

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТОДАХ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ АНТРАЦИКЛИН-ОПОСРЕДОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ващенко Л.Н.¹, Ратиева А.С.¹, Гвалдин Д.Ю.¹, Новикова И.А.¹, Владимирова Л.Ю.¹, Дашкова И.Р.¹, Тихановская Н.М.¹, Потемкин Д.С.¹

¹ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: nastya.ratieva@mail.ru

Использование в терапевтических схемах антрациклиновых препаратов, моноклональных антител, ингибиторов тирозинкиназ позволило добиться значительного повышения выживаемости больных раком молочной железы. Однако индуцируемая их применением кардиотоксичность остается основной причиной смертности пациентов, перенесших химиотерапию. Наиболее распространена антрациклин-опосредованная кардиотоксичность. Антрациклины способны вызывать тяжелую систолическую дисфункцию левого желудочка, развитие которой может протекать бессимптомно в течение длительного периода и завершаться летальным исходом. На сегодняшний день приоритетной задачей кардиологов и онкологов является диагностика антрациклин-опосредованной кардиотоксичности на ранних стадиях. Ее раннее выявление позволит незамедлительно принять необходимые меры для предотвращения дальнейшего повреждения миокарда и других структур сердца. Не менее важными аспектами являются профилактика сердечно-сосудистых осложнений и коррекция связанных с кардиотоксичностью изменений у больных раком молочной железы. Целью настоящей работы являлся обзор современных представлений о методах диагностики и профилактики антрациклин-опосредованной кардиотоксичности. Нами были представлены преимущества и недостатки неинвазивных диагностических подходов, оценена эффективность показателя фракции выброса левого желудочка в обнаружении ранних проявлений сердечно-сосудистых осложнений, рассмотрены актуальные исследования кардиопротекторных средств, предотвращающих развитие кардиомиопатии, индуцированной антрациклинами, проанализированы перспективные направления, нацеленные на решение данной проблемы.

Ключевые слова: рак молочной железы, антрациклин-опосредованная кардиотоксичность, электрокардиография, многофазная артериография, спекл-трекинг, эхокардиография

MODERN CONCEPTS OF DIAGNOSTIC AND PREVENTION METHODS OF ANTRACYCLINE-MEDIATED CARDIOTOXICITY IN BREAST CANCER PATIENTS

Vashchenko L.N.¹, Ratieva A.S.¹, Gvaldin D.Yu.¹, Novikova I.A.¹, Vladimirova L.Yu.¹, Dashkova I.R.¹, Tikhanovskaya N.M.¹, Potemkin D.S.¹

¹Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: nastya.ratieva@mail.ru

The use of anthracycline drugs, monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors in therapeutic regimens allows a significant increase in the survival of patients with breast cancer. However, cardiotoxicity induced by their use remains the main cause of death in patients undergoing chemotherapy. The most common anthracycline-mediated cardiotoxicity. Anthracyclines can cause severe systolic dysfunction of the left ventricle, the development of which can be asymptomatic for a long period and result in death. To date, the priority task of cardiologists and oncologists is the diagnosis of anthracycline-mediated cardiotoxicity in the early stages. Its early detection will allow to immediately take the necessary measures to prevent further damage to the myocardium and other structures of the heart. An equally important aspect is the prevention of cardiovascular complications and the correction of cardiotoxicity-related changes in patients with breast cancer. The aim of this work was to review current concepts about the methods of diagnosis and prevention of anthracycline-mediated cardiotoxicity. We presented the advantages and disadvantages of non-invasive diagnostic approaches, assessment of left ventricular ejection fraction at detecting early signs of cardiovascular complications, examined current studies of cardioprotective agents that prevent the development of cardiomyopathy induced by anthracyclines, and analyzed perspective directions aimed at solving this problem.

Keywords: breast cancer, anthracycline-mediated cardiotoxicity, electrocardiography, multiple-gated arteriography, speckle-tracking echocardiography

Использование в терапевтических схемах антрациклиновых препаратов, моноклональных антител, ингибиторов тирозинкиназ позволило добиться значительного

повышения выживаемости больных раком молочной железы (РМЖ). Однако индуцируемая их применением кардиотоксичность остается основной причиной смертности пациентов, перенесших химиотерапию [1]. Наиболее распространена антрациклин-опосредованная кардиотоксичность (АОК). Известно, что применение антрациклинов в 3–48% случаев приводит к дисфункции левого желудочка, в то время как монотерапия на основе трастузумаба и сунитиниба – только в 1,7–20,1% и 2,7–19% случаев [2].

Существует несколько классификаций кардиотоксичности. В таблице 1 представлены три типа кардиотоксичности: антрациклин-опосредованная (АОК), трастузумаб-опосредованная и сунитиниб-опосредованная [3].

Таблица 1

Классификация кардиотоксичности на основании фармакологической группы химиопрепаратов и их повреждающего эффекта

	I тип (антрациклин-опосредованная кардиотоксичность)	II тип (трастузумаб-опосредованная кардиотоксичность)	III тип (сунитиниб-опосредованная кардиотоксичность)
Молекулярные механизмы	Некроз и/или апоптоз кардиомиоцитов	Дисфункция митохондрий, нарушение репарации ДНК	Ингибирование сигнального пути VEGF
Гистологические изменения	Вакуолизация, нарушение структурной целостности саркомер	Интактная ультраструктура	Микрососудистое разрежение, эндотелиальная дисфункция, тромботическая микроангиопатия
Зависимость от кумулятивной дозы	Имеется	Отсутствует	Отсутствует
Обратимость изменений	Низкая и только на ранних стадиях	Высокая	Высокая
Возобновление приема препарата	Высокий риск сердечной недостаточности и летального исхода	Относительно безопасно	Высокий риск тромботических осложнений

АОК может подразделяться на острую и хроническую, которая в свою очередь может быть ранней или поздней. Острая кардиотоксичность довольно редка и оказывает временный эффект. Она возникает в течение 1–2 недель после лечения и характеризуется неспецифическими изменениями ЭКГ: низким вольтажом QRS, удлинением интервала QT и суправентрикулярной тахикардией [4]. Наиболее часто встречается ранняя форма хронической АОК. Ее первые проявления регистрируются, как правило, через год после завершения последнего курса химиотерапии и впоследствии развиваются в дилатационную кардиомиопатию. Поздняя форма кардиотоксичности отличается бессимптомным протеканием патофизиологического процесса в течение длительного периода – от одного года до тридцати лет. Наиболее неблагоприятным клиническим проявлением данного типа

АОК является хроническая сердечная недостаточность, которая с вероятностью 50% завершается летальным исходом [5].

Этиология антрациклин-опосредованной кардиотоксичности

Этиология АОК до конца не ясна. На сегодняшний день АОК описывают как многофакторный процесс, приводящий к гибели кардиомиоцитов [6].

Окислительный стресс

В отличие от других тканей, миокард чрезвычайно подвержен окислительному повреждению по причине низкого уровня антиоксидантных ферментов, таких как пероксидаза, каталаза и супероксиддисмутаза. Кроме того, доксорубицин содержит хиноновые группы, которые могут быть восстановлены до полухинона (представляющего собой нестабильный метаболит), способного вступать в реакцию с молекулярным кислородом (акцептор электронов) и быстро трансформироваться в исходное соединение. Такой окислительно-восстановительный цикл приводит к образованию свободных радикалов в митохондриях, что обуславливает их дисфункцию и вызывает кардиотоксичность [7]. О повреждении миокарда свидетельствует перекисное окисление липидов, которое происходит в результате увеличения продукции активных форм кислорода (АФК), в том числе супероксид-анион радикалов ($O_2^{\cdot-}$) и гидроксильных радикалов (OH^{\cdot}), а также активных метаболитов, таких как перекись водорода (H_2O_2), синглетный кислород (O_2) и др. [8].

Обмен железа

Сообщается, что доксорубицин способен воздействовать на метаболизм железа из-за его сильного сродства к данному металлу и имеет возможность образовывать комплексы «железо – доксорубицин», которые в свою очередь реагируют с кислородом и запускают продукцию АФК [9]. Таким образом, некоторые исследователи полагают, что комплексы «железо – доксорубицин» ответственны за развитие окислительного стресса, который в конечном итоге приводит к возникновению кардиотоксичности. Однако в физиологических условиях свободного железа недостаточно для образования вышеупомянутых комплексов в таком количестве, которое необходимо для возникновения кардиомиопатии [10].

Кальциевый гомеостаз

Дисрегуляция метаболизма Ca^{2+} является наиболее изученным механизмом АОК. Доксорубицин регулирует уровень внутриклеточного кальция за счет следующих механизмов [11]:

- 1) взаимодействия с RYR2-рецепторами, модулирующими кальциевые каналы;
- 2) связывания с кальсеквестрином, участвующим в депонировании кальция, и с саркоплазматическим насосом SERCA_{2A};

3) активации кальций-кальмодулин киназы (CaMKII), которая обуславливает отток кальция в митохондрию.

Помимо прямого воздействия антрациклинов на метаболизм кальция в кардиомиоцитах, возможны также не прямые механизмы, реализуемые аттрациклиновыми метаболитами. Так, доксорубицинол – гидроксильный метаболит доксорубицина – за счет восстановления карбонильной группы способен ингибировать натрий-кальциевый канал. Данный метаболит может также воздействовать на натрий-калиевый насос, что приводит к нарушению градиента натрия, необходимого для поступления кальция в сарколемму кардиомиоцитов [12].

Структурные изменения саркомер

Недавние исследования показали, что нарушение структурной целостности титина напрямую связано с развитием дилатационной кардиомиопатии [13]. Титин является ключевым компонентом саркомер сердца, занимает пространство от М-линии до Z-диска. Данный белок обладает множеством функций – от структурных до регуляторных. Известно, что доксорубицин вызывает быструю деградацию титина через активацию протеолитических путей, приводящих к дисбалансу в энергетическом метаболизме миокарда. Кроме того, сообщалось, что деградация титина также происходит при активации кальпаинов (кальций-зависимых протеаз), ингибирование данных белков обеспечивает сохранение сердечной функции после лечения доксорубицином [14]. В другой работе было показано, что снижение уровня белка с анкириновыми повторами (CARP), который регулирует экспрессию генов в миокарде, приводит к дестабилизации саркомеров [15].

Апоптоз

Апоптотическая гибель кардиомиоцитов прежде всего сопряжена с усилением свободнорадикального окисления [16]. Известно, что окислительный стресс активирует регулируемую апоптотические сигналы киназу 1 (ASK1), которая через сигнальные пути JNK и p38 MAPK индуцирует апоптоз [17]. Установлено, что транскрипционный фактор NF-κB в кардиомиоцитах новорожденных крыс, подвергшихся воздействию доксорубицина, оказывает проапоптотический эффект посредством прямой активации генов апоптотических белков FasL, Fas, c-Myc и p53 [18].

Диагностика антрациклиновой кардиотоксичности

Диагностика АОК осложняется комплексностью патогенетического процесса, бессимптомной формой развития заболевания, дефицитом высокоточных маркеров. В связи с этим следует особое внимание уделить преимуществам и недостаткам современных неинвазивных методов диагностики и мониторинга сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных антрациклиновой химиотерапией (табл. 2) [19].

Характеристика неинвазивных методов диагностики антрациклин-опосредованной кардиотоксичности

Метод	ЭКГ	2D ЭхоКГ	3D ЭхоКГ	MuGA	СТЭ	MPT
Преимущества	Широко доступный метод, низкая стоимость, отсутствие радиационного излучения	Широко доступный метод, низкая стоимость, отсутствие радиационного излучения	Точность, низкая вариабельность между наблюдениями	Воспроизводимость, точность	Высокая степень воспроизводимости, позволяет обнаружить субклиническую дисфункцию ЛЖ	Отсутствие радиационного излучения, высокое пространственное разрешение, возможность исследовать другие структуры отдельно от ФВЛЖ
Недостатки	Низкая специфичность	Ограничен качеством изображения, высокая вариабельность между различными наблюдениями, низкая чувствительность для выявления ранней дисфункции миокарда	Точность зависит от качества изображения, дорогостоящая технология, необходимо специализированное обучение	Радиационное воздействие, не доступна информация о возможной аномалии движения стенок, структуре клапанов и состоянии правого желудочка	Доступен только в крупных центрах, необходимы дальнейшие исследования порога изменчивости глобальной продольной деформации.	Длительность получения изображения, высокая стоимость, низкая доступность, необходимо специализированное обучение

ЭКГ-мониторинг

Изменения на электрокардиограмме являются неспецифическими. По данным литературы, к ним относятся: изменения сегмента ST и зубца T, синусовая тахикардия, удлинение интервала QT. Исследования показали, что удлинение интервала QT предсказывает высокий риск злокачественной желудочковой аритмии. ЭКГ – это простой, удобный и неинвазивный метод, который обычно используется для определения АОК в клинической практике, но он отличается низкой специфичностью (табл. 2) [19].

Радионуклидная ангиография

Многовходная артериография (Multiple-Gated Arteriography), MuGA-сканирование (MuGA Scan) основываются на использовании эритроцитов, помеченных технецием-99, что позволяет измерить объем крови в желудочках сердца. Гамма-камера служит для детекции излучения, испускаемого радиоактивными метками, и передачи соответствующей информации на компьютер, который генерирует изображение бьющегося сердца [20].

Исторически радионуклидная ангиография была одним из предпочтительных методов серийной оценки фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у больных, получающих курсы химиотерапии, и даже считалась золотым стандартом в прошлом для некоторых групп риска из-за высокой воспроизводимости, меньшей изменчивости во время наблюдения по сравнению с двухмерной эхокардиографией [21].

Однако большое ретроспективное исследование показало, что это не точный метод для прогнозирования сердечной недостаточности [22]. Аналогично ЭхоКГ к тому моменту, когда показатели ФВ ЛЖ снижаются, уже имеется значительное повреждение миокарда. Самым большим ограничением радионуклидной ангиографии является наличие излучения, которое будет накапливаться при выполнении серийного сканирования во время курса химиотерапии (табл. 2) [23].

Двумерная эхокардиография

Благодаря своей доступности, низкой цене и безопасности 2D ЭхоКГ в настоящее время является предпочтительным методом визуализации, используемым в большинстве медицинских центров для оценки начального состояния и мониторинга сердечной токсичности. Она не только позволяет провести полную оценку функционального состояния миокарда, но также предоставляет дополнительную информацию о структуре перикарда, клапанов сердца, диастолических параметрах и гемодинамических показателях [24]. Однако некоторые исследователи утверждают, что 2D ЭхоКГ имеет низкую чувствительность для выявления ранних нарушений функции миокарда и субклинической кардиотоксичности (табл. 2) [25]. По этой причине данный метод следует сочетать с другими средствами оценки ФВ ЛЖ.

Трехмерная эхокардиография

В последние годы 3D ЭхоКГ приобретает все большую популярность в диагностике АОК. Данный метод позволяет оценить структурные особенности сердца, объемы камер и функциональное состояние миокарда, сочетая при этом доступность 2D эхокардиографии и многомерность данных магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ) [26]. Результаты 23 исследований, которые включали 1174 пациента, свидетельствовали о том, что 3D ЭхоКГ демонстрирует превосходную точность для измерения объема и оценки состояния левого желудочка, а также минимальную вариабельность внутри и между наблюдателями по сравнению с 2D ЭхоКГ [27]. Но, несмотря на доказанную точность в оценке состояния сердечно-сосудистой системы после антрациклиновой терапии, метод 3D ЭхоКГ имеет некоторые ограничения. Его точность зависит от качества изображения, а реализация предполагает дорогостоящие технологии и специальное обучение (табл. 2).

Спекл-трекинг эхокардиография (СТЭ)

Основной принцип данного метода заключается в следующем: каждый сегмент ткани миокарда кодируется индивидуальным оттенком серого цвета. При пространственном распределении оттенков формируется особый рисунок, который называют speckle pattern, что в переводе с английского языка означает «рисунок акустических пятен» [28]. Такой рисунок характеризует акустические свойства ткани и является специфическим для каждого сегмента. При изменении положения сегмента во время сердечного цикла меняется и пространственное размещение акустических точек, а современное программное обеспечение ультразвуковых сканеров дает возможность отслеживать кадр за кадром смещение данных пятен (speckles) [29]. Основным показателем, который измеряется данным методом, является глобальная продольная деформация. Во время химиотерапии изменения глобальной продольной деформации более чем на 15% от исходного уровня рассматриваются как аномальные и являются вероятным предиктором кардиомиопатии [24]. В мета-анализе, содержащем 16 работ, в которые был включен 5721 пациент с различной этиологией основных сердечно-сосудистых осложнений, таких как сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и клапанная болезнь сердца, было показано, что определение глобальной продольной деформации более эффективно по сравнению с исследованием ФВ ЛЖ для прогнозирования общей смертности и основных сердечно-сосудистых осложнений [30]. В когорте онкологических больных почти у каждого третьего пациента с нормальными значениями ФВ ЛЖ по результатам 3D ЭхоКГ были клинически значимые изменения глобальной продольной деформации. Кроме того, ранние изменения глобальной продольной деформации позволяют прогнозировать снижение ФВ ЛЖ и последующую клиническую сердечную недостаточность на 15-м месяце наблюдения (табл. 2) [31].

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

МРТ позволяет оценить морфологические особенности сердца, функциональное состояние миокарда, метаболизм и реологические свойства крови, отследить положение и размер отека, обусловленного инфарктом, и не влияет на сердечную функцию. В небольшом ретроспективном исследовании с помощью МРТ было показано отсроченное увеличение субэпикардальной боковой стенки ЛЖ у больных раком молочной железы, характерное для трастузумаб-индуцированного миокардита [32]. Также в эксперименте с животными, которые были подвергнуты воздействию доксорубина, была доказана точность МРТ для выявления прогностических признаков дисфункции ЛЖ [33].

На сегодняшний день МРТ представляется наиболее точным неинвазивным методом для определения функционального состояния миокарда; тем не менее повторные обследования весьма дорогостоящи и не могут рассматриваться в качестве рутинной практики (табл. 2) [34].

Золотым стандартом выявления ранних признаков АОК считается субэндомикардиальная биопсия, поскольку она позволяет валидировать результаты неинвазивных методов. Она отражает происходящие изменения в миокардиальной ткани: вакуолизацию и лизис клеток, интерстициальный отек, фиброз, миграцию лейкоцитов [10]. Однако данный метод имеет ряд ограничений: инвазивность, качество взятого образца биопсии и сложность забора материала, содержащего поврежденный миокард. Поэтому эндомикардиальную биопсию не используют в качестве метода первой линии диагностики или мониторинга кардиотоксичности.

Профилактика антрациклин-опосредованной кардиотоксичности

Сравнительно небольшое число работ посвящено эффективности сердечно-сосудистых препаратов в профилактике АОК.

На сегодняшний день для предупреждения развития кардиотоксичности разрабатываются способы адресной доставки антрациклинов, проходят испытания новые аналоги доксорубина, совершенствуются комбинированные терапевтические схемы. Тем не менее использование кардиопротекторных препаратов для профилактики АОК до сих пор не получило официальных рекомендаций [35].

Cardinale D. и соавторы исследовали эффективность эналаприла в группе онкологических больных, получавших высокие дозы антрациклиновых препаратов [36]. Применение эналаприла началось через месяц после последнего курса химиотерапии и длилось в течение года. Исследование продемонстрировало высокий уровень тропонина I и снижение ФВ ЛЖ в группе больных, не получавших препарат. Доказано, что применение эналаприла предотвращает снижение ФВ ЛЖ и увеличение конечных диастолических и

систолических объемов [36]. Наиболее перспективным кардиопротекторным препаратом, эффективным в профилактике как острой, так и хронической АОК, считается дексразоксан. Его кардиопротекторный эффект заключается в снижении продукции АФК и предотвращении апоптоза кардиомиоцитов [35].

В проспективном исследовании эффективности карведилола было установлено, что профилактическое использование данного препарата при лечении больных РМЖ, получавших антрациклиновую терапию, защищает левый желудочек от возможных нарушений [37]. Вместе с тем необходимо отметить, что возможности ингибиторов АПФ, β -адреноблокаторов и сартанов у пациентов с антрациклиновой КМП ограничены их гипотензивным эффектом, поскольку АОК часто сопровождается артериальной гипотонией [38].

Ряд исследований был посвящен эффективности антиоксидантных соединений в профилактике АОК [39, 40, 41]. Результаты оказались противоречивыми. С одной стороны, в экспериментах *in vitro* такие антиоксиданты, как витамин Е, селен, нимесулид, успешно предотвращали апоптоз кардиомиоцитов. С другой стороны, в исследованиях *in vivo* их эффективность была крайне низка [42].

Заключение

Таким образом, несмотря на совершенствование неинвазивных методов диагностики и прогнозирования АОК, проблема с выявлением ранних признаков сердечно-сосудистых осложнений на фоне антрациклиновой терапии остается нерешенной. Определенные трудности обусловлены многофакторностью патогенеза АОК, некоторые аспекты которого по-прежнему не ясны. Наиболее пристального изучения требуют случаи бессимптомной хронической АОК, которые часто оказываются не диагностируемыми современными методами. В последнее время ставится под сомнение универсальность показателя ФВ ЛЖ в раннем выявлении АОК. В связи с этим особый интерес представляют новые молекулярно-генетические маркеры сердечно-сосудистых осложнений, индуцированных антрациклиновыми препаратами. Будущие проспективные рандомизированные контролируемые исследования должны быть направлены на определение оптимальных диагностических подходов с использованием традиционных и новых биомаркеров, а также новых неинвазивных методов визуализации. Данные стратегии должны быть индивидуализированы с учетом сердечно-сосудистого риска пациента и потенциального кардиотоксичного эффекта от планируемой терапии. Крайне немногочисленны исследования, посвященные профилактике АОК, а их результаты весьма противоречивы. В связи с этим представляются перспективными дальнейшие исследования в данном направлении.

Финансирование осуществлялось в рамках государственного задания «Молекулярно-генетические предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных раком молочной железы, подвергнутых лекарственной терапии».

Список литературы

1. Ky B., Putt M., Sawaya H., French B., Januzzi J.L. Jr., Sebag I.A., Plana J.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., Wiegers S.E., Martin R.P., Picard M.H., Gerszten R.E., Halpern E.F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63(8). P. 809-816. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.
2. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M. 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. Vol. 37(36). P. 2768-2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
3. Lancellotti P., Zamorano J., Galderisi M. *Anticancer Treatments and Cardiotoxicity: Mechanisms, Diagnostic and Therapeutic Interventions.* Academic Press, 2016. 470 p. DOI: 10.1016/C2014-0-02740-2.
4. Голубцов О.Ю., Тыренко В.В., Лютов В.В. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии // *Современные проблемы науки и образования.* 2017. № 2. С. 126. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26380> (дата обращения: 22.10.2019).
5. Шуйкова К. В., Емелина Е. И., Гендлин Г. Е., Сторожаков Г. И. Изменение функции левого желудочка сердца у больных с лимфомами на фоне введения антрациклиновых антибиотиков // *Российский кардиологический журнал.* 2016. Т. 21. № 1. С. 41-46. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-1-41-46.
6. Ghigo A., Li M., Hirsch E. New signal transduction paradigms in anthracycline-induced cardiotoxicity. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2016. P. 1916-1925. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.01.021.
7. Ichikawa Y., Ghanefar M., Bayeva M., Wu R., Khechaduri A., Naga Prasad S.V., Mutharasan R.K., Naik T.J., Ardehali H. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *The Journal of Clinical Investigation.* 2014. Vol. 124(2). P. 617-630. DOI: 10.1172/JCI72931.

8. Varricchi G., Ameri P., Cadeddu C., Ghigo A., Madonna R., Marone G., Mercurio V., Monte I., Novo G., Parrella P., Pirozzi F., Pecoraro A., Spallarossa P., Zito C., Mercurio G., Pagliaro P., Tocchetti C.G. Antineoplastic drug-induced cardiotoxicity: A redox perspective. *Frontiers in Physiology*. 2018. P. 167. DOI: 10.3389/fphys.2018.00167.
9. Gorini S., De Angelis A., Berrino L., Malara N., Rosano G., Ferraro E. Chemotherapeutic Drugs and Mitochondrial Dysfunction: Focus on Doxorubicin, Trastuzumab, and Sunitinib. 2018. P. 7582730. DOI: 10.1155/2018/7582730.
10. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G., Gianni L. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological Reviews*. 2004. Vol. 56(2). P. 185-229. DOI: 10.1124/pr.56.2.6.
11. Zhang S., Liu X., Bawa-Khalife T., Lu L.S., Lyu Y.L., Liu L.F., Yeh E.T. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nature Medicine*. 2012. Vol. 18(11). P. 1639-1642. DOI:10.1038/nm.2919.
12. Fernandez-Chas M., Curtis M.J., Niederer S.A. Mechanism of doxorubicin cardiotoxicity evaluated by integrating multiple molecular effects into a biophysical model. *Br. J. Pharmacol.* 2018. Vol. 175(5). P. 763-781. DOI: 10.1111/bph.14104.
13. McNally E.M. Genetics: Broken giant linked to heart failure. *Nature*. 2012. Vol. 483(7389). P. 281-282. DOI: 10.1038/483281a.
14. Nakagawa T., Zhu H., Morishima N., Li E., Xu J., Yankner B.A., Yuan J. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. *Nature*. 2000. Vol. 403(6765). P. 98-103. DOI: 10.1038/47513.
15. Lim C.C., Zuppinger C., Guo X., Kuster G.M., Helmes M., Eppenberger H.M., Suter T.M., Liao R., Sawyer D.B. Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes. *The Journal of Biological Chemistry*. 2004. Vol. 279(9). P. 8290-8299. DOI: 10.1074/jbc.M308033200.
16. Tadic M., Cuspidi C. The Role of Echocardiography in Detection of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients. *International Journal of Cancer Management*. 2017. Vol. 10(5). e8109. DOI: 10.5812/ijcm.8109.
17. Outomuro D., Grana D.R., Azzato F., Milei J. Adriamycin-induced myocardial toxicity: New solutions for an old problem? *International Journal of Cardiology*. 2007. Vol. 117(1). P. 6-15. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.05.005.
18. Kim D.S., Woo E.R., Chae S.W., Ha K.C., Lee G.H., Hong S.T., Kwon D.Y., Kim M.S., Jung Y.K., Kim H.M., Kim H.K., Kim H.R., Chae H.J. Plantainoside D protects adriamycin-induced apoptosis in H9c2 cardiac muscle cells via the inhibition of ROS generation and NF-kappaB activation. *Life Sciences*. 2007. Vol. 80(4). P. 314-323. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.09.019.

19. Cai F., Luis M.A.F., Lin X., Wang M., Cai L., Cen C., Biskup E. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. *Mol. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 11(1). P. 15-23. DOI: 10.3892/mco.2019.1854.
20. Curigliano G., Cardinale D., Suter T., Plataniotis G., de Azambuja E., Sandri M.T., Criscitiello C., Goldhirsch A., Cipolla C., Roila F. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. P. 155–166.
21. D'Amore C., Gargiulo P., Paolillo S., Pellegrino A.M., Formisano T., Mariniello A., Della Ratta G., Iardino E., D'Amato M., La Mura L., Fabiani I., Fusco F., Perrone Filardi P. Nuclear imaging in detection and monitoring of cardiotoxicity. *World J. Radiol.* 2014. Vol. 6(7). P. 486-492. DOI: 10.4329/wjr.v6.i7.486.
22. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003. Vol. 97. P. 2869–2879. DOI: 10.1002/cncr.11407.
23. Hesse B., Lindhardt T.B., Acampa W., Anagnostopoulos C., Ballinger J., Bax J.J., Edenbrandt L., Flotats A., Germano G., Stopar T.G., Franken P., Kelion A., Kjaer A., Le Guludec D., Ljungberg M., Maenhout A.F., Marcassa C., Marving J., McKiddie F., Schaefer W.M., Stegger L., Underwood R. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2008. Vol. 35. P. 851–885. DOI: 10.1007/s00259-007-0694-9.
24. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J.M., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhães A., Marwick T., Sanchez LY., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. 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. P. 911–939. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
25. Armstrong G.T., Plana J.C., Zhang N., Srivastava D, Green D.M., Ness K.K., Daniel Donovan F., Metzger M.L., Arevalo A., Durand J.B., Joshi V., Hudson M.M., Robison L.L., Flamm S.D. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. P. 2876–2884. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.3584.
26. Badano L.P., Boccalini F., Muraru D., Bianco L.D., Peluso D., Bellu R., Zoppellaro G., Iliceto S. Current clinical applications of transthoracic three-dimensional echocardiography. *J. Cardiovasc Ultrasound.* 2012. Vol. 20(1). P. 1–22. DOI: 10.4250/jcu.2012.20.1.1.

27. Dorosz J.L., Lezotte D.C., Weitzenkamp D.A., Allen L.A., Salcedo E.E. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 59(20). P. 1799–1808. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.037.
28. Marwick T.H., Yu C., Sun J.P. *Myocardial Imaging: Tissue Doppler and Speckle Tracking*. Wiley-Blackwell. 2007. 334 p. DOI:10.1002/9780470692448.
29. Несукай Е.Г., Даниленко А.А. Роль спекл-трекинг эхокардиографии в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний // *Артериальная гипертензия*. 2018. №2(58). С. 33-43. DOI: 10.22141/2224-1485.2.58.2018.131064.
30. Kalam K., Otahal P., Marwick T.H. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014. Vol. 100(21). P. 1673–1680. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305538.
31. Negishi K., Negishi T., Hare J.L., Haluska B.A., Plana J.C., Marwick T.H. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J. Am Soc Echocardiogr.* 2013. Vol. 26(5). P. 493–498. DOI: 10.1016/j.echo.2013.02.008.
32. Bogachkov A., Lin K., Freed B.H., Markl M., Carr J.C., Collins J.D. Myocardial strain analysis with CMR in cardiotoxicity patients using deformation field analysis: Comparison to healthy volunteers and heart transplant patients. *J. Cardiovasc Magn. Reson.* 2016. Vol. 18. W30. DOI:10.1186/1532-429X-18-S1-W30.
33. Lightfoot J.C., D'Agostino R.B. Jr., Hamilton C.A., Jordan J., Torti F.M., Kock N.D., Jordan J., Workman S., Hundley W.G. Novel approach to early detection of doxorubicin cardiotoxicity by gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in an experimental model. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2010. Vol. 3(5). P. 550–558. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.918540.
34. Armstrong A.C., Gidding S., Gjesdal O., Wu C., Bluemke D.A., Lima J.A. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2012. Vol. 5(8). P. 837–848. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.06.003.
35. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В. Кардиоонкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности // *Кардиология*. 2016. Т. 12. С. 72—79. DOI: 10.18565/cardio.2016.12.72-79.
36. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., De Giacomi G., Rubino M., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C.M. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. 2010. Vol. 55(3). P. 213-220. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.

37. Donnarumma E., Ali M.J., Rushing A.M., Scarborough A.L., Bradley J.M., Organ C.L., Islam K.N., Polhemus D.J., Evangelista S., Cirino G., Jenkins J.S., Patel RA, Lefer D.J., Goodchild T.T. Zofenopril Protects Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Increasing Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide Bioavailability. *J Am Heart Assoc.* 2016. Vol. 5(7). e003531. DOI: 10.1161/JAHA.116.003531.
38. Ma Y., Bai F., Qin F., Li J., Liu N., Li D., Li T., Xie H, Liu D., Zhou S., Liu Q. Beta-blockers for the primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2019. Vol. 20(1). P. 18. DOI: 10.1186/s40360-019-0298-6.
39. Alimoradian A., Ansarihadipour H., Changizi-Ashtiyani S., Chehrei A., Talebi R., Davudian S., Rostami S. Protective effects of omega-3, atorvastatin, vitamin E and vitamin C against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats: a comparison study. *Physiol. Pharmacol.* 2018. Vol. 22. P. 63-72.
40. Elbaky N.A.A., El-Orabi N.F., Fadda L.M., Abd-Elkader O.H., Ali H.M. Role of N-acetylcysteine and coenzyme Q10 in the amelioration of myocardial energy expenditure and oxidative stress, induced by carbon tetrachloride intoxication in rats. *Dose-Response.* 2018. Vol. 16(3). P. 1559325818790158. DOI: 10.1177/1559325818790158.
41. Deng J., Coy D., Zhang W., Sunkara M., Morris A.J., Wang C., Chaiswing L., St Clair D., Vore M., Jungsuwadee P. Elevated glutathione is not sufficient to protect against doxorubicin-induced nuclear damage in heart in multidrug resistance-associated protein 1 (Mrp1/Abcc1) null mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2015. Vol. 355(2). P. 272-279. DOI: 10.1124/jpet.115.225490.
42. Farías J.G., Molina V.M., Carrasco R.A., Zepeda A.B., Figueroa E., Letelier P., Castillo R.L. Antioxidant Therapeutic Strategies for Cardiovascular Conditions Associated with Oxidative Stress. *Nutrients.* 2017. Vol. 9(9). P. 966. DOI: 10.3390/nu9090966.