

Кириченко Ю. Ю., Варзиева В. Г., Шестакова К. М., Черничкина А. Д.,
Палиенко А. В., Будущева О. И., Хабарова Н. В., Басханова С. Н.,
Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С., Апполонова С. А.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

МЕТАБОЛОМНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ КАК ВОЗМОЖНЫЙ НОВЫЙ СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КАРДИОВАСКУЛОТОКСИЧНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ: ПИЛОТНОЕ ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>Цель</i>	Определить спектр метаболомных профилей и структурно-функциональных показателей сосудистой стенки, связанных с риском кардиоваскулотоксичности противоопухолевой терапии (ПОТ) у онкогематологических пациентов.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 59 человек, среди которых 34 больных лимфомами (неходжкинские и лимфома Ходжкина) и 25 – множественной миеломой. Перед началом и после 3 курсов ПОТ (антрациклины, ингибиторы протеасом) выполняли пальцевую фотоплетизмографию, трансторакальную эхокардиографию, а также проводили метаболомное профилирование (98 метаболитов) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией. Полученные данные анализировали с применением методов статистики (параметрические и непараметрические критерии, логистическая регрессия, кросс-валидация).
<i>Результаты</i>	Показано, что у онкологических больных еще до начала ПОТ имеются признаки дисфункции эндотелия и повышенной жесткости сосудистой стенки (увеличенные индексы aSI, RI, IO), которые достоверно ухудшаются после специфического лечения. По данным метаболомного профилирования выявлен спектр метаболитов, ассоциированных с риском развития кардиоваскулотоксичности: повышенные концентрации аминокислот (аспарагин, серин, глутамат, глутамин, таурин, цитруллин), короткоцепочечных ацилкарнитинов (C18:1-ОН-карнитин, C16:1-ОН-карнитин, C14ОН-карнитин, C2-карнитин), интермедиатов метаболизма холина (ТМАО, диметилглицин, холин), метаболитов триптофана (гидроксииндолуксусная кислота, кинуреновая кислота). Дополнительно разработана модель логистической регрессии на основе анализа метаболомного профиля, показавшая высокую прогностическую способность (AUC=0,84) для прогнозирования кардиоваскулотоксичности ПОТ.
<i>Заключение</i>	Идентифицированы ключевые метаболиты и структурно-функциональные параметры сосудов, позволяющие выявить повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений ПОТ у пациентов с лимфомами и множественной миеломой до начала специфического лечения. Повышение концентраций аминокислот, ацилкарнитинов и метаболитов холина может служить дополнительным фактором риска инициирования/прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений. Предложенный интегративный подход, включающий как метаболомное профилирование, так и неинвазивную оценку состояния стенки сосудов, открывает широкие перспективы для персонализированной кардиопротекции онкобольных и более точного мониторинга статуса сердечно-сосудистой системы в ходе ПОТ.
<i>Ключевые слова</i>	Кардиотоксичность; васкулотоксичность; онкогематология; метаболомное профилирование; дисфункция эндотелия; профилактика сердечно-сосудистых осложнений
<i>Для цитирования</i>	Kirichenko Yu.Yu., Varsieva V.G., Shestakova K.M., Chernichkina A.D., Palienko A.V., Buduscheva O.I. et al. Metabolomic Profiling as a Potential Tool for Predicting Cancer Therapy-Related Cardiovascular Toxicity: a Pilot Single-Center Study. <i>Kardiologiya</i> . 2025;65(6):3–11. [Russian: Кириченко Ю.Ю., Варзиева В.Г., Шестакова К.М., Черничкина А.Д., Палиенко А.В., Будущева О.И. и др. Метаболомное профилирование как возможный новый способ прогнозирования кардиоваскулотоксичности химиотерапии: пилотное одноцентровое исследование. <i>Кардиология</i> . 2025;65(6):3–11].
<i>Автор для переписки</i>	Кириченко Юлия Юрьевна. E-mail: kataraza@yandex.ru

Введение

Патология сердечно-сосудистой системы (ССС) и онкологические заболевания на протяжении последних десятилетий неизменно занимают лидирующие позиции

в структуре причин смертности и заболеваемости среди мирового населения [1, 2]. Согласно международным и отечественным эпидемиологическим данным, в ближайшие десятилетия будет наблюдаться прирост заболе-

ваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО). Таким образом, общепопуляционная потребность в противоопухолевой терапии (ПОТ) в ближайшие годы возрастет на 53%. Заболеваемость ЗНО лимфоидной и кроветворной ткани в Российской Федерации среди всей онкопатологии составляет около 5% по данным за 2023 г. [3], наиболее часто встречаются неходжкинские лимфомы (НХЛ) и лимфома Ходжкина (ЛХ), множественная миелома (ММ) [3].

Современные комбинации эффективной ПОТ достоверно увеличивают период до прогрессирования заболевания и общую продолжительность жизни [4]. К сожалению, несмотря на доказанную эффективность применения химиотерапевтических препаратов, у отдельных предрасположенных лиц могут развиваться тяжелые, вплоть до жизнеугрожающих, осложнения, в первую очередь, со стороны ССС (систолическая дисфункция левого желудочка – ЛЖ, артериальная гипертензия – АГ, нарушения ритма и проводимости, тромбозы и эмболии, ишемические события и т.д.) [5, 6]. Например, в 2019 г. в США с различными проявлениями кардиоваскулотоксичности (КВТ) ПОТ столкнулись около 16,5 млн пациентов, а к 2040 г. ожидается их увеличение до 26 млн [7].

Под термином «васкулотоксичность» понимают сосудистые и метаболические нарушения, развивающиеся вследствие либо самого онкологического процесса, либо как побочные эффекты ПОТ. Спектр васкулотоксических проявлений разнообразен: инсульты, ишемические атаки, острые и хронические коронарные синдромы, коронарная и периферическая вазореактивность, феномен Рейно и др. [5, 6]. Васкулотоксичность реализуется, в первую очередь, через выраженную дисфункцию эндотелия (ДЭ) с дальнейшим ремоделированием сосудистой стенки на всех уровнях сосудистого русла, в том числе микроциркуляторном [8]. Это инициирует/усугубляет выраженность повреждения миокарда [9]. Доказано, что ДЭ является первым этапом развития патологии ССС и необратимым прогрессом заболеваний сердца [10].

В последние годы проводятся многочисленные работы по поиску дополнительных факторов риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [11, 12]. Большое внимание уделяют группе «омных» наук, занимающихся системным исследованием биологических объектов. Одна из ее важных составляющих – метаболомика – наука, изучающая конечные продукты обмена веществ в клетках организма. Метаболомный профиль – набор эндогенных метаболитов, отражающий текущий фенотип человека с учетом возможных нарушений и индивидуальных особенностей протеома, генома или транскриптома и характеризующий его индивидуальный индекс биохимических процессов.

В научной литературе представлено малое количество работ по поиску метаболомных предикторов развития ССЗ на фоне ПОТ. Таким образом, поиск ранних маркеров будущей васкулотоксичности ПОТ является актуальной и важной научной проблемой в кардиоонкологии в частности, в кардиологии в целом, поскольку это может привести к более глубокому пониманию биологии сосудов и миокарда, а также разработке новых индивидуальных терапевтических стратегий, позволяющих снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у онкологических пациентов.

Настоящая пилотная работа является начальной частью проекта, изучающего возможности использования «омных» наук в прогнозировании и ранней идентификации кардиоваскулотоксических эффектов ПОТ.

Цель

Определить спектр метаболомных профилей и структурно-функциональных показателей сосудистой стенки, связанных с риском КВТ ПОТ у онкогематологических пациентов.

Материал и методы

Всего в исследовании приняли участие 59 человек, из них 34 пациента с впервые диагностированными НХЛ и ЛХ и 25 с ММ.

Критериями включения в исследование явились: возраст пациентов (мужчин и женщин) 18–75 лет, впервые диагностированные НХЛ, ЛХ и ММ, запланированная ПХТ с использованием препаратов группы антрациклиновых антибиотиков, ингибиторов протеасом.

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Верификация гематологического диагноза проводилась в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России «Лимфома Ходжкина» 2023 г., «Неходжкинские лимфомы» 2022 г., «Множественная миелома» 2022 г.

Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 75 лет, острые формы ишемической болезни сердца (ИБС), декомпенсированные сопутствующие заболевания других органов и систем, аутоиммунные заболевания, психические заболевания, алкоголизм, наркомания, беременность, а также отказ от дальнейшего участия в исследовании.

Распределение по стадиям онкологического процесса было следующим: для лимфом (по Ann-Arbor): I стадия – 4 (12%) пациента, II стадия – 8 (23%), III стадия – 3 (9%), IV – 19 (56%); для ММ (по ISS): II стадия – 11 (44%) пациентов, III стадия – 14 (56%).

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Исследование одобрено локальным комитетом по этике Сеченовского Уни-

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов (n=59)

Показатель	Значение
Возраст, годы (M±SD)	56,36±15,74
Женский пол, n (%)	34 (56,7)
Сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска их развития, n (%)	
Курение	12 (20)
Дислипидемия	30 (51)
Сахарный диабет	8 (14)
АГ	24 (41)
СН исходно	9 (15)
ИБС исходно	6 (10)
Исходная кардиальная терапия, n (%)	
Ингибитор АПФ/БРА*	22 (37)
БАБ*	22 (37)
Статины*	19 (32)
Сахароснижающие препараты	6 (10)
Антиагреганты	10 (17)
Антикоагулянты	12 (20)
Антагонисты кальция	12 (20)
Основные лабораторно-инструментальные данные	
ФВ ЛЖ, % (Me [Q1; Q3])	62 [59; 64]
НУП положительный, n (%) (NT-proBNP >125 пг/мл; BNP >35 пг/мл)	4 (7)
Тропонин I положительный, n (%) (>34,2 пг/мл)	2 (34)

* – препараты с доказанным кардиопротективным эффектом. АГ – артериальная гипертензия; СН – сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БАБ – бета-адреноблокаторы; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; НУП – натрийуретический пептид.

верситета. Все включенные пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Выбор именно этой когорты больных обусловлен тем, что, согласно современным данным, препараты из групп антрациклиновых антибиотиков – АА (доксорубин, идарубин, эпирубин) и ингибиторов протеасом – ИП в большей мере оказывают кардиоваскулотоксические эффекты (80–90% случаев для АА, 2–25% для ИП), проявляющиеся в виде различных острых ССО (ишемия, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, АГ, тромбозы различных локализаций), а также прогрессированием длительно существующей бессимптомной дисфункции ЛЖ [6, 9].

Для оценки специфического воздействия ПОТ на структурно-функциональное состояние ССС (миокарда, стенка артериального сосуда на разных уровнях сосудистого русла), а также метаболомный профиль всем больным проводились следующие исследования: забор образцов крови для проведения метаболомного анализа, электрокардиография (ЭКГ), трансторакальная эхо-

кардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ, лазерная пальцевая фотоплетизмография – ФПГ (аппарат Ангиоскан-01, «Ангиоскан», Россия) до и после 3 курсов специфической терапии (3–4 мес). Все онкогематологические больные получали рекомендованные схемы лечения, включающие препараты АА (доксорубин, идарубин, эпирубин) и ИП (бортезомиб).

При проведении ФПГ выполняли контурный анализ скорости распространения пульсовой волны. Изучали следующие структурные параметры: частота пульса, индекс жесткости крупных проводящих артерий (aSI, stiffness index), индекс отражения мелких мышечных артерий (RI, reflection index). Для определения функционального состояния эндотелия выполняли пробу с реактивной гиперемией: результат теста оценивали по степени прироста амплитуды пульсовых волн на плечевой артерии (IO, occlusion index) после ее окклюзии в течение 5 мин посредством сфигмоманометра, времени их запаздывания или по параметру «сдвиг фаз» (PS, phase shift).

Целевой анализ плазмы крови исследуемых пациентов включал количественное определение 98 эндогенных соединений с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС).

Метаболомное профилирование панели метаболитов выполняли методом хромато-масс-спектрометрического анализа с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1200 в сочетании с тандемным масс-спектрометром Agilent 6450C («Agilent Technologies», США). Первичную обработку данных проводили в ПО «MassHunter» («Agilent Technologies», США).

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием программы StatTech v.4.7.2 (ООО «Статтех», Россия). Данные представлены как медиана (Me) и [25-й процентиль; 75-й процентиль] в случае ненормального распределения либо как средняя арифметическая величина (M) и стандартные отклонения (SD) при нормальном их распределении. Статистически значимые различия между рассматриваемыми группами пациентов устанавливали с использованием непараметрического теста Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена, учитывали значения модуля коэффициента корреляции больше 0,3.

Расчет коэффициентов модели логистической регрессии выполняли на языке программирования Python с использованием библиотеки Scikit-learn. В силу несбалансированности классов применяли метод Random Oversampling для обучающей выборки. Оценку качества модели проводили с использованием двадцатикратной кросс-валидации.

Результаты

Исходный кардиоонкологический риск и кардиоваскулотоксические эффекты противоопухолевого лечения

На основании использования стратификационных шкал оценки исходного кардиоонкологического риска (рекомендации Европейского общества кардиологов, 2022 г. [6]) 24 пациента отнесены к группе низкого риска, 17 – промежуточного, 12 – высокого и 6 – очень высокого риска.

Признаки различных вариантов КВТ выявлены у 15 больных, из них дисфункция миокарда ЛЖ определялась у 8 обследуемых (симптомная у 3, бессимптомная у 5), АГ у 4, аритмия у 2, васкулотоксичность у 1 в виде тромбоемболии легочной артерии. Всем пациентам с доказанной КВТ была назначена оптимальная кардиальная терапия в соответствии с нозологической формой.

Динамика структурно-функционального состояния стенки сосудов, включая микроциркуляцию, у онкогематологических больных

В результате исследования установлено, что у онкологических пациентов еще до проведения ПОТ имеются структурные и функциональные нарушения на уровне крупных и мелких сосудов: повышенные индексы жесткости (aSI) и отражения (RI), сниженные индекс окклюзии (IO) и сдвиг фаз (PS) (табл. 2). В ходе корреляционного анализа определены достоверные прямые сильные связи aSI и RI с количеством предсердных экстрасистол ($r=0,75$; $p<0,05$ для обоих).

Таблица 2. Параметры структурно-функционального состояния стенки сосудов у обследуемых больных в процессе исследования

Показатель	Основная группа (n=59)		p*
	до курсов ПОТ	после курсов ПОТ	
aSI, м/с (норма <8 м/с)	9,26 [8,55; 9,98]	10,44 [9,69; 11,18]	<0,001
RI, % (норма <30%)	34 [24,9; 38,8]	37 [31,3; 48,4]	0,032
PS, мс (норма >10 мс)	7,8 [6,2; 9,6]	7,2 [5,8; 9,8]	0,2
IO (норма >1,8)	1,6 [1,4; 1,8]	1,3 [1,2; 1,7]	0,002

Данные представлены как Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. p* – статистическая значимость внутригрупповых различий оценена с применением критерия Вилкоксона. ПОТ – противоопухолевая терапия; aSI (arterial stiffness index) – индекс жесткости; RI (reflection index) – индекс отражения; PS (phase shift) – сдвиг фаз; IO (occlusion index) – индекс окклюзии по амплитуде.

Таблица 3. Параметры структурно-функционального состояния стенки сосудов у пациентов до ПОТ в зависимости от наличия/отсутствия КВТ

Показатель	Без КВТ	С признаками КВТ	p
aSI, м/с (норма <8 м/с)	9,2 [7,9; 10,3]	9,2 [8; 10,2]	>0,05
RI, % (норма <30%)	34,25 [25; 41]	35 [25; 41]	>0,05
PS, мс (норма >10 мс)	7,55 [5,9; 9,4]	7,5 [6; 9,5]	>0,05
IO (норма >1,8)	1,5 [1,3; 1,83]	1,3 [1,2; 1,8]	>0,05

Данные представлены как Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. ПОТ – противоопухолевая терапия; КВТ – кардиоваскулотоксичность; aSI (arterial stiffness index) – индекс жесткости; RI (reflection index) – индекс отражения; PS (phase shift) – сдвиг фаз; IO (occlusion index) – индекс окклюзии по амплитуде.

После курсов специфической терапии все указанные параметры ремоделирования сосудистой стенки достоверно ухудшались, о чем свидетельствует статистически значимое повышение индексов жесткости и резистентности на 13 и 9% соответственно ($p<0,05$ для обоих) и снижение индекса окклюзии на 19% ($p<0,002$; см. табл. 2).

По результатам корреляционного анализа установлены умеренные/сильные связи параметров структурных и функциональных нарушений сосудов (aSI, RI, IO) с возрастом пациентов ($r=0,611$; $r=0,604$; $r=-0,353$, для возраста и aSI, и RI, и IO соответственно; $p<0,001$ для всех случаев).

С целью поиска наиболее точных структурно-функциональных предикторов КВТ ПОТ пациенты были разделены на 2 подгруппы: с развившейся КВТ и без признаков КВТ (табл. 3). По полученным данным, разницы между указанными параметрами до курсов ПОТ в обеих подгруппах не выявлено.

Динамика параметров внутрисердечной гемодинамики у включенных больных

У онкологических больных, по данным трансторакальной ЭхоКГ, не было выявлено статистически значимой динамики по основным показателям до и после курсов ПОТ: размеры и объемы камер сердца, систолическая и диастолическая функция ЛЖ, толщина стенок миокарда ($p>0,05$ для всех сравнений). Отсутствие изменений внутрисердечных параметров объясняется, по-видимому, небольшим периодом наблюдения, а также приемом кардиопротективных препаратов отдельными пациентами.

Таблица 4. Статистически значимо различающиеся метаболиты в группах с КВТ и без развития КВТ

Показатель	Без КВТ	С признаками КВТ	Класс	p	AUC ROC
Пантотеновая кислота	0,16±0,06	0,21±0,04	Водорастворимые витамины, нуклеозиды [системное воспаление, артериальная гипертензия]	<0,01	0,52
Цитидин	0,37±0,005	0,38±0,007		<0,001	0,58
Аденозин	0,22±0,01	0,23±0,01		<0,05	0,52
ТМАО	2,63±2,9	4,48±2,7	Метаболизм холина [атеросклероз, прогрессирующие ССЗ]	<0,05	0,67
ДМГ	0,38±0,07	0,47±0,12		<0,05	0,68
Холин	18,97±3,5	23,77±5,9		<0,05	0,72
Аспарагин	23,75±5,0	27,95±5,1	Аминокислотный метаболизм [окислительный стресс, системное воспаление, атеросклероз]	<0,05	0,65
Серин	70,012±15,4	88,33±25,2		<0,05	0,60
Глутамат	102,53±41,8	145,14±57,1		<0,05	0,65
Глутамин	252,83±48,4	292,60±59,8		<0,05	0,63
Таурин	21,14±5,1	28,83±7,8		<0,01	0,69
Цитруллин	19,80±5,6	24,40±7,5	<0,05	0,69	
Кинуреновая кислота	0,044±0,01	0,056±0,02	Метаболизм триптофана [воспаление, прогрессирующие онкозаболевания]	<0,05	0,50
ГИУК	0,069±0,05	0,094±0,03	<0,05	0,53	
C18:1-ОН-карнитин	0,0013±0,0007	0,0024±0,001	Ацилкарнитины [окислительный стресс, прогрессирующие ССЗ]	<0,05	0,51
C16:1-ОН-карнитин	0,00079±0,0003	0,0015±0,001		<0,05	0,61
C14ОН-карнитин	0,0022±0,0007	0,0036±0,002		<0,05	0,47
C2-карнитин	8,034±3,8	9,786±1,94		<0,05	0,58

Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение, КВТ – кардиоваскулотоксичность; ТМАО – триметиламиноксид; ДМГ – диметилглицин; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ГИУК – гидроксипрокатехиновая кислота.

Данные метаболомного анализа в исследуемых группах

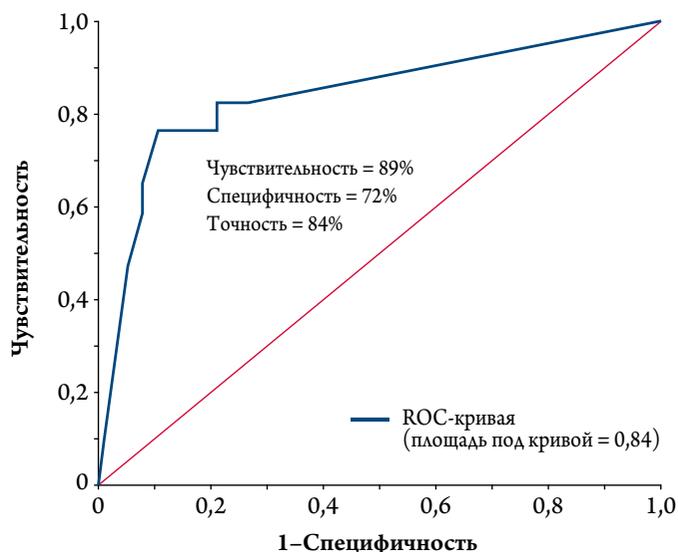
Метаболомный анализ и определение метаболомных предикторов ССЗ на фоне ПОТ также проводились в двух подгруппах – с наличием КВТ и без признаков КВТ на фоне лечения. Целевое метаболомное профилирование включало количественное определение 98 эндогенных метаболитов.

В результате целевого метаболомного профилирования были выявлены статистически значимые различия между подгруппами пациентов с КВТ и без КВТ подгруппами пациентов. У пациентов с признаками КВТ на фоне ПОТ выявлены статистически значимые повышения уровней аминокислот, ацилкарнитинов и производных холина, характеризующие хроническое системное воспаление, окислительный стресс, ускоренное развитие атеросклероза и ССЗ (ИБС, сердечная недостаточность). В таблице 4 представлены статистически значимо различающиеся метаболиты с указанием их химического класса и участия в этапах сердечно-сосудистого континуума, направления изменения в КВТ группе, значением p и площади под кривой ошибок.

Согласно представленным данным, прогностическая способность выявленных метаболитов, выраженная значением площади под ROC-кривой, относительно низкая [0,50; 0,72]. В то же время модель логистической регрессии, учитывая линейную комбинацию метаболитов, объединяет их в уравнение (формула 1), позволяющее рассчитать вероятность наступления неблагоприятного исхода (развитие КВТ). Несмотря на использование

линейной комбинации признаков, применение сигмоиды в методе логистической регрессии дает возможность моделировать нелинейные зависимости между признаками. Прогностическая способность обученной нами модели логистической регрессии, учитывающей комбинацию абсолютных концентраций четырнадцати метаболитов (Дополнительные материалы), оказалась выше, чем при применении отдельных метаболомных маркеров, и составила 0,84 (рис. 1).

Рисунок 1. ROC-кривая модели логистической регрессии



Обученная модель логистической регрессии позволяет с высокой прогностической точностью 84% рассчитать вероятность развития кардиоваскулотоксичности противоопухолевой терапии.

Таблица 5. Корреляционный анализ метаболического профиля и структурно-функциональных показателей сосудистой стенки после ПОТ у онкогематологических больных

Метаболит	aSI	RI	IO	PS
5-Гидрокситриптофан	0,38	-	-	-
Антралиловая кислота	-	-	-	0,39
Кинуреновая кислота	0,35	0,49	-	-
Индол-3-уксусная кислота	0,43	0,32	-	-
Индол-3-молочная кислота	-	-	-	-0,34
Ксантуруеновая кислота	0,39	-	-	-
Серотонин	-	-	-	0,59
Мелатонин	-0,32	-	-	-
АДМА	0,46	-	-	-
СДМА	0,44	-	-	0,37
С16-ОН-карнитин	0,38	-	-	-
С18:1-карнитин	-	-	-	-0,33
С5-карнитин	-	-	-	-0,31
С5-ДС-карнитин	-	-	-	0,34
Бетаин	0,35	-	-	-
Рибофлавин	0,33	-	-	-0,41
Цитидин	-	-	-0,32	-
Таурин	-	-	-	0,63
Уридин	0,38	-	-	-
Аланин	0,37	-	-	-
Глутамат	-	-	-	0,39
Глицин	-	-	-	0,40
Гистидин	0,36	-	-	-
Тирозин	0,37	-	-	-
Лизин	0,39	-	-	-0,32
Серин	-	-	-	0,37
Фенилаланин	-	0,43	-	-
НММА	-	-	-	0,35

ПОТ – противоопухолевая терапия; АДМА – асимметричный диметиларгинин; СДМА – симметричный диметиларгинин; НММА – монометиларгинин.

На основе данной модели были рассчитаны коэффициенты уравнения логистической регрессии, с использованием которого возможно рассчитать вероятность наступления у пациента КВТ (Дополнительные материалы). Таким образом, вероятность наличия патологии рассчитывается по формуле:

$$P(y=1 | X) = \frac{1}{1+e^{-z}} \quad (\text{Формула 1}),$$

где: $P(y = 1 | X)$ – вероятность того, что целевая переменная у равна 1 при заданных концентрациях метаболитов X ; e – основание натурального логарифма (~2,71828); z – линейная комбинация метаболитов, которая рассчитывается как:

$$z = \beta_0 + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \dots + \beta_{14} \times X_{14} \quad (\text{Формула 2}),$$

где: $\beta_0 = 0$ – свободный член (интерсепт); $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_{14}$ – коэффициенты регрессии для соответствующих метаболитов X_1, X_2, \dots, X_{14} , представленные в Дополнительных материалах.

литов X_1, X_2, \dots, X_{14} , представленные в Дополнительных материалах.

Рассчитанный порог достоверности (cut-off) классификационной модели составил 0,91.

Кроме того, проведен корреляционный анализ между метаболическими профилями исследуемых пациентов до начала специфической терапии и параметрами стенок сосудов после химиолечения (табл. 5).

В соответствии с полученными результатами корреляционного анализа можно отметить, что метаболический профиль в большей степени взаимосвязан с индексом жесткости сосудов и параметром «сдвиг фаз» (структурные и функциональные изменения крупных сосудов). Так, установлена умеренная положительная корреляция между aSI и симметричным/асимметричным диметиларгинином, рядом незаменимых аминокислот и метаболитами распада триптофана. Одновременно наблюдалась тесная положительная корреляция серотонина и таурина со сдвигом фаз, а также умеренная отрицательная связь сдвига фаз с ацилкарнитинами (С5- и С18-1-карнитин).

Обсуждение

В настоящей работе впервые проведена комплексная оценка воздействия химиотерапевтических препаратов (режимы с включением АА, ИП) на структурно-функциональное состояние сосудов различного диаметра, в том числе на уровне микроциркуляции, статус ССС и метаболический профиль у онкогематологических больных. Дополнительно проведен корреляционный анализ между количественными характеристиками метаболизма, выраженностью структурных и функциональных изменений сосудов. Кроме того, обучена «объяснимая» модель машинного обучения с использованием алгоритма логистической регрессии, которая позволяет с относительно высоким уровнем надежности прогнозировать вероятность развития у пациента КВТ по его метаболическому профилю до начала проведения ПОТ.

Стоит отметить, что прототипов подобных работ комплексного изучения значимости изменений метаболического профиля и последующих реализуемых структурно-функциональных изменений сосудистой стенки на разных уровнях как предикторов ранней васкулотоксичности, в современной литературе не найдено. В Российской Федерации единственным центром, работающим по данному направлению, является Научно-практический кардионкологический центр Сеченовского Университета.

По полученным данным, у онкогематологических больных еще до курсов ПОТ выявляются структурно-функциональные нарушения сосудистой стенки, которые достоверно ухудшаются после лечения.

При анализе метаболических профилей до лечения у подгруппы больных с КВТ были установлены стати-

стически значимые повышения уровней ряда аминокислот, интермедиатов метаболизма холина и карнитинов. Известно, что указанные эндогенные метаболиты ответственны за системное воспаление, ДЭ и окислительный стресс [13–18].

Особую роль в формировании КВТ ПОТ играет нарушение энергетического обмена. Известно, что энергетический метаболизм кардиомиоцитов в значительной степени обуславливает сократительную способность миокарда, контролируя процессы гликолиза, бета-окисления, митохондриального окислительного фосфорилирования, потребления АТФ креатинфосфатной реакцией [11]. Метаболические изменения в перечисленных процессах играют важную роль в развитии сердечной недостаточности [11, 19, 20]. Например, снижение соотношения фосфокреатинина и АТФ указывает на критический дефицит энергии и снижение способности сердца синтезировать АТФ для выполнения своих функций [21]. Изменения в активности цикла трикарбоновых кислот после перенесенного инфаркта миокарда коррелируют с уменьшением фракции выброса. Эти изменения также свидетельствуют о ранней реакции миокарда на повреждение [22].

Альфа-аминокислоты являются важными прекурсорами энергетического метаболизма, будучи тесно связанными с циклом трикарбоновых кислот. Можно предположить, что вызываемый ПОТ окислительный стресс приводит к метаболическому ремоделированию α -аминокислот для компенсации энергетических потребностей миокарда [23]. Окислительный стресс характеризуется нарушением баланса между выработкой активных форм кислорода, активных форм азота и внутренними механизмами антиоксидантной защиты, тем самым являясь основным фактором токсичности [24]. Так, избыточное накопление интермедиатов метаболизма холина может свидетельствовать об атеросклерозе и ремоделировании сосудистой стенки [25]. В данной работе в группе пациентов, у которых наблюдались васкулярные нарушения при ПОТ, установлено статистически значимое повышение циркулирующих в плазме глутамата, ТМАО, холина и диметилглицина. С учетом того, что кардиомиоциты содержат на 35–40% больше митохондрий по сравнению с другими тканями, выявленные изменения могут служить прогностически значимыми факторами риска развития кардиотоксичности. Одновременно изменение уровней ацилкарнитинов, особенно длинноцепочечных, может отражать вероятные нарушения бета-окисления жирных кислот [26].

Выявленная корреляция между диметиларгининами (АДМА, СДМА) и показателями сосудистой стенки после ПОТ, а также повышение уровня цитрулина свиде-

тельствуют о возможном дисбалансе в цикле оксида азота и мочевины и, соответственно, повышенном риске развития ДЭ [27]. Оксид азота, являясь вазодилататором и ингибитором пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, обычно повышается у пациентов с доказанными ССЗ [28]. Активная выработка оксида азота приводит к образованию пероксинитрита, способствующего перекисному окислению липидов, митохондриальному окислительному стрессу, апоптозу и некрозу [29].

Несмотря на то что ряд пациентов изначально принимали кардиопротективные препараты, в рамках настоящей работы был выявлен «метаболомный сдвиг», характеризующий высокий риск развития ССО. Данный факт свидетельствует о необходимости применения более точных и персонализированных подходов для своевременного выявления групп повышенного риска перед назначением ПОТ. Включение результатов скринингового метаболомного профилирования в повседневную практику может стать основой для персонализированной оценки рисков КВТ при проведении курсов химиотерапии, а также позволит врачам своевременно назначать таргетную кардиопротективную терапию.

Данная статья описывает первые результаты крупного междисциплинарного проекта, исследующего возможности применения «омных» наук и «омных» факторов риска (транскриптомных или протеомных) с целью прогнозирования и раннего выявления КВТ у онкопациентов.

Ограничения исследования

Ограничениями данного пилотного исследования являлись небольшое число участников эксперимента, а также одномоментный характер исследования метаболомного профиля пациентов. Последующие работы будут направлены на использование больших выборок пациентов, а также оценку изменения метаболомного профиля пациентов во времени после каждого курса химиотерапии.

Дополнительные материалы

Коэффициенты логистической регрессии для метаболитов: креатинин – 0,30; серин – 0,29; триптофан – –0,20; орнитин – 0,20; С0-карнитин – –0,16; Глицин – –0,12; бетаин – –0,12; треонин – 0,091; фенилаланин – 0,091; пролин – 0,048; лизин – –0,021; глутамин – –0,021; валин – –0,012; глутамат – 0,0028.

Заключение

Комплексная оценка структурно-функционального состояния стенки сосудов и метаболомного профиля у онкогематологических больных, получающих кардиотоксическую терапию (антрациклиновые анти-

биотики, ингибиторы протеасом), позволила определить важные изменения, предшествующие клинически выраженной кардиоваскулотоксичности. Выявленный спектр метаболомных маркеров, а также разработанная модель логистической регрессии в сочетании с регулярным инструментальным контролем (эхокардиография, фотоплетизмография) могут позволить своевременно выявлять больных с высоким риском развития кардиоваскулотоксичности и своевременно корректировать назначаемую комплексную терапию. В будущем применение методов метаболомного профилирования откроет возможности разработки персонализированных терапевтических стратегий, направленных на снижение риска развития сердечно-со-

судистых осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 24-75-00062 «Изучение роли омных маркеров (микроРНК-155, микроРНК-146а, метаболомный профиль) как ранних предикторов васкулотоксичности полихимиотерапии».

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 10.04.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21654
2. Ahmed T, Marmagkiolis K, Ploch M, Irizarry-Caro JA, Amatullah A, Desai S et al. The Year in Cardio-oncology 2022. Current Problems in Cardiology. 2023;48(1):101435. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101435
3. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). - М.: П.А. Herzen MSRI branch of the FSBI 'NMIC of Radiology' MH RF; 2024. – 276p. [Russian: Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024. – 276с]. ISBN 978-5-85502-298-8
4. Allemanni C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. Lancet. 2018;391(10125):1023–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
5. Belenkov Yu.N., Ilgisonis I.S., Kirichenko Yu.Yu., Murtuzaliev Sh.M. Cardio-oncology today: digest of the first European clinical guidelines (2022). Kardiologiya. 2023;63(7):3–15. [Russian: Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Кириченко Ю.Ю., Муртузалиев Ш.М. Кардионкология сегодня: анализ первых европейских клинических рекомендаций 2022 года. Кардиология. 2023;63(7):3–15]. DOI: 10.18087/cardio.2023.7.n2445
6. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J 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). European Heart Journal. 2022;43(41):4229–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
7. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. European Heart Journal. 2019;40(48):3889–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz766
8. Campia U, Gerhard-Herman M, Piazza G, Goldhaber SZ. Peripheral Artery Disease: Past, Present, and Future. The American Journal of Medicine. 2019;132(10):1133–41. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.04.043
9. Heckmann MB, Doroudgar S, Katus HA, Lehmann LH. Cardiovascular adverse events in multiple myeloma patients. Journal of Thoracic Disease. 2018;10(Suppl 35):S4296–305. DOI: 10.21037/jtd.2018.09.87
10. Potenza MV, Mechanick JL. The Metabolic Syndrome: Definition, Global Impact, and Pathophysiology. Nutrition in Clinical Practice. 2009;24(5):560–77. DOI: 10.1177/0884533609342436
11. Sun Q, Karwi QG, Wong N, Lopaschuk GD. Advances in myocardial energy metabolism: metabolic remodelling in heart failure and beyond. Cardiovascular Research. 2024;120(16):1996–2016. DOI: 10.1093/cvr/cvae231
12. Streese L, Springer AM, Deiseroth A, Carrard J, Infanger D, Schmaderer C et al. Metabolic profiling links cardiovascular risk and vascular end organ damage. Atherosclerosis. 2021;331:45–53. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.07.005
13. Sun X, Jiao X, Ma Y, Liu Y, Zhang L, He Y et al. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2016;481(1–2):63–70. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.11.017
14. Chen B, Abaydula Y, Li D, Tan H, Ma X. Taurine ameliorates oxidative stress by regulating PI3K/Akt/GLUT4 pathway in HepG2 cells and diabetic rats. Journal of Functional Foods. 2021;85:104629. DOI: 10.1016/j.jff.2021.104629
15. Lima MF, Amaral AG, Moretto IA, Paiva-Silva FJTN, Pereira FOB, Barbas C et al. Untargeted Metabolomics Studies of H9c2 Cardiac Cells Submitted to Oxidative Stress, β -Adrenergic Stimulation and Doxorubicin Treatment: Investigation of Cardiac Biomarkers. Frontiers in Molecular Biosciences. 2022;9:898742. DOI: 10.3389/fmolb.2022.898742
16. Rotariu D, Babes EE, Tit DM, Moisi M, Bustea C, Stoicescu M et al. Oxidative stress – Complex pathological issues concerning the hallmark of cardiovascular and metabolic disorders. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2022;152:113238. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113238
17. Santos JCF, De Araújo ORP, Valentim IB, De Andrade KQ, Moura FA, Smaniotto S et al. Choline and Cystine Deficient Diets in Animal Models with Hepatocellular Injury: Evaluation of Oxidative Stress and Expression of RAGE, TNF- α , and IL-1 β . Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2015;2015:1–11. DOI: 10.1155/2015/121925
18. Pawlak K, Domaniewski T, Mysliwiec M, Pawlak D. The kynurenes are associated with oxidative stress, inflammation and the prevalence of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. Atherosclerosis. 2009;204(1):309–14. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.014
19. Sun Q, Güven B, Wagg CS, Almeida De Oliveira A, Silver H, Zhang L et al. Mitochondrial fatty acid oxidation is the major source of cardiac adenosine triphosphate production in heart failure with preserved ejection fraction. Cardiovascular Research. 2024;120(4):360–71. DOI: 10.1093/cvr/cvae006
20. Bhullar SK, Dhalla NS. Status of Mitochondrial Oxidative Phosphorylation during the Development of Heart Failure. Antioxidants. 2023;12(11):1941. DOI: 10.3390/antiox12111941

21. Bertero E, Maack C. Alterations in myocardial metabolism. P. 211-226. [DOI: 10.1093/med/9780198891628.003.0021] In: Seferovic PM. The ESC Textbook of Heart Failure. - Oxford: Oxford University Press; 2023. ISBN: 978-0-19-889162-8
22. Dodd MS, Atherton HJ, Carr CA, Stuckey DJ, West JA, Griffin JL et al. Impaired In Vivo Mitochondrial Krebs Cycle Activity After Myocardial Infarction Assessed Using Hyperpolarized Magnetic Resonance Spectroscopy. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(6):895–904. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.001857
23. Gaworski CL, Oldham MJ, Coggins CRE. Toxicological considerations on the use of propylene glycol as a humectant in cigarettes. *Toxicology*. 2010;269(1):54–66. DOI: 10.1016/j.tox.2010.01.006
24. Pearson JN, Patel M. The role of oxidative stress in organophosphate and nerve agent toxicity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1378(1):17–24. DOI: 10.1111/nyas.13115
25. Koka S, Puchchakayala G, Boini K. Choline Treatment Activates NLRP3 Inflammasome Formation and Leads to Endothelial Dysfunction in Mice. *Current Developments in Nutrition*. 2020;4(Suppl 2):44. DOI: 10.1093/cdn/nzaa040_044
26. Roe DS, Roe CR, Brivet M, Sweetman L. Evidence for a Short-Chain Carnitine–Acylcarnitine Translocase in Mitochondria Specifically Related to the Metabolism of Branched-Chain Amino Acids. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2000;69(1):69–75. DOI: 10.1006/mgme.1999.2950
27. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Critical Care Clinics*. 2020;36(2):307–21. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.009
28. Infante T, Costa D, Napoli C. Novel Insights Regarding Nitric Oxide and Cardiovascular Diseases. *Angiology*. 2021;72(5):411–25. DOI: 10.1177/0003319720979243
29. Nazarewicz RR, Zenebe WJ, Parihar A, Larson SK, Alidema E, Choi J et al. Tamoxifen Induces Oxidative Stress and Mitochondrial Apoptosis via Stimulating Mitochondrial Nitric Oxide Synthase. *Cancer Research*. 2007;67(3):1282–90. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3099