

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.12-008.46+616.72-002.772]:616.16-092.18:615.277.3:616-006.6

**КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
ПАТОГЕНЕЗА. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА**¹Анкудинов А.С., ²Галсанова Ж.Т.¹*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Иркутск, Российская Федерация, e-mail: andruhin.box@ya.ru;*²*Государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 6»,
Улан-Удэ, Российская Федерация*

Кардиоонкология – новое, актуально развивающееся направление современной кардиологии и терапии. Влияние химиотерапии злокачественных заболеваний на состояние сердечно-сосудистой системы и течение имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний у пациента, а также профилактика кардиотоксических эффектов – сложная и многопрофильная задача. Осложнения, возникающие на фоне проведения химиотерапии, заключаются в развитии нарушений сократительной способности миокарда, дестабилизации артериального давления, появлении ишемии миокарда, нарушений ритма. Пациенты, проходящие химиотерапию злокачественных новообразований, имеют значимо повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Цель исследования: изучить современные данные, касающиеся возможностей иммунологической диагностики кардиоваскулярной токсичности химиотерапии. Подготовка исследования осуществлялась путем проведения несистемного обзора публикаций с помощью сплошной выборки в базах данных PubMed, BLAST и eLibrary по ключевым словам: «артериальная гипертензия», «ишемическая болезнь сердца», «хроническая сердечная недостаточность», «кардиотоксичность», «противоопухолевая терапия». Всего было проанализировано более 100 публикаций. Для написания обзора использовались 47 работ (3 – отечественные источники). Глубина поиска составила 14 лет. В данном обзоре проанализированы современные литературные данные, касающиеся влияния химиотерапии – кардиотоксических эффектов на течение таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность. Представлены актуальные методики диагностики кардиотоксических эффектов и перспективы дальнейших исследований. Отдельно приведены данные о возможностях иммунологической диагностики на примере галектина-3 и фактора роста и дифференцировки 15. Актуальным направлением ранней диагностики является использование микроРНК в ранней специфической диагностике осложнений химиотерапии. Ранняя оценка и коррекция кардиотоксических эффектов у пациентов, проходящих химиотерапию злокачественных новообразований, важнейшая междисциплинарная задача. Ключевыми активно обсуждаемыми, с точки зрения научного поиска, способами диагностики являются иммунологическая диагностика и использование микроРНК.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, кардиотоксичность, ишемическая болезнь сердца, противоопухолевая терапия

**CARDIOVASCULAR TOXICITY IN THE TREATMENT OF CANCER:
MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS. IMMUNOLOGICAL DIAGNOSTICS**¹Ankudinov A.S., ²Galsanova Z.T.¹*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
«Irkutsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Irkutsk, Russian Federation e-mail: andruhin.box@ya.ru;*²*State Autonomous Healthcare Institution City Polyclinic No. 6, Ulan-Ude, Russian Federation*

Cardio-oncology is a new, rapidly developing field of modern cardiology and therapy. The effect of chemotherapy for malignant diseases on the state of the cardiovascular system and the course of existing cardiovascular diseases in a patient, as well as the prevention of cardiotoxic effects, is a complex and multidisciplinary task. Complications that occur during chemotherapy include the development of myocardial contractility disorders, destabilization of blood pressure, the appearance of myocardial ischemia, and rhythm disturbances. Patients undergoing chemotherapy for malignant neoplasms have a significantly increased risk of developing cardiovascular complications. To study current data on the possibilities of immunological diagnosis of cardiovascular toxicity of chemotherapy. The publication was prepared by conducting a non-systematic review of publications using a continuous sample in the PubMed, BLAST and eLibrary databases using the keywords arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, cardiotoxicity, antitumor therapy. In total, more than 100 publications were analyzed. 47 (3 – domestic sources) were used to write the review. The search depth was 12 years. This review analyzes the current literature data on the effect of chemotherapy – cardiotoxic effects on the course of such cardiovascular diseases as coronary heart disease, chronic heart failure. Current methods for the diagnosis of cardiotoxic effects and prospects for further research are presented. Data on the possibilities of immunological diagnostics using the example of galectin-3 and growth and differentiation factor 15 are presented separately. An urgent area of early diagnosis is the use of microRNAs in the early specific diagnosis of chemotherapy complications. Early assessment and correction of cardiotoxic effects in patients undergoing chemotherapy for malignant neoplasms is an important interdisciplinary task. The key diagnostic methods that are actively discussed from the point of view of scientific research are immunological diagnostics and the use of microRNAs.

Keywords: arterial hypertension, coronary artery disease, chronic heart failure, cardiotoxicity, antitumor therapy

Введение

Коморбидность при сердечно-сосудистых заболеваниях – важнейшая проблема современной кардиологии. Наличие нескольких взаимоотягощающих патологий ухудшает течение и прогноз основного сердечно-сосудистого заболевания, меняет качество жизни [1]. Проблематика коморбидности накладывает существенное социальное и экономическое бремя на систему здравоохранения в целом. Известно, что сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной смертности от всех заболеваний во всем мире [2]. Второй по значимости причиной смертности выступают онкологические заболевания, и сочетание у пациентов данной нозологии с заболеваниями сердечно-сосудистой системы создает определенный коморбидный фенотип, имеющий ряд установленных трудностей для ведения в клинической практике. По данным Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», в Российской Федерации за 2023 год было выявлено на 7,6% больше онкологических случаев по сравнению с 2022 годом: 1168,9 случая на 100 тыс. населения, смертность от новообразований – на 1,8% [3].

Пациенты с сердечно-сосудистой патологией и онкологическими заболеваниями, несмотря на отнесение их к разным группам, имеют значимое количество общих факторов риска развития. Важнейшими факторами развития онкологических заболеваний являются курение, избыточный вес, ожирение, уровень физической активности, питание [4]. Увеличение распространенности хронических неинфекционных заболеваний и факторов их развития неуклонно ведет к росту как сердечно-сосудистой, так и онкопатологии.

Актуальным направлением в данной области является изучение кардиотоксичности, развивающейся на фоне лечения онкологических заболеваний. В статье рассматриваются современные аспекты механизмов кардиотоксичности при лечении онкологических заболеваний, и возможные способы ранней диагностики данного явления.

Цель научного обзора: провести анализ современных литературных источников, касающихся способов иммунологической диагностики кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии злокачественных новообразований у пациентов с сердечной недостаточностью с целью их раннего выявления и коррекции.

Материалы и методы исследования

Проведен несистематический обзор отечественных и зарубежных литературных источников по исследуемой теме, который производился с помощью сплошной выборки в базах данных PubMed, РИНЦ и eLibrary с использованием ключевых слов: «артериальная гипертензия» (arterial hypertension), «ишемическая болезнь сердца» (coronary artery disease), «хроническая сердечная недостаточность» (chronic heart failure), «кардиотоксичность» (cardiotoxicity), «противоопухолевая терапия» (antitumor therapy). В выборку также вошли такие комбинации, как «хроническая сердечная недостаточность и противоопухолевая терапия»; «ишемическая болезнь, артериальная гипертензия и кардиотоксические эффекты». Проводился анализ информации, представленной в литературных обзорах, оригинальных исследованиях, метаанализах. Поиск информации проводился в соответствии с протоколом Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [5]. Всего было проанализировано более 100 публикаций. Для написания обзора использовались 47 работ (3 – отечественные источники). Глубина поиска составила 14 лет.

Результаты исследования и их обсуждение

Кардиотоксичность. Определение, современное представление о проблеме

Кардиотоксичность – термин, включающий в себя перечень осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, возникающих на фоне лечения онкологических заболеваний [6]. Стоит отметить, что кардиотоксичные эффекты могут развиваться как во время лечения онкологического заболевания, так и после лечения. Согласно классификация Т.М. Suter и M.S. Ewer, выделяют два типа кардиотоксического эффекта противоопухолевой терапии:

- необратимый – данный тип кардиотоксичности характерен при применении антрациклиновых антибиотиков и химиотерапии. Характеризуется нарушением сократительной функции миокарда вследствие гибели кардиомиоцитов;
- обратимый – при данном варианте кардиомиопатии характерно повреждение митохондрий и белков, отвечающих за сокращение миокарда. Такой вид кардиотоксичности характерен при применении терапии моноклональными антителами [7].

На сегодняшний день имеется существенное количество публикаций, ука-

зывающих на высокий риск негативного влияния противоопухолевой терапии на сократительную функцию левого желудочка, с последующими нарушениями ритма, удлинением интервала QT, ишемией миокарда, легочной гипертензией [8-10]. Основной обсуждаемой темой в разрезе данной проблемы является изучение развития и течения сердечной недостаточности на фоне лечения онкологической патологии.

Отдельно сегодня обсуждается бессимптомное течение кардиотоксичности на фоне лечения онкологических заболеваний, где отдельная роль уделяется использованию цитокинов [11].

Течение ишемической болезни сердца на фоне противоопухолевой терапии

По современным представлениям, одним из ключевых механизмов развития атеросклероза лежит хроническое неинфекционное воспаление, которое также тесно связано с развитием опухолевого процесса. Такие факторы, как курение, ожирение, артериальная гипертензия, злоупотребление алкоголем, снижение физической активности, избыточный вес, являются потенциальными факторами развития атеросклероза [12]. По данным исследований, у пациентов с ИБС встречаемость избыточной массы тела составляет до 80%. В свою очередь избыточная масса тела ассоциирована с 13 видами онкологических заболеваний [13]. Патогенетическая взаимосвязь избыточной массы тела и онкологии связана с интенсивной выработкой гормонов жировой ткани и такими цитокинами, как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, С-реактивный белок. По данным проспективных исследований, риск развития или ухудшение течения ИБС на фоне онкологических заболеваний увеличивается на фоне противоопухолевой терапии и продолжает возрастать даже в случае успешного излечения от онкологического заболевания [14; 15]. Кардиотоксические осложнения при лечении онкологического заболевания зависят от типа проводимой терапии. На фоне использования антрациклиновых антибиотиков происходит формирование комплексов с железом, кислотных радикалов и выработка топтозомеразы 2b в пролиферирующих клетках, что приводит к подавлению синтеза ДНК и апоптозу кардиомиоцитов.

На фоне формирования кислотных радикалов происходит прогрессирование атеросклероза [16]. Противоопухолевые препараты на основе платины способны вызывать прогрессирование эндотелиальной дис-

функции и, соответственно, атеросклероза [17]. По данным исследований, риск развития ИБС повышен в 2,6 раза у пациентов, прошедших успешное излечение рака яичек цисплатином, по сравнению с пациентами без онкологической патологии. Также было отмечено увеличение случаев острого коронарного синдрома в 17% раз в течение 1-й недели от начала лечения [18].

Лечение моноклональными антителами также повышает риск развития и прогрессирования имеющегося атеросклероза [19]. Такими же негативными свойствами в отношении лечения онкологических заболеваний обладает гормональная терапия рака молочной железы, повышая риск развития ИБС на 25% по сравнению с пациентами без онкологических заболеваний [20].

Лучевая терапия, являясь широко используемым методом в лечении онкологических заболеваний, также оказывает ряд негативных воздействий на течение ИБС. Выделяют как макро-, так и микрососудистые нарушения. По данным исследований, эндотелий сосудов очень чувствителен к действию излучения [21; 22]. Как следствие этого, возникают тромботические осложнения, нарушение гемостаза, нарушение эластичности сосудистой стенки. По результатам длительных наблюдений в США у пациенток с раком молочной железы на фоне облучения и излечения заболевания, частота развития ИБС была больше на 18,7% по сравнению с пациентами без онкологического заболевания [23]. Макрососудистые нарушения на фоне лучевой терапии проявляются в образовании новых атеросклеротических бляшек. По данным морфологических исследований, содержат меньше липопротеидов низкой плотности и больше гиперплазированной интимы [24].

Нарушение структуры интимы приводит к изменению эластичности сосудистой стенки, повышению периферического сопротивления сосудов и, как следствие, росту артериального давления. Повышение артериального давления при лечении онкологической патологии также может быть обусловлено гормональной терапией.

Развитие хронической сердечной недостаточности на фоне противоопухолевой терапии

Патогенетические механизмы приводят к структурным и функциональным изменениям миокарда, повышению уровня натрийуретического пептида и последующему развитию сердечной недостаточности (рисунок).



*Основные механизмы развития хронической сердечной недостаточности при лечении онкологических заболеваний
Составлено авторами по результатам данного исследования*

Точные механизмы развития сердечной недостаточности на фоне противоопухолевой терапии до конца не изучены. Среди известных факторов выделяют активацию воспалительных цитокинов, окислительный стресс, повреждение митохондрий, выработку свободных радикалов, деструкцию ДНК и мембраны кардиомиоцитов [25; 26]. По данным экспериментальных исследований на фоне лечения доксорубицином, смертность от развития сердечной недостаточности увеличивается в два раза по сравнению с другими видами противоопухолевой терапии [27]. При остром повреждении миокарда – появление симптомов в течение первых 14 дней на фоне старта лечения антрациклиновыми антибиотиками и их последующей отмены, возможно полное восстановление миокарда. Хронические формы, возникающие в течение года и более, как правило, трансформируются в дилатационно-гипокинетическую кардиомиопатию [28].

Таким образом, раннее выявление симптомов, признаков и рисков возникновения сердечной недостаточности является важнейшей задачей при старте противоопухолевой терапии.

Вопросы ранней диагностики

В отношении ранней диагностики кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии у пациентов с ИБС в проспективных исследованиях продемонстрирована роль использования высокочувствительного тропонина Т, повышение концентрации которого ассоциировано с кардиотоксическими эффектами [29]. Однако в более поздних исследованиях было отмечено, что данный маркер может иметь повышенную концентрацию и до начала лечения онкологии, что снижает уровень его специфичности [30]. У пациентов с ИБС, проходящих противоопухолевое лечение онкологических заболеваний, было отмечено повышение концентрации С-реактивного белка, интерлейкинов. Вместе с тем изменение уровней данных цитокинов могло быть связано непосредственно с онкологическим процессом, что указывает на высокую чувствительность данных цитокинов, однако ставит под сомнение их специфичность [31].

Актуальным направлением в ранней и специфичной диагностике влияния кардиотоксических эффектов на миокард на фоне противоопухолевой терапии представляется использование микроРНК. В проведен-

ных исследованиях отмечалась корреляция между паттернами miR-1, miR-2, miR-155, miR-214, которые выявлялись до образования новых атеросклеротических бляшек на фоне проводимой противоопухолевой терапии [32; 33].

Для пациентов с ХСН ценным диагностическим маркером является мозговой и N-концевой фрагмент натрийуретического пептида. Известно, что в диагностике сердечной недостаточности данные гормоны играют важнейшую роль, однако в использовании у пациентов с ХСН с онкологической патологией имеют ряд ограничений. Также данный маркер при наличии ожирения, клапанной патологии сердца, фибрилляции предсердий, почечной недостаточности может демонстрировать ложно сниженные уровни [34; 35]. Повышение уровня натрийуретических пептидов свыше 100 пг/мл в сочетании с одышкой в течение первых суток после начала лечения антрациклином может быть ассоциировано со значимым риском смертности от сердечно-сосудистой недостаточности [36]. Необходимость использования пептидов и тропонина Т в оценке риска дестабилизации течения сердечной недостаточности отражена в соответствующих источниках [37; 38]. По данным метаанализа 61 исследования с участием 5691 пациента с онкологическими заболеваниями и ХСН, было отмечено повышение уровня тропонина Т, а также выявлена корреляция с дисфункцией левого желудочка по сравнению с пациентами без онкологической патологии [39].

В то же время имеются данные о том, что повышение BNP и NT-proBNP может происходить до начала лечения онкологической патологии без сердечной недостаточности. Это объясняется тем, что злокачественные клетки способны вырабатывать такие вазоактивные вещества, как вазопрессин и эндотелин-1, а также сердечные гормоны – натрийуретический пептид [39–41]. Также интересно отметить исследования, указывающие на повышение онкологических маркеров при ХСН у пациентов без онкопатологии. В исследовании Shi K. и соавт. было отмечено повышение уровня СА 19-9 (рак поджелудочной железы), СА 125 и белка HE 4 (рак яичников) у пациентов с сердечной недостаточностью [42]. Открытым остается вопрос о повышении риска возникновения новообразований на фоне ХСН. Данный вопрос является очень актуальным для проведения дальнейших исследований [43].

Для оценки наличия и течения сердечной недостаточности при лечении онкологических заболеваний для оценки морфо-

функциональных изменений необходимо применять эхокардиографию с подсчетом глобальной продольной деформации левого желудочка. В зависимости от выявленных параметров выделяют 6 вариантов морфофункциональных изменений при кардиальной токсичности:

- отсутствие изменений на ЭхоКГ при наличии симптомов и повышении маркеров (тропонин Т, BNP/NT-proBNP);
- наличие диастолической дисфункции с нормальным уровнем биомаркеров (тропонин Т, BNP/NT-proBNP);
- наличие диастолической дисфункции, повышение уровня биомаркеров (тропонин Т, BNP/NT-proBNP), нормальная фракция выброса левого желудочка;
- ЭхоКГ – признаки ХСН с сохраненной фракцией выброса, наличие симптомов ХСН;
- бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка менее 50%;
- снижение фракции выброса левого желудочка менее 50% с наличием симптомов ХСН [44].

Дополнительные иммунологические маркеры

По данным исследований, определённо важную диагностическую ценность в диагностике ХСН при терапии рака имеет галектин-3 – бета-галактозид-связывающий белок, лектин, участвующий в целом ряде патогенетических процессов (воспаление, фиброз, пролиферация кардиомиоцитов, окислительный стресс, отложение коллагена) [45]. В исследованиях показана значимая диагностическая роль галектина-3 в ранней диагностике сердечной недостаточности на фоне лечения рака молочной железы [46]. Однако его прогностическое значение при данном виде ассоциации еще не изучено.

Фактор дифференцировки роста 15 – пептид из суперсемейства трансформирующего фактора роста. Повышение концентрации данного маркера отмечено у пациентов с раком молочной железы, проходивших лечение антрациклином и трастузумабом, по сравнению с пациентами без онкологической патологии. Также выявлены обратные корреляции данного маркера с уровнем фракции выброса левого желудочка [47]. Для оценки его прогностических свойств необходимо проведение проспективных исследований.

Заключение

Кардиоонкология – не только новое научное направление, сформированное необходимостью изучения и профилактики кардиоваскулярных рисков на фоне терапии

онкологических заболеваний. Пациенты, имеющие данную коморбидную ассоциацию, требуют мультидисциплинарного подхода и изучения дополнительных методик оценки ранней диагностики потенциальных осложнений. Возможно, в перспективе это станет новой специальностью в практическом здравоохранении, а не только научным направлением.

Актуальной задачей в данной области является проведение проспективных исследований, касающихся исходов течения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности хронической сердечной недостаточности, на фоне лечения онкологических заболеваний, а также методик раннего выявления кардиотоксических эффектов и их своевременной профилактики.

Список литературы

- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18. № 1. С. 5-66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Goldsborough E., Osuji N., Blaha M.J. Assessment of cardiovascular disease risk: a 2022 update // Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2022. Vol. 51. Is. 3. P. 483-509. DOI: 10.1016/j.ecl.2022.02.005.
- Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году // Сибирский онкологический журнал. 2023. Т. 22. № 5. С. 5-13. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13.
- World Health Organization. Global health estimates, 2016. Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva, Switzerland: WHO. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates> (дата обращения: 13.10.2025).
- Elsman E.B.M., Baba A., Offringa M. PRISMA-COSMIN 2024: New guidance aimed to enhance the reporting quality of systematic reviews of outcome measurement instruments. PRISMA-COSMIN steering committee // International Journal of Nursing Studies. 2024. Vol. 160. № 104880. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2024.104880.
- Attanasio U., Di Sarro E., Tricarico L. Cardiovascular biomarkers in cardio-oncology: antineoplastic drug cardiotoxicity and beyond // Biomolecules. 2024. Vol. 14. Is. 2. P. 199-210. DOI: 10.3390/biom14020199.
- Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management // European Heart Journal. 2013. Vol. 34. Is. 15. P. 1102-1111. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181.
- Jain D., Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy in clinical practice // Hospital Practice. 2019. Vol. 47. Is. 1. P. 6-15. DOI: 10.1080/21548331.2018.1530831.
- Bagnes C., Panchuk P.N., Recondo G. Antineoplastic chemotherapy induced QTc prolongation // Current Drug Safety. 2010. Vol. 5. № 1. P. 93-96. DOI: 10.2174/157488610789869111.
- Shah C., Gong Y., Szady A. Unanticipated cardiotoxicity associated with targeted anticancer therapy in patients with hematologic malignancies patients: natural history and risk factors // Cardiovascular Toxicology. 2018. Vol. 18. Is. 2. P. 184-191. DOI: 10.1007/s12012-017-9429-8.
- Sorodoc V., Sirbu O., Lione C. The value of troponin as a biomarker of chemotherapy-induced cardiotoxicity // Life. 2022. Vol. 12. P. 1183-1191. DOI: 10.3390/life12081183.
- Qu X., Tang Y., Hua S. Immunological approaches towards cancer and inflammation // Frontiers in Immunology. 2018. Vol. 8. P. 563-571. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00563.
- Bhaskaran K., Douglas I., Forbes H. Body mass index and risk of 22 specific cancers // Lancet. 2014. Vol. 384. P. 755-765. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60892-8.
- Sturgeon K.M., Deng L., Bluethmann S.M. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients // European Heart Journal. 2019. Vol. 40. P. 3889-3897. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz766.
- Cheng Y.J., Nie X.Y., Ji C.C. Long-term cardiovascular risk after radiotherapy in women with breast cancer // Journal of the American Heart Association. 2017. № e005633. DOI: 10.1161/JAHA.117.005633.
- McLaughlin M., Florida-James M., Ross M. Vascular toxicity of breast cancer chemotherapy // Vascular Biology. 2021. Vol. 3. № 1. P. 106-120. DOI: 10.1530/VB-21-0013.
- Singh S., Singh K. Atherosclerosis, ischemia, and anticancer drugs // Heart Views. 2021. Vol. 22. P. 127-133. DOI: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_45_20.
- Hjelle L.V., Gundersen P.O., Oldenburg J. Long-term platinum retention after platinum-based chemotherapy in testicular cancer survivors a 20-year follow-up study // Anticancer Research. 2015. Vol. 35. № 3. P. 1619-1625. PMID: 25750319.
- Kapers M.H.V., Smes F.M.M., Horn T. Vascular endothelial growth factor receptor inhibitor sunitinib causes a syndrome similar to preeclampsia with activation of the endothelin system // Hypertension. 2011. Vol. 58. P. 295-302. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173559.
- Yu Q., Xu Y., Yu E., Zheng Z. Risk of cardiovascular disease in breast cancer patients receiving aromatase inhibitors vs. tamoxifen: a systematic review and meta-analysis // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2021. Vol. 47. Is. 5. P. 575-587. DOI: 10.1111/jcpt.13598.
- Wijerathne H., Langston J.C., Yang Q., Sun S., Miyamoto C., Kilpatrick L.E., Kiani M.F. Mechanisms of radiation-induced endothelium damage: emerging models and technologies // Radiotherapy and Oncology. 2021. Vol. 158. P. 21-32. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.02.007.
- Abe J.I., Allen B.G., Beyer A.M., Lewandowski D., Mapuskar K.A., Subramanian V., Tamplin M.R., Grumbach I.M. Radiation-Induced Macrovesel/microvessel disease // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2024. Vol. 44. Is. 12. P. 2407-2415. DOI: 10.1161/ATVBAHA.124.319866.
- Carlson L.E., Watt G.P., Tonorezos E.S. Coronary heart disease in young women after radiation therapy for breast cancer // Journal of the American College of Cardiology. 2021. Vol. 3. № 3. P. 381-392. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.008.
- Darby S.K., Ewertz M., McGale P. The risk of coronary heart disease in women after radiation therapy for breast cancer // The New England Journal of Medicine. 2013. Vol. 368. № 11. P. 987-998. DOI: 10.1056/NEJMoa1209825.
- Avagimyan A., Mkrtchyan L., Abrahamovich O. AC-mode of chemotherapy as a trigger of cardiac syndrome X: a case study // Current Problems in Cardiology. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100994.
- Osathanon N., Phrommintikul A., Chattipakorn S. Effects of doxorubicin-induced cardiotoxicity on cardiac mitochondrial dynamics and mitochondrial function: insights for future interventions // Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2020. Vol. 24. P. 6534-6557. DOI: 10.1111/jcmm.15305.
- Stark C., Taimen P., Savunen T. Pegylated and liposomal doxorubicin is associated with high mortality and causes limited cardiotoxicity in mice // BMC Research Notes. 2018. Vol. 11. P. 148-157. DOI: 10.1186/s13104-018-3260-6.
- Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of anthracyclines // Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2020. Vol. 7. № 26. P. 26-37. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00026.
- Pravo N., Ryder M., Hulsman M. Cardiovascular biomarkers in cancer patients and their association with all-cause mortality // The Heart. 2015. Vol. 101. № 23. P. 1874-1880. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307848.

30. Endo H., Dohi T., Funamizu T. Long-term prognostic value of highly sensitive C-reactive protein for determining cancer mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Circulation*. 2019. Vol. 83. № 3. P. 630-636. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0962.
31. Fan To., Liao Yu., Xu C. Diagnostic value of circulating microRNAs as biomarkers of coronary heart disease: meta-analysis // *Anatolian Journal of Cardiology*. 2020. Vol. 24. № 5. P. 290-299. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.91582.
32. Miass G., Blesa E., Stampuloglu R.K. MicroRNAs in cardiovascular diseases // *Greek Journal of Cardiology*. 2020. Vol. 61. № 3. P. 165-173. DOI: 10.1016/j.hjc.2020.03.003.
33. Wu X., Wang L., Wang K., Li J., Chen R., Wu X., Ni G., Liu C., Das S., Sluijter J.P.G., Li X., Xiao J. ADAR2 increases in exercised heart and protects against myocardial infarction and doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Molecular Therapy*. 2022. Vol. 30. № 1. P. 400-414. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.07.004.
34. McDonagh T.A., Mota M., Adams M. Recommendations of the European Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42. № 36. P. 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
35. Гиматдинова Г.Р., Данилова, О.Е., Давыдкин, Р.К. Современные аспекты ранней диагностики кардиотоксических осложнений лекарственной терапии в онкологии // *Клиническая онкогематология*. 2022. Т. 15. № 1. С. 107-113. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-107-113.
36. District A.R., Lopez-Fernandez T., Koch L.S. The ESA Cardioncology Guide 2022, developed in collaboration with the European Association of Hematology (EHA), the European Community of Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardioncological Society (IC-OS) // *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. 2022. Vol. 23. № 10. P. 333-465. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244.
37. Cuomo A., Pirozzi F., Attanasio U. Cancer risk in patients with heart failure: epidemiology, mechanisms and clinical consequences // *Current Oncology*. 2021. Vol. 23. № 1. P. 7-15. DOI: 10.1007/s11912-020-00990-z.
38. Michel L., Minkus R.I., Mahabadi A.A. Troponins and brain natriuretic peptides for predicting cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 22. № 2. P. 350-361. DOI: 10.1002/ehf.1631.
39. Ameri P., Bertero E., Meijers W.C. Cancer is a concomitant disease in heart failure // *European Heart Journal*. 2023. Vol. 44. № 13. P. 1133-1135. DOI: 10.3390/jcdd11090263.
40. Chovanec J.Jr., Chovanec J. Sr., Chovanec M. Levels of NT-proBNP in patients with cancer // *Oncology Letters*. 2023. Vol. 26. № 1. P. 280-291. DOI: 10.3892/ol.2023.13866.
41. Lendeckel U., Karimi F., Abdulla A.L. The role of the ectopeptidase APN/CD13 in Cancer // *Biomedicines*. 2023. Vol. 11. № 3. P. 724-736. DOI: 10.3390/biomedicines11030724.
42. Shi K., van der Waal H.H., Selye H.H.V. Tumor biomarkers: association with outcomes of heart failure // *Journal of Internal Medicine*. Vol. 288. P. 207-218. DOI: 10.1111/joim.13053.
43. Anker M.S., Haehling S., Landmesser U., Coats A.J.S., Anker S.A. Cancer and heart failure-more than meets the eye: common risk factors and co-morbidities // *European Journal of Heart Failure*. 2018. Vol. 20. № 10. P. 1382-1384. DOI: 10.1002/ehf.1252.
44. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations // *Annals of Oncology*. 2020. Vol. 31. № 2. P. 171-190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
45. Baccouche B.M., Mahmoud M.A., Nief C. Galectin-3 is associated with heart failure incidence: a meta-analysis // *Current Cardiology Reviews*. 2023. Vol. 19. № 3. e171122211004. DOI: 10.2174/1573403X1966622117122212.
46. Gulati G., Heck S.L., Rese H. Neurohumoral blockade and circulating cardiovascular biomarkers during anthracycline therapy in breast cancer patients: results of the Prada study (prevention of cardiac dysfunction during adjuvant therapy of breast cancer) // *Journal of the American Heart Association*. 2017. Vol. 6. № e006513. DOI: 10.1161/JAHA.117.006513.
47. Tromp J., Boerman L.M., Sama I.E. Long-term survivors of early breast cancer treated with chemotherapy are characterized by a pro-inflammatory biomarker profile compared to matched controls // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 22. № 7. P. 1239-1246. DOI: 10.1002/ehf.1758.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.