



УДК 616.12-008.46

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-72-83

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ У ПАЦИЕНТОВ С АНТРАЦИКЛИНИНДУЦИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.Т. Тепляков<sup>1</sup>, С.Н. Шилов<sup>2</sup>, Е.В. Гракова<sup>1</sup>, К.В. Копьева<sup>1</sup>, Е.Т. Бобылева<sup>2</sup>, Е.Н. Березикова<sup>2</sup>,  
А.А. Попова<sup>2</sup>, Е.Н. Самсонова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), ул. Киевская, 111а, Томск, Российская Федерация, 634012;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный просп., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 63009

### Основные положения

• Повышенные уровни матриксных металлопротеиназ 2 и 9 ассоциированы с иницированием и тяжестью ХСН, развившейся после терапии рака молочной железы антрациклинами, что может способствовать ремоделированию сердца и прогрессированию систолической дисфункции. Концентрации матриксных металлопротеиназ 2 и 9 в сыворотке крови служат предикторами неблагоприятного течения антрациклиндуцированной сердечной недостаточности.

### Цель

Оценить роль матриксных металлопротеиназ 2 (ММП-2) и 9 (ММП-9) в развитии и течении антрациклиндуцированной хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение 24 мес. наблюдения.

### Материалы и методы

В исследование включены 114 женщин с развившейся через 12 мес. после завершения химиотерапии по поводу рака молочной железы ХСН. Контрольную группу (n = 70) составили женщины (средний возраст 45,0 [42,0; 50,0] лет), которые получали доксорубин, но у них не развилась ХСН через 12 мес. после химиотерапии. Уровни биомаркеров (ММП-2, ММП-9, предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)) в сыворотке крови определяли с помощью сэндвич-иммуноанализа.

### Результаты

Больные ХСН имели признаки ремоделирования сердца и более высокие значения NT-proBNP, ММП-2 и ММП-9 ( $p < 0,001$ ), чем женщины из контрольной группы. Через 24 мес. наблюдения все пациенты с ХСН разделены на две группы: 1-я группа – женщины с неблагоприятным течением ХСН (n = 54), 2-я группа – с благоприятным течением патологии (n = 60). Критерии неблагоприятного течения ХСН: появление новых или ухудшение имеющихся симптомов/признаков СН и/или госпитализация вследствие декомпенсации СН; снижение фракции выброса левого желудочка более 10% или увеличение функционального класса ХСН на один или более. Исходные эхокардиографические параметры и значения NT-proBNP не различались между группами. Уровень ММП-2 был выше на 8% ( $p = 0,017$ ), ММП-9 на – 18,4% ( $p < 0,001$ ) в группе 1 в сравнении с группой 2. Также в 1-й группе уровень ММП-2 снизился через 24 мес. наблюдения, во 2-й группе, напротив, увеличился к концу периода наблюдения. Уровни ММП-2  $\geq 388,2$  пг/мл (чувствительность 46%, специфичность 80%, AUC = 0,64;  $p = 0,013$ ) и ММП-9  $\geq 21,3$  пг/мл (чувствительность 86%, специфичность 84,4%, AUC = 0,9;  $p < 0,001$ ) определены как предикторы неблагоприятного течения ХСН.

### Заключение

Ремоделирование внеклеточного матрикса может играть важную роль в патогенезе ХСН, инициируемой препаратами класса антрациклинов. Повышенные уровни ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови ассоциированы с неблагоприятным течением антрациклиндуцированной ХСН и могут быть рекомендованы при оценке риска неблагоприятного прогноза.

### Ключевые слова

Кардиотоксичность • Антрациклины • Сердечная недостаточность • Матриксные металлопротеиназы

Поступила в редакцию: 23.05.2022; поступила после доработки: 06.07.2022; принята к печати: 30.08.2022

Для корреспонденции: Сергей Николаевич Шилов, newsib54@gmail.com; адрес: Красный просп., 52, Новосибирск, Россия, 630091

Corresponding author: Sergey N. Shilov, newsib54@gmail.com; address: 52, Krasny Ave., Novosibirsk, Russia, 630091

## PROGNOSTIC VALUE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN PATIENTS WITH ANTHRACYCLINE-INDUCED HEART FAILURE

A.T. Teplyakov<sup>1</sup>, S.N. Shilov<sup>2</sup>, E.V. Grakova<sup>1</sup>, K.V. Kopeva<sup>1</sup>, E.T. Bobyleva<sup>2</sup>, E.N. Berezikova<sup>2</sup>,  
A.A. Popova<sup>2</sup>, E.N. Samsonova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (Tomsk NRMC), 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012; <sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630091

### Highlights

- Elevated levels of matrix metalloproteinases 2 and 9 are associated with the initiation and severity of CHF developed after breast cancer therapy with anthracyclines, which may contribute to cardiac remodeling and the progression of systolic dysfunction. Concentrations of matrix metalloproteinases-2 and -9 in blood serum serve as predictors of the unfavorable course of anthracycline-induced heart failure.

<b>Aim</b>	To assess the role of matrix metalloproteinases-2 (MMP-2) and 9 (MMP-9) in the development and course of anthracycline-induced chronic heart failure (CHF) during 24 months of observation.
<b>Methods</b>	The study included 114 women 12 months after completion of chemotherapy (CT) for breast cancer and developed CHF. The control group (n = 70) consisted of women (mean age 45.0 [42.0; 50.0] years old) who received doxorubicin as part of chemotherapy, but they did not develop CHF 12 months after completion of chemotherapy. The levels of biomarkers (MMP-2, MMP-9, NT-proBNP) in blood serum were determined using a sandwich immunoassay.
<b>Results</b>	Patients with CHF had signs of cardiac remodeling and higher values of NT-proBNP, MMP-2 and MMP-9 (p<0.001) than women from the control group. After 24 months of observation, all patients with CHF were divided into 2 groups: group 1 – women with an unfavorable course of CHF (n = 54), group 2 – women with favorable course of pathology (n = 60). Criteria for the unfavorable course of CHF: the emergence of new or worsening of existing symptoms/signs of heart failure; and/or hospitalization due to HF decompensation; decrease in left ventricular ejection fraction by more than 10%; or an increase in the functional class of CHF by 1 or more. Baseline echocardiographic parameters and NT-proBNP values did not differ in groups 1 and 2. Levels of MMP-2 were higher by 8% (p = 0.017) and MMP-9 by 18.4% (p<0.001) in group 1. In 1 group the level of MMP-2 decreased after 24 months of observation. In group 2 the level of MMP-2 increased by the end of the observation period. MMP-2 levels $\geq 388.2$ pg/ml (sensitivity 46%, specificity 80%; AUC = 0.64; p = 0.013) and MMP-9 $\geq 21.3$ pg/ml (sensitivity 86%, specificity 84.4%; AUC = 0.9; p<0.001) were determined as predictors of an unfavorable course of CHF.
<b>Conclusion</b>	Remodeling of the extracellular matrix may play an important role in the pathogenesis of CHF initiated by drugs of the anthracycline class. Elevated levels of MMP-2 and MMP-9 in the blood serum are associated with an unfavorable course of anthracycline-induced CHF and can be recommended when assessing the risk of an unfavorable course of pathology.
<b>Keywords</b>	Cardiotoxicity • Anthracyclines • Heart failure • Matrix metalloproteinases

Received: 23.05.2022; received in revised form: 06.07.2022; accepted: 30.08.2022

### Список сокращений

ВКМ	– внеклеточный матрикс	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ММП	– матриксная металлопротеиназа	NT-proBNP	– предшественник мозгового натрийуретического пептида
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка		
ФК	– функциональный класс		

## Введение

Антрациклины по-прежнему являются одним из наиболее применяемых классов химиотерапевтических препаратов для лечения онкологических заболеваний [1]. Этот факт остается актуальным даже после внедрения новых методов лечения рака за последние несколько лет, таких как таргетные препараты и иммунотерапевтические лекарственные средства [2]. Сердечно-сосудистые заболевания, в целом и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в частности связаны с раком [3] общими факторами риска, среди которых курение, малоподвижный образ жизни и ожирение.

Одно из наиболее частых проявлений кардиотоксичности – дисфункция левого желудочка (ЛЖ). Однако точные определения кардиотоксичности и значительного снижения сердечной функции спорны [4]. Первое противоречие относится к порогу клинически значимой дисфункции ЛЖ. Текущие руководства, основанные на критериях Американского общества эхокардиографии, определяют кардиотоксичность как снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ на  $\geq 10\%$  от исходного уровня или абсолютное значение  $\leq 53\%$  [5]. В соответствии с Руководством по клинической практике Европейского общества медицинской онкологии дисфункция ЛЖ определяется по: а) снижению ФВ ЛЖ; б) симптомам СН; в) признакам СН; г) снижению ФВ ЛЖ от  $\geq 5$  до  $\leq 55\%$  с сопутствующими признаками или симптомами сердечной недостаточности или снижению ФВ ЛЖ от  $\geq 10$  до  $\leq 55\%$  без сопутствующих признаков или симптомов [6]. Согласно консенсусу американских и европейских экспертов по визуализации с использованием технологии Speckle Tracking Imaging (2D Strain) пациентов при проведении противоопухолевой терапии, снижение показателей глобальной продольной деформации на 15% относительно исходных значений служит предиктором ранней субклинической дисфункции ЛЖ [7].

Кардиотоксичность, связанная с антрациклинами, варьирует от субклинической кардиомиопатии до сердечной недостаточности, которая может возникнуть в течение первой недели лечения антрациклинами или даже спустя десятилетия [8]; однако большинство случаев отмечены в течение года после лечения [9]. Фактически, по крайней мере в течение последующих двух десятилетий, вызванная антрациклинами сердечная недостаточность была ведущей патологией у лиц, переживших онкологические заболевания в детском возрасте [10].

**Цель исследования** – оценить роль матриксных металлопротеиназ 2 (ММП-2) и 9 (ММП-9) в развитии и течении антрациклининдуцированной ХСН в течение 24 мес. наблюдения.

## Материалы и методы

В исследование включены 114 женщин (средний возраст 48,0 [46,0; 52,0] лет) с ХСН, развившейся

через 12 мес. после завершения химиотерапии по поводу рака молочной железы. Контрольную группу ( $n = 70$ ) составили женщины (средний возраст 45,0 [42,0; 50,0] лет), которые получали доксорубин, но у них не развилась ХСН через 12 мес. после завершения химиотерапии. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра (протокол № 207, 23.12.2020).

**Критерии включения:** 1) женщины с раком молочной железы без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, у которых развилась ХСН I–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); 2) лечение рака молочной железы комбинацией доксорубина и циклофосфида (режим AC) либо комбинацией доксорубина, циклофосфида и доцетаксела (режим TAC); 3) уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)  $\geq 125$  пг/мл; 4) ремиссия рака молочной железы.

**Критерии исключения:** 1) сахарный диабет 1-го и 2-го типов; 2) ишемическая болезнь сердца; 3) артериальная гипертензия; 4) пороки клапанов и кардиомиопатии любой этиологии; 5) сопутствующая тяжелая почечная, печеночная или полиорганная недостаточность; 6) признаки лекарственной непереносимости; 7) хронический алкоголизм или психические расстройства.

Критериями ХСН, индуцированной антрациклинами, были: абсолютное снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходных значений до начала ХТ или менее 55% с признаками/симптомами сердечной недостаточности, а также уровень NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл через 12 мес. после завершения ХТ. Уровни биомаркеров в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (NT-proBNP, Biomedica Immunoassays, Австрия; ММП-2 и ММП-9, eBioscience, США).

## Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США) и MedCalc 11.5.0.0 (MedCalc Software Ltd., Бельгия). Количественные переменные определяли в виде медианы (Me), а также 25-го и 75-го квартилей (25Q и 75Q). Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых групп использовали критерий Манна – Уитни. Для качественных признаков анализировали таблицы сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой менее 5, применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц  $2 \times 2$ ). Для определения уровней биомаркеров в качестве предикторов неблагоприятного течения ХСН использовали ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC).

Критический уровень значимости  $p$  для всех использованных процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

### Результаты

Через 12 мес. после завершения химиотерапии в исследование включены 114 пациенток с ХСН, развившейся после лечения рака молочной железы антрациклинами, у которых выявлено снижение ФВ ЛЖ на 24,3% в сравнении с исходными значениями (с 66,0 [61; 70] до 50 [47; 52] %). На момент включения в исследование у 42,2% женщин зарегистрировали I ФК ХСН, II ФК – у 43,9%, III ФК – у 7,9%. Все пациентки получали терапию бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента для лечения ХСН согласно рекомендациям экспертов по лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии [9]. Лечение назначено при диагностировании ХСН на момент

включения в исследование. Дозы препаратов титрованы до максимально переносимых.

Контрольную группу составили женщины ( $n = 70$ ) с ФВ ЛЖ 66 [64; 69] %, без клинических признаков ХСН. В табл. 1 представлены исходные демографические и клинические характеристики исследуемых групп пациенток. Женщины с ХСН имели признаки ремоделирования сердца и более высокие значения NT-proBNP, ММП-2 и ММП-9 ( $p < 0,001$ ).

У женщин с ХСН, развившейся после химиотерапии рака молочной железы антрациклинами, уровни ММП-2 коррелировали ( $p < 0,05$ ) с ФВ ЛЖ ( $r = -0,674$ ), конечным диастолическим размером ( $r = 0,296$ ), конечным систолическим размером ( $r = 0,399$ ), NT-proBNP ( $p = 0,568$ ) и ММП-9 ( $r = 0,634$ ). Уровни ММП-9 коррелировали ( $p < 0,05$ ) с ФВ ЛЖ ( $r = -0,665$ ), конечным диастолическим размером ( $r = 0,295$ ), конечным систолическим размером ( $r = 0,398$ ) и NT-proBNP ( $p = 0,698$ ).

**Таблица 1.** Исходная характеристика пациентов в зависимости от наличия ХСН, индуцированной антрациклинами  
**Table 1.** Initial characteristics of patients depending on the presence of anthracycline-induced CHF

Параметр / Parameter	Пациенты с ХСН / Patients with CHF, n = 114	Пациенты без ХСН / Patients without CHF, n = 70	P
Возраст, лет / Age, years	48 [46; 52]	45 [42; 50]	0,057
Кумулятивная доза доксорубина, мг/м <sup>2</sup> / Cumulative dose of doxorubicin, mg/m <sup>2</sup>	360 [300; 360]	360 [300; 360]	0,818
Режим химиотерапии / Chemotherapy regimen, n (%): доксорубин + циклофосфамид / doxorubicin + cyclophosphamide	61 (53,5)	39 (55,7)	0,631
доксорубин + циклофосфамид + доцетаксел / doxorubicin + cyclophosphamide + docetaxel	53 (46,5)	31 (44,3)	0,654
ФВ ЛЖ / LVEF, %	50,0 [47; 50]	66,0 [64; 69]	<0,001
КДР, мм / EDD, mm	49 [46; 51,0]	44,0 [42; 47]	<0,001
КСР, мм / ESD, mm	36 [33; 38]	31 [29; 33]	<0,001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> / Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23,7 [21,4; 26,2]	23,6 [21,9; 25,7]	0,859
Систолическое АД, мм рт. ст. / Systolic BP, mm Hg	115 [110; 120]	115 [110; 120]	0,744
Диастолическое АД, мм рт. ст. / Diastolic BP, mm Hg	70 [70; 80]	70 [70; 80]	0,932
ХОБЛ / COPD, n (%)	13 (11,4)	9 (12,8)	0,747
Тест 6-минутной ходьбы, м / 6-minute walk test distance, m	419 [358; 467]	567 [563; 577]	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	5,2 [4,85; 5,7]	5,25 [4,8; 5,7]	0,882
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	109,5 [100; 117]	109,5 [99; 117,5]	0,798
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	323,0 [260,7; 377,7]	54,65 [45,7; 72,6]	<0,001
ММП-2, нг/мл / MMP-2, ng/ml	359,9 [312,0; 412,1]	236,5 [173,6; 289,5]	<0,001
ММП-9, нг/мл / MMP-9, ng/ml	21,3 [19,95; 23,91]	10,1 [8,75; 11,19]	<0,001

**Примечание:** АД – артериальное давление; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ММП – матриксная металлопротеиназа; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Опубликовано с разрешения Elsevier по лицензии CC BY 4.0. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? International Journal of Cardiology. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

**Note:** BP – blood pressure; CHF – chronic heart failure; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; EDD – end-diastolic dimension; ESD – end-systolic dimension; LVEF – left ventricular ejection fraction; MMP – matrix metalloproteinase; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type brain natriuretic peptide.

Published with the permission of Elsevier under the CC BY 4.0 license. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? International Journal of Cardiology. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

Через 24 мес. наблюдения все пациенты с ХСН и сохраняющейся ремиссией рака молочной железы разделены на две группы: 1-я группа – женщины с неблагоприятным течением ХСН (n = 54), 2-я группа – с благоприятным течением патологии (n = 60). Критериями неблагоприятного течения ХСН явились появление новых или ухудшение имеющихся симптомов/признаков СН и/или госпитализация вследствие декомпенсации СН, снижение ФВ ЛЖ более 10%

или увеличение ФК ХСН на один или более. Лица, которые не соответствовали перечисленным критериям, отнесены к благоприятному течению ХСН.

Исходные эхокардиографические параметры и значения NT-proBNP в исследуемых группах не различались. Однако в первой группе сывороточные уровни ММП-2 и ММП-9 были выше, чем во второй группе, на 8% (p = 0,017) и 18,4% (p < 0,001) соответственно (табл. 2).

**Таблица 2.** Исходная характеристика пациентов в зависимости от течения ХСН, индуцированной антрациклинами  
**Table 2.** Initial characteristics of patients depending on the course of anthracycline-induced CHF

Параметр / Parameter	Группа 1, неблагоприятное течение ХСН / Group 1, unfavorable course of CHF, n = 54	Группа 2, благоприятное течение ХСН / Group 2, favorable course of CHF, n = 60	P
Возраст, лет / Age, years	48 [46; 50]	50 [46; 53]	0,067
Кумулятивная доза доxorубина, мг/м <sup>2</sup> / Cumulative dose of doxorubicin, mg/m <sup>2</sup>	360 [300; 360]	360 [300; 360]	0,645
Режим химиотерапии / Chemotherapy regimen, n (%): doxorubicin + cyclophosphamide / doxorubicin + cyclophosphamide	25 (46,3)	36 (60,0)	0,324
doxorubicin + cyclophosphamide + docetaxel / doxorubicin + cyclophosphamide + docetaxel	29 (53,7)	24 (40,0)	0,754
ФК ХСН (NYHA) / FC CHF (NYHA), n (%): I	22 (40,7)	33 (55,0)	0,187
II	27 (50,0)	23 (38,3)	0,081
III	5 (9,3)	4 (6,7)	0,898
Стадия РМЖ 2А–2В / Stage of BC 2A–2B, n (%)	34 (63,0)	38 (63,3)	0,967
Стадия РМЖ 3А–3В / Stage of BC 3A–3B, n (%)	20 (37,0)	22 (36,7)	0,972
ФВ ЛЖ / LVEF, %	50,0 [48; 51]	50,0 [47; 53]	0,699
КДР, мм / EDD, mm	50 [48; 51,0]	48,0 [45,5; 50,5]	0,079
КСР, мм / ESD, mm	36 [34; 38]	36 [33; 38,5]	0,889
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> / Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23,85 [21,7; 26,4]	23,5 [21,2; 25,5]	0,159
Систолическое АД, мм рт. ст. / Systolic BP, mm Hg	115 [110; 120]	115 [110; 120]	0,645
Диастолическое АД, мм рт. ст. / Diastolic BP, mm Hg	70 [70; 80]	70 [70; 80]	0,843
Курение / Smoking, n (%)	7 (13,0)	10 (16,7)	0,654
ХОБЛ / COPD, n (%)	6 (11,1)	7 (11,7)	0,937
Тест 6-минутной ходьбы, м / 6-minute walk test distance, m	412 [364; 466]	429 [356; 470]	0,617
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	4,9 [4,8; 5,4]	5,1 [4,3; 5,5]	0,412
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	107 [98; 113]	105,5 [99,5; 118]	0,568
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	316,6 [260,1; 377,7]	324,65 [263,1; 378,2]	0,832
ММП-2, нг/мл / MMP-2, ng/ml	376,8 [329,5; 426,7]	348,1 [295,3; 381,7]	0,017
ММП-9, нг/мл / MMP-9, ng/ml	23,6 [21,4; 24,6]	19,9 [19,4; 20,7]	<0,001

**Примечание:** АД – артериальное давление; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ММП – матриксная металлопротеиназа; РМЖ – рак молочной железы; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Опубликовано с разрешения Elsevier по лицензии CC BY 4.0. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? International Journal of Cardiology. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

**Note:** AC – chemotherapy regimen (doxorubicin + cyclophosphamide); BC – breast cancer; BP – blood pressure; CHF – chronic heart failure; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; EDD – end-diastolic dimension; ESD – end-systolic dimension; FC – functional class; LVEF – left ventricular ejection fraction; MMP – matrix metalloproteinase; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type brain natriuretic peptide; NYHA – New York Heart Association; TAC – chemotherapy regimen (doxorubicin + cyclophosphamide + docetaxel).

Published with the permission of Elsevier under the CC BY 4.0 license. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? International Journal of Cardiology. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

Во 2-й группе уровень ММП-2 снизился ( $p < 0,001$ ) – с 348,1 [295,3; 381,1] до 278,5 [245,4; 349,0] пг/мл через 24 мес. наблюдения. В 1-й группе уровень ММП-2, напротив, увеличился ( $p < 0,001$ ) – с 376,8 [329,5; 426,7] до 481,4 [389,8; 518,7] пг/мл к концу периода наблюдения (рис. 1).

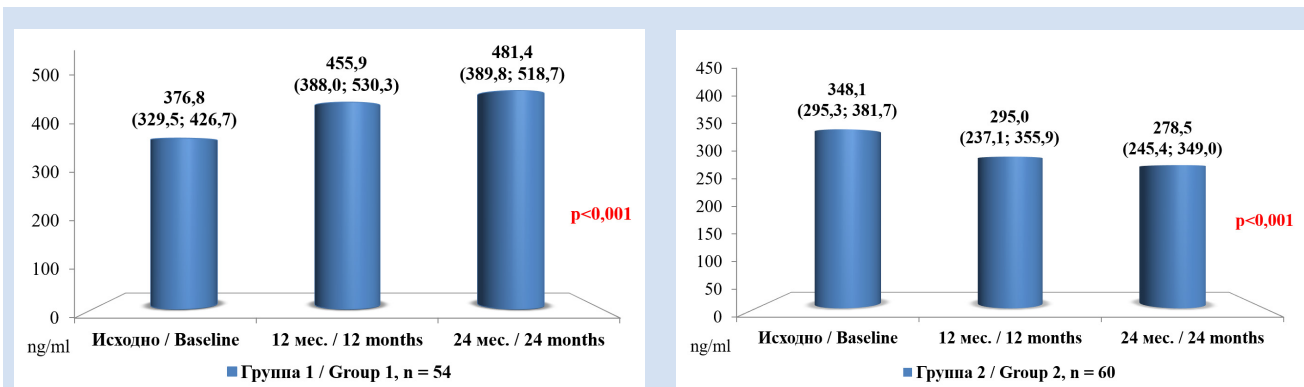
Динамика уровня ММП-9 имела схожую тенденцию: в 1-й группе концентрация маркера существенно ( $p < 0,001$ ) выросла, во 2-й группе – снизилась через 24 мес. наблюдения (рис. 2).

На основании ROC-анализа уровни ММП-2  $\geq 388,2$  пг/мл (чувствительность 46%, специфичность 80,0%, AUC = 0,64;  $p = 0,013$ ) и ММП-9  $\geq 21,3$  пг/мл (чувствительность 86%, специфичность 84,4%, AUC = 0,9;  $p < 0,001$ ) определены как предикторы неблагоприятного течения ХСН (рис. 3). Эхокардиографические параметры и уровни NT-proBNP не показали прогностической роли. Также не обнаружено разницы в исходных уровнях ММП-2 ( $p = 0,553$ ) и ММП-9 ( $p = 0,064$ ) в зависимости от ФК ХСН.

## Обсуждение

В представленном исследовании впервые продемонстрировано, что повышенные уровни ММП-2 и ММП-9 ассоциированы с появлением и тяжестью ХСН, вызванной терапией рака молочной железы антрациклинами, а концентрации исследованных ММП предложены в качестве предикторов неблагоприятного течения ХСН.

Сердечная недостаточность является серьезным осложнением при лечении рака из-за кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов, особенно антрациклинов, таких как доксорубин [11]. Большинство пациентов не имеют симптомов ХСН во время или после инфузии препарата, однако дисфункция ЛЖ и СН могут возникать в течение десятилетий после окончания химиотерапии [1]. Кардиотоксичность, вызванная антрациклинами, проявляется в виде бессимптомной сердечной дисфункции у 57% пролеченных больных [12] и дилатационной кардиомиопатии, приводящей к застойной СН, у 16–20% пациентов [13]. Более того, СН,

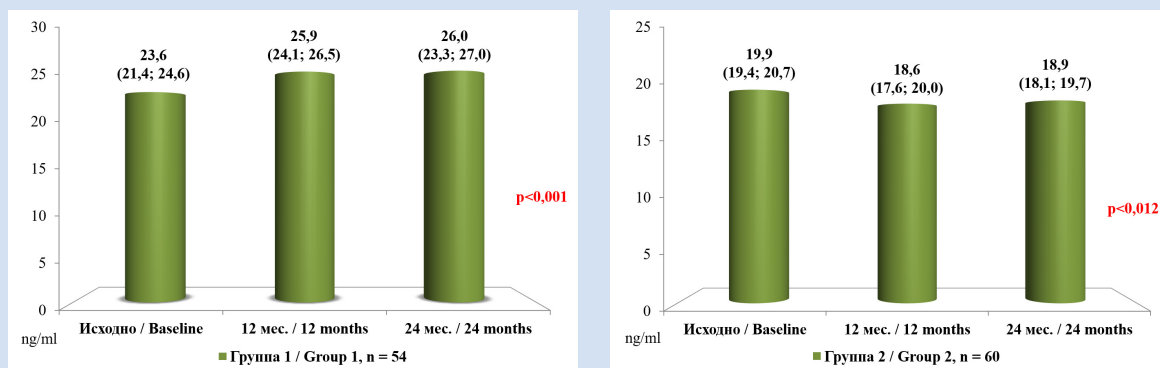


**Рисунок 1.** Динамика уровня матриксной металлопротеиназы 2 в течение периода наблюдения

**Примечание.** Опубликовано с разрешения Elsevier по лицензии CC BY 4.0. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? *International Journal of Cardiology*. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

**Figure 1.** Dynamics of matrix metalloproteinase 2 level during follow-up period

**Note.** Published with the permission of Elsevier under the CC BY 4.0 license. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? *International Journal of Cardiology*. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>



**Рисунок 2.** Динамика уровня матриксной металлопротеиназы 9 в течение периода наблюдения

**Примечание.** Опубликовано с разрешения Elsevier по лицензии CC BY 4.0. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? *International Journal of Cardiology*. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

**Figure 2.** Dynamics of matrix metalloproteinase 9 levels during follow-up period

**Note.** Published with the permission of Elsevier under the CC BY 4.0 license. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? *International Journal of Cardiology*. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

обусловленная антрациклинами, часто устойчива к терапии и приводит к почти 79%-ной смертности, что превышает смертность от онкологического заболевания [14]. По этой причине кардиологи, онкологи и представители фундаментальных наук объединяют усилия, чтобы лучше понять механизмы развития и прогрессирования ХСН, развившейся после терапии опухолевых заболеваний.

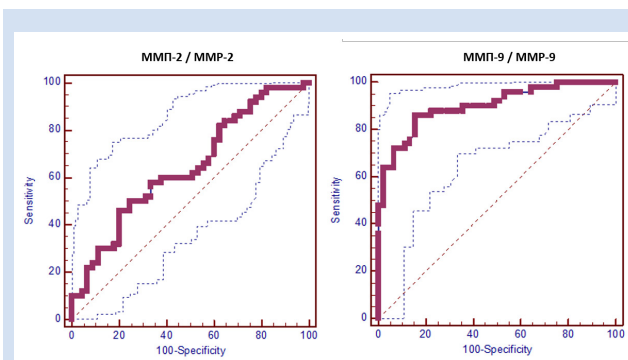
Несмотря на постоянно растущее понимание молекулярных основ кардиотоксичности, инициированной антрациклинами, точные механизмы действия остаются неизвестными. На протяжении многих лет предложено несколько теорий, и, в соответствии с текущими знаниями, антрациклины пагубно влияют на кардиомиоциты на различных уровнях [15].

Матриксные металлопротеиназы представляют собой семейство цинкзависимых эндопептидаз, ответственных как за физиологическое, так и патофизиологическое ремоделирование тканей. ММП расщепляют все структурные элементы внеклеточного матрикса (ВКМ), а также влияют на различные субстраты. В норме миокард содержит ряд белков ВКМ, включая коллагены, ламинины, фибронектин, которые играют важную роль в физиологической работе сердца. Коллаген, наиболее распространенный белок ВКМ, образует сложную сеть, обеспечивающую трехмерную структуру и прочность на растяжение волокон сердечной мышцы [16]. При сердечно-сосудистых заболеваниях сердечная мыш-

ца подвергается ремоделированию для сохранения сердечной функции и целостности, что способствует разрушению коллагеновой сети. ММП, которые могут расщеплять коллаген, включают ММП-1, ММП-2, ММП-8, ММП-9 и ММП-14. Серия исследований показала, что деградация ВКМ этими ММП имеет важное значение в патогенезе различных нарушений сердечно-сосудистой системы, в том числе атеросклероза, ишемической болезни сердца, кардиомиопатий и ХСН [17]. ММП, присутствующие в сердце, способны деградировать все компоненты ВКМ миокарда и являются значимым компонентом ремоделирования сердца.

Матриксные металлопротеиназы присутствуют в здоровом сердце в неактивной форме. Активация ММП, особенно желатиназ ММП-2 и ММП-9, связана с неблагоприятным ремоделированием и дилатацией камер сердца у пациентов с СН [18]. ММП-2 и ММП-9 секретируются сердечными фибробластами, кардиомиоцитами, эндотелиальными и иммуннокомпетентными клетками [19], и их экспрессия может быть активирована окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией и воспалением [11, 20]. Доксорубин вызывает значительное увеличение образования активных форм кислорода и быстрое увеличение экспрессии и активации ММП, что может объяснять высокую активность ММП-2 и ММП-9 при кардиомиопатии, развившейся после терапии антрациклинами [21]. ММП-2 и, вероятно, также ММП-9 стимулируются окислительным стрессом как на транскрипционном, так и посттрансляционном уровнях. Во-первых, окислительный стресс усиливает транскрипцию ММП-2, включая экспрессию *de novo* внутриклеточной ММП-2 с N-концевым укорочением через альтернативный промотор в первом интроне [22]. Во-вторых, внутриклеточные ММП-2 непосредственно активируются пероксинитритом посредством S-глутатиолирования [23]. ММП-2 наиболее известны тем, что протеолизуют ВКМ, но также активны внутри кардиомиоцитов, где расщепляют саркомерные белки [11].

Изменения сердечного матрикса, вызванные антрациклинами, и значительная активация экспрессии для нескольких матриксных металлопротеиназ при ремоделировании сердца, инициируемого антрациклинами, продемонстрированы на нескольких моделях животных [21]. У крыс увеличение активных форм кислорода ассоциировано со стимуляцией активности ММП-2 и ММП-9 в плазме и экспрессией ММП-2 в тканях, что связано со стимуляцией активации Акт-киназы, ингибированием супероксиддисмутазы, увеличением уровней супероксида, индукцией экспрессии индуцибельной NO-синтазы и активацией каспазы-3 [24]. В модели неишемической хронической кардиомиопатии, индуцированной антрациклинами, у кроликов по результатам иммуногистохимического анализа выявлена повышенная



**Рисунок 3.** ROC-анализ чувствительности и специфичности уровней ММП-2 и ММП-9 в прогнозе неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности, развившейся после полихимиотерапии рака молочной железы антрациклинами

**Примечание:** ММП – матриксная металлопротеиназа. Опубликовано с разрешения Elsevier по лицензии CC BY 4.0. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? *International Journal of Cardiology*. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

**Figure 3.** ROC-analysis of sensitivity and specificity of MMP-2 and MMP-9 levels in the prognosis of an unfavorable course of chronic heart failure developed after polychemotherapy of breast cancer with anthracyclines

**Note:** MMP – matrix metalloproteinase. Published with the permission of Elsevier under the CC BY 4.0 license. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? *International Journal of Cardiology*. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

экспрессия ММП-2 как в кардиомиоцитах, так и фибробластах [24]. Увеличение ММП2-, ММП-7 и ММП-9 отмечено в группе детей, получавших высокие дозы антрациклинов при лечении опухолевых заболеваний [25].

Мы продемонстрировали, что у пациентов с антрациклининдуцированной ХСН были более высокие значения ММП-2 и ММП-9, чем у женщин, которые получали доксорубин во время химиотерапии рака молочной железы, но у них не выявлены признаки дисфункции миокарда через год после окончания лечения. Эти данные доказывают, что матриксные металлопротеиназы, несомненно, участвуют в патогенезе антрациклининдуцированной ХСН. Однако маловероятно, что активация матриксных металлопротеиназ является начальным механизмом развития повреждения миокарда. Скорее всего, это следствие метаболического континуума, который начинается с окислительного стресса, развития эндотелиальной дисфункции, инициации апоптоза и в конечном счете приводит к активации синтеза ВКМ, ремоделированию ЛЖ и, как следствие, прогрессированию СН.

Значительное повышение концентраций ММП-2 и ММП-9 у больных антрациклининдуцированной ХСН указывает на возможную деструкцию компонентов ВКМ за счет разрушения коллагенов данными ферментами, что может способствовать дилатации камер сердца и дальнейшему прогрессированию систолической дисфункции. Учитывая, что ММП-2 и ММП-9 не только разрушают белки ВКМ, но и вызывают деградацию тяжелых цепей миозина, можно предположить, что у пациентов с ХСН, развившейся после терапии антрациклинами, заболевание приобретает прогрессирующий характер.

Прогрессирующий кардиофиброз становится своеобразным порочным кругом, влияющим на взаимоотношения кардиомиоцитов и ВКМ. Так, повышение содержания коллагена в ВКМ может инициировать гибель кардиомиоцитов посредством апоптоза, что приводит к стимуляции экспрессии белка фибробластами и увеличению коллагена. Таким образом, ММП играют важную роль в прогрессировании антрациклининдуцированной ХСН, влияя на скорость ремоделирования миокарда посредством активации апоптоза кардиомиоцитов и следующего за ним диффузного кардиофиброза, что приводит к нарушению сократительной функции сердца.

По данным литературы, не все больные положительно реагируют на рекомендованную терапию ХСН, вызванной лечением опухолевых заболеваний. У одних респондентов может наблюдаться увеличение ФВ ЛЖ в динамике лечения ХСН, у других, не отвечающих на терапию, напротив, может быть снижение ФВ ЛЖ и дальнейшее неблагоприятное ремоделирование сердца [26].

В нашем исследовании через 12 мес. после завер-

шения химиотерапии женщинам, у которых диагностирована ХСН, было назначено оптимальное медикаментозное лечение с максимально переносимыми дозами  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. При этом важным результатом работы явились данные, согласно которым у 47,4% женщин отмечено дальнейшее прогрессирование ХСН, несмотря на продолжающееся лечение. Это может зависеть от необратимости повреждения и тяжести ремоделирования ЛЖ [27]. Действительно, у пациентов с неблагоприятным течением ХСН сывороточные уровни ММП-2 и ММП-9 были выше, чем у лиц со стабильным течением заболевания, при этом эхокардиографические параметры и уровни NT-proBNP не различались в исследованных группах. Уровни ММП в сыворотке крови были установлены в качестве предикторов неблагоприятного течения ХСН, тогда как у эхокардиографических параметров и концентрации NT-proBNP отсутствовала корреляция с особенностью течения ХСН в течение 24 мес. наблюдения.

Проведенное исследование имеет объективные ограничения, связанные с объемом выборки и продолжительностью наблюдения, что требует подтверждения полученных результатов в более крупных работах. Вместе с тем полученные результаты указывают на потенциальную возможность использования в качестве терапевтической стратегии лечения антрациклининдуцированной ХСН ингибиторов ММП-2 и ММП-9. Однако на сегодняшний день не существует доступной для клинического применения при хронических заболеваниях терапии, основанной на ингибировании ММП [28]. Снижение секреции и/или функции ММП при ХСН, развившейся после химиотерапии опухолевых заболеваний, с целью обеспечения лучшего прогноза может иметь преимущества по сравнению с уже рекомендованными подходами к лечению данной патологии.

## Заключение

Ремоделирование ВКМ может играть важную роль в патогенезе ХСН, инициируемой препаратами класса антрациклинов. Повышенные уровни ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови ассоциированы с неблагоприятным течением антрациклининдуцированной ХСН и могут быть рекомендованы при оценке риска неблагоприятного прогноза.

## Конфликт интересов

А.Т. Тепляков входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». С.Н. Шилов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Гракова заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Копьева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Т. Ратушняк заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Н. Березикова заявляет об отсутствии



конфликта интересов. А.А. Попова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Н. Самсонова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

### Информация об авторах

*Тепляков Александр Трофимович*, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0721-0038

*Шилов Сергей Николаевич*, доктор медицинских наук профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7777-6419

*Гракова Елена Викторовна*, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник отделения патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4019-3735

*Копьева Кристина Васильевна*, кандидат медицинских наук научный сотрудник отделения патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2285-6438

*Ратушняк Елена Таировна*, ассистент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4223-3457

*Березикова Екатерина Николаевна*, доктор медицинских наук доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9630-0213

*Попова Анна Александровна*, доктор медицинских наук заведующая кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2645-162X

*Самсонова Елена Николаевна*, доктор медицинских наук профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6986-7305

### Author Information Form

*Teplakov Alexander T.*, PhD, Professor, Chief Researcher of the Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (Tomsk NRMС), Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0721-0038

*Shilov Sergey N.*, PhD, Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7777-6419

*Grakova Elena V.*, PhD, leading researcher at the Department of Myocardial Pathology, the Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (Tomsk NRMС), Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4019-3735

*Kopeva Kristina V.*, PhD, Researcher at the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (Tomsk NRMС), Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2285-6438

*Ratushnyak Elena T.*, a lecturer assistant at the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4223-3457

*Beresikova Ekaterina N.*, PhD, Associate Professor at the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9630-0213

*Popova Anna A.*, PhD, Head of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2645-162X

*Samsonova Elena N.*, PhD, Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6986-7305

## Вклад авторов в статью

*TAT* – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ШСН* – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ГЕВ* – интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ККВ* – анализ и интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*РЕТ* – сбор, анализ и интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*БЕН* – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ПАА* – интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*СЕН* – интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

## Author Contribution Statement

*TAT* – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*ShSN* – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*GEV* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*KKV* – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*RET* – data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*BEN* – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*PAA* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*SEN* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saleh Y., Abdelkarim O., Herzallah K., Abela G.S. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Fail Rev.* 2021;26(5):1159-1173. doi: 10.1007/s10741-020-09968-2
2. Mahmood S.S., Fradley M.G., Cohen J.V., Nohria A., Reynolds K.L., Heinzerling L.M., Sullivan R.J., Damrongwatanasuk R., Chen C.L., Gupta D., Kirchberger M.C., Awadalla M., Hassan M.Z.O., Moslehi J.J., Shah S.P., Ganatra S., Thavendiranathan P., Lawrence D.P., Groarke J.D., Neilan T.G. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755–1764. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037
3. Meijers W.C., de Boer R.A. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res.* 2019;115(5):844–853. doi: 10.1093/cvr/cvz035
4. Biasillo G., Cipolla C.M., Cardinale D. Cardio-oncology: gaps in knowledge, goals, advances, and educational efforts. *Curr Oncol Rep.* 2017;19(8):55. doi: 10.1007/s11912-017-0610-9
5. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., Tedeschi I., Meroni C.A., Veglia F., Civelli M., Lamantia G., Colombo N., Curigliano G., Fiorentini C., Cipolla C.M. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981–1988. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
6. Curigliano G., Cardinale D., Suter T., Plataniotis G., de Azambuja E., Sandri M.T., Criscitiello C., Goldhirsch A., Cipolla C., Roila F. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23(7):i155–66. doi: 10.1093/annonc/mds293
7. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J.M., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhães A., Marwick T., Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(10):1063-93. doi: 10.1093/ehjci/jeu192
8. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А., Муркамилова Ж.А. Сердечно-сосудистые осложнения у больных злокачественными новообразованиями: в фокусе — антрациклиновая кардиотоксичность. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):2583. doi:10.15829/1728-8800-2021-2583
9. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Барина И.В., Вицень М.В., Давыдкин И.Л., Дундуа Д.П., Дупляков Д.В., Затеищиков Д.А., Золотовская И.А., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Моисеева О.М., Недогода С.В., Недошивин А.О., Никитин И.Г., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Репин А.Н., Сумин А.Н., Зотова Г.А., Тумян Г.С., Шляхто Е.В., Хатьков И.Е., Якушин С.С., Беленков Ю.Н. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703
10. Bhakta N., Liu Q., Ness K.K., Baassiri M., Eissa H., Yeo F., Chemaitilly W., Ehrhardt M.J., Bass J., Bishop M.W., Shelton K., Lu L., Huang S., Li Z., Caron E., Lanctot J., Howell C., Folse T., Joshi V., Green D.M., Mulrooney D.A., Armstrong G.T., Krull K.R., Brinkman T.M., Khan R.B., Srivastava D.K., Hudson M.M., Yasui Y., Robison L.L. The cumulative burden of surviving childhood cancer: An initial report from the St Jude lifetime cohort study (SJLIFE). *Lancet.* 2017;390(10112):2569–2582. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31610-0
11. Chan B.Y.H., Roczkowsky A., Cho W.J., Poirier M., Sergi C., Keschrums V., Churko J.M., Granzier H., Schulz R. MMP inhibitors attenuate doxorubicin cardiotoxicity by preventing intracellular and extracellular matrix remodelling. *Cardiovasc Res.* 2021;117(1):188-200. doi: 10.1093/cvr/cvaa017
12. van der Pal H.J., van Dalen E.C., Hauptmann M., Kok W.E., Caron H.N., van den Bos C., Oldenburger F., Koning C.C., van Leeuwen F.E., Kremer L.C. Cardiac function in 5-year

survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Arch Intern Med.* 2010;170(14):1247-55. doi: 10.1001/archinternmed.2010.233

13. Aminkeng F., Ross C.J., Rassekh S.R., Hwang S., Rieder M.J., Bhavsar A.P., Smith A., Sanatani S., Gelmon K.A., Bernstein D., Hayden M.R., Amstutz U., Carleton B.C. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):683–695. doi: 10.1111/bcp.13008

14. Lipshultz S.E., Alvarez J.A., Scully R.E. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart.* 2008;94(4):525–533. doi: 10.1136/hrt.2007.136093

15. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, Elena T. Ratushnyak, Alexander T. Teplyakov. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: The Role of Endothelial Dysfunction. *Cardiology (S. Karger AG).* 2021;146:315–323. doi: 10.1159/000512771

16. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuña J.M., Perez-Romero B.A., Guerrero-Rodriguez J.F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M.L. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739

17. Wang X., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol.* 2018;81:241-330. doi: 10.1016/bs.apha.2017.08.002

18. Octavia Y., Tocchetti C.G., Gabrielson K.L., Janssens S., Crijns H.J., Moens A.L. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52(6):1213-1225. doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.03.006

19. Bassiouni W., Ali M., Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *FEBS J.* 2021;288(24):7162-7182. doi: 10.1111/febs.15701

20. Chen L.C., Shibu M.A., Liu C.J., Han C.K., Ju D.T., Chen P.Y., Viswanadha V.P., Lai C.H., Kuo W.W., Huang C.Y. ERK1/2 mediates the lipopolysaccharide-induced upregulation of FGF-2, uPA, MMP-2, MMP-9 and cellular migration in cardiac fibroblasts. *Chem Biol Interact.* 2019;306:62-69. doi: 10.1016/j.cbi.2019.04.010

21. Spallarossa P., Altieri P., Garibaldi S., Ghigliotti G., Barisione C., Manca V., Fabbì P., Ballestrero A., Brunelli C.,

Barsotti A. Matrix metalloproteinase-2 and -9 are induced differently by doxorubicin in H9c2 cells: The role of MAP kinases and NAD(P)H oxidase. *Cardiovascular Research.* 2006;69(3):736–745. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.08.009

22. Alfonso-Jaume M.A., Bergman M.R., Mahimkar R., Cheng S., Jin Z.Q., Karliner J.S., Lovett D.H. Cardiac ischemia-reperfusion injury induces matrix metalloproteinase-2 expression through the AP-1 components FosB and JunB. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(4):H1838-46. doi: 10.1152/ajpheart.00026.2006

23. Chan B.Y.H., Roczkowsky A., Moser N., Poirier M., Hughes B.G., Ilarraza R., Schulz R. Doxorubicin induces de novo expression of N-terminal-truncated matrix metalloproteinase-2 in cardiac myocytes. *Can J Physiol Pharmacol.* 2018;96(12):1238-1245. doi: 10.1139/cjpp-2018-0275

24. Adamcová M., Potáčová A., Popelová O., Štěrba M., Mazurová Y., Aupperle H., Geršl V. Cardiac remodeling and MMPs on the model of chronic daunorubicin-induced cardiomyopathy in rabbits. *Physiol Res.* 2010;59(5):831-836. doi: 10.33549/physiolres.931797

25. Toro-Salazar O.H., Lee J.H., Zellars K.N., Perreault P.E., Mason K.C., Wang Z., Hor K.N., Gillan E., Zeiss C.J., Gatti D.M., Davey B.T., Kutty S., Liang B.T., Spinale F.G. Use of integrated imaging and serum biomarker profiles to identify subclinical dysfunction in pediatric cancer patients treated with anthracyclines. *Cardiooncology.* 2018;4:4. doi: 10.1186/s40959-018-0030-5

26. Vuong J.T., Stein-Merlob A.F., Cheng R.K., Yang E.H. Novel Therapeutics for Anthracycline Induced Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:863314. doi: 10.3389/fcvm.2022.863314

27. Ayuna A., Abidin N. The role of neurohormonal blockers in the primary prevention of acute, early-, and late-onset anthracycline-induced cardiotoxicity. *Egypt Heart J.* 2020;72(1):59. doi: 10.1186/s43044-020-00090-0

28. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuña J.M., Perez-Romero B.A., Guerrero-Rodriguez J.F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M.L. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739

## REFERENCES

1. Saleh Y., Abdelkarim O., Herzallah K., Abela G.S. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Fail Rev.* 2021;26(5):1159-1173. doi: 10.1007/s10741-020-09968-2

2. Mahmood S.S., Fradley M.G., Cohen J.V., Nohria A., Reynolds K.L., Heinzerling L.M., Sullivan R.J., Damrongwatanasuk R., Chen C.L., Gupta D., Kirchberger M.C., Awadalla M., Hassan M.Z.O., Moslehi J.J., Shah S.P., Ganatra S., Thavendiranathan P., Lawrence D.P., Groarke J.D., Neilan T.G. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755–1764. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037

3. Meijers W.C., de Boer R.A. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res.* 2019;115(5):844–853. doi: 10.1093/cvr/cvz035

4. Biasillo G., Cipolla C.M., Cardinale D. Cardio-oncology: gaps in knowledge, goals, advances, and educational efforts. *Curr Oncol Rep.* 2017;19(8):55. doi: 10.1007/s11912-017-0610-9

5. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., Tedeschi I., Meroni C.A., Veglia F., Civelli M., Lamantia G., Colombo N., Curigliano G., Fiorentini C., Cipolla C.M. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981–1988. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777

6. Curigliano G., Cardinale D., Suter T., Plataniotis G.,

de Azambuja E., Sandri M.T., Criscitiello C., Goldhirsch A., Cipolla C., Roila F. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23(7):i155–66. doi: 10.1093/annonc/mds293

7. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J.M., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhães A., Marwick T., Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(10):1063-93. doi: 10.1093/ehjci/jeu192

8. Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A., Murkamilova Z.A. Cardiovascular complications in patients with cancer: focus on anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(2):2583. (In Russian). doi:10.15829/1728-8800-2021-2583

9. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Ballyuzek M.F., Barinova I.V., Vitsenya M.V., Davydkin I.L., Dundua D.P., Duplyakov D.V., Zateishchikov D.A.,

- Zolotovskaya I.A., Konradi A.O., Lopatin Yu.M., Moiseeva O.M., Nedogoda S.V., Nedoshivin A.O., Nikitin I.G., Poltavskaya M.G., Potievskaya V.I., Repin A.N., Sumin A.N., Zotova L.A., Tumyan G.S., Shlyakhto E.V., Khatkov I.E., Yakushin S.S., Belenkov Yu.N. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russian). doi:10.15829/1560-4071-2021-4703
10. Bhakta N., Liu Q., Ness K.K., Baassiri M., Eissa H., Yeo F., Chemahtilly W., Ehrhardt M.J., Bass J., Bishop M.W., Shelton K., Lu L., Huang S., Li Z., Caron E., Lanctot J., Howell C., Folse T., Joshi V., Green D.M., Mulrooney D.A., Armstrong G.T., Krull K.R., Brinkman T.M., Khan R.B., Srivastava D.K., Hudson M.M., Yasui Y., Robison L.L. The cumulative burden of surviving childhood cancer: An initial report from the St Jude lifetime cohort study (SJLIFE). *Lancet*. 2017;390(10112):2569–2582. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31610-0
11. Chan B.Y.H., Roczkowsky A., Cho W.J., Poirier M., Sergi C., Keschrums V., Churko J.M., Granzier H., Schulz R. MMP inhibitors attenuate doxorubicin cardiotoxicity by preventing intracellular and extracellular matrix remodelling. *Cardiovasc Res*. 2021;117(1):188-200. doi: 10.1093/cvr/cvaa017
12. van der Pal H.J., van Dalen E.C., Hauptmann M., Kok W.E., Caron H.N., van den Bos C., Oldenburger F., Koning C.C., van Leeuwen F.E., Kremer L.C. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Arch Intern Med*. 2010;170(14):1247-55. doi: 10.1001/archinternmed.2010.233
13. Aminkeng F., Ross C.J., Rassekh S.R., Hwang S., Rieder M.J., Bhavsar A.P., Smith A., Sanatani S., Gelmon K.A., Bernstein D., Hayden M.R., Amstutz U., Carleton B.C. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(3):683–695. doi: 10.1111/bcp.13008
14. Lipshultz S.E., Alvarez J.A., Scully R.E. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart*. 2008;94(4):525–533. doi: 10.1136/hrt.2007.136093
15. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, Elena T. Ratushnyak, Alexander T. Teplyakov. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: The Role of Endothelial Dysfunction. *Cardiology (S. Karger AG)*. 2021;146:315–323. doi: 10.1159/000512771
16. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuña J.M., Perez-Romero B.A., Guerrero-Rodriguez J.F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M.L. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739
17. Wang X., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol*. 2018;81:241-330. doi: 10.1016/bs.apha.2017.08.002
18. Octavia Y., Tocchetti C.G., Gabrielson K.L., Janssens S., Crijns H.J., Moens A.L. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52(6):1213-1225. doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.03.006
19. Bassiouni W., Ali M., Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *FEBS J*. 2021;288(24):7162-7182. doi: 10.1111/febs.15701
20. Chen L.C., Shibu M.A., Liu C.J., Han C.K., Ju D.T., Chen P.Y., Viswanadha V.P., Lai C.H., Kuo W.W., Huang C.Y. ERK1/2 mediates the lipopolysaccharide-induced upregulation of FGF-2, uPA, MMP-2, MMP-9 and cellular migration in cardiac fibroblasts. *Chem Biol Interact*. 2019;306:62-69. doi: 10.1016/j.cbi.2019.04.010
21. Spallarossa P., Altieri P., Garibaldi S., Ghigliotti G., Barisione C., Manca V., Fabbi P., Ballestrero A., Brunelli C., Barsotti A. Matrix metalloproteinase-2 and -9 are induced differently by doxorubicin in H9c2 cells: The role of MAP kinases and NAD(P)H oxidase. *Cardiovascular Research*. 2006;69(3):736–745. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.08.009
22. Alfonso-Jaume M.A., Bergman M.R., Mahimkar R., Cheng S., Jin Z.Q., Karliner J.S., Lovett D.H. Cardiac ischemia-reperfusion injury induces matrix metalloproteinase-2 expression through the AP-1 components FosB and JunB. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(4):H1838-46. doi: 10.1152/ajpheart.00026.2006
23. Chan B.Y.H., Roczkowsky A., Moser N., Poirier M., Hughes B.G., Ilaraza R., Schulz R. Doxorubicin induces de novo expression of N-terminal-truncated matrix metalloproteinase-2 in cardiac myocytes. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018;96(12):1238-1245. doi: 10.1139/cjpp-2018-0275
24. Adamcová M., Potáčová A., Popelová O., Štěrba M., Mazurová Y., Aupperle H., Geršl V. Cardiac remodeling and MMPs on the model of chronic daunorubicin-induced cardiomyopathy in rabbits. *Physiol Res*. 2010;59(5):831-836. doi: 10.33549/physiolres.931797
25. Toro-Salazar O.H., Lee J.H., Zellars K.N., Perreault P.E., Mason K.C., Wang Z., Hor K.N., Gillan E., Zeiss C.J., Gatti D.M., Davey B.T., Kutty S., Liang B.T., Spinale F.G. Use of integrated imaging and serum biomarker profiles to identify subclinical dysfunction in pediatric cancer patients treated with anthracyclines. *Cardiooncology*. 2018;4:4. doi: 10.1186/s40959-018-0030-5
26. Vuong J.T., Stein-Merlob A.F., Cheng R.K., Yang E.H. Novel Therapeutics for Anthracycline Induced Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:863314. doi: 10.3389/fcvm.2022.863314
27. Ayuna A., Abidin N. The role of neurohormonal blockers in the primary prevention of acute, early-, and late-onset anthracycline-induced cardiotoxicity. *Egypt Heart J*. 2020;72(1):59. doi: 10.1186/s43044-020-00090-0
28. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuña J.M., Perez-Romero B.A., Guerrero-Rodriguez J.F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M.L. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739

**Для цитирования:** *Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Копьева К.В., Бобылева Е.Т., Бerezikova Е.Н., Попова А.А., Самсонова Е.Н. Прогностическое значение матриксных металлопротеиназ у пациентов с антрациклининдуцированной сердечной недостаточностью. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3): 72-83. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-72-83*

**To cite:** *Teplyakov A.T., Shilov S.N., Grakova E.V., Kopeva K.V., Bobyleva E.T., Berezikova E.N., Popova A.A., Samsonova E.N. Prognostic value of matrix metalloproteinases in patients with anthracycline-induced heart failure. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(3): 72-83. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-72-83*