

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-19-28>
УДК: 616.1-085.28.065:616-006.6-092

Обзор потенциальных предикторов антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с позиции патогенеза заболевания

Е.А. Кужелева¹, А.А. Гарганеева¹, О.В. Тукиш¹, М.Ю. Кондратьев¹,
К.Н. Витт¹, В.И. Чернов²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634009, Российская Федерация, Томск, пер. Кооперативный, 5

Аннотация

Кардиотоксичность антрациклиновых химиопрепаратов является одной из основных междисциплинарных проблем в области кардиоонкологии. Как известно, высокая противоопухолевая эффективность антрациклиновых антибиотиков существенно нивелируется развитием инвалидизирующих и летальных поражений сердца. Вместе с тем патогенез токсического поражения сердца, а также диагностические критерии и маркеры антрациклин-индуцированной кардиомиопатии до конца не ясны. В статье приведен подробный обзор потенциальных предикторов антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с позиции патогенеза заболевания. Предложена схема патогенетического развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии, отражены основные методы диагностики токсического повреждения сердца, используемые в настоящее время в клинических исследованиях отечественных и зарубежных ученых.

Ключевые слова:	кардиотоксичность, кардиоонкология, антрациклин, доксорубицин, кардиомиопатия, химиотерапия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование проведено в рамках госзадания, тема ФНИ № 122020300045-5.
Для цитирования:	Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Кондратьев М.Ю., Витт К.Н., Чернов В.И. Обзор потенциальных предикторов антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с позиции патогенеза заболевания. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(3):19–28. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-19-28 .

Review of potential predictors of anthracycline-induced cardiotoxicity from the position of disease pathogenesis

Elena A. Kuzheleva¹, Alla A. Garganeeva¹, Olga V. Tukish¹,
Michael Y. Kondratiev, Karina N. Vitt, Vladimir I. Chernov²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 5, Kooperativny In., Tomsk, 634009, Russian Federation

Abstract

Cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy drugs is one of the main interdisciplinary problems in the research area of cardio-oncology. As is known, the high antitumor efficacy of anthracycline antibiotics is significantly leveled by the development

Тукиш Ольга Викторовна, e-mail: olgatukish@yandex.ru

of disabling and lethal heart lesions. However, the pathogenesis of toxic heart disease, as well as diagnostic criteria and markers of anthracycline-induced cardiomyopathy are not fully understood. The article provides a detailed review of potential markers of anthracycline cardiotoxicity from the position of disease pathogenesis. The scheme of pathogenetic development of anthracycline-induced cardiomyopathy is proposed in this article. The main methods of diagnostics of toxic damage of the heart that are currently used in clinical researches of domestic and foreign scientists are reviewed.

Keywords:	cardiotoxicity, cardio-oncology, anthracycline, doxorubicin, cardiomyopathy, chemotherapy.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	исследование проведено в рамках госзадания, тема ФНИ № 122020300045-5.
For citation:	Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Tukish O.V., Kondratiev M.Y., Vitt K.N., Chernov V.I. Review of potential predictors of anthracycline-induced cardiotoxicity from the position of disease pathogenesis. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(3):19–28. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-19-28 .

Наблюдаемые в настоящее время процессы глобального старения населения являются отражением высокого уровня медицинской науки и трансляцией полученных результатов в практическое здравоохранение. При этом заболевания сердечно-сосудистой системы и онкопатология остаются основными причинами высокой смертности населения по данным Росстата. Согласно статистическим данным, на территории Российской Федерации в 2019 г. 73 918 женщинам впервые был установлен диагноз рака молочной железы, а у 21 720 женщин в этом же году зарегистрирован летальный исход заболевания [1]. Эффективное лечение рака молочной железы зачастую предполагает назначение антрациклиновых антибиотиков, оказывающих необратимое повреждающее действие на сердечно-сосудистую систему. Таким образом, высокая противоопухолевая эффективность антрациклиновых антибиотиков существенно нивелируется развитием инвалидизирующих и летальных поражений сердца [2]. В исследованиях зарубежных ученых было продемонстрировано развитие сердечной недостаточности в 3%, 7% и 18% случаев у больных, получавших кумулятивную дозу доксорубицина, равную 400, 550 или 700 мг/м², соответственно [3]. На сегодняшний день у 10–30% пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики, могут быть диагностированы признаки кардиотоксичности со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 10% и более [3]. Подавляющее большинство случаев развития кардиотоксичности антрациклинов наблюдаются в течение первого года после химиотерапии. При этом уровень двухлетней летальности при развитии антрациклиновой кардиомиопатии по данным некоторых исследований может превышать 50% [4].

До недавнего времени в литературе господствовала точка зрения о дозозависимом повреждении сердца антрациклиновыми антибиотиками. Вместе с тем накопленные данные указывают на наличие индивидуальных факторов, отражающихся на степени токсичности антрациклиновых химиопрепаратов. Так, у некоторых больных регистрируется развитие кардиотоксичности при неожиданно низких дозах доксорубицина, в то время как другие пациенты могут переносить дозы, значительно превосходящие максимальную рекомендуемую в 450 мг/м², что свидетельствует в пользу отсутствия абсолютно безопасной дозировки препаратов антрациклинового ряда. Основываясь на имеющихся данных, был предложен термин «индивидуальный порог кардио-

токсичности» для антрациклинов, который определяется совокупностью модифицируемых и немодифицируемых индивидуальных факторов, присущих каждому конкретному пациенту [3]. Согласно современным представлениям, к таким факторам относятся пожилой возраст, женский пол, анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, сахарный диабет, курение, ожирение, лучевая терапия на область грудной клетки, одновременное применение других противоопухолевых препаратов и генетическая предрасположенность [3, 5]. Несмотря на достаточно частую встречаемость антрациклиновой кардиомиопатии, критерии ее диагностики до конца не разработаны. Для анализа существующей литературы по проблеме антрациклиновой кардиотоксичности в международной базе данных PubMed были отобраны клинические исследования последних 8 лет по ключевым словам «anthracycline cardiotoxicity marker» (по данному запросу найдено 47 работ (применен фильтр «Clinical Trial»)).

При детальном анализе установлено, что в рандомизированных клинических исследованиях о развитии антрациклин-индуцированной кардиомиопатии судят, преимущественно, по снижению ФВ ЛЖ на 10% и более от исходного показателя или до значения менее 50%. В других исследованиях негативная динамика ФВ ЛЖ 5% и более по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) уже расценивалась как токсическое повреждение миокарда антрациклинами [6]. Наиболее часто используемыми биохимическими маркерами антрациклин-индуцированной кардиомиопатии в рандомизированных клинических исследованиях являются маркеры повреждения миокарда (тропонин I, тропонин T, высокочувствительный тропонин I, MB фракция креатинфосфокиназы), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [7–9].

При этом в некоторых работах, в том числе отечественных авторов, показано, что повышение BNP и NT-proBNP может являться более чувствительным маркером развития антрациклинового повреждения сердца, чем уровень тропонина и динамика ФВ ЛЖ [6, 8]. Также в отдельных клинических исследованиях показана предсказательная роль галектина-3 (маркера фиброза миокарда) в развитии и клиническом течении антрациклин-индуцированной кардиомиопатии [6, 9]. Даже вышеперечисленные, условно общепринятые маркеры токсической кардиомиопатии в реальной клинической практике демонстрируют достаточно низкую информативность как в отношении ранней

диагностики антрациклин-индуцированного повреждения миокарда, так и в прогнозировании отдаленных исходов заболевания [6].

В большинстве современных клинических исследований в качестве основных критериев развития антрациклиновой кардиомиопатии применялись, наряду с изменением ФВ ЛЖ, изменения показателей трансмитрального кровотока [10]. Кроме этого, в последние годы для ранней диагностики антрациклин-индуцированного повреждения сердца и прогнозирования клинического течения токсической сердечной недостаточности широко изучается применение тканевого доплеровского эхокардиографического исследования. Определение величины и скорости деформации миокарда левого желудочка по данным литературы характеризуются более высокой чувствительностью по сравнению с оценкой динамики ФВ ЛЖ [11].

В Меморандуме Европейского общества кардиологов от 2016 г. по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности обозначены способы и критерии диагностики кардиотоксичности антрациклинов. Основным является снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% до значения нижней границы нормы; уменьшение величины глобальной продольной деформации левого желудочка более чем на 15% от исходного может свидетельствовать о высоком риске развития кардиотоксичности [5]. В согласительном документе European Society for Medical Oncology, опубликованном в 2021 г., возможным критерием кардиотоксичности обозначено такое же (либо меньшее при условии появления других симптомов сердечно-сосудистой патологии) снижение ФВ ЛЖ [12]. В согласительном документе международного общества кардиоонкологов, опубликованном в декабре 2021 г., также основное внимание уделено дифференциации пороговых значений снижения ФВ ЛЖ в зависимости от наличия симптомов сердечной недостаточности и их выраженности [13]. Помимо эхокардиографических критериев в отдельных рандомизированных клинических исследованиях для диагностики снижения ФВ ЛЖ как проявления антрациклин-индуцированной кардиомиопатии применялась МРТ. При этом, например, в исследовании PRADA MPT критерием развития токсического повреждения сердца считали снижение ФВ ЛЖ на 5% и более [6].

Кроме этого, существуют работы, в которых определение кардиотоксических осложнений терапии антрациклинами осуществляли на основании оценки результатов равновесной радионуклидной вентрикулографии и ЭКГ-синхронизированной перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда [14].

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует согласованность научного сообщества в определении маркеров развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии. Однако наиболее распространенным диагностическим критерием антрациклинового повреждения сердца является ухудшение систолической функции по результатам ультразвукового исследования, тогда как биохимические маркеры повреждения, напряжения и фиброза миокарда играют второстепенную роль. Вместе с тем при изучении патогенеза антрациклин-индуцированной кардиомиопатии все эти показатели отражают лишь заключительные этапы развития патологического процесса, либо сигнализируют об уже имеющемся повреждении сердца. Целью нашей работы явился обзор возможных ранних маркеров антрациклин-индуцированной кардио-

токсичности с позиции патогенеза заболевания.

Несмотря на проявляемый научным сообществом интерес к проблеме и большое количество проводимых клинических исследований, патогенетический механизм антрациклинового повреждения сердца до конца не изучен [15, 16]. Вместе с тем именно понимание основных патогенетических процессов антрациклин-индуцированной кардиомиопатии позволит осуществить эффективный поиск потенциальных ранних маркеров развития токсического повреждения сердца антрациклинами.

На основании анализа научной литературы нами была разработана схема, объединяющая известные механизмы токсического действия антрациклинов, включая образование сложных комплексов с железом и высвобождение ионов железа из ферритина, митохондриальное повреждение, нарушение внутриклеточной регуляции кальциевого обмена, связывание с топоизомеразой II β , что приводит к активации апоптоза кардиомиоцитов, а также фибробластов, гладкомышечных и эпителиальных клеток. Кроме этого, токсическое действие антрациклиновых антибиотиков опосредует нарушение миграции и дифференцировки кардиальных клеток-предшественниц. Указанные процессы приводят к снижению сократительной способности миокарда и к истощению его репаративных возможностей (рис. 1).

Согласно имеющимся данным, антрациклины проникают внутрь клетки (рис. 1, пункт 1), где накапливаются в концентрации, в сотни раз превышающей такую во внеклеточном пространстве [17]. Внутриклеточный метаболизм доксорубина предусматривает восстановление семихинонового радикала, который в миокарде происходит с участием НАДФ·Н-зависимой дегидрогеназы. Обратный процесс окисления происходит без участия ферментов в присутствии молекулярного кислорода с образованием токсичного супероксид-аниона и его накоплением внутри клетки (рис. 1, пункт 2) [18]. На данном этапе патогенетического развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии потенциальными маркерами повреждения миокарда является наличие предрасполагающих полиморфных вариантов генов, кодирующих белки, участвующие в метаболизме антрациклинов. В литературе встречаются данные о взаимосвязи развития антрациклиновой кардиомиопатии и мутацией в гене *CBR3*, кодирующем фермент НАДФ·Н-зависимую оксидоредуктазу, с участием которого происходит образование метаболита доксорубинола, обладающего сниженной противоопухолевой активностью, но сопоставимой с доксорубином степенью токсичности [19, 20].

Кроме этого, полиморфные варианты гена *POR* (rs2868177, rs13240755, rs4732513), кодирующего оксидоредуктазу мембран эндоплазматического ретикула, приводят к высокой экспрессии цитохром р450-оксидоредуктазы, модифицируют метаболизм химиопрепаратов, что коррелирует с более короткой безрецидивной выживаемостью у больных раком молочной железы, а также влияет на вероятность развития токсических эффектов лечения [21, 22]. Обнаружена взаимосвязь полиморфизма rs17863783 гена *UGT1A6*, кодирующего глюкуронозилтрансферазу, участвующую в метаболизме антрациклиновых антибиотиков, с развитием токсического повреждения сердца [23]. Известен также полиморфизм rs7627754 гена *ABCC5* АТФ-связывающего кассетного транспортера, связанный со снижением фракции выброса

левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики в качестве противоопухолевой терапии [19]. Полиморфизмы других генов, кодирующих белки – трансмембранные транспортеры антрациклинов: *ABCC1* (rs45511401, rs246221, rs4148350, rs246214),

ABCC2 (rs8187694-rs8187710 гаплотип, rs4148391, rs4148399) и *SLC28A3* (rs7853758, rs885004) [23, 24] – также ассоциированы с развитием антрациклин-индуцированной кардиомиопатии посредством модификации поступления доксорубицина внутрь клетки [25, 26].

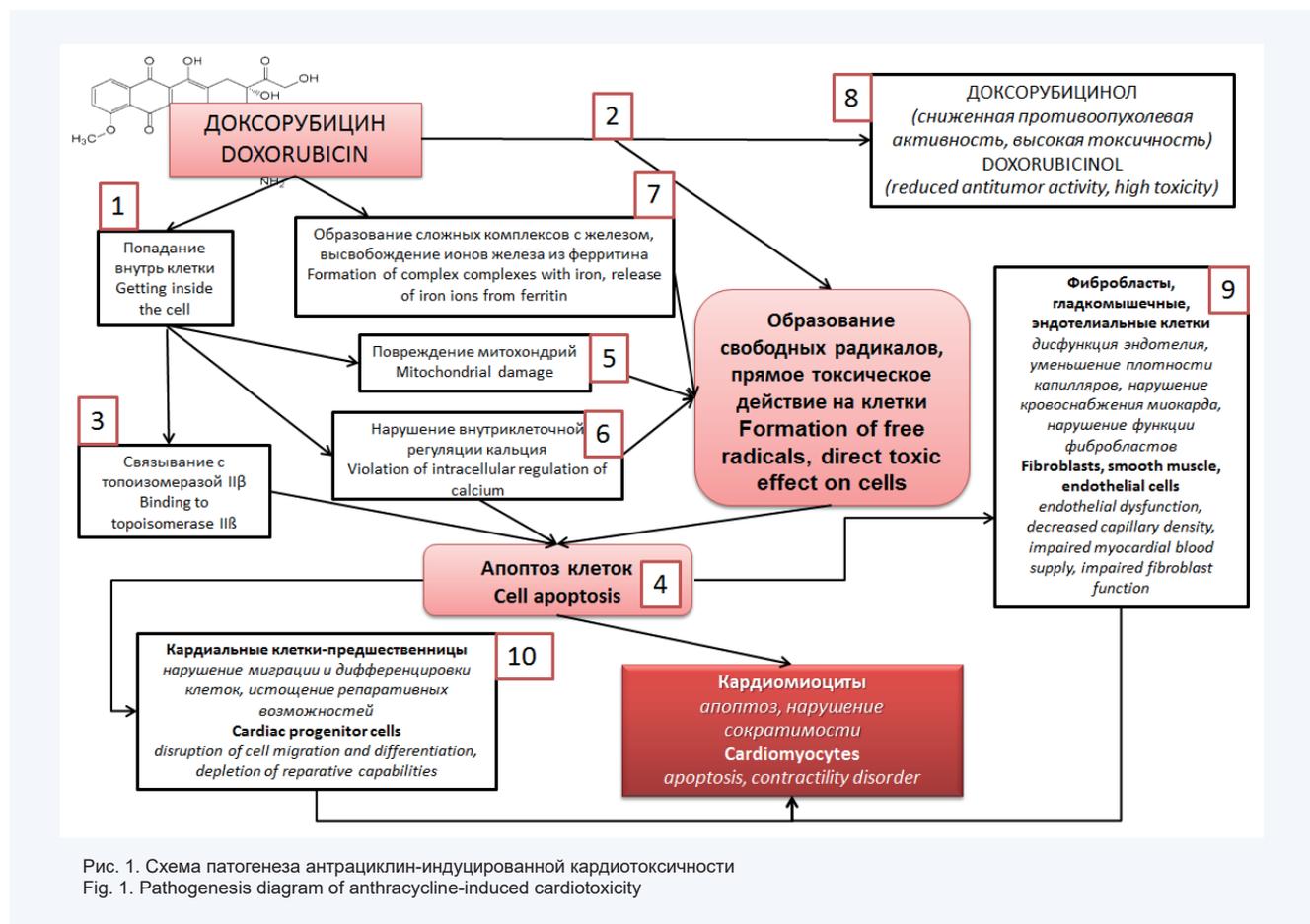


Рис. 1. Схема патогенеза антрациклин-индуцированной кардиотоксичности
Fig. 1. Pathogenesis diagram of anthracycline-induced cardiotoxicity

Патогенетический механизм антрациклинового повреждения сердца запускается при попадании препарата в ядро кардиомиоцита (рис. 1, пункт 3). Доксорубицин, связываясь с комплексом временного расщепления (ДНК – топоизомераза IIβ (ТОPIIβ)), образует стабильный комплекс и препятствует восстановлению структуры молекулы ДНК с возникновением разрывов [27, 28]. Согласно современным представлениям, потенциальным маркером предрасположенности пациента к развитию антрациклин-индуцированной кардиомиопатии является высокий уровень экспрессии гена *ТОPIIβ*. В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных установлено, что при ингибировании экспрессии *ТОPIIβ* токсичное действие доксорубицина существенно снижается [29]. Особая уязвимость кардиомиоцитов на данном этапе патогенеза обусловлена тем, что в клетках миокарда при относительно высоком уровне топоизомеразы IIβ, в отличие от других тканей, отсутствует экспрессия топоизомеразы IIA, которая могла бы взять на себя функцию заблокированного доксорубицином фермента [30, 31]. Доказана важная роль полиморфизма rs2229774, p.Ser427Leu гена *RARG* (кодирует рецептор ретиноевой кислоты, действующий как лиганд-зависимый регулятор

транскрипции) в развитии антрациклин-индуцированной кардиомиопатии, приводящей к изменению интенсивности экспрессии *ТОPIIβ* [32].

Грубые нарушения структуры ДНК, обусловленные невозможностью диссоциации комплекса ДНК – топоизомераза IIβ – доксорубицин, приводят к накоплению продуктов протеасомной деградации ДНК и индукции апоптоза кардиомиоцитов (рис. 1, пункт 4) [18, 33]. Известно, что процесс апоптоза представляет собой сложный энергетически зависимый механизм разрушения клетки, ассоциируемый с повышенной экспрессией специфических рецепторов Fas/APO-1, высвобождением митохондриальных белков и активацией белка p53 [34, 35]. При этом полиморфизм гена *TP53* белка p53 (Arg72Pro, rs1042522) оказывает существенное влияние на развитие кардиотоксического ремоделирования ЛЖ и сердечной недостаточности. Установлено, что наличие генотипа Arg/Arg ассоциировано с развитием антрациклин-индуцированного поражения миокарда, тогда как генотип Pro/Pro проявил себя как кардиопротективный фактор [36].

Помимо ядерной ДНК, фермент *ТОPIIβ* и митохондриальная топоизомераза 1 (*TOP1MT*) присутствуют в митохондриях, обеспечивая процессы репликации и

транскрипции митохондриальной ДНК. Инактивация митохондриальной топоизомеразы в эксперименте на мышцах приводит к высокой кардиотоксичности доксорубина и гибели лабораторных животных [37]. Дисфункция митохондрий (рис. 1, пункт 5) является одним из ключевых звеньев патогенеза антрациклинового повреждения сердца, поскольку приводит к нарушению окислительно-восстановительных внутриклеточных процессов с развитием оксидативного стресса, накоплением большого количества свободных радикалов, активацией перекисного окисления липидов, что обуславливает прямое токсическое поражение кардиомиоцитов [16, 38, 39].

Критическое усугубление антрациклин-индуцированного оксидативного стресса кардиомиоцитов происходит несколькими путями. Вслед за поступлением в клетки миокарда антрациклиновых химиопрепаратов регистрируется нарушение внутриклеточной регуляции кальция (рис. 1, пункт 6) в виде повышения накопления его ионов внутри клетки и снижения запасов кальция в клеточных органеллах, в частности в митохондриях. В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных показано дозозависимое действие доксорубина на нарушение кальциевого обмена в клетках миокарда в виде потери кардиомиоцитами способности к накоплению кальция во внутриклеточных хранилищах. Параллельно регистрируется снижение экспрессии мембранного белка из семейства белков щелевых контактов – коннексина 43, который у человека кодируется геном *GJA1*. Кроме этого, известно, что коннексин 43 экспрессируется также на уровне митохондрий, где участвует в механизмах кардиопротекции. Таким образом, уровень экспрессии коннексина 43 может рассматриваться в качестве потенциального предиктора нарушения внутриклеточной регуляции кальция при развитии антрациклинового повреждения сердца [40].

Одним из наиболее известных механизмов токсического действия антрациклинов на миокард является связывание доксорубина с ионами железа (Fe^{3+}), в процессе которого может происходить, в том числе, перенос железа из ферритина (Fe^{2+}) с образованием большого количества свободных радикалов (рис. 1, пункт 7) [17, 41–44]. Состоятельность данного механизма подтверждается эффективностью профилактики антрациклин-индуцированной кардиомиопатии при использовании дексразоксана, который, являясь аналогом этилендиамина тетрауксусной кислоты, связывает ионы металлов, препятствуя комплексообразованию антрациклина с железом, предотвращает появление кардиотоксичных свободных радикалов [45–47].

Таким образом, нарушение окислительно-восстановительных процессов (рис. 1, пункт 8), сопровождающееся образованием и накоплением большого количества свободных радикалов внутри клеток, обуславливает прямое повреждающее действие на кардиомиоциты и способствует активации процессов апоптоза в миокарде [48, 49]. Масштаб развития оксидативного стресса в ответ на введение антрациклиновых антибиотиков у каждого конкретного пациента, вероятно, будет влиять на уровень индивидуального кардиотоксического порога. Маркерами возможного развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии на данном этапе потенциально могут служить мутации генов антиоксидантной защиты организма: *SOD2* – супероксиддисмутазы [50], *GPX1* – глутатионпероксидазы [51], *CAT* – каталазы (*rs10836235*) [52], *PON* –

параоксоназы [53] и др. В литературе имеются данные о взаимосвязи мутации в гене *GSTP1* – глутатион-S-трансферазы, кодирующей белки, участвующие в метаболизме ксенобиотиков, антиоксидантной защите клеток, а также, предположительно, играющие роль в предрасположенности к онкозаболеваниям [54]. Установлено, что генотипы AG и GG гена *GSTP1* сопряжены с более высоким риском развития токсических повреждений клеток при приеме противоопухолевых химиопрепаратов [55]. Кроме этого, однонуклеотидный полиморфизм в гене *RAC2* (*rs13058338*), кодирующей белок, участвующий в генерации активных форм кислорода, достоверно связан с повышением частоты развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии [56].

Важно, что приведенные выше патологические процессы поражают не только кардиомиоциты, но также клетки соединительной ткани и эндотелий сосудов (рис. 1, пункт 9), что приводит к нарушению функции фибробластов, эндотелиальной дисфункции. Известно, что генотип TT полиморфизма G894T гена *NOS3* (синтаза оксида азота 3) связан с меньшим снижением ФВ ЛЖ у больных, получающих доксорубин, т.е. обладает кардиопротективным действием [4, 19]. Кроме этого, была установлена взаимосвязь между развитием антрациклин-индуцированной кардиомиопатии и наличием полиморфизма *rs2232228* гена *HAS3*, отвечающего за выработку синтазы 3 гиалуроновой кислоты, которая участвует в восстановлении структуры экстрацеллюлярного матрикса после повреждающих воздействий на миокард, обеспечивая пространственную организацию кардиомиоцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток, а также рост сосудов. Было установлено, что при наличии генотипа AA полиморфизма *rs2232228* риск развития антрациклиновой кардиомиопатии повышен в 9 раз по сравнению с генотипом GG (при суммарной дозе доксорубина выше 250 мг/м²). Кроме этого, при превышении суммарной дозы 450 мг/м², риск развития кардиомиопатии у носителя генотипа AA увеличивался в 56 раз [17].

Замыкающим и наименее изученным звеном патогенеза антрациклин-индуцированной кардиомиопатии является поражение антрациклиновыми препаратами кардиальных клеток-предшественниц (рис. 1, пункт 10), которые в норме способствуют гомеостазу тканей и обеспечивают регенерацию кардиомиоцитов при повреждении [56, 57]. В экспериментальных исследованиях установлено увеличение концентрации ингибитора циклин-зависимой киназы 2A – p16INK4a (маркера старения) в кардиальных клетках-предшественницах в ответ на введение доксорубина [42, 58].

Кроме этого, в эксперименте показано накопление в кардиальных клетках-предшественницах большого количества микроРНК. Установлено, что ингибирование микроРНК семейства 34 (miR-34a) способно снизить цитотоксический эффект доксорубина, что проявляется увеличением жизнеспособности кардиальных клеток-предшественниц и возможностью их успешной пролиферации после воздействия антрациклинов [59]. Повреждающее действие антрациклинов на кардиальные клетки-предшественницы приводит к нарушению процессов миграции, дифференцировки и истощению репаративных возможностей миокарда. Именно с этим механизмом принято связывать хроническое прогрессирующее ухудшение сократительной способности миокарда при антрациклин-индуцированной кардиомиопатии, а также повышенную

чувствительность кардиомиоцитов к различным неблагоприятным воздействиям (ишемия, увеличение нагрузки и т.д.) при антрациклиновом повреждении сердца [4].

Таким образом, предлагаемая схема патогенеза антрациклин-индуцированной кардиомиопатии позволяет осуществлять эффективный поиск потенциальных ранних патогенетических маркеров антрациклинового повреждения сердца. Оптимальным решением проблемы антрациклин-индуцированной кардиомиопатии с позиции предупредительной медицины является установление комплекса генетических и протеомных маркеров низко-

индивидуального порога кардиотоксичности к воздействию антрациклиновых антибиотиков, достаточного для обоснования модификации тактики противоопухолевого лечения. Очевидно, что данная проблема требует мультидисциплинарного подхода и значительного временного ресурса, однако ее решение позволит не просто констатировать факт случившегося повреждения миокарда, которое зачастую является необратимым, а заблаговременно предупреждать развитие токсической кардиомиопатии, значительно улучшая прогноз жизни пациентов при онкологических заболеваниях.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020:252.
- Patnaik J.L., Byers T., DiGiuseppe C., Dabelea D., Denberg T.D. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: A retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011;13(3):R64. DOI: 10.1186/bcr2901.
- Oliveira G., Al-Kindi S., Caimi P., Lazarus H. Maximizing anthracycline tolerability in hematologic malignancies: Treat to each heart's content. *Blood Reviews.* 2016;30(3):169–178. DOI: 10.1016/j.blre.2015.11.001.
- Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Вицера М.В., Овчинников А.Г., Полтавская М.Г., Гиляров М.Ю. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии (часть I). *Системные гипертензии.* 2017;14(3):6–20. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.6-20.
- Zamorano L.J., Lancellotti P., Muñoz D.R., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M. et al. 2016 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). *Eur. Heart J.* 2016;37(36):2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
- Gulati G., Heck S.L., Ree A.H., Hoffmann P., Schulz-Menger J., Fagerland M.W. et al. 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. *Eur. Heart J.* 2016;37(21):1671–1680. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw022.
- Gulati G., Heck S.L., Røsjø H., Ree A.H., Hoffmann P., Hagve T.A. et al. Neurohormonal Blockade and Circulating Cardiovascular Biomarkers During Anthracycline Therapy in Breast Cancer Patients: Results From the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(11):e006513. DOI: 10.1161/JAHA.117.006513.
- Fridrik M.A., Jaeger U., Petzer A., Willenbacher W., Keil F., Lang A. et al. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group [Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie AGMT](NHL-14). *Eur. J. Cancer.* 2016;58:112–121. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.004.
- Крикунова О.В., Васюк Ю.А., Висков Р.В., Крикунов П.В., Иванова С.В., Коник В.А. Сердечные тропонины в выявлении кардиотоксичности у пациентов, подвергающихся химиотерапии. *Российский кардиологический журнал.* 2015;12(128):119–125. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-12-119-125.
- Minotti G., Menna P., Camilli M., Salvatorelli E., Reggiardo G. Predictors of early or delayed diastolic dysfunction after anthracycline-based or nonanthracycline chemotherapy: A pharmacological appraisal. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2021;376(2):231–239. DOI: 10.1124/jpet.120.000323.
- Авалян А.А., Кириллова М.Ю., Шитов В.Н., Ощепкова Е.В., Саидова М.А., Стенина М.Б. и др. Поиск ранних маркеров кардиотоксичности противоопухолевого лечения у больных раком молочной железы в зависимости от уровня артериального давления. *Системные гипертензии.* 2017;14(3):21–27. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.21-27.
- Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. 2020;31(2):171–190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
- Herrmann J., Lenihan D., Armenian S., Barac A., Blaes A., Cardinale D. et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur. Heart J.* 2022;43(4):280–299. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab674.
- Чернов В.И., Кравчук Т.Л., Зельман Р.В., Гольдберг В.Е. Радионуклидные методы исследования в оценке кардиотоксичности антрациклина. *Кардиология.* 2015;55(7):57–62.
- Carvalho F.S., Burgeiro A., Garcia R., Moreno A.J., Carvalho R.A., Oliveira P.J. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: from bioenergetic failure and cell death to cardiomyopathy. *Med. Res. Rev.* 2014;34(1):106–135. DOI: 10.1002/med.21280.
- Nitiss K.C., Nitiss J.L. Twisting and ironing: doxorubicin cardiotoxicity by mitochondrial DNA damage. *Clin. Cancer Res.* 2014;20(18):4737–4739. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0821.
- Голубцов О.Ю., Тыренко В.В., Лютков В.В., Масляков В.В., Макиев Р.Г. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии. *Современные проблемы науки и образования.* 2017;2:126.
- McGowan J.V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J.M., Yellon D.M. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017;31(1):63–75. DOI: 10.1007/s10557-016-6711-0.
- Krajcinovic M., Elbared J., Drouin S., Bertout L., Rezgui A., Ansari M. et al. Polymorphisms of ABCC5 and NOS3 genes influence doxorubicin cardiotoxicity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2016;16(6):530–535. DOI: 10.1038/tpj.2015.63.
- Hellmann F., Völler S., Krischke M., Jamieson D., André N., Bisogno G. et al. Polymorphisms affecting cardiac biomarker concentrations in children with cancer: an Analysis from the “European Paediatric Oncology Off-patents Medicines Consortium” (EPOC) Trial. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2020;45(3):413–422. DOI: 10.1007/s13318-019-00592-6.
- Pedersen M.H., Hood B.L., Ehmsen S., Beck H.C., Conrads T.P., Bak M. et al. CYPOR is a novel and independent prognostic biomarker of recurrence-free survival in triple-negative breast cancer patients. *Int. J. Cancer.* 2019;144(3):631–640. DOI: 10.1002/ijc.31798.
- Lubieniecka J.M., Graham J., Heffner D., Mottus R., Reid R., Hogge D. et al. A discovery study of daunorubicin induced cardiotoxicity in a sample of acute myeloid leukemia patients prioritizes P450 oxidoreductase polymorphisms as a potential risk factor. *Front. Genet.* 2013;4:231. DOI: 10.3389/fgene.2013.00231.
- Visscher H., Ross C.J., Rassekh S.R., Sandor G.S., Caron H.N., van Dalen E.C. et al. Validation of variants in SLC28A3 and UGT1A6 as genetic markers predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pediatr. Blood Cancer.* 2013;60(8):1375–1381. DOI: 10.1002/pbc.24505.
- Semsei A.F., Erdelyi D.J., Ungvari I., Csagoly E., Hegyi M.Z., Kiszal P.S. et al. ABC1 polymorphisms in anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cell Biol. Int.* 2012;36(1):79–86. DOI: 10.1042/CBI20110264.
- Reichwagen A., Ziepert M., Kreuz M., Gödtel-Armbrust U., Rixecker T., Zoeschel V. et al. Association of NADPH oxidase polymorphisms with anthracycline-induced cardiotoxicity in the RICOVER-60 trial of patients with aggressive CD20(+) B-cell lymphoma. *Pharmacogenomics.* 2015;16(4):361–372. DOI: 10.2217/pgs.14.179.
- Aminkeng F., Ross C.D.J., Rassekh S.R., Hwang S., Rieder M.J., Bhavsar A.P. et al. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016;82(3):683–695. DOI: 10.1111/bcp.13008.
- Zhang S., Liu X., Bawa-Khalife T., Lu L.S., Lyu Y.L., Liu L.F. et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat. Med.* 2012;18(11):1639–1642. DOI: 10.1038/nm.2919.
- Vejpongs P., Yeh E.T.H. Topoisomerase 2β: A promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014;95(1):45–52. DOI: 10.1038/clpt.2013.201.

29. Lyu Y.L., Kerrigan J.E., Lin C.P., Azarova A.M., Tsai Y.C., Ban Y. et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: Implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res.* 2007;67(18):8839–8846. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1649.
30. Chung R., Maulik A., Hamarneh A., Hochhauser D., Hausenloy D.J., Walker J.M. et al. Effect of remote ischaemic conditioning in oncology patients undergoing chemotherapy: Rationale and design of the ERIC-ONC study—a single-center, blinded, Randomized Controlled Trial. *Clin. Cardiol.* 2016;39(2):72–82. DOI: 10.1002/clc.22507.
31. Henninger C., Fritz G. Statins in anthracycline-induced cardiotoxicity: Rac and Rho, and the heartbreakers. *Cell Death Dis.* 2017;8(1):e2564. DOI: 10.1038/cddis.2016.418.
32. Aminkeng F., Bhavsar A.P., Visscher H., Rassekh S.R., Li Y., Lee J.W. et al. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nat. Genet.* 2015;47(9):1079–1084. DOI: 10.1038/ng.3374.
33. Lips J., Kaina B. DNA double-strand breaks trigger apoptosis in p53-deficient fibroblasts. *Carcinogenesis.* 2001;22(4):579–585. DOI: 10.1093/carcin/22.4.579.
34. Cunha-Oliveira T., Ferreira L.L., Coelho A.R., Deus C.M., Oliveira P.J. Doxorubicin triggers bioenergetic failure and p53 activation in mouse stem cell-derived cardiomyocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018;348:1–13. DOI: 10.1016/j.taap.2018.04.009.
35. Непомнящих Л.М. Регенераторно-пластическая недостаточность сердца: молекулярно-биологические механизмы и морфологические основы. *Архив патологии.* 2007;69(3):3–12.
36. Шилов С.Н., Теляков А.Т., Попова А.А., Березикова Е.Н., Неупокоева Н.М., Гракова Е.В. и др. Прогностическое значение полиморфизма гена белка р53 в оценке риска развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. *Кардиология.* 2019;59(7S):15–22. DOI: 10.18087/cardio.2571.
37. Khiati S., Dalla Rosa I., Sourbier C., Ma X., Rao V.A., Neckers L.M. et al. Mitochondrial topoisomerase I (top1mt) is a novel limiting factor of doxorubicin cardiotoxicity. *Clin. Cancer Res.* 2014;20:4873–4881. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3373.
38. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В., Школьник Л.Д., Варлан Г.В., Пильщиков А.В. Антрациклиновая кардиотоксичность: перспективы использования ивабрадина. *Кардиосоматика.* 2012;(3):65–69.
39. Delemasure S., Vergely C., Zeller M., Cottin Y., Rochette L. Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclines: From basic concepts to clinical data. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris).* 2006;55(2):104–112. (In French.). DOI: 10.1016/j.ancard.2006.02.005.
40. Pecoraro M., Rodriguez-Sinovas A., Marzocco S., Ciccarella M., Iaccarino G., Pinto A. et al. Cardiotoxic effects of short-term doxorubicin administration: Involvement of connexin 43 in calcium impairment. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(10):2121 DOI: 10.3390/ijms18102121.
41. Hochster H.S. Clinical pharmacology of dexrazoxane. *Semin. Oncol.* 1998;25(4–10):37–42.
42. De Angelis A., Urbanek K., Cappetta D., Piegari E., Ciuffreda L.P., Rivellino A. et al. Doxorubicin cardiotoxicity and target cells: a broader perspective. *Cardio-Oncology.* 2016;2:2. DOI: 10.1186/s40959-016-0012-4.
43. Kotamraju S., Chitambar C.R., Kalivendi S.V. Transferrin receptor-dependent iron uptake is responsible for doxorubicin-mediated apoptosis in endothelial cells: Role of oxidant-induced iron signaling in apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2002;277(19):17179–17187. DOI: 10.1074/jbc.M111604200.
44. Ichikawa Y., Ghanefar M., Bayeva M., Wu R., Khechaduri A., Naga Prasad S.V. et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J. Clin. Invest.* 2014;124(2):617–630. DOI: 10.1172/JCI72931.
45. Myers C.E., McGuire W.P., Liss R.H., Ifrim I., Grotzinger K., Young R.C. Adriamycin: the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science.* 1977;197(4299):165–167. DOI: 10.1126/science.877547.
46. Чернов В.И., Кравчук Т.Л., Зельчан П.В., Подоплекин Д.М., Гольдберг В.Е. Возможности медикаментозной профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. *Сибирский онкологический журнал.* 2015;1(1):19–25.
47. Hu K.Y., Yang Y., He L.H., Wang D.W., Jia Z.R., Li S.R. et al. Prevention against and treatment of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity by dexrazoxane and schisandrin B. *Yao Xue Xue Bao.* 2014;49(7):1007–1012. (In Chin.).
48. Sawyer D., Lenihan D. Managing heart failure in cancer patients. In: Mann D., Felker G. Heart Failure: A companion to Braunwald's heart disease; 3rd ed. Philadelphia, Elsevier; 2016:689–696.
49. Barry E., Alvarez J.A., Scully R.E., Miller T.L., Lipschultz S.E. Anthracycline induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention, and management. *Expert Opin. Pharmacother.* 2007;8(8):1039–1058. DOI: 10.1517/14656566.8.8.1039.
50. Cui L., Guo J., Zhang Q., Yin J., Li J., Zhou W. et al. Erythropoietin activates SIRT1 to protect human cardiomyocytes against doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction and toxicity. *Toxicol. Lett.* 2017;275:28–38. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.04.018.
51. Gao J., Xiong Y., Ho Y.S., Liu X., Chua C.C., Xu X. et al. Glutathione peroxidase 1-deficient mice are more susceptible to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008;1783(10):2020–2029. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.05.027.
52. Rajic V., Aplenc R., Debeljak M., Prestor V.V., Karas-Kuzelicki N., Mlinaric-Rascan I. et al. Influence of the polymorphism in candidate genes on late cardiac damage in patients treated due to acute leukemia in childhood. *Leuk. Lymphoma.* 2009;50(10):1693–1698. DOI: 10.1080/10428190903177212.
53. Hussain Shaik A., Rasool S.N., Abdul Kareem M., Krushna G.S., Akhtar P.M., Devi K.L. Maslinic acid protects against isoproterenol-induced cardiotoxicity in albino Wistar rats. *J. Med. Food.* 2012;15(8):741–746. DOI: 10.1089/jmf.2012.2191.
54. Torres V.M., Simic V.D. Doxorubicin-induced oxidative injury of cardiomyocytes – Do we have right strategies for prevention? In book: Cardiotoxicity of oncologic treatments. 2012. DOI: 10.5772/34692.
55. Abbas M., Kushwaha V.S., Srivastava K., Raza S.T., Banerjee M. Impact of *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* genes polymorphisms on clinical toxicities and response to concomitant chemoradiotherapy in cervical cancer. *Br. J. Biomed. Sci.* 2018;75(4):169–174. DOI: 10.1080/09674845.2018.1482734.
56. Bearzi C., Rota M., Hosoda T., Tillmanns J., Nascimbene A., De Angelis A. et al. Human cardiac stem cells. *PNAS.* 2007;104(35):14068–14073. DOI: 10.1073/pnas.0706760104.
57. Smith R.R., Barile L., Cho H.C., Leppo M.K., Hare J.M., Messina E. et al. Regenerative potential of cardiomyocyte-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. *Circulation.* 2007;115(7):896–908 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655209.
58. Burridge P.W., Li Y.F., Matsa E., Wu H., Ong S.G., Sharma A. et al. Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes recapitulate the predilection of breast cancer patients to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat. Med.* 2016;22(5):547–556. DOI: 10.1038/nm.4087.
59. Piegari E., Russo R., Cappetta D., Esposito G., Urbanek K., Dell'Aversana C. et al. MicroRNA-34a regulates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rat. *Oncotarget.* 2016;7(38):62312–62326. DOI: 10.18632/oncotarget.11468.
- vention and treatment of cardiovascular complications of cancer therapy (part I). *Systemic Hypertension.* 2017;14(3):6–20. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.6-20.
5. Zamorano L.J., Lancellotti P., Muñoz D.R., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M. et al. 2016 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). *Eur. Heart J.* 2016;37(36):2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
6. Gulati G., Heck S.L., Ree A.H., Hoffmann P., Schulz-Menger J., Fagerland M.W. et al. 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. *Eur. Heart J.* 2016;37(21):1671–1680. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw022.
7. Gulati G., Heck S.L., Røsjø H., Ree A.H., Hoffmann P., Hagve T.A. et al. Neurohormonal Blockade and Circulating Cardiovascular Biomarkers

References

1. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: MNIIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2020:252. (In Russ.).
2. Patnaik J.L., Byers T., DiGuseppi C., Dabelea D., Denberg T.D. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: A retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011;13(3):R64. DOI: 10.1186/bcr2901.
3. Oliveira G., Al-Kindi S., Caimi P., Lazarus H. Maximizing anthracycline tolerability in hematologic malignancies: Treat to each heart's content. *Blood Reviews.* 2016;30(3):169–178. DOI: 10.1016/j.blre.2015.11.001.
4. Chazova I.Ye., Tyulyandin S.A., Vitsenya M.V., Ovchinnikov A.G., Poltavskaja M.G., Giljarov M.Ju. et al. Clinical manual for diagnosis, pre-

- During Anthracycline Therapy in Breast Cancer Patients: Results From the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(11):e006513. DOI: 10.1161/JAHA.117.006513.
8. Fridrik M.A., Jaeger U., Petzer A., Willenbacher W., Keil F., Lang A. et al. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group [Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie AGMT](NHL-14). *Eur. J. Cancer.* 2016;58:112–121. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.004.
 9. Krikunova O.V., Vasyuk Yu. A., Viskov R.V., Krikunov P.V., Ivanova S.V., Konik V.A.. Chemotherapy cardiotoxicity screening with cardiac troponins. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;12(128):119–125. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2015-12-119-125.
 10. Minotti G., Menna P., Camilli M., Salvatorelli E., Reggiardo G. Predictors of early or delayed diastolic dysfunction after anthracycline-based or nonanthracycline chemotherapy: A pharmacological appraisal. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2021;376(2):231–239. DOI: 10.1124/jpet.120.000323.
 11. Avalyan A.A., Kirillova M.Yu., Shitov V.N., Oshhepkova E.V., Saidova M.A., Stenina M.B. et al. Markers of early cardiotoxicity in patients with breast cancer undergoing chemotherapy depending on blood pressure level. *Systemic Hypertension.* 2017;14(3):21–27. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.21-27.
 12. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. 2020;31(2):171–190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
 13. Herrmann J., Lenihan D., Armenian S., Barac A., Blaes A., Cardinale D. et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur. Heart J.* 2022;43(4):280–299. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab674.
 14. Chernov V.I., Kravchuk T.L., Zelchan R.V., Goldberg V.E. Radionuclide methods in the assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Kardiologija.* 2015;7:57–62. (In Russ.).
 15. Carvalho F.S., Burgeiro A., Garcia R., Moreno A.J., Carvalho R.A., Oliveira P.J. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: from bioenergetic failure and cell death to cardiomyopathy. *Med. Res. Rev.* 2014;34(1):106–135. DOI: 10.1002/med.21280.
 16. Nitiss K.C., Nitiss J.L. Twisting and ironing: doxorubicin cardiotoxicity by mitochondrial DNA damage. *Clin. Cancer Res.* 2014;20(18):4737–4739. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0821.
 17. Golubtsov O.Y., Tyrenko V.V., Lyutov V.V., Masljakov V.V., Makiev R.G. Cardiovascular complications of anticancer therapy. *Modern Problems of Science and Education.* 2017;2:126. (In Russ.).
 18. McGowan J.V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J.M., Yellon D.M. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017;31(1):63–75. DOI: 10.1007/s10557-016-6711-0.
 19. Kraljic M., Elbareid J., Drouin S., Bertout L., Rezgui A., Ansari M. et al. Polymorphisms of ABCC5 and NOS3 genes influence doxorubicin cardiotoxicity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2016;16(6):530–535. DOI: 10.1038/tpj.2015.63.
 20. Hellmann F., Völler S., Krischke M., Jamieson D., André N., Bisogno G. et al. Polymorphisms affecting cardiac biomarker concentrations in children with cancer: an Analysis from the “European Paediatric Oncology Off-patents Medicines Consortium” (EPOC) Trial. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2020;45(3):413–422. DOI: 10.1007/s13318-019-00592-6.
 21. Pedersen M.H., Hood B.L., Ehmsen S., Beck H.C., Conrads T.P., Bak M. et al. CYPOR is a novel and independent prognostic biomarker of recurrence-free survival in triple-negative breast cancer patients. *Int. J. Cancer.* 2019;144(3):631–640. DOI: 10.1002/ijc.31798.
 22. Lubieniecka J.M., Graham J., Heffner D., Mottus R., Reid R., Hogge D. et al. A discovery study of daunorubicin induced cardiotoxicity in a sample of acute myeloid leukemia patients prioritizes P450 oxidoreductase polymorphisms as a potential risk factor. *Front. Genet.* 2013;4:231. DOI: 10.3389/fgene.2013.00231.
 23. Visscher H., Ross C.J., Rassekh S.R., Sandor G.S., Caron H.N., van Dalen E.C. et al. Validation of variants in SLC28A3 and UGT1A6 as genetic markers predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pediatr. Blood Cancer.* 2013;60(8):1375–1381. DOI: 10.1002/pbc.24505.
 24. Semsei A.F., Erdelyi D.J., Ungvari I., Csagoly E., Hegyi M.Z., Kiszal P.S. et al. ABCC1 polymorphisms in anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cell Biol. Int.* 2012;36(1):79–86. DOI: 10.1042/CBI20110264.
 25. Reichwagen A., Ziepert M., Kreuz M., Gödtel-Armbrust U., Rixecker T., Poeschel V. et al. Association of NADPH oxidase polymorphisms with anthracycline-induced cardiotoxicity in the RICOVER-60 trial of patients with aggressive CD20(+) B-cell lymphoma. *Pharmacogenomics.* 2015;16(4):361–372. DOI: 10.2217/pgs.14.179.
 26. Aminkef F., Ross C.D.J., Rassekh S.R., Hwang S., Rieder M.J., Bhavsar A.P. et al. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016;82(3):683–695. DOI: 10.1111/bcp.13008.
 27. Zhang S., Liu X., Bawa-Khalife T., Lu L.S., Lyu Y.L., Liu L.F. et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat. Med.* 2012;18(11):1639–1642. DOI: 10.1038/nm.2919.
 28. Vejpongsap P., Yeh E.T.H. Topoisomerase 2β: A promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014;95(1):45–52. DOI: 10.1038/clpt.2013.201.
 29. Lyu Y.L., Kerrigan J.E., Lin C.P., Azarova A.M., Tsai Y.C., Ban Y. et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: Implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res.* 2007;67(18):8839–8846. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1649.
 30. Chung R., Maulik A., Hamarneh A., Hochhauser D., Hausenloy D.J., Walker J.M. et al. Effect of remote ischaemic conditioning in oncology patients undergoing chemotherapy: Rationale and design of the ERIC-ONC study—a single-center, blinded, Randomized Controlled Trial. *Clin. Cardiol.* 2016;39(2):72–82. DOI: 10.1002/clc.22507.
 31. Henninger C., Fritz G. Statins in anthracycline-induced cardiotoxicity: Rac and Rho, and the heartbreakers. *Cell Death Dis.* 2017;8(1):e2564. DOI: 10.1038/cddis.2016.418.
 32. Aminkef F., Bhavsar A.P., Visscher H., Rassekh S.R., Li Y., Lee J.W. et al. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nat. Genet.* 2015;47(9):1079–1084. DOI: 10.1038/ng.3374.
 33. Lips J., Kaina B. DNA double-strand breaks trigger apoptosis in p53-deficient fibroblasts. *Carcinogenesis.* 2001;22(4):579–585. DOI: 10.1093/carcin/22.4.579.
 34. Cunha-Oliveira T., Ferreira L.L., Coelho A.R., Deus C.M., Oliveira P.J. Doxorubicin triggers bioenergetic failure and p53 activation in mouse stem cell-derived cardiomyocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018;348:1–13. DOI: 10.1016/j.taap.2018.04.009.
 35. Nepomnyashchikh L.M. Regenerative and plastic heart failure: molecular biological mechanisms and morphological bases. *Archives of Pathology.* 2007;69(3):3–12. (In Russ.).
 36. Shilov S.N., Teplyakov A.T., Popova A.A., Berezikova E.N., Neupokoeva N.M., Grakova E.V. et al. Prognostic role of p53 gene polymorphism in risk assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Kardiologija.* 2019;59(7S):15–22. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2571.
 37. Khiati S., Dalla Rosa I., Sourbier C., Ma X., Rao V.A., Neckers L.M. et al. Mitochondrial topoisomerase I (top1mt) is a novel limiting factor of doxorubicin cardiotoxicity. *Clin. Cancer Res.* 2014;20:4873–4881. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3373.
 38. Vasyuk Yu.A., Shkolnik E.L., Nesvetov V.V., Shkolnik L.D., Varlan G.V., Pilshnikov A.V. Anthracycline cardiotoxicity: Prospects for using ivabradine. *Cardiosomatics.* 2012;(3):65–69. (In Russ.).
 39. Delemasure S., Vergely C., Zeller M., Cottin Y., Rochette L. Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclines: From basic concepts to clinical data. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris).* 2006;55(2):104–112. (In French.). DOI: 10.1016/j.ancard.2006.02.005.
 40. Pecoraro M., Rodríguez-Sinovas A., Marzocco S., Ciccarelli M., Iaccarino G., Pinto A. et al. Cardiotoxic effects of short-term doxorubicin administration: Involvement of connexin 43 in calcium impairment. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(10):2121 DOI: 10.3390/ijms18102121.
 41. Hochster H.S. Clinical pharmacology of dexrazoxane. *Semin. Oncol.* 1998;25(4–10):37–42.
 42. De Angelis A., Urbanek K., Cappetta D., Piegari E., Ciuffreda L.P., Rivellino A. et al. Doxorubicin cardiotoxicity and target cells: a broader perspective. *Cardio-Oncology.* 2016;2:2. DOI: 10.1186/s40959-016-0012-4.
 43. Kotamraju S., Chitambar C.R., Kalivendi S.V. Transferrin receptor-dependent iron uptake is responsible for doxorubicin-mediated apoptosis in endothelial cells: Role of oxidant-induced iron signaling in apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2002;277(19):17179–17187. DOI: 10.1074/jbc.M111604200.
 44. Ichikawa Y., Ghanefar M., Bayeva M., Wu R., Khechaduri A., Naga Prasad S.V. et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J. Clin. Invest.* 2014;124(2):617–630. DOI: 10.1172/JCI12931.
 45. Myers C.E., McGuire W.P., Liss R.H., Ifrim I., Grotzinger K., Young R.C. Adriamycin: the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science.* 1977;197(4299):165–167. DOI: 10.1126/science.877547.
 46. Chernov V.I., Kravchuk T.L., Zelchan R.V., Podoplekin D.M., Gol'dberg V.E. Possibility of drug prevention anthracycline-induced cardiotoxicity. *Siberian Journal of Oncology.* 2015;1(1):19–25. (In Russ.).

47. Hu K.Y., Yang Y., He L.H., Wang D.W., Jia Z.R., Li S.R. et al. Prevention against and treatment of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity by dexrazoxane and schisandrin B. *Yao Xue Xue Bao*. 2014;49(7):1007–1012. (In Chin.).
48. Sawyer D., Lenihan D. Managing heart failure in cancer patients. In: Mann D., Felker G. Heart Failure: A companion to Braunwald's heart disease; 3rd ed. Philadelphia, Elsevier; 2016:689–696.
49. Barry E., Alvarez J.A., Scully R.E., Miller T.L., Lipshultz S.E. Anthracycline induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention, and management. *Expert Opin. Pharmacother*. 2007;8(8):1039–1058. DOI: 10.1517/14656566.8.8.1039.
50. Cui L., Guo J., Zhang Q., Yin J., Li J., Zhou W. et al. Erythropoietin activates SIRT1 to protect human cardiomyocytes against doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction and toxicity. *Toxicol. Lett*. 2017;275:28–38. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.04.018.
51. Gao J., Xiong Y., Ho Y.S., Liu X., Chua C.C., Xu X. et al. Glutathione peroxidase 1-deficient mice are more susceptible to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta*. 2008;1783(10):2020–2029. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.05.027.
52. Rajic V., Aplenc R., Debeljak M., Prestor V.V., Karas-Kuzelicki N., Mlinaric-Rascan I. et al. Influence of the polymorphism in candidate genes on late cardiac damage in patients treated due to acute leukemia in childhood. *Leuk. Lymphoma*. 2009;50(10):1693–1698. DOI: 10.1080/10428190903177212.
53. Hussain Shaik A., Rasool S.N., Abdul Kareem M., Krushna G.S., Akhtar P.M., Devi K.L. Maslinic acid protects against isoproterenol-induced cardiotoxicity in albino Wistar rats. *J. Med. Food*. 2012;15(8):741–746. DOI: 10.1089/jmf.2012.2191.
54. Torres V.M., Simic V.D. Doxorubicin-induced oxidative injury of cardiomyocytes – Do we have right strategies for prevention? In book: Cardiotoxicity of oncologic treatments. 2012. DOI: 10.5772/34692.
55. Abbas M., Kushwaha V.S., Srivastava K., Raza S.T., Banerjee M. Impact of *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* genes polymorphisms on clinical toxicities and response to concomitant chemoradiotherapy in cervical cancer. *Br. J. Biomed. Sci*. 2018;75(4):169–174. DOI: 10.1080/09674845.2018.1482734.
56. Bearzi C., Rota M., Hosoda T., Tillmanns J., Nascimbene A., De Angelis A. et al. Human cardiac stem cells. *PNAS*. 2007;104(35):14068–14073. DOI: 10.1073/pnas.0706760104.
57. Smith R.R., Barile L., Cho H.C., Leppo M.K., Hare J.M., Messina E. et al. Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. *Circulation*. 2007;115(7):896–908 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655209.
58. Burridge P.W., Li Y.F., Matsa E., Wu H., Ong S.G., Sharma A. et al. Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes recapitulate the predilection of breast cancer patients to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat. Med*. 2016;22(5):547–556. DOI: 10.1038/nm.4087.
59. Piegari E., Russo R., Cappetta D., Esposito G., Urbanek K., Dell'Aversana C. et al. MicroRNA-34a regulates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rat. *Oncotarget*. 2016;7(38):62312–62326. DOI: 10.18632/oncotarget.11468.

Информация о вкладе авторов

Кужелева Е.А. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Гарганеева А.А. – разработка концепции исследования, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Тукиш О.В. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи; оформление и отправка рукописи.

Кондратьев М.Ю. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Витт К.Н. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Чернов В.И. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Information on author contributions

Kuzheleva E.A. – concept development, study design, collection, analysis, systematization of data, justification of the manuscript, verification of critically important intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Garganeeva A.A. – concept development, study design, justification of the manuscript, verification of critically important intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Turkish O.V. – concept development, study design, data analysis, data interpretation, final approval of the manuscript for publication; registration and submission of the manuscript.

Kondratiev M.Y. – literature search, data analysis, data interpretation, and final approval of the manuscript for publication.

Vitt K.N. – literature search, data analysis, data interpretation, and final approval of the manuscript for publication.

Chernov V.I. – concept development, study design, data analysis, data interpretation, and final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Кужелева Елена Андреевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8070-2234
E-mail: kea@cardio-tomsk.ru.

Гарганеева Алла Анатольевна, – д-р мед. наук, заведующий отделением патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, ORCID 0000-0002-9488-6900
E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

Тукиш Ольга Викторовна, – канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7661-5808
E-mail: olgatukish@yandex.ru.

Кондратьев Михаил Юрьевич, – младший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1747-9041
E-mail: kmu@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Elena A. Kuzheleva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8070-2234.
E-mail: kea@cardio-tomsk.ru.

Alla A. Garganeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9488-6900.
E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

Olga V. Turkish, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7661-5808.
E-mail: olgatukish@yandex.ru.

Michael Y. Kondratiev, Junior Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1747-9041.
E-mail: kmu@cardio-tomsk.ru.

Витт Карина Николаевна, младший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2629-6466

E-mail: karinavitt@iist.ru.

Чернов Владимир Иванович, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности Томского НИМЦ, заведующий отделением радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8753-7916

E-mail: chernov@tnimc.ru.

 **Тукиш Ольга Викторовна**, e-mail: olgatukish@yandex.ru

Karina N. Vitt, Junior Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2629-6466.

E-mail: karinavitt@iist.ru.

Vladimir I. Chernov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Innovation of Tomsk NRMС, Head of the Diagnostic Radiology Department, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8753-7916.

E-mail: chernov@tnimc.ru.

 **Olga V. Tukish**, e-mail: olgatukish@yandex.ru

Received March 24, 2022

Поступила 24.03.2022