Беленков Ю. Н.¹, Ершов В. И.¹, Антюфеева О. Н.¹, Буданова Д. А.¹, Кочкарева Ю. Б.², Гадаев И. Ю.¹, Бочкарникова О. В.¹, Соколова И. Я.¹, Кириченко Ю. Ю.¹

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

ОЦЕНКА РОЛИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И РАННИХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ключевые слова: окислительный стресс, кардиотоксичность, лимфома, хемилюминесценция лейкоцитов, малоновый диальдегид.

Ссылка для цитирования: Беленков Ю. Н., Ершов В. И., Антюфеева О. Н., Буданова Д. А., Кочкарева Ю. Б., Гадаев И. Ю., Бочкарникова О. В., Соколова И. Я., Кириченко Ю. Ю. Оценка роли показателей окислительного стресса и ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями. *Кардиология*. 2019;59(8):47–53.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить динамику показателей окислительного стресса и их роль в развитии кардиотоксичности у больных лимфопролиферативными заболеваниями на фоне полихимиотерапии. **Материалы и методы.** В исследование были включены 30 пациентов с впервые выявленными неходжкинскими лимфомами. Группу контроля составили 15 здоровых добровольцев. Для регистрации динамики образования активных форм кислорода лейкоцитами использовали высокочувствительный хемилюминесцентный метод. Состояние стартового этапа липопероксидации, заключающегося в генерации активных форм кислорода (АФК) и радикалов органических соединений, оценивали по динамике хемилюминесценции лейкоцитов. Состояние финального этапа липопероксидации, характеризующегося образованием неметаболизирующихся гидроперекисей липидов и других соединений, оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА). Определяли показатель интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов базальный (ПИХЛ баз.) и стимулированный зимозаном (ПИХЛ стим.). Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы проводили электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ) и суточное мониторирование электрокардиограммы до и после курса химиотерапии. **Результаты.** Получены данные, свидетельствующие о повышенной генерации свободных радикалов лейкоцитами у больных неходжкинскими лимфомами при проведении полихимиотерапии. После курса химиотерапии выявлены различные виды кардиотоксичности. Отмечалось значительное повышение частоты наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, при этом выявлена прямая корреляция между уровнем хемилюминесценции лейкоцитов и частотой возникновения наджелудочковой экстрасистолии после проведенного лечения ($r=0,7$; $p=0,03$). По данным ЭхоКГ, хотя фракция выброса левого желудочка и оставалась в пределах нормы в ходе полихимиотерапии, отмечалась стойкая тенденция к ее снижению ($p<0,001$). **Заключение.** В ходе данного исследования впервые выявлено повышение уровня свободнорадикальных реакций и перекисного окисления липидов при одновременном снижении антиперекисной активности плазмы у больных неходжкинскими лимфомами и их взаимосвязь с развитием кардиотоксических эффектов. Полученные результаты указывают на необходимость поиска новых ранних маркеров активации окислительного стресса, дисфункции и повреждения миокарда, которые могут помочь существенно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ходе химиотерапии и после нее.

Belenkov Yu. N.¹, Ershov V. I.¹, Antyufeeva O. N.¹, Budanova D. A.¹, Kochkareva Yu. B.², Gadaev I. Yu.¹, Bochkarnikova O. V.¹, Sokolova I. Ya.¹, Kirichenko Yu. Yu.¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Botkin Clinical Hospital, Moscow, Russia

ASSESSMENT OF THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS INDICATORS AND EARLY MARKERS OF MYOCARDIAL INJURY AND DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

Keywords: oxidative stress; cardiotoxicity; lymphoma; leukocyte chemiluminescence; malonic dialdehyde.

For citation: Belenkov Yu. N., Ershov V. I., Antyufeeva O. N., Budanova D. A., Kochkareva Yu. B., Gadaev I. Yu., Bochkarnikova O. V., Sokolova I. Ya., Kirichenko Yu. Yu. Assessment of the Role of Oxidative Stress Indicators and Early Markers of Myocardial Injury and Dysfunction in Patients with Lymphoproliferative Diseases. *Kardiologiia*. 2019;59(8):47–53.

SUMMARY

Purpose: to study dynamics of indicators of oxidative stress and their role in development of cardiotoxicity in patients with lymphoproliferative diseases at the background of polychemotherapy. *Materials and methods.* We included into this study 30 patients with newly detected Non-Hodgkin lymphomas. The control group comprised 15 healthy volunteers. For registration of dynamics of formation of oxygen active forms (OAF), we used highly sensitive chemiluminescence assay. The state of initial stage of lipoperoxidation (OAF and radicals of organic compounds) was assessed by dynamics of the leukocyte chemiluminescence. The state of final stage of lipoperoxidation (formation of nonmetabolizing lipid hydroperoxides and other compounds) was assessed by the level of malonic dialdehyde. We also determined indicator of leukocyte chemiluminescence intensity (both basal and zymosan-stimulated). For assessment of the cardiovascular system functional state before and after chemotherapy we used electrocardiography (ECG), echocardiography (EchoCG) and 24-hour ECG monitoring. *Results.* The data obtained were indicative of increased generation of free radicals by leukocytes during polychemotherapy. After chemotherapy course we detected various types of cardiotoxicity. We noted substantial elevation of frequency of supraventricular and ventricular extrasystoles. There was direct correlation between rate of appearance of supraventricular extrasystoles and level of chemiluminescence of leukocytes ($r=0.7$; $p=0.03$). According to data of EchoCG although the left ventricular ejection fraction remained within the normal range during chemotherapy, there was a persistent tendency to its decrease ($p<0.001$). *Conclusion.* In this study we for the first time in patients with Non-Hodgkin lymphomas detected an elevation of level of free radical reactions and lipid peroxidation with simultaneous lowering of antiperoxidative activity of blood plasma and their relation to development of cardiotoxic effects. The results obtained indicate to necessity of search for novel early markers of oxidative stress activation, myocardial injury and disfunction able to help to substantially decrease risk of development of cardiovascular complications during and after chemotherapy.

Information about the corresponding author: Antyufeeva Olga N. – MD. E-mail: olgaantyufeeva86@mail.ru

Распространенность неходжкинских лимфом (НХЛ) остается достаточно высокой и составляет около 70 тыс. новых случаев в год [1].

Согласно рекомендациям по лечению лимфопролиферативных заболеваний, первой линией терапии В-клеточных НХЛ чаще всего является полихимиотерапия по программе R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон). Применение указанной и других современных линий терапии значительно улучшило 5-летнюю выживаемость пациентов с НХЛ за последние 2 десятилетия [2].

К сожалению, диаметрально противоположная ситуация складывается при онкологических заболеваниях (активное деление опухолевых клеток, рост опухолевой массы, ангиогенез, повышение метаболической активности, устойчивость к лекарственным препаратам) и болезнях сердца (угнетение митоза и регенерации тканей, уменьшение количества клеток, ишемия, снижение энергообеспечения кардиомиоцитов, повышенная чувствительность к препаратам). Предполагают, что в возникновении кардиальной токсичности важную роль играют генерации активных форм кислорода (АФК). В исследованиях *in vitro* было показано, что при использовании химиопрепаратов, таких как доксорубин, цисплатин, винкристин, цитозин-арабиноза и дакарбазин, значительно повышается уровень АФК, что подтверждается изменениями активности антиоксидантной системы и концентраций продуктов перекисного окисления липидов [3]. Все это приводит к повреждению ДНК, белков, липидов и ведет к выраженным метаболическим нарушениям, дисфункции и гибели кардиомиоцитов. В дальнейшем это может проявляться снижением систолической

и диастолической функций сердца, усугублением ишемии миокарда, нарушениями в проводящей системе, развитием аритмий [4].

Согласно современным представлениям, свободнорадикальные реакции относятся к фундаментальным физиологическим процессам, обеспечивающим нормальную жизнедеятельность организма. Окислительный стресс играет определенную роль в развитии таких заболеваний, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, кардиомиопатии, гипертрофия миокарда и хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Окислительный стресс возникает в результате чрезмерного синтеза АФК или их недостаточной элиминации антиоксидантами [5, 6]. Основными источниками АФК в клетке являются митохондрии (~80%), пероксисомы, в которых проходит окисление жирных кислот, и эндоплазматический ретикулум, где происходит сворачивание окисленного белка [7–9].

Данные литературы об изменении уровня АФК при онкологических заболеваниях весьма противоречивы [10–13]. В связи с этим мы инициировали проведение данного исследования, в котором определяли динамику показателей окислительного стресса и их взаимосвязь с кардиотоксическими эффектами у пациентов с НХЛ на фоне полихимиотерапии.

Материалы и методы

На базе кафедры госпитальной терапии № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова мы провели изучение динамики и роли липопероксидных процессов в развитии кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов.

В исследование были включены пациенты с впервые выявленными НХЛ и здоровые добровольцы в качестве контрольной группы.

Для регистрации динамики образования АФК использовали высокочувствительный хемилюминесцентный метод. Состояние стартового этапа липопероксидации, заключающегося в генерации АФК и радикалов органических соединений, оценивали по динамике хемилюминесценции лейкоцитов. Состояние финального этапа липопероксидации, характеризующегося образованием неметаболизирующихся гидроперекисей липидов и других соединений, оценивали по уровню МДА. Измерение уровня генерации АФК лейкоцитами до и после лечения проводили методом люминолзависимой хемилюминесценции с помощью хемилюминометра LKB-Wallac 1251 (Швеция). Определяли показатель интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов базальный (ПИХЛ баз.) и стимулированный зимозаном (ПИХЛ стим.). Выделение нейтрофильных лейкоцитов из периферической крови больных и здоровых добровольцев проводили по стандартной методике.

Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы всем больным были проведены электрокардиография, эхокардиография и суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) до и после курса химиотерапии.

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Для статистической обработки результатов использовали параметрические и непараметрические методы (критерий Вилкоксона). Корреляционный анализ данных проводили по методу Спирмена. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 30 пациентов с НХЛ и 15 здоровых добровольцев. Средний возраст больных составил 59 лет (от 30 до 81), мужчин среди них было 54% (табл. 1).

Все больные получали различные курсы полихимиотерапии, включающие препараты ритуксимаб, цикло-

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с неходжкинскими лимфомами

Характеристика пациентов	Абс. число	%
Пол		
• Мужчины	16	54
• Женщины	14	46
Вариант лимфомы		
• В-клеточная	26	92
• Т-клеточная	4	8
Стадия заболевания		
• II	6	19
• III	7	23
• IV	17	58
В-симптомы заболевания (снижение массы тела, лихорадка, потливость)	15	50
Ишемическая болезнь сердца	9	30

фосфан, доксорубин, винкристин, этопозид, митоксантрон по стандартным программам R-СНОР, СНОР, СVP, СНОЕР, где R – ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно в нулевой день курса, С – циклофосфан 750 мг/м² внутривенно в 1-й день курса, Н – доксорубин 50 мг/м² внутривенно либо митоксантрон 10 мг/м² внутривенно в 1-й день цикла, О/У – винкристин 2 мг внутривенно в 1-й день цикла, Е – этопозид 100 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни цикла, Р – преднизолон 40 мг/м² внутрь в 1–5-й дни цикла.

Динамика показателей окислительного стресса

Анализ уровня показателей интенсивности инициального этапа липопероксидации хемилюминесценции показал, что у больных с лимфомами исходно ПИХЛ баз. и особенно ПИХЛ стим. были статистически достоверно выше показателей доноров ($p < 0,03$ для ПИХЛ баз., $p < 0,05$ для ПИХЛ стим.). До лечения ПИХЛ баз. превосходил показатели доноров в 1,3 раза, ПИХЛ стим. – в 1,5 раза. Полученные данные свидетельствовали о повышенной генерации свободных радикалов лейкоцитами у данной группы больных и, следовательно, об увеличении риска повреждающего действия на органы-мишени (табл. 2).

Непосредственно после введения цитостатиков наблюдалось статистически достоверное увеличение ПИХЛ баз. в 3,1 раза по сравнению с таковым у доноров,

Таблица 2. Уровни хемилюминесценции и МДА до лечения, сразу после введения препаратов и после завершения курса химиотерапии (M±m)

Показатель	Доноры	Больные		
		до начала лечения	сразу после введения препаратов	6-й день терапии – завершение курса
ПИХЛ баз., мВ/10 ⁶ лейкоц.	92±3,2	121,2±9,13*	379,58±28,86*	270,64±18,13
ПИХЛ стим., мВ/10 ⁶ лейкоц.	392±32,14	603,86±55,41*	1586,72±126,04*	1206,88±115,87
МДА	2,36±0,55	4,674±0,548	7,078±0,268	4,780±0,604

ПИХЛ баз. – показатель интенсивности базальной хемилюминесценции; ПИХЛ стим. – показатель интенсивности стимулированной зимозаном хемилюминесценции; МДА – малоновый диальдегид. * – $p < 0,05$.

Таблица 3. Показатели хемилюминесценции в зависимости от стадии заболевания у больных в процессе лечения (M±m)

Стадия болезни	До лечения		Сразу после введения препаратов		На 6-й день терапии	
	ПИХЛ баз.	ПИХЛ стим.	ПИХЛ баз.	ПИХЛ стим.	ПИХЛ баз.	ПИХЛ стим.
II	168,4±2,9	717,68±43,11	375,4±12,95	812,9±47,3*	241,18±11,51	992,18±86,19
III	159,2±15,53	587,48±136,4	420,8±32,7*	2056,8±76,6	183,96±22,5*	881,86±103,2
IV	1,6±11,53	551,76±155,16	560,92±104,24**	3349,56±166**	264,08±24,81	1288,82±105,28

* - p<0,05; ** - p<0,01.

а ПИХЛ стим. – в 2,6 раза. Очевидно, это объясняется активацией свободнорадикальных процессов под действием цитостатиков. По окончании курса лечения (на 6-е сутки) фиксировалось статистически достоверное повышение по сравнению с исходными значениями как ПИХЛ баз., так и ПИХЛ стим. В группе больных НХЛ ПИХЛ баз. на 6-е сутки увеличился в 2,2 раза, ПИХЛ стим. – в 1,9 раза. Таким образом, наивысшая точка активации свободнорадикальных процессов приходилась на период непосредственно после введения цитостатика. В дальнейшем наблюдалась постепенная регрессия показателей. Такая динамика свидетельствовала о повышенной активности свободнорадикальных процессов максимально после начала химиотерапевтического лечения.

Нами была выявлена обратная зависимость уровня хемилюминесценции от стадии заболевания: снижение хемилюминесценции при распространенных стадиях заболевания. Так, при II стадии ПИХЛ баз. и ПИХЛ стим. превосходили показатели при IV стадии в 2,1 и 1,3 раза соответственно. Это объяснялось тем, что на начальных стадиях нейтрофилы находятся в раздраженном состоянии, готовые к ответной реакции на зимозан повышенным генерированием и выделением в окружающую среду АФК. Однако при прогрессировании заболевания активность нейтрофилов снижалась.

Кроме того, наблюдалось резкое возрастание как базальной, так и стимулированной хемилюминесценции лейкоцитов у пациентов с более развернутыми стадиями заболевания после начала лечения, что, вероятно, обусловлено разрушением опухолевой массы, а также мобилизацией резервных эффекторных функций клеток крови, и следствием этого – усилением свободнорадикальных процессов. При II стадии ПИХЛ баз. увеличился в 2,2 раза. ПИХЛ стим. увеличился в 1,1 раза после введения цитостатиков, по окончании курса – в 1,4 и в 1,2 раза соответственно. При III стадии ПИХЛ баз. увеличился в 2,6 и 1,1 раза, ПИХЛ стим. – в 3,4 и 1,5 раза соответственно. При IV стадии ПИХЛ баз. увеличился в 6,8 и 3,2 раза, ПИХЛ стим. – в 6,1 и 2,3 раза соответственно (табл. 3).

Концентрация конечного продукта липопероксидации (МДА) у больных НХЛ превышала показатели доноров в 2 раза до проведения лечения. После введения цитостатиков концентрация МДА возростала, превышая показатели доноров в 2,9 раза. После окончания курса

лечения концентрация МДА снижалась до начального уровня. Эти данные свидетельствовали об интенсификации перекисного окисления липидов у больных лимфопролиферативными заболеваниями непосредственно после введения цитостатиков.

Имеющиеся в литературе данные разнятся с полученными в настоящем исследовании, хотя имеются и совпадения. Так, показано преобладание хемилюминесценции у больных НХЛ при сравнении с больными с неспецифической лимфаденопатией и при поражении лимфоузлов туберкулезной инфекцией. В большинстве работ показано снижение уровня хемилюминесценции после лечения, что связано с развитием нейтропении. В некоторых работах показатели хемилюминесценции зависят от стадии процесса. Так, при прогрессирующем опухолевом процессе спонтанная хемилюминесцентная активность повышается на II–III стадиях, снижаясь на IV стадии. Однако в работе O. Tullgren и соавт. у больных лимфомой Ходжкина хемилюминесценция при IV стадии была выше, чем при I [14].

Кардиотоксические эффекты противоопухолевых агентов у обследуемых пациентов

Различные варианты кардиотоксичности фиксировались у 15 (50%) больных, причем у 12 они были I-й степени в виде бессимптомных изменений на ЭКГ (снижение вольтажа QRS, отрицательный зубец T), у 3 – 3-й степени в виде нарушений, поддающихся лекарственной терапии (пароксизм фибрилляции предсердий – 1, безболевая ишемия – 2).

По результатам суточного мониторинга ЭКГ, наиболее распространенными нарушениями ритма были наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, частота которых достоверно увеличивалась после полихимиотерапии (наджелудочковых – в среднем в 2,4 раза, желудочковых – в 1,5 раза). Нами была выявлена прямая корре-

Таблица 4. Частота нарушений ритма по данным холтеровского мониторинга ЭКГ у больных НХЛ в процессе лечения (M±m, n=30)

Экстрасистолы	До лечения	После лечения	p
Наджелудочковые	386,5±112	945,7±235	<0,001
Желудочковые	548,6±25	858±41	0,002

ЭКГ – электрокардиограмма; НХЛ – неходжкинская лимфома.

Таблица 5. Динамика ФВ ЛЖ и морфометрических показателей у пациентов с НХЛ в процессе лечения по данным ЭхоКГ ($M \pm m$, $n=30$)

Показатель	Сроки исследования		p
	до лечения	после лечения	
ФВ ЛЖ, %	62,86±0,94	59,59±0,83	<0,001
ЛЖ, см	4,75±0,2	4,74±0,3	0,95
ЛП, см	3,5±0,1	3,6±0,2	0,84
ПЖ, см	2,05±0,1	2,05±0,09	0,8
ТМЖП, см	0,9±0,01	0,9±0,02	0,9
ТЗСЛЖ, см	0,96±0,015	0,98±0,018	0,26
ТПЖ, см	0,38±0,014	0,39±0,016	0,65

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; НХЛ – неходжкинская лимфома; ЭхоКГ – эхокардиография; ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТПЖ – толщина стенки правого желудочка.

ляция между уровнем хемилюминесценции лейкоцитов и частотой возникновения наджелудочковой экстрасистолии после лечения ($r=0,7$, $p=0,03$; табл. 4).

Эпизоды наджелудочковой тахикардии выявлялись у 20% ($n=6$) пациентов до курса полихимиотерапии. После лечения число эпизодов возросло в 2,6 раза и регистрировалось у 7 пациентов. У 5 пациентов на фоне терапии противоопухолевыми агентами увеличилось количество пауз, в среднем в 11 раз.

По завершении курса терапии, по данным ЭхоКГ, у 13 пациентов была выявлена стойкая тенденция к снижению фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), хотя все показатели оставались в пределах нормы (табл. 5).

Другие токсические эффекты противоопухолевого лечения

На фоне терапии у больных наблюдались различные виды токсичности лекарственных средств. Наиболее частыми были гематологические изменения, которые выявлялись у 14 (46%) пациентов и проявлялись нейтропенией, тромбоцитопенией, умеренной анемией. Другими побочными эффектами были минимальная алоpecia – у 9 (34,6%) больных, тошнота – у 5 (19%) и рвота в день начала терапии – у 2 (7,7%).

Обсуждение

По результатам исследования мы подтвердили, что у больных НХЛ выявляется закономерно повышенный уровень генерации АФК лейкоцитами, коррелирующий со стадиями заболевания: он увеличивается на II стадии, достигает максимума на III стадии и снижается на IV, и превышает таковой у здоровых добровольцев. При этом лечение цитостатическими средствами сопровождается существенной активацией свободнорадикальных реакций, достигающей максимального уровня сразу после введения препаратов.

По результатам исследования нами выявлены кардиотоксические эффекты, возникшие на фоне полихимиотерапии, в виде тенденции к снижению ФВ ЛЖ и увеличению частоты различных нарушений ритма. Как отмечено ранее, программа R-СНОР остается стандартным режимом в лечении большинства вариантов В-клеточных НХЛ, и входящий в ее состав доксорубин ответственен за большинство возникающих побочных эффектов. Применение доксорубина ограничено его кумулятивным и дозозависимым свойствами, приводящими к прогрессирующей дисфункции миокарда и снижению сократительной функции ЛЖ. Так, в одном из ретроспективных анализов частота кардиальных осложнений в течение 5 лет у пациентов с НХЛ, леченных с применением режимов СНОР/R-СНОР, составила 29% [15]. В другом крупном ретроспективном исследовании, включившем 2625 пациентов, которые получали режимы терапии, содержащие антрациклин, уровень кардиотоксичности составил 9% ($n=226$). Среднее время между окончанием курса химиотерапии и развитием клинических проявлений сердечной недостаточности достигало 3,5 мес, и, что самое примечательное, 98% всех случаев ($n=221$) кардиотоксичности были зафиксированы в течение первого года. Эти результаты еще раз подтверждают необходимость и важность мониторинга сердечно-сосудистой системы именно в первые 12 мес после завершения курса противоопухолевого лечения [16].

Развитие антрациклиновой кардиотоксичности осуществляется различными механизмами. С одной стороны, высокие уровни АФК на фоне химиотерапии неизбежно повреждают структуру ДНК и приводят к нарушению функции и гибели кардиомиоцитов. Имеется прямая корреляция между степенью нарастания генерации АФК и степенью повреждения миокарда. С другой стороны, согласно альтернативной гипотезе, основной механизм развития кардиотоксичности антрациклинов не зависит от АФК, а наоборот, зависит от прямого блокирующего действия препаратов на топоизомеразу – фермент, отвечающий за топологию молекул ДНК [17, 18].

Одним из основных методов ранней диагностики кардиотоксичности в настоящее время является оценка уровней маркеров повреждения и дисфункции миокарда в крови. К таким биомаркерам относят тропонин (сTn), мозговой натрийуретический пептид (BNP) или его неактивный N-концевой участок (NT-pro-BNP).

По результатам экспериментальных исследований, уровни сTn значительно увеличиваются при повышении кумулятивной дозы антрациклинов. При этом высокий уровень сTn вследствие повреждения кардиомиоцитов непосредственно коррелирует с уровнем поражения миокарда, обнаруженным в гистологических образцах. Во многих работах авторы показали, что увеличение уровней сTn позволяет прогнозировать дальнейшее раз-

витие дисфункции миокарда еще до выявления изменений на ЭхоКГ. В дополнение к уровню cTn было показано, что и кинетика субъединиц тропонина (сTnI и сTnT) непосредственно коррелирует с дисфункцией ЛЖ, оцениваемой с использованием ЭхоКГ [19–23].

Другими важными маркерами являются BNP и NT-proBNP. Натрийуретические пептиды – предсердный, мозговой – представляют собой гормоны одного семейства, которые секретируются в предсердиях, желудочках сердца соответственно. Эти гормоны являются регуляторами водно-солевого обмена в организме и участвуют в регуляции кровяного давления. Основным стимулом секреции натрийуретических пептидов служит увеличение давления в камерах сердца (в том числе при патологических состояниях, когда имеется дисфункция ЛЖ). BNP и NT-proBNP используются в кардиологической практике для диагностики и мониторинга ХСН. Исследователи выявили повышение уровней натрийуретических пептидов у пациентов, получавших антрациклины. В последующем роль BNP и NT-proBNP в контексте кардиотоксичности изучалась в нескольких исследованиях [24, 25].

Стоит также отметить, что повышенные уровни маркеров могут сохраняться в течение длительного времени после завершения лечения, что важно в плане мониторинга кардиотоксичности.

В связи с изложенным продолжают изучение маркеров повреждения и дисфункции миокарда и поиск

методов изучения показателей окислительного стресса более простыми и в то же время более точными способами оценки изменения этих параметров. В настоящее время нами проводится работа по оценке маркеров повреждения миокарда, функционального потенциала сердечной мышцы и окислительного стресса у больных лимфопролиферативными заболеваниями с использованием современных маркеров повреждения миокарда и окислительного стресса. Данным этапом работы является исследование пациентов с лимфомами различных гистологических вариантов, получающих современную цитостатическую терапию. Изучается динамика таких показателей, как тропонин I, NT-proBNP, H-FABP, миелопериоксидаза и супероксиддисмутаза непосредственно перед введением цитостатиков, через 3 ч после и по завершении курса полихимиотерапии.

Заключение

В результате данной работы будет осуществлена попытка оценить корреляцию между маркерами кардиотоксичности и показателями окислительного стресса при лечении выбранной группы больных.

Поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood*. 2015;125(1):22–32. DOI: 10.1182/blood-2014-05-577189
- Issa DE, van de Schans SAM, Chamuleau MED, Karim-Kos HE, Wondergem M, Huijgens PC et al. Trends in incidence, treatment and survival of aggressive B-cell lymphoma in the Netherlands 1989-2010. *Haematologica*. 2015;100(4):525–33. DOI: 10.3324/haematol.2014.107300
- Woiniak A, Drewa G, Woźniak B, Schachtschabel DO, Mila-Kierzenkowska C, Drewa T et al. The effect of antitumor drugs on oxidative stress in B16 and S91 melanoma cells in vitro. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2005;11(1):BR22-29. PMID: 15614186
- Sawyer DB. Anthracyclines and Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(12):1154–6. DOI: 10.1056/NEJMcibr1214975
- Schieber M, Chandel NS. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Current Biology*. 2014;24(10):R453–62. DOI: 10.1016/j.cub.2014.03.034
- Tong L, Chuang C-C, Wu S, Zuo L. Reactive oxygen species in redox cancer therapy. *Cancer Letters*. 2015;367(1):18–25. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.008
- Holmström KM, Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014;15(6):411–21. DOI: 10.1038/nrm3801
- Brand MD. The sites and topology of mitochondrial superoxide production. *Experimental Gerontology*. 2010;45(7–8):466–72. DOI: 10.1016/j.exger.2010.01.003
- Fransen M, Nordgren M, Wang B, Apanasets O. Role of peroxisomes in ROS/RNS-metabolism: Implications for human disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(9):1363–73. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.12.001
- Singal P, Deally C, Weinberg L. Subcellular effects of adriamycin in the heart: A concise review. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1987;19(8):817–28. DOI: 10.1016/S0022-2828(87)80392-9
- Pogirnitskaya A.V., Semenkov G.N. Chemiluminescence analysis of ROS generation by neutrophils in patients with lymphogranulomatosis. Book “Biochemistry of cancer cells.” 1990;80–1. [Russian: Погирницкая А.В., Семенкова Г.Н. Хемилюминесцентный анализ генерации АФК нейтрофилами у больных лимфогранулематозом. Сборник «Биохимия опухолевых клеток». 1990:80-1]
- Cherdynsteva N.V., Naumov S.A., Udut V.V., Peshkova O.A., Shchepetkin I.A. Blood neutrophil granulocytes oxidative metabolism in patients with gastric precancer and cancer. *Problems of oncology*. 1992;38(2):182–7. [Russian: Чердынцева Н.В., Наумов С.А., Удут В.В., Пешкова О.А., Шпеткин И.А. Окислительный метаболизм нейтрофильных гранулоцитов крови при предраке и раке желудка. Вопросы онкологии. 1992;38(2):182-7]
- Kharazmi A, Nielsen H, Hovgaard D, Borregaard N, Nissen NI. Modulation of neutrophil and monocyte function by recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor in patients with lymphoma. *European Journal of Clinical Investigation*. 1991;21(2):219–24. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1991.tb01813.x
- Tullgren O, Giscombe R, Holm G, Johansson B, Mellstedt H, Björkholm M. Increased luminol-enhanced chemiluminescence of blood monocytes and granulocytes in Hodgkin's disease. *Clinical*

- & Experimental Immunology. 2008;85(3):436–40. DOI: 10.1111/j.1365-2249.1991.tb05745.x
15. Limat S, Daguindau E, Cahn J-Y, Nerich V, Brion A, Perrin S et al. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2014;39(2):168–74. DOI: 10.1111/jcpt.12124
 16. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
 17. Tian S, Hirshfield KM, Jabbour SK, Toppmeyer D, Haffty BG, Khan AJ et al. Serum Biomarkers for the Detection of Cardiac Toxicity after Chemotherapy and Radiation Therapy in Breast Cancer Patients. *Frontiers in Oncology*. 2014;4:277. DOI: 10.3389/fonc.2014.00277
 18. Christenson ES, James T, Agrawal V, Park BH. Use of biomarkers for the assessment of chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Clinical Biochemistry*. 2015;48(4–5):223–35. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.10.013
 19. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoyek S, Aksoy S et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Annals of Oncology*. 2005;16(5):798–804. DOI: 10.1093/annonc/mdi152
 20. Garrone O, Crosetto N, Lo Nigro C, Catzeddu T, Vivenza D, Monteverde M et al. Prediction of Anthracycline Cardiotoxicity after Chemotherapy by Biomarkers Kinetic Analysis. *Cardiovascular Toxicology*. 2012;12(2):135–42. DOI: 10.1007/s12012-011-9149-4
 21. Mornoş C, Petrescu L. Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2013;91(8):601–7. DOI: 10.1139/cjpp-2012-0398
 22. Tanindi A, Cemri. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. *Vascular Health and Risk Management*. 2011;7:597. DOI: 10.2147/VHRM.S24509
 23. Serrano JM, Gonzalez I, Del Castillo S, Muniz J, Morales LJ, Moreno F et al. Diastolic Dysfunction Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Incidence and Predictors. *The Oncologist*. 2015;20(8):864–72. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0500
 24. Zidan A, Sherief LM, El-sheikh A, Saleh SH, Shahbah DA, Kamal NM et al. NT-proBNP as Early Marker of Subclinical Late Cardiotoxicity after Doxorubicin Therapy and Mediastinal Irradiation in Childhood Cancer Survivors. *Disease Markers*. 2015;2015:1–10. DOI: 10.1155/2015/513219
 25. Romano S, Fratini S, Ricevuto E, Procaccini V, Stifano G, Mancini M et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *British Journal of Cancer*. 2011;105(11):1663–8. DOI: 10.1038/bjc.2011.439

Поступила 12.05.18 (Received 12.05.18)