

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2151>

СВЯЗЬ УРОВНЕЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ И МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ С РАЗВИТИЕМ АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ

И.А. Карпуть¹, В.А. Снежицкий¹, М.Н. Курбат¹, О.А. Горустович¹, Ю.И. Карпович¹, В.Р. Шулика¹,
А.Ю. Рубинский², Т.А. Смирнова³, М.Г. Колядко⁴, М.А. Перепечай⁴, А.С. Бабенко⁵

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь¹

УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр», Гродно, Беларусь²

УЗ «Гродненская университетская клиника», Гродно, Беларусь³

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь⁴

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь⁵

karputirina@gmail.com

УДК 618.19-006.6-085.277.3-074-06:616.12

Ключевые слова: рак молочной железы, кардиотоксичность, доксорубицин, сердечные биомаркеры, металлопротеиназы, эхокардиография.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. И.А. Карпуть, В.А. Снежицкий, М.Н. Курбат, О.А. Горустович, Ю.И. Карпович, В.Р. Шулика, А.Ю. Рубинский, Т.А. Смирнова, М.Г. Колядко, М.А. Перепечай, А.С. Бабенко. Связь уровней лабораторных показателей сердечного поражения и металлопротеиназ с развитием антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы через 12 месяцев после окончания химиотерапии. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2151–2162.

Цель. Оценить уровни сердечных биомаркеров и металлопротеиназ (ММР) в плазме крови у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы через 12 месяцев после окончания химиотерапии (ХТ) доксорубицином. Определить взаимосвязь изменения их уровней с возникновением ранней кардиотоксичности (КТ) при наличии артериальной гипертензии (АГ) и назначении кардиотропной терапии (КТТ).

Материалы и методы. В исследовании участвовали пациенты с подтвержденным диагнозом – рак молочной железы. До и через 12 месяцев после окончания ХТ определены уровни ММР и кардиомаркеров плазмы крови иммуноферментным методом.

Результаты. Выявлено статистически значимое увеличение уровня сердечных тропонинов (TnI hs, TnT) и снижение уровня маркера сердечной недостаточности N-концевого промозгового натрийуретического пептида NT-pro-BNP в подгруппах КТ+ и КТ- через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином. Различия между КТ+ и КТ- определены только для TnI hs (2,8 раза, $p = 0,011$). В подгруппе КТТ+ не выявлено статистически значимых

отличий между уровнями исследуемых показателей у КТ+ и КТ-. Выявленные без учета КТТ различия, сохранились в подгруппе пациентов КТТ-. Уровень TnI hs у пациентов КТ+ и КТТ+ был ниже (медиана 6,7 пг/мл) по сравнению с КТ+ и КТТ- (медиана 16,8 пг/мл). Наблюдали рост уровня ММР-2 и снижение ММР-9 и ММР-3 у пациентов в подгруппах КТ+ и КТ-. Медиана значений уровня ММР-3 в подгруппе КТ+ была статистически значимо ниже таковой в подгруппе КТ- на 16,6% ($p = 0,021$). В КТТ+ не было выявлено статистически значимых различий между уровнем ММР в КТ+ и КТ-, но при КТТ- в подгруппах КТ+ и КТ- статистически значимо отличался уровень ММР-3. Отсутствовала взаимосвязь между уровнем ММР и АГ до начала ХТ.

Закключение. Увеличение уровня TnI hs и снижение уровня ММР-3 в плазме крови через 12 месяцев после окончания ХТ обладает потенциалом для выявления ранних признаков КТ. Показатели чувствительности и специфичности увеличиваются в группах пациентов, не получающих КТТ. Не выявлена связь между наличием АГ, уровнем биохимических показателей и КТ.

ASSOCIATION OF TEST LEVELS OF CARDIAC DAMAGE AND METALLOPROTEINASES WITH THE DEVELOPMENT OF ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY IN PATIENTS WITH BREAST MALIGNANCIES 12 MONTHS AFTER THE END OF CHEMOTHERAPY

Irina A. Karputs¹, Victor A. Snezhitskiy¹, Mikhail N. Kurbat¹, Volga A. Harustovich¹, Yulia I. Karpovich¹, Valiantsina R. Shulika¹, Alexander Y. Rubinskiy², Tatiana A. Smirnova³, Maryna H. Kaliadka⁴, Mariya A. Perapechai⁴, Andrei S. Babenka⁵

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus¹

Grodno Regional Clinical Cardiological Center, Grodno, Belarus²

Grodno University Clinic, Grodno, Belarus³

Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology, Minsk, Belarus⁴

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus⁵

Key words: breast cancer, cardiotoxicity, doxorubicin, cardiac biomarkers, metalloproteinases, echocardiography.

FOR REFERENCES. Irina A. Karputs, Victor A. Snezhitskiy, Mikhail N. Kurbat, Volga A. Harustovich, Yulia I. Karpovich, Valiantsina R. Shulika, Alexander Y. Rubinskiy, Tatiana A. Smirnova, Maryna H. Kaliadka, Mariya A. Perapechai, Andrei S. Babenka. Association of test levels of cardiac damage and metalloproteinases with the development of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with breast malignancies 12 months after the end of chemotherapy. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2151–2162.

Aim. To estimate the level of cardiac biomarkers and metalloproteinases (MMPs) in breast cancer patients' plasma 12 months after the end of chemotherapy (CT) with doxorubicin. To determine the relationship between changes in their level and the occurrence of early cardiotoxicity (CT) taking into account arterial hypertension (AH) and the prescription of cardiotropic therapy (CTT).

Materials and methods. The study involved patients with a confirmed diagnosis of breast cancer. Before and 12 months after the end of chemotherapy, the level of MMPs and cardiac markers in blood plasma were determined using the enzyme immunoassay method.

Results. A statistically significant increase in the level of cardiac troponins (TnI, TnT) and a decrease in NT-proBNP in the CT+ and CT- subgroups 12 months after the end of chemotherapy with doxorubicin were revealed. Differences between CT+ and CT- were detected only for TnI hs (2.8 times, $p = 0.011$). In the CTT+ subgroup, no statistically significant differences were observed between the level of the studied parameters in KT+ and KT-. The differences identified without taking into account CTT remained

in the subgroup of CTT- patients. The level of TnI hs in CT+ and CTT+ patients was lower (median 6.7 pg/ml) compared to KT+ and KTT- (median 16.8 pg/ml). An increase in the level of MMP-2 and a decrease in MMP-9 and MMP-3 were observed in patients in the CT+ and CT- subgroups. The median values of MMP-3 level in the CT+ subgroup were statistically significantly lower than those in the CT- subgroup by 16.6% ($p = 0.021$). In CTT+ there were no statistically significant differences between the level of MMP in CT+ and CT-, but in case of CTT- the level of MMP-3 was statistically significantly different in the CT+ and CT- subgroups. There was no relationship between the level of MMP and hypertension before the start of chemotherapy.

Conclusion. An increased level of plasma TnI hs and a decreased level of plasma MMP-3 12 months after the end of chemotherapy hold the potential to reveal the early signs of CT. The sensitivity and specificity of potential markers increase in patient groups not receiving CTT. It was confirmed that there was no connection between the presence of hypertension in patients, the level of the studied biochemical parameters and CT.

Одними из наиболее часто применяемых химиотерапевтических средств для лечения рака молочной железы (РМЖ) и также иных нозологических форм, являются препараты антрациклинового ряда. Благодаря эффективности и сравнительно невысокой стоимости, спрос на них увеличивается из года в год [1]. В тоже время использование антрациклинов в клинической практике связывают с риском развития кардиотоксичности (КТ), которая носит необратимый характер с ис-

ходом в кардиомиопатию и сердечную недостаточность [2].

Согласно ряду рекомендаций, наиболее часто антрациклин-индуцированная КТ определяется через 12 месяцев после окончания химиотерапии (ХТ), когда КТ еще относится к ранней стадии своего развития, но уже есть изменения, которые можно зафиксировать при помощи инструментальных и лабораторных методов диагностики [3, 4, 5, 6]. В настоящее время в клинической прак-

тике для выявления КТ применяется оценка динамики фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и глобальной продольной деформации миокарда (global longitudinal strain, GLS). Относительное снижение ФВЛЖ более 10% и менее 50% в абсолютных значениях, как правило, признак поздней КТ. Относительное снижение GLS более 12 и 15% принято использовать в качестве маркера ранней КТ. На данный момент этот показатель является наиболее информативным при оценке ранней КТ и претендует на звание «диагностического стандарта» [7]. Однако ввиду некоторых технических ограничений, а также индивидуальных особенностей организма/органа обследуемых, измерить GLS не всегда представляется возможным. В некоторых случаях у пациентов, которые закончили ХТ антрациклинами, показатель ФВЛЖ находится в пределах нормы, а GLS снижается более 12 или 15% в относительном значении. В тоже время при контроле ЭхоКГ через 12 месяцев часто динамика данных показателей отсутствует. В связи с этим актуальной задачей является поиск и внедрение новых маркеров КТ, способных предоставить информацию о наличии кардиотоксического эффекта, динамике и, по возможности, направленности патологического процесса. Это особенно важно при сохранении ФВЛЖ в пределах нормы, при невозможности измерить GLS и/или отсутствии динамики данного показателя в течение 12 месяцев с момента окончания ХТ.

Большое количество исследований посвящено роли сердечных биомаркеров – тропонина I (TnI), тропонина T (TnT), N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP – brain natriuretic peptide) в выявлении КТ [8]. Изучение этих сердечных биомаркеров уже представлено в рекомендациях по ведению пациентов, получающих ХТ [3, 4, 5, 6]. Оценка базового уровня, а также динамики тропонинов и NT-proBNP применяется для стратификации исходного риска, раннего выявления КТ в процессе и после ХТ. Поскольку изменение их уровней зависит от степени повреждения миокарда, что обусловлено в большинстве случаев суммарной дозой химиопрепарата, как правило, значения данных показателей при ранней КТ не выходят за пределы референсных. При этом, из-за отсутствия протоколов скрининга сердечных биомаркеров, их динамику рекомендуют использовать не как самостоятельные маркеры КТ, а в сочетании с изменениями показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) [9].

Поиск новых маркеров КТ на разных этапах лечения онкологических пациентов является актуальным и перспективным направлением. Внимание специалистов в области биомедицинских исследований привлекают такие циркулирующие биомаркеры как высокочувствительный С-реактивный белок, галектин-3, миелопероксидаза, белки ST-2, GDF-

15 и др., которые в ближайшем будущем могут стать самостоятельными маркерами КТ [10].

Среди новых изучаемых белков интерес представляют семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) [11, 12, 13, 14]. Исследования показали, что ММП-2, ММП-3, ММП-9, вовлекаемые в процессы фиброза миокарда, обладают большим потенциалом как маркеры повреждения вследствие КТ эффекта. Повышенные уровни этих белков в плазме могут быть сопряжены с желудочковой аритмией, фибрилляцией предсердий, гипертрофической кардиомиопатией и другими патологическими состояниями сердечной мышцы. При этом изменения уровней металлопротеиназ в плазме может указывать на начало развития КТ задолго до того, как этот эффект будет диагностирован методом ЭхоКГ [15, 16].

Мы предположили, что изменение уровня ММП-2, ММП-3, ММП-9 в плазме может быть связан с развитием ранней КТ у пациентов с РМЖ через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином.

Также необходимо учитывать, что часть пациентов еще до начала ХТ получает терапию сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (в частности при лечении артериальной гипертензии – (АГ). Пациентам, у которых развилась КТ в процессе или после окончания ХТ антрациклинами согласно рекомендациям, показано назначение кардиотропной терапии (КТТ) в виде бета-блокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II [3, 5, 6]. Препараты этих групп снижают негативный эффект на миокард и тормозят процессы ремоделирования после повреждения миокарда [8]. В связи с чем мы предположили, что влияние КТТ может быть связано с изменением уровня сердечных биомаркеров и белков ММП-2, ММП-3, ММП-9 в плазме у пациентов с РМЖ через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином.

Цель исследования

Оценить уровни сердечных биомаркеров и металлопротеиназ в плазме крови у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином. Определить взаимосвязь изменения их уровней с возникновением ранней КТ при наличии АГ и назначении КТТ.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 100 пациентов (лица женского пола, средний возраст $52,5 \pm 9,4$ года), проходивших обследование и лечение на базе учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» (Гродно, Беларусь), (табл. 1). Исследование одобрено комитетом по этике Учреждения здравоохранения «Гродненская

университетская клиника» протокол № 26 от 09.10.2020 года.

Критерии включения разработаны в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения, утвержденных приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) № 59 от 06.06.2017 года; клиническим протоколом «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», утвержденным приказом МЗ РБ № 60 от 06.07.2018 года. В исследование включены все пациенты с впервые установленным диагнозом РМЖ старше 18 лет, которые получали ХТ антрациклинами и дали информированное согласие; пациенты из группы среднего и низкого риска развития КТ. Стратификация сердечно-сосудистого риска предстоящей терапии антрациклинами проводилась на основании базовой оценки сердечно-сосудистого риска – HFA-ICOS (Ассоциация сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Международным кардиоонкологическим обществом) [17]. Критерии для включения пациентов в исследование в зависимости от характеристики злокачественного новообразования молочной железы: первичный верифицированный резектабельный РМЖ I–III стадии; молекулярно-биологиче-

ские подтипы опухоли: люминальный А; люминальный В, HER2-отрицательный; тройной негативный рак. В соответствии со стандартами лечения пациентов с РМЖ антрациклины назначали в виде комбинированной терапии. Комбинация с циклофосфамидом (схема АС) была выбрана нами для ограничения действия других кардиотоксических химиотерапевтических агентов. В настоящем исследовании оценивали КТ у пациентов, получавших антрациклин и циклофосфамид по схеме 4 и 6 курсов (АСх4 и АСх6): антрациклин в дозе 60 мг/м² и циклофосфамид в дозе 600 мг/м². Часть пациентов после окончания ХТ по схеме АСх4, получали вторую часть адъювантной программы ХТ, включая таксаны. После окончания ХТ пациентам проводилась лучевая терапия на зону первичного опухолевого узла и регионарного метастазирования, суммарная доза облучения составила 50 Гр.

Критерии невключения применялись на этапе набора пациентов в исследование: структурные заболевания сердца (сердечная недостаточность или кардиомиопатии; тяжелая болезнь клапанов сердца; инфаркт миокарда или предшествующая коронарная реваскуляризация – чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование; стабильная стенокардия), артериальная гипертензия 3 степени, инфаркт головного мозга в анамнезе, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, отказ пациента дать информированное согласие, распространенная форма РМЖ, HER2-позитивный подтип опухоли, предыдущее лечение злокачественных новообразований с применением кардиотоксичных препаратов, неоадъювантная ХТ, лучевая терапия опухолей левой молочной железы, средостения в анамнезе, ХТ, не принадлежащая к семейству антрациклинов. В течение периода исследования 10 пациентов исключено (7 пациентов отказалось от исследования, у троих не удалось измерить GLS из-за плохого акустического окна). Пациенты с сопутствующей артериальной гипертензией 1–2 степени, а также пациенты, у которых выявили КТ после окончания ХТ доксорубицином, получали терапию препаратами группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и бета-блокаторами (количество составило 50 человек).

Общеклинические исследования, электрокардиография, ЭхоКГ, 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, лабораторные исследования выполнялись до начала и через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином.

Для стандартизации преаналитического этапа лабораторных исследований пробы венозной крови для проведения лабораторных исследований забирали натощак с использованием вакуумных систем с антикоагулянтом К2 EDTA.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	n	%
Количество пациентов	100	–
Лица старше 65 лет (фактор риска)	11	11%
Курение	15	15%
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	35	35%
Артериальная гипертензия (1–2 степени):		
диагностировано наличие	33	33%
диагностировано отсутствие	67	67%
Пациенты из группы среднего риска развития КТ	35	35%
Пациенты из группы низкого риска развития КТ	65	65%
Пограничный уровень ФВЛЖ = 50–54%	1	1%
Суммарная доза доксорубина (количество курсов химиотерапии):		
240 мг/м ² (4 курса)	82	82%
360 мг/м ² (6 курсов)	18	18%

Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study

Parameter	n	%
Number of patients	100	–
Over 65 (risk factor)	11	11%
Smoking	15	15%
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	35	35%
Arterial hypertension (stage 1–2)		
Presence diagnosed	33	33%
Absence diagnosed	67	67%
Patients from medium-CT risk group	35	35%
Patients from low-CT risk group	65	65%
Borderline level of LVEF = 50 – 54%	1	1%
Cumulative dose of doxorubicin (number of chemotherapy courses)		
240 mg/m ² (4 courses)	82	82%
360 mg/m ² (6 courses)	18	18%

Определение уровней металлопротеиназ и кардиомаркеров плазмы крови осуществляли иммуноферментным плащечным методом с помощью анализатора SUNRISE (TECAN, Австрия): NT-pro-BNP (Human NT-pro-BNP cat. EH0350, FineTest, Китай); cTnT (Human cTnRT/TNNT2 cat. № EH0459, FineTest, Китай); MMP-3 (Human MMP-3 cat. № EH0235, FineTest, Китай); MMP-2 (Human MMP-2 cat. № EH0017, FineTest, Китай); MMP-9 (Human MMP-9 cat. № EH0936, FineTest, Китай). Высококчувствительный тропонин I (TnI hs) определяли с помощью иммунофлуоресцентного анализатора Pathfast (LSI Diagn., Япония) с использованием запатентованной технологии магнитной сепарации Magtration®.

Для оценки ФВЛЖ применяли модифицированный алгоритм Симпсона, биплановая методика. Для расчета показателя GLS использовали двухмерный стрейн, который основан на анализе серошкального В-модаль-

ного изображения (2D speckle tracking echocardiography).

Наличие кардиотоксического эффекта оценивали на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов 2021 года по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности; опубликованного консolidированного экспертного мнения специалистов Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации, посвященного диагностике антрациклиновой кардиотоксичности 2022 года, в которых определены критерии кардиотоксического действия, принятые как снижение ФВЛЖ более 10% от исходного значения и менее нижней границы нормы ($< 50\%$), снижение GLS $> 15\%$ относительно исходных значений. Также на основании рекомендаций Европейского общества онкологов (снижение ФВЛЖ более 10% от исходного значения и менее нижней

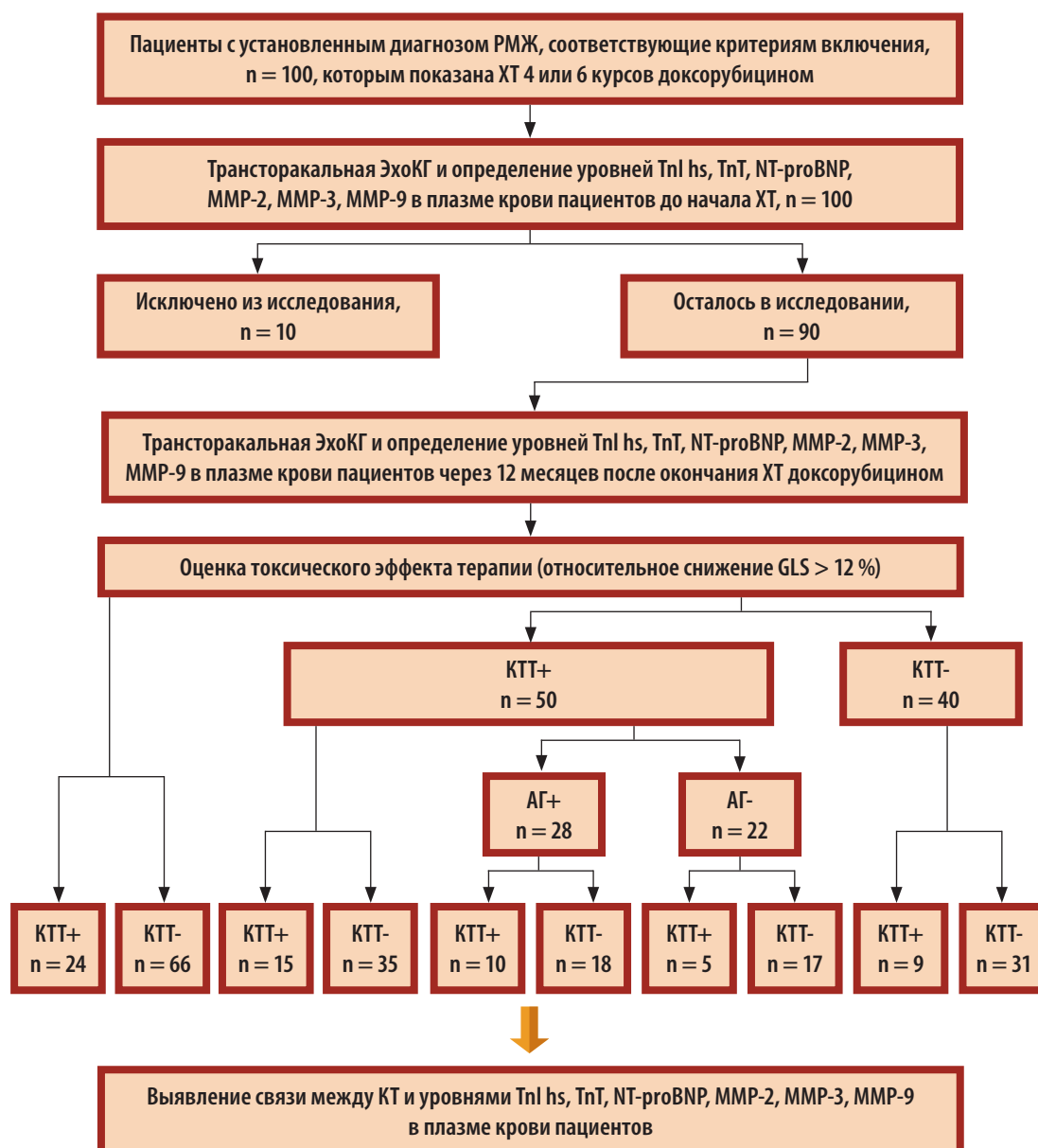


Рисунок 1.
Дизайн исследования

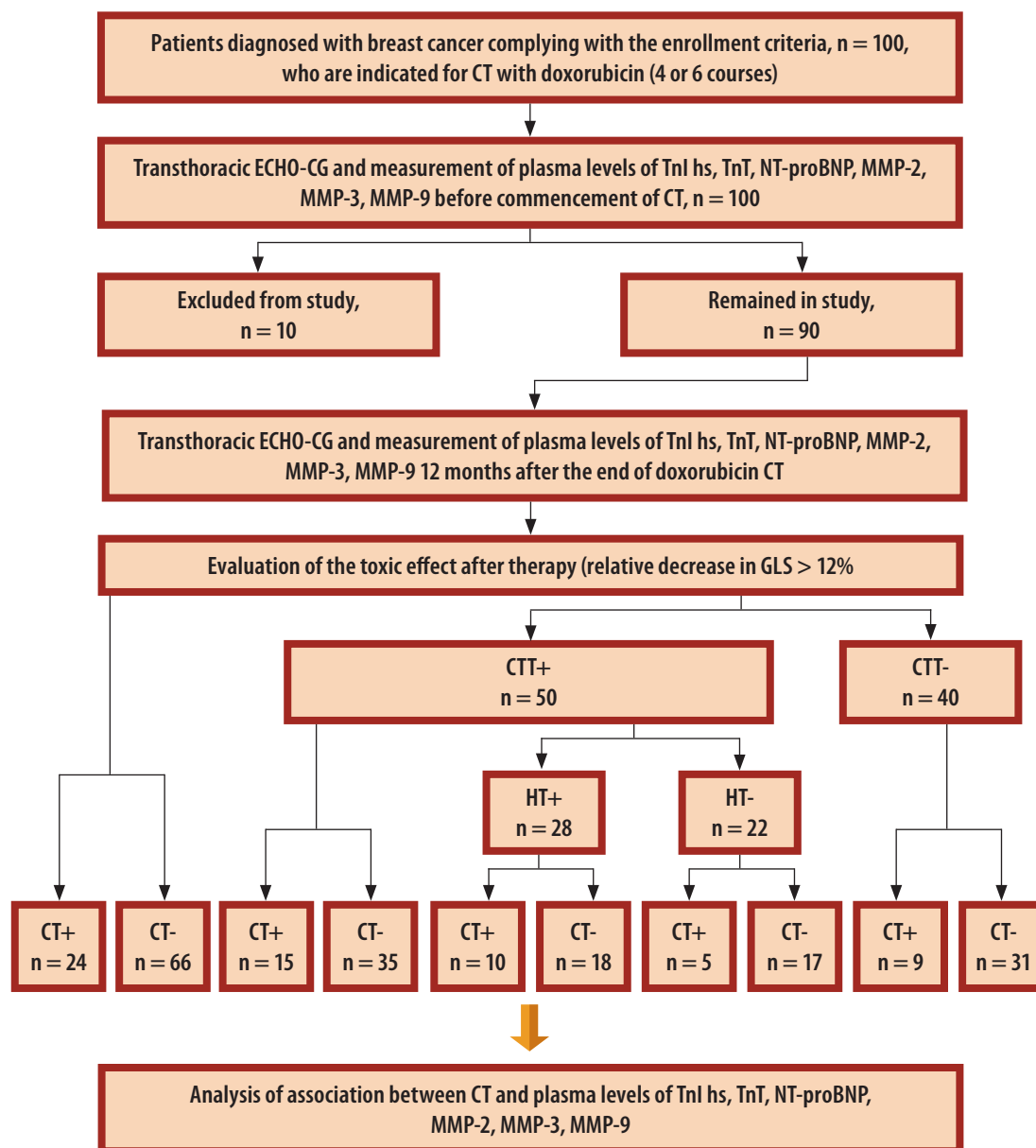


Figure 1.
Study design

границы нормы ($< 50\%$), снижение GLS $> 12\%$ относительно исходных значений). В соответствии с этим (относительное снижение GLS более 12%) пациенты разделены на подгруппы с наличием КТ (КТ+) и без КТ (КТ-). Пациенты с относительным снижением ФВЛЖ более 10% и абсолютным значением данного показателя менее 50% через 12 месяцев после окончания ХТ не выявлены. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 27.0.1 IF026 (IBM, США). Полученные данные интерпретировали как достоверные, различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95% ($p < 0,05$) [18]. Сравнение численных значений показателей между КТ+ и КТ-независимыми группами осуществляли с ис-

пользованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Представленная в таблицах описательная статистика отражает значения медиан, а также 1 и 3 квартилей. Параметры факторного анализа: метод выделения факторов – главных компонент; метод вращения – варимакс с нормализацией Кайзера; критерий КМО (мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина) $0,500$; точка отсечения значений $0,399$. Оценку взаимосвязи между показателями проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты

Через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином пациенты были разделены на подгруппы КТ+ $n = 24/90$ ($26,6\%$) и КТ- $n = 66/90$ ($73,4\%$) на основании данных ЭхоКГ – относительное снижение GLS и ФВЛЖ (рис. 2).

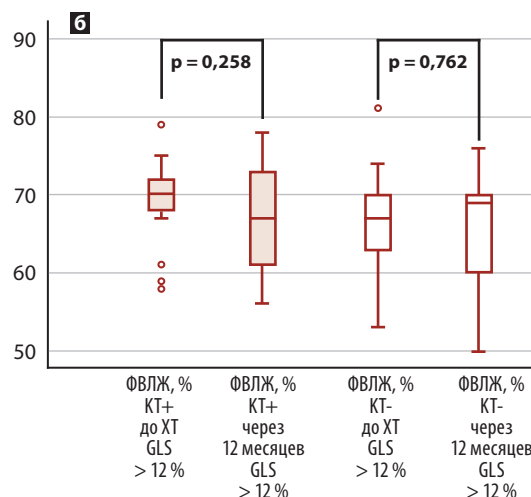
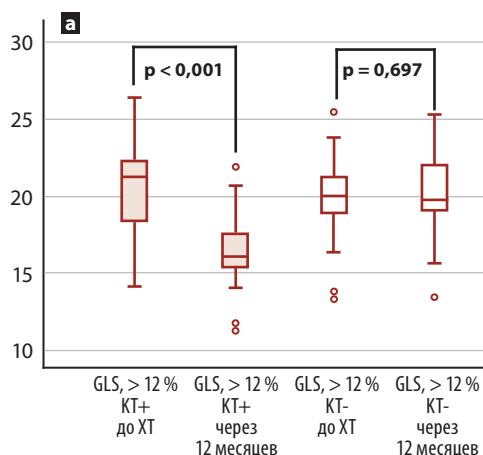


Рисунок 2.
Динамика показателей
ЭхоКГ у пациентов
в подгруппах КТ+ и КТ-.
а – GLS, %. б – ФВЛЖ, %

Figure 2.
Dynamics of EchoCG
parameters in patients
in the CT+
and CT- subgroups.
а – GLS, %. б – LVEF, %

В подгруппе КТ+ наблюдали статистически значимое снижение медианы абсолютных значений показателя GLS, % по сравнению с периодом до начала ХТ. В подгруппе КТ- отмечается тенденция к увеличению медианы ФВЛЖ через 12 месяцев после ХТ, при этом в подгруппе КТ+ вектор изменений направлен в сторону снижения ФВЛЖ.

Поиск статистически значимых отличий между значениями изучаемых показателей в подгруппах показал, что увеличение уровня TnI hs и снижение уровня MMP-3 происходит не равномерно и более выражено в подгруппе КТ+ (табл. 2).

Исходя из этого можно предположить, что часть исследуемых биохимических показателей отражает некие общие изменения, характерные для пациентов, получающих доксорубин вне зависимости от выраженности ранних функциональных изменений в миокарде (данные ЭхоКГ). Напротив, значения TnI hs и MMP-3 отличаются у пациентов КТ+ и КТ-, что требует более подробного анализа их потенциала как самостоятельных маркеров ранней КТ на этапе через 12 месяцев после ХТ.

На основании данных построения ROC-кривых (рис. 3) установлено, что для MMP-3 точка отсечения является значением 1,095 нг/мл. При этом показатели чувствительности и специфичности составляют 66,7% и 62,5% соответственно. Для TnI hs точка отсечения – 5,35 пг/мл, чувствительность – 70,8%, специфичность – 63,6%.

На следующем этапе анализа проведено разделение пациентов на основании данных о КТТ. В свою очередь каждую подгруппу разделяли на КТ+ и КТ- (табл. 3).

Несмотря на большой объем выборки пациентов, получавших КТТ, статистически значимые отличия между подгруппами КТ+ и КТ- выявлены у пациентов, не получавших КТТ. При этом картина различий аналогична наблюдаемой без учета КТТ. При сравне-

нии значений исследуемых биохимических показателей у пациентов подгруппы КТ+ в случае TnI hs медианы значений его уровня через 12 месяцев после окончания ХТ статистически значимо выше (в 2,5 раза, $p = 0,011$) у пациентов, не получавших КТТ. У этих же пациентов уровень MMP-3 был статистически значимо ниже (на 20% $p = 0,050$), чем у пациентов при КТТ+ КТ-. Для всех осталь-

Показатель	Критерий КТ – снижение относительного уровня GLS в % (> 12), n = 90		
	КТ+ Me (Q1;Q3)	КТ- Me (Q1;Q3)	p
TnT (пг/мл)	10,02 (6,22;14,67)	9,81 (5,86;15,91)	0,749
NT-proBNP (пг/мл)	3,7 (2,7;4,4)	3,6 (2,5;4,7)	0,935
MMP-2 (нг/мл)	375 (349;416)	396 (347;497)	0,266
MMP-3 (нг/мл)	1,0 (0,9;1,3)	1,2 (0,9;1,4)	0,021
MMP-9 (нг/мл)	486 (381;719)	516 (386;759)	0,777
TnI hs (пг/мл)	8,3 (2,8;45,8)	3,01 (1,3;12,2)	0,011

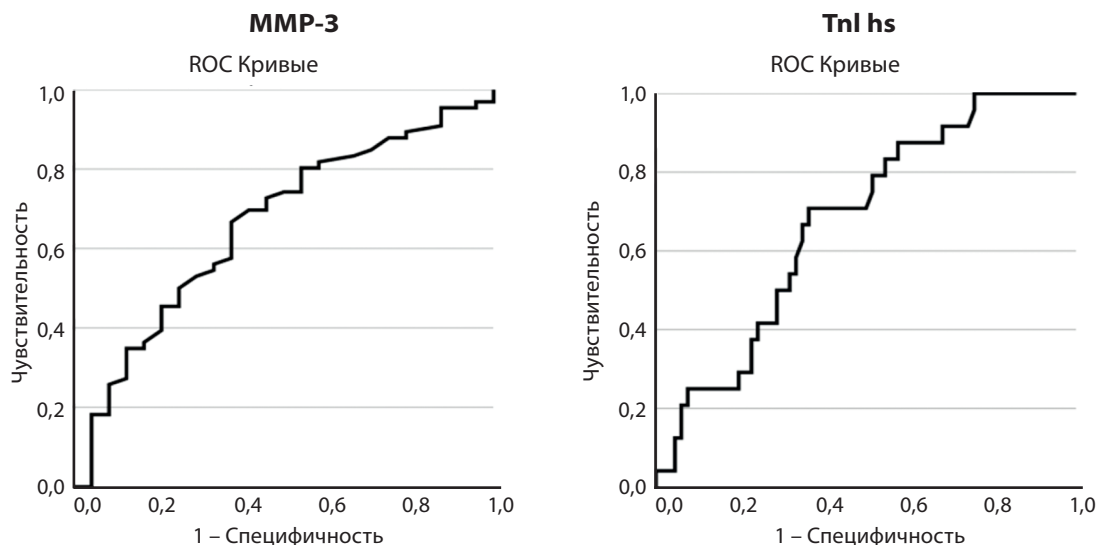
Таблица 2.
Результаты
статистического
анализа различий
между уровнями
сердечных биомаркеров
и металлопротеиназ
у пациентов с РМЖ
в подгруппе КТ+
и КТ- через 12 месяцев
после окончания ХТ

Parameter	CT criterion – decrease in the relative level of GLS % (>12), n = 90		
	CT+ Me (Q1;Q3)	CT- Me (Q1;Q3)	p
TnT (pg/ml)	10.02 (6.22;14.67)	9.81 (5.86;15.91)	0.749
NT-proBNP (pg/ml)	3.7 (2.7;4.4)	3.6 (2.5;4.7)	0.935
MMP-2 (ng/ml)	375 (349;416)	396 (347;497)	0.266
MMP-3 (ng/ml)	1.0 (0.9;1.3)	1.2 (0.9;1.4)	0.021
MMP-9 (ng/ml)	486 (381;719)	516 (386;759)	0.777
TnI hs (pg/ml)	8.3 (2.8;45.8)	3.01 (1.3;12.2)	0.011

Table 2.
Results of statistical
analysis of differences
between the levels
of cardiac biomarkers
and metalloproteinases
in patients with breast
cancer in the CT+
and CT- subgroups
12 months after the end
of chemotherapy

Рисунок 3.
Результаты построения
ROC-кривых.
Абсолютные значения
MMP-3 и TnI hs
через 12 месяцев
после окончания ХТ

Figure 3.
Results of constructing
ROC curves. Absolute
values of MMP-3
and TnI hs 12 months after
the end of chemotherapy



ных показателей различия не являются статистически значимыми. На основании данных построения ROC-кривых установлено, что показатели чувствительности и специфичности для TnI hs (чувствительность – 77,8%, специфичность 77,4%, точка отсечения 12,89 пг/мл) и MMP-3 (чувствительность – 83,9%, специфичность 55,6%, точка отсечения 1,03 нг/мл) в подгруппе КТ+ при отсутствии назначения КТТ были выше чем в подгруппе КТ+ без разделения по критерию КТТ.

Среди пациентов, получавших КТТ, находились те, у которых до начала ХТ была выявлена артериальная гипертензия – АГ+. Остальные вошли в состав группы АГ-. Ре-

зультаты оценки уровней исследуемых показателей представлены в табл. 4.

У пациентов с АГ на фоне КТТ не выявлено статистически значимых различий между уровнями исследуемых показателей в КТ+ и КТ-. Напротив, у пациентов без АГ в КТ- различия между уровнем TnI hs в КТ+ и КТ- были статистически значимыми ($p = 0,050$).

Согласно результатам факторного анализа, рис. 4, показатели (без разделения по критерию КТТ и АГ) сформировали 3 компонента (фактора). При этом TnI hs и MMP-3 распределились в разные компоненты, с сохранением корреляции с параметром КТ. Это согласуется с данными статистического

Таблица 3.
Результаты оценки
уровней исследуемых
биохимических
показателей
через 12 месяцев
после окончания ХТ
с учетом КТТ

Биохимические показатели	Критерий КТ относительное снижение GLS >12%					
	КТТ + n = 50			КТТ - n = 40		
	КТ+ n = 15 Me (Q1;Q3)	КТ- n = 35 Me (Q1;Q3)	p	КТ+ n = 9 Me (Q1;Q3)	КТ- n = 31 Me (Q1;Q3)	P
TnT (пг/мл)	10,6 (8,6;12,8)	7,4 (5,6;14,2)	0,266	7,9 (6,1;14,8)	10,2 (7,1;16,9)	0,463
NT-proBNP (пг/мл)	3,8 (2,8;4,2)	3,5 (2,3;4,6)	0,546	3,6 (3,3;4,1)	8,0 (5,5;79,7)	0,610
MMP-2 (нг/мл)	376 (350;400)	382 (349;426)	0,546	391 (354;417)	442 (346;514)	0,235
MMP-3 (нг/мл)	1,0 (0,9;1,3)	1,2 (1,0;1,4)	0,236	1,0 (0,9;1,2)	1,3 (1,1;1,5)	0,050
MMP-9 (нг/мл)	434 (367;676)	472 (389;698)	0,983	491 (417;685)	556 (391;795)	0,702
TnI hs (пг/мл)	6,7 (2,7;9,3)	2,6 (1,3;12,2)	0,175	16,8 (13,9;71,6)	3,1 (1,2;11,6)	0,016

Table 3.
Results of assessing
the level of the studied
biochemical parameters
12 months after the
end of chemotherapy
taking into account CTT

Biochemical parameters	CT criterion – relative decrease of GLS >12%					
	CTT + n = 50			CTT - n = 40		
	CT+ n = 15 Me (Q1;Q3)	CT- n = 35 Me (Q1;Q3)	p	CT+ n = 9 Me (Q1;Q3)	CT- n = 31 Me (Q1;Q3)	P
TnT (pg/ml)	10.6 (8.6;12.8)	7.4 (5.6;14.2)	0.266	7.9 (6.1;14.8)	10.2 (7.1;16.9)	0.463
NT-proBNP (pg/ml)	3.8 (2.8;4.2)	3.5 (2.3;4.6)	0.546	3.6 (3.3;4.1)	8.0 (5.5;79.7)	0.610
MMP-2 (ng/ml)	376 (350;400)	382 (349;426)	0.546	391 (354;417)	442 (346;514)	0.235
MMP-3 (ng/ml)	1.0 (0.9;1.3)	1.2 (1.0;1.4)	0.236	1.0 (0.9;1.2)	1.3 (1.1;1.5)	0.050
MMP-9 (ng/ml)	434 (367;676)	472 (389;698)	0.983	491 (417;685)	556 (391;795)	0.702
TnI hs (pg/ml)	6.7 (2.7;9.3)	2.6 (1.3;12.2)	0.175	16.8 (13.9;71.6)	3.1 (1.2;11.6)	0.016

Показатель	Критерий КТ – снижение относительного уровня GLS в % (> 12), подгруппа КТТ+, n = 50					
	АГ+			АГ-		
	КТ+ n = 10	КТ- n = 18	p	КТ+ n = 5	КТ- n = 17	p
TnT (нг/мл)	9,4 (8,5;11,0)	6,9 (5,4;11,7)	0,502	11,3 (11,2;14,3)	8,3 (5,9;15,1)	0,327
NT-proBNP (нг/мл)	3,7 (2,4;4,5)	3,3 (2,2;4,7)	0,549	3,8 (3,0;3,8)	3,6 (2,5;4,2)	0,969
MMP-2 (нг/мл)	364 (350;402)	396 (350;509)	0,533	388 (351;389)	378 (350;394)	0,906
MMP-3 (нг/мл)	1,0 (0,9;1,2)	1,2 (0,9;1,4)	0,415	1,1 (0,9;1,3)	1,2 (1,0;1,4)	0,457
MMP-9 (нг/мл)	433 (389;613)	514 (362;809)	0,867	517 (346;730)	460 (393;585)	0,845
TnI hs (нг/мл)	6,4 (2,4;8,6)	4,1 (1,5;19,5)	0,905	6,7 (6,2;9,7)	2,1 (1,1;4,2)	0,050

Parameter	CT criterion – decrease in the relative level of GLS % (> 12), CTT+ subgroup, n = 50					
	HT+			HT-		
	CT+ n = 10	CT- n = 18	p	CT+ n = 5	CT- n = 17	p
TnT (pg/ml)	9.4 (8.5;11.0)	6.9 (5.4;11.7)	0.502	11.3 (11.2;14.3)	8.3 (5.9;15.1)	0.327
NT-proBNP (pg/ml)	3.7 (2.4;4.5)	3.3 (2.2;4.7)	0.549	3.8 (3.0;3.8)	3.6 (2.5;4.2)	0.969
MMP-2 (ng/ml)	364 (350;402)	396 (350;509)	0.533	388 (351;389)	378 (350;394)	0.906
MMP-3 (ng/ml)	1.0 (0.9;1.2)	1.2 (0.9;1.4)	0.415	1.1 (0.9;1.3)	1.2 (1.0;1.4)	0.457
MMP-9 (ng/ml)	433 (389;613)	514 (362;809)	0.867	517 (346;730)	460 (393;585)	0.845
TnI hs (pg/ml)	6.4 (2.4;8.6)	4.1 (1.5;19.5)	0.905	6.7 (6.2;9.7)	2.1 (1.1;4.2)	0.050

Таблица 4.
Результаты оценки
уровней исследуемых
биохимических
показателей
через 12 месяцев
после окончания ХТ
с учетом КТТ
и наличия АГ

Table 4.
Results of assessing
the levels of the studied
biochemical parameters
12 months after the end
of chemotherapy, taking
into account the CTT
and the presence
of hypertension

анализа различий между подгруппами КТ+ и КТ-, где уровни TnI hs и MMP-3 между подгруппами различались.

До разделения по критерию КТТ уровни MMP-2 и MMP-3 имеют сильную связь, при этом они не коррелирует с уровнем MMP-9. Напротив все MMP связаны как с TnT, так и с NT-proBNP. Результаты факторного анализа и анализа корреляции между исследуемыми показателями внутри подгрупп выявил аналогичные закономерности.

Обсуждение

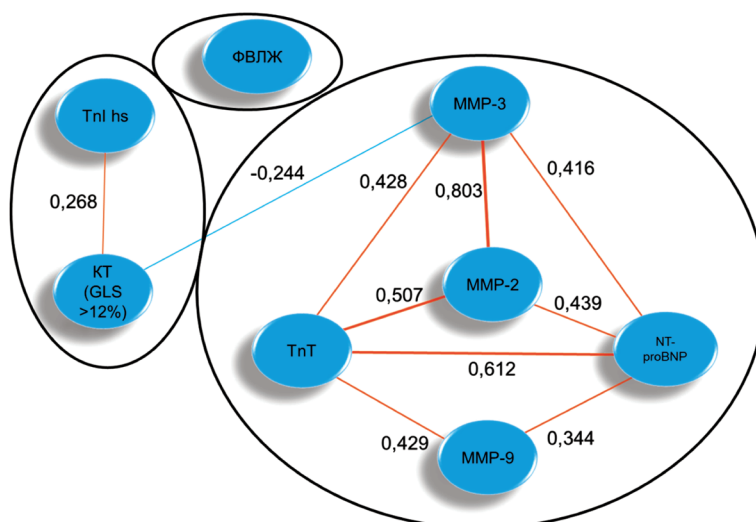
Использование данных об уровнях биохимических показателей крови для диагностики и предсказания риска развития КТ является быстро развивающимся направлением современной биомедицинской отрасли естествознания. Этот подход обладает рядом преимуществ, среди которых выделяют простоту выполнения теста, сравнительно невысокую стоимость расходных материалов и оборудования, низкое время, требуемое на манипуляции с пациентом и др. [10]. В настоящее время на основании данных многочисленных исследований и результатов клинических испытаний сформирован перечень биомаркеров используемых в рутинной клинической практике. В области кардиологии и в частности кардиоонкологии чаще всего используются тропонины (TnI и TnT) и NT-proBNP. Установлено, что увеличение уровней этих показателей в плазме крови сопряжено с той или иной степенью повреждения миокарда. Поскольку одним из самых важных проявлений КТ доксорубина явля-

ется нарушение нормальной функции кардиомиоцитов и их гибель, указанные биохимические показатели считают перспективными маркерами КТ, которые включены в ряд клинических рекомендаций. В настоящее время активно продолжаются исследования, направленные на установление пороговых уровней и величины изменений биомаркеров в зависимости от типа онкологической патологии, суммарной дозы химиопрепаратов, иных обстоятельств (заболевания сердечно-сосудистой системы, назначение кардиотропной терапии и пр.). Имеющиеся данные носят противоречивый характер. В соответствии с этим необходимо проведение дальнейших исследований [19].

В работе Тепляков А. Т. и соавт. 2019 у ряда пациентов с установленным диагнозом

Рисунок 4.
Результаты факторного
анализа. Показатель
«КТ» – относительное
снижение GLS > 12%
(до / через 12 месяцев
после окончания ХТ),
1 – «КТ+», 0 – «КТ-»

Figure 4.
Factor analysis results.
Indicator "CT" - relative
reduction in GLS > 12%
(before/12 months
after the end
of chemotherapy),
1 – "CT+", 0 – "CT-"



РМЖ через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином выявлено кардиотоксическое ремоделирование миокарда. При этом зарегистрировано статистически значимое более чем двукратное увеличение уровня NT-proBNP в подгруппе КТ+ при сохранении его уровня в подгруппе КТ-. Авторы считают, что повторное динамическое определение уровня NT-proBNP в плазме крови позволяет выделить пациентов повышенного риска [20]. Группа Dean M. et al. 2023 через 10 месяцев после окончания ХТ доксорубицином не выявила статистически значимых отличий в динамике уровня NT-proBNP у пациентов с установленным диагнозом РМЖ или лимфома. При этом зарегистрировано статистически значимое увеличение уровня TnT ($p < 0,001$). Таким образом, тропонин Т, по мнению авторов, обладает высоким потенциалом в качестве биомаркера для мониторинга КТ на фоне ХТ доксорубицином. Они отмечают, что большинство работ в этой области выделяют TnI как наиболее перспективный маркер [21]. Коллектив Serrano J.M. et al. 2023 показали, что у пациентов с установленным диагнозом РМЖ через 3, 9, 12 месяцев после окончания терапии доксорубицином уровни TnT и NT-proBNP в подгруппе КТ+ увеличился, а в КТ- снизился, однако динамика не была статистически значимой ($p = 0,690$ и $p = 0,360$ через 12 месяцев, соответственно) [22]. Авторы Лёвина В. Д. и др. 2022 наблюдали, что повышение уровня TnI в процессе ХТ доксорубицином и после ее окончания (период наблюдения 10 месяцев) связано с развитием КТ [23]. В тоже время Roklerovic A. et al. 2018 выявили статистически значимый рост TnI как на этапе после окончания ХТ доксорубицином, так и через 12 месяцев у пациентов с установленным диагнозом РМЖ, однако не смогли выделить подгруппу КТ+ используя динамику уровня этого биомаркера [24].

В рамках настоящего исследования наблюдали статистически значимое увеличение уровней сердечных тропонинов и снижение уровня NT-proBNP в подгруппах КТ+ и КТ- через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином. Статистически значимые отличия между подгруппами выявлены только для TnI (МЕДИАНА_{КТ+} 8,3 пг/мл, МЕДИАНА_{КТ-} 3,0 пг/мл $p = 0,011$) и составили 2,8 раза. Уровень TnT не отличался между КТ+ и КТ- ($p = 0,749$). Согласно некоторым исследованиям, TnI более чувствителен и специфичен для диагностики кардиотоксичности доксорубицина, чем TnT. Это может быть связано с различной структурой и распределением этих белков в кардиомиоцитах. Поскольку TnI имеет более длинный цитозольный фрагмент, его диффузия из поврежденных клеток проходит более эффективно по сравнению с TnT. Кроме этого, индуцированный

действием доксорубицина окислительный стресс внутри клеток может по-разному влиять на скорость деградации тропонинов. Следует также принимать во внимание различное сродство активных центров протеаз к цепям тропонинов. Это и, вероятно, ряд иных обстоятельств помогут в дальнейшем объяснить разницу уровней TnI и TnT через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином [25]. Аналогично ситуации с тропонином Т, уровень NT-proBNP не отличался через 12 месяцев после окончания ХТ между подгруппами КТ+ и КТ- ($p = 0,935$). Медиана абсолютных значений составила 3,7 пг/мл и 3,6 пг/мл соответственно.

У части пациентов обеих подгрупп в анамнезе присутствовали данные о наличии АГ и назначении им КТТ препаратами группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и бета-блокаторами. Для того чтобы учесть вероятные связи между приемом этих препаратов и наличием самой АГ, мы разделили пациентов на подгруппы (включая КТ+ и КТ-) сначала по критерию получения КТТ, и, далее оценили уровни исследуемых показателей в КТ+ и КТ-. Важно отметить, что в подгруппе пациентов, получавшей КТТ не выявлено статистически значимых отличий между уровнем исследуемых показателей у КТ+ и КТ-. Напротив, выявленные ранее, без учета КТТ различия, сохранились и в подгруппе пациентов, не получавших КТТ. В работе Чаулин А.М. и Дупляков Д.В. 2022 сообщается о влиянии ряда препаратов, используемых для проведения КТТ на уровни сердечных тропонинов. Авторы отмечают, что использовать эти показатели для оценки КТ при получении КТТ стоит с осторожностью [26]. В настоящей работе мы установили, что уровень TnT у пациентов КТ+ и КТТ+ был выше (медиана 10,6 пг/мл) по сравнению с КТ+ и КТТ- (медиана 7,9 пг/мл). Для TnI hs наблюдали обратную ситуацию, когда уровень биомаркера у пациентов КТ+ и КТТ+ был ниже (медиана 6,7 пг/мл) по сравнению с КТ+ и КТТ- (медиана 16,8 пг/мл). Поскольку в случае TnI hs сохранилась статистическая значимость различий между пациентами подгрупп КТ+ и КТ- даже с учетом двукратного уменьшения объема выборки после разделения, мы считаем, что фактор КТТ необходимо учитывать при использовании TnI hs для оценки КТ у пациентов, получающих доксорубицин через 12 месяцев после окончания КТ. Важно отметить, что выявленные закономерности сохраняются и при использовании в качестве критерия наличия АГ. В подгруппе АГ+/КТТ+ TnI hs не может быть маркером КТ, а в подгруппе АГ-/КТТ- сохраняет свой потенциал. Связь NT-proBNP с наличием или отсутствием КТТ и/или АГ не выявлена – медианы уровня значений практически не отличались.

Матриксные металлопротеиназы играют важную роль в развитии КТ на фоне применения доксорубина, поскольку активно вовлекаются в ремоделирование миокарда следующее за повреждением кардиомиоцитов. Высокие уровни этих белков в плазме связывают с неблагоприятным прогнозом течения ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая инфаркт миокарда, инсульт и пр. По мнению специалистов динамика уровней, металлопротеиназ в крови обладает высоким потенциалом в качестве маркера КТ на различных этапах [27]. К сожалению, в настоящее время накоплено слишком мало клинических данных о взаимосвязи уровней этих белков с КТ. В работе Grakova E.V. et al. 2022 установлено, что у пациентов с диагнозом РМЖ на фоне терапии доксорубином уровни MMP-2 и MMP-9 был статистически значимо выше ($p < 0,001$) в подгруппе КТ+, при этом высокие уровни MMP сохранялся и спустя 24 месяца после окончания ХТ, в то время как в подгруппе КТ- он снижался [28]. В другой работе Тепляков А.Т. и соавт. 2022 сообщают о том, что у пациентов с диагнозом РМЖ и диагностированной хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии доксорубином уровни MMP-2 и MMP-9 статистически значимо выше, чем в группе сравнения через 12 и 24 месяца после окончания ХТ [13]. В рамках настоящего исследования наблюдали статистически значимый рост уровня MMP-2 ($p < 0,001$) через 12 месяцев после окончания ХТ у пациентов в подгруппах КТ+ и КТ-. При этом уровни MMP-9 и MMP-3 статистически значимо снижались в обеих подгруппах. Важно, что медиана значений уровня MMP-2 и MMP-9 подгруппе КТ+ была ниже таковой в подгруппе КТ- на 5,3% и 5,8% соответственно. Разница не является статистически значимой. В случае MMP-3 наблюдали аналогичную закономерность, однако разница составила 16,6% и была статистически значима ($p = 0,021$). При назначении КТТ, как и в случае с сердечными биомаркерами, не было выявлено статистически значимых различий между уровнями металлопротеиназ в подгруппах КТ+ и КТ-, но при отсутствии КТТ в подгруппах КТ+ и КТ- статистически значимо отличался уровень MMP-3. Также не была выявлена взаимосвязь между уровнями металлопротеиназ и наличием установленной АГ на момент начала ХТ.

В результате проведенного исследования выявлена связь между уровнями TnI hs, TnT, NT-proBNP, MMP-2, MMP-3, MMP-9 до / через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубином и развитием кардиотоксического эффекта. На основании полученных данных установлено, что увеличение уровня TnI hs и снижение уровня MMP-3 в плазме крови через 12 месяцев после окончания ХТ обладает потенциалом для выявления ранних признаков КТ. Показатели чувствительности и специфичности потенциальных маркеров связаны с назначением пациентам КТТ. Они увеличиваются в группах пациентов, не получающих КТТ, а в КТТ+ группах снижаются. Подтверждено отсутствие связи между наличием у пациентов АГ, уровнями всех биохимических показателей, включенных в исследование и КТ. Наличие или отсутствие АГ или назначение КТТ, по данным нашего исследования также не является фактором, связанным с развитием КТ через 12 месяцев после окончания ХТ.

Проведенная нами работа позволила получить новые данные о взаимосвязи TnI hs, TnT, NT-proBNP, MMP-2, MMP-3, MMP-9 и КТ до / через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубином у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы. На основании анализа полученных данных мы считаем, что для проверки выявленных нами закономерностей и более глубокой оценки потенциала использования TnI hs и MMP-3 в качестве маркеров КТ в рутинной клинической диагностике необходимо проведение дальнейших исследований. Этому может способствовать: формирование выборки с учетом назначения КТТ, включая назначение препаратов до начала ХТ на основании прогноза риска согласно рекомендациям, а также после окончания ХТ при выявлении ранних признаков КТ методом ЭхоКГ; увеличение числа контрольных точек, в которых производится определение уровней исследуемых показателей и показателей ЭхоКГ; оценка дополнительных молекулярно-генетических факторов, вовлекаемых в регуляцию экспрессии TnI hs и MMP-3; увеличение объема выборки.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках задания программы – 3.57 ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограммы 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины» 2023–2025 г.

Конфликт интересов: не заявлен.

REFERENCES

1. Global Anthracyclines Market – Industry Trends and Forecast to 2030 [electronic resource]. Available from: <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-anthracyclines-market>.
2. Marwick T.H. Global Longitudinal Strain Monitoring to Guide Cardioprotective Medications During Anthracycline Treatment. *Curr Oncol Rep*, 2022, vol. 24(6), pp. 687–694. doi: 10.1007/s11912-022-01242-y.
3. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2022, vol. 43(41), pp. 4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.

4. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, vol. 27(9), pp. 911-939. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
5. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., et al.; ESMO Guidelines Committee. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*, 2020, vol. 31(2), pp. 171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
6. Vitsenya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Yu., et al. Prakticheskie rekomendatsii po korrektsii kardiovaskulyarnoi toksichnosti protivopukholevoi lekarstvennoi terapii. *Malignant Tumours*, 2019, vol. 9(352), pp. 609-627. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-352-609-627 (in Russian).
7. Zhou X., Weng Y., Jiang T., et al. Influencing factors of anthracycline-induced subclinical cardiotoxicity in acute leukemia patients. *BMC Cancer*, 2023, vol. 23(1), pp. 976. doi: 10.1186/s12885-023-11060-5.
8. Kananchuk N., Petrova E., Balysh E., et al. Cardiotoxicity of anticancer treatment of breast cancer: association with brain natriuretic peptide and nitric oxide levels. *Cardiology in Belarus*, 2021, vol. 13(1), pp. 92-102. doi: 10.34883/PI.2021.13.1.008 (in Russian).
9. Joolharzadeh P., Rodriguez M., Zaghlol R., et al. Recent Advances in Serum Biomarkers for Risk Stratification and Patient Management in Cardio-Oncology. *Curr Cardiol Rep*, 2023, vol. 25(3), pp. 133-146. doi: 10.1007/s11886-022-01834-x.
10. Tan L.L., Lyon A.R. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2018, vol. 20(7), pp. 55. doi: 10.1007/s11936-018-0641-z.
11. Kozhukhov S., Dovganych N., Yarynkina O., et al. Cardio-Oncology: Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction in Cancer Patients – Diagnosis, Treatment and Prognosis. *Cardiology in Belarus*, 2021, vol. 13(5), pp. 793-814. doi: 10.34883/PI.2021.13.5.013 (in Russian).
12. Pareek N., Cevallos J., Moliner P., et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom—a five-year experience. *Eur J Heart Fail*, 2018, vol. 20(1), pp. 1721-1731. doi: 10.1002/ehf.1292.
13. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Grakova E.V., et al. Prognostic value of matrix metalloproteinases in patients with anthracycline-induced heart failure. *Complex Issues Cardiovasc Dis*, 2022, vol. 11(3), pp. 72-83. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-72-83 (in Russian).
14. Podtyacheva E., Shmakova T., Kushnareva E., et al. Modeling Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy with Fibrotic Myocardial Damage in Wistar Rats. *Cardiol Res*, 2022, vol. 13(6), pp. 339-356. doi: 10.14740/cr1416.
15. Nezami Z., Holm H., Ohlsson M., et al. The impact of myocardial fibrosis biomarkers in a heart failure population with atrial fibrillation-The HARVEST-Malmö study. *Front Cardiovasc Med*, 2022, vol. 9, pp. 982871. doi: 10.3389/fcvm.2022.982871.
16. Shu J., Gu Y., Jin L., et al. Matrix metalloproteinase 3 regulates angiotensin II-induced myocardial fibrosis cell viability, migration and apoptosis. *Mol Med Rep*, 2021, vol. 23(2), pp. 151. doi: 10.3892/mmr.2020.11790.
17. McDonagh T., Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rus J Cardiol*, 2023, vol. 28(1), pp. 5168. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5168 (in Russian).
18. Petrova E., Popel A., Shishko O., et al. Dyslipidemia and Atherosclerosis of Precerebral Arteries in Asymptomatic Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Cardiology in Belarus*, 2023, vol. 15(3), pp. 333-343. doi: 10.34883/PI.2023.15.3.004 (in Russian).
19. Akildzhonov F.R., Buziashvili Ju.I., Stilidi I.S., et al. Biomarkers in patients after chemotherapy. *Medical alphabet*, 2021? Vol. 19, pp. 49-53. doi: 10.33667/2078-5631-2021-19-49-53.
20. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Popova A.A., et al. The prognostic value of the NT-proBNP biomarkers and Fas ligand in assessing the risk of cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy. *Cardiovasc Ther Prevention*, 2019, vol. 18(1), pp. 127-133. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-127-133. (in Russian).
21. Dean M., Kim M.J., Dimauro S., et al. Cardiac and noncardiac biomarkers in patients undergoing anthracycline chemotherapy – a prospective analysis. *Cardiooncology*, 2023, vol. 9(1), pp. 23. doi: 10.1186/s40959-023-00174-1.
22. Serrano J.M., Mata R., González L., et al. Early and late onset cardiotoxicity following anthracycline-based chemotherapy in breast cancer patients: Incidence and predictors. *Int J Cardiol*, 2023, vol. 382, pp. 52-59. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.04.026.
23. Levina V.D., Poltavskaya M.G., Chomakhidze P.Sh., et al. High-sensitivity troponin I as a predictor of left ventricular dysfunction in the use of cardiotoxic anticancer agents for breast cancer in patients with predominantly low and moderate risk of cardiotoxicity. *Rus J Cardiol*, 2022, vol. 27(11), pp. 5210. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5210 (in Russian).
24. Poklepovic A., Qu Y., Dickinson M., et al. Randomized study of doxorubicin-based chemotherapy regimens, with and without sildenafil, with analysis of intermediate cardiac markers. *Cardiooncology*, 2018, vol. 4, pp. 7. doi: 10.1186/s40959-018-0033-2.
25. Hammarsten O., Wernbom M., Mills N.L., et al. How is cardiac troponin released from cardiomyocytes? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2022, vol. 11(9), pp. 718-720. doi: 10.1093/ehjacc/zuac091.
26. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Statins and highly sensitive cardiac troponins: cardiotoxicity or cross-reactivity? *Rational Pharmacother Cardiol*, 2023, vol. 19(2), pp. 209-216. doi: 10.20996/1819-6446-2023-04-01 (in Russian).
27. Rabinovich-Nikitin I., Love M., Kirshenbaum L.A. Inhibition of MMP prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity by attenuating cardiac intracellular and extracellular matrix remodeling. *Cardiovasc Res*, 2021, vol. 117(1), pp. 11-12. doi: 10.1093/cvr/cvaa198.
28. Grakova E.V., Kopeva K.V., Teplyakov A.T., et al. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? *Int J Cardiol*, 2022, vol. 346. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.01.013.

Поступила: 16.02.2024