

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

Научно-исследовательский институт кардиологии

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)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор Тепляков А.Т.

доктор медицинских наук,
доцент Шилов С.Н.

Томск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Эпидемиология, факторы риска и механизмы кардиотоксичности химио- лучевой терапии.....	15
1.2 Генетика антрациклин-индуцированной кардиотоксичности	29
1.3 Стратегии профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности	40
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
2.1 Клиническая характеристика обследованных больных	50
2.2 Функциональные и лабораторные методы исследования	57
2.3 Исследование полиморфных вариантов генов	57
2.4 Иммуноферментный анализ.....	59
2.5 Статистический анализ.....	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	61
3.1 Особенности клинико-функциональных изменений у исследованных больных в процессе 24-месячного проспективного наблюдения	61
3.2 Прогностическое и патогенетическое значение матриксных металлопротеиназ у пациентов с антрациклин-индуцированной сердечной недостаточностью	65
3.2.1 Влияние матриксных металлопротеиназ на развитие и течение антрациклин-индуцированной хронической сердечной недостаточности и их прогностическое значение.....	65
3.2.2 Роль полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, развившейся после терапии антрациклинами.....	68
3.2.3 Исследование уровней матриксных металлопротеиназ в плазме крови в зависимости от их генотипов	73
3.3 Влияние гена фактора, индуцируемого гипоксией, на течение симптомной дисфункции левого желудочка, вызванной приемом антрациклинов, и эффективность антигипоксической терапии триметазидином.....	75

3.3.1 Влияние полиморфных вариантов гена фактора, индуцируемого гипоксией, на течение хронической сердечной недостаточности, развившейся после терапии антрациклинами.....	75
3.3.2 Эффективность терапии триметазидином ХСН, индуцированной приемом антрациклинов	81
3.4 Фармакогенетический анализ эффективности терапии карведилолом и эналаприлом хронической сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью полихимиотерапии	83
3.5 Роль растворимого ST2 и тетранектина в стратификации неблагоприятного течения дисфункции миокарда, индуцированной терапией антрациклинами	96
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	120
ВЫВОДЫ	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Антрациклины являются важным компонентом многих схем химиотерапии, однако их применение связано с повышенным риском развития дисфункции миокарда [1, 6, 20, 23, 152]. 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 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 [20, 110, 152].

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% [92]. 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 ФВ ЛЖ [257]. В некоторых исследованиях также сообщалось об уменьшении массы ЛЖ после терапии антрациклинами [125]. Морфологические клинические наблюдения и исследования на животных обнаружили атрофию кардиомиоцитов и клеточную микровакуолизацию в миокарде на фоне терапии антрациклинами [139]. Это может объяснить, почему хроническая кардиотоксичность антрациклинов часто необратима. В некоторых недостаточно

репрезентативных исследованиях сообщалось о диффузном фиброзе миокарда и развитии воспаления в сердце [10, 15, 266, 284].

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) [4, 7, 20, 21, 152]. 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 [11]. Соответственно, кардиопротективные эффекты совместного применения многочисленных агентов, включая нейrogормональные блокаторы, используемые при стандартном лечении СН, а именно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы и антагонисты альдостерона, были изучены в доклинических и клинических исследованиях [4, 7, 109]. Ведение пациентов с сердечной дисфункцией должно основываться на клинических рекомендациях по СН [19, 259].

Митохондрии кардиомиоцитов являются основными мишенями для антрациклинов. Таким образом, вызванная антрациклинами долгосрочная митохондриальная дисфункция может привести к энергетическому дефициту в кардиомиоцитах [25, 140, 262, 272]. Митохондрии, выделенные из миокарда на фоне его острого и хронического антрациклинового повреждения, показали значительное подавление митохондриального дыхания [262, 272]. 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 [262].

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 [79]. Стимуляция митохондриального дыхания с помощью добавок L-карнитина или окислительного фосфорилирования при добавлении смеси, содержащей галактозу/пируват/глутамин, также восстановила энергоснабжение миокарда и смягчила кардиотоксичность антрациклина [58, 81, 216]. Следовательно, митохондриальная дисфункция имеет решающее значение для развития кардиотоксичности, вызванной антрациклинами. Терапия, направленная на митохондриальные механизмы может обеспечить потенциальны стратегии для ослабления кардиотоксичности антрациклинов [22, 175, 272].

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 [82]. 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 [2, 37].

Степень разработанности темы

Прогноз больных с дисфункцией миокарда, развившейся после терапии антрациклинами, является наиболее неблагоприятным по сравнению ХСН, развившейся как осложнение других заболеваний миокарда (ИБС, артериальная гипертензия, клапанная патология) [92]. 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 патогенетической терапии.

Поскольку число пациентов, выживших после опухолевого заболевания, неуклонно растет, становится все более актуальным детальное изучение патогенеза развития побочных эффектов использования доксорубицина [207]. Несмотря на значительный прогресс в области кардиоонкологии за последнее десятилетие, молекулярные механизмы, лежащие в основе кардиотоксичности, вызванной приемом антрациклинов, еще полностью не выяснены [11, 13, 256].

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 [4, 7, 48, 90], 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 [1, 152]. 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 [42]. 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 [72].

Эффективность триметазидина ранее исследовалась только в рамках первичной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой химиотерапии на ограниченных когортах пациентов [5, 8, 171, 187, 240]. 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 с использованием антрациклинов, зависит от генетических факторов, регулирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой 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), β -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, матриксных металлопротеиназ и тетранектина в развитии хронической сердечной недостаточности, индуцированной лучевой терапией и химиотерапией, включающей антрациклины.

2. Оценить роль полиморфных вариантов генов (ангиотензинпревращающего фермента, β_1 -адренорецептора, матриксных металлопротеиназ-2 и -9, фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа) и плазменных биомаркеров (растворимого ST2, тетранектина и матриксных 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 β -адреноблокаторов, а также в сравнении с тройной комбинацией с добавлением триметазидина.

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*), β_1 -адренорецептора (*ADRB1*), матриксных металлопротеиназ-2 и -9 (*MMP-2* и *MMP-9*), фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (*HIF1 α*)) 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.

Продemonстрировано, 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 тетрапептид и ST2, что проявляется повышенным уровнем в плазме крови растворимого ST2 и пониженным - тетрапептида 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 α* (1772C>T, rs11549465), C/G гена *ADRB1* (rs1801253) и A/A гена *ACE* (rs4343) является фактором риска прогрессирующего течения ХСН, индуцированного антрациклинами. Но при этом полиморфные варианты генов *MMP-2* (rs243865), *MMP-9* (rs3918242) и *HIF1 α* (1772C>T, rs11549465) не влияют на риск развития самой поздней кардиотоксичности через 12 месяцев после окончания химиотерапии, включающей антрациклин.

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

Впервые изучены фармакогенетические особенности эффективности β -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 β -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 α* (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 β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ. При неблагоприятном прогнозе течения ХСН, индуцированной антрациклинами, в схемы терапии, помимо β -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 β -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*, β_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 β -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 α* (rs11549465), *ADRB1* (rs1801253), *ACE* (rs4343), *MMP-2* (rs243865), *MMP-9* (rs3918242) являются факторами риска неблагоприятного течения антрациклин-индуцированной ХСН.

3. Плазменные уровни ММП-9 и тетранектина являются информативными показателями прогноза неблагоприятного течения дисфункции левого желудочка, индуцированной приемом антрациклинов.

4. Индивидуальная эффективность терапии β -адреноблокатором карведилолом и ингибитором АПФ эналаприлом у больных антрациклин-индуцированной ХСН определяется полиморфными вариантами генов *ADRB1* (rs1801253) и *ACE* (rs4343).

5. Добавление триметазида 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология, факторы риска и механизмы кардиотоксичности химио-лучевой терапии

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), онкологические заболевания - это группа заболеваний, для которых характерен неконтролируемый рост и распространение атипичных клеток. И, по данным ВОЗ, ведущими неинфекционными причинами смертности являются заболевания сердечно-сосудистой системы, смертность от которых ежегодно составляет порядка 31% случаев; второе место, по праву, принадлежит злокачественным опухолям с показателем смертности 16% [12].

Наряду с этим, не может не радовать тот факт, что за последние годы достигнут большой прогресс в лечении опухолевых заболеваний, и все большее количество пациентов с онкологической патологией имеют большую продолжительность жизни, и процент выживших после постановки диагноза с каждым годом продолжает расти. Исходя из этих данных, нельзя поставить под сомнение тот факт, что успехи в лечении онкологии шагнули далеко вперед. Появившиеся за последние десятилетия препараты произвели настоящую революцию в лечении некоторых видов злокачественных новообразований. Новые стратегии в терапии онкологической патологии направлены на специфические молекулярные структуры, участвующие в патогенезе заболевания [119, 279, 280].

Хотя из-за существенных успехов в области лечения опухолевых заболеваний улучшился прогноз и показатели выживаемости в данной группе пациентов, наряду с этим также увеличилась заболеваемость и смертность пациентов вследствие побочных эффектов терапии [14]. И, к сожалению, в настоящий момент ситуация омрачается тем, что у большого процента пациентов, даже спустя несколько лет после окончания лечения, развивается дисфункция сердечной мышцы, что, несомненно, снижает качество жизни и ухудшает прогноз [1, 20, 23, 152, 225].

Побочные эффекты лучевой и цитотоксической терапии, получивших широкое применение в лечении опухолей, вызывают ряд осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [106]. К числу данных осложнений можно отнести артериальную гипертензию, аритмии, дисфункцию ЛЖ и СН, которые способны манифестировать и через много лет после введения последней дозы цитостатика [1, 20, 152]. Так, например, в зависимости от скорости введения, максимальной кумулятивной дозы и использования сопутствующих препаратов [89] частота развития кардиомиопатии, вызванной применением антрациклинов составляет от 9 до 18% [63, 149]. По прошествии 2-х лет после лечения смертность пациентов с СН, развившейся после приема антрациклинов, составляет 60%, что является крайне неблагоприятным прогнозом [93]. Таким образом, большой процент пациентов подвержен развитию дисфункции сердечной мышцы, развившейся в ходе лечения опухолевого заболевания, что не может не привести к неблагоприятному воздействию на эмоциональное, экономическое и социальное благополучие в данной группе пациентов, а также на их выживаемость, несмотря на успешное лечение онкологического процесса [166].

Разработанные еще в 60-х годах XX века антрациклины являются одними из самых сильнодействующих и назначаемых препаратов химиотерапии для лечения опухолей. Наиболее часто используемым препаратом в схемах лечения онкологических заболеваний является доксорубицин, а также некоторые другие молекулы, включая даунорубицин и эпирубицин. Развитие дисфункции миокарда ЛЖ и СН являются доказанными и, как правило, кумулятивными дозозависимыми побочными эффектами данной группы препаратов и могут потребовать изменения противоопухолевых схем лечения или даже прекращения терапии [1, 20, 152, 279].

Доксорубицин - это антрациклиновый антибиотик, представляющий собой цитотоксический препарат, который был получен несколько десятилетий назад и эффективно используется в химиотерапии онкологических заболеваний у взрослых и детей. Данный препарат широко применяется для лечения целого ряда онкологических заболеваний, таких как рак молочной железы, лимфома

Ходжкина, лимфобластный лейкоз, и в настоящее время доксорубицин наиболее широко используется в качестве препарата первой линии терапии, либо в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами, либо с иными методами лечения, такими, как лучевая терапия и хирургическое вмешательство [1, 152].

Однако применение доксорубина в практической медицине ограничено его кардиотоксичным действием, которое напрямую коррелирует с кумулятивной дозой. Использование данного препарата в большинстве случаев неминуемо приводит к появлению различных дисфункций миокарда, таким, как аритмии, нарушение сократительной функции желудочков сердца, застойная сердечная недостаточность, возникающая даже спустя годы после введения последней дозы цитостатика [1, 63, 76].

Кардиотоксичность, связанная с приемом антрациклинов, может быть представлена бессимптомной дисфункцией ЛЖ или же проявляться как симптомная СН. Данное проявление является основным побочным эффектом химиотерапии онкологических заболеваний с использованием антрациклинов [152, 279, 280]. Лечение доксорубицином применяется при широком спектре опухолевых заболеваний, развивающихся в детском возрасте [145]. Значительный прогресс в лечении онкопатологии у детей увеличил показатели выживаемости, что привело к росту популяции пациентов с длительной историей последствий воздействия антрациклинов, обуславливающих повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений в более позднем возрасте [158]. В большом ретроспективном анализе 14 358 случаев выживших после опухолевого заболевания, перенесенного в детском возрасте, показан повышенный риск развития антрациклин-индуцированной ХСН, инфаркта миокарда, заболевания перикарда или аномалий клапанов. В этом исследовании заболеваемость ХСН через 30 лет после диагностики опухолевого заболевания составила 4,1% пациентов, что было в шесть раз выше, чем у их братьев и сестер [173]. Среди детей, переживших рак, хроническая антрациклин-индуцированная кардиотоксичность обычно клинически проявляется в возрасте 20-40 лет [173], при этом выживаемость через 10 лет после постановки диагноза ниже 50% [158].

По данным, полученным в ходе анализа регистра CARDIOTOX, проспективно оценивались 865 пациентов, проходящих противоопухолевую терапию, связанную с умеренным или высоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. У 38% пациентов наблюдались явления явной кардиотоксичности в течение 24 месяцев наблюдения, развитие тяжелых форм сердечной недостаточности было выявлено в 3% случаев [148]. Данная группа пациентов имела уровень смертности 23 случая на 100 пациентов в год.

Развитие СН встречается у 5% пациентов, получавших кумулятивную дозу доксорубицина 400 мг/м^2 , и возрастает до 48% при увеличении кумулятивной дозы до 700 мг/м^2 . Замечено, что даже низкие дозы антрациклинов (например, 100 мг/м^2) могут также вызывать дисфункцию сердечной мышцы [203]. Однако, помимо кумулятивной дозы полученного препарата, к основным факторам риска развития подобного рода осложнений относится схема введения препарата, а также применение других кардиотоксических методов лечения и наличие сопутствующих заболеваний, например, облучение средостения и имеющиеся заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе [279, 280].

Ранее считалось, что кардиотоксические реакции на антрациклиновые препараты имеют острый, подострый и хронический характер течения. Острой является реакция, возникшая непосредственно во время введения цитостатика, подострая – развивается после окончания терапии, хронические осложнения появляются спустя 6-12 месяцев и даже более после введения последней дозы антрациклинов.

Данная классификация считалась общепринятой и существовала многие годы, но данные последних исследований поставили под сомнения имеющийся подход. В настоящее время предполагается, что кардиотоксичность, вызванная препаратами группы антрациклинов, — это непрерывный процесс, начинающийся с повреждения клеток сердечной мышцы, в ходе которого происходит прогрессирующее снижение функции миокарда, постепенно приводящее к клинически выраженной СН [1, 63, 76].

Восприимчивость пациентов к терапии с использованием антрациклиновых препаратов в схемах лечения сильно различается: часть пациентов переносят терапевтическую дозу антрациклинов, не имея осложнений в долгосрочной перспективе, в то время как у другой группы пациентов появляются признаки антрациклиновой кардиомиопатии уже после введения первой дозы цитостатика.

По данным исследования, проведенного в 2020 году, у части пациентов симптомы, вызванные кардиотоксичностью препаратов, появились уже при общей кумулятивной дозе антрациклинов, соответствующей 300 мг/м² и ниже, в то время как у другой группы пациентов не наблюдалось существенных изменений со стороны сердца даже при воздействии суммарной дозы 1000 мг/м² [203].

Согласно когортному исследованию [63], частота развития дисфункции ЛЖ составляет 9% и в большинстве случаев (98%) данная дисфункция возникает в течение первого года лечения. В настоящее время доказано, что СН может проявиться и в течение 30 лет после терапии антрациклинами [173].

До недавнего времени определения и классификации кардиотоксичности, связанной с терапией рака, варьировались между клиническими обществами, особенно с точки зрения порога клинически значимой дисфункции ЛЖ, что ухудшало способность напрямую сравнивать показатели кардиотоксичности между исследованиями [189]. Стремясь решить эту проблему, Международное кардиоонкологическое общество в 2022 году опубликовало консенсус, в котором представлены рекомендации по единым критериям сердечно-сосудистой токсичности, развивавшейся на фоне терапии опухолевых заболеваний [110]. Термин «сердечная дисфункция, ассоциированная с химиотерапией рака», охватывает симптоматическую СН и бессимптомную сердечную дисфункцию [110]. Последняя дополнительно определяется на основе изменений фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и классифицируется соответствующим образом: снижение ФВ ЛЖ <40% определяется как тяжелое, и 40-49% - как умеренное, тогда как легкая бессимптомная сердечная дисфункция определяется при сохраненной ФВ ЛЖ и с более 15%-ным снижением глобальной продольной

деформации по отношению к исходному уровню или по повышению уровня сердечных тропонинов и/или натрийуретических пептидов [110]. Согласно Руководству Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии 2022 года, предпочтительным методом визуализации для диагностики и мониторинга сердечной дисфункции является трехмерная трансторакальная эхокардиография и, когда это невозможно, двумерная эхокардиография или магнитно-резонансная томография [152]. Согласно данному руководству, кардиотоксичность может быть определена как развитие сердечной дисфункции или других форм сердечно-сосудистых патологий (миокардит, сердечные аритмии), ассоциированных с химиотерапией антрациклинами, которые могут проявляться клинически или могут быть обнаружены во время визуализирующих методов обследования [152].

Кардиотоксичность может проявляться не только на ранней стадии после введения антрациклинов, но и даже спустя десятилетия после прекращения лечения [14]. Классически антрациклин-индуцированная кардиотоксичность делится на две группы в зависимости от сроков появления первых симптомов. Существует острая форма антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, которая возникает в течение нескольких дней после введения антрациклина и обычно считается обратимой [62]. Она связана с развитием миоперикардита или вовлечением сердечной проводящей системы, приводящей к возникновению аритмий; таким образом, при симптоматических, острых проявлениях кардиотоксичности обычно возникает боль в груди и сердцебиение [62]. Другая, хроническая форма антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, возникает позже, часто после прекращения лечения, как сердечная дисфункция, представляющая собой ХСН, или в бессимптомной форме, обнаруженной при визуализации сердца [62]. Хроническая антрациклин-индуцированная кардиотоксичность обычно становится клинически очевидной в течение первого года после завершения лечения (хроническая кардиотоксичность с ранним началом), но она также может возникать через много лет после завершения химиотерапии (хроническая кардиотоксичность с поздним началом) [62]. Однако в настоящее время существует тенденция рассматривать эти различные формы

острой и хронической кардиотоксичности как проявления непрерывного кардиотоксического процесса в разные моменты времени, а не как отдельные явления [62, 102].

Механизмы антрациклиновой кардиотоксичности

В настоящее время точные механизмы, лежащие в основе развития кардиомиопатии, ассоциированной с применением химиотерапии опухолей, остаются малоизученными. Известно, что клинические и демографические факторы могут повышать восприимчивость некоторых лиц к риску и тяжести кардиотоксичности.

Поскольку число пациентов, выживших после опухолевого заболевания, неуклонно растет, становится все более актуальным детальное изучение патогенеза развития побочных эффектов использования доксорубина [207]. Несмотря на значительный прогресс в области кардиоонкологии за последнее десятилетие, молекулярные механизмы, лежащие в основе кардиотоксичности, вызванной приемом антрациклинов, еще полностью не выяснены [11, 13, 256].

Среди основных теорий, лежащих в основе развития антрациклиновой кардиомиопатии, были предложены: теория митохондриальной дисфункции [121], повреждение молекулы ДНК [153], дефекты, связанные с нарушением обмена железа [121], активация апоптоза кардиомиоцитов [131] и нарушение регуляции аутофагии [132; 211].

В настоящее время не существует стандартного руководства по предотвращению кардиотоксичности, вызванной терапией антрациклинами, что во многом обусловлено тем, что наше понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе повреждающего действия данных препаратов, все еще недостаточно. Известно, что антрациклины в основном связываются с топоизомеразой 2 (ТОР2) и индуцируют двухцепочечные разрывы ДНК в раковых клетках. Аналогично в сердце топоизомераза 2 β (ТОР2 β) действует как основная мишень антрациклинов в кардиомиоцитах [153; 282]. Образование активных форм кислорода (АФК) под влиянием антрациклинов рассматривается как ключевой механизм, который приводит к повреждению кардиомиоцитов в

результате развития окислительного стресса [229]. Помимо этого, предполагаются и другие механизмы, включающие антрациклин-индуцированное нарушение метаболизма железа, резистентность к инсулину и воспаление [99]. В последнее время нарушение сердечной аутофагии, особенно митохондриальной аутофагии (миитофагии), становится доказанной причиной, лежащей в основе кардиотоксичности антрациклинов [139].

Кардиотоксичность антрациклина, вероятно, является многофакторной [99, 211, 257]. Тем не менее, различные механизмы сходятся на антрациклиновой митохондриальной дисфункции как на центральном событии. В сердце митохондрии являются важными органеллами, которые занимают около 30% от общего объема кардиомиоцитов и поставляют 90% энергии путем окислительного фосфорилирования [191].

Признанным механизмом кардиотоксичности антрациклинов является способность этих препаратов генерировать избыточное количество АФК. Внутри клеток этот процесс катализируется NADPH-оксидазой и синтазами оксида азота в цитоплазме, а также в митохондриальной цепи переноса электронов [99]. Все эти компоненты могут переносить электроны в доксорубине, например, с образованием семихинона доксорубина, который является нестабильным метаболитом, может окисляться кислородом в митохондриях с высвобождением АФК. Это еще более усугубляется тем фактом, что антрациклины имеют высокую аффинность к кардиолипину, фосфолипиду, локализованному во внутренней митохондриальной мембране [186]. Таким образом, антрациклины преимущественно накапливаются в митохондриях [121]. Избыточное образование АФК может вызвать различные типы клеточного повреждения и, в конечном итоге, привести к гибели клеток. Учитывая тот факт, что кардиомиоциты содержат большое количество митохондрий и что сердце имеет более низкие уровни антиоксидантных ферментов, таких как каталаза и супероксиддисмутаза, по сравнению с другими органами [141], можно предположить, что миокард более чувствителен к генерации АФК, вызванной антрациклинами.

Таким образом, образование АФК, вызванное антрациклинами, является ключевым фактором, который способствует повреждению кардиомиоцитов. Стоит отметить, что сами АФК могут стимулировать вторичную генерацию новых активных метаболитов кислорода в процессе, называемым АФК-индуцированным высвобождением АФК [286]. Данная гипотеза предполагает, что высокий уровень АФК вызывает необратимое открытие пор митохондриальной проницаемости, что приводит к повреждению митохондрий и последующему высвобождению из них АФК в цитозоль. Повышенный уровень цитозольных АФК вызывает быстрое их поступление в соседние неповрежденные митохондрии, тем самым запускается каскад высвобождения АФК и повреждения митохондрий, в конечном итоге, активируя клеточный апоптоз [286].

Как обсуждалось выше, митохондрии являются ключевыми энергетическими фабриками кардиомиоцитов и основными мишенями для антрациклинов. Таким образом, нет никаких сомнений в том, что вызванная антрациклинами долгосрочная митохондриальная дисфункция может привести к энергетическому дефициту в кардиомиоцитах [25, 140]. Митохондрии, выделенные из миокарда на фоне его острого и хронического антрациклинового повреждения, показали значительное подавление митохондриального дыхания [25]. Таким образом, метаболическое нарушение также может быть важным механизмом, лежащим в основе антрациклиновой кардиомиопатии.

В физиологическом состоянии сердце в основном использует жирные кислоты в качестве субстратов и полагается на цикл трикарбоновых кислот для производства АТФ. Однако в поврежденном антрациклинами миокарде, когда митохондрии повреждаются активными формами кислорода, кардиомиоциты переключаются на использование глюкозы, лактата и небольшого количества кетоновых тел для производства энергии. Гликолиз повышается как замещенный метаболический режим для получения АТФ, когда окислительное фосфорилирование подавляется [85]. Фактически, антрациклины увеличивают транслокацию транспортера глюкозы 1 к плазматической мембране, тем самым усиливая транзитное поглощение глюкозы в изолированных кардиомиоцитах

[116], а также в сердцах мышей и пациентов с болезнью Ходжкина [45, 214]. В соответствии с этим, увеличение гликолиза [65] и ключевых гликолитических ферментов, таких как гексокиназа, фосфофруктокиназа и пируваткиназа [140], были обнаружены в сердцах, обработанных антрациклином. Тем не менее, активация гликолиза, по-видимому, является преходящей и компенсаторной реакцией, которая не может удовлетворить потребность в клеточной энергии в долгосрочной перспективе, поскольку поглощение глюкозы постепенно возвращается к базальному уровню (через 3 ч) после введения антрациклинов [116]. Кроме того, постоянное использование глюкозы может привести к появлению нескольких глюкозозависимых не-АТФ-генерирующих путей, таких как пентозофосфатный путь, который служит важным источником NADPH и АФК, и биосинтетический путь гексозамина, который регулирует белок O-связанный N-ацетилглюкозамин [85].

Напротив, окисление длинноцепочечных жирных кислот ингибируется в миокарде крыс на фоне введения антрациклина [65]. Например, окисление пальмитата было снижено на 40-70% в кардиомиоцитах, выделенных у животных, получавших однократную или длительную антрациклинотерапию [24]. Механически антрациклины прерывают активность карнитин-пальмитоилтрансферазы I, фермента митохондриальной мембраны, который превращает длинноцепочечную ацил-КоА в ацилкарнитин и облегчает его транспортировку в митохондрии. Поэтому антрациклины ингибируют процесс β -окисления жирных кислот [24]. Соответственно, было доказано, что применение L-карнитина ослабляет кардиотоксичность антрациклина у животных [58] и у пациентов с неходжкинской лимфомой [261].

В целом, когда антрациклины вызывают митохондриальную дисфункцию, окисление глюкозы временно активизируется, 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.

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 [79]. Стимуляция митохондриального дыхания с помощью добавок L-карнитина [58, 216] или окислительного фосфорилирования при добавлении смеси, содержащей галактозу/пируват/глутамин [81], 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 [175, 272].

Антрациклины способствуют чрезмерной выработке АФК в цитоплазме и митохондриях. Таким образом, антиоксиданты первоначально тестировались в ранних исследованиях для профилактики кардиотоксичности антрациклинов. Тем не менее, антиоксиданты, такие как ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол, ингибитор NADPH-оксидазы апоцинин, коэнзим Q10, L-карнитин, и витамины E и C не смогли уменьшить риск выраженности кардиотоксичности антрациклинов у животных [50, 172]. И клинические исследования [251], предполагающие ингибирование АФК с помощью антиоксидантов, также не продемонстрировали предотвращение развития кардиотоксичности, вызванной антрациклинами. Однако некоторые антиоксиданты способны уменьшать антрациклин-индуцированный окислительный стресс, но без предотвращения митохондриальной дисфункции [50], предполагая, что необходимы специфические соединения, нацеленные на генерацию АФК в митохондриях.

MitoTEMPO является митохондриальным супероксидным миметиком, который может легко проходить через липидные бислои, накапливаться в митохондриях, усиливать активность супероксиддисмутазы и поглощать

митохондриальный O_2^- . Исследования показали, что mitoTEMPO может подавлять антрацилин-индуцированное перекисное окисление липидов в митохондриях и уменьшать кардиомиопатию [91, 204]. Другой антиоксидант, нацеленный на митохондрии, такой как митохинон (mitoQ), также проявляет защитный эффект против антрациклиновой кардиотоксичности и эндотелиотоксичности [75, 273]. Таким образом, mitoTEMPO и mitoQ являются перспективными протективными препаратами для снижения выраженности антрацилин-индуцированной кардиомиопатии.

Другой препарат, элампретид, представляет собой тетрапептид, предназначенный для селективного воздействия на митохондриальную цепь транспорта электронов и восстановления клеточной биоэнергетики. Исследования на животных [209] и небольшое клиническое исследование [80] показали, что элампретид может улучшить митохондриальную функцию и сохранить сократимость сердца у собак и пациентов с сердечной недостаточностью. Хотя нет прямых доказательств того, что элампретид может предотвратить антрацилин-индуцированную кардиомиопатию, общая черта митохондриальной дисфункции во время кардиотоксичности антрациклина предполагает, что элампретид может быть перспективным препаратом.

Интересно, что в недавней работе сообщалось о стратегии дополнения митохондрий, в которой богатые митохондриями внеклеточные везикулы, выделенные из мезенхимальных стволовых клеток, доставлялись к кардиомиоцитам пациентов. Обогащенные митохондриями кардиомиоциты потенциально могут способствовать активации митохондриального биогенеза и защите миокарда от повреждения доксорубицином [182, 265].

Также в недавней работе рассматривались переносимость и эффективность физических упражнений для профилактики антрацилин-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности и был сделан вывод о том, что аэробные упражнения могут улучшить пиковое поглощение кислорода и кардиореспираторную активность [219]. В нескольких исследованиях на животных было доказано, что физическая активность смягчает выраженность

митохондриопатии, вызванной антрациклинами [159]. Эффект физических упражнений, в первую очередь, связан с активацией митохондриального биогенеза [156], а также со стимуляцией энергетических путей, таких как передача сигналов через аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу, которая является ферментом, контролирующим энергетический баланс клетки [159]. Исследования на животных и клинические данные свидетельствуют о том, что физические тренировки могут быть еще одной потенциальной стратегией предотвращения кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией [177, 255].

Лучевая терапия является частым дополнением к химиотерапии и/или хирургическому вмешательству при многих распространенных типах опухолевых заболеваний. Известно о нескольких механизмах кардиотоксичности, вызванной воздействием лучевой терапии у онкологических больных. Показано, что митохондриальная дисфункция, развившаяся из-за лучевого воздействия, может нарушить дыхательную цепь метаболизма, вызывая увеличение выработки активных форм кислорода (АФК). Антиоксидантная способность не может компенсировать этот процесс, что приводит к митохондриальной нестабильности и нарушению клеточного дыхания. Кроме того, АФК могут вызвать повреждение макромолекул (липидов, белков, аминокислот и т.д.). Помимо повышенного образования АФК, прямое повреждение ДНК на фоне радиотерапии приводит к разрыву цепи ДНК, вызывая нестабильность генома. При этом механизмы репарации ДНК не работают должным образом при радиационном воздействии, что приводит к активации механизмов апоптоза [190]. Лучевое воздействие приводит к повреждению макромолекул, вызывая повреждение кардиомиоцитов. Окисление белков при повышенной продукции АФК приводит к разрывам аминокислотных цепей, неправильному сворачиванию и сшиванию, а также дисфункции деградирующих белков протеазы. Перечисленные радиационно-индуцированные механизмы вызывают повреждение молекулярных сигнальных путей и вызывают сердечную токсичность [190]. Окислительный стресс увеличивает продукцию трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), что

приводит к радиационно-индуцированному повреждению сосудов и эндотелиальной дисфункции. Кроме того, повышение активности фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина (ИЛ-1) создают предпосылки для развития воспаления в миокарде и дисфункции кардиомиоцитов [190]. Все перечисленные механизмы могут активировать клеточный апоптоз. Как было показано ранее, антрациклиновая кардиотоксичность имеет схожие с радиотерапией механизмы повреждения сердца: развитие окислительного стресса, митохондриальной дисфункции, апоптоза кардиомиоцитов, что может повышать риск сердечно-сосудистых осложнений при их совместном применении [1, 152]. Доза облучения даже 8 Гр может стимулировать высвобождение кальция из эндоплазматического ретикулума в цитоплазму, что может увеличивать продукцию митохондриальных АФК и активировать p53, способствуя накоплению провоспалительных молекул и увеличивая вероятность апоптоза кардиомиоцитов [143].

Некодирующие РНК (нРНК) являются генетическими, эпигенетическими и трансляционными регуляторами, играющими важную роль в механизмах апоптоза (путь Fas и каскад каспазных путей), повреждении митохондрий (нарушение механизмов детоксикации), окислительном стрессе (увеличение продукции АФК), аутофагии, гомеостазе кальция и фиброзе. Радиационно-индуцированный miR-34a способствует уменьшению длины и активности теломер нуклеиновых кислот, что вызывает старение и разрушение кардиомиоцитов. Некоторые микроРНК могут быть использованы в качестве биомаркеров для раннего выявления токсичности клеток сердца после лучевой терапии и раннего выявления сердечно-сосудистых заболеваний, но они также, потенциально, могут быть использованы в качестве потенциальных терапевтических мишеней для предотвращения этих токсических эффектов [238].

Кроме вышеперечисленного, сердечно-сосудистые осложнения после лучевой терапии могут быть вызваны развитием интерстициального фиброза, приводящего к последующей диастолической дисфункции левого желудочка, а фиброз проводящей системы может спровоцировать развитие нарушений ритма сердца [245]. Также лучевое воздействие вызывает эндотелиальные изменения,

которые приводят к снижению соотношения капилляров и миоцитов, повреждению сосудов эпикарда, нарушению баланса между антитромботическими и протромботическими, а также противовоспалительными и провоспалительными механизмами. Индуцированное лучевой терапией накопление моноцитов и макрофагов в атеросклеротической бляшке, а также усиление действия классических сердечно-сосудистых факторов риска усиливают и ускоряют процесс атеросклероза у онкологических больных. Исследования на мышинных моделях после облучения демонстрируют структурные изменения в атеросклеротических бляшках, приводящие к большему количеству кровоизлияний в них с развитием нестабильности [87].

Кроме того, на животных моделях были изучены патофизиологические изменения воздействия лучевой терапии и индуцированной сердечно-сосудистой токсичности [263]. Отложение внеклеточного матрикса и фиброз ухудшают эластичную структуру сосудов, в результате чего возникает артериальная ригидность. Повреждение эндотелия в результате лучевой терапии нарушает выработку эндотелиальных сосудорасширяющих факторов, таких как оксид азота (NO). Последующая вазоконстрикция и активация протромботической активности могут приводить к гипоперфузии и микрососудистым повреждениям [83]. Гистологические исследования сообщают о двух основных осложнениях со стороны артерий: нарушение и гиперплазия интимы и стеноз или окклюзия просвета [49, 167]. Еще одним осложнением лучевой терапии является вегетативная дисфункция. Это может вызвать аномальное время восстановления сердечного ритма и увеличение частоты сердечных сокращений в состоянии покоя [87].

1.2 Генетика антрациклин-индуцированной кардиотоксичности

Исходя из того, что индивидуальные особенности организма в проявлениях кардиотоксичности являются одним из ведущих факторов, становится неоспоримым тот факт, что генетические особенности индивидуума могут играть предрасполагающую роль в реализации механизмов токсичности.

Можно предположить, что изучение генетического полиморфизма может дать представление о механизме кардиотоксичности, вызванной приемом антрациклинов. Определение генетических биомаркеров, способных спрогнозировать риск развития у пациента осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванных терапией рака, сведет к минимуму риск появления осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы за счет своевременного введения кардиопротективных препаратов или оптимизации методов лечения.

Данные исследований и фармакологических вмешательств предполагают, что многие молекулы, прежде всего те, которые ответственны за регуляцию окислительного стресса, воспаления, аутофагии, апоптоза и клеточного метаболизма, вносят вклад в патогенез кардиотоксичности, вызванной лечением онкологического заболевания с использованием препаратов химиотерапии [260].

Обнаружено, что гены, напрямую коррелирующие с явлениями кардиомиопатии, содержат аллели, изменяющие кодировку экспрессии белков, что и приводит к развитию заболевания [72, 97].

Выявление генетических маркеров, являющихся предвестниками развития кардиомиопатии в результате химиотерапии, позволит выявить группу риска для более тщательного наблюдения, назначения дополнительных методов обследования и раннего начала лечения после появления симптомов [72].

В настоящее время выявлено несколько полиморфных вариантов генов, ассоциированных с развитием кардиотоксичности, с учетом теорий механизмов, ответственных за побочные реакции.

Окислительный стресс

В ходе химиотерапии высвобождаются АФК. НАДФН-оксидаза является мультиферментным комплексом, использующим НАДФН и НАДН в качестве донора электронов, способствующих восстановлению кислорода на 1 электрон. Данный фермент изначально изучался в макрофагах эндотелия и получил подтверждение как возможный первичный источник АФК в сердечной мышце [112].

Генотипические вариации глутатион-S-трансферазы класса альфа-1 (*GSTA1*, rs3957357) и *NADPH*-оксидазы (rs4673), которые играют важную роль в реализации окислительного стресса и отражают степень потенциала функциональных резервов клеток при окислительно-восстановительных реакциях, являются предикторами выживаемости у больных после терапии антрациклинами [205]. Кроме того, вариант субъединицы NAD(P)H оксидазы *NCF4* (Neutrophil Cytosolic Factor 4) (rs1883112) показал ассоциативную значимость в отношении развития антрациклиновой кардиотоксичности [247].

В другом исследовании при изучении однонуклеотидных полиморфных вариантов генов было выбрано 82 гена, потенциально связанных с кардиотоксичностью, и проведено последующее изучение развития и прогрессирования СН [271]. Из 1697 пациентов, принимающих участие в исследовании, у 55 была зафиксирована острая антрациклин-индуцированная кардиотоксичность и у 54 – хроническое поражение сердца. В ходе этого исследования были обнаружены полиморфизмы генов, ассоциированные с развитием кардиотоксичности: хроническая антрациклин-индуцированная кардиомиопатия связана с геном *NCF4* (rs1883112), тогда как острая антрациклин-индуцированная кардиотоксичность связана с полиморфизмами генов *NADPH*-оксидазы (rs4673) и субъединицы *RAC2* (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 2, Ras-связанный субстрат 2 C3 ботулинового токсина) (rs13058338).

В соответствии с этими результатами, мыши с недостаточной активностью изоформы НАДФН-оксидазы семейства NOX, физиологической функцией которых является генерация супероксид-аниона, оказались устойчивы к длительной терапии доксорубицином [34, 147, 271].

Результаты многофакторного анализа показали, что частота возникновения застойной СН была выше у пациентов имевших в анамнезе облучение грудной клетки до полихимиотерапии с использованием антрациклинов и являющихся носителями вариантов генов, кодирующих *RAC2* (rs13058338), *HFE* (Human homeostatic iron regulator protein, белок, участвующий в регуляции всасывания железа) (rs1799945), а также переносчика доксорубицина - белка семейства ABC-

транспортеров (АТФ-зависимые транспортеры, АТФ Binding Cassette transporters) (*ABCC2*) (rs8187710) [147, 271]. Кроме того, полиморфные варианты генов субъединиц *NOX* и транспортеров *ABCC1*, *ABCC2* и *SLC28A3* были генотипированы у пациентов с агрессивной CD20-В-клеточной лимфомой [210].

В другом исследовании изучалась корреляция между функцией ЛЖ и 9 полиморфными вариантами гена *ABCC1* у детей, получавших антрациклины [220]. Результаты показали, что комбинация полиморфизмов *ABCC1* (rs3743527), (rs3743527) и (rs246221) *tc/TT* ассоциирована с более низкой фракцией укорочения ЛЖ, указывая на то, что генетические вариации в гене *ABCC1* могут влиять на дисфункцию ЛЖ, вызванную антрациклинами. Более того, синонимичный вариант кодирования rs7853758 в гене переносчика нуклеозидов *SLC28A3* был значимо ассоциирован с развитием антрациклин-индуцированной кардиомиопатии [220].

Антрациклины трансформируются микросомами в радикальную форму гемихинона посредством реакции восстановления электронов, катализируемой P450 оксидоредуктазой (POR). Этот этап биологической активации стабилизирует перекрестное связывание препарата с ДНК и, предположительно, значительно повышает его цитотоксичность [134].

В исследовании J.M.Lubieniecka et al. (2013) в группе пациентов с острым миелобластным лейкозом полиморфизм гена *POR* после лечения антрациклинами ассоциировался со снижением ФВ ЛЖ у 13,2% пациентов при достижении кумулятивной дозы [150]. В ретроспективном анализе эта ассоциация была обусловлена взаимодействием трех однонуклеотидных полиморфизмов (rs2868177, rs13240755 и rs4732513).

В другом исследовании изучалась взаимосвязь между генетическим полиморфизмом члена 5 подсемейства А цитохрома P450 семейства 3 (*CYP3A5*) и концентрацией антрациклинов в плазме у детей с острым лимфобластным лейкозом [118]. Для выявления генотипа *CYP3A5*3* использовали секвенирование с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), а затем определяли экспрессию мРНК *CYP3A5*. Ферментативную активность *CYP3A* определяли с помощью

мидазоламового зонда. Уровни экспрессии мРНК CYP3A5 у детей с разными генотипами различались, при этом активность фермента CYP3A5 в аллеле *CYP3A5*1* была выше, чем в аллеле *CYP3A5*3*. Полиморфизм гена *CYP3A5*3* значимо ассоциировался с активностью фермента CYP3A, экспрессией мРНК CYP3A5 и концентрацией лекарственного средства в плазме и приводил к различным побочным реакциям на лекарства [118, 221].

Все больше данных свидетельствует о том, что ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, такие как глутатион-S-трансферазы (GST), оказывают большое влияние на характеристику ответа пациентов на химиотерапевтические препараты. Соответствующие гены, такие как *GSTM1*, глутатион-S-трансфераза P1 (*GSTP1*) и *GSTT1*, кодируют белки детоксикации фазы II, которые участвуют в конъюгации субстратов, токсичных для опухолевых клеток, включая препараты химиотерапии, используемые при лечении рака молочной железы [246].

Так как кардиотоксичность антрациклинов, ведущая к повреждению кардиомиоцитов, опосредована АФК, которые вырабатываются митохондриальной дыхательной цепью, недостаточная антиоксидантная защита способствует высокой чувствительности сердца к повреждению свободными радикалами [135].

Каталаза (CAT), *GSTT1*, *GSTM1* и супероксиддисмутаза II (*SOD2*) играют важную роль в метаболизме АФК. Блокирование генов каталазы (*rs1001179* и *rs10836235*), *SOD2* (*rs4880*), *GSTM1* и *GSTT1* может увеличить риск кардиотоксичности [199].

При выдвижении данной гипотезы была исследована группа пациентов с длительным периодом выживания после перенесенного острого лимфобластного лейкоза в детском возрасте. Результаты исследований показали взаимосвязь между полиморфизмом гена каталазы (*rs10836235*) и повреждением сердца после воздействия антрациклинов. Наиболее существенная ассоциация была выявлена для гена бета-субъединицы флавопротеина (*rs79338777*), участвующего в митохондриальном b-окислении и продукции аденозинтрифосфата (АТФ) [206].

В дополнительном исследовании изучалось, может ли направленное повреждение гена *p53* усиливать кардиотоксичность, индуцированную антрациклинами [194]. Путем случайного распределения мышам дикого типа и мышам с выключенным *p53* вводили физиологический раствор или доксорубин внутривенно. Непрерывная визуализация животных с помощью высокочастотной двумерной эхокардиографии и измерение систолической функции ЛЖ показали снижение ФВ ЛЖ у мышей с сохраненным геном белка *p53* через 2 недели после инъекции антрациклина. Напротив, ФВ ЛЖ оставалась неизменной после инъекции доксорубина у мышей с заблокированным геном *p53*. Было обнаружено, что после лечения доксорубином апоптоз кардиомиоцитов, измеренный с помощью TUNEL-метода (Terminal deoxynucleotidyl Transferase – mediated dUTP – biotin Nick – End Labeling) и лигазной реакции, значительно увеличился, тогда как уровень глутатиона и C/Zn SOD не изменился у мышей с выключенным *p53*. Следовательно, ген *p53* может играть важную роль в кардиотоксичности, индуцированной доксорубином, и регулировать уровень АФК, образующихся в результате влияния антрациклинов.

Аутофагия

Аутофагия в ее нормальном состоянии необходима для поддержания гомеостаза. Тем не менее, доказана взаимосвязь между расстройствами аутофагии в кардиомиоцитах с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [98].

Аутофагия ассоциирована с развитием кардиомиопатии, индуцированной доксорубином [236]. И ген, ассоциированный с устойчивостью к ультрафиолетовому облучению (UVRAG), кодирует белок, связанный с процессом аутофагии, может регулировать образование аутофагосом, их созревание [142] и преобразование в аутофаголизосому [174].

Исследования на мышях с дефицитом UVRAG показали, что активность аутофагии была нарушена, и аутофагосомы накапливались в сердце, указывая на то, что данный белок может регулировать созревание аутофагосом [231].

Оценивалось влияние опосредованной UVRAG аутофагии на кардиотоксичность, вызванную приемом доксорубина [33]. Дефицит UVRAG

усугублял кардиотоксичность, вызванную антрациклином, которая проявлялась увеличением цитоплазматических вакуолей, накоплением коллагена, повышением уровня лактатдегидрогеназы и миокардиальной креатинкиназы в крови, увеличением уровней АФК, усилением апоптоза и снижением сердечной функции. Процесс аутофагии нарушен при кардиотоксичности, индуцированной доксорубицином, в то время как дефицит UVRAG дополнительно активирует процесс аутофагии при антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что дефицит UVRAG частично усугубляет антрациклин-индуцированную кардиотоксичность, нарушая процесс аутофагии.

General control nonderepressible 2 (GCN2) 9 (серин/треонин-протеинкиназа) представляет собой киназу эукариотического фактора инициации 2 α (eIF2 α), которая активируется в результате недостатка аминокислот; нарушает адаптацию желудочков сердца к перегрузке давлением, влияя на апоптоз миокарда [269]. После лечения доксорубицином было обнаружено снижение систолической дисфункции, апоптоза и АФК у мышей с инактивированным геном *GCN2*, тогда как повышенная экспрессия данного белка усиливала запрограммированную гибель клеток и генерацию АФК [269].

Предыдущие исследования показали, что индивидуальная восприимчивость к низким дозам доксорубицина связана с дифференциальной экспрессией генов, участвующих в воспалительном ответе [28].

Исследование ДНК пациентов с раком молочной железы, получавших доксорубицин, и ее роли в развитии нарушений ритма и сердечной недостаточности, выявило 18 однонуклеотидных полиморфных вариантов 9 генов HLA, которые могут быть ассоциированы с кардиотоксичностью антрациклинов [243]. Этот результат свидетельствует о том, что повышенная восприимчивость к кардиотоксичности, вызванной доксорубицином, связана с нарушением регуляции генов, ассоциированными с развитием аутоиммунных и воспалительных заболеваний [243].

Toll-подобные рецепторы (TLR), включая TLR4, TLR2 и TLR9 позволяют кардиомиоцитам реагировать на эндогенные или экзогенные раздражители и модифицировать их ответ на эти раздражители [133].

В одном исследовании изучалась потенциальная роль экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* как ранних биомаркеров кардиомиопатии, индуцированной доксорубицином [195]. Результаты показали, что экспрессия *TLR4* и *TLR2* была выше у пациентов с диастолической дисфункцией.

Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR является универсальным механизмом, присутствующим в большинстве клеток человека. Данный механизм обеспечивает защиту клеток от апоптоза, регулирует их рост, пролиферацию и метаболизм. Было обнаружено, что доксорубицин участвует в передаче сигналов PI3K от TLR9, которые заключаются в ингибировании аутофагии и неадекватном метаболическом ремоделировании, что в конечном итоге приводит к гибели кардиомиоцитов и систолической дисфункции [195].

Двойной кардиопротективный и противоопухолевый эффекты ингибирования PI3K были выявлены на моделях опухолей у мышей. Результаты показали, что мыши с неактивной PI3K имели сохранившуюся функцию при воздействии антрациклином. Функция сердечной мышцы сохранялась и после длительной терапии низкими дозами доксорубицином. Было обнаружено, что ингибирование PI3K имеет причинно-следственную связь с усиленным процессингом аутофагии в доксорубицин-поврежденных митохондриях. С точки зрения механизма, PI3K запускался посредством TLR9 в сердцах мышей, получавших доксорубицин, с помощью митохондриальной ДНК, высвобождаемой из поврежденных органелл [270].

МикроРНК

МикроРНК представляют собой универсальные экспрессируемые аллели декодирующих РНК, которые регулируют экспрессию на посттранскрипционном уровне. Важность микроРНК при широком спектре заболеваний человека предполагает их возможное применение в качестве биомаркеров [218, 249].

Многочисленные исследования показали, что профили экспрессии микроРНК связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая фиброз у пациентов с раком молочной железы, получавших доксорубицин, а также с возникновением аритмий и сердечной недостаточности [283].

В одном из исследований была получена информация о микроРНК у онкологических больных, получавших лечение доксорубицином, с целью определения риска развития у этих пациентов сердечных нарушений после химиотерапии [242]. Циркулирующие профили микроРНК пациентов с кардиотоксичностью, индуцированной доксорубицином, сравнивали с таковыми без кардиотоксичности. Результаты показали, что 32 микроРНК были значимо ассоциированы у пациентов с нарушениями сердечной функции; и данные маркеры участвовали в реализации воспалительного ответа [95].

Кроме того, некоторые исследования показали, что miR320a [277] и miR34a [94] играют важную роль в поражении сердца, вызванном химиотерапией доксорубицином.

Было обнаружено, что miR-320 увеличивается в кардиомиоцитах и принимает участие в индуцированной доксорубицином кардиомиопатии из-за его прямого действия на фактор роста эндотелия сосудов [277]. Гиперэкспрессия miR-320a усиливает апоптоз кардиомиоцитов, что приводит к сердечной недостаточности. Также показано, что miR-34 активируется в миокарде и плазме крови крыс, получавших доксорубицин [285].

Метаболизм железа

Наследственный гемохроматоз, или наследственное нарушение обмена железа, приводит к повреждению клеток. Установлено, что риск наступления идиопатической кардиомиопатии, не связанной с наличием у пациента онкологии, и раннее патологическое ремоделирование ЛЖ у пациентов, имеющих в анамнезе гемохроматоз, выше, чем у лиц без данной патологии [88]. Было обнаружено, что генотипы 282Y/63H гена, контролирующего количество поглощаемого железа, связаны с повышенным отложением железа в сердце [233].

Подтверждена связь между наследственным гемохроматозом, ассоциированным с частотой мутаций гена, контролирующего количество поглощаемого железа, и его связь с развитием доксирубицининдуцированной кардиотоксичности у детей с острым лимфобластным лейкозом [146].

Предполагается развитие доксорубицин-зависимой кардиотоксичности за счет продукции АФК и накопления клеточного железа. Одно из исследований показало, что лечение антрациклинами вызывает кардиотоксичность за счет преимущественного накопления железа в митохондриях [121]. ABCB8 — это митохондриальный белок, который способствует выходу железа из органелл; было обнаружено, что повышенная экспрессия данного белка снижает содержание митохондриального железа и клеточных АФК и обеспечивает защиту от доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии [122].

Митохондриальный уровень железа значительно выше у пациентов с антрациклин-индуцированной кардиомиопатией, чем у пациентов с другими видами кардиомиопатии или нормальной функцией сердца. Эти результаты позволяют предположить, что кардиотоксические эффекты доксорубицина вызваны накоплением митохондриального железа, таким образом, снижение уровня митохондриального железа может предотвратить антрациклин-индуцированную кардиомиопатию.

Ферроптоз - форма регулируемой клеточной гибели, характеризующаяся железозависимой активацией перекисного окисления липидов до летальных уровней, что отличается от апоптоза, некроза и аутофагии морфологически, биохимически и генетически [234]. Для антрациклин-индуцированных кардиомиопатий характерна ферроптотическая гибель клеток. Результаты исследований показали, что гемоксигеназа-1 заметно активировалась в сердце у мышей, получавших доксорубицин. Это сопровождалось быстрым накоплением железа в митохондриях, что приводило к перекисному окислению липидов мембраны. Однако данный эффект не наблюдался у мышей с дефицитом гемоксигеназы-1 [91].

Метаболизм доксорубина

Карбонилредуктаза (CBR) катализирует метаболизм антрациклинов, и однонуклеотидные полиморфные варианты гена *CBR* влияют на эффективность метаболизма. CBR катализируют восстановление антрациклинов до кардиотоксических метаболитов, особенно карбонилредуктаза 1 (CBR1) и карбонилредуктаза 3 (CBR3), полиморфизм которых влияет на синтез этих метаболитов [41].

J.G.Blanco et al. (2008) и R.E.Reinbolt et al. (2016) исследовали, могут ли однонуклеотидные полиморфные варианты в *CBR1* (1096GA) и *CBR3* (V244M) влиять на риск развития антрациклин-ассоциированной кардиомиопатии у онкологических больных [52, 202]. Было обнаружено, что данные полиморфные варианты гена *CBR* были ассоциированы с повышенным риском антрациклин-индуцированной кардиомиопатии.

В другом исследовании оценивалась связь между изменением функциональных показателей сердца после лечения антрациклинами и полиморфными вариантами генов *CBR3* и *GSTP1* [212]. В исследование включено 70 пациентов с нормальной функцией сердца, которые получали антрациклины. Для полиморфизма *CBR3p.V244M* выявили ухудшение систолических и диастолических параметров миокарда [51]. При этом носители аллеля G полиморфизма *GSTP1p.I105V* встречались часто, а сердечная функция была достоверно нарушена по сравнению с носителями генотипа AA. Следовательно, полиморфные варианты генов *CBR3* и *GSTP1* могут быть связаны с краткосрочными изменениями функциональных параметров сердца после химиотерапии [237].

Преыдушие исследования также показали, что 13 несинонимичных полиморфных вариантов генов в альдокеторедуктазах и *CBR* снижают скорость метаболизма антрациклинов *in vitro* [40].

Другое исследование подтвердило наличие взаимосвязи между полиморфными вариантами генов *CBR3* и *ABCB1* у пациентов с раком молочной железы, получавших лечение с применением антрациклинов, и развитием

кардиотоксичности [111]. В ходе исследования было проанализировано 166 женщин с раком молочной железы, получавших лечение с использованием доксорубина. В общей сложности было проанализировано 27 однонуклеотидных полиморфных вариантов генов, и два из них, *CBR3* и *ABCB1*, ассоциированы с развитием кардиотоксичности.

Таким образом, хотя антрациклины успешно применяются для лечения опухолевых заболеваний, их применение ограничено их побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы [1, 20, 152]. Известно несколько факторов риска антрациклин-ассоциированной кардиомиопатии, таких как: 1) кумулятивная доза препарата; количество вещества, введенного за курс химиотерапии; комбинированное введение других химиотерапевтических препаратов; 2) скорость и порядок введения препаратов; 3) применение лучевой терапии, особенно на область средостения; 4) возраст (младше 15 и старше 65 лет); 5) женский пол; 6) наличие сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний; 7) изменение содержания электролитов (гипокалиемия, гипомагниемия) [279].

Однако отсутствие этих известных факторов также может сопровождаться развитием антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Следовательно, углубление наших знаний о молекулярно-генетических механизмах развития дисфункции сердца, индуцированной приемом антрациклинов, позволит проводить эффективную первичную профилактику кардиотоксичности и повысит эффективность лечения развившейся СН, которая, несмотря на применяемую современную рекомендуемую терапию, имеет один из наиболее неблагоприятных прогнозов по сравнению с другими кардиомиопатиями.

1.3 Стратегии профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности

Основой первичной профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности является управление сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как ожирение, курение, артериальная гипертензия, физическая активность и употребление алкоголя, согласно Рекомендациям Российского

кардиологического общества, Европейского общества кардиологов и Евразийской ассоциации кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых осложнений до, во время и после химиотерапии [1, 20, 152]. Стратегии, направленные на снижение риска антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, также включают использование липосомальной формы доксорубина и назначение дексразоксана, иАПФ или сартанов, β -адреноблокаторов и статинов у пациентов с высоким риском [9, 18, 35].

Существующие подходы к профилактике и лечению дисфункции сердца, индуцированной приемом антрациклинов, обусловлены текущим пониманием механизмов ее развития. Несколько методов лечения, направленных на окислительный стресс или воспаление, были исследованы как возможные подходы к терапии кардиотоксичности, ассоциированной с антрациклинами [30, 164, 200].

Факт того, что применение антиоксидантов не предотвращает антрациклиновую кардиомиопатию, поставил под сомнение классическую точку зрения [103], согласно которой окислительный стресс является основным пусковым механизмом кардиальных проявлений побочных эффектов применения доксорубина [256, 257].

В настоящее время единственным препаратом, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для первичной профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, является дексразоксан, как у взрослых, так и у детей. Совместное применение дексразоксана с антрациклинами имеет несколько потенциальных механизмов, связанных с кардиопротективными эффектами, доказанных как в доклинических, так и в клинических исследованиях [124]. Дексразоксан связывается с TOP2 β , изменяя ее конфигурацию, лишая циркулирующие антрациклины их молекулярной мишени и, как следствие, предотвращая повреждение ДНК в кардиомиоцитах [153, 254]. Кроме того, дексразоксан является хелатором железа, предотвращая взаимодействие между антрациклинами и ионами железа и, таким

образом, снижая уровень окислительного стресса [107]. Несколько крупномасштабных мета-анализов подтвердили статистически значимую пользу применения дексразоксана во время терапии антрациклинами по сравнению с отсутствием профилактических мер, показав относительный риск возникновения СН между 0,21 и 0,31 [126, 252]. Тем не менее, в одном из рандомизированных клинических исследований применение дексразоксана по сравнению с плацебо у пациентов с раком молочной железы, получавших химиотерапию антрациклином, сообщалось о снижении частоты объективного ответа опухоли в группе, получающей дексразоксан (46,8% для дексразоксана и 60,5% для плацебо), при отсутствии разницы в общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования опухолевого процесса [239]. Хотя этот вывод не был подтвержден несколькими мета-анализами и экспертными заявлениями, подчеркивающими отсутствие изменений в противоопухолевой эффективности антрациклинов при совместном применении с дексразоксаном, он подвергает сомнению целесообразность применения дексразоксана при лечении опухолевых заболеваний с целью кардиопротекции.

Сообщалось о значительном снижении сердечно-сосудистых событий и развития СН в когорте из 2177 пациентов с раком молочной железы, получавших антрациклины на фоне дексразоксана, без какого-либо снижения противоопухолевой эффективности схем химиотерапии [155].

Несмотря на некоторые опасения по поводу краткосрочных и долгосрочных рисков (например, миелосупрессия, острый миелоидный лейкоз), исследования показали, в целом, безопасный профиль дексразоксана даже у молодых пациентов [74, 201].

Также были исследованы и другие антиоксиданты. Подобно дексразоксану, эти молекулы, как полагают, уменьшают повреждение сердца, связанное с АФК, и, по крайней мере, частично ингибируют апоптоз кардиомиоцитов. Одной из этих молекул является витамин С, который, как сообщается, смягчает индуцированный доксорубицином окислительный стресс и апоптоз в изолированных кардиомиоцитах, а также угнетает воспалительную активацию,

улучшает систолическую и диастолическую функцию и выживаемость у крыс, подвергшихся воздействию антрациклинов [27].

Сходным образом витамин Е ослаблял окислительный стресс у крыс, но его было недостаточно для защиты мембран митохондрий сердца от токсичности доксорубицина [50].

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты не смогли обеспечить защиту сердца у овец, получавших антрациклины [60], а открытое клиническое исследование фазы II не показало значительных побочных эффектов и сохранило эффективность химиотерапии у пациентов, получавших доксорубицин [55].

Коэнзим Q10 является жирорастворимым переносчиком электронов в митохондриях и коферментом в различных энергетических путях [157]. Значительное снижение содержания в миокарде коэнзима Q10 наблюдалось при кардиомиопатии, индуцированной антрациклинами. Влияние этой молекулы было проверено как в доклинических исследованиях, так и в небольших клинических испытаниях [70, 120], результаты которых не позволяют сделать какой-либо определенный вывод о целесообразности применения данного препарата для профилактики антрациклиновой кардиотоксичности.

Мелатонин – гормон с антиоксидантным действием. В нескольких доклинических исследованиях изучалась роль мелатонина в профилактике кардиотоксичности, индуцированной антрациклинами. На основании недавнего исследования можно сделать предположение, что введение мелатонина является безопасным и ассоциировано со снижением повреждения миокарда и смертности [179].

N-ацетилцистеин имеет хорошо известную антиоксидантную эффективность, тем не менее, он не снижал частоту развития СН в рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с солидными опухолями, получавших антрациклины [176]. Молекулы антиоксидантов L-карнитин и амифостин, по-видимому, не оказывают значимого протективного эффекта у пациентов, получающих антрациклины [96, 261].

Карведилол, блокатор β -1-, β -2- и α -1-адренорецепторов, обладает антиоксидантным действием и снижает перекисное окисление липидов. В мета-анализе, включавшем 8 исследований и в общей сложности 633 пациента, одновременное с антрациклинами назначение карведилола ассоциировалось с более низкой частотой возникновения СН и со снижением ФВ ЛЖ, хотя достоверность этого вывода ограничена высокой степенью гетерогенности исследуемых популяций и конечных точек [128]. Исследование OVERCOME (Prevention of Left Ventricular Dysfunction With Enalapril and Carvedilol in Patients Submitted to Intensive Chemotherapy for the Treatment of Malignant Hemopathies - профилактика дисфункции левого желудочка комбинированной терапией эналаприлом и карведилолом у пациентов, получивших интенсивную химиотерапию для лечения злокачественных заболеваний крови) было небольшим (n=90 пациентов), но показало защитную роль комбинации карведилола и иАПФ эналаприла у пациентов с лейкозами, которые получали антрациклины [54].

В нескольких других исследованиях сообщалось о положительных эффектах иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II в предотвращении кардиотоксичности антрациклинов из-за их антинейрогормонального, сосудорасширяющего и, возможно, антиоксидантного и противовоспалительного действия [105, 108, 113, 230].

Вторичные противовоспалительные и потенциальные антиоксидантные свойства были приписаны некоторым молекулам, обычно используемым в различных клинических ситуациях.

Противодиабетические препараты, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), по-видимому, ингибируют воспалительные и прооксидантные пути. В исследовании антрациклин-индуцированной кардиотоксичности на крысах иДПП-4 ситаглиптин противодействовал воспалительному каскаду, участвующему в кардиотоксичности антрациклинов, уменьшая повреждение клеток, апоптоз и уровни цитокинов [226]. Можно предположить класс-

зависимый эффект иДПП-4, учитывая эффективность другой молекулы (тенелиглиптина) в недавнем исследовании *in vitro* [188].

Точно так же ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозин и дапаглифлозин, по-видимому, уменьшают антрациклин-зависимое воспаление и кардиотоксичность *in vitro* и *in vivo* [43, 208]. V. Quagliariello et al. (2021) продемонстрировали, что эмпаглифлозин оказывает благоприятное влияние на ФВ ЛЖ у мышей без сахарного диабета, которым вводился доксорубин [197]. Это было связано со снижением активности воспалительного ответа и уменьшением ферроптоза и апоптоза кардиомиоцитов.

Противомикробный препарат дапсон был протестирован на крысах, получавших доксорубин. В исследовании продемонстрировано снижение уровня прооксидантов и провоспалительных цитокинов в миокарде и значительное улучшение электрокардиографических, электрофизиологических параметров и сократимости сердца, отмечена положительная динамика концентраций сердечных биомаркеров, а также положительные эффекты на гистологическом уровне [224].

Другие агенты, включая метформин и статины, показали кардиопротекторные и противовоспалительные эффекты в доклинических моделях антрациклин-индуцированной кардиотоксичности; однако данные об их клинической эффективности пока ограничены [9, 17].

Применение ингибитора рецепторов ангиотензина и неприлизина (АРНИ) было хорошо изучено при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, но эффективность данного класса препаратов на моделях животных с антрациклин-индуцированной кардиотоксичности остается малоизученной [56, 101, 160].

Первый отчет о влиянии АРНИ на развитие антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у животных был представлен Y. Xia et al. в 2017 году [274]. В этом исследовании, проведенном на модели мышей, получавших высокие дозы доксорубина внутривенно в течение 2 недель, было показано, что введение АРНИ значительно ослабляет снижение ФВ ЛЖ и профилактирует развитие гипертрофии миокарда и кардиофиброз. Кроме того, АРНИ уменьшал апоптоз

кардиомиоцитов и улучшал их сократительную функцию. Детальный анализ морфологии митохондрий с помощью электронной микроскопии показал, что ассоциированные с доксорубицином патологические изменения данных органелл сопровождаются снижением активности дыхательных ферментов, что было менее выражено при одновременном введении АРНИ.

В дальнейшем N.E. Boutagy et al. (2020) показали на модели крыс с хронической антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью, получавших низкие дозы доксорубицина внутривенно в течение 3 недель и перорально плацебо, валсартан или АРНИ в течение 6 недель, кардиопротективные эффекты применяемых препаратов [56]. Введение АРНИ или валсартана показало аналогичную эффективность в предотвращении гистологических признаков клеточного повреждения кардиомиоцитов. Однако только введение АРНИ предотвратило снижение ФВ ЛЖ, в отличие от крыс, получавших монотерапию валсартаном, у которых ФВ ЛЖ не отличалась от группы, получавшей плацебо. Кроме того, было показано, что у крыс, принимавших АРНИ, наблюдалась более низкая активность матриксных металлопротеиназ в миокарде.

В отличие от описанных выше исследований, T. Miyoshi et al. (2022) не обнаружили различий в эхокардиографической оценке систолической дисфункции ЛЖ между крысами, получавшими доксорубицин с сопутствующим пероральным приемом физиологического раствора, валсартана и АРНИ [168]. Тем не менее, они наблюдали значительное снижение сердечного тропонина С и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), гипертрофии кардиомиоцитов и сердечного фиброза у животных, получавших АРНИ. Это было связано со снижением уровня генерации АФК и снижением уровня окислительного стресса, что было дополнительно подтверждено в эксперименте *in vitro*.

В двух исследованиях на животных оценивалось влияние АРНИ на изменения ЭКГ, связанные с доксорубицином [84, 278]. Проаритмогенные изменения ЭКГ, такие как расширение комплекса QRS, увеличение интервала QT, были уменьшены введением АРНИ, показывая потенциал данного препарата в

предотвращении желудочковых аритмий. С. Yu et al. (2021) показали, что введение АРНИ было связано с повышенной активностью антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза и каталаза, и снижением перекисного окисления липидов в группе, получавших кардиопротективное лечение, по сравнению с животными, получавшими плацебо [278]. Аналогичным образом, F. Dindas et al. (2021) наблюдали снижение общего окислительного статуса и увеличение общего антиоксидантного баланса у мышей, получавших АРНИ на фоне введения доксорубина [84]. Кроме того, они показали снижение уровней воспалительных цитокинов в крови, а именно фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β и интерлейкина-6, в группе, получавшей АРНИ.

S. Ye et al. (2021) показали, что положительные эффекты введения АРНИ мышам с хронической антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью были аналогичны тем, которые наблюдались у мышей с выключенным геном Толл-подобного рецептора-2 (TLR-2) [275]. Данный мембранный белок входит в группу Толл-подобных рецепторов, обеспечивающих функционирование врождённого иммунитета. Последующий эксперимент *in vitro* показал, что АРНИ разрушает индуцированное доксорубицином образование комплекса TLR2 с белком, передающим сигнал от рецептора в клетку, предотвращая воспалительную реакцию [275]. В отчете N. Maurea et al. (2022) было показано, что лечение АРНИ улучшало функцию сердца, нарушенную терапией антрациклинами, что ассоциировалось с уменьшением экспрессии риопирин – цитоплазмического белка, участвующего в активацию каспаз 1 и 5 с последующим образованием активных форм интерлейкинов 1 β и 18 [162]. Эти результаты дополнительно подтверждены в эксперименте *in vitro* на кардиомиоцитах человека, на которые воздействовали доксорубицином; было показано, что АРНИ снижает активность вышеуказанных путей индукции воспаления с синергетическим эффектом совместного лечения ингибитором SGLT-2 дапаглифлозином [161].

Наконец, B.S. Kim et al. (2022) связали кардиопротекторные эффекты АРНИ при применении доксорубина со снижением уровня повреждения эндоплазматического ретикулума, поскольку было показано, что данный препарат

ингибирует экспрессию маркеров стресса эндоплазматического ретикулаума в миокарде крыс [129].

Также перспективным является применение триметазида для первичной профилактики повреждения миокарда на фоне терапии антрациклинами, что было подтверждено в некоторых исследованиях. Так, в экспериментальном исследовании А.М. Moustafa et al. (2006) при назначении триметазида за 5 дней до начала терапии доксорубицином, выявлено снижение острого повреждения миокарда, оцениваемого по повышению уровня креатинфосфокиназы МВ [171]. Также применение триметазида для первичной профилактики кардиотоксичности изучалось в нескольких проспективных исследованиях. В исследовании D. Tallarico et al. (2006) профилактическое назначение триметазида оказывало выраженный кардиопротективный эффект. Причем эффективность триметазида была сопоставима с эффективностью дексразоксана, единственным препаратом, рекомендованным для профилактики антрациклиновой кардиотоксичности [240]. В другом исследовании при назначении триметазида у половины женщин с РМЖ не происходило повышения $vчTn$, а также улучшились показатели деформации миокарда ЛЖ и качества жизни [3]. В исследовании Н.Т. Ватутина и соавт. (2005) на фоне терапии доксорубицином в контрольной группе отмечалось значительное снижение ФВ ЛЖ, в то время как при терапии триметазином систолическая функция ЛЖ существенно не изменялась [5]. В представленных, а также некоторых других работах оценивалась эффективность триметазида для первичной профилактики кардиотоксичности; при этом исследования проводились на небольших выборках пациентов и имели короткий период наблюдения [8, 187]. Кроме того, эффективность триметазида для длительного лечения уже развившейся дисфункции миокарда, индуцированной антрациклинами, не изучалась. Необходимо отметить, что в ранее проводимых исследованиях не было отмечено неблагоприятного влияния триметазида на прогрессирование и риск рецидива опухолевого процесса. Также в инструкции к препарату нет указаний, что наличие

активного опухолевого заболевания или состояние ремиссии онкопроцесса является противопоказанием для применения триметазида.

В настоящее время проведены многочисленные доклинические исследования, которые продемонстрировали потенциальную эффективность многих молекул в снижении риска антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Однако, в целом, качество исследований по профилактике антрациклин-индуцированной кардиотоксичности остается низким, так как большинство данных получено из небольших выборочных групп с короткими периодами наблюдений. Кроме того, оптимальная стратегия профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности остается неизвестной, так как различные фармакологические профилактические меры не сравнивались по их эффективности, частоте побочных эффектов и влиянию на качество жизни выживших после опухолевого заболевания. Наконец, поскольку развитие антрациклин-индуцированной кардиотоксичности по-прежнему представляет собой клиническую проблему для растущей популяции пациентов с анамнезом воздействия антрациклинов, требуется дальнейшая разработка более эффективных и безопасных профилактических подходов, основанных на оценке индивидуального риска развития и неблагоприятного течения дисфункции миокарда, индуцированной приемом антрациклинов, а также на оценке персонализированной потенциальной эффективности применяемых кардиопротективных лекарственных средств.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика обследованных больных

В исследование включены 114 женщин (средний возраст 48,0 [46,0; 52,0] лет) через 12 месяцев после завершения химиотерапии (ХТ) по поводу рака молочной железы 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 Минздрава РФ по диспансерному наблюдению за онкологическими больными; им проводилась динамическая оценка состояния сердечно-сосудистой системы по данным измерения АД, проведения ЭХОКГ и ЭКГ. В течение периода после окончания лечения РМЖ 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 рака молочной железы 2А-3В стадии;
- применение схем химиотерапии АС (доксорубицин + циклофосфамид) или ТАС (доксорубицин + циклофосфамид + доцетаксел);
- полная ремиссия в отношении рака молочной железы (класс остаточной опухоли при оценке степени патоморфологического ответа на предшествующую терапию (система RCB) = 0 или I);
- ХСН I-III ФК (NYHA);

– антрациклин-индуцированная кардиотоксичность согласно критериям кардиотоксического поражения сердца после химиотерапии рака молочной железы антрациклинами, предложенных 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 химиолучевой терапии) или до $\leq 50\%$ с появлением сопутствующих признаков или симптомов ХСН, выявленных через 12 месяцев после окончания химиолучевой терапии;

– NT-proBNP ≥ 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/м²);

– применение для лечения рака молочной железы препаратов таргетной терапии и ингибиторов ароматазы;

– рецидив рака молочной железы или возникновение нового опухолевого заболевания в течение периода наблюдения;

– предшествующее назначение иАПФ и β -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, ИБС, 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.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

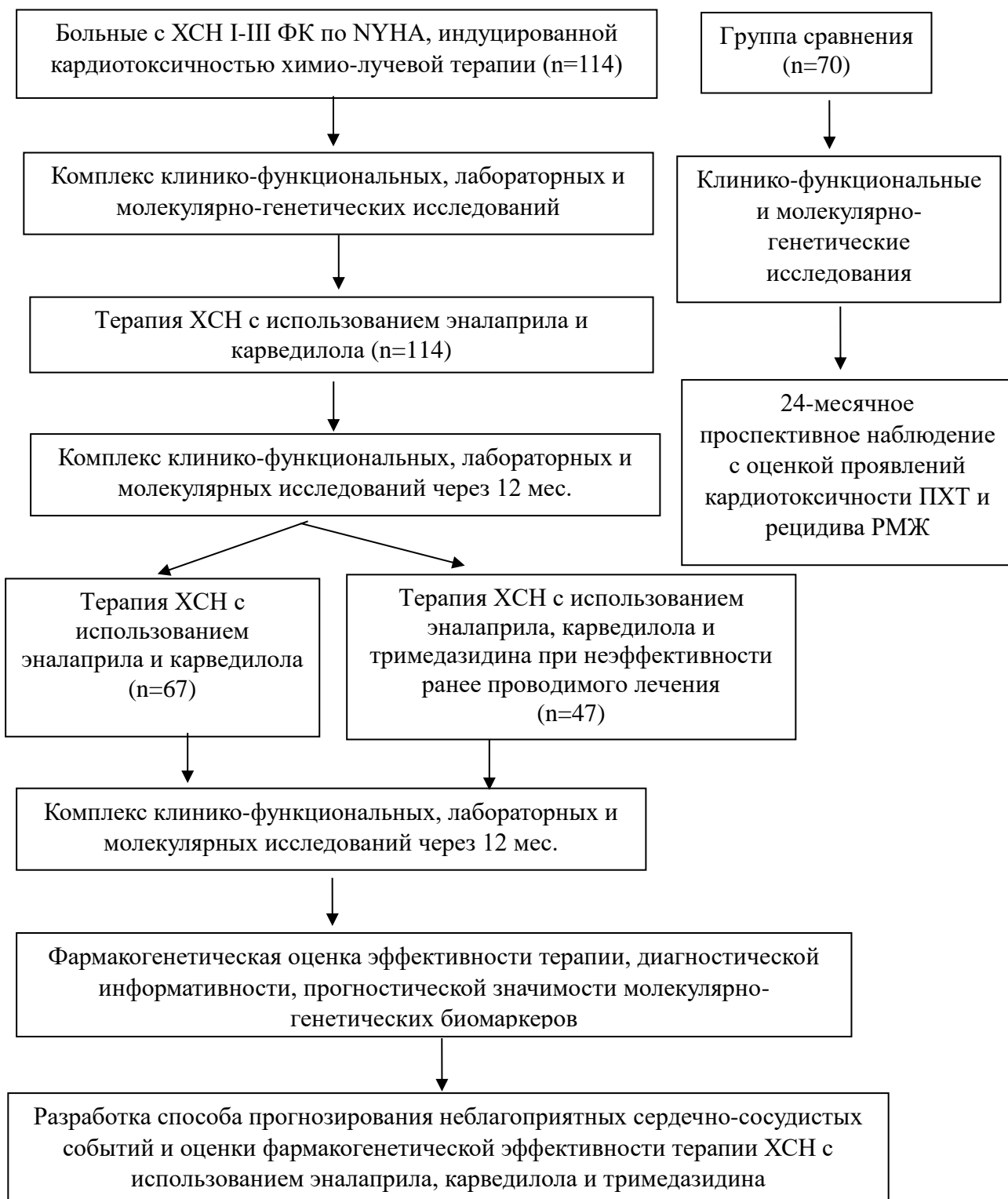


Рисунок 1 – Дизайн проведения исследования в группах пациентов с ХСН, индуцированной кардиотоксичностью химио-лучевой терапии, и в группе сравнения

Выполнено открытое клинически контролируемое 24-месячное проспективное исследование по изучению патогенетической роли и

прогностической значимости биомаркеров (ST2, тетранектин и ММП-2 и -9), а также генетических детерминант (*ACE*, *ADRB1*, и *HIF1 α* , *MMP-2* и *MMP-9*), определяющих особенности течения антрациклин-индуцированной ХСН, а также фармакогенетические особенности эффективности кардиопротективной терапии с использованием β -адреноблокатора карведилола, ингибитора АПФ эналаприла и препарата, обладающего антигипоксическим действием, триметазида.

Наблюдение пациенток проводилось в четыре этапа: до начала лечения антрациклиновыми антибиотиками (исключалось наличие сердечно-сосудистой патологии), через 12 месяцев после завершения лечения рака молочной железы; 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. После первого курса ПХТ регистрировались клинические признаки развития острой кардиотоксичности (развитие транзиторной дисфункции ЛЖ, нарушений ритма сердца, неспецифических изменений на ЭКГ, симптомов СН).

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) + β -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 ЛЖ),

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 химиолучевой 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 рака молочной железы 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.

Лечение опухолевого процесса пациенток, включенных в исследование, проводилось согласно клиническим рекомендациям "Рак молочной железы" и включало обязательное хирургическое удаление опухоли, полихимиотерапию и лучевую терапию. Для лечения рака молочной железы применялась схема, включающая комбинацию доксорубина и циклофосфида (АС), к данным препаратам некоторым больным добавляли таксаны (схема ТАС). Кумулятивная доза доксорубина составляла 300-360 мг/м². Группы сопоставимы по стадии рака молочной железы (2А-3В), предшествующей схеме полихимиотерапии, по суммарной дозе доксорубина, по суммарной очаговой дозе при лучевой терапии и пораженной молочной железе (правая или левая).

Для лечения рака молочной железы применялись схемы терапии АС (доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 5-6 курсов терапии) и ТАС (доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфид 600 мг/м² в/в в 1-й день + доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 5-6 курсов терапии).

Состояние пациентов оценивалось по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС), физическая толерантность в процессе 24-месячного проспективного наблюдения - по тесту 6-минутной ходьбы.

Оценивалась динамика тяжести ХСН (по ФК по NYHA) и характера течения ХСН согласно критериям благоприятного и неблагоприятного течения. При этом в течение проспективного наблюдения оценивали: динамику гемодинамических показателей, симптомов и тяжести ХСН, частоту госпитализаций по поводу СН, динамику структурно-функциональных изменений левого желудочка. Клиническое течение заболевания считали как благоприятное, если в течение исследуемого периода на фоне адекватно проводимой терапии состояние пациента отвечало следующим критериям: стабильное состояние гемодинамических показателей, отсутствие нарастания клинической симптоматики ХСН; отсутствие госпитализаций по поводу ХСН; отсутствие отрицательной динамики структурно-функциональных изменений левого желудочка; сохранение прежнего ФК ХСН по NYHA или его уменьшение.

Критерии неблагоприятного течения ХСН: увеличение ФК ХСН по NYHA на 1 и более в течение 24 месяцев наблюдения; госпитализация по поводу СН 1 раз и более на протяжении 24 месяцев наблюдения; прогрессивное ухудшение структурно-функциональных изменений левого желудочка в течение исследуемого периода; летальность либо другие неблагоприятные клинические события.

В течение 24-месячного проспективного наблюдения проводилась оценка различий между группами с благоприятным и неблагоприятным течением ХСН:

– в частоте композитной конечной точки: возникновение одного из следующих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 12-24 мес. наблюдения: (1) смертность от всех причин, (2) инфаркт миокарда, (3) госпитализация по поводу декомпенсации сердечной недостаточности;

– в зависимости от концентрации биомаркеров, отражающих степень выраженности неспецифического воспаления, миокардиального повреждения и фиброза через 12-24 мес.;

– в зависимости от динамики структурно-функциональных изменений левого желудочка;

– в зависимости от динамики ФК ХСН.

Проводился следующий комплекс исследований в группах наблюдения:

I. До начала лечения рака молочной железы для исключения сердечно-сосудистой патологии и дальнейшей оценки развития кардиотоксичности через 12 месяцев после окончания химио-лучевой терапии:

– ЭКГ по стандартной методике;

– Суточное мониторирование ЭКГ и АД при необходимости (клинические признаки нарушений ритма сердца (НРС), ишемии миокарда, артериальной гипертензии);

– ЭХО-КГ;

– Тест 6-минутной ходьбы;

– Шкала оценки клинического состояния (ШОКС) пациента с ХСН (в модификации В.Ю.Мареева) [19].

II. 1 контрольная точка: на момент включения в исследование (через 12 месяцев после окончания лечения рака молочной железы):

– ЭКГ по стандартной методике;

– Суточное мониторирование ЭКГ и АД при необходимости (появление клинических признаков НРС, ишемии миокарда, артериальной гипертензии);

– ЭХО-КГ;

– Тест 6-минутной ходьбы;

– ШОКС пациента с ХСН (в модификации В.Ю.Мареева) [19];

– NT-proBNP, ST2, тетранектин и MMP-2 и -9 методом иммуноферментного анализа;

– Исследование полиморфных вариантов генов (ангиотензинпревращающего фермента, β_1 -адренорецептора и фактора, индуцируемого гипоксией субъединицы 1 альфа, матриксные металлопротеиназы-2 и -9) методом полимеразной цепной реакции.

- III. 2 и 3 контрольные точки: через 12 и 24 месяца наблюдения:
- ЭКГ по стандартной методике;
 - ЭХО-КГ;
 - Тест 6-минутной ходьбы;
 - ШОКС пациента с ХСН (в модификации В.Ю.Мареева) [19];
 - NT-proBNP, ST2, тетранектин и ММП-2 и -9 методом иммуноферментного анализа.

2.2 Функциональные и лабораторные методы исследования

Функциональные классы ХСН определяли на основании критериев Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) (1964 г.), на основании результатов теста с 6-минутной ходьбой. Пациентов, прошедших за 6 минут расстояние от 426 до 550 м, относили к I ФК ХСН (по NYHA), от 301 до 425 м – ко II ФК ХСН, от 151 до 300 м – к III ФК ХСН и менее 150 м – к IV ФК ХСН.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: $ИМТ = \frac{\text{масса тела(кг)}}{\text{рост(м}^2\text{)}}$.

Качество жизни больных с ХСН оценивали по Шкале оценки клинического состояния пациента с ХСН [19].

Электрокардиографическое исследование проводили по общепринятой методике на компьютерном 12-канальном кардиографе.

Эхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковом аппарате "Mindray DC-70". Визуализация структур сердца осуществлялась В- и М-режимах по общепринятой методике. ФВ ЛЖ определялась по методу Симпсона. Выполнялись измерения конечно-диастолического (КДР) и конечно-систолического размеров (КСР) левого желудочка, размеров левого предсердия (ЛП).

2.3 Исследование полиморфных вариантов генов

Для исследования однонуклеотидных полиморфных вариантов генов использовали буккальный эпителий, из которого выделяли ДНК методом фенол-хлороформной экстракции.

Генотипирование гена *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253) проводили методом анализа длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Структуры праймеров, длина амплификационных фрагментов, эндонуклеазы рестрикции и длины получаемых фрагментов представлены в таблице 1.

Для анализа аллельных вариантов генов *HIF1a* (1772C>T, rs11549465), *MMP-2* (rs243865) и *MMP-9* (rs3918242) методом аллель-специфичной амплификации в режиме Real-time использовался краситель SYBR Green I. При определении полиморфных вариантов гена *HIF1A* для индукции флюоресценции применяли две пары праймеров: 1) HIF1A-11549465-ASM-U 5'-GATGATGACTTCCAGTTACGTTC-3', 2) HIF1A-582-Kzo-R 5'-GTAGTGGTGGCATTAGCAGTAGGATC-3'); и зонды: 1) HIF1A-11549465-RT-C 5'-Hex-tcagttgtcaccattagaagc-BHQ2-3' 2) HIF1A-11549465-RT-T 5'-Fam-tcagttgtcatcattagaagc-BHQ-3'.

Таблица 1 – Праймеры, используемые для типирования гена β 1-адренорецептора (rs1801253)

Локус	Праймеры	Длина амплификационного фрагмента	Тотж праймеров, °С	Эндонуклеаза рестрикции	Аллели	Длины рестрикционных фрагментов
β 1-адренорецептор (rs1801253)	CTCTGC TGGCTG CCCTTCT TC	303bp	68	Bst2U	C	281+22
	GACATC GTCGTC GTCGTC GTC				G	139+143+22

ПЦР проводилась по следующей методике: 1) начальная денатурация продолжалась 5 минут при температуре 95 °С; 2) затем 45 циклов, которые включали денатурацию при 95°С в течение 8 секунд, после этого проводился отжиг праймеров и последующая элонгация при температуре 60°С в течение 35 секунд.

Один из праймеров в паре является общим, два других отличаются 3'-концевым нуклеотидом. Таким образом, один из праймеров комплементарен последовательности ДНК дикого типа, другой – последовательности, содержащей однонуклеотидную замену. Фиксация результатов ПЦП проводилась в режиме «real time» с использованием флуоресцентного красителя SYBR Green I, который представляет собой интеркалирующий краситель, способный флюоресцировать примерно в 200 раз интенсивнее, если связывается с двуцепочечной молекулой ДНК. Интенсивность флуоресцентного сигнала прямо пропорциональна количеству образующегося продукта. Определение полиморфных вариантов генов *MMP-2* и *MMP-9* проводилось по аналогичной методике.

Исследование полиморфных вариантов *ACE* проводили с помощью ПЦР с праймерами, фланкирующими полиморфный регион, структура которых представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Праймеры, используемые для типирования гена *ACE* (rs4343)

Локус	Праймеры	Длина вариабельной единицы, п.н.	Аллели	Длины фрагментов, п.н.	Тотж праймеров, °С
<i>ACE</i> (rs434)	5'- TCACAGGACTGCTGA GGC-3'	286	I	507	66
	5'- CTTGAGCTCCAGCCC TTAG-3'		D	221	

2.4 Иммуноферментный анализ

Определение уровней NT-proBNP, ST2, тетранектина и ММП-2 и -9 в крови проводили методом иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA) (таблица 3).

Используемый материал: цитратная плазма. Кровь получали из локтевой вены, после чего ее центрифугировали и полученную плазму замораживали в морозильной камере.

Таблица 3 – Коммерческие наборы, использованные для проведения ELISA

Показатель	Коммерческий набор - № по каталогу
sST2	CRITICAL DIAGNOSTICS PRESAGE®ST2 Assay (США) - № BC-1065E
Тетранектин	RayBiotech Life (США) - № ELH-CLEC3B-1
ММП-2	R&D Systems, Inc. (США) - № MMP200
ММП-9	R&D Systems, Inc. (США) - № DMP900

Примечание: sST2 – растворимый супрессор туморогенности 2; ММП – матриксная металлопротеиназа.

2.5 Статистический анализ

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 χ^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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Особенности клинико-функциональных изменений у исследованных больных в процессе 24-месячного проспективного наблюдения

Через 12 месяцев после завершения химиотерапии в исследование были включены 114 пациенток с ХСН, развившейся после лечения рака молочной железы антрациклинами, у которых было снижение ФВЛЖ на 24,3% от исходных значений до начала химиотерапии (с 66,0 [61; 70] до 50 [47; 52]%). На момент включения в исследование у 42,2% женщин зарегистрировали I ФК ХСН, II ФК ХСН - у 43,9% и III ФК - у 7,9%. Все пациентки получали терапию бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента для лечения ХСН согласно рекомендациям экспертов по лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Лечение было назначено при диагностировании ХСН на момент включения в исследование. Дозы препаратов были титрованы до максимально переносимых.

Контрольную группу составили женщины (n=70) с ФВЛЖ 66 [64; 69]% без клинических признаков ХСН. В таблице 4 представлены исходные демографические и клинические характеристики исследуемых групп пациенток. Женщины с ХСН имели признаки ремоделирования сердца.

Через 24 месяца наблюдения все пациенты с ХСН и сохраняющейся ремиссией рака молочной железы были разделены на 2 группы: группа А - женщины с неблагоприятным течением ХСН (n=54), группа Б - с благоприятным течением патологии (n=60). Критериями неблагоприятного течения ХСН являлись: появление новых или ухудшение имеющихся симптомов/признаков СН; и/или госпитализация вследствие декомпенсации СН; снижение ФВЛЖ более 10%; или увеличение ФК ХСН на 1 или более. Пациенты, которые не соответствовали перечисленным критериям, относились к благоприятному течению ХСН.

У всех пациенток в течение 24 месяцев наблюдения не зафиксировано прогрессирования или рецидива рака молочной железы; также не было случаев

развития острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения и смерти от всех причин.

Таблица 4 – Исходная характеристика пациентов в зависимости от наличия ХСН, индуцированной антрациклинами (через 12 месяцев после окончания ХТ)

Параметр	Пациенты с ХСН n=114	Пациенты без ХСН n=70	p-value
Возраст, годы	48 (46; 52)	45 (42; 50)	0,057
Кумулятивная доза препаратов, мг/м ²			
доксорубицин	360 (300; 360)	360 (300; 360)	0,818
циклофосфамид	3600 (3000; 3600)	3600 (3000; 3600)	0,793
доцетаксел	450 (375; 450)	450 (375; 450)	0,832
Режим химиотерапии, n (%)			
АС	61 (53,5)	39 (55,7)	0,631
ТАС	53 (46,5)	31 (44,3)	0,654
Стадия РМЖ, n (%)			
2А	31 (27,2)	18 (25,7)	0,826
2В	41 (36,0)	26 (37,1)	0,872
3А	25 (21,9)	16 (22,9)	0,883
3В	17 (14,9)	10 (14,3)	0,907
Локализация РМЖ, n (%)			
правая	57 (50,0)	35 (50,0)	1,00
левая	57 (50,0)	35 (50,0)	1,00
Лучевая терапия на левую половину грудной клетки, n (%)	57 (50,0)	35 (50,0)	1,00
ФВ ЛЖ, %	50,0 (47; 50)	66,0 (64; 69)	<0,001
КДР, мм	49 (46; 51,0)	44,0 (42; 47)	<0,001
КСР, мм	36 (33; 38)	31 (29; 33)	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	23,7 (21,4; 26,2)	23,6 (21,9; 25,7)	0,859
Систолическое АД, мм рт. ст.	115 (110; 120)	115 (110; 120)	0,744
Диастолическое АД, мм рт. ст.	70 (70; 80)	70 (70; 80)	0,932
ХОБЛ, n (%)	13 (11,4)	9 (12,8)	0,747
Тест 6-минутной ходьбы, м	419 (358; 467)	567 (563; 577)	<0,001
Гемоглобин, г/л	109,5 (100; 117)	109,5 (99; 117,5)	0,798
NT-ргоBNP, пг/мл	323,0 (260,7; 377,7)	54,65 (45,7; 72,6)	<0,001

Примечание. ХСН - хроническая сердечная недостаточность, АС – схема полихимиотерапии (доксорубицин + циклофосфамид), ТАС – схема полихимиотерапии (доксорубицин + циклофосфамид + доцетаксел), РМЖ – рак молочной железы, ФВЛЖ –

фракция выброса левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, АД – артериальное давление, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХТ – химиотерапия, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Исходные эхокардиографические параметры и значения NT-proBNP не различались в группах А и Б (таблица 5).

Таблица 5 – Исходная характеристика пациентов в зависимости от течения ХСН, индуцированной антрациклинами (через 12 месяцев после окончания ХТ)

Параметр	Группа А, n=54 Неблагоприятное течение ХСН	Группа Б, n=60 Благоприятное течение ХСН	p-value
Возраст, годы	48 (46; 50)	50 (46; 53)	0,067
Кумулятивная доза препаратов, мг/м ²			
доксорубин	360 (300; 360)	360 (300; 360)	0,645
циклофосфамид	3600 (3000; 3600)	3600 (3000; 3600)	0,678
доцетаксел	450 (375; 450)	450 (375; 450)	0,551
Режим химиотерапии, n (%)			
АС	25 (46,3)	36 (60,0)	0,324
ТАС	29 (53,7)	24 (40,0)	0,754
Стадия РМЖ, n (%)			
2А	16 (29,6)	15 (25,0)	0,579
2В	18 (33,3)	23 (38,3)	0,578
3А	13 (24,1)	12 (20,0)	0,600
3В	7 (13,0)	10 (16,7)	0,579
Локализация РМЖ, n (%)			
правая	26 (48,1)	31 (51,7)	0,717
левая	28 (51,9)	29 (48,3)	0,707
Лучевая терапия на левую половину грудной клетки, n (%)	28 (51,9)	29 (48,3)	0,707
ФК ХСН (NYHA), n (%)			
I ФК	22 (40,7)	33 (55,0)	0,187
II ФК	27 (50,0)	23 (38,3)	0,081
III ФК	5 (9,3)	4 (6,7)	0,898
ФВ ЛЖ, %	50,0 (48; 51)	50,0 (47; 53)	0,699
КДР, мм	50 (48; 51,0)	48,0 (45,5; 50,5)	0,079

Таблица 5 (продолжение)

Параметр	Группа А, n=54 Неблагоприятное течение ХСН	Группа Б, n=60 Благоприятное течение ХСН	p-value
КСР, мм	36 (34; 38)	36 (33; 38,5)	0,889
Индекс массы тела, кг/м ²	23,85 (21,7; 26,4)	23,5 (21,2; 25,5)	0,159
Систолическое АД, мм рт. ст.	115 (110; 120)	115 (110; 120)	0,645
Диастолическое АД, мм рт. ст.	70 (70; 80)	70 (70; 80)	0,843
Курение, n (%)	7 (13,0)	10 (16,7)	0,654
ХОБЛ, n (%)	6 (11,1)	7 (11,7)	0,937
Тест 6-минутной ходьбы, м	412 (364; 466)	429 (356; 470)	0,617
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (4,8; 5,4)	5,1 (4,3; 5,5)	0,412
Гемоглобин, г/л	107 (98; 113)	105,5 (99,5; 118)	0,568
NT-proBNP, пг/мл	316,6 (260,1; 377,7)	324,65 (263,1; 378,2)	0,832

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АС – схема полихимиотерапии (доксорубицин + циклофосфамид), ТАС – схема полихимиотерапии (доксорубицин + циклофосфамид + доцетаксел), ФК – функциональный класс, РМЖ – рак молочной железы, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, АД – артериальное давление, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, ММП – матриксная металлопротеиназа, ХТ – химиотерапия.

Проведенный анализ ЭхоКГ-параметров у пациенток через 24 месяцев наблюдения в сравнении с исходными данными после установления диагноза ХСН показал явное различие КСР и КДР, а также достоверное снижение фракции выброса левого желудочка в группе женщин с прогрессированием ХСН, индуцированной антрациклинами (табл. 6).

При этом уровни натрийуретического пептида у больных первой группы через 24 месяца после установления диагноза ХСН возросли на 23,3% (p=0,001), а дистанция теста 6-минутной ходьбы снизилась на 10% (p=0,014), что соответствовало прогрессированию хронической сердечной недостаточности.

Таблица 6 – Динамика эхокардиографических параметров, дистанции теста 6-минутной ходьбы и уровней биомаркеров в зависимости от характера течения ХСН, индуцированной антрациклинами (исходно - через 12 месяцев после окончания ХТ, через 12 и 24 месяцев наблюдения)

Параметр		Группа А, n=54 Неблагоприятное течение ХСН	Группа Б, n=60 Благоприятное течение ХСН	p-value
ФВ ЛЖ, %	исходно	50,0 (48; 51)	50,0 (47; 53)	0,699
	через 12 мес.	46,0 (44; 49)	53,0 (51; 56)	<0,001
	через 24 мес.	44,0 (42,0; 49,5)	54,0 (51; 55)	<0,001
КДР, мм	исходно	50,0 (48; 51,0)	48,0 (45,5; 50,5)	0,079
	через 12 мес.	50,0 (48; 51,5)	47,0 (46; 49)	<0,001
	через 24 мес.	51,0 (48,0; 52,0)	47,0 (45,0; 49,0)	<0,001
КСР, мм	исходно	36,0 (34; 38)	36,0 (33; 38,5)	0,889
	через 12 мес.	37,0 (36; 39)	34,0 (32,0; 36,0)	<0,001
	через 24 мес.	37,0 (36; 39)	34,0 (32,0; 36,0)	<0,001
ТШХ, м	исходно	412 (364; 466)	429 (356; 470)	0,617
	через 12 мес.	407,5 (345; 432)	448 (400; 476)	<0,001
	через 24 мес.	371 (350,5; 423)	436 (400; 460)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	исходно	316,6 (260,1; 377,7)	324,65 (263,1; 378,2)	0,832
	через 12 мес.	311,5 (255,5; 367,6)	238,9 (211,3; 261,8)	<0,001
	через 24 мес.	412,0 (247,6; 525,7)	205,0 (182,8; 258,0)	<0,001

Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, ХТ – химиотерапия.

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

3.2.1 Влияние матриксных металлопротеиназ на развитие и течение антрациклин-индуцированной хронической сердечной недостаточности и их прогностическое значение

В таблице 7 представлены исходные уровни матриксных металлопротеиназ в плазме крови в исследованных группах. Женщины с ХСН имели более высокие

концентрации ММП-2 и ММП-9 ($p < 0,001$) по сравнению с группой без ХСН. Не было обнаружено никакой разницы в исходных уровнях ММП-2 ($p = 0,553$) и ММП-9 ($p = 0,064$) в зависимости от функциональных классов ХСН.

У женщин с ХСН, развившейся после химиотерапии рака молочной железы антрациклинами, уровни ММП-2 в плазме крови коррелировали ($p < 0,05$) с ФВЛЖ ($r = -0,674$), КДР ($r = 0,296$), КСР ($r = 0,399$), NT-proBNP ($p = 0,568$) и ММП-9 ($r = 0,634$). Уровни ММП-9 в плазме крови коррелировали ($p < 0,05$) с ФВ ЛЖ ($r = -0,665$), КДР ($r = 0,295$), КСР ($r = 0,398$) и NT-proBNP ($p = 0,698$).

Таблица 7 – Исходные (через 12 месяцев после окончания ХТ) уровни матриксных металлопротеиназ в плазме крови в группе больных ХСН и в группе контроля

Параметр	Пациенты с ХСН n=114	Пациенты без ХСН n=70	p-value
ММП-2, нг/мл	359,9 (312,0; 412,1)	236,5 (173,6; 289,5)	<0,001
ММП-9, нг/мл	21,3 (19,95; 23,91)	10,1 (8,75; 11,19)	<0,001

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

При оценке уровней матриксных металлопротеиназ в плазме крови 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 (таблица 8).

Таблица 8 – Исходные (через 12 месяцев после окончания ХТ) уровни матриксных металлопротеиназ плазме крови в зависимости от течения ХСН, индуцированной антрациклинами

Параметр	Группа А, n=54 Неблагоприятное течение ХСН	Группа Б, n=60 Благоприятное течение ХСН	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

снижился ($p < 0,001$) 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 (рисунок 2).

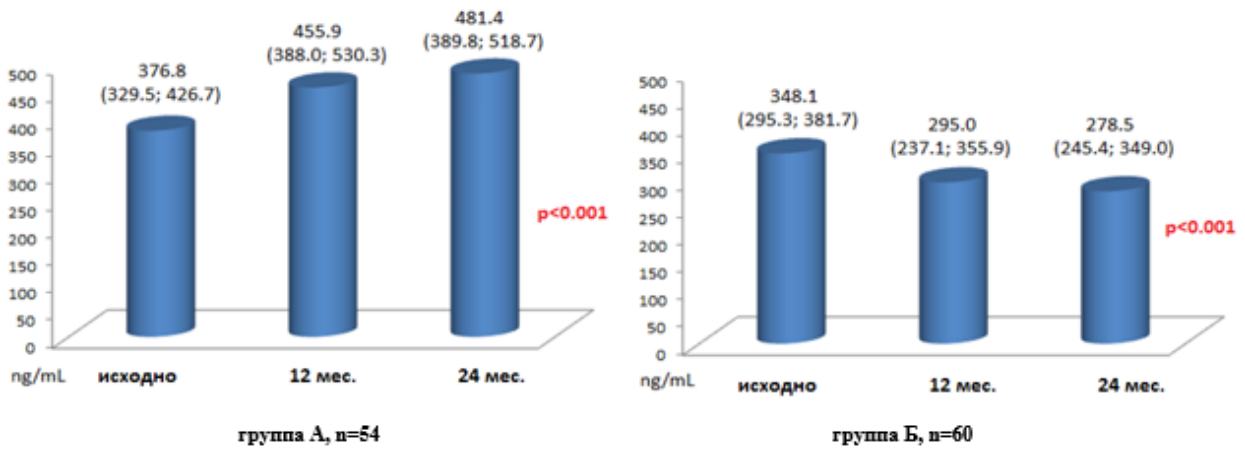


Рисунок 2 – Динамика уровней матриксной металлопротеиназы-2 плазме крови в течение 24 месячного наблюдения

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 (рисунок 3).

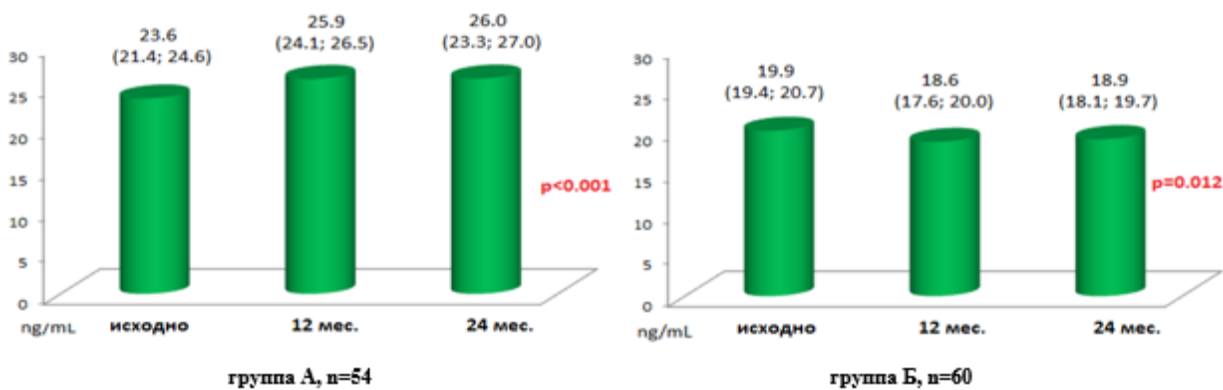


Рисунок 3 – Динамика уровней матриксной металлопротеиназы-9 плазме крови в течение 24 месячного наблюдения

На основании ROC-анализа уровни ММП-2 $\geq 388,2$ нг/мл (чувствительность 46%, специфичность 80,0%; AUC=0,64; $p=0,013$) и ММП-9 $\geq 21,3$ нг/мл (чувствительность 86%, специфичность 84,4%; AUC=0,9; $p < 0,001$) в плазме крови были определены как предикторы неблагоприятного течения ХСН (рисунок 4).

Эхокардиографические параметры и уровни NT-proBNP не показали прогностической роли.

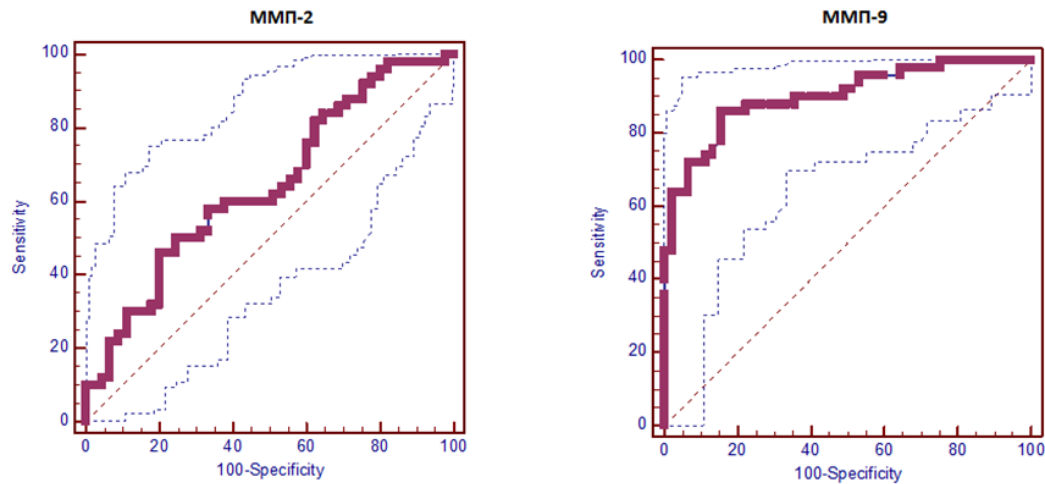


Рисунок 4 – ROC-анализ чувствительности и специфичности уровней ММП-2 и ММП-9 в плазме крови в прогнозе неблагоприятного течения ХСН, развившейся после полихимиотерапии рака молочной железы антрациклинами
Примечание. ММП – матриксная металлопротеиназа, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

3.2.2 Роль полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, развившейся после терапии антрациклинами

Распределение частот встречаемости генотипов генов *MMP-2* (rs243865) и *MMP-9* (rs3918242) в группе больных и в контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (таблица 9).

При этом существенных различий в частотах встречаемости исследованных генов в группах больных ХСН и контрольной обнаружено не было. Следовательно, исследованные полиморфные варианты генов матриксных металлопротеиназ не ассоциируются с повышенным риском развития дисфункции сердца после терапии опухолевого заболевания антрациклиновыми антибиотиками.

Однако, генотип С/С гена *MMP-2* ($p=0,031$) и генотип С/С гена *MMP-9* ($p<0,001$) значимо чаще встречался в случае неблагоприятного течениях антрациклин-индуцированной ХСН (таблица 10).

Таблица 9 – Частоты встречаемости генотипов генов *MMP-2* (rs243865) и *MMP-9* (rs3918242) в группе больных ХСН и в группе контроля (n, %)

Генотип	Пациенты с ХСН n=114	Пациенты без ХСН n=70	p-value
<i>MMP-2</i> (rs243865)			
C/C	73 (64,0)	48 (68,6)	0,529
C/T	36 (31,6)	20 (28,5)	0,523
T/T	5 (4,4)	2 (2,9)	0,599
<i>MMP-9</i> (rs3918242)			
C/C	50 (43,9)	37 (52,9)	0,235
C/T	50 (43,9)	27 (38,6)	0,480
T/T	14 (12,2)	6 (8,5)	0,432

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, MMP – матриксная металлопротеиназа.

Таблица 10 – Частоты встречаемости генотипов генов *MMP-2* (rs243865) и *MMP-9* (rs3918242) в зависимости от течения ХСН (n, %)

Генотип	Группа А, n=54 Неблагоприятное течение ХСН	Группа Б, n=60 Благоприятное течение ХСН	p-value
<i>MMP-2</i> (rs243865)			
C/C	42 (77,8)	31 (51,7)	0,031
C/T	10 (18,5)	26 (43,3)	0,143
T/T	2 (3,7)	3 (5,0)	0,856
<i>MMP-9</i> (rs3918242)			
C/C	34 (63,0)	16 (26,7)	<0,001
C/T	18 (33,3)	32 (53,3)	0,063
T/T	2 (3,7)	12 (20,0)	0,008

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, MMP – матриксная металлопротеиназа.

Следовательно, 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 (таблица 11). Генотип T/T гена *MMP-9* (ОШ=0,312; p=0,001), напротив, значимо ассоциируется с благоприятным течением ХСН.

Проанализирована динамика эхокардиографических параметров, уровней NT-proBNP и тестовой дистанции 6-минутной ходьбы в течение периода

наблюдения в зависимости от полиморфных вариантов генов *MMP-2* (rs243865) и *MMP-9* (rs3918242) (таблицы 12, 13). У женщин с генотипом С/С гена *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% ($p < 0,001$) (табл. 12). У носителей генотипов С/Т и Т/Т не было существенных изменений в этих параметрах, за исключением уровней NT-proBNP, которые значительно снизились в течение периода наблюдения ($p < 0,05$).

Таблица 11 – 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)			
С/С	4,775	2,321-21,511	0,029
С/Т	0,678	0,218-1,521	0,218
Т/Т	0,932	0,123-2,114	0,886
<i>MMP-9</i> (rs3918242)			
С/С	15,23	4,275-31,020	<0,001
С/Т	1,121	0,572-2,213	0,737
Т/Т	0,312	0,209-2,541	0,001

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, MMP – матриксная металлопротеиназа.

У женщин с генотипом С/С гена *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% ($p = 0,052$) (таблица 13).

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

Таблица 12 – Динамика эхокардиографических параметров, уровней NT-proBNP дистанции в тесте 6-минутной ходьбы в течение периода наблюдения в зависимости от генотипов гена *MMP-2* (rs243865)

Параметр	Исходно (через 12 месяцев после окончания ХТ)				Через 24 месяца наблюдения			
	C/C (n=73)	C/T (n=36)	T/T (n=5)	p-value	C/C (n=73)	C/T (n=36)	T/T (n=5)	p-value
ФВ ЛЖ, %	50 (47; 52)	50 (47; 52)	52 (49; 53)	0,444	43 (35; 49)#	47 (45; 53)	51 (49; 55)	<0,001
ЛП, мм	30 (29; 33)	31 (28; 33)	31 (29; 32)	0,431	33 (30; 33)#	31 (29; 33)	28 (27; 30)	<0,001
КДР, мм	49 (46; 51)	48,5 (46,5; 50,5)	52 (48; 51)	0,758	51 (47; 53)#	48 (46; 52)	47,5 (46; 49)	<0,001
КСР, мм	36 (34; 38)	36 (33; 38)	35 (33; 39)	0,757	39 (35; 41)#	35 (32; 39)	35 (32; 37)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	349,0 (285,7; 394,7)	309,9 (253,5; 353,5)	257,8 (204,9; 265,4)	0,004	329,9 (310,8; 404,2)	274,3 (230,3; 278,0)#	222,1 (184,3; 274,1)#	0,039
ТШХ, м	421 (357; 459)	415 (370; 479)	435 (332; 465)	0,001	368 (330; 432)#	339 (337; 379)	442 (410; 461,5)	0,001

Примечание. *MMP-2* – матриксная металлопротеиназа-2, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛП – левое предсердие, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, ХТ – химиотерапия; # – статистически значимый по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 13 – Динамика эхокардиографических параметров, уровней NT-proBNP дистанции в тесте 6-минутной ходьбы в течение периода наблюдения в зависимости от генотипов гена *MMP-9* (rs3918242)

Параметр	Исходно (через 12 месяцев после окончания ХТ)				Через 24 месяца наблюдения			
	C/C (n=50)	C/T (n=50)	T/T (n=14)	p-value	C/C (n=50)	C/T (n=50)	T/T (n=14)	p-value
ФВ ЛЖ, %	50 (47; 52)	49,5 (47; 52)	50,5 (48; 53)	0,652	45,5 (45; 50)#	49,5 (45; 51)	53 (48; 55)#	<0,001
ЛП, мм	31 (27; 32)	31 (29; 33)	30 (29; 32)	0,125	29 (27; 30)#	32 (29; 33)	27 (26; 30)#	<0,001
КДР, мм	48,5 (46; 50)	49,5 (47; 52)	50,5 (48; 53)	0,192	49,5 (47; 51)#	49 (48; 51)	47,5 (45; 49)#	<0,001
КСР, мм	36 (34; 38)	37 (34; 39)	33 (32; 36)	0,237	37,5 (35; 39)#	37 (35; 38)	34 (32; 37)#	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	353,3 (253,2; 357,4)	349,6 (284,6; 403,6)	330,8 (257,8; 369,7)	0,678	299,4 (238,6; 350,9)	271,7 (213,2; 301,7)#	223,9 (187,1; 278)#	0,035
ТШХ, м	412,5 (348; 466)	429 (373; 468)	438 (394; 467)	0,614	413 (370; 445)	409,5 (384; 435)	415 (385; 454)#	0,015

Примечание. MMP-9 – матриксная металлопротеиназа-9, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛП – левое предсердие, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, ХТ – химиотерапия; # – статистически значимый по сравнению с исходным уровнем.

3.2.3 Исследование уровней матричных металлопротеиназ в плазме крови в зависимости от их генотипов

Результаты исследования уровней матричных металлопротеиназ в плазме крови в зависимости от генотипов соответствующих генов *MMP-2* и *MMP-9* представлены на рисунки 5-8.

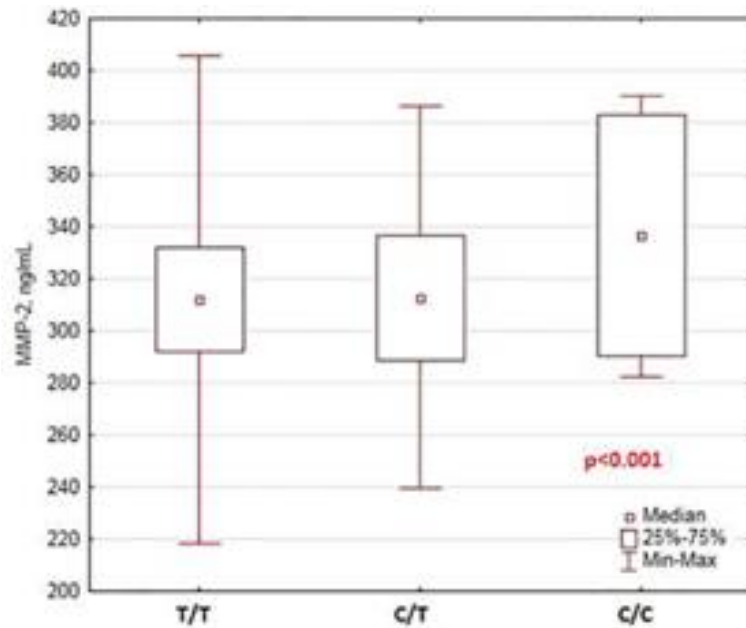


Рисунок 5 – Уровень ММП-2 в плазме крови в зависимости от генотипов гена *MMP-2* (rs243865)

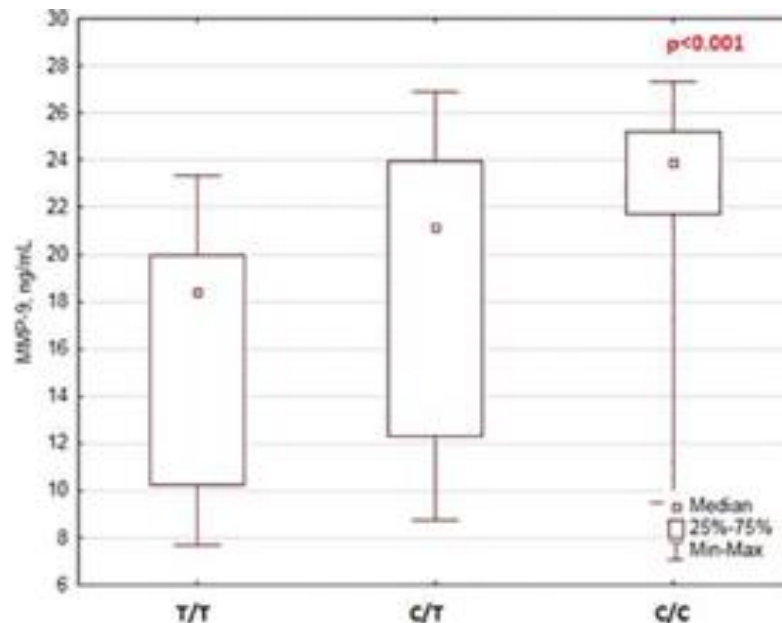


Рисунок 6 – Уровень ММП-9 в плазме крови в зависимости от генотипов гена *MMP-9* (rs3918242)

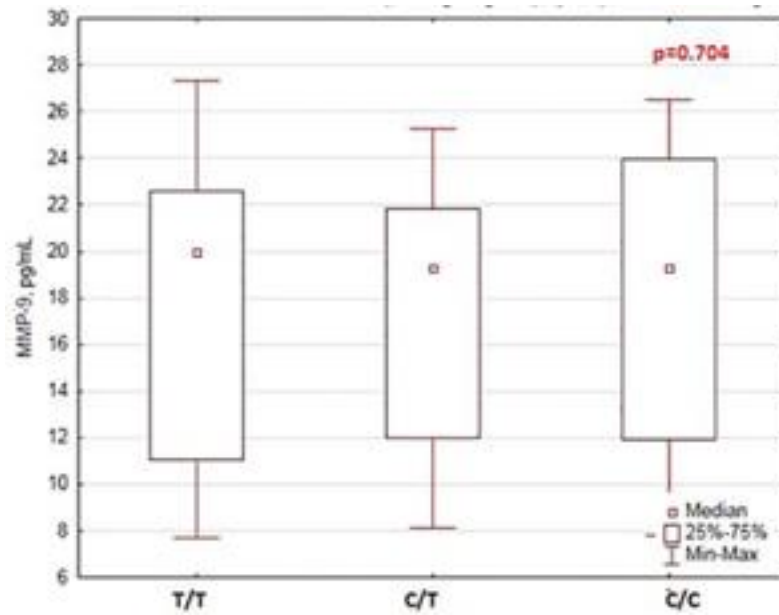


Рисунок 7 – Уровень ММП-9 в плазме крови в зависимости от генотипов гена *MMP-2* (rs243865)

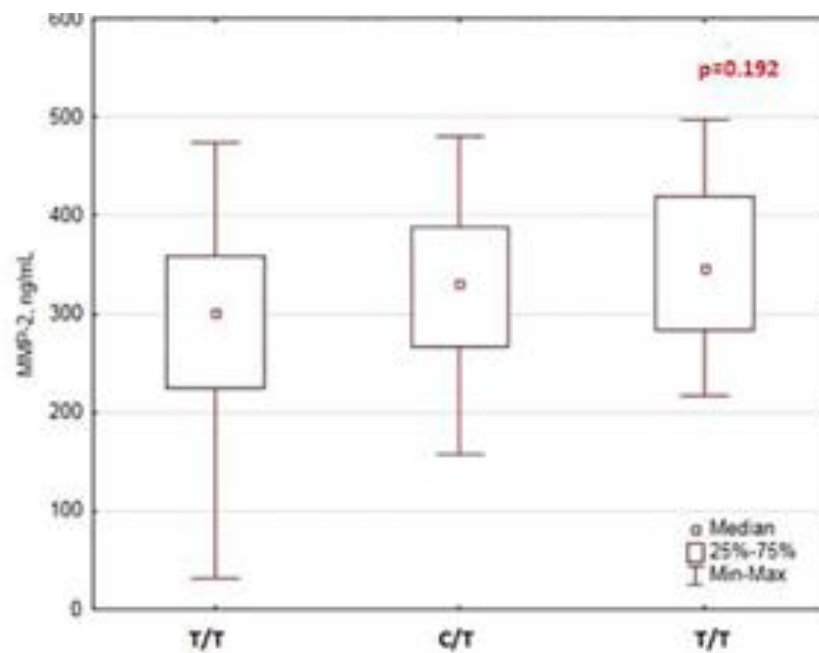


Рисунок 8 – Уровень ММП-2 в плазме крови в зависимости от генотипов гена *MMP-9* (rs3918242)

По результатам нашего исследования выявлено, что у носителей генотипа C/C гена *MMP-2* ($p < 0,001$) (рисунок 5) и генотипа C/C гена *MMP-9* ($p < 0,001$) (рисунок 6) соответствующие плазменные уровни протеинов были существенно выше по сравнению с носителями генотипов C/T и T/T.

При этом не было выявлено взаимосвязей между уровнями ММП-9 в плазме крови и генотипами гена *MMP-2* (rs243865) (рисунок 7) и концентрациями ММП-2 и генотипами гена *MMP-9* (rs3918242) (рисунок 8).

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

3.3.1 Влияние полиморфных вариантов гена фактора, индуцируемого гипоксией, на течение хронической сердечной недостаточности, развившейся после терапии антрациклинами

Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локуса 1772C>T гена фактора, индуцируемого гипоксией 1 альфа (*HIF1α*) (rs11549465), в группах соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (таблица 14). При этом существенных различий в частотах встречаемости исследованного полиморфного варианта в группах больных ХСН и контрольной обнаружено не было. Следовательно, исследованный полиморфный локус гена *HIF1α* не ассоциируются с повышенным риском развития дисфункции сердца после терапии опухолевого заболевания антрациклиновыми антибиотиками.

Таблица 14 – Частоты встречаемости генотипов гена фактора, индуцируемого гипоксией 1 альфа (rs11549465) в группе больных ХСН и в группе контроля (n, %)

Генотип	Пациенты с ХСН n=114	Пациенты без ХСН n=70	p-value
<i>HIF1α</i> (rs11549465)			
C/C	72 (63,2)	46 (64,3)	0,972
C/T	36 (31,6)	23 (32,6)	0,857
T/T	6 (5,3)	2 (3,1)	0,599

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, *HIF1α* – фактор, индуцируемого гипоксией 1 альфа.

Результаты исследования гена *HIF1α* (rs11549465) в зависимости от особенностей течения дисфункции сердца, ассоциированной с применением антрациклинов, представлены в таблице 15. Установлено, что у женщин с

прогрессированием ХСН после химиотерапии антрациклинами частота встречаемости генотипа С/Т статистически значимо превышала таковую в группе женщин без прогрессирования данной патологии через 24 месяца проспективного наблюдения - 68,5% и 23,3% ($p=0,009$).

При анализе данных установлено, что наличие генотипа С/Т полиморфного локуса 1772С>Т гена *HIF1 α* (rs11549465) (ОШ=2,93; $p=0,009$), было связано с неблагоприятным течением ХСН после химиотерапии антрациклинами. Это обосновывает целесообразность использования гена *HIF1 α* (rs11549465), в качестве неинвазивного маркера высокого риска прогрессирования данной патологии.

Таблица 15 – 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, *HIF1 α* – фактор, индуцируемого гипоксией 1 альфа, ОШ – отношение шансов.

Динамика эхокардиографических параметров, уровней NT-proBNP дистанции в тесте 6-минутной ходьбы в течение периода наблюдения в зависимости от полиморфных вариантов гена *HIF1 α* (1772С>Т, rs11549465) представлена в таблице 16. У женщин с С/Т генотипом гена *HIF1 α* (1772С>Т, rs11549465) наблюдалось дальнейшее прогрессирование антрациклин-индуцированной ХСН. 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% ($p<0,001$).

Таблица 16 – Динамика эхокардиографических параметров, уровней NT-proBNP дистанции в тесте 6-минутной ходьбы в течение периода наблюдения в зависимости от генотипов гена фактора, индуцируемого гипоксией 1 альфа (rs11549465)

Параметр	Исходно (через 12 месяцев после окончания ХТ)				Через 24 месяца наблюдения			
	C/C (n=72)	C/T (n=36)	T/T (n=6)	p-value	C/C (n=73)	C/T (n=36)	T/T (n=5)	p-value
ФВ ЛЖ. %	50 (47; 52)	51 (47; 53)	49 (47; 50)	0,626	52 (46; 55)#	45 (43; 56)#	50 (45; 52,5)	<0,001
ЛП, мм	30 (29; 33)	31 (28; 33)	31 (29; 32)	0,431	29 (38; 31)	33 (30; 34,5)#	30 (29; 33)	<0,001
КДР, мм	49 (46; 51)	48,5 (46; 51)	48 (46; 50)	0,959	48 (46; 55)	52,6 (49; 52)#	49 (46; 50)	<0,001
КСР, мм	36 (33; 38)	37 (34; 39)	37 (35; 38)	0,399	36 (33; 37)	39 (39; 40)#	36 (34; 38)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	315,9 (245,6; 374,5)	343,5 (279,8; 377,6)	349,0 (279,0; 383,2)	0,652	230,3 (201,0; 288,1)#	330,3 (271,8; 343,6)	270,3 (223,0; 305,6)#	0,039
ТШХ, м	411 (352; 465)	415,5 (370; 479)	450 (444; 483)	0,176	451 (385; 447)#	387 (386; 429)#	458 (370,5; 447)#	0,001

Примечание. ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛП – левое предсердие, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида; ХТ – химиотерапия; # – статистически значимый по сравнению с исходным уровнем.

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% ($p < 0,001$).

Способ прогнозирования высокого риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности после химиотерапии антрациклинами иллюстрируется следующими клиническими примерами, свидетельствующими о том, что определение генотипа полиморфного локуса 1772С>Т гена *HIF1 α* (rs11549465) обеспечивает объективную оценку риска прогрессирования патологического процесса в миокарде после терапии антрациклинами.

ПРИМЕР 1: Пациентка Г., 48 лет

По поводу рака молочной железы 12 месяцев назад проведена терапия доксорубицином 60 мг/м² (каждые 3 недели до достижения суммарной дозы 360 мг/м²) и циклофосфамидом 600 мг/м² (каждые 3 недели до достижения суммарной дозы 3600 мг/м²). Через 12 месяцев после окончания курса полихимиотерапии зарегистрировано снижение фракции выброса левого желудочка с 64% до 54%, появилась одышка при умеренной физической нагрузке (ходьба до 250-300 метров, подъем на 2-3 этаж). При объективном исследовании: кожные покровы бледные, чистые, обычной окраски, влажности. Язык влажный, чистый. АД - 120/70, ЧСС - 72 в минуту, тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное, проводится по всем отделам, хрипов нет. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный, перистальтика кишечника выслушивается. Печень, селезенка не увеличены. Периферических отёков нет. Мочеиспускание свободное.

Пациентке впервые выставлен диагноз хронической сердечной недостаточности после химиотерапии антрациклинами, ФК II (по NYHA).

Назначена терапия в виде ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокатора.

При генотипировании выявлен генотип С/Т полиморфного локуса 1772С>Т гена *HIF1α* (rs11549465).

Через 24 мес. после установления диагноза и назначения терапии состояние больной клинически ухудшилось: толерантность к нагрузке снизилась, появилась слабость, одышка при умеренной физической нагрузке (таблица 17).

Таблица 17 – Основные клинико-инструментальные характеристики пациентки Г.

Показатели	Исходно	Через 24 мес.
ФК ХСН (по NYHA)	II	III
КДР ЛЖ (мм)	46	51
КСР ЛЖ (мм)	27	35
ФВ ЛЖ (%)	54	49
NT-proBNP (пг/мл)	298,1	369,7
Тест 6-минутной ходьбы (м)	447	357

Примечание. КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида.

При объективном исследовании: кожные покровы бледные, чистые, обычной окраски, влажности, умеренный цианоз губ. Язык влажный, чистый. АД 110/70 мм рт. ст., тоны сердца приглушенные, ритмичные 82 уд/мин. Дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, частота дыхания 20 в минуту. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный, перистальтика выслушивается. Отеки на уровне нижней трети голени. Мочеиспускание свободное. По данным теста 6-мин. ходьбы зарегистрировано снижение ФК со II до III (по NYHA). По данным Эхо-КГ: ФВ ЛЖ уменьшилась на 9,3%, увеличились КСР и КСР ЛЖ. В терапии добавлены петлевые диуретики.

Таким образом, у пациентки с впервые установленным диагнозом хронической сердечной недостаточности, индуцированной антрациклинами,

и генотипом С/Т гена *HIF1α* (rs11549465), диагностировано прогрессирование сердечной недостаточности, выражающееся в снижении ФВ ЛЖ, дилатации полости ЛЖ и клиническими признаками ухудшения ХСН.

ПРИМЕР 2: Пациентка М., 49 лет

По поводу рака молочной железы 12 месяцев назад проведена терапия доксорубицином 60 мг/м² (каждые 3 недели до достижения суммарной дозы 360 мг/м²) и циклофосфамидом 600 мг/м² (каждые 3 недели до достижения суммарной дозы 3600 мг/м²). Через 12 месяцев после окончания курса полихимиотерапии зарегистрировано снижение фракции выброса левого желудочка с 59% до 44%, появилась одышка при умеренной физической нагрузке (ходьба до 350 метров, подъем на 3 этаж), повышенная утомляемость. При объективном исследовании: кожные покровы бледные, чистые, обычной окраски, влажности. Язык влажный, чистый. АД - 120/80, ЧСС - 74 в минуту, тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное, проводится по всем отделам, хрипов нет. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный, перистальтика выслушивается. Печень, селезенка не увеличены. Периферических отёков нет. Мочеиспускание свободное.

Пациентке впервые выставлен диагноз хронической сердечной недостаточности после химиотерапии антрациклинами, ФК II (по NYHA). Назначена терапия в виде ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокатора.

При генотипировании выявлен генотип С/С полиморфного локуса 1772С>Т гена *HIF1α* (rs11549465).

Через 24 мес. после установления диагноза и назначения терапии состояние больной клинически стабильное, субъективно без ухудшения. Толерантность к нагрузке улучшилась. При объективном исследовании: кожные покровы бледные, чистые, обычной окраски, влажности. Язык влажный, чистый. АД - 110/60 мм рт. ст., тоны сердца приглушенные, ритмичные, 71 уд/мин. Дыхание везикулярное, проводится по всем отделам,

хрипы не выслушиваются, частота дыхания 15 в минуту. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный, перистальтика кишечника выслушивается. Печень по краю реберной дуги, размеры по Курлову 10-9-8 см. Отеков нет. Мочеиспускание свободное.

По данным Эхо-КГ: по сравнению с исходным периодом ФВ ЛЖ, КСР и КСР ЛЖ, толщина ЗСЛЖ и МЖП отрицательной динамики не претерпевали (таблица 18).

Таблица 18 – Основные клинико-инструментальные характеристики пациентки М.

Показатели	Исходно	Через 24 мес.
ФК ХСН (по NYHA)	II	I
КДР ЛЖ (мм)	52	49
КСР ЛЖ (мм)	39	37
ФВ ЛЖ (%)	44	50
NT-proBNP (пг/мл)	450,8	198,8
Тест 6-минутной ходьбы (м)	457	545

Примечание. КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Таким образом, у пациентки с впервые установленным диагнозом хронической сердечной недостаточности после химиотерапии антрациклинами, и генотипом С/С полиморфного локуса 1772С>Т гена *HIF1α* (rs11549465), симптомов и признаков прогрессирования сердечной недостаточности не установлено.

3.3.2 Эффективность терапии триметазидином ХСН, индуцированной приемом антрациклинов

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 (таблица 19).

Таблица 19 – Исходная (через 12 месяцев после окончания ХТ) клинико-демографическая характеристика пациентов, принимавших триметазидин в течение 12 месяцев (n=47)

Параметр	
Возраст, годы	49 (42; 55)
Кумулятивная доза доксорубицина, мг/м ²	360 (300; 360)
Режим химиотерапии, n (%)	
АС	26 (55,3)
ТАС	21 (44,7)
Индекс массы тела	22 (20; 27,5)
Систолическое АД, мм.рт.ст.	125 (115; 140)
Диастолическое АД, мм.рт.ст.	80 (70; 85)
ТШХ, м	394 (311; 505)
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (4,2; 5,7)
Гемоглобин, г/л	108 (98; 112)
NT-proBNP, пг/мл	349 (266,2; 381,8)

Примечание. АС – схема полихимиотерапии (доксорубицин + циклофосфамид), ТАС – схема полихимиотерапии (доксорубицин + циклофосфамид + доцетаксел), ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, ХТ – химиотерапия, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида

Через 12 месяцев терапии триметазидином оценивали динамику течения ХСН. До назначения триметазида 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 (таблица 20).

После добавления триметазида 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 значительно 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) (таблица 20).

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 полиморфными вариантами гена *HIF1 α* и значимой динамикой эхокардиографических параметров, уровней NT-proBNP и дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (таблица 21).

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

С целью оценки эффективности лечения карведилолом и эналаприлом ХСН, индуцированной терапией антрациклинами, обследовано 82 женщины в среднем возрасте 48,0 (45,0; 51,0) лет с ХСН I-III ФК (по NYHA), развившейся через 12 месяцев после терапии рака молочной железы антрациклинами, и исходным уровнем ФВ ЛЖ 49 (47; 52). До выявления онкопатологии женщины не имели сердечно-сосудистых заболеваний и для лечения рака молочной железы получали химиотерапевтическое лечение антрациклинами.

Отсутствие кардиологической патологии было подтверждено данными анамнеза, ЭКГ, ЭхоКГ. В исследование не включались женщины с

Таблица 20 – Динамика эхокардиографических параметров, уровней NT-proBNP дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на фоне проводимой терапии

Параметр	Исходно – назначение карведилола и эналаприла n=47	Через 12 месяцев наблюдения – добавление к терапии триметазидина n=47	Через 12 месяцев лечения триметазидином n=47	p-value
ФВ ЛЖ, %	50 (46; 52)	46 (45; 50)	52 (48; 55)	0,004
ЛП, мм	27 (26; 32)	29 (27; 34)	28 (26; 30)	0,001
КДР, мм	49 (46; 52)	50 (47; 52)	48 (47; 50)	0,022
КСР, мм	37 (34; 39)	37 (35; 39)	36 (33; 37)	0,045
NT-proBNP, пг/мл	349 (266,2; 381,8)	287,5 (245,2; 366,2)	245,6 (212,3; 302,2)	0,005
6-ТШХ, м	394 (347; 444)	387 (335; 445)	432 (408; 476)	0,009

Примечание. ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛП – левое предсердие, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 21 – Динамика эхокардиографических параметров, уровней NT-proBNP и дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на фоне проводимой терапии в зависимости от генотипов гена фактора, индуцируемого гипоксией 1 альфа (rs11549465)

Параметр	Исходно – назначение карведилола и эналаприла n=47		p-value	Через 12 месяцев наблюдения – добавление к терапии триметазидина n=47		p-value	Через 12 месяцев лечения триметазидином n=47		p-value
	Аллель С (n=69)	Аллель Т (n=25)		Аллель С (n=69)	Аллель Т (n=25)		Аллель С (n=69)	Аллель Т (n=25)	
ФВ ЛЖ, %	50 (46; 52)	50 (49; 53)	0,380	46 (44; 49)	46 (45; 50)	0,332	50 (47; 53)	50 (48; 53)	0,776
ЛП, мм	30 (29; 33)	31 (28; 33)	0,431	31 (29; 33)	31 (28; 32)	0,716	30 (29; 33)	31 (28; 33)	0,514
КДР, мм	49 (46; 51)	49 (46; 52)	0,671	50 (47; 52)	50 (48; 52)	0,898	48 (46; 49)	47 (45; 49)	0,574
КСР, мм	37 (34; 39)	37 (35; 39)	0,695	37 (35; 39)	37 (35; 39)	0,389	36 (34; 37)	36 (34; 37)	0,575
NT-proBNP, пг/мл	343,5 (266,2; 381,8)	350,1 (290,7; 376,3)	0,772	279 (245,2; 352,6)	314,5 (245,6; 376,5)	0,753	228,4 (200,3; 274,5)	244,5 (220; 281,3)	0,219
6-ТШХ, м	379 (340; 427)	433 (368; 465)	0,008	375 (335; 443)	403 (376; 445)	0,156	410 (384; 453,0)	429 (393; 459)	0,213

Примечание. ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛП – левое предсердие, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида.

прогрессированием основного заболевания на фоне проводимого противоопухолевого лечения. Пациенткам назначали $\alpha 1\beta 1\beta 2$ -адреноблокатор карведилол ежедневно в дозе 25-50 мг/сут., в два приема (утро и вечер) в равных долях, и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл ежедневно в дозе 10-20 мг/сут., в два приема (утро и вечер) в равных долях.

Все пациентки обследованы через 12 месяцев кардиопротективной терапии (до назначения триметазида) и разделены на две группы: первую группу А (n=31) составили больные с неблагоприятным течением ХСН, вторую группу Б (n=51) – с благоприятным (таблица 22).

Таблица 22 – Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент включения в исследование (через 12 месяцев после окончания ХТ)

Показатель	Группа А, n=31 Неблагоприятное течение ХСН	Группа Б, n=51 Благоприятное течение ХСН	p-value
Возраст, годы	50 (47; 52)	48 (45; 50)	0,066
Индекс массы тела, кг/м ²	23,7 (21,3; 26,2)	24,3 (21; 26,3)	0,601
ЧСС, уд./мин	75 (68; 83)	75 (69; 81)	0,825
Систолическое АД, мм рт. ст.	115 (110; 120)	115 (110; 120)	0,744
Диастолическое АД, мм рт. ст.	70 (70; 80)	75 (70; 80)	0,012
ФК (по NYHA)			
ФК I, n (%)	16 (51,6)	26 (50,9)	0,987
ФК II, n (%)	13 (41,9)	20 (39,1)	0,675
ФК III, n (%)	2 (6,5)	5 (9,8)	0,423
Курение, n (%)	5 (16,1)	8 (15,7)	0,143
ХОБЛ, n (%)	4 (12,9)	7 (13,7)	0,981
СКФ, мл/мин/м ²	89 (78; 96)	88 (76; 98)	0,876
Тест 6-минутной ходьбы, м	426 (349; 482)	426 (359; 472)	0,601
ЛПНП, мг/дл	43,2 (39,6; 50,4)	43,2 (39,6; 50,5)	0,475
ЛПВП, мг/дл	41,44 (36,0; 42,2)	39,6 (36,0; 43,2)	0,323
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,2; 6,1)	5,4 (4,1; 6,0)	0,541
Гемоглобин, г/л	109,5 (100; 117)	109,5 (99; 117,5)	0,798
NT-proBNP, пг/мл	353,9 (265,4; 412,5)	317 (253; 372,9)	0,163

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕРІ); ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Исходные клинико-демографические характеристики не различались между группами. Эхокардиографические параметры также были одинаковыми в обеих группах. Однако через 12 месяцев после начала лечения карведилолом и эналаприлом в группе А фракция выброса ЛЖ достоверно ($p < 0,001$) снизилась на 10,0% с 50 (47; 53) до 45 (44; 49)%; КСР увеличился на 3,0% ($p = 0,037$) и КДР – на 4,0% ($p = 0,001$), размер ЛП возрос на 3,2% ($p = 0,001$), дистанция ТШХ уменьшилась ($p = 0,046$) на 5,4%. В группе Б фракция выброса ЛЖ достоверно ($p = 0,005$) увеличилась на 6% с 49 (46; 51) до 52 (47; 55)%; уровни NT-proBNP снизились на 22,5% ($p < 0,001$), дистанция ТШХ возросла ($p = 0,011$) на 11,6% (таблица 23).

Носительство генотипа G/G гена *ADRB1* (rs1801253) и генотипа G/G гена *ACE* (rs4343) было значимо связано с улучшением симптомов СН и увеличением ФВ ЛЖ. Таким образом, пациенты с данными генотипами имели пользу от терапии β -блокатором (карведилолом) и ингибитором АПФ (эналаприлом) для лечения ХСН, индуцированной приемом антрациклинов (таблица 24).

Наличие генотипа C/G гена *ADRB1* (rs1801253) и генотипа A/A гена *ACE* (rs4343), напротив, ассоциировалось с дальнейшим снижением ФВ ЛЖ и прогрессированием симптомов СН, несмотря на проводимую терапию. Следовательно, генотип C/G гена *ADRB1* (rs1801253) (ОШ=2,01; $p = 0,004$) и генотип A/A гена *ACE* (rs4343) (ОШ=4,21; $p = 0,003$) являются факторами риска неблагоприятного течения ХСН. Т.е. носительницы данных генотипов не имели положительной динамики показателей дисфункции миокарда на фоне терапии карведилолом и эналаприлом.

Проанализирована динамика эхокардиографических показателей, уровней NT-proBNP и дистанции ТШХ за период наблюдения в зависимости от полиморфных вариантов генов *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253) и *ACE* (I/D, rs4343) (таблицы 25, 26).

Таблица 23 – Динамика показателей эхокардиографии, уровней NT-proBNP и теста 6-минутной ходьбы в течение 12 месяцев наблюдения на фоне терапии карведилолом и эналаприлом в исследованных группах

Показатель	До химиотерапии		p	Через 12 мес после химиотерапии (перед назначением терапии)		p	Через 12 мес терапии карведилолом и эналаприлом		p
	Группа 1, n = 31	Группа 2, n = 51		Группа 1, n = 31	Группа 2, n = 51		Группа 1, n = 31	Группа 2, n = 51	
ФВЛЖ, %	67 (63; 70)	65 (60; 69)	0,119	50 (47; 53)	49 (46; 51)	0,117	45 (44; 49) [#]	52 (47; 55) [#]	<0,001
ЛП, мм	28 (26; 31)	28 (25,5; 31)		31 (29; 33)	31 (28; 32)	0,064	32 (30; 34) [#]	29 (27; 30) [#]	<0,001
КДР, мм	41 (39; 44)	42 (40; 44)	0,396	48 (45; 51)	50 (46; 51)	0,252	50 (48; 52) [#]	48 (47; 50)	0,005
КСР, мм	30 (27; 32)	29 (27; 30)	0,336	37 (34; 39)	36 (32; 38)	0,191	38 (37; 39) [#]	35 (32; 37)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	52,7 (45,9; 60,8)	51,1 (45; 61,9)	0,775	353,9 (265,4; 412,5)	317 (253; 372,9)	0,163	314,5 (259,3; 357,8)	245,6 (211,9; 276,8) [#]	<0,001
ТШХ, м	576 (552; 592)	575 (560; 589)	0,924	426 (349; 482)	426 (359; 472)	0,149	403 (341; 436) [#]	482 (375; 476) [#]	0,008

Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид; # – статистическая значимость различий по сравнению с показателями перед началом исследования; p-value – статистическая значимость различий между группами.

Таблица 24 – Частота встречаемости генотипов, n, %, и отношение шансов

Ген	Генотип	Группа А (n=31)	Группа Б (n=51)	ОШ	95% CI	χ^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* – β_1 -адренорецептор, *ACE* – ангиотензинпревращающий фермент, 95% CI – 95% доверительный интервал

Женщины с генотипом G/G гена *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253) имели абсолютную пользу от терапии карведилолом и эналаприлом. У данных больных ФВ ЛЖ достоверно ($p < 0,001$) увеличилась на 10,7% с 50 (48; 51) до 56 (53; 57)%, КСР снизился на 5,8% ($p < 0,001$) и КДР – на 6,0% ($p < 0,001$), размер ЛП уменьшился на 9,7% ($p < 0,001$), дистанция ТШХ возросла ($p = 0,008$) на 4,7%, а уровни NT-proBNP снизились на 34,8% ($p < 0,001$) (таблица 25). У носителей генотипов C/C и C/G наблюдалось дальнейшее прогрессирование СН, что проявлялось снижением ФВ ЛЖ и увеличением размеров ЛЖ и ЛП.

Женщины с генотипом G/G гена *ACE* (I/D, rs4343) также имели пользу от терапии карведилолом и эналаприлом. У данных пациентов ФВ ЛЖ достоверно ($p = 0,002$) увеличилась на 7% с 50,5 (47; 51) до 54 (50; 57)%, КСР уменьшился на 5,3% ($p = 0,007$), КДР – на 3,0% ($p = 0,038$), размер ЛП – на 3,3% ($p = 0,012$), а концентрации NT-proBNP снизились на 20,4% ($p = 0,007$) (таблица 26). У носителей генотипа A/A отмечалось дальнейшее прогрессирование сердечной недостаточности, что проявлялось снижением ФВ ЛЖ и увеличением размеров ЛЖ, но имелась тенденция к снижению уровня NT-proBNP на 20% ($p = 0,052$). Эхокардиографические показатели у носителей A/G генотипа АПФ (I/D, rs4343) не изменились, но уровни NT-proBNP достоверно снизились на 19,6% ($p < 0,001$).

Таблица 25 – Динамика эхокардиографических параметров, уровней NT-proBNP и дистанции ТШХ в течение периода наблюдения в зависимости от генотипов *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253)

Показатель	Через 12 мес после химиотерапии (перед назначением карведилола и эналаприла)			p	Через 12 мес терапии карведилолом и эналаприлом			p value
	<i>ADRB1</i> (Arg389Gly, rs1801253)				<i>ADRB1</i> (Arg389Gly, rs1801253)			
	C/C, n = 21	C/G, n = 39	G/G, n = 22		C/C, n = 21	C/G, n = 39	G/G, n = 22	
ФВЛЖ, %	49 (47; 51)	49 (46; 53)	50 (48; 51)	0,859	48 (45; 49)#	46 (44; 49)#	56 (53; 57)#	<0,001
ЛП, мм	30 (29; 33)	31 (28; 33)	31 (29; 32)	0,431	31 (30; 33)#	31 (29; 33)	28 (27; 30)#	<0,001
КДР, мм	49 (45; 50)	48 (46; 52)	50 (48; 51)	0,377	49 (48; 51)#	48 (46; 52)#	47 (46; 48)#	<0,001
КСР, мм	35 (33; 38)	37 (33; 39)	34 (32; 37)	0,335	37 (35; 38)#	37 (36; 39)#	32 (31; 34)#	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	324,8 (285,7; 394,7)	318,9 (259,7; 381,8)	327,5 (260,1; 387,5)	0,976	311,7 (248,9; 350,9)	276,8 (242,8; 337,8)#	213,55 (195,3; 256,7)#	<0,001
ТШХ, м	426 (359; 445)	433 (348; 488)	423 (364; 467)	0,667	403 (350; 418)#	430 (345; 476)	444 (402; 476)#	0,038

Примечание. *ADRB1* – β_1 -адренорецептор, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид; # – статистическая значимость различий по сравнению с показателями перед началом исследования; p-value – статистическая значимость различий между группами.

Таблица 26 – Динамика эхокардиографических параметров, уровней NT-proBNP и дистанции ТШХ в течение периода наблюдения в зависимости от генотипов ACE (I/D, rs4343)

Показатель	Через 12 мес после химиотерапии (перед назначением карведилола и эналаприла)			p	Через 12 мес терапии карведилолом и эналаприлом			p value
	ACE (I/D, rs4343)				ACE (I/D, rs4343)			
	A/A, n = 26	A/G, n = 38	G/G, n = 18		A/A, n = 26	A/G, n = 38	G/G, n = 18	
ФВЛЖ, %	52 (47; 53)	48,5 (46; 51)	50,5 (47; 51)	0,052	48 (45; 50)#	47 (45; 51)	54 (50; 57)#	0,002
ЛП, мм	29 (27; 32)	31 (29; 33)	30 (29; 32)	0,125	32 (29; 33)#	32 (29; 33)	29 (27; 30)#	0,031
КДР, мм	49,5 (45; 50)	48 (46; 50)	50 (49; 52)	0,192	50 (48; 52)#	48 (47; 50)	48,5 (47; 50)#	0,116
КСР, мм	35.5 (33; 37)	36 (33; 39)	38 (34; 40)	0,237	37 (35; 38)#	36 (33; 38)	36 (32; 37)#	0,341
NT-proBNP, пг/мл	359,5 (265,4; 421,5)	321,1 (259,7; 387,5)	314,1 (279,6; 372,9)	0,678	287,6 (245,6; 350,9)	258 (214,7; 314,5)#	249,9 (195,3; 267,8)#	0,035
ТШХ, м	397 (335; 450)	433,5 (358; 482)	426 (378; 473)	0,252	397 (335; 432)	413.5 (376; 474)	449 (421; 487)	0,015

Примечание. ACE – ангиотензинпревращающий фермент, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; NT-proBNP - мозговой натрийуретический пептид; # – статистическая значимость различий по сравнению с показателями перед началом исследования; p-value – статистическая значимость различий между группами.

Таким образом, оценка полиморфных вариантов гена *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253) может быть рекомендована до начала лечения антрациклиновой кардиотоксичности у женщин без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний, чтобы определить, кому будет полезна терапия карведилолом и эналаприлом. Носители G/G генотипа гена *ADRB1* имеют преимущества от указанной комбинированной терапии по сравнению с пациентками с генотипами C/C и C/G данного гена, что проявляется положительной динамикой клинических симптомов ХСН и инструментальных параметров, используемых в реальной клинической практике.

Способ отбора больных с антрациклин-индуцированной ХСН после полихимиотерапии рака молочной железы для лечения карведилолом и эналаприлом иллюстрируется следующими клиническими примерами, свидетельствующими о том, что назначение карведилола и эналаприла носителям генотипа G/G гена *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253) и генотипа G/G гена *ACE* (I/D, rs4343) обеспечивает повышение эффективности лечения данной группы больных по сравнению с пациентками, имеющими другие генотипы соответствующих полиморфных вариантов генов.

ПРИМЕР 1.

Пример 1. Пациентка У., 49 лет (67 кг)

Поступила 14.10.2019 г. с жалобами на утомляемость, инспираторную одышку, учащенное сердцебиение при умеренной физической нагрузке. При объективном исследовании: пульс 92 уд/мин. АД 110/65 мм рт. ст., частота дыхания 18 в минуту, выраженные отеки стоп, нижней и средней трети голени. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный, перистальтика кишечника выслушивается. Тест 6-минутной ходьбы – 375 м; количество баллов по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС) – 6 (таблица 27).

Год назад прошла курс лечения по поводу рака молочной железы, включающий хирургическое удаление опухоли, лучевую терапию на область левой молочной железы и химиотерапию доксорубицином 60 мг/м² и циклофосфамидом 600 мг/м². Введение препаратов осуществляли каждые 3

недели. Суммарная доза введенных препаратов 360 мг/м² доксорубина и циклофосфида 3600 мг/м². До начала лечения рака молочной железы признаков сердечной недостаточности и другой сердечно-сосудистой патологии у больной выявлено не было.

Таблица 27 – Основные клинико-лабораторные характеристики пациентки У.

Показатели	До назначения карведилола и эналаприла	Через 12 месяцев терапии карведилолом и эналаприлом
ФК ХСН	2	1
ФВ ЛЖ, %	44	49
ЛП, мм	28	28
КДР, мм	50,3	47,1
КСР, мм	36,4	33,2
ТШХ, м	375	468
NT-proBNP, пг/мл	302,7	244,3

Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида.

При генотипировании выявлены генотипы G/G гена *ADRB1* (rs1801253) G/G гена *ACE* (rs4343).

Клинический диагноз: Антрациклиновая кардиомиопатия. ХСН 2А ст. ФК II (NYHA).

Больной было назначено лечение, включающее карведилол (по 25 мг 2 раза в сутки) и эналаприл (по 5 мг 2 раза в сутки).

Через 12 мес. после проведенного лечения состояние больной клинически улучшилось. Увеличилась толерантность к физической нагрузке, стабилизировалась гемодинамика: АД не снижалось, сохраняясь стабильным на уровне 110/60 мм рт. ст., стабилизировалась частота сердечных сокращений - 65-70/мин, отсутствие отеков. Уменьшился функциональный класс (ФК) ХСН – до I по NYHA. По данным Эхо-КГ: увеличилась ФВ ЛЖ, уменьшились КДР ЛЖ и КСР ЛЖ. Тест 6-минутной ходьбы увеличился до 468 м и количество баллов по

ШОКС уменьшилось до 3. Также отмечено значимое снижение концентрации NT-proBNP.

Пример 2. Пациентка Ф., 47 лет (65 кг)

Поступила 23.11.2019 г. с жалобами на утомляемость, инспираторную одышку, учащенное сердцебиение при умеренной физической нагрузке. При объективном исследовании: пульс 90 уд/мин. АД 110/70 мм рт. ст., частота дыхания 18 в минуту, выраженные отеки стоп, средней трети голеней. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный, перистальтика кишечника выслушивается. Тест 6-минутной ходьбы – 375 м; количество баллов по ШОКС - 6 (таблица 28).

Таблица 28 – Основные клинико-лабораторные характеристики пациентки Ф.

Показатели	До назначения карведилола и эналаприла	Через 12 месяцев терапии карведилолом и эналаприлом
ФК ХСН	2	2
ФВ ЛЖ, %	45	43
ЛП, мм	29	30
КДР, мм	49,3	51,1
КСР, мм	35,4	36,0
ТШХ, м	385	354
NT-proBNP, пг/мл	259,7	315,8

Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Год назад прошла курс лечения по поводу рака молочной железы, включающий хирургическое удаление опухоли, лучевая терапия на область левой молочной железы и химиотерапия терапией доксорубицином 60 мг/м² и циклофосфамидом 600 мг/м². Введение препаратов осуществляли каждые 3 недели. Суммарная доза введенных препаратов 360 мг/м² доксорубицина и циклофосфамида 3600 мг/м². До начала лечения рака молочной железы признаков сердечной недостаточности и другой сердечно-сосудистой патологии у больной выявлено не было.

При генотипировании выявлен генотип C/G гена *ADRB1* (rs1801253) и генотип A/A гена *ACE* (rs4343).

Клинический диагноз: Антрациклиновая кардиомиопатия. ХСН 2А ст., ФК II (NYHA).

Больной было назначено лечение, включающее карведилол (по 25 мг 2 раза в сутки) и эналаприл (по 5 мг 2 раза в сутки).

К исходу 12 месяцев наблюдения отмечено снижение толерантности к физической нагрузке, сохранялись жалобы на инспираторную одышку, быструю утомляемость, головокружение, учащенное сердцебиение при незначительной физической нагрузке, тенденция к гипотонии, тахикардии (АД 105/60 мм рт. ст., ЧСС 80-90/мин), отеки на уровне нижней трети голени. ФК ХСН остался на прежнем уровне. По данным Эхо-КГ: снизилась ФВ ЛЖ, увеличились КДР ЛЖ и КСР ЛЖ. Тест 6-минутной ходьбы уменьшился до 354 м и количество баллов по ШОКС возросло до 7. Выявлено значимое увеличение уровня NT-proBNP.

Таким образом, результаты нашего исследования убедительно продемонстрировали, что определение полиморфных вариантов генов *ADRB1* (rs1801253) и *ACE* (rs4343) еще до начала терапии обеспечивает персонафикацию лечения, повышая его эффективность. В частности, носители G/G генотипа гена *ADRB1* имеют явные преимущества от терапии карведилолом и эналаприлом по сравнению с пациентками с генотипами C/C и C/G данного гена. Аналогичный вывод можно сделать для генотипа G/G гена *ACE* (I/D, rs4343), носительницы которого имели лучший ответ на терапию, по сравнению с носительницами генотипов A/A и A/G.

Применение данного способа подхода к персонализированному лечению ХСН, индуцированной терапией антрациклинами, основанного на генетической предрасположенности к воздействию принимаемыми лекарственными препаратами на основные патогенетические пути развития патологии, позволит персонафицировать лечение и повысить его эффективность в данной группе больных, что, в конечном итоге, приведет к улучшению качества жизни и

снижению исключительно высокой преждевременной смертности пациенток от социально значимого заболевания.

3.5 Роль растворимого ST2 и тетранектина в стратификации неблагоприятного течения дисфункции миокарда, индуцированной терапией антрациклинами

При оценке уровней ST2 и тетранектина в плазме крови в зависимости от особенностей течения ХСН выявлено, что исходные плазменные уровни ST2 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 (таблица 29).

Таблица 29 – Исходные уровни ST2 и тетранектина в плазме крови 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

По данным ROC-анализа концентрации $sST2 \geq 32,4$ нг/мл (чувствительность 64%, специфичность 70,5%; $AUC=0,691$; $p=0,002$) в плазме крови были идентифицированы как предикторы неблагоприятного течения дисфункции ЛЖ в течение 24 месяцев наблюдения (рисунок 9).

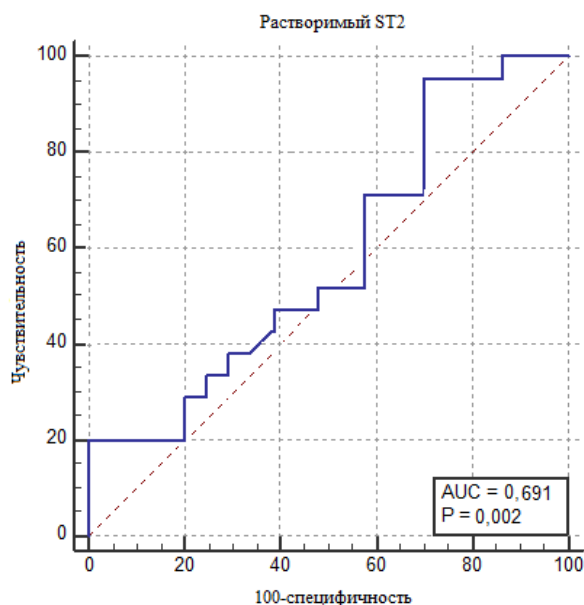


Рисунок 9 – ROC-анализ чувствительности и специфичности уровней sST2 в плазме крови в прогнозе неблагоприятного течения ХСН, развившейся после полихимиотерапии рака молочной железы антрациклинами

Однако тетранектин продемонстрировал лучшую прогностическую значимость: концентрация тетранектина $\leq 15,4$ нг/мл (чувствительность 69%, специфичность 72%; AUC=0,764; $p < 0,001$) в плазме крови являлась более надежным предиктором прогрессирующего течения ХСН, индуцированной приемом антрациклинов (рисунок 10).

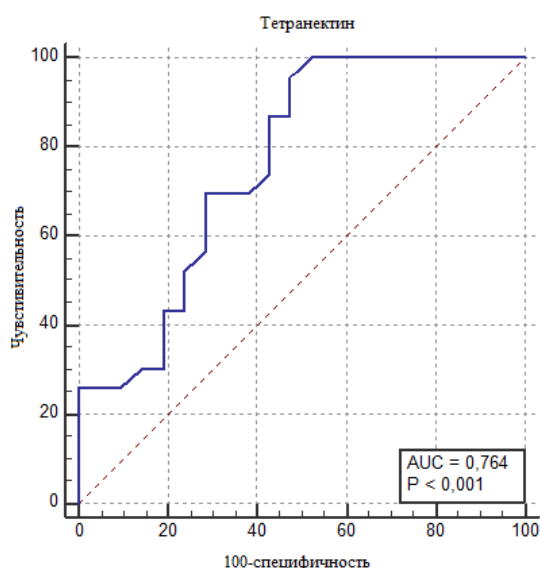


Рисунок 10 – ROC-анализ чувствительности и специфичности уровней тетранектина в плазме крови в прогнозе неблагоприятного течения ХСН, развившейся после полихимиотерапии рака молочной железы антрациклинами

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сердечная недостаточность является серьезным осложнением при лечении онкологических заболеваний из-за кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов, особенно антрациклинов, таких как доксорубицин [1, 6, 20, 66, 152]. Большинство пациентов не имеют симптоматики ХСН во время или после инфузии препарата, однако дисфункция левого желудочка и СН могут возникать в течение десятилетий после окончания химиотерапии [213]. Кардиотоксичность, вызванная антрациклинами, проявляется в виде бессимптомной сердечной дисфункции у 57% пролеченных пациентов и дилатационной кардиомиопатии, приводящей к застойной СН, у 16-20% больных [32]. Более того, СН, вызванная антрациклинами, часто устойчива к терапии и приводит к смертности до 79% случаев, что превышает смертность от онкологических заболеваний [144].

Антрациклины являются важными компонентами многих схем химиотерапии; но их использование связано с дисфункцией левого желудочка и СН, которые могут возникать даже спустя десятилетия после воздействия химиопрепаратов [92]. Тем не менее, механизмы, лежащие в основе эффектов кардиотоксических препаратов, все еще плохо изучены и противоречивы [100]. Хорошо известно, что доксорубицин оказывает свое противоопухолевое действие, непосредственно ингибируя топоизомеразу-2 в опухолевых клетках [71]. Однако данный механизм вряд ли может объяснить токсическое действие доксорубицина на сердце и сосуды, поэтому в последнее время появляются данные о вовлечении эндотелиальной дисфункции, апоптоза, ремоделирования внеклеточного матрикса, окислительного стресса в патогенез кардиотоксического поражения [207]. Изменения сердечного матрикса и значительная активация экспрессии матриксных металлопротеиназ, вызванные антрациклинами, могут оказывать существенную роль в развитии ремоделирования миокарда [232].

Матриксные металлопротеиназы представляют собой семейство цинк-зависимых эндопептидаз, ответственных как за физиологическое, так и за

патофизиологическое ремоделирование тканей. ММП расщепляют все структурные элементы внеклеточного матрикса (ВКМ), а также влияют на различные другие субстраты. Нормальный миокард содержит ряд белков ВКМ, включая коллагены, ламинины, фибронектин, которые играют важную роль в физиологической работе сердца. Коллаген, наиболее распространенный белок ВКМ, образует сложную сеть, обеспечивающую трехмерную структуру и прочность на растяжение волокон сердечной мышцы [59]. При сердечно-сосудистых заболеваниях миокард подвергается ремоделированию для сохранения сердечной функции и целостности, что включает разрушение коллагеновой сети. ММП, которые могут расщеплять коллаген, включают ММП-1, -2, -8, -9 и -14. Серия исследований показала, что деградация ВКМ этими ММП играет важную роль в патогенезе различных нарушений сердечно-сосудистой системы, в том числе кардиомиопатий и ХСН [267]. ММП, присутствующие в сердце, способны деградировать все компоненты ВКМ миокарда и являются важным компонентом ремоделирования сердца.

Матриксные металлопротеиназы присутствуют в здоровом сердце в неактивной форме. Активация ММП, особенно желатиназ ММП-2 и ММП-9, связана с неблагоприятным ремоделированием и дилатацией камер сердца у пациентов с СН [183]. ММП-2 и ММП-9 секретируются сердечными фибробластами, кардиомиоцитами, эндотелиальными и иммунокомпетентными клетками [44], и их экспрессия может быть активирована окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией и воспалением [66, 69]. Доксорубицин вызывает значительное увеличение образования активных форм кислорода и быстрое увеличение экспрессии и активации ММП, что может объяснять высокую активность ММП-2 и ММП-9 при кардиомиопатии, развившейся после терапии антрациклинами [232]. ММП-2 и, вероятно, также ММП-9 стимулируются окислительным стрессом как на транскрипционном, так и на посттрансляционном уровнях. Во-первых, окислительный стресс усиливает транскрипцию ММП-2, включая экспрессию *de novo* внутриклеточного ММП-2 с N-концевым укорочением через альтернативный промотор в первом интроне [29].

Во-вторых, внутриклеточные ММП-2 непосредственно активируется пероксинитритом посредством S-глутатиолирования [66]. ММП-2 наиболее известна тем, что протеолизует ВКМ, но также активна внутри кардиомиоцитов, где она расщепляет саркомерные белки [66].

Изменения сердечного матрикса, вызванные антрациклинами, и значительная активация экспрессии для нескольких матриксных металлопротеиназ при ремоделировании сердца, вызванного антрациклинами, были продемонстрированы на нескольких моделях животных [232]. У крыс увеличение активных форм кислорода было ассоциировано со стимуляцией активности ММП-2 и ММП-9 в плазме и экспрессией ММП-2 в тканях, что связано со стимуляцией активации Akt-киназы, ингибированием супероксиддисмутазы, увеличением уровня супероксида, индукцией экспрессии индуцибельной NO-синтазы и активации каспазы-3 [26]. В модели ишемической хронической кардиомиопатии, индуцированной антрациклинами, у кроликов иммуногистохимический анализ выявил повышенную экспрессию ММП-2 как в кардиомиоцитах, так и в фибробластах [26].

Увеличение ММП-2, ММП-7 и ММП-9 было отмечено в группе детей, получавших высокие дозы антрациклинов при лечении опухолевых заболеваний [244].

В представленном исследовании впервые продемонстрировано, что повышенные уровни ММП-2 и ММП-9 в плазме крови ассоциированы с развитием и тяжестью ХСН, развившейся после терапии рака молочной железы антрациклинами, а концентрации исследованных ММП предложены в качестве предикторов неблагоприятного течения ХСН.

Мы продемонстрировали, что у пациентов с антрациклин-индуцированной ХСН регистрируются более высокие значения ММП-2 и ММП-9 в плазме крови, чем у женщин, которые получали доксорубин в рамках химиотерапии рака молочной железы, но у них не были выявлены признаки дисфункции миокарда через 1 год после окончания лечения опухолевого заболевания. Эти данные доказывают, что матриксные металлопротеиназы, несомненно, участвуют в

патогенезе антрациклин-индуцированной ХСН. Однако маловероятно, что активация матриксных металлопротеиназ является начальным механизмом в развитии повреждения миокарда. Скорее всего, это следствие метаболического континуума, который начинается с окислительного стресса, развития эндотелиальной дисфункции, инициации апоптоза, что приводит к активации синтеза внеклеточного матрикса, ремоделированию ЛЖ и, как следствие, к прогрессированию СН. И, когда процессы позднего ремоделирования уже начались, активизируются гены матриксных металлопротеиназ. Вероятно, поэтому они уже играют решающую роль в нарушении сократительной функции миокарда у пациентов с антрациклин-индуцированной сердечной недостаточностью и связаны с повышением уровней ММП-2 и ММП-9 в плазме крови.

Значительное повышение концентраций ММП-2 и ММП-9 в плазме крови у больных с антрациклин-индуцированной ХСН указывает на возможную деструкцию компонентов ВКМ за счет разрушения коллагенов данными ферментами, что может способствовать дилатации камер сердца и дальнейшему прогрессированию систолической дисфункции. Учитывая, что ММП-2 и ММП-9 не только разрушают белки ВКМ, но и вызывают деградацию тяжелых цепей миозина, можно предположить, что у больных с ХСН, развившейся после терапии антрациклинами, заболевание приобретает прогрессирующий характер.

Прогрессирующий кардиофиброз становится своеобразным порочным кругом, влияющим на взаимоотношения между кардиомиоцитами и ВКМ. Так, повышение содержания коллагена во ВКМ может инициировать гибель кардиомиоцитов посредством апоптоза, что приводит к стимуляции экспрессии белка фибробластами и увеличению коллагена. Таким образом, ММП играют важную роль в прогрессировании антрациклин-индуцированной ХСН, влияя на скорость ремоделирования миокарда посредством активации апоптоза кардиомиоцитов и последующего за ним диффузного кардиофиброза, что приводит к нарушению сократительной функции сердца.

По данным исследователей не все пациенты показывают положительную

динамику на рекомендованную терапию ХСН, развившейся после лечения опухолевых заболеваний. Существуют респондеры, у которых наблюдается увеличение ФВ ЛЖ в динамике лечения ХСН, и, напротив, не отвечающие на терапию, у которых не выявляется увеличения или даже отмечается снижение ФВ ЛЖ и дальнейшее неблагоприятное ремоделирование сердца [260].

В нашем исследовании через 12 месяцев после завершения химиотерапии женщинам, у которых был диагностирована ХСН, было назначено медикаментозное лечение с максимально переносимыми дозами β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ. При этом важным результатом нашей работы явились данные, что у 47,4% женщин наблюдалось дальнейшее прогрессирование ХСН, несмотря на продолжающееся лечение. Есть много причин, по которым некоторые пациенты не реагируют на терапию.

Во-первых, это может зависеть от необратимости повреждения и тяжести ремоделирования левого желудочка [39]. И действительно, у пациентов с неблагоприятным течением ХСН плазменные уровни ММП-2 были выше на 8% ($p=0,017$) и ММП-9 на 18,4% ($p<0,001$), чем у тех, у кого отмечалось стабильное течение заболевания. И уровни исследованных ММП в плазме крови были установлены в качестве предикторов неблагоприятного течения ХСН, тогда как у эхокардиографических параметров и концентрации NT-proBNP отсутствовала корреляция с особенностью течения ХСН в течение 24 месяцев наблюдения.

Во-вторых, генетические факторы играют потенциальную роль в прогрессировании дисфункции миокарда, ассоциированной с применением антрациклинов, и ответом на лечение ХСН. Следовательно, генетическое тестирование может играть важную роль как при принятии решения о возможной более безопасной противоопухолевой терапии, так для улучшения эффективности вторичной профилактики ХСН, развившейся после терапии онкологического процесса [86]. Полученные в исследовании результаты свидетельствуют, что выраженность процессов ремоделирования у пациентов с антрациклин-индуцированной ХСН может быть напрямую связана с генетическими факторами. Так, наличие С/С генотипа гена *MMP-2* и С/С генотипа гена *MMP-9* были

ассоциированы с неблагоприятным течением ХСН и более высокими уровнями ММП-2 и ММП-9.

Роль генов *MMP-2* и *MMP-9* ранее изучалась при ХСН: их полиморфные варианты ассоциировались с риском развития СН [169] и прогнозом при данной патологии [258]. Но при этом не уделялось внимания изучению роли полиморфных вариантов данных генов в патогенезе антрациклин-индуцированной ХСН. Лишь проводились единичные исследования на моделях животных. Так, у мышей экспрессия генов *MMP-2* и *MMP-9* индуцируется в желудочке после лечения доксорубицином, что указывает на то, что они могут играть важную роль в развитии кардиотоксичности, вызванной антрациклинами [130]. Повышенная экспрессия и активность генов матриксных металлопротеиназ также наблюдались после длительного лечения доксорубицином у крыс [193]. Мы впервые продемонстрировали, что полиморфные варианты генов *MMP-2* и *MMP-9* ассоциированы с неблагоприятным течением ХСН, развившейся после терапии антрациклинами, у женщин без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Проведенное исследование имеет объективные ограничения, связанные с объемом выборки и продолжительностью наблюдения, что требует подтверждения полученных результатов в более крупных исследованиях. Вместе с тем результаты проведенной нами работы указывают на потенциальную возможность использования в качестве терапевтической стратегии лечения антрациклин-индуцированной ХСН ингибиторов ММП-2 и -9. Однако на сегодняшний день не существует доступной для клинического применения при хронических заболеваниях терапии, основанной на ингибировании ММП [59]. Снижение секреции и/или функции ММП при ХСН, развившейся после химиотерапии опухолевых заболеваний, с целью обеспечения лучшего прогноза может иметь преимущества по сравнению с уже рекомендованными подходами к лечению данной патологии.

Помимо ремоделирования внеклеточного матрикса важную роль в патогенезе антрациклин-индуцированной кардиотоксичности может играть

устойчивость кардиомиоцитов к гипоксии, учитывая роль митохондриальной дисфункции в механизмах повреждающего действия антрациклинов [262, 272]. В настоящее время установлено, что антрациклины ингибируют связывание гетеродимера фактора, индуцируемого гипоксией 1 альфа (HIF1 α)/ядерного транслокатора рецептора ароматических углеводов с генами-мишенями и снижают реакцию клеток на гипоксию [241]. HIF1 функционирует как главный регулятор клеточного и системного гомеостатического ответа на гипоксию, активируя транскрипцию генов, участвующих в энергетическом обмене, ангиогенезе, апоптозе и других генов, белковые продукты которых увеличивают доставку кислорода или облегчают метаболическую адаптацию к гипоксии [215]. HIF1 состоит из кислородно-лабильной альфа-субъединицы и конституционально-зависимой бета-субъединицы [241]. HIF1 α является универсальным регулятором экспрессии генов, индуцируемых гипоксией, и он может быть активирован при окислительном стрессе, воспалении и при развитии фиброза, которым противостоит HIF2 α [184]. Дисбаланс в HIF1 α и HIF2 α может способствовать прогрессированию хронической СН, атеросклеротических и гипертонических сосудистых расстройств и хронической болезни почек [136]. Эти расстройства характеризуются активацией HIF1 α и подавлением HIF2 α , которые потенциально могут быть связаны с митохондриальной и пероксисомальной дисфункцией [185].

Было продемонстрировано, что лечение доксорубицином вызывает значительные изменения в экспрессии генов, контролирующих как митохондриальную структуру, так и метаболизм в данных органеллах [282]. Также доксорубицин преимущественно накапливается в митохондриях кардиомиоцитов, значительно влияя как на структуру, так и на активность этих органелл, вызывая повышенную выработку АФК [71]. Антрациклин-опосредованная продукция АФК, в свою очередь, может потенциально привести к дисбалансу в HIF1 α и HIF2 α и, как следствие, к прогрессированию сердечной дисфункции, вызванной антрациклинами. Однако если гипоксия, возникающая во время лечения антрациклинами, вполне объяснима, то неясно, влияет ли она на

развитие и прогрессирование СН в отдаленные периоды после химиотерапевтического лечения.

Мы впервые продемонстрировали, что наличие генотипа С/Т гена гипоксии-индуцируемого фактора 1 α (1772С>Т, rs11549465) у женщин без предшествующих до химиотерапии сердечно-сосудистых заболеваний было ассоциировано с неблагоприятным течением ХСН, индуцированной антрациклинами, в течение 24 месяцев.

Индукцируемые гипоксией факторы - это белки, которые быстро накапливаются во время гипоксии и управляют транскрипционным контролем над различными генами-мишенями [215]. HIF1 α и HIF2 α контролируют клеточную адаптацию как к острой, так и к хронической гипоксии, и эти изоформы могут быть вовлечены в окислительно-восстановительные и воспалительные реакции [184]. Во время часто встречающихся физиологических состояний, снижении кислорода в окружающей среде усиливается передача сигналов через HIF1 α и HIF2 α . Однако при патологических состояниях, которые возникают при хронических сердечных, почечных и сосудистых заболеваниях, передача сигналов HIF также стимулируется повреждениями в митохондриях и пероксисомах, наиболее важных органеллах, потребляющих кислород в клетках. Нарушения в этих клеточных компонентах перенаправляют использование кислорода на генерацию АФК, которые ингибируют пролилгидроксилазы – ферменты, обуславливающие основной молекулярный механизм обнаружения снижения парциального давления кислорода и клеточной гипоксии [235]. Активация индуцируемых гипоксией факторов окислительным стрессом зависит от наличия митохондрий, которые способны потреблять кислород и генерировать АФК [185, 235]. После активации связанного с кислородом стресса органелл реализуется действие HIF1 α и HIF2 α на уменьшение этих процессов, снижая потребность в кислороде митохондрий и пероксисом [67]. HIF1 α непосредственно ингибирует как биогенез, так и окислительные функции митохондрий [281]. Кроме того, как HIF1 α , так и HIF2 α способствуют аутофагии, лизосомно-зависимому повреждению клеток, которые опосредуются разрушением органелл.

HIF1 α усиливает аутофагию поврежденных митохондрий [217], тогда как HIF2 α стимулирует аутофагическое удаление поврежденных пероксисом [264], и эти процессы в итоге приводят к митохондриальной дисфункции.

Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность является сложным многофакторным процессом. Основным механизмом заключается в том, что антрациклины могут связывать как ДНК, так и топоизомеразу-2 (TOP2), чтобы сформировать троичный комплекс Top2-доксорубицин-ДНК, который вызывает гибель клеток и приобретает дальнейшую токсичность при превращении в АФК, такие как супероксиданион и продукт его дисмутации – перекись водорода [16]. Помимо ингибирования TOP2 α в пролиферирующих клетках, доксорубицин может влиять на TOP2 β , которая также является единственной известной топоизомеразой типа 2, присутствующей в сердечных митохондриях [71]. S. Zhang et al. (2012) продемонстрировали, что лечение доксорубицином вызывает значительные изменения в экспрессии генов, контролирующих митохондриальную структуру и метаболизм [282]. Доксорубицин, предпочтительно накапливаясь в митохондриях кардиомиоцитов, значительно влияет как на структуру, так и на активность этих органелл, вызывая повышенную продукцию АФК [71]. Антрациклин-опосредованная продукция этих АФК, в свою очередь, может потенциально привести к дисбалансу в белках HIF и ингибированию гетеродимера HIF1 α /ядерного транслокатора рецептора ароматических углеводов и усилению экспрессии гена [241] и, как следствие, быть одним из пусковых механизмов развития острой сердечной дисфункции, вызванной антрациклинами. Однако до настоящего времени неясно, влияет ли это на развитие и прогрессирование СН в отдаленные периоды после химиотерапии.

Полиморфные варианты 1772C> T (rs11549465) гена *HIF1 α* вызывает замену пролина серином в кислород-зависимом домене деградации. Белок с такой заменой обладает повышенной трансактивационной способностью в условиях как гипоксии, так и нормоксии [137]. Установлено, что экспрессия гена *HIF1 α* повышена при миокардиальной дисфункции как экспериментально, так и клинически [115, 196], и это ассоциировано с плохим прогнозом у пациентов с

хронической и острой сердечной недостаточностью [138, 192]. Эндогенная экспрессия гена *HIF1 α* также изменялась в зависимости от кумулятивной дозы антрациклинов [137]. Однако маловероятно, что активация HIF1 α является начальным механизмом в развитии поздней антрациклин-индуцированной дисфункции миокарда, поскольку в нашем исследовании частоты встречаемости генотипов гена *HIF1 α* (rs11549465) не различались между пациентами с дисфункцией миокарда и без нее. Скорее всего, это лишь следствие метаболического континуума, который начинается с повреждения митохондрий, окислительного стресса, развития эндотелиальной дисфункции, а также с инициирования апоптоза [196], что, в конечном итоге, приводит к стабилизации HIF1 α на высоких уровнях. Все эти процессы приводят к сложным взаимодействиям HIF с элементами ответа на гипоксию в локусах гена-мишени, регулируя экспрессию как гена *HIF1 α* , так и других генов, участвующих в гипоксическом ответе как на клеточном, так и на системном уровнях [192]. Возможно, HIF1 α ухудшает митохондриальный биогенез, дополнительно ограничивая выработку аденозинтрифосфата [235] и вызывая развитие воспаления в миокарде [196], вызывает развитие системной эндотелиальной дисфункции и может активировать симпатическую нервную систему при ХСН [223]. И поэтому, когда все вышеуказанные процессы запущены и ремоделирование сердца уже началось, происходит прямая активация гена *HIF1 α* ; он уже играет решающую роль в позднем прогрессировании развития дисфункции миокарда, индуцированной антрациклинами.

Одной из задач нашего исследования являлось определение патогенетической роли и прогностической значимости тетранектина и растворимого ST2 при ХСН, индуцированной антрациклинами.

В литературе было показано, что концентрация тетранектина в крови снижается при некардиальных патологических состояниях (рак, воспалительные заболевания). Относящийся к потенциальному биомаркеру тетранектин, особенно в комбинации с другими биомаркерами, может улучшить чувствительность и

специфичность прогнозирования развития и особенностей течения сердечной недостаточности, индуцированной антрациклинами.

С точки зрения влияния тетранектина на сердечно-сосудистую систему предыдущие исследования продемонстрировали его антитромботическую (за счет усиленной активации плазминогена) и антипролиферативную роль (в отношении эндотелия) [170]. Более высокие уровни тетранектина в плазме крови обратно коррелировали с риском развития атеросклероза [276]. Также ранее сообщалось о более низких уровнях тетранектина в крови у пациентов с ИБС (пропорционально тяжести заболевания) по сравнению со здоровыми людьми, и выдвигалась гипотеза, что связанное с атеросклерозом повреждение эндотелия может привести к накоплению тетранектина в атеросклеротических бляшках в комплексе с липопротеином (а) и/или фибрином, тем самым снижая уровень тетранектина в крови [73]. Следует отметить, что в данной работе при иммуногистохимическом исследовании обнаружен более высокий уровень экспрессии тетранектина у пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению со здоровыми контрольными группами. Проведенный в 2018 году анализ биомаркеров Фрамингемской когорты в США показал, что сниженный уровень циркулирующего тетранектина ассоциирован со смертностью от всех причин и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [114]. Также было опубликовано небольшое исследование (n=10), в котором сообщалось, что уровень тетранектина в крови значительно снижается в течение трех часов после острого инфаркта миокарда [198]. Результаты нашего исследования, в котором уровень тетранектина в плазме крови был ниже у пациентов с благоприятным течением антрациклин-индуцированной ХСН, указывают на кардиопротекторную роль тетранектина и требуют дальнейшего изучения. В исследовании К.Т. Weber et al. (1995) было обнаружено, что тетранектин локализуется в участках отложения коллагена [268], и мы предполагаем, что снижение уровня тетранектина в кровотоке может указывать на поглощение его сердцем для защиты от интерстициального фиброза миокарда, развитие которого наблюдается при ХСН, индуцированной антрациклинами.

Нами впервые показано, что тетранектин является многообещающим кандидатом в качестве биомаркера СН, индуцированной антрациклинами, связанного с фиброзными процессами в миокарде. Кроме того, важно распространить наши новые данные о биомаркерах на другие независимые группы пациентов с сердечной недостаточностью и сравнить диагностическую и клиническую ценность с существующими биомаркерами сердечной недостаточности и данными визуализации сердца, а также исследовать динамическую реакцию тетранектина на изменение сердечной функции.

ST2, член семейства рецепторов интерлейкина 1, является уникальным биомаркером с плюрипотентными эффектами, который, как полагают, оказывает влияние на клеточную пролиферацию, воспалительные состояния и окислительный стресс [47]. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что ST2 экспрессируется клетками сердца в ответ на стресс миокарда. Было доказано, что ST2, который связывается с интерлейкином-33, обладает кардиопротективными свойствами на экспериментальных моделях, включая снижение апоптоза кардиомиоцитов, уменьшение фиброза сердца и улучшение сердечной функции [47, 222]. Клинические исследования также показали, что среди пациентов с одышкой исходный уровень ST2 положительно коррелировал с клиническими маркерами тяжести ХСН, включая ФВ ЛЖ [78, 180].

В предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что растворимый ST2 обладает большей чувствительностью, чем мозговой натрийуретический пептид в прогнозировании сердечной дисфункции на ранней стадии антрациклин-индуцированной кардиотоксичности [117]. С клинической точки зрения целесообразно модифицировать химиотерапию путем мониторинга изменения растворимого ST2, чтобы прогнозировать изменение ФВ ЛЖ и предотвращать развитие ХСН. Однако ранее не проводилось исследований, направленных на понимание, можно ли использовать новый биомаркер сердечной недостаточности ST2 для прогнозирования функциональных и структурных изменений сердца в отдаленном периоде после терапии доксорубицином. И в нашей работе мы

показали, что повышенный уровень растворимого ST2 в плазме крови ассоциируется с неблагоприятным течением ХСН, индуцированной антрациклинами и развившейся через 12 месяцев после окончания химиотерапии. Следовательно, можно ожидать, что оценка растворимого ST2 в плазме крови может быть перспективной для прогнозирования неблагоприятного течения симптомной дисфункции миокарда, вызванной лечением доксорубицином, что позволит оптимизировать терапию на начальной стадии развития ХСН.

В нашем исследовании для лечения рака молочной железы применялись схемы полихимиотерапии AC, включающая совместное применение доксорубицина и циклофосфида, и TAC, включающая совместное применение доксорубицина, циклофосфида и доцетаксела. Кумулятивная доза доксорубицина составила 360 (300; 360) мг/м². Применение препарата в данной дозировке имеет относительно высокий риск развития сердечной дисфункции у 3-5% пациентов [279]. Кумулятивная доза циклофосфида, который в нашем исследовании назначался в схемах химиотерапии у всех женщинам с раком молочной железы, составила 3600 (3000; 3600) мг/м². В нескольких наблюдениях описана кардиотоксичность данного препарата, однако эти наблюдения основаны на высокодозной терапии циклофосфамидом 5000-10000 мг/м² [48, 110, 279]. Наиболее тяжело, с сопутствующим риском внезапной смерти кардиотоксичность препарата может проявляться в виде геморрагического некротического миоперикардита. Также при проведении химиотерапии в высоких дозах кардиотоксичность циклофосфида проявляется снижением амплитуды комплекса QRS, тахиаритмиями, бессимптомным транзиторным снижением ФВ ЛЖ. Данные проявления характеризуют развитие острой кардиотоксичности, которые как правило являются обратимыми [48, 110, 279]. При этом даже при применении циклофосфида в высоких дозах развитие поздней кардиотоксичности не характерно при условии отсутствия признаков острой кардиотоксичности исходно. В нашем исследовании циклофосфамид применялся в кумулятивной дозе, значительно меньшей по сравнению с дозами, при которых описана кардиотоксичность препарата. Учитывая этот факт, а также особенности

кардиотоксических эффектов доксорубицина, которые могут развиваться в отдаленном периоде после окончания химиотерапии и при кумулятивной дозе 300-360 мг/м², можно предположить, что в нашем исследовании именно применение доксорубицина в схемах химиотерапии способствовало развитию сердечной дисфункции через 12 месяцев после окончания лечения рака молочной железы.

Помимо доксорубицина и циклофосфида 46,5% женщин, у которых через 12 месяцев после окончания химиотерапии развилась ХСН, а также 44,3% пациенток без развития сердечной дисфункции получали доцетаксел в кумулятивной дозе 450 (375; 450) мг/м². Для таксанов, к которым относится доцетаксел, при применении в не-антрациклиновых комбинациях описаны следующие кардиотоксические эффекты: развитие стенокардии и инфаркта миокарда, различные нарушения ритма сердца, включающие нарушения проводимости желудочковые тахикардии. В комбинации с антрациклинами предполагается потенцирующее действие доцетаксела, который повышает риск кардиотоксических осложнений доксорубицина [48, 110]. Учитывая, что в нашем исследовании все группы наблюдения (с развитием и без развития сердечной недостаточности, а также с благоприятным и неблагоприятным течением ХСН) были сопоставимы по схемам проводимой химиотерапии, которые могли включать доцетаксел или без него, можно предположить, что ключевую роль в развитии поздней кардиотоксичности играл доксорубицин из всех применяемых препаратов, поэтому мы можем говорить именно об антрациклин-индуцированной ХСН в рамках нашей работы.

Лучевая терапия является частым дополнением к химиотерапии и/или хирургическому вмешательству при многих распространенных типах опухолевых заболеваний. Известно о нескольких механизмах кардиотоксичности, вызванной воздействием лучевой терапии у онкологических больных. Показано, что митохондриальная дисфункция, развившаяся из-за лучевого воздействия, может нарушить дыхательную цепь метаболизма, вызывая увеличение выработки АФК. Окисление белков при повышенной продукции АФК приводит к разрывам

аминокислотных цепей, неправильному сворачиванию и сшиванию, а также дисфункции деградирующих белков протеазы. Перечисленные радиационно-индуцированные механизмы вызывают повреждение молекулярных сигнальных путей и вызывают сердечную токсичность [190].

Кроме вышеперечисленного, сердечно-сосудистые осложнения после лучевой терапии могут быть вызваны развитием интерстициального фиброза, приводящего к последующей диастолической дисфункции левого желудочка, а фиброз проводящей системы может спровоцировать развитие нарушений ритма сердца [245].

Можно предположить, что лучевая терапия, особенно направленная на левую молочную железу, может потенцировать повреждающее действие на миокард доксорубицина, учитывая наличие общих повреждающих механизмов, включающих увеличение выработки АФК и развитие интерстициального фиброза. Поэтому целью нашей работы являлось изучение молекулярно-генетических механизмов прогрессирования ХСН, индуцированной кардиотоксичностью химио-лучевой терапии рака молочной железы с использованием антрациклинов. Учитывая тот факт, что все группы наблюдения (с развитием и без развития сердечной недостаточности, а также с благоприятным и неблагоприятным течением ХСН) были сопоставимы по право- и левосторонней локализации рака молочной железы, можно предположить, что в нашем исследовании ведущую роль в развитии поздней кардиотоксичности играл именно доксорубицин.

Развитие антрациклин-индуцированной кардиотоксичности в значительной степени обусловлено образованием свободных радикалов при воздействии доксорубицина на митохондриальный окислительно-восстановительный цикл в кардиомиоцитах, что в конечном итоге приводит к дисфункции ЛЖ и, в наиболее тяжелых случаях, к необратимой застойной СН [262]. Клинические последствия в данной области становятся более важными с увеличением использования кардиотоксичных препаратов [42] и ростом числа выживших после онкопатологии, что в результате приводит к увеличению случаев

кардиотоксичности, вызванной антрациклинами [163]. Однако оптимальная стратегия профилактики и лечения антрациклин-индуцированной кардиотоксичности остается малоизученной. В настоящее время исследуются различные группы препаратов для лечения и профилактики осложнений химиотерапии опухолевых заболеваний. Ингибиторы АПФ и β -блокаторы замедляют прогрессирование дисфункции ЛЖ при СН, но их эффективность в лечении антрациклин-индуцированной кардиотоксичности остается спорным вопросом [154].

Окислительный стресс как основной механизм развития и прогрессирования антрациклин-индуцированной дисфункции миокарда может также способствовать снижению сократительной функции ЛЖ, развитию ремоделирования сердца, жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти. Известно, что определенные группы препаратов обладают антиоксидантным действием, в том числе некоторые ингибиторы АПФ и β -блокаторы. Карведилол относится к неселективным β -адреноблокаторам с антиоксидантными свойствами [53]. Полученные в ряде исследований результаты указывают на то, что карведилол оказывает протективное действие при первичной профилактике сердечной дисфункции, индуцированной приемом антрациклинов [128], и даже в низких дозах может ингибировать ее развитие [178]. Однако в исследовании CECCY (Carvedilol Effect in Preventing Chemotherapy Induced Cardiotoxicity), где было рандомизировано 200 женщин с РМЖ, которым планировалась терапия антрациклинами (доксорубин 240 мг/м²), при назначении карведилола или плацебо в качестве первичной профилактики, не было выявлено различий (когорта карведилола = 14,5% по сравнению с плацебо = 13,5%; $p=1,0$) по частоте развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности [38].

М. Guglin et al. (2019) провели исследование, включавшее 468 женщин с HER2+ раком молочной железы, принимавших трастузумаб. Пациентки были рандомизированы в группы лечения лизиноприлом, карведилолом или плацебо. По результатам анализа не выявлено существенной разницы (32% в группе

плацебо, 29% в группе карведилола и 30% в группе лизиноприла) по наступлению первичной конечной точки – развитию дисфункции миокарда, индуцированной приемом антрациклинов [104].

Еще одна группа препаратов с антиоксидантным действием, рассматриваемая для лечения и профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, – это ингибиторы АПФ, такие как эналаприл. Установлено, что у пациентов с высоким риском развития дисфункции миокарда на фоне терапии антрациклинами по данным повышенного уровня тропонина I раннее лечение эналаприлом предотвращало развитие и прогрессирование поздней кардиотоксичности [64]. В другом исследовании с использованием эналаприла и кандесартана по сравнению с плацебо установлено, что эналаприл приводил к снижению конечно-систолического напряжения стенки ЛЖ, хотя не улучшал максимальный сердечный индекс по данным эхокардиографии с физической нагрузкой [228].

D. Cardinale et al. (2006) показали, что пациенты, рандомизированные для получения эналаприла с целью первичной профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, имели меньшую частоту сердечных событий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) [64]. В рандомизированном исследовании OVERCOME (Prevention of Left Ventricular Dysfunction with Enalapril and Carvedilol in Patients Submitted to Intensive Chemotherapy for the Treatment of Malignant Hemopathies) показано, что комбинированная терапия карведилолом с эналаприлом предотвращала снижение ФВ ЛЖ по сравнению с контрольной группой через 6 месяцев наблюдения ($p = 0,035$), однако различий по частоте наступления серьезных нежелательных явлениях между группами не выявлено [54].

Таким образом, эналаприл и карведилол – одни из основных препаратов для лечения антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, которые являются эффективными в снижении частоты развития систолической дисфункции ЛЖ и предотвращении снижения ФВ ЛЖ у больных с дисфункцией миокарда, индуцированной антрациклинами [123, 128], однако не все пациенты отвечают на

терапию данными группами препаратов. 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 [61, 154, 230]. Существует несколько причин, по которым пациенты могут не реагировать на лечение.

Во-первых, это может зависеть от необратимости повреждения при антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Ранняя токсичность часто обратима, поздняя токсичность включает в себя каскад повреждений, которые приводят к практически необратимым изменениям [163]. Так как большинство исследований включает пациентов с ранней антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью, то до сих пор не установлена польза от карведилола и эналаприла для пациентов с поздним вариантом кардиотоксичности [38, 54, 104].

Во-вторых, генетические факторы могут играть важную роль в ответе пациентов на проводимое лечение и потенциально могут помочь идентифицировать подгруппу пациентов с антрациклин-индуцированной дисфункцией миокарда для интенсификации и оптимизации лечения с целью уменьшения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [32; 181].

В нашем исследовании оценено влияние генетических факторов (полиморфных вариантов генов *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253) и *ACE* (I/D, rs4343) на эффективность терапии β -блокатором (карведилолом) и ингибитором АПФ (эналаприлом) у женщин с антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью без предшествующих химиотерапии сердечно-сосудистых заболеваний в течение 12-месячного периода наблюдения. В регуляции сердечно-сосудистой системы *ADRB1* играют ключевую роль. Изменения в экспрессии или свойствах *ADRB1* могут иметь фенотипические последствия, влияющие на их сердечно-сосудистую или метаболическую функции, или могут способствовать развитию патологических состояний, таких как артериальная гипертензия, СН, астма или ожирение [57]. Оценка генотипа гена *ADRB1* предсказывала ответную реакцию на лечение β -блокаторами у пациентов с ишемической СН: пациенты, гомозиготные по полиморфному варианту гена

ADRB1 Arg389, являлись респондерами, в то время как пациенты, гомозиготные по полиморфному варианту гена *ADRB1* Gly389, практически не отвечали на терапию данной группой препаратов [46, 61].

Metra M. et al. (2010) показали, что у носителей генотипа G/G гена *ADRB1* необходимо увеличение дозы β -блокаторов для достижения терапевтического эффекта при лечении СН [165]. В другом исследовании не выявлено связи между генотипами полиморфизма Arg389Gly (rs1801253) гена *ADRB1* и эффективностью терапии карведилолом у 183 пациентов с СН с ишемической или неишемической кардиомиопатиями и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ [68]. Генотип C/C гена *ADRB1* ассоциирован со значительно большим увеличением ФВ ЛЖ на фоне лечения карведилолом у больных с СН неишемической этиологии по сравнению с генотипами C/G или G/G [151]. Эти различия в фармакогенетической эффективности карведилола при оценке полиморфных вариантов Arg389Gly (rs1801253) гена *ADRB1* в разных исследованиях указывают на необходимость дальнейшего изучения в данном направлении. Перспективна также совместная оценка с полиморфизмами гена *CYP2D6*, влияющего на фармакокинетические эффекты препарата [227] и, соответственно, на режим дозирования, несмотря на то, что R. Shihmanter и соавт. выявили следующее: изменение генотипа *CYP2D6* не связано с изменением дозы карведилола у пациентов с СН [127].

В нашем исследовании мы оценили влияние полиморфизмов гена *ADRB1* на фармакодинамические эффекты проводимой терапии. Женщины с генотипом G/G гена *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253) имели абсолютную пользу от терапии карведилолом и эналаприлом. У этих больных ФВ ЛЖ достоверно увеличилась на 10,7% ($p < 0,001$); КСР уменьшился на 5,8% ($p < 0,001$) и КДР на 6,0% ($p < 0,001$), а размер ЛП – на 9,7% ($p < 0,001$), расстояние ТШХ возросло ($p = 0,008$) на 4,7%, а уровень NT-proBNP снизился на 34,8% ($p < 0,001$). У носителей генотипов C/C и C/G наблюдалось дальнейшее прогрессирование СН, что проявлялось снижением ФВ ЛЖ и увеличением размеров ЛЖ и ЛП. Однако в нашем исследовании выявлена низкая частота встречаемости генотипа G/G гена *ADRB1* в группе с неблагоприятным течением антрациклин-индуцированной кардиотоксичности,

что не противоречит литературным данным: генотип G/G редко встречается и в общей популяции вплоть до его полного отсутствия [250]. Поэтому необходимы дальнейшие наблюдения в отношении данного генотипа у больных с ХСН, индуцированной антрациклинами.

В общей популяции ген АПФ связан с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и, более того, со множественными сердечно-сосудистыми факторами риска, хотя в некоторых исследованиях не обнаружены такие ассоциации. Полиморфные варианты гена *ACE* были ассоциированы с ответом на терапию ингибиторами АПФ, но нет единого мнения относительно того, какой аллель обладает более выраженным эффектом. В нашем исследовании впервые установлено, что женщины с генотипом G/G гена *ACE* (I/D, rs4343) имели пользу от терапии карведилолом и эналаприлом. У этих больных ФВ ЛЖ достоверно ($p=0,002$) увеличилась на 7%, КСР уменьшился на 5,3% ($p=0,007$) и КДР - на 3,0% ($p=0,038$), размер ЛП - на 3,3% ($p=0,012$), а концентрация NT-proBNP снизилась на 20,4% ($p=0,007$). У носителей генотипа A/A гена *ACE* отмечалось дальнейшее прогрессирование сердечной недостаточности, но имелась тенденция к снижению уровней NT-proBNP на 20% ($p=0,052$). Эхокардиографические показатели у носителей генотипа A/G гена *ACE* (I/D, rs4343) не изменились, но уровень NT-proBNP достоверно снизился на 19,6% ($p<0,001$), что, вероятно, связано с сопутствующей терапией β -блокатором.

Следует отметить, что наши данные никоим образом не предполагают, что следует отменять терапию β -блокаторами и ингибиторами АПФ только на основании генетического анализа. Однако оценка данных генов может способствовать идентификации подгруппы пациентов с антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью и симптомной дисфункцией ЛЖ, которым может помочь персонафицированная интенсификация и оптимизация лечения с целью уменьшения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что оценка полиморфных вариантов гена *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253) и гена *ACE* (I/D, rs4343) может быть рекомендована до начала лечения антрациклин-

индуцированной кардиотоксичности у женщин без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний, чтобы идентифицировать подгруппу пациентов с дисфункцией ЛЖ, которым может помочь персонифицированная интенсификация и оптимизация лечения с целью уменьшения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Носители генотипа G/G гена *ADRB1* и генотипа G/G гена *ACE* (I/D, rs4343) имели преимущества от терапии карведилолом и эналаприлом.

Поскольку значимым патогенетическим звеном развития и прогрессирования антрациклин-индуцированной кардиотоксичности является митохондриальная дисфункция, можно предположить, что препарат триметазидин, сохраняющий энергетический метаболизм клеток в состоянии гипоксии, может быть эффективным для лечения данной патологии.

В целом, когда антрациклины вызывают митохондриальную дисфункцию, окисление глюкозы временно активируется [140], в то время как окисление жирных кислот ингибируется [65]. Активация гликолиза, по-видимому, является преходящей и компенсаторной реакцией, которая не может удовлетворить потребность в клеточной энергии в долгосрочной перспективе, поскольку поглощение глюкозы постепенно возвращается к базальному уровню (через 3 ч) после введения антрациклинов [116]. Изменение использования субстрата компенсирует раннюю потерю энергии, но не может удовлетворить долгосрочную потребность в клеточной энергии, что приводит к неадаптивному энергетическому сбою, на что, потенциально, может повлиять триметазидин.

Триметазидин успешно применяется в кардиологии уже более 40 лет [248]. Это клинически эффективный противоишемический препарат, используемый при ишемической болезни сердца, поскольку он усиливает сократительную функцию хронически дисфункционального миокарда [82]. Он уменьшает метаболизм жирных кислот и усиливает метаболизм глюкозы, тем самым сохраняя клеточный гомеостаз. Триметазидин в настоящее время называют “метаболическим агентом” из-за его заметной способности потенцировать внутриклеточную выработку АТФ. Он сохраняет мембранные структуры и функции путем ограничения

внутриклеточного ацидоза и поддержания функции митохондрий [36]. Благодаря этим антиоксидантным свойствам препарат может обеспечить защиту кардиомиоцитов от повреждений, вызванных окислением, которое обусловлено выработкой АФК и перекисным окислением липидов [4, 31].

Триметазидин является одним из лекарственных средств, обладающих потенциалом для противодействия токсическому воздействию антрациклинов, исходя из понимания механизмов кардиотоксичности [1, 2]. Однако, ранее применение триметазида преимущественно изучалось для первичной профилактики повреждения миокарда на фоне терапии антрациклинами. И эффективность препарата была подтверждена в некоторых исследованиях [5, 8, 171, 187, 240], в которых количество исследуемых пациентов было небольшим.

В нашем исследовании триметазидин был назначен пациенткам, у которых на фоне 12-месячной терапии ХСН, индуцированной антрациклинами, карведилолом и эналаприлом отмечалось прогрессирование структурно-функциональных изменений миокарда и прогрессирование ХСН по данным теста 6-минутной ходьбы. И при добавлении к ранее применяемой комбинации триметазида в течение последующих 12 месяцев наблюдения регистрировалась положительная динамика: повысилась ФВ ЛЖ ($p=0,004$), уменьшились размеры ЛП ($p=0,001$), КСР ($p=0,045$) и КДР ($p=0,022$). Также на фоне проводимой терапии значимо снизился уровень NT-proBNP ($p=0,005$), увеличилась дистанция при проведении ТШХ ($p=0,009$). Следовательно, при неэффективности лечения ХСН, индуцированной кардиотоксичностью химиотерапии, карведилолом и эналаприлом добавление к терапии триметазида ассоциируется с достоверным регрессом клинических, лабораторных и ЭХОКГ-признаков сердечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогноз больных с дисфункцией миокарда, развившейся после терапии антрациклинами, является наиболее неблагоприятным по сравнению с ХСН, развившейся как осложнение других заболеваний миокарда (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, клапанная патология). Во многом это обусловлено тем, что в настоящее время факторы риска и точные механизмы, лежащие в основе развития кардиомиопатии, ассоциированной с применением химиотерапии опухолей, остаются малоизученными, что осложняет применение эффективной патогенетической терапии.

Резюмируя полученные в нашем исследовании результаты, можно предположить, что значимую роль в прогрессировании ХСН, индуцированной антрациклинами, играют генетические факторы, такие как *HIF1 α* (1772C>T, rs11549465), *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253), *ACE* (I/D, rs4343), *MMP-2* (rs243865), *MMP-9* (rs3918242). Факторами риска неблагоприятного прогноза антрациклин-индуцированной ХСН является носительство генотипов C/C гена *MMP-2* (rs243865), C/C гена *MMP-9* (rs3918242), C/T гена *HIF1 α* (rs11549465), C/G гена *ADRB1* (rs1801253) и A/A гена *ACE* (rs4343).

Высокий уровень матриксных металлопротеиназ в плазме крови при прогрессирующем характере течения дисфункции миокарда, развившейся через 12 месяцев после окончания химио-лучевой терапии, отражает ведущую роль фиброза миокарда, определяющего неблагоприятный прогноз у больных с ХСН. Активность развития фиброза миокарда зависит от генетических факторов, что подтверждается корреляцией полиморфных вариантов генов *MMP-2* (rs243865) и *MMP-9* (rs3918242) с уровнями соответствующих биомаркеров в плазме крови, что отражает возможную патогенетическую взаимосвязь уровней матриксных металлопротеиназ с их генетическими полиморфными вариантами и особенностями течения ХСН.

Также на важную роль фиброза в патогенезе прогрессирования антрациклин-индуцированной ХСН указывает выявленный нами пониженный

уровень тетранектина в плазме крови у больных с неблагоприятным течением дисфункции миокарда. Ранее было показано, что тетранектин локализуется в участках отложения коллагена [268], и мы предполагаем, что снижение уровня тетранектина в кровотоке может указывать на поглощение его сердцем для защиты от интерстициального фиброза миокарда, развитие которого наблюдается при ХСН, индуцированной антрациклинами.

Помимо матриксных металлопротеиназ и тетранектина важную роль в патогенезе антрациклин-индуцированной ХСН играет и растворимый ST2, который был повышен в плазме крови у женщин с неблагоприятным течением патологии. Данный биомаркер экспрессируется в сердце в ответ на патологические изменения, вызванные хроническими заболеваниями и/или острыми повреждениями, отражая ремоделирование желудочков и фиброз сердца, что наряду с матриксными металлопротеиназами и тетранектином подтверждает ведущую роль фиброза миокарда в механизмах прогрессирования дисфункции миокарда, развившейся после терапии антрациклинами.

Однако при сравнении прогностической значимости исследованных биомаркеров по данным ROC-анализа уровень ММП-9 $\geq 21,3$ нг/мл в плазме крови обладал наибольшей чувствительностью (86%) и специфичностью (84,4%) (AUC=0,9; $p < 0,001$) в качестве предиктора неблагоприятного течения ХСН. Концентрация тетранектина $\leq 15,4$ нг/мл (чувствительность 69%, специфичность 72%; AUC=0,764; $p < 0,001$) в плазме крови показала тоже относительно высокий уровень прогностической значимости. ST2 $\geq 32,4$ нг/мл (чувствительность 64%, специфичность 70,5%; AUC=0,691; $p = 0,002$) и ММП-2 $\geq 388,2$ нг/мл (чувствительность 46%, специфичность 80,0%; AUC=0,64; $p = 0,013$) в плазме крови также прогнозируют неблагоприятное течение ХСН, однако их прогностическая ценность уступает ММП-9 и тетранектину.

По результатам нашего исследования установлено, что при неблагоприятном прогнозе течения ХСН, индуцированной антрациклинами, в схемы терапии, помимо β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ, целесообразно включать триметазидин. При этом перед назначением карведилола и эналаприла

рекомендуется провести фармакогенетический анализ их вероятной эффективности, и при выявлении носительства генотипов C/C и C/G гена *ADRB1* (rs1801253) и генотипа A/A гена *ACE* (rs4343), при которых наблюдается низкая эффективность терапии и дальнейшее прогрессирование ХСН, можно рекомендовать рассмотреть возможность назначения других β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ или проводить более частый мониторинг эффективности вторичной профилактики. Поскольку в нашем исследовании изучалась фармакогенетическая эффективность карведилола и эналаприла, мы не можем утверждать, что у носителей генотипов C/C и C/G гена *ADRB1* (rs1801253) и генотипа A/A гена *ACE* (rs4343) другие β -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ также будут менее эффективными по сравнению с носителями других генотипов соответствующих полиморфных вариантов генов. Соответственно, в этом направлении необходимо проведение дальнейших исследований.

Кроме того, в нашем исследовании триметазидин назначался женщинам, плохо отвечающим на 12-месячную терапию карведилолом и эналаприлом. Поэтому представляется перспективным изучить эффективность триметазида в случае его применения в схемах при инициации комбинированной терапии дисфункции миокарда, индуцированной антрациклинами. Также в нашей работе препарат был назначен только 47 пациентам, но его высокая эффективность и безопасность позволяет планировать проведение дальнейших исследований по изучению применения триметазида у пациентов с развившейся дисфункцией миокарда после химио-лучевой терапии.

ВЫВОДЫ

1. Повышенные плазменные уровни матриксных 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 (матриксных 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 α* (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 понижением 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 α (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 α* (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 α* , 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 персонафицированная 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АРНИ м ангиотензина рецепторов и неприлизина ингибитора

АФК – активные формы кислорода

ВКМ – внеклеточный матрикс

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы 4

ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КДР – конечный диастолический размер

КСР – конечный систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

Me – медиана

МЖП – межжелудочковая перегородка

ММП – матриксная металлопротеиназа

НУП – натрийуретический пептид

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов

ПХТ – полихимиотерапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция
РМЖ – рак молочной железы
РФ – Российская Федерация
САД – систолическое артериальное давление
СН – сердечная недостаточность
ТШХ – тест 6-минутной ходьбы
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШОКС – шкала оценки клинического состояния
ЭКГ – электрокардиограмма
Эхо-КГ – эхокардиография
АВСС – АТФ-зависимые транспортеры
АС – схема полихимиотерапии (доксорубин + циклофосфамид)
АСЕ – ангиотензинпревращающий фермент
ADRB1 – β_1 -адренорецептор
BNP – мозговой натрийуретический пептид
СВР – карбонилредуктаза
ELISA – иммуноферментный твердофазный анализ
GPX – глутатионпероксидаза
GST – глутатион-S-трансфераза
HIF1A – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа
MMP – матриксная металлопротеиназа
NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NCF4 – фактор 4 цитозоля нейтрофильных клеток
NO – оксид азота
NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида
NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

POR – P450 оксидоредуктаза

RAC2 – Ras-связанный субстрат 2 С3 ботулинового токсина

SOD – супероксиддисмутаза

TAC – схема полихимиотерапии (доксорубин + циклофосфамид + доцетаксел)

TLR – Toll-подобные рецепторы

TOP2 – топоизомераза 2

UVRAG – ген, ассоциированный с устойчивостью к ультрафиолетовому облучению

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васюк, Ю.А. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии / Ю.А. Васюк, Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина, Е.Ю. Шупенина М.Ф. Баллюзек, И. В. Барина, М. В Виценя., И. Л Давыдкин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26 (9). – С. 4703.
2. Васюк, Ю.А. Возможности первичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии у онкологических больных / Ю.А. Васюк, Е.Ю. Шупенина, Е.О. Новосел, Д.А. Выжигин, А.Г. Носова, Л.Г. Жукова, Д.А. Филоненко, Е.И. Хатькова // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27(12). – С. 52-58.
3. Васюк, Ю.А. Кардиоонкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности / Ю.А. Васюк, Е.Л. Школьник, В.В. Несветов, Г.В. Варлан, В.В. Нестеров // Кардиология. – 2016. – Том 56 (12). – С. 72-79.
4. Васюк, Ю.А. Нарушения метаболизма миокарда на фоне химиотерапевтического лечения, а также возможности их коррекции / Ю.А. Васюк, Е.Л. Школьник, В.В. Несветов, Л.Д. Школьник, Г.В. Варлан, А.В. Пильщиков // Кардиосоматика. – 2013. – Т. 4(4). – С. 20-24.
5. Ватутин, Н.Т. Влияние триметазидина на вариабельность сердечного ритма и систолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, В.В. Риджок, О.И. Столика // Кровообращение, гемостаз. – 2005. – Т. 3-4. – С. 141-145.
6. Гендлин, Г.Е. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики / Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина, И.Г. Никитин, Ю.А. Васюк // Российский кардиологический журнал. – 2017 – Т. 3. – С. 145-154.
7. Емелина, Е.И. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечения кардиотоксичности, направления реабилитации / Е.И.

- Емелина, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин // Клиническая онкогематология. – 2021. – Т. 14(2). – С. 239–261.
8. Калинин, Н.В. Влияние триметазидина на безболевою ишемию миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики / Н.В. Калинин // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2006. – Т. 2. – С. 195-198.
9. Калюта, Т.Ю. Кардиотоксичность лекарственных препаратов: возможности профилактики и коррекции (обзор) / Т.Ю. Калюта, А.Р. Киселев, А.Х. Базарбаева // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2020. – Т. 16 (3). - С. 736–743.
10. Карпуть, И.В. Роль полиморфизмов генов TTN, TTN-truncation, MMP-2, MMP-3 в развитии антрациклин-индуцированной кардиомиопатии / И.В. Карпуть, В.А. Снежицкий, М.Н. Курбат, А.Ю. Рубинский, Т.А. Смирнова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 19 (2). – С. 135-140.
11. Кужелева, Е.А. Обзор потенциальных предикторов антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с позиции патогенеза заболевания / Е.А. Кужелева, А.А. Гарганеева, О.В. Тукиш, М.Ю. Кондратьев, К.Н. Витт, В.И. Чернов // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37(3). – С. 19–28. -
12. Макимбетов, Э.К. Эпидемиология рака в мире / Э.К. Макимбетов, Р.И. Салихар, А.М. Туманбаев, А.Н. Токтаналиевой, А.Д. Керимова // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №2.
13. Мещерина, Н.С. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная химиотерапией и таргетными препаратами: механизмы развития, подходы к диагностике и профилактике / Н.С. Мещерина, Т.С. Михайленко, Е.М. Хардикова, И.А. Сараев, Т.С. Леонтьева // Человек и его здоровье. – 2021. – Т. 24(4). – С. 24–33.
14. Муркамилов, И.Т. Сердечно-сосудистые осложнения у больных злокачественными новообразованиями: в фокусе — антрациклиновая

- кардиотоксичность / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, И.О. Кудайбергекнова, Ф.А. Юсупов, Ж.А. Муркамилова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20(2). – С. 2583. -
- 15.Тепляков, А.Т. Прогностическое значение матриксных металлопротеиназ у пациентов с антрациклин-индуцированной сердечной недостаточностью / А.Т. Тепляков, С.Н. Шилов, Е.В. Гракова, К.В. Копьева, Е.Т. Бобылева, Е.Н. Березикова, А.А. Попова, Е.Н. Самсонова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11 (3). С. 72-83.
- 16.Трещалин, М.И. Топоизомеразы: особенности действия, классификация, клеточные функции, ингибиторы, антрафурандион / М.И. Трещалин, Е.В. Неборак // Российский онкологический журнал. – 2018. – Т. 23 (2). – С. 60–70.
- 17.Турсунова, Н.В. Молекулярные механизмы коррекции кардиотоксических эффектов антрациклинов кардиопротекторами / Н.В. Турсунова, М.Г. Клиникова, О.А. Бабенко, Е.Л. Лушникова // Современные проблемы науки и образования. – 2020. - №4.
- 18.Турсунова, Н.В. Молекулярные механизмы кардиотоксического действия антрациклиновых антибиотиков и статин-индуцированных цитопротекторных реакций кардиомиоцитов. / Н.В. Турсунова, М.Г. Клиникова, О.А. Бабенко, Е.Л. Лушникова // Биомедицинская химия. – 2020. – Т. 66(5). - С. 357-371.
- 19.Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. – 2020 . Т. 25 (11). - С. 40-83.
- 20.Чазова, И.Е. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии / И.Е. Чазова, Ф.Т. Агеев, А.В. Аксенова, М.В. Виценья, М.Ю. Гиляров, Т.В. Мартынюк, Е.П. Панченко, М.Г. Полтавская, В.И. Потиевская, О.П. Трофимова, Ю.А. Федоткина // Евразийский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 1. – С. 6-79. - <https://>
- 21.Чаулин, А.М. Кардиопротективные стратегии при доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы / А.М. Чаулин,

- Д.В. Дупляков // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. - Т. 18(1). - С. 103-112.
- 22.Чернов, В.И. Возможности медикаментозной профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности / В.И. Чернов, Т.Л. Кравчук, Р.В. Зельчан, Д.М. Подоплёкин, В.Е. Гольдберг // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – Т. 1(1). С. 19-25.
- 23.Чернов, В.И. Радионуклидные методы исследования в оценке и прогнозе антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы / В.И. Чернов, Т.Л. Кравчук, Р.В. Зельчан, В.Е. Гольдберг, Н.О. Попова, Е.И. Смолина, В.В. Высоцкая, Ю.В. Белевич, И.Г. Синилкин, А.А. Медведева, О.Д. Брагина // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15(6). -С. 14-21.
- 24.Abdel-aleem, S. Acute and Chronic Effects of Adriamycin on Fatty Acid Oxidation in Isolated Cardiac Myocytes / S. Abdel-aleem, M.M. El-Merzabani, M. Sayed-Ahmed, D. A, Taylor, J.E. Lowe // J Mol Cel Cardiol. – 1997. – Vol. 29. – P. 789–797.
- 25.Abdullah, C.S. Doxorubicin-induced Cardiomyopathy Associated with Inhibition of Autophagic Degradation Process and Defects in Mitochondrial Respiration / C.S. Abdullah, S. Alam, R. Aishwarya, S. Miriyala, M. Al. N. Bhuiyan, M. Panchatcharam, C. B. Pattillo, A. W. Orr, J. Sadoshima, J. A. Hill, Md S. Bhuiyan // Sci Rep. – 2019. -- Vol. 9(1). - P. 2002.
- 26.Adamcova, M. Cardiac remodeling and MMPs on the model of chronic daunorubicin-induced cardiomyopathy in rabbits / M. Adamcová, A Potáčová, O. Popelová, M. Štěřba, Y. Mazurová, H. Aupperle, V. Geršl // Physiol Res. – 2010. – Vol. 59(5). – P. 831-836.
- 27.Akolkar, G. Vitamin C mitigates oxidative nitrosative stress and inflammation in doxorubicin-induced cardiomyopathy / G. Akolkar, D.D. da Silva, P. Ayyappan, A.K. Bagchi, D.S. Jassal, V.M.C. Salemi, M.C. Irigoyen, K. De Angelis, P. K Singal // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2017. – Vol. 313(4). – P. H795-h809.
- 28.Alfirevic, A. Drug induced hypersensitivity and the HLA complex / A. Alfirevic, M. Pirmohamed // Pharmaceuticals. – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 69–90.

29. Alfonso-Jaume, M.A. Cardiac ischemia-reperfusion injury induces matrix metalloproteinase-2 expression through the AP-1 components FosB and JunB / M.A. Alfonso-Jaume, M.R. Bergman, R. Mahimkar, S. Cheng, Z.Q. Jin, J.S. Karliner, D.H. Lovett // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2006. – Vol. 291(4). – P. H1838-46.
30. Al-Malky, H.S. Major Obstacles to Doxorubicin Therapy: Cardiotoxicity and Drug Resistance / H.S. Al-Malky, S.E. Al Harthi, A.M. Osman // *J Oncol Pharm Pract.* – 2020. – Vol. 26. – P. 434–444.
31. Al-Zubaidy, A.A. The Possible Protective Effect of Pentoxifylline against Doxorubicin-Induced Hepatotoxicity in Rabbits / A.A. Al-Zubaidy, Y.I. Khattab // *Int J Adv Res.* – 2014. – Vol. 2(9). – P. 95–101.
32. Aminkeng, F. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity / F. Aminkeng, C.J. Ross, S.R. Rassekh, S. Hwang, M.J. Rieder, A.P. Bhavsar, A. Smith, S. Sanatani, K.A. Gelmon, D. Bernstein, M.R. Hayden, U. Amstutz, B.C. Carleton // *Br J Clin Pharmacol.* – 2016. – Vol. 82(3). – P. 683–695.
33. An, L. UVRAG deficiency exacerbates doxorubicin-induced cardiotoxicity / L. An, X.W. Hu, S. Zhang, X. Hu, Z. Song, A. Naz, Z. Zi, J. Wu, C. Li, Y. Zou, L. He, H. Zhu // *Scientific Reports.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – article 43251.
34. Armenian, S.H. Genetic susceptibility to anthracycline-related congestive heart failure in survivors of haematopoietic cell transplantation / S.H. Armenian, Y. Ding, G. Mills, C. Sun, K. Venkataraman, F.L. Wong, S.L. Neuhausen, D. Senitzer, S. Wang, S.J. Forman, S. Bhatia // *British Journal of Haematology.* – 2013. – Vol. 163, № 2. – P. 205–213.
35. Arruda, F.D.S. Doxorubicin-induced Cardiotoxicity and Cardioprotective Agents: Classic and New Players in the Game / F.D.S. Arruda, F.D. Tomé, M.P. Miguel, L.B. de Menezes, P.R.A. Nagib, E.C. Campos, D.F. Soave, M.R.N. Celes // *Curr Pharm Des.* – 2019. – Vol. 25. – P. 109–118.

36. Ateyya, H. Ameliorative effect of trimetazidine on cisplatin-induced hepatotoxicity in rats / H. Ateyya, H. Yosef, M.A. Nader // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2015. – Vol. 94(2). – P. 225–230.
37. Avagimyan, A. The impact of trimetazidine on the anthropometric parameters of doxorubicin-cyclophosphamide mode in chemotherapy-induced heart alteration / A. Avagimyan, L. Kakturskiy // *Georgian Med News.* – 2022. – Vol. 322. – P. 158-161.
38. Avila, M.S. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy- Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial / M.S. Avila, S.M. Ayub-Ferreira, M.R. de Barros Wanderley, F. das D. Cruz, S.M.G. Brandão, V.O.C. Rigaud, M.H. Higuchi-Dos-Santos, L.A. Hajjar [et al.] // *J Am Coll Car-diol.* – 2018. – Vol. 71(20), № 22. – P. 2281–2290.
39. Ayuna, A. The role of neurohormonal blockers in the primary prevention of acute-, early-, and late-onset anthracycline-induced cardiotoxicity / A. Ayuna, N. Abidin // *Egypt Heart J.* – 2020. – Vol. 72(1). – P. 59.
40. Bains, O.S. Naturally occurring variants of human aldo-keto reductases with reduced in vitro metabolism of daunorubicin and doxorubicin / O.S. Bains, T.A. Grigliatti, R.E. Reid, K.W. Riggs // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* – 2010. – Vol. 335, № 3. – P. 533–545.
41. Bains, O.S. Naturally occurring variants of human CBR3 alter anthracycline in vitro metabolism / O.S. Bains, M.J. Karkling, J.M. Lubieniecka, T.A. Grigliatti, R.E. Reid, K.W. Riggs // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* – 2010. – Vol. 332, № 3. – P. 755–763.
42. Bansal, N. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors / N. Bansal, M.J. Adams, S. Ganatra, S.D. Colan, S. Aggarwal, R. Steiner, S. Amdani, E.R. Lipshultz, S.E. Lipshultz // *Cardiooncology.* – 2019. – Vol. 2, № 5. – P. 18.
43. Baris, V.O. Empagliflozin significantly prevents the doxorubicin-induced acute cardiotoxicity via non-antioxidant pathways / V.O. Baris, A.B. Dinçsoy, E. Gedikli // *Cardiovasc Toxicol.* – 2021. – Vol. 21. - P. 747–758.-

44. Bassiouni, W. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease / W. Bassiouni, M. Ali, R. Schulz // *FEBS J.* – 2021. – Vol. 288(24). – P. 7162-7182. – doi: 10.1111/febs.15701.
45. Bauckneht, M. Doxorubicin Effect on Myocardial Metabolism as a Prerequisite for Subsequent Development of Cardiac Toxicity: A Translational ¹⁸F-FDG PET/CT Observation / M. Bauckneht, G. Ferrarazzo, F. Fiz, S. Morbelli, M. Sarocchi, F. Pastorino, A. Ghidella, E. Pomposelli [et al.] // *J Nucl Med.* – 2017. - Vol. 58. – P. 1638–1645.
46. Baudhuin, L.M. Relation of ADRB1, CYP2D6, and UGT1A1 polymorphisms with dose of, and response to, carvedilol or metoprolol therapy in patients with chronic heart failure / L.M. Baudhuin, W.L. Miller, L. Train, S. Bryant, K.A. Hartman, M. Phelps, M. Larock, A.S. Jaffe // *Am J Cardiol.* – 2010. – Vol. 106(3), № 1. – P. 402–408.
47. Bayes-Genis, A. ST2 in Heart Failure / A. Bayes-Genis, A. Gonzalez, J. Lupon // *Circ Heart Fail.* – 2018. – Vol. 11. – P. e005582.
48. Beavers, C.J. Cardio-oncology drug interactions: a scientific statement from the American Heart Association / C.J. Beavers, J.E. Rodgers, F.J. Bagnola, T.M. Beckie, U. Campia, K.E.D. Palo, T.M. Okwuosa, E.R. Przespolewski [et al.] // *Circulation.* – 2022. – Vol. 145. P. e811–e838.
49. Berry, G.J. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity / G.J. Berry, M. Jordan // *Pediatr Blood Cancer.* – 2005. – Vol. 44. - P. 630–637.
50. Berthiaume, J.M. Dietary Vitamin E Decreases Doxorubicin-Induced Oxidative Stress without Preventing Mitochondrial Dysfunction / J.M. Berthiaume, P.J. Oliveira, M.W. Fariss, K.B. Wallace // *Cardiovasc Toxicol.* – 2005. - Vol. 5. – P. 257–267. –
51. Blanco, J.G. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes—a report from the Children’s Oncology Group / J.G. Blanco, C.L. Sun, W. Landier, L. Chen, D. Esparza-Duran, W. Leisenring, A. Mays, D.L. Friedman, [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2012. – Vol. 30, № 13. – P. 1415–1421.

52. Blanco, J.G. Genetic polymorphisms in the carbonyl reductase 3 gene CBR3 and the NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 gene NQO1 in patients who developed anthracycline-related congestive heart failure after childhood cancer / J.G. Blanco, W.M. Leisenring, V.M. Gonzalez-Covarrubias, T.I. Kawashima, S.M. Davies, M.V. Relling, L.L. Robison, C.A. Sklar, M. Stovall, S. Bhatia // *Cancer*. – 2008. – Vol. 112, № 12. – P. 2789–2795.
53. Book, W.M. Carvedilol: a nonselective β -blocking agent with antioxidant properties / W.M. Book // *Congestive Heart Failure*. – 2002. – Vol. 8. – P. 173–190.
54. Bosch, X. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive chemotherapy for the treatment of malignant hemopathies) / X. Bosch, M. Rovira, M. Sitges, A. Domènech, J.T. Ortiz-Pérez, T.M. de Caralt, M. Morales-Ruiz, R.J. Perea, M. Monzó, J. Esteve // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 61(23), № 11. – P. 2355–2362.
55. Bougnoux, P. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial / P. Bougnoux, N. Hajjaji, M.N., B. Giraudeau, C. Couet, O. Le Floch // *Br J Cancer*. – 2009. – Vol. 101(12). – P. 1978–1985.
56. Boutagy, N.E. Dual Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibition with Sacubitril/Valsartan Attenuates Systolic Dysfunction in Experimental Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity / N.E. Boutagy, A. Feher, D. Pfau, Z. Liu, N.M. Guerrero, L. A. Freeburg, S.J. Womack, A.C. Hoenes [et al.] // *JACC Cardiooncol*. – 2020. – Vol. 2. – P. 774–787.
57. Brodde, O.E. Beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases / O.E. Brodde // *Fundam Clin Pharmacol*. – 2008. – Vol. 22(2). – P. 107–125.
58. Cabral, R.E.L. Carnitine Partially Improves Oxidative Stress, Acrosome Integrity, and Reproductive Competence in Doxorubicin-Treated Rats / R.E.L. Cabral, T.B. Mendes, V. Vendramini [et al.] // *Andrology*. – 2018. – Vol. 6. – P. 236–246. –

59. Cabral-Pacheco, G.A. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases / G.A. Cabral-Pacheco, I. Garza-Veloz, C. Castruita-De la Rosa, J.M. Ramirez-Acuña, B.A. Perez-Romero, J.F. Guerrero-Rodriguez, N. Martinez-Avila, M.L. Martinez-Fierro // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21(24). – P. 9739.
60. Carbone, A. Dietary omega-3 supplementation exacerbates left ventricular dysfunction in an ovine model of anthracycline-induced cardiotoxicity / A. Carbone, P.J. Psaltis, A.J. Nelson, R. Metcalf, J.D. Richardson, M. Weightman, A. Thomas, J.W. Finnie [et al.] // *J Cardiac Fail.* – 2012. – Vol. 18(6). – P. 502–511.
61. Cardinale, D. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Lamantia, N. Colombo, M. Civelli, G.D. Giacomini, M. Rubino, F. Veglia [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55(3), № 19. – P. 213–220.
62. Cardinale, D. Cardiotoxicity of Anthracyclines / D. Cardinale, F. Iacopo, C.M. Cipolla // *Front Cardiovasc Med.* – 2020. – Vol. 18, № 7. – P. 26.
63. Cardinale, D. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Bacchiani, I. Tedeschi, C.A. Meroni, F. Veglia, M. Civelli, G. Lamantia [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131, № 22. – P. 1981–1988.
64. Cardinale, D. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition / D. Cardinale, A. Colombo, M. Sandri, G. Lamantia, N. Colombo, M. Civelli, G. Martinelli, F. Veglia [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114(23), № 5. – P. 2474–2481.
65. Carvalho, R.A. Metabolic Remodeling Associated with Subchronic Doxorubicin Cardiomyopathy / R.A. Carvalho, R.P.B. Sousa, V.J.J. Cadete, G.D. Lopaschuk, C.M.M. Palmeira, J.A. Bjork, K.B. Wallace // *Toxicology.* – 2010. – Vol. 270. – P. 92–98.
66. Chan, B.Y.H. MMP inhibitors attenuate doxorubicin cardiotoxicity by preventing intracellular and extracellular matrix remodelling / B.Y.H. Chan, A. Roczkowsky, W.J. Cho, M. Poirier, C. Sergi, V. Keschrums, J.M. Churko, H. Granzier [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2021. – Vol. 117(1). – P.188-200.

67. Chandel, N.S. Reactive oxygen species generated at mitochondrial complex III stabilize hypoxia-inducible factor1alpha during hypoxia: a mechanism of O2 sensing / N.S. Chandel, D.S. McClintock, C.E. Feliciano, T.M. Wood, J.A. Melendez, A.M. Rodriguez, P.T. Schumacker // *J Biol Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 25130–25138.
68. Chen, L. Arg-389Gly-beta1-adrenergic receptors determine improvement in left ventricular systolic function in nonischemic cardiomyopathy patients with heart failure after chronic treatment with carvedilol / L. Chen, D. Meyers, G. Javorsky, D. Burstow, P. Lolekha, M. Lucas, A.B.T. Semmler, S.M. Savarimuthu [et al.] // *Pharmacogenet Genomics.* – 2007. – Vol. 17(11). – P. 941–949.
69. Chen, L.C. ERK1/2 mediates the lipopolysaccharide-induced upregulation of FGF-2, uPA, MMP-2, MMP-9 and cellular migration in cardiac fibroblasts / L.C. Chen, M.A. Shibu, C.J. Liu, C. Han, D. Ju, P. Chen, V.P. Viswanadha, C. Lai [et al.] // *Chem Biol Interact.* – 2019. – Vol. 306. – P. 62-69. –
70. Chen, P.Y. Protective effect of Co-enzyme Q10 On doxorubicin-induced cardiomyopathy of rat hearts / P.Y. Chen, C.W. Hou, M.A. Shibu, C.H. Day, P. Pai, Z. Liu, T. Lin, V.P. Viswanadha [et al.] // *Environ Toxicol.* – 2017. – Vol. 32(2). – P. 679–689.
71. Chen, Y. Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues / Y. Chen, P. Jungsuwadee, M. Vore, D.A. Butterfield, D.K.S. Clair // *Mol Interv.* – 2007. – Vol. 7. – P. 147–156.
72. Chen, Y. Potential targets for intervention against doxorubicin-induced cardiotoxicity based on genetic studies: a systematic review of the literature / Y. Chen, T. Huang, W. Shi, J. Fang, H. Deng, G. Cui // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* – 2020. – Vol. 138. – P. 88–98.
73. Chen, Y. Tetranectin as a Potential Biomarker for Stable Coronary Artery Disease / Y. Chen, H. Han, X. Yan, F. Ding, X. Su, Ho. Wang, Q. Chen, L. Lu [et al.] // *Scientific reports.* – 2015. – Vol. 5. – P. 17632.
74. Chow, E.J. Late mortality after dexrazoxane treatment: a report from the Children's Oncology Group / E.J. Chow, B.L. Asselin, C.L. Schwartz, D.R. Doody, W.M.

- Leisenring, S. Aggarwal, K.S. Baker, S. Bhatia [et al.] // *J Clin Oncol: Official J American Society Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33(24). – P. 2639–2645.
75. Clayton, Z.S. Doxorubicin-Induced Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Conduit Arteries Is Prevented by Mitochondrial-specific Antioxidant Treatment / Z.S. Clayton, V.E. Brunt, D.A. Hutton, N.S. VanDongen, A. D'Alessandro, J.A. Reisz, B.P. Ziemba, D.R. Seals // *JACC CardioOncol.* – 2020. - Vol. 2. – P. 475–488. – doi:10.1016/j.jacc.2020.06.010.
76. Colombo, A. Cardiac toxicity of anticancer agents / A. Colombo, C. Cipolla, M. Beggiano, D. Cardinale // *Curr Cardiol Rep.* – 2013. – Vol. 15(5). – P. 362.
77. Curigliano, G. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations / G. Curigliano, D. Lenihan, M. Fradley // *Ann Oncol.* – 2020. – Vol. 31(2). – P. 171-190.
78. Dalal, J.J. ST2 elevation in heart failure, predictive of a high early mortality / J.J. Dalal, A. Digrajkar, B. Das, M. Bansal, A. Toomu, A.S. Maisel // *Indian Heart Journal.* – 2018. – Vol. 70(6). – P. 822-827.
79. Danesi, R. Protective Effects of Fructose-1,6-Diphosphate on Acute and Chronic Doxorubicin Cardiotoxicity in Rats / R. Danesi, N. Bernardini, A. Marchetti, M. Bernardini, M.D. Tacca // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 1990. - Vol. 25. – P. 326–332.
80. Daubert, M.A. Novel Mitochondria-Targeting Peptide in Heart Failure Treatment / M.A. Daubert, E. Yow, G. Dunn, S. Marchev, H. Barnhart, P.S. Douglas, C. O'Connor, S. Goldstein [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2017. - Vol. 10. – P. e004389.
81. Deus, C.M. Stimulating Basal Mitochondrial Respiration Decreases Doxorubicin Apoptotic Signaling in H9c2 Cardiomyoblasts / C.M. Deus, C. Zehowski, K. Nordgren, K.B. Wallace, A. Skildum, P.J. Oliveira // *Toxicology.* – 2015. - Vol. 334. – P. 1–11.
82. Deysi, C.A. Trimetazidine in Practice: Review of the clinical and experimental evidence / C.A. Deysi // *Am J Ther.* – 2016. – Vol. 23(3). – P. e871–879.
83. Diaz-Gavela, A.A. Breast Radiotherapy-Related Cardiotoxicity. When, How, Why. Risk Prevention and Control Strategies / A.A. Diaz-Gavela, L. Figueiras-Graillet,

- A.M. Luis, J.S. Segura, R. Ciérvide, E.D.C. Peñalver, F. Couñago, M. Arenas [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. P. 1712.
84. Dindas, F. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition by Sacubitril/Valsartan Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in a Pretreatment Mice Model by Interfering with Oxidative Stress, Inflammation, and Caspase 3 Apoptotic Pathway / F. Dindas, H. Güngör, M. Ekici, P. Akokay, F. Erhan, M. Dođduş, M.B. Yılmaz // *Anatol J Cardiol*. – 2021. – Vol. 25. – P. 821–828.
85. Doenst, T. Cardiac Metabolism in Heart Failure: Implications beyond ATP Production / T. Doenst, T.D. Nguyen, E.D. Abel // *Circ Res*. – 2013. - Vol. 113. – P. 709–724.
86. Elitok, A. Effect of carvedilol on silent anthracycline- induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: a prospective randomized controlled study with six-month follow-up / A. Elitok, F. Oz, A.Y. Cizgici, F. Sen, Z. Bugra, F. Mercanoglu, A. Oncul, H. Oflaz // *Cardiol J*. – 2014. – Vol. 21(5). – P. 509–515.
87. Ell, P. Cardiotoxicity of Radiation Therapy: Mechanisms, Management, and Mitigation / P. Ell, J.M. Martin, D.A. Cehic, D.T.M. Ngo, A.L. Sverdlov // *Curr Treat Options Oncol*. – 2021. – Vol. 22. – P. 70.
88. Erhardt, A. HFE mutations in idiopathic dilated cardiomyopathy / A. Erhardt, C. Mellenthin, C. Perings, M. Hennersdorf, P. Reinecke, B.E. Strauer, D. Häussinger // *Medizinische Klinik (Munich, Germany)*. – 2006. – Vol. 101, №1. – P. 135–138.
89. Ewer, M.S. Cardiotoxicity of anticancer treatments / M.S. Ewer, S.M. Ewer // *Nature Reviews Cardiology*. – 2015. – Vol. 12, № 9. – P. 547–558.
90. Fang, K. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor/ angiotensin receptor blocker use on cancer therapy-related cardiac dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials / K. Fang, Y. Zhang, W. Liu, [C. He](#) // *Heart Fail Rev*. – 2021. – Vol. 26. – P. 101–109.
91. Fang, X. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy / X. Fang, H. Wang, D. Han, E. Xie, X. Yang, J. Wei, S. Gu, F. Gao [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2019. – Vol. 116, № 7. – P. 2672–2680.

92. Feijen, E.A.M.L. Risk and Temporal Changes of Heart Failure Among 5-Year Childhood Cancer Survivors: a DCOG-LATER Study / E.A.M.L. Feijen, A. Font-Gonzalez, H.J.H. Van der Pal, W.E.M. Kok, R.B. Geskus, C.M. Ronckers, D. Bresters, E.C. van Dalen // *J Am Heart Assoc* – 2019. – Vol. 8. – P. e009122.
93. Felker, G.M. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy / G.M. Felker, R.E. Thompson, J.M. Hare, R.H. Hruban, D.E. Clemetson, D.L. Howard, K.L. Baughman, E.K. Kasper // *The New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 342, № 15. – P. 1077–1084.
94. Foss, M. MiR-1254 and miR-574–5p: serum-based microRNA biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer / M. Foss, C. Sima, D. Ugolini, M. Neri, K.E. Allen, G.J. Weiss // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. 482–488.
95. Fulkerson, P.C. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond / P.C. Fulkerson, M.E. Rothenberg // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2013. – Vol. 12, № 2. – P. 117–129.
96. Gallegos-Castorena, S. Toxicity prevention with amifostine in pediatric osteosarcoma patients treated with cisplatin and doxorubicin / S. Gallegos-Castorena, A. Martinez-Avalos, A. Mohar-Betancourt, G. Guerrero-Avenidaño, M. Zapata-Tarrés, A. Medina-Sansón // *Pediatr Hematol Oncol*. – 2007. – Vol. 24(6). – P. 403–408.
97. Garcia-Pavia, P. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy / P. Garcia-Pavia, Y. Kim, M.A. Restrepo-Cordoba, I.G. Lunde, H. Wakimoto, A.M. Smith, C.N. Toepfer, K. Getz [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, № 1. – P. 31–41.
98. Gatica, D. Molecular mechanisms of autophagy in the cardiovascular system / D. Gatica, M. Chiong, S. Lavandero, D.J. Klionsky // *Circulation Research*. – 2015. – Vol. 116, № 3. – P. 456–467.
99. Ghigo, A. New Signal Transduction Paradigms in Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta (Bba)* / A. Ghigo, M. Li, E. Hirsch // *Mol Cel Res*. – 2016. – Vol. 1863. – P. 1916–1925.

100. Grakova, E.V. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: The Role of Endothelial Dysfunction / E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov // *Cardiology (S. Karger AG)*. – 2021. – Vol. 146. – P. 315–323.
101. Gregoriotti, V. Use of Sacubitril/valsartan in patients with cardio toxicity and heart failure due to chemotherapy / V. Gregoriotti, T.L. Fernandez, D. Costa, E.O. Chahla, A.J. Daniele // *Cardiooncology*. – 2020. – Vol. 6(1). – P. 24.
102. Groarke, J.D. Anthracycline Cardiotoxicity / J.D. Groarke, A. Nohria // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131. – P. 1946–1949.
103. Grundy, S.M. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, S.R. Daniels, K.A. Donato, R.H. Eckel, B.A. Franklin, D.J. Gordon, R.M. Krauss, [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112(17). – P. 2735–2752. –
104. Guglin, M. Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer / M. Guglin, J. Krischer, R. Tamura, A. Fink, L. Bello-Matricaria, W. McCaskill-Stevens, P.N. Munster // *J Am Coll Cardiol*. – 2019. – Vol. 73(22), № 11. – P. 2859–2868. – doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.495.
105. Gulati, G. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (Prada): A 2 × 2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Candesartan and Metoprolol / G. Gulati, L.S. Heck, A.H. Ree, P. Hoffmann, J. Schulz-Menger, M.W. Fagerland, B. Gravdehaug, F. von Knobelsdorff-Brenkenhoff [et al.] // *Eur Heart J*. – 2016. – Vol. 37. – P. 1671–1680.
106. Hardaway, B.W. Adriamycin-associated cardiomyopathy: where are we now? updates in pathophysiology, dose recommendations, prognosis, and outcomes / B.W. Hardaway // *Curr Opin Cardiol* – 2019. - Vol. 34. – P. 289–295. –
107. Hasinoff, B.B. Dexrazoxane: How It Works in Cardiac and Tumor Cells. Is It a Prodrug or Is It a Drug / B.B. Hasinoff, E.H. Herman // *Cardiovasc Toxicol*. – 2007. – Vol. 7. – P. 140–144.

108. Heck, S.L. Effect of candesartan and metoprolol on myocardial tissue composition during anthracycline treatment: the PRADA trial / S.L. Heck, G. Gulati, P. Hoffmann, P. Hoffmann, J. Schulz-Menger, M.W. Fagerland, B. Gravdehaug, F. von Knobelsdorff-Brenkenhoff [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2018. – Vol. 19(5). – P. 544–552.
109. Heck, S.L. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): extended follow-up of a 2×2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol / S.L. Heck, A. Mecinaj, A.H. Ree, P. Hoffmann, J. Schulz-Menger, M.W. Fagerland, B. Gravdehaug, H. Røsjø 1 [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143. – P. 2431–2440.
110. Herrmann, J. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: An International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement / J. Herrmann, D. Lenihan, S. Armenian, A. Barac, A. Blaes, D. Cardinale, J. Carver, S. Dent [et al.] // *Eur Heart J*. – 2022. – Vol. 43. – P. 280–299.
111. Hertz, L. Evidence for association of SNPs in ABCB1 and CBR3, but not RAC2, NCF4, SLC28A3 or TOP2B, with chronic cardiotoxicity in a cohort of breast cancer patients treated with anthracyclines / L. Hertz, M.V. Caram, K.M. Kidwell, A. Barac, A. Blaes, D. Cardinale, J. Carver, S. Dent, B. Ky [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2016. – Vol. 17, № 3. – P. 231–240.
112. Heymes, C. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure / C. Heymes, J.K. Bendall, P. Ratajczak, A.C. Cave, J. Samuel, G. Hasenfuss, A.M. Shah // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 41, № 12. – P. 2164–2171.
113. Hiona, A. Pretreatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor improves doxorubicin-induced cardiomyopathy via preservation of mitochondrial function / A. Hiona, A.S. Lee, J. Nagendran, X. Xie, A.J. Connolly, R.C. Robbins, J.C. Wu // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2011. – Vol. 142(2), № 3. – P. 396-403.
114. Ho, J.E. Protein Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality in the Community / J.E. Ho, A. Lyass, P. Courchesne, G. Chen, C. Liu, X. Yin, S. Hwang,

- J.M. Massaro [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7(14). – P. e008108. – doi: 10.1161/JAHA.117.008108.
115. Hölscher, M. Unfavourable consequences of chronic cardiac HIF-1A stabilization / M. Hölscher, K. Schäfer, S. Krull, K. Farhat, A. Hesse, M. Silter, Y. Lin, B.J. Pichler [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2012. – Vol. 94. – P. 77–86.
116. Hrelia, S. Doxorubicin Induces Early Lipid Peroxidation Associated with Changes in Glucose Transport in Cultured Cardiomyocytes. *Biochim. Biophys* / S. Hrelia, D. Fiorentini, T. Maraldi, C. Angeloni, A. Bordoni, P.L. Biagi, G. Hakim // *Acta (Bba) Biomembranes.* – 2002 – Vol. 1567. – P. 150 –156. – doi:10.1016/S0005-2736(02)00612-0.
117. Huang, G. Predictive value of soluble ST-2 for changes of cardiac function and structure in breast cancer patients receiving chemotherapy / G. Huang, J. Zhai, X. Huang, D. Zheng // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97(38). – P. e12447.
118. Huang, Z. Effects of cytochrome P450 family 3 subfamily a member 5 gene polymorphisms on daunorubicin metabolism and adverse reactions in patients with acute leukemia / Z. Huang, J. Wang, J. Qian, Y. Li, Z. Xu, M. Chen, H. Tong // *Molecular Medicine Reports.* – 2017. – Vol. 15, № 6. – P. 3493–3498.
119. Hwang, T.J. Affordability and price increases of new cancer drugs in clinical guidelines, 2007-2016 / T.J. Hwang, A.S. Kesselheim, B. Gyawali // *JNCI Cancer Spectr.* – 2018. – Vol. 2(2). - pky016.
120. Iarussi, D. Protective effect of coenzyme Q10 on anthracyclines cardiotoxicity: control study in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma / D. Iarussi, U. Auricchio, A. Agretto, A. Murano, M. Giuliano, F. Casale, P. Indolfi, A. Iacono // *Mol Aspects Med.* – 1994. – Vol. 15(Suppl). - s207–s212.
121. Ichikawa, Y. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation / Y. Ichikawa, M. Ghanefar, M. Bayeva, A. Murano, M. Giuliano, F. Casale, P. Indolfi, A. Iacono // *The Journal of Clinical Investigation.* – 2014. – Vol. 124, № 2. – P. 617–630.
122. Ichikawa, Y. Disruption of ATP-binding cassette B8 in mice leads to cardiomyopathy through a decrease in mitochondrial iron export / Y. Ichikawa, M.

- Bayeva, M. Ghanefar, V. Potini, L. Sun, R.K. Mutharasan, R. Wu, A. Khechaduri, [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2012. – Vol. 109, № 11. – P. 4152–4157.
123. Janbabai, G. Effect of enalapril on preventing anthracycline-induced cardiomyopathy / G. Janbabai, M. Nabati, M. Faghihinia, S. Azizi, S. Borhani, J. Yazdani // *Cardiovasc Toxicol*. – 2017. – Vol. 17(2). – P. 130– 139.
124. Jirkovský, E. Clinically translatable prevention of anthracycline cardiotoxicity by dexrazoxane is mediated by topoisomerase II beta and not metal chelation / E. Jirkovský, A. Jirkovská, H. Bavlovic-Piskácková, S. Azizi, S. Borhani, J. Yazdani // *Circ Heart Fail*. – 2021. - Vol. 14. - e008209.
125. Jordan, J.H. Left Ventricular Mass Change after Anthracycline Chemotherapy / J.H. Jordan, S.M. Castellino, G.C. Meléndez, H.D. Klepin, L.R. Ellis, Z. Lamar, S. Vasu, D.W. Kitzman [et al.] // *Circ Heart Fail*. – 2018. - Vol. 11. – P. e004560.
126. Kalam, K. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: A systematic review and meta-analysis / K. Kalam, T.H. Marwick // *Eur J Cancer*. – 2013. – Vol. 49. – P. 2900–2909.
127. Katsarou, M.S. Beta 1, Beta 2 and Beta 3 adrenergic receptor gene polymorphisms in a south-eastern European population / M.S. Katsarou, A. Karathanasopoulou, A. Andrianopoulou, V. Desiniotis, E. Tzinis, E. Dimitrakis, M. Lagiou, E. Charmandari [et al.] // *Front Genet*. – 2018. – Vol. 28, № 9. – P. 560.
128. Kheiri, B. Meta-Analysis of Carvedilol for the Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity/ B. Kheiri, A. Abdalla, M. Osman, T. Haykal, A. Chahine, S. Ahmed, K. Osman, M. Hassan [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2018. – Vol. 122(11). – P. 1959–1964.
129. Kim, B.S. Sacubitril/valsartan reduces endoplasmic reticulum stress in a rat model of doxorubicin-induced cardiotoxicity / B.S. Kim, I.H. Park, A.H. Lee, H. Kim, Y. Lim, J. Shin // *Arch Toxicol*. – 2022. – Vol. 96. – P. 1065–1074.
130. Kizaki, K. Enhanced gene expression of myocardial matrix metalloproteinases 2 and 9 after acute treatment with doxorubicin in mice / K. Kizaki, R. Ito, M. Okada,

- K. Yoshioka, T. Uchide, K. Temma, K. Mutoh, M. Uechi [et al.] // *Pharmacol Res.* – 2006. – Vol. 53(4). – P. 341–346.
131. Kobayashi, S. Transcription factor GATA4 inhibits doxorubicin-induced autophagy and cardiomyocyte death / S. Kobayashi, P. Volden, D. Timm, K. Mao, X. Xu, Q. Liang // *The Journal of Biological Chemistry.* – 2009. – Vol. 285, № 1. – P. 793–804.
132. Koleini, N. Autophagy and mitophagy in the context of doxorubicin-induced cardiotoxicity / N. Koleini, E. Kardami // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8(28). – P. 46663–80.
133. Komamura, K. Similarities and differences between the pathogenesis and pathophysiology of diastolic and systolic heart failure / K. Komamura // *Cardiology Research and Practice.* – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 824135. – 6 pages.
134. Kostrzewa-Nowak, D. The role of bioreductive activation of doxorubicin in cytotoxic activity against leukaemia HL60-sensitive cell line and its multidrug-resistant sublines / D. Kostrzewa-Nowak, M.J.I. Paine, C.R. Wolf, J. Tarasiuk // *British Journal of Cancer.* – 2005. – Vol. 93, № 1. – P. 89–97.
135. Krischer, J.P. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience / J.P. Krischer, S. Epstein, D.D. Cuthbertson, A.M. Goorin, M.L. Epstein, S.E. Lipshultz // *Journal of Clinical Oncology.* – 1997. – Vol. 15, № 4. – P. 1544–1552.
136. Krishnan, J. Activation of a HIF1alpha-PPARgamma axis underlies the integration of glycolytic and lipid anabolic pathways in pathologic cardiac hypertrophy / J. Krishnan, M. Suter, R. Windak, T. Krebs, A. Felley, C. Montessuit, M. Tokarska-Schlattner, E. Aasum [et al.] // *Cell Metab.* – 2009. – Vol. 9. – P. 512–524.
137. Lee, K. Anthracycline chemotherapy inhibits HIF-1 transcriptional activity and tumor-induced mobilization of circulating angiogenic cells / K. Lee, D.Z. Qian, S. Rey, H. Wei, J.O. Liu, G.L. Semenza // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2009. – Vol. 106. – P. 2353–2358.

138. Li, G. Admission hypoxia-inducible factor 1 α levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure / G. Li, W.H. Lu, X.W. Wu, J. Cheng, R. Ai, Z.H. Zhou, Z.Z. Tang // BMC Cardiovasc Disord. – 2015. – Vol. 15. – P. 79.
139. Li, M. Autophagy and Cancer Therapy Cardiotoxicity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities / M. Li, M. Russo, F. Pirozzi, C.G. Tocchetti, C.G. Tocchetti, A. Ghigo // Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. – 2020. – Vol. 1867(3). – P. 118493.
140. Li, M. Phosphoinositide 3-kinase γ inhibition protects from anthracycline cardiotoxicity and reduces tumor growth / M. Li, V. Sala, M.C. de Santis, J. Cimino, P. Cappello, N. Pianca, Anna Di Bona, J.P. Margaria [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 138, № 7. – P. 696–711.
141. Li, X. Extracellular Superoxide Dismutase Is Associated with Left Ventricular Geometry and Heart Failure in Patients with Cardiovascular Disease / X. Li, Y. Lin, S. Wang, S. Zhou, J. Ju, X. Wang, Y. Chen, M. Xia // J Am Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9(15). – P. e016862.
142. Liang, C. Beclin1-binding UVRAG-targets the class C Vps complex to coordinate autophagyosome maturation and endocytic trafficking / C. Liang, J.S. Lee, K.S. Inn, M.U. Gack, Q. Li, E.A. Roberts, I. Vergne, [V. Deretic](#) [et al.] // Nature Cell Biology. – 2008. – Vol. 10, № 7. – P. 776–787.
143. Liang, Z. Cardio-Oncology: Mechanisms, Drug Combinations, and Reverse Cardio-Oncology / Z. Liang, Y. He, X. Hu // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23. – P. 10617.
144. Lipshultz, S.E. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer / S.E. Lipshultz, J.A. Alvarez, R.E. Scully // Heart. – 2008. – Vol. 94(4). – P. 525–533.
145. Lipshultz, S.E. Anthracycline-related cardiotoxicity in childhood cancer survivors / S.E. Lipshultz, R. Karnik, P. Sambatakos, V.I. Franco, S.W. Ross, T.L. Miller // Curr Opin Cardiol. – 2014. – Vol. 29. – P. 103–112.

146. Lipshultz, S.E. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia / S.R. Lipsitz, J.L. Kutok, T.L. Miller, S.D. Colan, D.S. Neuberg, K.E. Stevenson, M.D. Fleming [et al.] // *Cancer*. – 2013. – Vol. 119, № 19. – P. 3555–3562.
147. Lopes, L.R. Phosphorylated p40PHOXas a negative regulator of NADPH oxidase / L.R. Lopes, M.C. Dagher, A. Gutierrez, B. Young, A. Bouin, A. Fuchs, B.M. Babior // *Biochemistry*. – 2004. – Vol. 43, № 12. – P. 3723–3730.
148. Lopez-Sendon, J. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry / J. Lopez-Sendon, C. Alvarez-Ortega, P. Zamora Aunon // *Eur Heart J*. – 2020. – Vol. 41(18). – P. 1720-1729.
149. Lotrionte, M. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity / M. Lotrionte, G. Biondi-Zoccai, A. Abbate, G. Lanzetta, F. D'Ascenzo, V. Malavasi, M. Peruzzi, G. Frati [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 112, № 12. – P. 1980–1984.
150. Lubieniecka, J.M. A discovery study of daunorubicin induced cardiotoxicity in a sample of acute myeloid leukemia patients prioritizes P450 oxidoreductase polymorphisms as a potential risk factor / J.M. Lubieniecka, J. Graham, D. Heffner, R. Mottus, R. Reid, D. Hogge, T.A. Grigliatti, W.K. Riggs // *Frontiers in Genetics*. – 2013. – Vol. 4. – P. 231.
151. Luzum, J.A. CYP2D6 genetic variation and beta-blocker maintenance dose in patients with heart failure / J.A. Luzum, K.M. Sweet, P.F. Binkley, T.J. Schmidlen, J.P. Jarvis, M.F. Christman, W. Sadee, J.P. Kitzmiller // *Pharm Res*. – 2017. – Vol. 34(8). – P. 1615–1625.
152. Lyon, A.R. 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): Developed by the Task Force on Cardio-Oncology of the European Society of Cardiology (Esc) / A.R. Lyon, T. Lopez-Fernandez, L. Couch, R. Asteggiano, M.C. Aznar, J. Bergler-Klein, G. Boriani, D. Cardinale [et al.] // *Eur Heart J*. – 2022. – Vol. 43. – P. 4229–4361.

153. Lyu, Y.L. Topoisomerase II β -Mediated DNA Double-Strand Breaks: Implications in Doxorubicin Cardiotoxicity and Prevention by Dexrazoxane / Y.L. Lyu, J.E. Kerrigan, C.P. Lin, A.M. Azarova, Y. Tsai, Y. Ban, L. Liu // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67. – P. 8839–8846.
154. Ma, Y. Beta-blockers for the primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: A meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Ma, F. Bai, F. Qin, T. Haykal, A. Chahine, S. Ahmed, K. Osman, M. Hassan [et al.] // *BMC Pharmacol Toxicol.* – 2019. – Vol. 20(1). – P. 18.
155. Macedo, A.V. Efficacy of Dexrazoxane in Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Breast Cancer / A.V. Macedo, L.A. Hajjar, A.R. Lyon, E.A. Feijen, H. Grotenhuis, M.M. Hudson, A.M. Mavinkurve-Groothuis, L.C. Kremer [et al.] // *JACC Cardiooncol.* – 2019. – Vol. 1. – P. 68–79.
156. MacInnis, M.J. Physiological Adaptations to Interval Training and the Role of Exercise Intensity / M.J. MacInnis, M.J. Gibala // *J Physiol.* – 2017. - Vol. 595. – P. 2915–2930.
157. Madmani, M.E. Coenzyme Q10 for heart failure / M.E. Madmani, A. Yusuf Solaiman, K. Tamr Agha, Y. Madmani, Y. Shahrour, A. Essali, W. Kadro // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. (6). – P. Cd008684.
158. Mancilla, T.R. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Children / T.R. Mancilla, B. Iskra, G.J. Aune // *Compr Physiol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 905–931.
159. Marques-Aleixo, I. Exercise and Doxorubicin Treatment Modulate Cardiac Mitochondrial Quality Control Signaling / I. Marques-Aleixo, E. Santos-Alves, J.R. Torrella, P.J. Oliveira, J. Magalhães, A. Ascensão // *Cardiovasc Toxicol.* – 2018. - Vol. 18. – P. 43–55. –
160. Martín-García, A. Myocardial Function and Structure Improvement with Sacubitril/Valsartan in Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy / A. Martín-García, E. Díaz-Peláez, A.C. Martín-García, J. Sánchez-González, B. Ibáñez, P.L. Sánchez // *Rev Española Cardiol.* – 2020. – Vol. 73. – P. 268–269.
161. Maurea, N. Dapagliflozin associated to sacubitril/valsartan and relationship with cardioprotection in human cardiac cells exposed to doxorubicin and HER2-blocking

- agents through MyD88, NLRP3 mediated pathways / N. Maurea, V. Quagliariello, M. Iovine, S. Buccolo, A. Paccone, I. Bisceglia, M. De Laurentiis // *J Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 40. – P. 587.
162. Maurea, N. Sacubitril-Valsartan Increases Pampk and Reduces Inflammasome, Myddosome, Il-6 and Galectin-3 Levels in Short-Term Doxorubicin-Treated Mice Improving Longitudinal Strain and Ejection Fraction / N. Maurea, M.L. Canale, S. Buccolo, I. Bisceglia, A. Paccone, F. Maurea, M. Scherillo, V. Quagliariello // *Circulation.* – 2022. – Vol. 146. – P. A12402.
163. McCune, C. The prevalence of late anthracycline induced cardiotoxicity in survivors of childhood malignancy in Northern Ireland / C. McCune, M. McGowan, R. Johnston, A. McCarthy, C. Watson, L. Dixon // *Heart.* – 2019. – Vol. 105. – P. A52.
164. Menna, P. Primary Prevention Strategies for Anthracycline Cardiotoxicity: A Brief Overview / P. Menna, E. Salvatorelli // *Chemotherapy.* – 2017. – Vol. 62(3). – P. 159–168.
165. Metra, M. Role of beta-adrenergic receptor gene polymorphisms in the long-term effects of beta-blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure / M. Metra, L. Covolo, N. Pezzali, V. Zacà, S. Bugatti, C. Lombardi, L. Bettari, A. Romeo [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2010. – Vol. 24(1). – P. 49–60.
166. Miller ,K.D. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022 / K.D. Miller, L. Nogueira, T. Devasia, A.B. Mariotto, K.R. Yabroff, A. Jemal [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2022. – Vol. 72(5). – P. 409-436.
167. Min, S.S. Radiotherapy, chemotherapy and atherosclerosis / S.S. Min, A.S. Wierzbicki // *Curr Opin Cardiol.* – 2017. - Vol. 32. – P. 441–447.
168. Miyoshi, T. LCZ696 ameliorates doxorubicin-induced cardiomyocyte toxicity in rats / T. Miyoshi, K. Nakamura, N. Amioka, O.F. Hatipoglu, T. Yonezawa, Y. Saito, M. Yoshida, S. Akagi [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12. – P. 4930.
169. Mizon-Gerard, F. Prognostic impact of matrix metalloproteinase gene polymorphisms in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction / F. Mizon-Gerard, P. de Groote, N. Lamblin, X.

- Hermant, J. Dallongeville, P. Amouyel, C. Bauters, N. Helbecque // *Eur Heart J.* – 2004. – Vol. 25(8). – P. 688–693. –
170. Mogues, T. Tetranection Binds to the Kringle 1-4 Form of Angiostatin and Modifies Its Functional Activity / T. Mogues, M. Etzerodt, C. Hall, G. Engelich, J.H. Graversen, K.L. Hartshorn // *Biomed Biotechnol.* – 2004. – Vol. 2004(2). – P. 73-78.
171. Moustafa, A.M. Impact of trimetazidine on doxorubicin induced acute cardiotoxicity in mice: a biochemical and electron microscopic study / A.M. Moustafa, A.M. Shalaby // *Egyptian J Histology.* – 2006. – Vol. 29(1). – P. 125-136.
172. Mukhopadhyay, P. Role of Superoxide, Nitric Oxide, and Peroxynitrite in Doxorubicin-Induced Cell Death In Vivo and In Vitro / P. Mukhopadhyay, M. Rajesh, S. Bátkaim, Y. Kashiwaya, G. Haskó, L. Liaudet, C. Szabó, P. Pacher // *Am J Physiol Heart Circulatory Physiol.* – 2009. – Vol. 296. – P. H1466–H1483.
173. Mulrooney, D.A. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: Retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort / D.A. Mulrooney, M.W. Yeazel, W.M. Leisenring, A.C. Mertens, P. Mitby, M. Stovall, S.S. Donaldson, D.M. Green [et al.] // *BMJ.* – 2009. – Vol. 339. – P. b4606.
174. Munson, M.J. MTOR activates the VPS34-UVRAG complex to regulate autolysosomal tubulation and cell survival / M.J. Munson, G.F. Allen, R. Toth, D.G. Campbell, J.M. Lucocq, I.G. Ganley // *The EMBO Journal.* – 2015. – Vol. 34, № 17. – P. 2272–2290.
175. Murabito, A. Mechanisms of Anthracycline- Induced Cardiotoxicity: Is Mitochondrial Dysfunction the Answer / A. Murabito, E. Hirsch, A. Ghigo // *Front Cardiovasc Med.* – 2020. – Vol. 7(35).
176. Myers, C. A randomized controlled trial assessing the prevention of doxorubicin cardiomyopathy by N-acetylcysteine / C. Myers, R. Bonow, S. Palmeri, J. Jenkins, B. Corden, G. Locker, J. Doroshov, S. Epstein // *Semin Oncol.* – 1983. – Vol. 10(1 Suppl 1). – P. 53–55.

177. Naaktgeboren, W.R. Efficacy of physical exercise to offset anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis of clinical and preclinical studies / W.R. Naaktgeboren, D. Binyam, M.M. Stuiver, N.K. Aaronson, A.J. Teske, W.H. van Harten, W.G. Groen, A.M. May // *J Am Heart Assoc.* – 2021. - Vol. 10. - e021580.
178. Nabati, M. Cardioprotective effects of carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity / M. Nabati, G. Janbabai, S. Baghyari, K. Esmaili, J. Yazdani // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2017. – Vol. 69(5). – P. 279–285.
179. Najafi, M. The role of melatonin on doxorubicin- induced cardiotoxicity: a systematic review / M. Najafi, M.R. Hooshangi Shayesteh, K. Mortezaee, B. Farhood, H. Haghi-Aminjan // *Life Sci.* – 2020. – Vol. 241. – P. 117173.
180. Najjar, E. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction / E. Najjar, U.L. Faxén, C. Hage, E. Donal, J.C. Daubert, C. Linde, L.H. Lund // *Scandinavian cardiovascular journal.* – 2019. – Vol. 53(1). – P. 21–27.
181. Nazarenko, M.S. Comparative analysis of gene expression in vascular cells of patients with advanced atherosclerosis / M.S. Nazarenko, A.V. Markov, A.A. Sleptsov, I.A. Koroleva, D.V. Sharysh, A.A. Zarubin, N.R. Valiahmetov, I.A. Goncharova [et al.] // *Biomed Khim.* – 2018. – Vol. 64(5). – P. 416–442.
182. O'Brien, C.G. Mitochondria-Rich Extracellular Vesicles Rescue Patient-specific Cardiomyocytes from Doxorubicin Injury: Insights into the SENECA Trial / C.G. O'Brien, M.O. Ozen, G. Ikeda, E. Vaskova, J.H. Jung, N. Bayardo, M.R. Santoso, L. Shi [et al.] // *JACC CardioOncology.* – 2021. - Vol. 3. – P. 428–440.
183. Octavia, Y. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies / Y. Octavia, C.G. Tocchetti, K.L. Gabrielson, S. Janssens, H.J. Crijns, A.L. Moens // *J Mol Cell Cardiol.* – 2012. – Vol. 52(6). – P. 1213-1225.
184. Packer, M. Mutual Antagonism of Hypoxia-Inducible Factor Isoforms in Cardiac, Vascular, and Renal Disorders / M. Packer // *JACC Basic Transl Sci.* – 2020. – Vol. 5. – P. 961–968.
185. Pan, Y. Multiple factors affecting cellular redox status and energy metabolism modulate hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase activity in vivo and in vitro /

- Y. Pan, K.D. eld Mansfi, C.C. Bertozzi, V. Rudenko, D.A. Chan, A.J. Giaccia, M.C. Simon // *Mol Cell Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 912–925.
186. Parker, M.A. Nuclear Magnetic Resonance Study of Doxorubicin Binding to Cardiolipin Containing Magnetically Oriented Phospholipid Bilayers / M.A. Parker, V. King, K.P. Howard // *Acta (Bba) Biomembranes.* – 2001. - Vol. 1514. – P. 206–216.
187. Pascale, C. Cardioprotection of trimetazidine and anthracycline-induced acute cardiotoxic effects / C. Pascale, P. Fornengo, G. Epifani, A. Bosio, F. Giacometto // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1153-4.
188. Peng, W. Teneligliptin prevents doxorubicin-induced inflammation and apoptosis in H9c2 cells / W. Peng, D. Rao, M. Zhang, Y. Shi, J. Wu, G Nie, Q. Xia // *Arch Biochem Biophys.* – 2019. – Vol. 683. – P. 108238.
189. Perez, I.E. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: An Overview for the Clinician / I.E. Perez, S.T. Alam, G.A. Hernandez, R. Sancassani // *Clin Med Insights Cardiol.* – 2019. – Vol. 13. – P. 1179546819866445.
190. Ping, Z. Oxidative Stress in Radiation-Induced Cardiotoxicity / Z. Ping, Y. Peng, H. Lang, C. Xinyong, Z. Zhiyi, W. Xiaocheng, Z. Hong, S. Liang // *Oxid Med Cell Longev.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 3579143.
191. Piquereau, J. Mitochondrial Dynamics in the Adult Cardiomyocytes: Which Roles for a Highly Specialized Cell / J. Piquereau, F. Caffin, M. Novotova, C. Lemaire, V. Veksler, A. Garnier, R. Ventura-Clapier, F. Joubert // *Front Physiol.* – 2013. - Vol. 4. – P. 102.
192. Pohl, J. Myocardial expression of macrophage migration inhibitory factor in patients with heart failure / J. Pohl, U.B. Hendgen-Cotta, P. Stock, P. Luedike, H.A. Baba, M. Kamler, T. Rassaf // *J Clin Med.* – 2017. – Vol. 6. – P. 95.
193. Polegato, B.F. Acute doxorubicin-induced cardiotoxicity is associated with matrix Metalloproteinase-2 alterations in rats / B.F. Polegato, M.F. Minicucci, P.S. Azevedo, R.F. Carvalho, F. Chiuso-Minicucci, E.J. Pereira, S.A. Paiva, L.A. Zornoff [et al.] // *Cell Physiol Biochem.* – 2015. – Vol. 35(5). – P. 1924–1933.

194. Polyak, K. A model for p53-induced apoptosis / K. Polyak, Y. Xia, J.L. Zweier, K.W. Kinzler, B. Vogelstein // *Nature*. – 1997. – Vol. 389, № 6648. – P. 300–305.
195. Pop-Moldovan, A.L. Customized laboratory TLR4 and TLR2 detection method from peripheral human blood for early detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity / A.L. Pop-Moldovan, N.M. Trofenciuc, D.A. Dărăbanțiu, C. Precup, H. Branea, R. Christodorescu, M. Pușchiță // *Cancer Gene Therapy*. – 2017. – Vol. 24, № 5. – P. 203–207.
196. Pu, J. Propofol alleviates apoptosis induced by chronic high glucose exposure via regulation of HIF-1a in H9c2 cells / J. Pu, S. Zhu, D. Zhou, L. Zhao, M. Yin, Z. Wang, J. Hong // *Oxid Med Cell Longev*. – 2019. – P. 4824035.
197. Quagliariello, V. The Sglt-2 Inhibitor Empagliflozin Improves Myocardial Strain, Reduces Cardiac Fibrosis and Pro-Inflammatory Cytokines in Non-Diabetic Mice Treated with Doxorubicin / V. Quagliariello, M. De Laurentiis, D. Rea, A. Barbieri, M.G. Monti, A. Carbone, A. Paccone, L. Altucci [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2021. – Vol. 20. – P. 1-20.
198. Rahim, M.A.A. Inverse changes in plasma tetranectin and titin levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a potential predictor of acute myocardial infarction? / M.A.A. Rahim, Z.H.A. Rahim, W.A.W. Ahmad, M.M. Bakri, M.D. Ismail, O.H. Hashim // *Acta Pharmacol Sin*. – 2018. – Vol. 39(7). – P. 1197-1207.
199. Rajić, V. Influence of the polymorphism in candidate genes on late cardiac damage in patients treated due to acute leukemia in childhood / V. Rajić, R. Aplenc, M. Debeljak, V. V. Prestor, N. Karas-Kuzelicki, I. Mlinaric-Rascan, J. Jazbec // *Leukemia & Lymphoma*. – 2009. – Vol. 50, № 10. – P. 1693–1698.
200. Rawat, P.S. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: An Update on the Molecular Mechanism and Novel Therapeutic Strategies for Effective Management / P.S. Rawat, A. Jaiswal, A. Khurana, J.S. Bhatti, U. Navik // *Biomed Pharmacother*. – 2021. – Vol. 139. – P. 111708.
201. Reichardt, P. Risk-benefit of dexrazoxane for preventing anthracycline-related cardiotoxicity: re-evaluating the European labeling / P. Reichardt, M.D. Tabone, J.

- Mora, B. Morland, R.L. Jones // *Future Oncol.* – 2018. – Vol. 14(25). – P. 2663–2676.
202. Reinbolt, R.E. Risk factors for anthracycline-associated cardiotoxicity / R.E. Reinbolt, R. Patel, X. Pan, C.D. Timmers, R. Pilarski, C.L. Shapiro, M.B. Lustberg // *Support Care Cancer.* – 2016. – Vol. 24, № 5. – P. 2173–2180.
203. Rocca, C. Cardiac damage in anthracyclines therapy: focus on oxidative stress and inflammation / C. Rocca, T. Pasqua, M.C. Cerra, T. Angelone // *Antioxid Redox Signal.* – 2020. – Vol. 32(15). – P. 1081-1097.
204. Rocha, V.C.J. Protective Effects of Mito-TEMPO against Doxorubicin Cardiotoxicity in Mice / V.C.J. Rocha, L.S.D.A. França, C.F. de Araújo, A.M. Ng, C.M. de Andrade, A.C. Andrade, E. de S. Santos, M. da C. Borges-Silva [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2016. - Vol. 77. – P. 659–662.
205. Rossi, D. Analysis of the host pharmacogenetic background for prediction of outcome and toxicity in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP21 / D. Rossi, S. Rasi, S. Franceschetti, D. Capello, A. Castelli, L. De Paoli, A. Ramponi, A. Chiappella [et al.] // *Leukemia.* – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 1118–1126.
206. Ruiz-Pinto, S. Exome array analysis identifies ETFB as a novel susceptibility gene for anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer patients / S. Ruiz-Pinto, G. Pita, M. Martín, T. Alonso-Gordoa, D.R. Barnes, M.R. Alonso, B. Herraiez, P. García-Miguel [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment.* – 2018. – Vol. 167, № 1. – P. 249–256.
207. Ryan, T.D. Cardiovascular toxicities in pediatric cancer survivors / T.D. Ryan, R. Nagarajan, J. Godown. // *Cardiol Clin.* – 2019. – Vol. 37(4). – P. 533–44.
208. Sabatino, J. Empagliflozin prevents doxorubicin- induced myocardial dysfunction / J. Sabatino, S. De Rosa, L. Tammè, C. Iaconetti, S. Sorrentino, A. Polimeni, C. Mignogna, A. Amorosi [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2020. – Vol. 19(1). – P. 66.
209. Sabbah, H.N. Chronic Therapy with Elamipretide (MTP-131), a Novel Mitochondria-Targeting Peptide, Improves Left Ventricular and Mitochondrial Function in Dogs with Advanced Heart Failure / H.N. Sabbah, R.C. Gupta, S. Kohli, M. Wang, S. Hachem, K. Zhang // *Circ Heart Fail.* – 2016. - Vol. 9. – P. e002206.

210. Sági, J.C. Possible roles of genetic variations in chemotherapy related cardiotoxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia and osteosarcoma / J.C. Sági, B. Egyed, A. Kelemen, N. Kutszegi, M. Hegyi, A. Gézsi, M.A. Herlitschke, A. Rzepiel [et al.] // *BMC Cancer*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 704.
211. Sala, V. Signaling Pathways Underlying Anthracycline Cardiotoxicity. 2020 / V. Sala, A.S. Della, E. Hirsch, A. Ghigo // *Antioxid Redox Signal*. – 2020. – Vol. 32(15). – P. 1098-1114.
212. Salanci, B.V. The relationship between changes in functional cardiac parameters following anthracycline therapy and carbonyl reductase 3 and glutathione S transferase Pi polymorphisms / B.V. Salanci, H. Aksoy, P.Ö. Kiratli, E. Tülümen, N. Güler, B. Öksüzoglu, L. Tokgözoğlu, B. Erbaş [et al.] // *Journal of Chemotherapy*. – 2013. – Vol. 24, № 5. – P. 285–291.
213. Saleh, Y. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment / Y. Saleh, O. Abdelkarim, K. Herzallah, G.S. Abela // *Heart Fail Rev*. – 2021. – Vol. 26(5). – P. 1159-1173.
214. Sarocchi, M. An Increase in Myocardial 18-fluorodeoxyglucose Uptake Is Associated with Left Ventricular Ejection Fraction Decline in Hodgkin Lymphoma Patients Treated with Anthracycline / M. Sarocchi, M. Bauckneht, E. Arboscello, S. Capitanio, C. Marini, S. Morbelli, M. Miglino, A.G. Congiu [et al.] // *J Translational Med*. – 2018. - Vol. 16. – P. 295.
215. Sato, M. Not Only Hypoxia - but Radiation-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition Is Modulated by Hypoxia-Inducible Factor 1 in A549 Lung Cancer Cells / M. Sato, K. Hirose, K. Ichise, H Yoshino, T. Harada, Y. Hatayama, H. Kawaguchi, M. Tanaka [et al.] // *Folia Biol (Praha)*. – 2021. – Vol. 67. – P. 62–69.
216. Sayed-Ahmed, M.M. Propionyl-L-Carnitine as Potential Protective Agent against Adriamycin-Induced Impairment of Fatty Acid Beta-Oxidation in Isolated Heart Mitochondria / M.M. Sayed-ahmed, S.A. Shouman, B.M. Rezk, M.H. Khalifa, A.M. Osman, M.M. El-Merzabani // *Pharmacol Res*. – 2020. - Vol. 41. – P. 143–150.

217. Schönenberger, M.J. Hypoxia signaling pathways: modulators of oxygen-related organelles / M.J. Schönenberger, W.J. Kovacs // *Front Cell Dev Biol.* – 2015. – Vol. 3. – P. 42.
218. Schroen, B. MicroRNAs and beyond: the heart reveals its treasures / B. Schroen, S. Heymans // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54, № 6. – P. 1189–1194.
219. Scott, J.M. Exercise Therapy and Cardiovascular Toxicity in Cancer / J.M. Scott, T.S. Nilsen, D. Gupta, L.W. Jones // *Circulation.* – 2018. - Vol. 137. – P. 1176–1191.
220. Semsei, A.F. ABCC1 polymorphisms in anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia / A.F. Semsei, D.J. Erdelyi, I. Ungvari, E. Csagoly, M.Z. Hegyi, P.S. Kiszkel, O. Lautner-Csorba, J. Szabolcs [et al.] // *Cell Biology International.* – 2012. – Vol. 36, № 1. – P. 79–86.
221. Seng, K.Y. CYP3A5*3 and bilirubin predict midazolam population pharmacokinetics in Asian cancer patients / K.Y. Seng, K.H. Hee, G.H. Soon, N.S. Sapari, R. Soong, B.-C. Goh, L. S.-U. Lee // *Journal of Clinical Pharmacology.* – 2014. – Vol. 54, № 2. – P. 215–224.
222. Sharim, J. Soluble ST2 and Soluble Markers of Fibrosis: Emerging Roles for Prognosis and Guiding Therapy / J. Sharim, L.B. Daniels // *Curr Cardiol Rep.* – 2020. – Vol. 22(6). – P. 41.
223. Sharma, N.M. Hypoxia-Inducible Factor-1 α Mediates Increased Sympathoexcitation via Glutamatergic N-Methyl-d-Aspartate Receptors in the Paraventricular Nucleus of Rats With Chronic Heart Failure / N.M. Sharma, C.J. Cunningham, H. Zheng, X. Liu, K.P. Patel // *Circ Heart Fail.* – 2016. – Vol. 9. – P. e003423.
224. Sheibani, M. Cardioprotective effects of dapsone against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats / M. Sheibani, S. Nezamoleslami, H. Faghir-Ghanesefat, A.H. Emami, A.R. Dehpour // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2020. – Vol. 85(3). – P. 563–571.
225. Sheng, C.C. 21st century cardio-oncology: identifying cardiac safety signals in the era of personalized medicine / C.C. Sheng, L. Amiri-Kordestani, T. Palmby, T.

- Force, C.C. Hong, J.C. Wu, K. Croce, G. Kim [et al.] // *JACC Basic Transl Sci.* – 2016. - Vol. 1. – P. 386–398.
226. Sheta, A. Effect of metformin and sitagliptin on doxorubicin-induced cardiotoxicity in adult male albino rats / A. Sheta, M. Elsakkar, M. Hamza, A. Solaiman // *Hum Exp Toxicol.* – 2016. – Vol. 35(11). – P. 1227–1239.
227. Shihmanter, R. Variation in the CYP2D6 genotype is not associated with carvedilol dose changes in patients with heart failure / R. Shihmanter, I. Nulman, S. Goland, A. Caspi, A. Bar-Haim, I. Harary, M. Berkovitch, L. Arcavi // *J Clin Pharm Ther.* – 2014. – Vol. 39(4). – P. 432–438.
228. Silber, J.H. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines / J.H. Silber, A. Cnaan, B.J. Clark, S.M. Paridon, A.J. Chin, J. Rychik, A.N. Hogarty, M.I. Cohen [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 22(5), № 1. – P. 820–828.
229. Simunek, T. Anthracycline-induced Cardiotoxicity: Overview of Studies Examining the Roles of Oxidative Stress and Free Cellular Iron / T. Simunek, M. Sterba, O. Popelova, M. Adamcová, R. Hrdina, V. Gersl // *Pharmacol Rep.* – 2009. - Vol. 61. – P. 154–171.
230. Sobczuk, P. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity and Renin-Angiotensin-Aldosterone System-from Molecular Mechanisms to Therapeutic Applications / P. Sobczuk, M. Czerwińska, M. Kleibert, A. Cudnoch-Jędrzejewska // *Heart Fail Rev.* – 2022. – Vol. 27. – P. 295–319.
231. Song, Z. Essential role for UVRAG in autophagy and maintenance of cardiac function / Z. Song, L. An, Y. Ye, J. Wu, Y. Zou, L. He, H. Zhu // *Cardiovascular Research.* – 2014. – Vol. 101, № 1. – P. 48–56.
232. Spallarossa, P. Matrix metalloproteinase-2 and -9 are induced differently by doxorubicin in H9c2 cells: The role of MAP kinases and NAD(P)H oxidase / P. Spallarossa, P. Altieri, S. Garibaldi, G. Ghigliotti, C. Barisione, V. Manca, P. Fabbi, A. Ballestrero [et al.] // *Cardiovascular Research.* – 2006. – Vol. 69(3). – P. 736–745.

233. Steinberg, K.K. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the hemochromatosis (HFE) gene in the United States / K.K. Steinberg, M.E. Cogswell, J.C. Chang, S.P. Caudill, G.M. McQuillan, B.A. Bowman, L.M. Grummer-Strawn, E.J. Sampson [et al.] // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285, № 17. – P. 2216–2222.
234. Stockwell, B.R. Ferroptosis a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease / B.R. Stockwell, J.P.F. Angeli, H. Bayir, A.I. Bush, M. Conrad, S.J. Dixon, S. Fulda, S. Gascón [et al.] // *Cell*. – 2017. – Vol. 171, № 2. – P. 273–285.
235. Strauss, E. Polymorphisms of genes involved in the hypoxia signaling pathway and the development of abdominal aortic aneurysms or large-artery atherosclerosis / E. Strauss, K. Waliszewski, G. Oszkinis, R. Staniszewski // *J Vasc Surg*. – 2015. – Vol. 61. – P. 1105–1113.
236. Sun, A. Aldehyde dehydrogenase 2 ameliorates doxorubicin-induced myocardial dysfunction through detoxification of 4-HNE and suppression of autophagy / A. Sun, Y. Cheng, Y. Zhang, Q. Zhang, S. Wang, S. Tian, Y. Zou, K. Hu [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2014. – Vol. 71. – P. 92–104.
237. Sun, N. MRP2 and GSTP1 polymorphisms and chemotherapy response in advanced non-small cell lung cancer / N. Sun, X. Sun, B. Chen, H. Cheng, J. Feng, L. Cheng, Z. Lu // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2010. – Vol. 65, № 3. – P. 437–446.
238. Sun, W. Non-coding RNAs in cancer therapy-induced cardiotoxicity: Mechanisms, biomarkers, and treatments / W. Sun, J. Xu, L. Wang, Y. Jiang, J. Cui, X. Su, F. Yang, L. Tian [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2022. – Vol. 9- P. 946137.
239. Swain, S.M. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer / S.M. Swain, F.S. Whaley, M.C. Gerber, S. Weisberg, M. York, D. Spicer, S.E. Jones, S. Wadler [et al.] // *J Clin Oncol*. – 1997. – Vol. 15. – P. 1318–1332.
240. Tallarico, D. Myocardial cytoprotection by trimetazidine against anthracycline-induced cardiotoxicity in anticancer chemotherapy / D. Tallarico, V. Rizzo, F. Di

- Maio, F. Petretto, G. Bianco, G. Placanica, M. Marziali, V. Paravati [et al.] // *Angiology*. – 2003. – Vol. 54(2). – P. 219-227.
241. Tanaka, T. Anthracycline inhibits recruitment of hypoxia-inducible transcription factors and suppresses tumor cell migration and cardiac angiogenic response in the host / T. Tanaka, J. Yamaguchi, K. Shoji, M. Nangaku // *J Biol Chem*. – 2012. – Vol. 287. – P. 34866–34882.
242. Todorova, V.K. Circulating miRNA profiles of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients / V.K. Todorova, I. Makhoul, J. Wei, V.S. Klimberg // *Annals of Clinical and Laboratory Science*. – 2017. – Vol. 47, № 2. – P. 115–119.
243. Todorova, V.K. Polymorphic variations associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients / V.K. Todorova, I. Makhoul, I. Dhakal, J. Wei, A. Stone, W. Carter, A. Owen, V.S. Klimberg // *Oncology Research*. – 2017. – Vol. 25, № 8. – P. 1223–1229.
244. Toro-Salazar, O.H. Use of integrated imaging and serum biomarker profiles to identify subclinical dysfunction in pediatric cancer patients treated with anthracyclines / O.H. Toro-Salazar, J.H. Lee, K.N. Zellars, P.E. Perreault, K.C. Mason, Z. Wang, K.N. Hor, E. Gillan [et al.] // *Cardiooncology*. – 2018. – Vol. 4. – P. 4.
245. Toste, J.C. Cardio-oncology: Understanding the different mechanisms of cardiovascular toxicity / J.C. Toste // *Rev Port Cardiol*. – 2022. – Vol. 41. P. 587–597.
246. Townsend, D. Cancer drugs, genetic variation and the glutathione drug resistance / D. Townsend, K. Tew // *Cancer Bulletin*. – 2003. – Vol. 3, № 3. – P. 157–172.
247. Tran, A. Serious haematological toxicity of cyclophosphamide in relation to CYP2B6, GSTA1 and GSTP1 polymorphisms / A. Tran, F. Bournerias, C. Le Beller, O. Mir, E. Rey, G. Pons, M. Delahousse, J.-M. Tréluyer // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2008. – Vol. 65, № 2. – P. 279-280.

248. Tsioufis, K. Trimetazidine and Cardioprotection: facts and perspectives / K. Tsioufis, G. Andrikopoulos, A. Manolis // *Angiology*. – 2015. – Vol. 66(3). – 204–210.
249. Tüfekci, K.U. The role of microRNAs in human diseases / K.U. Tüfekci, M. G. Oner, R.L.J. Meuwissen, S. Genç // *Methods in Molecular Biology*. – 2014. – Vol. 1107. – P. 33–50.
250. Uemura, K. Association of ACE I/D polymorphism with cardiovascular risk factors / K. Uemura, J. Nakura, K. Kohara, T. Miki // *Hum Genet*. – 2000. – Vol. 107(3). – P. 239–242.
251. Van Dalen, E.C. Cardioprotective Interventions for Cancer Patients Receiving Anthracyclines / E.C. van Dalen, H.N. Caron, H.O. Dickinson, L.C. Kremer // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2011. – Vol. 6. – P. CD003917.
252. Van Dalen, E.C. Cardioprotective Interventions for Cancer Patients Receiving Anthracyclines / E.C. van Dalen, H.N. Caron, H.O. Dickinson, L.C.M. Kremer // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2008. – Vol. 2. – P. Cd003917.
253. van der Pal, H.J. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study / H.J. van der Pal, E.C. van Dalen, M. Hauptmann, W.E. Kok, H.N. Caron, C. van den Bos, F. Oldenburger, C.C. Koning [et al.] // *Arch Intern Med*. – 2010. – Vol. 170(14). – P. 1247–1255.
254. Van Tine, B.A. Interim Analysis of the Phase II Study: Noninferiority Study of Doxorubicin with Upfront Dexrazoxane Plus Olaratumab for Advanced or Metastatic Soft-Tissue Sarcoma / B.A. Van Tine, A.C. Hirbe, P. Oppelt, A.E. Frith, R. Rathore, J.D. Mitchell, F. Wan, S. Berry [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2021. – Vol. 27. – P. 3854–3860.
255. Varghese, S.S. Exercise to reduce anthracycline-mediated cardiovascular complications in breast cancer survivors / S.S. Varghese, W.J. Johnston, C.R. Eekhoudt, M.R. Keats, D.S. Jassal, S.A. Grandy // *Curr Oncol*. – 2021. – Vol. 28. – P. 4139–4156.

256. Varricchi, G. Antineoplastic drug-induced cardiotoxicity: a redox perspective / G. Varricchi, P. Ameri, C. Cadeddu, A. Ghigo, R. Madonna, G. Marone, V. Mercurio, I. Monte [et al.] // *Front Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 167.
257. Vejpongsa, P. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities / P. Vejpongsa, E.T. Yeh // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 938–945.
258. Velho, F.M. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in systolic heart failure: role on disease susceptibility, phenotypic characteristics, and prognosis / F.M. Velho, C.R. Cohen, K.G. Santos, D. Silvello, N. Martinelli, A. Biolo, N. Clausell, L.E. Rohde // *J Card Fail.* – 2011. – Vol. 17. – P. 115–121.
259. Visseren, F.L. Esc Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, 2021 / F.L. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders, D. Carballo, K.C. Koskinas, M. Bäck, A. Benetos, A. Biffi [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42. – P. 3227–3337.
260. Vuong, J.T. Novel Therapeutics for Anthracycline Induced Cardiotoxicity / J.T. Vuong, A.F Stein-Merlob, R.K. Cheng, E.H. Yang // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 863314.
261. Waldner, R. Effects of Doxorubicin-Containing Chemotherapy and a Combination with L-Carnitine on Oxidative Metabolism in Patients with Non-hodgkin Lymphoma / R. Waldner, C. Laschan, A. Lohninger, M. Gessner, H. Tüchler, M. Huemer, W. Spiegel, H. Karlic // *J Cancer Res Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 132. – P. 121–128.
262. Wallace, K.B. Mitochondrial determinants of doxorubicin-induced cardiomyopathy / K.B. Wallace, V.A. Sardao, P.J. Oliveira // *Circ Res.* – 2020. – Vol. 126. – P. 926–941.
263. Walls, G.M. Murine models of radiation cardiotoxicity: A systematic review and recommendations for future studies / G.M. Walls, R. O’Kane, M. Ghita, R. Kuburas, C.K. McGarry, A.J. Cole, S. Jain, K.T. Butterworth // *Radiother Oncol.* – 2022. – Vol. 173. – P. 19–31.

264. Walter, K.M. Hif-2a promotes degradation of mammalian peroxisomes by selective autophagy / K.M. Walter, M.J. Schönenberger, M. Trötz Müller, M. Horn, H.-P. Elsässer, A.B. Moser, M.S. Lucas, T. Schwarz [et al.] // *Cell Metab.* – 2014. – Vol. 20. – P. 882–897.
265. Wang, D.D. Combat Doxorubicin Cardiotoxicity with the Power of Mitochondria Transfer / D.D. Wang, R.K. Cheng, R. Tian // *JACC CardioOncology.* – 2021. - Vol. 3. – P. 441–443.
266. Wang, L. Doxorubicin-Induced Systemic Inflammation Is Driven by Upregulation of Toll-like Receptor TLR4 and Endotoxin Leakage / L. Wang, Q. Chen, H. Qi, C. Wang, C. Wang, J. Zhang, L. Dong // *Cancer Res.* – 2016. - Vol. 76. – P. 6631–6642.
267. Wang, X. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease / X. Wang, R.A. Khalil // *Adv Pharmacol.* – 2018. – Vol. 81. – P. 241-330.
268. Weber, K.T. Myocardial fibrosis in hypertensive heart disease: an overview of potential regulatory mechanisms / K.T. Weber, Y. Sun, E. Guarda, L.C. Katwa, A. Ratajska, J.P. Cleutjens, G. Zhou // *Eur Heart J.* – 1995. – Vol. 16 Suppl C. – P. 24-8.
269. Wek, S.A. The histidyl-tRNA synthetase-related sequence in the eIF-2 alpha proteinkinase GCN2 interacts with tRNA and is required for activation in response to starvation for different amino acids / S.A. Wek, S. Zhu, R.C. Wek // *Molecular and Cellular Biology.* – 1995. – Vol. 15, № 8. – P. 4497–4506.
270. Winkler, D.G. PI3K- δ and PI3K- γ inhibition by IPI-145 abrogates immune responses and suppresses activity in autoimmune and inflammatory disease models / D.G. Winkler, K.L. Faia, J.P. DiNitto, J.A. Ali, K.F. White, E.E. Brophy, M.M. Pink, J.L. Proctor [et al.] // *Chemistry & Biology.* – 2013. – Vol. 20, № 11. – P. 1364–1374.
271. Wojnowski, L. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity / L. Wojnowski, B. Kulle, M. Schirmer, G. Schlüter, A. Schmidt, A. Rosenberger, S. Vonhof, H. Bickeböller [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112, № 24. – P. 3754–3762.

272. Wu, B.B. Mitochondrial-Targeted Therapy for Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity / B.B. Wu, K.T. Leung, E.N.-Y. Poon // *Int J Mo Sci.* - 2022. - Vol. 23.- P. 1912.
273. Wu, W. Kaempferol Protects Mitochondria and Alleviates Damages against Endotheliotoxicity Induced by Doxorubicin / W. Wu, B. Yang, Y. Qiao, Q. Zhou, H. He, M. He // *Biomed Pharmacother.* – 2020. - Vol. 126. – P. 110040.
274. Xia, Y. LCZ696 improves cardiac function via alleviating Drp1-mediated mitochondrial dysfunction in mice with doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy / Y. Xia, Z. Chen, A. Chen, M. Fu, Z. Dong, K. Hu, X. Yang, Y. Zou [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2017. – Vol. 108. – P. 138–148.
275. Ye, S. Lcz696 Attenuated Doxorubicin-Induced Chronic Cardiomyopathy through the Tlr2-Myd88 Complex Formation / S. Ye, L. Su, P. Shan, B. Ye, S. Wu, G. Liang, W. Huang // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 654051.
276. Yin, X. Protein biomarkers of new-onset cardiovascular disease: prospective study from the systems approach to biomarker research in cardiovascular disease initiative / X. Yin, S. Subramanian, S.J. Hwang, C.J. O'Donnell, C.S. Fox, P. Courchesne, P. Muntendam, N. Gordon [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 939–945.
277. Yin, Z. MiR-320a mediates doxorubicin-induced cardiotoxicity by targeting VEGF signal pathway / Z. Yin, Y. Zhao, H. Li, M. Yan, L. Zhou, C. Chen, D.W. Wang // *Aging.* – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 192–207.
278. Yu, C. Effect of sacubitril/valsartan on inflammation and oxidative stress in doxorubicin-induced heart failure model in rabbits / C. Yu, D. Li, Z. Li, D. Yu, G. Zhai // *Acta Pharm.* – 2021. – Vol. 71. –P. 473–484.
279. Zamorano, J.L. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC), 2016 / J.L. Zamorano, P. Lancellotti, D.R. Muñoz, V. Aboyans, R. Asteggiano, M. Galderisi, G. Habib, D.J. Lenihan [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. - Vol. 37(36). – P. 2768–2801.

280. Zamorano, J.L. The cancer patient and cardiology, 2020 / J.L. Zamorano, C. Gottfridsson, R. Asteggiano, D. Atar, L. Badimon, J.J. Bax, D. Cardinale, A. Cardone [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22(12). – P. 2290-2309.
281. Zhang, H. HIF-1 inhibits mitochondrial biogenesis and cellular respiration in VHL-deficient renal cell carcinoma by repression of C-MYC activity / H. Zhang, P. Gao, R. Fukuda, G. Kumar, B. Krishnamachary, K.I. Zeller, C.V. Dang, G.L. Semenza // *Cancer Cell.* – 2007. – Vol. 11. – P. 407–420.
282. Zhang, S. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity / S. Zhang, X. Liu, T. Bawa-Khalife, L.-S. Lu, Y.L. Lyu, L.F. Liu, E.T.H. Yeh // *Nat Med.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1639–1642.
283. Zhang, W.C. MiR-34b/c regulates doxorubicin-induced myocardial cell injury through ITCH / W.C. Zhang, J.H. Yang, G.H. Liu, F. Yang, J.-L. Gong, M.-G. Jia, M.-J. Zhang, L.-S. Zhao // *Cell Cycle.* – 2019. – Vol. 18, № 23. – P. 3263–3274.
284. Zhao, Y. Nox2 NADPH Oxidase Promotes Pathologic Cardiac Remodeling Associated with Doxorubicin Chemotherapy / Y. Zhao, D. McLaughlin, E. Robinson, A.P. Harvey, M.B. Hookham, A.M. Shah, B.J. McDermott, D.J. Grieve // *Cancer Res.* – 2010. - Vol. 70. – P. 9287–9297.
285. Zhu, J.N. Activation of miR-34a-5p/Sirt1/p66shc pathway contributes to doxorubicin-induced cardiotoxicity / J.N. Zhu, Y.H. Fu, Z.Q. Hu, W.-Y. Li [3](#), C.-M. Tang, H.-W. Fei, H. Yang, Q.-X. Lin [et al.] // *Scientific Reports.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – article11879.
286. Zorov, D.B. Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) and ROS-Induced ROS Release / D.B. Zorov, M. Juhaszova, S.J. Sollott // *Physiol Rev.* – 2014. - Vol. 94. – P. 909–950.