 245 от 25.11.2020 г.).

### **Критерии включения в исследование:**

- женщины в возрасте 40-60 лет через 12 месяцев после окончания химио-лучевого лечения РМЖ 2А-3В стадии;
- применение схем химиотерапии АС (доксорубицин + циклофосфамид) или ТАС (доксорубицин + циклофосфамид + доцетаксел)
- полная ремиссия в отношении РМЖ (класс остаточной опухоли при оценке степени патоморфологического ответа на предшествующую терапию (система RCB) = 0 или I);
- антрациклин-индуцированная кардиотоксичность согласно критериями кардиотоксического поражения сердца после химио-лучевой терапии РМЖ

антрациклинами, предложенными European Society of Medical Oncology's Clinical Practice Guidelines Cardiac Review and Evaluation Committee (2020) [77]: снижение ФВЛЖ от  $\geq 10\%$  от исходного (до начала курса химио-лучевой терапии) или до  $\leq 50\%$  с появлением сопутствующих признаков или симптомов ХСН, выявленных через 12 месяцев после окончания химио-лучевой терапии;

- ХСН I-III ФК (NYHA);
- NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл.

**Критерии исключения из исследования:**

- доказанная патология сердечно-сосудистой системы до начала проведения химиотерапии (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки, кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность, имеющая альтернативную причину манифестации – тяжелое заболевание легких, первичная легочная гипертензия в анамнезе, анемия, индекс массы тела  $>50$  кг/м<sup>2</sup>);
- применение для лечения РМЖ препаратов таргетной терапии и ингибиторов ароматазы;
- рецидив РМЖ или возникновение нового опухолевого заболевания в течение периода наблюдения;
- предшествующее назначение иАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов;
- наличие критериев кардиотоксичности без признаков и симптомов ХСН;
- развитие других, кроме ХСН, заболеваний сердечно-сосудистой системы в течение 12 месяцев после окончания ХТ (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки, кардиомиопатии, легочная гипертензия);
- сахарный диабет 1 и 2 типа;
- сопутствующая тяжелая почечная, печеночная или полиорганная недостаточность; указания на плохую переносимость лекарственных средств;
- хронический алкоголизм, психические расстройства.

Выполнено открытое клинически контролируемое 24-месячное проспективное исследование по изучению патогенетической роли и прогностической значимости биомаркеров (sST2, тетранектин и MMP-2 и -9), а также генетических детерминант (*ACE*, *ADRB1*, *HIF1 $\alpha$* , *MMP-2* и *MMP-9*), определяющих особенности течения антрациклин-индуцированной ХСН, а также фармакогенетические особенности эффективности кардиопротективной терапии с использованием  $\beta$ -адреноблокатора карведилола, ингибитора АПФ эналаприла и препарата, обладающего антигипоксическим действием, триметазидина.

Наблюдение пациенток проводилось в четыре этапа: до начала лечения антрациклинными антибиотиками (исключалось наличие сердечно-сосудистой патологии), через 12 месяцев после завершения лечения РМЖ; затем через 24 и 36 месяцев после окончания ХТ осуществлялась оценка особенностей течения ХСН и эффективности проводимой терапии. Общий период наблюдения составил 40-42 месяца от момента первичного обследования перед проведением ХТ. При ухудшении самочувствия пациентов в периоды между установленными сроками наблюдения проводились дополнительные обследования.

Проведена оценка фармакогенетических показателей эффективности лечения пациентов (n=114) с симптомами и признаками сердечной недостаточности I-III ФК по NYHA и критериями дисфункции сердца, индуцированной приемом антрациклинов, с распределением в группы терапии:

- использованием иАПФ (эналаприла) +  $\beta$ -адреноблокатора (карведилола) у всех пациенток в течение 12 месяцев после манифестации ХСН;

- в дальнейшем 67 больных продолжили получать вышеуказанную терапию еще в течение 12 месяцев наблюдения, а 47 пациенткам к комбинации эналаприл + карведилол добавили триметазидин в дозировке 80 мг 1 раз в сутки. До назначения триметазида на фоне лечения комбинацией карведилола и эналаприла у больных отмечалось прогрессирование структурно-функциональных изменений миокарда (снижение ФВ ЛЖ, КДР и КСР левого желудочка), прогрессирование ХСН по данным теста 6-минутной ходьбы. Наблюдение за больными на фоне тройной терапии составило 12 месяцев.

В группе сравнения (n=70) без признаков поражения сердца через 12 месяцев после окончания химио-лучевой терапии проводилось динамическое наблюдение с оценкой кардиотоксического поражения сердца по данным ЭХО-КГ (с оценкой ФВ ЛЖ, КДР и КСР левого желудочка, размеров левого предсердия), проявлений сердечной недостаточности по клиническим признакам и симптомам, уровню NT-proBNP. Также в данной группе проводилась оценка развития рецидива РМЖ. В случае развития кардиотоксичности и ХСН в более поздние сроки (более 12 месяцев) после окончания лечения РМЖ пациентки исключались из группы сравнения с фиксацией конечной точки наблюдения.

В случаях рецидива РМЖ во всех группах наблюдения данные пациенты исключались из дальнейшего наблюдения в отношении развития и течения ХСН.

Для лечения РМЖ применялась схема, включающая комбинацию доксорубина и циклофосфида (АС), к данным препаратам некоторым больным добавляли таксаны (схема ТАС). Кумулятивная доза доксорубина составляла 300-360 мг/м<sup>2</sup>. Группы сопоставимы по стадии РМЖ (2А-3В), предшествующей схеме полихимиотерапии, по суммарной дозе доксорубина, по суммарной очаговой дозе при лучевой терапии и пораженной молочной железе (правая или левая).

Физическая толерантность пациенток оценивалась по тесту 6-минутной ходьбы.

Оценивалась динамика тяжести ХСН (по ФК по NYHA) и характера течения ХСН согласно критериям неблагоприятного течения (группа А, n=54) и благоприятного (группа Б, n=60). Клиническое течение заболевания считали, как неблагоприятное, если в течение 24 месяцев наблюдения на фоне адекватно проводимой терапии состояние пациента отвечало следующим критериям: увеличение ФК ХСН по NYHA на 1 и более; госпитализация по поводу СН 1 раз и более; прогрессивное ухудшение структурно-функциональных изменений левого желудочка; летальность либо другие неблагоприятные клинические события.

Для выделения ДНК из клеток букального эпителия использовали метод фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование проводили методом ПЦР.

Определение уровней NT-proBNP, SST2, тетранектина и ММП-2 и -9 в крови проводили методом иммуноферментного твердофазного анализа.

### **Статистическая обработка материала**

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 11.5.0.0. Количественные переменные определяли в виде медианы (Me), а также 25-й и 75-й квартилей (25Q и 75Q). Для проверки статистических гипотез при сравнении 2-х независимых групп использовали критерий Манна-Уитни. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц 2x2). Для определения уровней биомаркеров в качестве предикторов неблагоприятного течения ХСН использовали ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC). Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Для контроля результатов генетического исследования случайной выборки особей из популяции использовали тест на равновесие Харди-Вайнберга. При определении связи генотипа с вариантами течения заболевания вычисляли ОШ (отношения шансов) и его доверительного интервала.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Прогностическое и патогенетическое значение матриксных металлопротеиназ у пациентов с антрациклин-индуцированной сердечной недостаточностью

При оценке уровней матриксных металлопротеиназ в зависимости от особенностей течения ХСН выявлено, что исходные плазменные уровни ММП-2 были выше на 8% ( $p=0,017$ ) и ММП-9 на 18,4% ( $p<0,001$ ) в группе 1 с неблагоприятным течением ХСН, чем в группе 2 (табл. 1).

Таблица 1 - Исходные (через 12 месяцев после окончания ХТ) уровни матриксных металлопротеиназ в зависимости от течения ХСН, индуцированной антрациклинами

Параметр	Группа А Неблагоприятное течение ХСН n=54	Группа Б Благоприятное течение ХСН n=60	p-value
ММП-2, нг/мл	376,8 (329,5; 426,7)	348,1 (295,3; 381,7)	0,017
ММП-9, нг/мл	23,6 (21,4; 24,6)	19,9 (19,4; 20,7)	<0,001

Примечание. ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ММП - матриксная металлопротеиназа.

При оценке динамики матриксных металлопротеиназ в течение 24-месячного проспективного наблюдения выявлено, что группе Б уровень ММП-2 снизился ( $p<0,001$ ) с 348,1 (295,3; 381,1) до 278,5 (245,4; 349,0) нг/мл через 24 месяца наблюдения. В группе А уровень ММП-2, напротив, увеличился ( $p<0,001$ ) с 376,8 (329,5; 426,7) до 481,4 (389,8; 518,7) нг/мл к концу периода наблюдения (рис. 1).

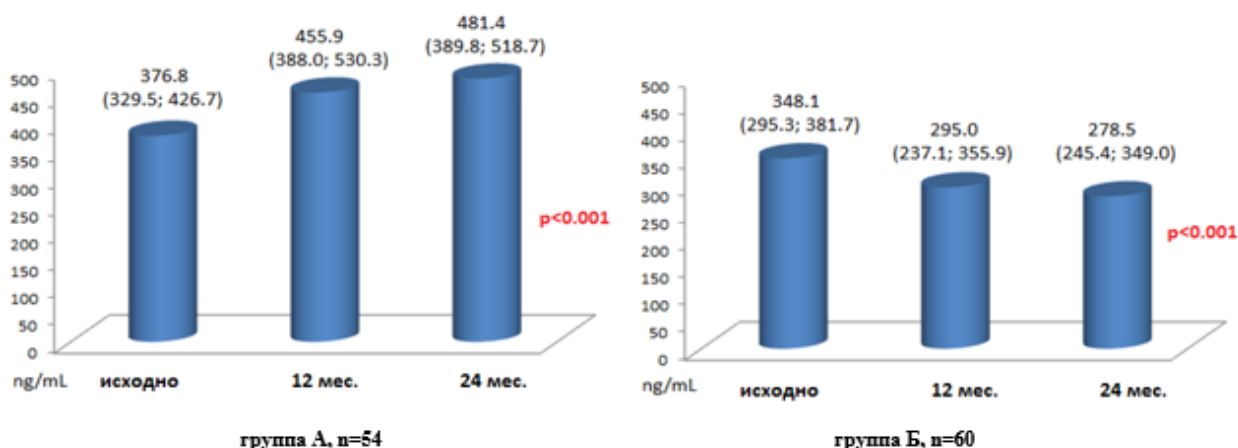


Рисунок 1 - Динамика уровней матриксной металлопротеиназы-2 в течение 24 месячного наблюдения

Динамика уровня ММП-9 имела схожую динамику: в группе А концентрация маркера существенно ( $p<0,001$ ) повысилась, в группе Б - снизилась через 24 месяца наблюдения (рис. 2).

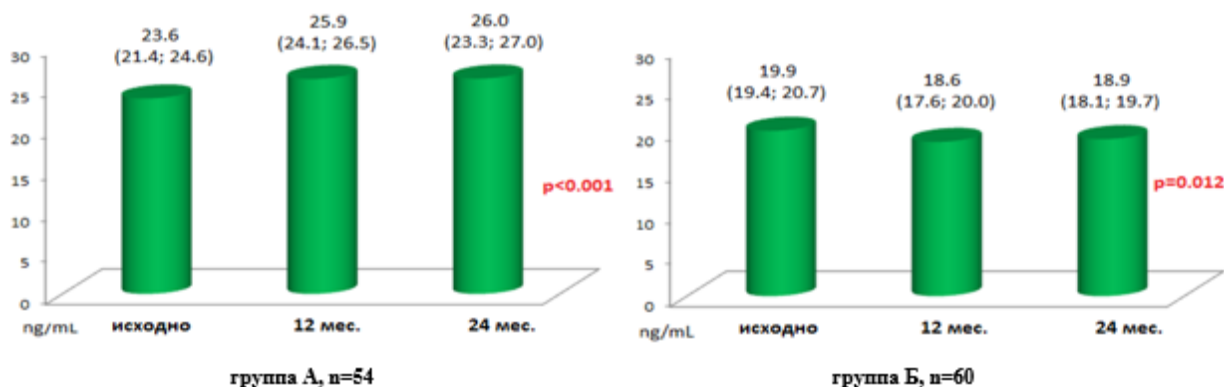


Рисунок 2 - Динамика уровней матриксной металлопротеиназы-9 в течение 24 месячного наблюдения

Наличие C/C генотипа гена *MMP-2* (ОШ=4,76;  $p=0,029$ ) и C/C генотипа гена *MMP-9* (ОШ=15,23;  $p<0,0001$ ) ассоциировано с неблагоприятным течением исследованной патологии (табл. 2). Генотип T/T гена *MMP-9* (ОШ=0,312;  $p=0,001$ ), напротив, значимо ассоциируется с благоприятным течением ХСН.

Таблица 2 - Риск неблагоприятного течения ХСН в зависимости от генотипов генов *MMP-2* (rs243865) и *MMP-9* (rs3918242)

Генотип	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p-value
<i>MMP-2</i> (rs243865)			
C/C	4,775	2,321-21,511	0,029
C/T	0,678	0,218-1,521	0,218
T/T	0,932	0,123-2,114	0,886
<i>MMP-9</i> (rs3918242)			
C/C	15,23	4,275-31,020	<0,001
C/T	1,121	0,572-2,213	0,737
T/T	0,312	0,209-2,541	0,001

Примечание. ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ММП - матриксная металлопротеиназа.

Проанализирована динамика эхокардиографических параметров, уровней NT-proBNP и тестовой дистанции 6-минутной ходьбы в течение периода наблюдения в зависимости от полиморфизмов генов *MMP-2* (rs243865) и *MMP-9* (rs3918242). У женщин с генотипом C/C *MMP-2* (rs243865) наблюдалось дальнейшее прогрессирование проявлений антрациклин-индуцированной ХСН. У этих пациентов ФВЖ достоверно ( $p<0,001$ ) снизилась на 13,2% с 50 (47; 52) до 43 (35; 49)%, конечный систолический размер увеличился на 7,7% ( $p<0,001$ ), и конечный диастолический размер - на 4,0% ( $p<0,001$ ). У носителей генотипов C/T и T/T не было существенных изменений в этих параметрах, за исключением уровней NT-proBNP, которые значительно снизились в течение периода наблюдения ( $p<0,05$ ). У женщин с генотипом C/C *MMP-9* (rs3918242) также наблюдалось дальнейшее прогрессирование СН, которое проявлялось снижением ФВ ЛЖ и увеличением размеров ЛЖ, но наблюдалась тенденция к снижению уровня NT-proBNP на 15,7% ( $p = 0,052$ ).

Эхокардиографические параметры у носителей C/T генотипа *MMP-9* (rs3918242) не изменились, но уровни NT-proBNP значительно снизились ( $p<0,001$ ). У носителей T/T генотипа *MMP-9* (rs3918242) параметры ремоделирования ЛЖ значительно улучшились в течение 24 месяцев наблюдения.

## Влияние гена фактора, индуцируемого гипоксией, на течение симптомной дисфункции левого желудочка, вызванной приемом антрациклинов, и эффективность антигипоксической терапии триметазидином

При оценке влияния полиморфных вариантов гена *HIF1α* на течение симптомной дисфункции левого желудочка, вызванной приемом антрациклинов, установлено, что наличие генотипа С/Т полиморфного локуса 1772С>Т гена *HIF1α* (rs11549465) (ОШ=2,93; p=0,009) ассоциировалось с неблагоприятным течением ХСН после химиотерапии антрациклинами (табл. 3). Это обосновывает целесообразность использования гена *HIF1α* (rs11549465), в качестве неинвазивного маркера высокого риска прогрессирования данной патологии.

Таблица 3 - Частоты встречаемости генотипов гена фактора, индуцируемого гипоксией 1 альфа (rs11549465), в исследованных группах (n, %)

Ген	Генотип	Группа А Неблагоприятное течение ХСН n=54	Группа Б Благоприятное течение ХСН n=60	ОШ	p-value
<i>HIF1α</i> (1772С>Т, rs11549465)	С/С	15 (27,8)	42 (70,0)	2,52	0,001
	С/Т	37 (68,5)	14 (23,3)	2,93	0,009
	Т/Т	2 (3,7)	4 (6,7)	1,81	0,246

Примечание. ХСН - хроническая сердечная недостаточность, *HIF1α* - фактор, индуцируемого гипоксией 1 альфа, ОШ – отношение шансов.

У женщин с С/Т генотипом гена *HIF1A* (1772С>Т, rs11549465) наблюдалось дальнейшее прогрессирование антрациклин-индуцированной ХСН в течение 24 месяцев наблюдения. У этих пациенток ФВ ЛЖ значительно (p<0,001) снизилась на 11,8% с 51 (47; 53) до 45 (43; 46)%, конечный систолический размер увеличился на 7,8% (p<0,001) и конечный диастолический размер на 5,2% (p <0,001). У носителей генотипов Т/Т не было существенных изменений в этих параметрах, за исключением уровней NT-proBNP, которые значительно снизились в течение периода наблюдения (p <0,05). У пациентов с генотипом С/С ФВ ЛЖ увеличилась на 4% (p=0,049), а уровень NT-proBNP снизился на 37,2% (p <0,001).

В рамках нашего исследования все пациентки после выявления дисфункции миокарда, индуцированной приемом антрациклинов, получали терапию β-адреноблокатором карведилолом ежедневно в дозе 25-50 мг/сут, в два приема в равных долях и ингибитором АПФ эналаприлом ежедневно в дозе 10-20 мг/сут, в два приема в равных долях. Контрольные точки для оценки эффективности проводимой терапии – 12 и 24 месяца наблюдения. После 12 месяцев терапии ХСН карведилолом и эналаприлом 47 больным, у которых несмотря на проводимое лечение отмечалось прогрессирование дисфункции миокарда, к терапии был добавлен триметазидин.

Через 12 месяцев терапии триметазидином оценивали динамику течения ХСН. До назначения триметазидина на фоне лечения комбинацией карведилола и эналаприла у больных отмечалось прогрессирование структурно-функциональных изменений миокарда (снижение ФВ ЛЖ, увеличение размеров левого предсердия, КДР и КСР левого желудочка), прогрессирование ХСН по данным теста 6-минутной ходьбы.

После добавления триметазидина к проводимому ранее лечению карведилолом и эналаприлом через 12 месяцев комбинированной терапии отмечено существенное повышение ФВ ЛЖ (p=0,004), уменьшение размеров ЛП (p=0,001), КСР (p=0,045) и КДР (p=0,022). Также на фоне проводимой терапии значимо снизился уровень

предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ( $p=0,005$ ), увеличилась дистанция при проведении теста 6-минутной ходьбы ( $p=0,009$ ): с 387 (335; 445) метров, что соответствовало 2 функциональному классу ХСН, до 432 (408; 476) метров (1 функциональный класс ХСН).

Следовательно, при неэффективности лечения ХСН, индуцированной кардиотоксичностью химиотерапии, карведилолом и эналаприлом добавление к лечению триметазидина ассоциируется с достоверным регрессом клинических (тест 6-минутной ходьбы), лабораторных (NT-proBNP) и ЭХОКГ-признаков сердечной недостаточности.

При оценке фармакогенетических особенностей эффективности терапии триметазидином не было обнаружено ассоциаций между полиморфизмом гена *HIF1 $\alpha$*  и значимой динамикой эхокардиографических параметров, уровней NT-proBNP и дистанции в тесте 6-минутной ходьбы.

### **Фармакогенетический анализ эффективности терапии карведилолом и эналаприлом хронической сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью полихимиотерапии**

Наличие генотипа C/G гена *ADRB1* rs1801253 (ОШ=2,01;  $p=0,004$ ) и генотипа A/A гена *ACE* rs4343 (ОШ=4,21;  $p=0,003$ ) ассоциировалось с дальнейшим снижением ФВ ЛЖ и прогрессированием симптомов СН, несмотря на проводимую терапию. Носительство генотипа G/G гена *ADRB1* (rs1801253) (ОШ=0,55;  $p<0,001$ ) и генотипа G/G гена *ACE* (rs4343) (ОШ=0,65;  $p=0,001$ ) ассоциировалось с улучшением симптомов СН и увеличением ФВ ЛЖ на 6%. Таким образом, пациенты с данными генотипами имели пользу от терапии  $\beta$ -адреноблокатором (карведилолом) и ингибитором АПФ (эналаприлом) для лечения ХСН, индуцированной приемом антрациклинов (табл. 4).

Таблица 4 - Частота встречаемости генотипов, n, %, и отношение шансов

Ген	Генотип	Группа А	Группа Б	ОШ	95% CI	$\chi^2$ Пирсона	p-value
<i>ADRB1</i> (Arg389Gly, rs1801253)	C/C	10 (32,3)	11 (21,6)	0,98	0,87–1,12	1,16	0,282
	C/G	21 (67,7)	18 (35,3)	2,01	1,91–2,27	8,13	0,004
	G/G	0 (0,0)	22 (43,1)	0,55	0,18–1,11	18,27	<0,001
<i>ACE</i> (I/D, rs4343)	A/A	16 (51,5)	10 (19,6)	4,21	2,89–11,54	9,12	0,003
	A/G	14 (45,3)	24 (47,1)	0,98	0,9–1,13	0,04	0,867
	G/G	1 (3,2)	17 (33,3)	0,65	0,38–1,43	10,20	0,001

Примечание. ОШ – отношение шансов, *ADRB1* –  $\beta_1$ -адренорецептор, *ACE* – ангиотензинпревращающий фермент, 95% CI – 95% доверительный интервал.

### **Роль растворимого sST2 и тетранектина в стратификации неблагоприятного течения дисфункции миокарда, индуцированной терапией антрациклинами**

При оценке уровней sST2 и тетранектина в зависимости от особенностей течения ХСН выявлено, что исходные плазменные уровни sST2 были выше на 26,9% ( $p<0,001$ ), а тетранектина – ниже на 32,4% ( $p<0,001$ ) в группе А с неблагоприятным течением ХСН, чем в группе Б (табл. 5).

По данным ROC-анализа концентрации sST2  $\geq 32,4$  нг/мл (чувствительность 64%, специфичность 70,5%; AUC=0,691;  $p=0,002$ ) были идентифицированы как предикторы неблагоприятного течения дисфункции ЛЖ в течение 24 месяцев наблюдения (рис. 3). Однако тетранектин продемонстрировал лучшую прогностическую значимость: концентрация тетранектина  $\leq 15,4$  нг/мл (чувствительность 69%, специфичность 72%; AUC=0,764;  $p<0,001$ ) являлась более надежным предиктором прогрессирующего течения ХСН, индуцированной приемом антрациклинов (рис. 3).

Таблица 5 - Исходные уровни sST2 и тетранектина в зависимости от течения ХСН, индуцированной антрациклинами

Параметр	Группа А Неблагоприятное течение ХСН n=54	Группа Б Благоприятное течение ХСН n=60	p- value
Растворимый ST2, нг/мл	41,2 (32,1; 47,6)	30,1 (27,3; 34,9)	<0,001
Тетранектин, нг/мл	13,9 (12,7; 16,8)	18,4 (16,9; 20,7)	<0,001

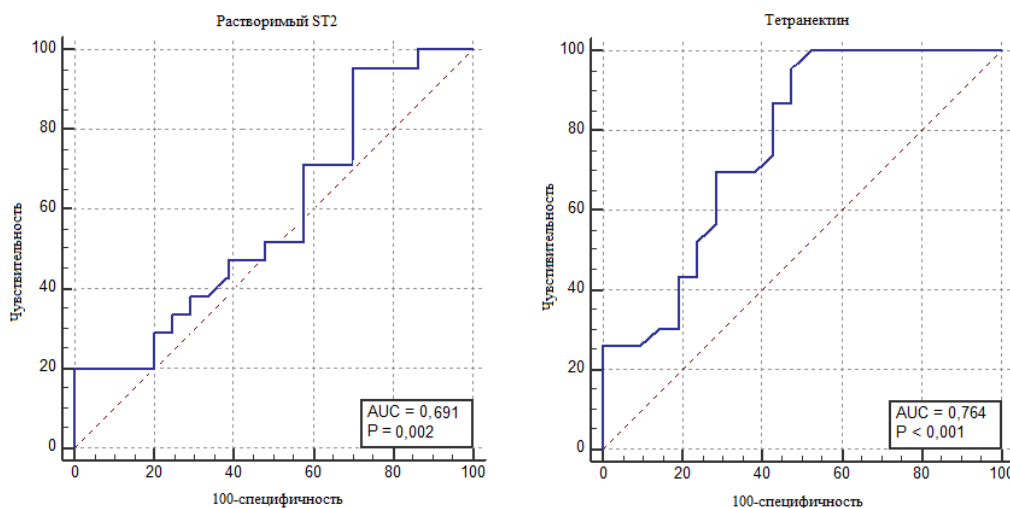


Рисунок - 3. Чувствительность и специфичность уровней sST2 и тетранектина в прогнозе неблагоприятного течения ХСН, индуцированной антрациклинами

### ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейших исследований в данной области связаны с совершенствованием прогностических моделей для стратификации сердечно-сосудистых рисков у пациентов со злокачественными новообразованиями, которым планируется химио- и лучевая терапия. Представляется перспективным изучение фармакогенетической эффективности других  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ, помимо карведилола и эналаприла, для лечения антрациклин-индуцированной ХСН. Кроме того, в нашем исследовании триметазидин назначался женщинам, плохо отвечающим на 12-месячную терапию карведилолом и эналаприлом. Поэтому практически важным является дальнейшее исследование эффективности триметазида в случае его применения в схемах при инициации комбинированной терапии дисфункции миокарда, индуцированной антрациклинами.

### ВЫВОДЫ

1. Повышенные плазменные уровни матричных металлопротеиназ-2 и -9 ассоциированы с неблагоприятным течением ХСН, индуцированной антрациклинами, что указывает на ремоделирование внеклеточного матрикса как важного звена в патогенезе дисфункции левого желудочка, индуцируемой приемом антрациклинов. При носительстве генотипа C/C гена *MMP-2* (rs243865) ( $p < 0,001$ ) и генотипа C/C гена *MMP-9* (rs3918242) ( $p < 0,001$ ) в плазме крови регистрируется повышение уровня кодируемых белков (матричных металлопротеиназ-2 и -9, соответственно), что отражает генетическую предрасположенность в качестве фактора риска прогрессирования антрациклин-индуцированной дисфункции миокарда.
2. Предрасполагающими факторами неблагоприятного течения дисфункции левого желудочка, индуцируемой приемом антрациклинов, является носительство генотипа C/C гена *MMP-2* (rs243865) (ОШ=4,76;  $p=0,029$ ), генотипа C/C гена *MMP-9* (rs3918242)

(ОШ=15,23;  $p < 0,0001$ ), генотипа C/T гена *HIF1 $\alpha$*  (rs11549465) (ОШ=2,93;  $p = 0,009$ ), генотипа C/G гена *ADRB1* (rs1801253) (ОШ=2,01;  $p = 0,004$ ) и генотипа A/A гена *ACE* (rs4343) (ОШ=4,21;  $p = 0,003$ ).

3. Прогрессирование поражения сердца через 12 после окончания лечения рака молочной железы антрациклинами у больных с неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности сопровождается повышением уровня растворимого ST2 и снижением уровня тетранектина в плазме крови.

4. Определение уровня матриксной металлопротеиназы-9  $\geq 21,3$  нг/мл (чувствительность 86%, специфичность 84,4%; AUC=0,9;  $p < 0,001$ ) и уровня тетранектина  $\leq 15,4$  нг/мл (чувствительность 69%, специфичность 72%; AUC=0,764;  $p < 0,001$ ) в плазме крови позволяет прогнозировать неблагоприятное течение дисфункции левого желудочка, индуцируемой приемом антрациклинов, в течение 24 месяцев.

5. У больных ХСН, индуцированной приемом антрациклинов, комбинированная терапия карведилолом и эналаприлом эффективна в отношении регресса ремоделирования сердца, снижения уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида и проходимой дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой. Эффективность терапии карведилолом и эналаприлом зависит от полиморфных вариантов генов – у носителей G/G генотипа гена *ADRB1* (rs1801253) и генотипа G/G гена *ACE* (rs4343) лечение более эффективно по сравнению с носителями других генотипов соответствующих полиморфных вариантов генов.

6. При низкой эффективности терапии ХСН, индуцированной кардиотоксичностью антрациклинов, карведилолом и эналаприлом добавление к лечению триметазида ассоциируется с достоверным регрессом клинических (тест 6-минутной ходьбы), лабораторных (предшественника мозгового натрийуретического пептида) и эхокардиографических признаков сердечной недостаточности. Эффективность триметазида не зависит от полиморфных вариантов гена фактора, индуцируемого гипоксией-1 $\alpha$  (rs11549465).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогноза прогрессирования в течение 24 месяцев дисфункции миокарда, индуцированной приемом антрациклинов, рекомендуется через 12 месяцев после окончания химио-лучевой терапии рака молочной железы определять содержание матриксной металлопротеиназы-9 и тетранектина в плазме крови.

2. При развитии антрациклин-индуцированной ХСН рекомендуется определять полиморфные варианты генов *MMP-2* (rs243865), *MMP-9* (rs3918242), *HIF1 $\alpha$*  (rs11549465) *ADRB1* (rs1801253) и *ACE* (rs4343) и при подтверждении носительства генотипа C/C гена *MMP-2*, генотипа C/C гена *MMP-9*, генотипа C/T гена *HIF1 $\alpha$* , генотипа C/G гена *ADRB1* или генотипа A/A гена *ACE* (rs4343) считать риск дальнейшего прогрессирования патологии повышенным.

3. Оценка полиморфизма гена *ADRB1* (rs1801253) и гена *ACE* (rs4343) рекомендуется до начала лечения дисфункции миокарда, индуцированной приемом антрациклинов, у женщин без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний, чтобы идентифицировать особую когорту пациентов ХСН, которым может помочь персонифицированная оптимизация лечения с целью уменьшения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Носители генотипа G/G гена *ADRB1* и генотипа G/G гена *ACE* имеют явные преимущества от терапии карведилолом и эналаприлом.

4. При неэффективности лечения ХСН, индуцированной кардиотоксичностью химиотерапии, карведилолом и эналаприлом рекомендуется добавить к терапии триметазидин для повышения ее эффективности.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК, и журналах, издаваемых зарубежом*

1. Ратушняк Е.Т. Роль провоспалительных цитокинов в развитии антрациклин-индуцированной сердечной недостаточности / Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Березикова Е.Н., Гракова Е.В., Неупокоева М.Н., Копьева К.В., **Ратушняк Е.Т.**, Степачев Е.И. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – № 2. – С. 66–74.
2. Ratushnyak E.T. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: The Role of Endothelial Dysfunction / Grakova E.V., Shilov S.N., Kopeva K.V., Berezikova E.N., Popova A.A., Neupokoeva M.N., **Ratushnyak E.T.**, Teplyakov A.T. // Cardiology. - 2021. – Vol. 146. – P. 315–323.
3. Ratushnyak E.T. Anthracycline-induced cardiotoxicity in women without cardiovascular diseases: molecular and genetic predictors / Kopeva K.V., Grakova E.V., Shilov S.N., Berezikova E.N., Popova A.A., Neupokoeva M.N., **Ratushnyak E.T.**, Teplyakov A.T. // Acta Cardiol. – 2021. - Vol. 16. - P. 1-10.
4. Ratushnyak E.T. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? / Grakova E.V., Shilov S.N., Kopeva K.V., Berezikova E.N., Popova A.A., Neupokoeva M.N., **Ratushnyak E.T.**, Teplyakov A.T. // Int J Cardiol. – 2022. – Vol. 350.- P. 55-61.
5. Ratushnyak E.T. The human hypoxia-inducible factor 1alpha gene in anthracycline-induced heart failure / Kopeva K.V., Grakova E.V., Shilov S.N., Berezikova E.N., Popova A.A., Neupokoeva M.N., **Ratushnyak E.T.**, Teplyakov A.T. // Cor Vasa. – 2022. – Vol. 64. – P. 390–397.
6. Бобылева Е.Т. Прогностическое значение матриксных металлопротеиназ у пациентов с антрациклин-индуцированной сердечной недостаточностью / Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Копьева К.В., **Бобылева Е.Т.**, Березикова Е.Н., Попова А.А., Самсонова Е.Н. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11(3). - С 72-78.
7. Ратушняк Е.Т. Фармакогенетика в лечении антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у женщин без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний / Гракова Е.В., Копьева К.В., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А., Неупокоева М.Н., **Ратушняк Е.Т.**, Калюжин В.В., Тепляков А.Т. // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21 (4). – С. 44-53.
8. Ратушняк Е.Т. Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность: роль генетических предикторов / Копьева К.В., Гракова Е.В., Шилов С.Н., Попова А.А., Березикова Е.Н., Неупокоева М.Н., **Ратушняк Е.Т.**, Тепляков А.Т. // Кардиология. – 2023. – Т. 63(4). – С. 22-28.
9. Бобылева Е.Т. Прогностическая роль гуморальных маркеров у больных с дисфункцией левого желудочка, индуцированной приемом антрациклинов / Гракова Е.В., Копьева К.В., Шилов С.Н., **Бобылева Е.Т.**, Березикова Е.Н., Калюжин В.В., Тепляков А.Т. // Бюллетень сибирской медицины. – 2023. - Т. 22(3). - С. 25–35.
10. Bobyleva E.T. Tetranectin as a potential novel prognostic biomarker in anthracycline-related cardiac dysfunction / Kopeva K.V., Grakova E.V., Shilov S.N., Berezikova E.N., **Bobyleva E.T.**, Teplyakov A.T. // Heart Vessels. - 2023. - Vol. 38(10). – P.1256-1266.

### *Патенты на изобретения*

1. Патент на изобретение 2788612 Российская Федерация, МПК А61К31/403 А61Р9/04 G01N33/50 C12Q1/6827 C12Q1/686. Способ персонализированного отбора больных с антрациклин - индуцированной

кардиомиопатией после полихимиотерапии рака молочной железы для эффективного лечения карведилолом / Гракова Е.В., Шилов С.Н., **Ратушняк Е.Т.**, Копьева К.В., Березикова Е.Н., Тепляков А.Т. Попова А.А. // Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». - № 2021129605; заявл. 12.10.2021; опублик. 22.08.2022, Бюл. № 24.

2. Патент на изобретение 2790788 Российская Федерация, МПК G01N33/58 C12Q1/6806 C12Q1/6827 C12Q1/686 C12Q1/6876 C12Q1/6883. Способ прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациенток с раком молочной железы после химиотерапии антрациклинами / Копьева К.В., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Попова А.А., Неупокоева М.Н. **Ратушняк Е.Т.**, Тепляков А.Т. // Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». - № 2022116863; заявл. 23.06.2022; опублик. 28.02.2023, Бюл. № 7.

3. Патент на изобретение 2793672 Российская Федерация, МПК G01N 33/68 G01N 33/573. Способ прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности, индуцированной антрациклинами, у пациенток с раком молочной железы в течение 24 месяцев / Копьева К.В., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Попова А.А., Неупокоева М.Н. **Ратушняк Е.Т.**, Тепляков А.Т. // Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». - № 2022110777; заявл. 21.04.2022; опублик. 4.04.2023, Бюл. № 10.

#### ***Свидетельства о регистрации базы данных***

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2022620833 (Российская Федерация): «Данные комплексного обследования пациенток с раком молочной железы для изучения механизмов развития хронической сердечной недостаточности и антрациклин-индуцированной кардиотоксичности»: № заявки 2022620638, дата поступления 24.03.2022; дата государственной регистрации в Реестре баз данных 18.04.2022 / Гракова Е.В., Копьева К.В., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А., Неупокоева М.Н., **Ратушняк Е.Т.**, Тепляков А.Т. Бощенко А.А. // Правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» – объем 1264 КБ.

#### ***Материалы конференций***

1. Ратушняк Е.Т. Кардиотоксичность антрациклинов: факторы риска и патогенез / **Ратушняк Е.Т.** // Материалы VIII Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2017». - 2017. – Новосибирск. - С. 133-135.

2. Ратушняк Е.Т. Прогностическое значение биомаркеров в оценке риска кардиотоксичности антрациклиновой химиотерапии / **Ратушняк Е.Т.**, Валеева А.М., Иваненко А.В. // Материалы IX Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2018». - 2018. – Новосибирск. - С. 114-115.

3. Ратушняк Е.Т. Генетические предикторы развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности / **Ратушняк Е.Т.**, Курдюков Л.Н., Александрова Ю.Д. // Материалы X Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2019». - 2019. – Новосибирск. - С. 172-173.

4. Ratushnyak E.T. Anthracycline-induced cardiotoxicity: molecular and genetic predictors for risk assessment / Grakova E.V., Shilov S.N., Kopeva K.V., Berezikova E.N., Popova A.A.,

Neupokoeva M.N., Van-Tin-Gao A.A., **Ratushnyak E.T.**, Teplyakov A.T. // European Heart Journal, - 2020. - Vol. 41, Issue Supplement\_2. - P. 1146

5. Ратушняк Е.Т. Дисфункция эндотелия и поражение сердца при терапии рака молочной железы антрациклинами / Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А., Неупокоева М.Н., Тепляков А.А., Гракова Е.В., Копьева К.В., **Ратушняк Е.Т.** // Тезисы «Российский национальный конгресс кардиологов». - 2020. - Казань. - С. 717.

6. Ратушняк Е.Т. Фармакогенетический анализ эффективности терапии хронической сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью полихимиотерапии / Шилов С.Н., Березикова Е.Н., **Ратушняк Е.Т.**, Тепляков А.Т., Попова А.А., Гракова Е.В., Копьева К.В. // Конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2020». - Москва, 11—12 декабря 2020 г.

7. Ratushnyak E.T. Pharmacogenetics of therapy effectiveness for anthracycline-induced cardiotoxicity/ Kopeva K.V., Shilov S.N., Grakova E.V., Berezikova E.N., Popova A.A., Neupokoeva M.N., **Ratushnyak E.T.**, Teplyakov A.T. // European Heart Journal. – Vol., Issue Supplement\_1. - October 2021. - ehab724.2861

8. Ratushnyak E.T. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: predictors for risk assessment in women without cardiovascular diseases/ Kopeva K.V., Grakova E.V., Shilov S.N., Berezikova E.N., Popova A.A., Neupokoeva M.N., **Ratushnyak E.T.**, Teplyakov A.T. // European Journal of Preventive Cardiology. – 2021. – Vol. 28, Issue Supplement\_1. - P. 25

9. Ратушняк Е.Т. Роль полиморфных варианты генов NO-синтазы и NADPH-оксидазы в прогнозировании развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности / Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А., **Ратушняк Е.Т.**, Неупокоева М.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В. // Тезисы XI Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» - 2021. - Тюмень. - С. 275-277.

10. Ратушняк Е.Т. Фармакогенетическая оценка эффективности терапии антрациклин-индуцированной хронической сердечной недостаточности / Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А., **Ратушняк Е.Т.**, Самсонова Е.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В. // Тезисы «Российский национальный конгресс кардиологов». - 2021. - Санкт-Петербург. - С. 671.

11. Ратушняк Е.Т. Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность: молекулярно-генетические предикторы / Шилов С.Н., Копьева К.В., Березикова Е.Н., Попова А.А., Неупокоева М.Н., **Ратушняк Е.Т.**, Тепляков А.Т. // Тезисы «Российский национальный конгресс кардиологов». - 2021. - Санкт-Петербург. - С. 391.

12. Ратушняк Е.Т. Оценка эффективности терапии хронической сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью химио-лучевой терапии / Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А., **Ратушняк Е.Т.**, Неупокоева М.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В. // Конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2021». – Москва. - 10—11 декабря 2021.

13. Ратушняк Е.Т. Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность: возможности генетических предикторов / Копьева К.В., Гракова Е.В., Шилов С.Н., Попова А.А., Березикова Е.Н., Неупокоева М.Н., **Ратушняк Е.Т.**, Тепляков А.Т. // Материалы Третьего всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». - 2022. - Томск. - С. 99-100.

14. Бобылева Е.Т. Роль биомаркеров у онкологических больных, получающих кардиотоксическое лечение рака / Шилов С.Н., Березикова Е.Н., **Бобылева Е.Т.**, Гракова Е.В., Тепляков А.Т., Копьева К.В. // Материалы Третьего всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». -2022. - Томск. - С. 110

15. Бобылева Е.Т. Влияние матриксных металлопротеиназ на течение сердечной недостаточности, индуцированной терапией антрациклинами / Шилов С.Н., Березикова

- Е.Н., Попова А.А., **Бобылева Е.Т.**, Самсонова Е.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В. // Тезисы XII Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». - 2022. - Тюмень. - С. 317-319.
16. Бобылева Е.Т. Прогностическая роль гена HIF1 $\alpha$  у женщин с хронической антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью / Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Гракова Е.В., Копьева К.В., **Бобылева Е.Т.**, Попова А.А., Неупокоева М.Н., Тепляков А.Т. // Тезисы «Российский национальный конгресс кардиологов». - 2022. - Казань. - С. 583.
17. Ратушняк Е.Т. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе хронической антрациклин-индуцированной кардиотоксичности / Гракова Е.В., Копьева К.В., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А., Неупокоева М.Н., **Ратушняк Е.Т.**, Тепляков А.Т. // Тезисы «Российский национальный конгресс кардиологов». - 2022. - Казань. - С. 408.
18. Бобылева Е.Т. Применение триметазидина при лечении хронической сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью химиотерапии / Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Гракова Е.В., Копьева К.В., **Бобылева Е.Т.** // Конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2022». - Москва, 9-10 декабря 2022 г.
19. Бобылева Е.Т. Эффективность триметазидина при лечении антрациклин-индуцированной хронической сердечной недостаточности / Шилов С.Н., Березикова Е.Н., **Бобылева Е.Т.**, Попова А.А., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В. // Материалы Четвертого всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». - 2023. - Томск. - С. 112.
20. Бобылева Е.Т. Тетранектин – новый потенциальный предиктор особенностей течения антрациклин-индуцированной кардиомиопатии / Шилов С.Н., Березикова Е.Н., **Бобылева Е.Т.**, Попова А.А., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В. // Материалы Четвертого всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». - 2023. - Томск. - С. 134.
21. Бобылева Е.Т. Влияние гена фактора, индуцируемого гипоксией, на эффективность антигипоксической терапии триметазидином симптомной дисфункции левого желудочка, вызванной приемом антрациклинов / Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., **Бобылева Е.Т.**, Попова А.А., Неупокоева М.Н. // Тезисы «Российский национальный конгресс кардиологов» - 2023. – Москва. - С. 618.
22. Бобылева Е.Т. Предикторы особенностей течения дисфункции левого желудочка, индуцированной приемом антрациклинов / Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., **Бобылева Е.Т.**, Попова А.А. // Тезисы «Российский национальный конгресс кардиологов» - 2023. – Москва. - С. 664.
23. Бобылева Е.Т. Генетические предикторы сердечно-сосудистых осложнений химиолучевой терапии злокачественных новообразований / Шилов С.Н., Березикова Е.Н., **Бобылева Е.Т.**, Попова А.А., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В. // Материалы Пятого всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». - 2024. - Томск. - С. 86.
24. Бобылева Е.Т. Возможности повышения эффективности терапии хронической сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью антрациклинов / Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., **Бобылева Е.Т.**, Попова А.А. // Тезисы «Российский национальный конгресс кардиологов».- 2024. – Санкт-Петербург. - С. 281.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент  
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
КДР – конечный диастолический размер  
КСР – конечный систолический размер  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
Me – медиана  
ММП – матриксная металлопротеиназа  
ОШ – отношение шансов  
ПХТ - полихимиотерапия  
РМЖ - рак молочной железы  
СН – сердечная недостаточность  
ТШХ – тест 6-минутной ходьбы  
ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
Эхо-КГ – эхокардиография  
АСЕ - ангиотензинпревращающий фермент  
ADRB1 -  $\beta_1$ -адренорецептор  
HIF1A – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа  
ММП - матриксная металлопротеиназа  
NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида  
NYHA - Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация  
sST2 – растворимый ST2

*Научное издание*

**БОБЫЛЕВА ЕЛЕНА ТАИРОВНА**

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИЕЙ  
АНТРАЦИКЛИНАМИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

---

Подписано в печать 13.12.2024 г. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ № .

---