

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.2.2262>

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПОЛИМОРФИЗМАХ ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Б. Конончук

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь
nataly.kon0303@yandex.ru

УДК 616.1:618.19-006.6-08:575.174.015.3

Ключевые слова: полиморфизм генов, сердечно-сосудистая токсичность, рак молочной железы, антрациклины.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Н.Б. Конончук. Антропометрические и структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы при полиморфизмах гена ангиотензин-превращающего фермента и эндотелиальной синтазы оксида азота на фоне комплексного лечения рака молочной железы. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 2, С. 2262–2272.

Цель работы. Оценить влияние полиморфизмов генов, кодирующих активность ангиотензин-превращающего фермента (ACE, полиморфизм I/D, rs 4343) и эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS, полиморфизм T/C, rs 2070744; полиморфизм G/T, rs 1799983), на антропометрические и структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у пациентов на фоне комплексного лечения рака молочной железы.

Методы. В исследование включено 55 женщин, получивших комплексное лечение рака молочной железы антрациклин-содержащими схемами. У 44 пациентов проведено медико-генетическое обследование. В зависимости от выявленных полиморфизмов генов сформировано три группы. У всех включенных в исследование проведено комплексное обследование сердечно-сосудистой системы до начала и после окончания лечения онкологического заболевания.

Результаты. Полученные данные указывают, что наличие у пациента аллели D гена ACE (rs 4343) (полиморфизмы I/D и D/D) определяет предрасположенность к повышению веса и индекса массы тела на фоне противоопухолевой терапии; увеличению объемных параметров и линейных размеров левого желудочка, снижению фракции выброса и изменению показателей ремоделирования левого желудочка, нарушению релаксации и систолической функции правого желудочка, повышению активности симпатической нервной системы, более низкому значению

эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии до начала противоопухолевой терапии.

Выявление аллели G гена синтазы оксида азота (G/T, rs 1799983) (полиморфизмов G/G, G/T) у пациентов, получающих комплексное лечение рака молочной железы, указывает на предрасположенность к следующим изменениям: увеличению веса, индекса массы тела, объема талии, бедер, снижению фракции выброса, изменению параметров ремоделирования левого желудочка, ухудшению диастолической функции левого и правого желудочков, активации симпатической нервной системы и отрицательному воздействию на структуру эндотелия и его функцию.

Аллель C гена синтазы оксида азота (T/C, rs 2070744) (полиморфизмы C/C, T/C) у пациентов, получающих комплексное лечение рака молочной железы, к этапу окончания противоопухолевой терапии определяет предрасположенность к увеличению веса, индекса массы тела, снижению фракции выброса и развитию ремоделирования левого желудочка.

Заключение. Несмотря на ограниченное применение медико-генетического обследования в рутинной клинической практике, в исследовании обосновано определение полиморфизмов гена ангиотензин-превращающего фермента (rs 4343, полиморфизм I/D) и синтазы оксида азота (полиморфизмы T/C, rs 2070744 и G/T, rs 1799983) для выявления индивидуальной предрасположенности к развитию сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии рака молочной железы.

ANTHROPOMETRIC AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN POLYMORPHISMS OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE AND ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE IN THE CONTEXT OF COMPLEX TREATMENT OF BREAST CANCER

N. Kananchuk

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Key words: gene polymorphism, cardiovascular toxicity, breast cancer, anthracyclines.

FOR REFERENCES. N. Kananchuk. Anthropometric and structural and functional parameters of the cardiovascular system in polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme gene and endothelial nitric oxide synthase in the context of complex treatment of breast cancer. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 2, pp. 2262–2272.

Aim. To evaluate the influence of the polymorphisms of genes encoding the activity of angiotensin-converting enzyme (ACE, I/D polymorphism, rs4343) and endothelial nitric oxide synthase (NOS, T/C polymorphism, rs 2070744; G/T polymorphism, rs 1799983) on anthropometric and structural and functional indicators of the cardiovascular system in patients undergoing breast cancer combined treatment.

Methods. We evaluated the cardiovascular health of 50 women who received combined treatment of breast cancer. 44 patients were divided into three groups, depending on the polymorphisms of genes. In the study, all women received a comprehensive evaluation of the cardiovascular health at the beginning and at the end of breast cancer treatment.

Results. The data obtained indicate that the presence of the ACE gene allele D (rs 43) in the patient (polymorphism I/D and D/D) determines the predisposition to an increase in weight and body mass index following antitumor therapy; an increase in volume parameters and linear dimensions of the left ventricle, a decrease in the ejection fraction and a change in left ventricular remodeling parameters, disorders of relaxation processes and systolic function of the right ventricle, increased activity of the sympathetic nervous system, lower indicators of endothelium-dependent dilation of the brachial artery before the start of antitumor therapy.

The detection of the G allele of the nitric oxide synthase gene (G/T, rs 1799983) (G/G, G/T polymorphisms) in patients receiving complex breast cancer treatment indicates a predisposition to the following changes: weight gain, body mass index, waist and hip size. The presence of the G allele predisposes to a decreased ejection fraction, left ventricular remodeling processes, deterioration of diastolic function of the left and right ventricles, activation of the sympathetic nervous system and the negative effects of antitumor treatment on the structure of the endothelium and its function.

The C allele of the nitric oxide synthase gene (polymorphisms C/C, T/C) in patients receiving complex breast cancer treatment, determines a predisposition to weight gain, body mass index, decrease in ejection fraction and the development of left ventricular remodeling by the end of antitumor therapy.

Conclusion. Despite the limited use of medical genetic examination in routine clinical practice, the study substantiated the determination of polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme gene (rs 4343, polymorphism I/D) and nitric oxide synthase (polymorphisms T/C, rs 2070744 and G/T, rs 1799983) to identify individual predisposition to the development of cardiovascular complications of antitumor therapy for breast cancer.

Введение

Антрациклиновые антибиотики являются важными химиотерапевтическими средствами, используемыми для лечения рака молочной железы. Однако их применение связано с высоким риском развития сердечно-сосудистой токсичности, что может ограничить использование эффективных препаратов и снизить качество жизни [1, 2, 3, 4, 5, 6].

В последние годы большое внимание уделяется индивидуальным особенностям пациента, которые могут предрасполагать к раз-

витию кардиотоксичности на фоне лечения антрациклинами [1, 2].

Несмотря на установленные факторы риска, такие как пожилой возраст и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, сохраняется значительная межиндивидуальная изменчивость в развитии кардиоваскулярных осложнений на фоне противоопухолевой терапии. Некоторые пациенты переносят высокие дозы химиотерапевтических лекарственных средств без побочных эффектов, тогда как у других они выявляются при относительно низких дозировках.

Различная чувствительность к препаратам предполагает влияние генетических особенностей человека на развитие кардиоваскулярных осложнений противоопухолевой терапии [4].

В литературе указывается, что многие молекулы, регулирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительного стресса, воспаления, аутофагии, апоптоза и метаболизма, являются ключевыми участниками патофизиологии сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака [2, 3, 4, 6].

Кардиомиоциты особенно чувствительны к повреждающему действию свободных радикалов, которые образуются на фоне противоопухолевого лечения в результате активации окислительного и нитрозативного стрессов, приводящих к митохондриальной дисфункции, воспалению и гибели клеток [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Известно, что оксид азота через ряд реакций преобразуется в пероксинитрит, приводящий к перекисному окислению липидов, повреждению мембран, апоптозу и некрозу кардиомиоцитов с последующим развитием дисфункции миокарда [6, 7, 9].

Синтез оксида азота зависит от ряда факторов, обусловленных активацией синтазы оксида азота [10, 11, 12]. В эксперименте установлено, что антрациклины связываются с этим ферментом и приводят к изменению его функциональной активности [4]. В то же время степень активации синтазы оксида азота реализуется через ряд генов, обладающих множественными полиморфизмами и, в зависимости от наличия патогенной аллели, ассоциируется с развитием различной кардиоваскулярной патологии [13].

Кроме окислительного и нитрозативного стрессов в патогенезе формирования сердечно-сосудистой токсичности, ассоциированной с применением антрациклинов, участвует активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В эксперименте под действием доксорубина повышается уровень ренина, активирующего превращение ангиотензиногена в ангиотензин I и изменению активности ангиотензин-превращающего фермента. Данный каскад реакций приводит к увеличению уровня ангиотензина II в плазме, миокарде и паравентрикулярном ядре гипоталамуса [6]. Механизм влияния антрациклинов на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы до конца не изучен. Указывается на способность доксорубина модулировать экспрессию генов, отвечающих за активность ангиотензин-превращающего фермента, повышающегося на фоне полихимиотерапии в эксперименте более чем в 2 раза [4, 6].

В настоящее время генетическая оценка не имеет клинического применения в определении степени риска развития сердеч-

но-сосудистой токсичности и используется в основном в научных целях [4].

Выявление генетических биомаркеров, прогнозирующих развитие миокардиальной дисфункции, вызванной кардиотоксическими методами лечения рака, позволит своевременно провести лечебно-профилактические мероприятия и минимизировать сердечно-сосудистые осложнения во время проведения противоопухолевой терапии [2, 3].

Необходимы дальнейшие исследования для оценки роли генетических полиморфизмов сердечно-сосудистой системы и разработки терапевтических стратегий, направленных на снижение кардиотоксичности. Такой персонализированный подход поможет снизить риск развития серьезных кардиоваскулярных осложнений у онкологических пациентов.

Цель исследования

Оценить влияние полиморфизмов генов, кодирующих активность ангиотензин-превращающего фермента (ACE, полиморфизм I/D, rs 4343) и эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS, полиморфизм T/C, rs 2070744; полиморфизм G/T, rs 1799983), на антропометрические и структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у пациентов на фоне комплексного лечения рака молочной железы.

Материалы и методы

С 2013 по 2020 гг. на базе онкологического (маммологического) отделения ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» и кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» было проведено проспективное, контролируемое, одноцентровое исследование. Объект исследования – женщины (n = 55) в возрасте 44 (39; 46) лет, находившиеся на лечении в онкологическом (маммологическом) отделении ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», которым выполнялось оперативное вмешательство по поводу рака молочной железы, назначались антрациклин-содержащие схемы полихимиотерапии, и у части пациентов по показаниям – лучевая терапия. Медико-генетические исследования генов-кандидатов (ACE, полиморфизм I/D, rs 4343; NOS, полиморфизм T/C, rs 2070744; полиморфизм G/T, rs 1799983) проведены у 44 пациентов на базе молекулярно-генетической лаборатории канцерогенеза ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Критерии включения в исследование: возраст пациентов 18–65 лет; установленный диагноз рак молочной железы, требующий проведения комплексного лечения с включением антрациклин-содержащих схем полихимиотерапии; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения/исключения: перенесенная острая коронарная патология, наличие подтвержденной ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, клапанной патологии сердца, кардиомиопатии различного генеза, клинические проявления ХСН; патология внутренних органов с нарушением функции, эндокринные заболевания в стадии декомпенсации, наличие сахарного диабета, использование до включения в исследование лекарственных средств и манипуляций, влияющих на сердечно-сосудистую систему, а также с доказанным кардиотоксическим эффектом, предшествовавшее использованию полихимиотерапии и/или лучевой терапии по поводу онкологического заболевания в анамнезе; отказ пациента от участия / продолжения участия в исследовании.

Все пациенты прошли комплексное обследование сердечно-сосудистой системы. При измерении антропометрических показателей проводилась оценка веса, индекса массы тела, объема талии, бедер и их отношения в динамике.

Ультразвуковое исследование сердца выполнялось на аппарате Accuvix XG – RUS (Samsung Medison, Корея) при использовании ультразвукового датчика 3,5 МГц из стандартных позиций по стандартной методике. Исследование проводилось в М-, В-модальном, постоянно-волновом, импульсно-волновом, тканевом и цветном доплеровских режимах. Для оценки влияния полиморфизмов генов на динамику показателей структурно-функционального состояния сердца на фоне противоопухолевой терапии исследовался ряд показателей: линейные и объемные показатели левого желудочка (конечно-систолический и диастолические размеры; конечно-систолический и диастолические объемы, измеренные по методу Симпсона); показатели систолической функции и ремоделирования левого желудочка (фракция выброса по Симпсону, индексы сферичности в систолу и диастолу, интегральный индекс ремоделирования левого желудочка, систолическая скорость экскурсии фиброзного кольца митрального клапана, масса миокарда левого желудочка, индекс массы миокарда); показатели диастолической функции левого желудочка (отношение трансмитральных пиковых скоростей в раннюю и позднюю диастолу, отношение ранней и поздней скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана, линейные размеры и объем левого

предсердий); некоторые показатели состояния правых отделов сердца (линейные размеры правого желудочка, среднее давление в легочной артерии, систолическая скорость экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана, отношение транстрикуспидальных пиковых скоростей в раннюю и позднюю диастолу, отношение ранней и поздней скоростей движения фиброзного кольца трикуспидального клапана).

Для уточнения влияния вегетативной нервной системы на регуляцию сердечного ритма проводилась регистрация вариабельности сердечного ритма при помощи программного комплекса «Бриз» (разработчик – РНПЦ «Кардиология»). Изменение активности симпатической и парасимпатической нервных систем на фоне комплексного лечения рака оценивалось по следующим показателям: стандартное отклонение величин интервалов R-R и среднеквадратичное отклонение абсолютных приращений длительности кардиоциклов, данным спектрального анализа электрокардиографических кривых (общая мощность спектра, мощность высокочастотных колебаний в диапазоне 0,15–0,40 Гц, мощность низкочастотных колебаний в диапазоне 0,04–0,15 Гц, отношение мощности высокочастотных колебаний к низкочастотным).

Наличие атеросклеротического поражения и изменение состояния эндотелия в динамике уточнялось при проведении ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий на ультразвуковом аппарате Accuvix XG – RUS (Samsung Medison, Корея) с применением линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Оценка толщины комплекса интима-медиа осуществлялась путем сканирования сонных артерий в продольной передне-боковой, задне-боковой, поперечной плоскостях.

При проведении пробы эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии осуществлялась оценка функции эндотелия. Критерием нормальной реакции являлось увеличение диаметра плечевой артерии более 10%. Более низкие показатели свидетельствовали о дисфункции эндотелия.

Комплексное обследование сердечно-сосудистой системы проводилось до начала полихимиотерапии и через 2–3 недели после окончания лечения онкологического заболевания. Учитывая отсутствие доказанной сердечно-сосудистой патологии пациенты на момент включения не принимали кардиопрепаратов.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных статистических программ «STATISTICA Base 10 for Windows Ru», 2007 (Version 10.0 StatSoft). Для оценки распределения данных применялся критерий Shapiro-Wilk's. В основном все ис-

следуемые показатели имели распределение, отличное от нормального. В связи с этим для описания количественных признаков применены методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде Me (QL; QU), где Me – медиана, QL – величина 25% и QU – 75% процентиля. Для сравнения динамики количественных данных в двух зависимых группах использовали непараметрический критерий Wilcoxon test, между двумя независимыми группами – непараметрический критерий U-test Mann-Whitney.

Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты получили от 2 до 8 курсов полихимиотерапии. Схемы представлены на рисунке 1.

Обязательным химиотерапевтическим компонентом всех схем являлся доксорубин, разовая доза которого составила 100,0 (80,0; 100,0) мг, суммарная – 405,0 (360,0; 520,0) мг, суммарная, рассчитанная на площадь поверхности тела – 240,4 (216,2; 291,4) мг/м². Трастузумаб получило 3 женщины (5,45%), таксаны – 22 (40,0%), антиметаболиты – 17 (30,9%), препараты платины – 3 (5,5%), циклофосфамид – 52 (94,6%). Лучевая терапия была назначена 25 пациентам (45,5%).

Для оценки частоты распределения аллелей генов ангиотензин-превращающего фермента (ACE, полиморфизм I/D, rs 4343) и эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS, полиморфизмы T/G, rs 2070744 и T/C, rs 1799983) 44 женщинам проведено медико-генетическое тестирование. Частота аллелей генов представлена в таблице 1.

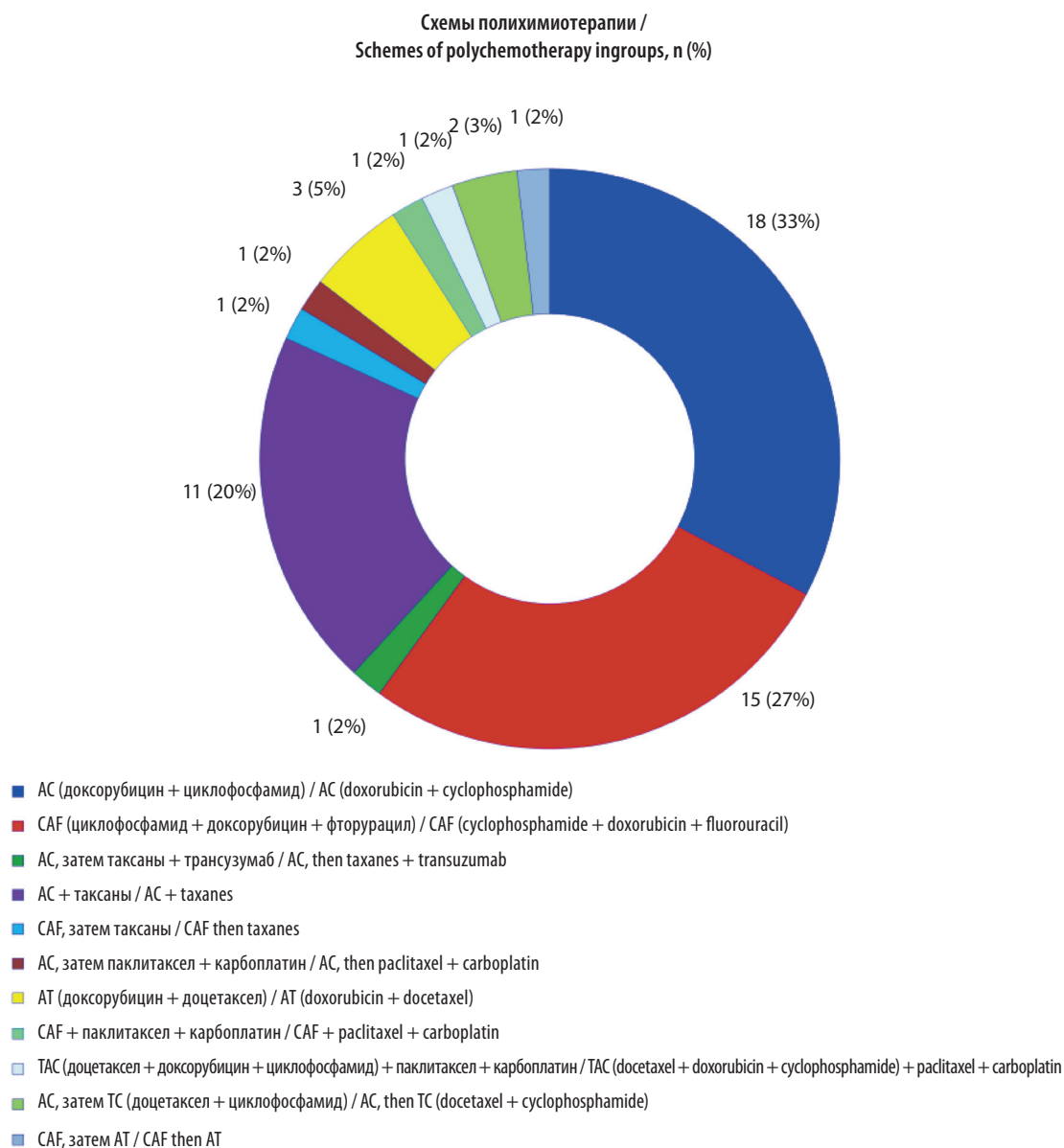


Рисунок 1.
Схемы
полихимиотерапии

Figure 1.
Schemes
of polychemotherapy

Ген	Генотип и аллель	n (%)
ACE (I/D, rs 4343) (n = 43)	I/I	9 (20,9)
	I/D	17 (39,5)
	D/D	17 (39,5)
NOS (T/C, rs 2070744) (n = 44)	T/T	9 (20,5)
	T/C	25 (56,8)
	C/C	10 (22,7)
NOS (G/T, rs 1799983) (n = 44)	G/G	29 (65,9)
	G/T	10 (22,7)
	T/T	5 (11,4)

Примечание: ген ACE – ген, кодирующий экспрессию ангиотензин-превращающего фермента; ген NOS – ген, кодирующий экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота.

Gene	Genotype and allele	n (%)
ACE (I/D, rs 4343) (n = 43)	I/I	9 (20,9)
	I/D	17 (39,5)
	D/D	17 (39,5)
NOS (T/C, rs 2070744) (n = 44)	T/T	9 (20,5)
	T/C	25 (56,8)
	C/C	10 (22,7)
NOS (G/T, rs 1799983) (n = 44)	G/G	29 (65,9)
	G/T	10 (22,7)
	T/T	5 (11,4)

Note: ACE gene is a gene encoding the expression of angiotensin-converting enzyme; NOS gene is a gene encoding the expression of endothelial nitric oxide synthase.

Таблица 1.
Частота аллелей генов ACE (полиморфизм I/D, rs 4343), NOS (полиморфизмы T/G, rs 2070744 и T/C, rs 1799983), n (%)

Table 1.
Frequency of alleles of the ACE genes (I/D polymorphism, rs 4343), NOS (T/G polymorphisms, rs 2070744 and T/C, rs 1799983), n (%)

Динамика антропометрических и структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы при полиморфизмах гена ACE (I/D, rs 4343)

Согласно распределению аллелей гена ACE (таблица 1), пациенты были разделены на 3 группы: группа 1 (I/I) (n = 9), группа 2 (I/D) (n = 17), группа 3 (D/D) (n = 17).

Все группы были сопоставимы по возрасту, уровню артериального давления, частоте курения среди пациентов, дозе полученного доксорубина, частоте назначения циклофосфида, таксанов.

В результате проведенного исследования к окончанию противоопухолевой терапии в группе 1 (I/I) выявлено увеличение объема талии с 75,0 (72,0; 80,0) см до 88,0 (75,0; 91,0) см ($p = 0,018$), объема бедер с 98,0 (95,0; 101,0) см до 103,0 (102,0; 108,0) см ($p = 0,018$), отношения объема талии к объему бедер с 0,80 (0,77; 0,82) до 0,81 (0,79; 0,83) ($p = 0,046$). В группе 2 (I/D) увеличились следующие показатели: объем талии с 88,0 (82,0; 90,0) см до 90,0 (83,0; 94,0) см ($p = 0,046$), объем бедер с 105,0 (98,0; 107,0) см до 106,0 (97,0; 108,0) см ($p = 0,021$), вес с 67,0 (64,0; 73,0) кг до 73,0 (66,0; 78,0) кг ($p = 0,001$), индекс массы тела с 26,0 (23,9; 26,7) кг/м² до 27,4 (24,6; 29,0) кг/м². В группе 3 (D/D) наблюдалось значимое увеличение параметров: объема бедер с 106,0 (102,0; 112,0) см до 108,0 (102,0; 111,0) см ($p = 0,023$), веса с 71,0 (60,0; 78,0) кг до 73,0 (60,0; 87,0) кг ($p = 0,005$), индекса массы тела

с 26,3 (22,3; 28,6) кг/м² до 27,8 (22,3; 30,9) кг/м² ($p = 0,005$).

При сравнительном анализе в группе 1 (I/I) выявлены более низкие, чем в группе 2 (I/D), исходные значения объема талии ($p = 0,015$), отношения объема талии к объему бедер ($p = 0,010$), по сравнению с группой 3 (D/D) – объема талии ($p = 0,019$) и объема бедер ($p = 0,010$).

После окончания лечения рака в группе 2 (I/D) обнаружен более высокий уровень отношения объема талии к объему бедер ($p = 0,033$), чем в подгруппе 1 (I/I).

Проведена оценка структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы по данным эхокардиографии.

Со стороны объемных показателей и линейных размеров левого желудочка в группе 3 (D/D) выявлено достоверное увеличение конечно-систолического размера левого желудочка с 28,0 (25,0; 30,0) мм до 30,0 (28,0; 34,0) мм ($p = 0,004$), конечно-диастолического объема с 85,0 (74,0; 105,0) мл до 92,0 (80,0; 109,0) мл ($p = 0,009$), конечно-систолического объема с 29,0 (25,0; 38,0) мл до 36,0 (32,0; 39,0) мл ($p = 0,021$). В группе 2 (I/D) и группе 1 (I/I) достоверных изменений в динамике объемных показателей и линейных размеров левого желудочка обнаружено не было.

При сравнительном анализе до начала противоопухолевой терапии не выявлено достоверных отличий между группой 1 (I/I) и группами с патологической аллелью D. Однако в группе 2 (I/D) обнаружены более низкие исходные показатели, чем в групп-

пе 3 (D/D) конечно-диастолического размера левого желудочка 43,0 (42,0; 45,0) мм и 47,0 (43,0; 51,0) мм ($p = 0,041$) соответственно.

После окончания лечения рака молочной железы между группой 1 (I/I) и группой 3 (D/D) выявлены достоверные отличия в показателях конечно-систолического размера левого желудочка 27,0 (24,0; 28,0) мм и 30,0 (28,0; 34,0) мм ($p = 0,031$), конечно-диастолического объема 70,0 (64,0; 88,0) мл и 92,0 (80,0; 109,0) мл ($p = 0,031$), конечно-систолического объема 27,0 (23,0; 28,0) мл и 36,0 (32,0; 39,0) мл ($p = 0,004$) соответственно. В группе 2 (I/D) обнаружены более низкие показатели, чем в группе 3 (D/D), конечно-систолического размера левого желудочка 27,0 (26,0; 27,0) мм и 30,0 (28,0; 34,0) мм.

При оценке параметров ремоделирования левого желудочка в группе 2 (I/D) обнаружено снижение фракции выброса с 68,0 (65,0; 69,0) % до 61,0 (57,0; 68,0) % ($p = 0,039$), интегрального систолического индекса ремоделирования левого желудочка с 1,25 (1,17; 1,35) до 1,08 (0,96; 1,22) ($p = 0,002$), увеличение индекса сферичности в систолу с 0,43 (0,39; 0,46) до 0,47 (0,44; 0,49) ($p = 0,012$) и в диастолу с 0,52 (0,49; 0,56) до 0,57 (0,54; 0,60) ($p = 0,004$), массы миокарда левого желудочка с 106,63 (86,35; 117,30) г до 131,43 (111,40; 151,68) г ($p = 0,005$), индекса массы миокарда с 62,20 (51,90; 63,60) г/м² до 75,0 (62,0; 83,1) г/м² ($p = 0,007$).

В группе 3 (D/D) выявлено снижение фракции выброса с 64,0 (62,0; 69,0) % до 60,0 (58,0; 64,0) % ($p = 0,047$), интегрального систолического индекса ремоделирования левого желудочка с 1,14 (1,05; 1,27) до 1,0 (0,94; 1,12) ($p = 0,009$), увеличение индекса сферичности в систолу с 0,43 (0,42; 0,52) до 0,50 (0,45; 0,52) ($p = 0,011$) и в диастолу с 0,59 (0,53; 0,61) до 0,60 (0,56; 0,63) ($p = 0,039$).

В группе 2 (I/D) обнаружены более низкие исходные показатели, чем в группе 3 (D/D), индекса сферичности в диастолу 0,52 (0,49; 0,56) и 0,59 (0,53; 0,61) ($p = 0,025$), массы миокарда левого желудочка 106,63 (86,35; 117,30) г и 139,77 (108,49; 161,24) г ($p = 0,004$), индекса массы миокарда 62,20 (51,90; 63,60) г/м² и 75,50 (65,60; 83,70) ($p = 0,011$) г/м² соответственно.

После окончания лечения рака молочной железы в группе 1 (I/I) выявлена выше систолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана 13,0 (12,0; 15,0) см/с, чем в группе 2 (I/D) 10,7 (10,0; 13,0) см/с ($p = 0,014$) и группе 3 (D/D) – 10,5 (9,0; 11,0) см/с ($p = 0,003$), более низкий показатель индекса сферичности в диастолу 0,54 (0,50; 0,59) и 0,57 (0,54; 0,60) ($p = 0,022$).

При оценке параметров диастолической функции левого желудочка в группе 1 (I/I) выявлено снижение отношения ранней и

поздней скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана с 1,7 (1,6; 2,3) до 1,5 (1,0; 1,6) ($p = 0,024$).

В группе 3 (D/D) обнаружено уменьшение отношения ранней и поздней скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана с 1,3 (1,1; 1,4) см/с до 1,1 (1,0; 1,2) см/с ($p = 0,006$), увеличение передне-заднего размера левого предсердия с 34,0 (31,0; 35,0) мм до 37,0 (32,0; 39,0) мм ($p = 0,015$) и объема левого предсердия, индексированного на площадь поверхности тела с 12,5 (12,1; 14,7) мл/м² до 14,3 (14,0; 16,2) мл/м² ($p = 0,015$).

При сравнительном анализе в группе 1 (I/I) выявлены более высокие значения, чем в группе 3 (D/D), отношения ранней и поздней скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана ($p = 0,013$). В группе 2 (I/D) также обнаружены более высокие исходные показатели отношения ранней и поздней скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана 1,44 (1,30; 1,78) см/с ($p = 0,038$), по сравнению с группой 3 (D/D).

После окончания терапии рака молочной железы между группами по данным показателям не было выявлено статистически значимых отличий.

Проведена оценка динамики линейных размеров правого желудочка, его диастолической функции, среднего давления в легочной артерии. В группе 2 (I/D) выявлено достоверное увеличение уровня среднего давления в легочной артерии с 12,8 (8,4; 15,0) мм рт.ст. до 14,6 (13,8; 20,0) мм рт.ст. ($p = 0,003$), снижение отношения ранней и поздней скоростей движения фиброзного кольца трикуспидального клапана с 1,20 (1,15; 1,23) до 1,0 (0,8; 1,07) ($p < 0,001$). В группе 3 (D/D) статистически значимо снизилось отношение ранней и поздней скоростей движения фиброзного кольца трикуспидального клапана с 1,17 (1,07; 1,27) до 0,88 (0,69; 1,10) ($p = 0,016$).

В группе 1 (I/I) по сравнению с группой 2 (I/D) выявлены более высокие исходные уровни среднего давления в легочной артерии, что составило 16,0 (13,0; 20,8) мм рт.ст. и 12,8 (8,4; 15,0) мм рт.ст. соответственно ($p = 0,016$), систолической скорости экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана 15,0 (14,0; 18,0) см/с и 13,2 (13,0; 14,0) см/с ($p = 0,031$).

В группе 2 (I/D) выявлен более низкий исходный уровень среднего давления в легочной артерии, чем в группе 3 (D/D), который составил 15,0 (10,9; 19,0) мм рт.ст. ($p = 0,046$).

После окончания лечения рака молочной железы в группе 1 (I/I) по сравнению с группой 2 (I/D) выявлен более высокий уровень систолической скорости экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана 14,0 (13,0; 16,0) см/с и 13,0 (12,0; 13,0) см/с ($p = 0,014$), по сравнению с группой 3 (D/D) –

13,0 (11,0; 13,0) см/с ($p = 0,031$). В группе 2 (I/D) обнаружен более низкий показатель передне-заднего размера правого желудочка 27,0 (24,0; 28,0) мм по сравнению с группой 3 (D/D) 28,0 (27,0; 32,0) мм ($p = 0,039$).

Проведена оценка изменений показателей вариабельности сердечного ритма до и после лечения рака молочной железы. В группе 2 (I/D) выявлено снижение стандартного отклонения величин интервалов R-R с 57,6 (51,6; 76,5) мс до 44,4 (37,6; 56,1) мс ($p = 0,006$), среднеквадратичного отклонения абсолютных приращений длительности кардиоциклов с 32,2 (18,4; 46,3) мс до 18,1 (15,2; 22,9) мс ($p = 0,002$), общей мощности спектра с 1267,0 (1017,4; 1865,2) мс² до 1027,6 (806,6; 1226,3) мс² ($p = 0,003$), мощности низкочастотных колебаний с 568,3 (432,9; 788,9) мс² до 414,7 (338,2; 538,6) мс² ($p = 0,028$). В группе 3 (D/D) отмечалось увеличение отношения мощности высокочастотных колебаний к низкочастотным с 0,8 (0,6; 1,0) до 1,0 (0,8; 1,2) ($p = 0,002$).

При сравнительном анализе межгрупповых различий в исходных показателях вариабельности сердечного ритма и после окончания противоопухолевой терапии не выявлено.

В группе 2 (I/D) обнаружено увеличение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии слева в динамике с 0,6 (0,6; 0,7) мм до 0,6 (0,6; 0,8) мм ($p = 0,023$). Достоверных отличий между группами по уровню данного показателя на разных этапах терапии рака молочной железы не обнаружено.

Показатели эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии в группах в динамике значимо не изменились. Однако выявлен более высокий % расширения диаметра плечевой артерии исходно в группе 1 (I/I) 16,0 (15,0; 23,0) % по сравнению с группой 2 (I/D) 12,0 (10,0; 14,0) % ($p = 0,027$), группой 3 (D/D) – 12,5 (7,5; 15,5) % ($p = 0,048$). После окончания лечения рака достоверных отличий между группами не отмечено.

Динамика антропометрических и структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы при полиморфизмах гена NOS (T/C, rs 2070744)

В зависимости от выявленной частоты распределения аллелей гена NOS (T/C, rs 2070744) (таблица 1), пациенты были разделены на 3 группы: группа 1 (T/T) ($n = 9$), группа 2 (T/C) ($n = 25$), группа 3 (C/C) ($n = 10$).

Группы были сопоставимы по возрасту, уровню артериального давления, частоте курения, дозе полученного доксорубицина, частоте назначения циклофосфамида, таксанов.

В результате проведенного исследования к окончанию противоопухолевой терапии рака молочной железы выявлено увеличение следующих антропометрических показателей: в группе 1 (T/T) – объема талии с 87,0 (75,0; 95,0) см до 91,0 (88,0; 96,0) см ($p = 0,025$), объема бедер – с 106,0 (100,0; 108,0) см до 108,0 (107; 110,0) см ($p = 0,012$); в группе 2 (T/C) – веса с 67,0 (62,0; 75,0) кг до 72,0 (65,0; 78,0) кг ($p < 0,001$), индекса массы тела – с 26,3 (23,1; 27,1) кг/м² до 27,1 (24,2; 29,7) кг/м² ($p < 0,001$), объема талии – с 86,0 (80,0; 91,0) см до 89,0 (83,0; 93,0) см ($p = 0,039$), объема бедер – с 102,0 (98,0; 107,0) см до 105,0 (102,0; 109,0) см ($p = 0,012$); в группе 3 (C/C) – веса с 71,0 (62,0; 77,0) кг до 75,0 (65,0; 82,0) кг ($p = 0,018$), индекса массы тела – с 25,9 (21,8; 28,6) кг/м² до 26,9 (22,5; 30,1) кг/м² ($p = 0,018$), объема бедер – с 104,5 (100,0; 107,0) см до 106,0 (100,0; 108,0) см ($p = 0,018$).

Межгрупповых различий в других антропометрических показателях не выявлено.

Проведена оценка структурно-функциональных изменений по данным эхокардиографии в группах на фоне противоопухолевой терапии.

При изучении динамики объемных показателей и линейных размеров левого желудочка в группе 3 (C/C) выявлено увеличение конечно-диастолического объема с 82,5 (71,0; 98,0) мл до 105,0 (82,0; 109,0) мл ($p = 0,028$).

Несмотря на изменение некоторых данных на фоне противоопухолевой терапии, группы по величине линейных размеров и объемов левого желудочка достоверно не отличались.

Выявлена следующая динамика показателей ремоделирования левого желудочка в группах. В группе 1 (T/T) достоверно увеличился индекс сферичности в систолу с 0,4 (0,4; 0,5) до 0,5 (0,4; 0,6) ($p = 0,008$). В группе 2 (T/C) выявлено снижение фракции выброса с 66,0 (62,0; 70,0) % до 63,0 (58,0; 65,0) % ($p = 0,031$), интегрального систолического индекса ремоделирования левого желудочка с 1,2 (1,1; 1,3) до 1,1 (1,0; 1,2) ($p = 0,010$), выявлено увеличение индекса сферичности в систолу с 0,4 (0,4; 0,5) до 0,5 (0,4; 0,5) ($p = 0,043$), в диастолу с 0,5 (0,5; 0,6) до 0,6 (0,5; 0,6) ($p = 0,037$). В группе 3 (C/C) достоверно снизился фракция выброса с 67,0 (64,0; 69,0) % до 58,5 (56,0; 61,0) % ($p = 0,032$), интегральный систолический индекс ремоделирования левого желудочка с 1,2 (1,1; 1,3) до 1,0 (1,0; 1,1) ($p = 0,022$).

При проведении сравнительного анализа по параметрам ремоделирования левого желудочка не выявлено достоверных отличий между группами.

При оценке диастолической функции левого желудочка обнаружено снижение сле-

дующих показателей: в группе 1 (Т/Т) – отношения ранней и поздней скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана с 1,6 (1,3; 1,7) см/с до 1,4 (1,0; 1,5) см/с ($p = 0,008$); в группе 2 (Т/С) – отношения трансмитральных пиковых скоростей в раннюю и позднюю диастолу с 1,3 (1,1; 1,7) м/с до 1,2 (1,1; 1,4) м/с ($p = 0,045$), в группе 3 (С/С) – отношения ранней и поздней скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана с 1,5 (1,2; 1,6) до 1,2 (1,1; 1,7) ($p = 0,022$).

Сравнение групп по уровню показателей диастолической функции на разных этапах противоопухолевой терапии выявило исходно больший объем левого предсердия, индексированный на площадь поверхности тела в группе 2 (Т/С) 13,7 (12,3; 16,0) мл/м², чем в группе 3 (С/С) 11,8 (10,8; 1,8) мл/м² ($p = 0,026$). После окончания лечения рака молочной железы в группе 1 (Т/Т) обнаружены более высокие показатели отношения трансмитральных пиковых скоростей в раннюю и позднюю диастолу 1,47 (1,25; 1,63) м/с, чем группе 2 (Т/С) – 1,19 (1,12; 1,43) м/с ($p = 0,042$).

Линейные размеры правого желудочка, среднего давления в легочной артерии в группах не изменились. При оценке скоростных показателей на трикуспидальном клапане в группе 2 (Т/С) выявлено снижение отношения ранней и поздней скоростей движения фиброзного кольца с 1,2 (1,1; 1,4) см/с до 1,0 (0,8; 1,1) см/с ($p < 0,001$). В подгруппе 3 (С/С) обнаружено также снижение данного показателя с 1,2 (1,1; 1,5) до 0,8 (0,7; 1,1) см/с ($p = 0,005$).

После окончания лечения рака молочной железы установлен более высокий уровень в группе 1 (Т/Т) отношения транстрикуспидальных пиковых скоростей в раннюю и позднюю диастолу 1,47 (1,25; 1,63) см/с, чем в группе 2 (Т/С) – 1,19 (1,12; 1,43) см/с ($p = 0,042$). Достоверных отличий с группой 3 (С/С) выявлено не было.

В результате исследования динамики показателей вариабельности сердечного ритма обнаружены увеличение отношения мощностей высокочастотных колебаний к низкочастотным с 0,9 (0,7; 1,0) до 1,2 (1,0; 1,4) ($p = 0,047$) в группе 1 (Т/Т), в группе 3 (С/С) – диагностировано снижение мощности высокочастотных колебаний с 761,2 (458,8; 999,7) мс² до 406,4 (321,9; 501,0) мс² ($p = 0,047$).

При проведении ультразвукового исследования брахицефальных артерий и пробы эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии не выявлено достоверных изменений динамики показателей на фоне противоопухолевой терапии, а также статистически значимых различий между группами.

Динамика антропометрических и структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы при различных полиморфизмах гена NOS (G/T, rs 1799983)

Частота распределения аллелей гена NOS (G/T, rs 1799983) представлена в таблице 1. В связи с этим было сформировано 3 группы: группа 1 (G/G) ($n = 29$), группа 2 (G/T) ($n = 10$), группа 3 (T/T) ($n = 5$).

Группы были сопоставимы по возрасту, уровню артериального давления, частоте курения, дозе полученного доксорубицина, частоте назначения циклофосфида, таксанов.

Изменение антропометрических показателей в динамике выявлено в группе 1 (G/G), где отмечалось увеличение веса с 70,0 (64,0; 77,0) кг до 73,0 (66,0; 82,0) кг ($p < 0,001$), индекса массы тела – с 26,3 (23,9; 28,7) кг/м² до 27,8 (24,6; 30,5) кг/м² ($p < 0,001$), объема талии – с 87,0 (82,0; 94,0) см до 91,0 (83,0; 95,0) см ($p = 0,001$), объема бедер – с 104,0 (100,0; 109,0) см до 108,0 (102,0; 109,0) см ($p = 0,002$); в группе 2 (G/T) обнаружено только увеличение объема бедер с 100,5 (96,0; 107,0) см до 103,5 (97,0; 108,0) см ($p = 0,036$). В группе 3 (T/T) антропометрические показатели не изменились.

При сравнительном анализе в группе 1 (G/G) выявлены более высокие исходные значения веса 70,0 (64,0; 77,0) кг, чем в группе 2 (G/T) 62,0 (60,0; 69,0) кг ($p = 0,048$), после окончания лечения рака молочной железы – 73,0 (66,0; 82,0) кг и 63,5 (60,0; 72,0) кг ($p = 0,046$) соответственно.

Достоверных отличий по другим антропометрическим показателям, а также уровню артериального давления и частоты сердечных сокращений между группами не выявлено.

По данным эхокардиографии в динамике изменились следующие структурно-функциональные показатели. При изучении исходных данных объемных показателей и линейных размеров левого желудочка и после окончания лечения рака в группе 2 (G/T) выявлено увеличение конечно-систолического размера левого желудочка с 25,5 (24,0; 28,0) мм до 29,0 (26,0; 31,0) мм ($p = 0,011$).

После окончания противоопухолевой терапии между группами не выявлено достоверных отличий.

В результате исследования обнаружены следующие изменения параметров ремоделирования левого желудочка. В группе 1 (G/G) достоверно увеличились индекс сферичности в диастолу с 0,5 (0,5; 0,6) до 0,6 (0,5; 0,6) ($p = 0,031$), масса миокарда левого желудочка с 134,0 (96,3; 157,9) г до 139,8 (112,4; 161,1) г

($p = 0,020$). Обнаружено уменьшение фракции выброса с 68,0 (64,0; 71,0) % до 63,0 (58,0; 68,0) % ($p = 0,015$), интегрального систолического индекса ремоделирования левого желудочка с 1,2 (1,1; 1,4) до 1,1 (1,0; 1,2) ($p = 0,007$).

В группе 2 (G/T) достоверно снизился интегральный систолический индекс ремоделирования левого желудочка с 1,2 (1,1; 1,3) до 1,0 (1,0; 1,1) ($p = 0,017$), увеличились индекс сферичности в систолу с 0,4 (0,4; 0,5) до 0,5 (0,5; 0,6) ($p = 0,005$) и в диастолу с 0,5 (0,5; 0,6) до 0,6 (0,6; 0,6) ($p = 0,017$).

В группе 3 (T/T) статистически значимых изменений показателей ремоделирования левого желудочка в динамике не обнаружено.

В группе 2 (G/T) установлена более низкая систолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана 10,5 (10,0; 12,0) см/с, чем в группе 3 (T/T) – 15,0 (11,0; 16,0) см/с ($p = 0,037$).

После окончания противоопухолевой терапии в группе 1 (G/G) выявлены более высокие значения, чем в группе 2 (G/T) индекса сферичности в систолу 0,5 (0,4; 0,5) и 0,5 (0,5; 0,6) ($p = 0,022$) и в диастолу 0,6 (0,5; 0,6) и 0,6 (0,6; 0,6) соответственно ($p = 0,032$).

При оценке диастолической функции левого желудочка обнаружено изменение в динамике следующих показателей. В группе 1 (G/G) достоверно увеличились передне-задний размер левого предсердия с 34,0 (32,0; 36,0) мм до 36,0 (33,0; 38,0) мм ($p = 0,032$), снизилось отношение ранней и поздней скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана с 1,4 (1,2; 1,6) см/с до 1,0 (0,7; 1,1) см/с ($p = 0,005$). В группе 2 (G/T) и 3 (T/T) достоверных изменений данных показателей не выявлено.

При сравнительном анализе в группе 1 (G/G) выявлены более высокие, чем в группе 2 (G/T), исходные значения передне-заднего размера левого предсердия 34,0 (32,0; 36,0) мм и 31,5 (29,0; 34,0) мм ($p = 0,017$), объема левого предсердия 24,4 (21,2; 13,1) мл и 21,2 (19,7; 21,9) мл ($p = 0,017$), объема левого предсердия, индексированного на площадь поверхности тела 13,9 (12,1; 15,7) мл/м² и 12,2 (11,6; 13,0) мл/м² ($p = 0,032$).

Достоверных отличий с подгруппой 3 (T/T) в исходных показателях диастолической функции ЛЖ не выявлено.

После окончания противоопухолевой терапии в группе 1 (G/G) выявлены статистически ниже, чем в подгруппе 2 (G/T) отношение ранней и поздней скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана 1,1 (0,9; 1,5) см/с и 1,4 (1,2; 1,6) см/с ($p = 0,026$) соответственно, больше передне-задний размер левого предсердия 36,0 (33,0; 38,0) мм и 31,5 (28,0; 35,0) мм ($p = 0,017$), объем левого предсердия 26,8 (23,1; 29,3) мл и 21,9 (19,1; 25,3) мл ($p = 0,007$) соответственно.

Проведена оценка динамики показателей линейных размеров правого желудочка, диастолическая функция, среднего давления в легочной артерии. В группе 1 (G/G) достоверно увеличилось систолическое давление в легочной артерии с 14,0 (10,2; 18,6) мм рт.ст. до 18,0 (12,0; 21,0) мм рт.ст. ($p = 0,015$). Выявлено снижение отношения ранней и поздней скоростей движения фиброзного кольца трикуспидального клапана с 1,2 (1,1; 1,2) до 1,0 (0,7; 1,1) ($p = 0,022$), систолической скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана с 13,2 (13,0; 15,0) см/с до 13,0 (12,0; 13,0) см/с ($p = 0,004$).

В группе 2 (G/T) снизилось отношение ранней и поздней скоростей движения фиброзного кольца трикуспидального клапана с 1,2 (1,2; 1,5) см/с до 0,9 (0,8; 1,2) см/с ($p = 0,001$).

В группе 3 (T/T) показатели линейных размеров правого желудочка, диастолическая функция, среднее давление в легочной артерии статистически значимо не изменились.

Изучены показатели вариабельности сердечного ритма в динамике на фоне противоопухолевого лечения. В группе 1 (G/G) статистически значимо увеличилось отношение мощности высокочастотных колебаний к низкочастотным с 1,0 (0,7; 1,1) мс² до 1,1 (0,9; 1,3) мс² ($p = 0,045$); в группе 2 (G/T) – отношение мощности высокочастотных колебаний к низкочастотным с 0,7 (0,6; 1,0) до 1,0 (0,8; 1,2) ($p = 0,012$), в группе 3 (T/T) достоверных изменений не выявлено. Также не обнаружено межгрупповых различий по показателям вариабельности сердечного ритма.

При проведении ультразвукового исследования брахицефальных артерий в группе 1 (G/G) отмечено достоверное увеличение толщины комплекса общей сонной артерии слева с исходной 0,6 (0,6; 0,7) мм до 0,7 (0,6; 0,7) мм ($p = 0,045$) к окончанию противоопухолевой терапии.

При сравнительном анализе в группе 3 (T/T) выявлено более высокое значение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии слева 0,7 (0,7; 0,9) мм, чем в группе 1 (G/G) 0,6 (0,6; 0,7) мм ($p = 0,039$) и в группе 2 (G/T) 0,6 (0,5; 0,6) мм ($p = 0,017$).

Ухудшение эндотелиальной функции по данным пробы эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии выявлено в группе 2 (G/T), где % расширения диаметра плечевой артерии уменьшился с 14,5 (13,0; 18,0) % до 12,0 (9,0; 18,0) % ($p = 0,018$).

Обсуждение

Полученные данные указывают, что наличие у пациента аллели D гена ACE (I/D, rs 4343) (полиморфизмы I/D и D/D) определяет предрасположенность к повышению

веса и индекса массы тела на фоне противоопухолевой терапии; увеличению объемных показателей и линейных размеров левого желудочка, снижению фракции выброса и изменению показателей ремоделирования левого желудочка, нарушениям процессов релаксации и систолической функции правого желудочка, повышению активности симпатической нервной системы, более низким показателям эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии до начала противоопухолевой терапии.

Выявление аллели G гена NOS (G/T, rs 1799983) (полиморфизмов G/G, G/T) у пациентов, получающих комплексное лечение рака молочной железы, указывает на предрасположенность к следующим изменениям: увеличению веса, индекса массы тела, объема талии, бедер в гомозиготном состоянии, в гетерозиготном состоянии – увеличению объема талии. Наличие аллели G также предрасполагает к снижению фракции выброса, процессам ремоделирования левого желудочка, ухудшению диастолической функции левого и правого желудочков, активации симпатической нервной системы и отрицательному воздействию противоопухолевого лечения на структуру эндотелия и его функцию.

REFERENCES

1. Carrasco R., Castillo R.L., Gormaz J.G. et al. Role of Oxidative Stress in the Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Effects of Preventive Strategies. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, vol. 2021, pp. e:8863789. doi: 10.1155/2021/8863789.
2. Yang X., Li G., Yang T. et al. Possible Susceptibility Genes for Intervention against Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, Oct. 13, e: 4894625. doi: 10.1155/2020/4894625.
3. Belger C., Abrahams C., Imamdin A., Lecour S. Doxorubicin-induced cardiotoxicity and risk factors. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2023, vol. 27(50), pp. 101332. doi:10.1016/j.ijcha.2023.101332.
4. Al-Otaibi T.K., Weitzman B., Tahir U.A., Asnani A. Genetics of Anthracycline-Associated Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med*, 2022, vol. 9, pp. e:867873. doi: 10.3389/fcvm.2022.867873.
5. Kopeva K.V., Grakova E.V., Shilov S.N. et al. Anthra-cycline-induced cardiotoxicity: the role of genetic predictors. *Kardiologiya*, 2023, vol. 63 (4), pp. 22-28. doi: 10.18087/cardio.2023.4.n1946. (in Russian).
6. Sobczuk P., Czerwińska M., Kleibert M., Cudnoch-Jędrzejewska A. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system—from molecular mechanisms to therapeutic applications. *Heart Fail Rev*, 2022. – Vol. 27 (1), pp. 295-319. doi: 10.1007/s10741-020-09977-1.
7. Vitale R., Marzocco S., Popolo A. Role of Oxidative Stress and Inflammation in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Brief Account. *Int J Mol Sci*, 2024, vol. 25 (13), pp. 1-20. doi: 10.3390/ijms25137477.
8. Barachini S., Buda G., Petrini I. Cardiovascular Toxicity of Antineoplastic Treatments in Hematological Diseases: Focus on Molecular Mechanisms to Improve Therapeutic Management. *J Clin Med*, 2024, vol. 13(6), pp. 1574. doi: 10.3390/jcm13061574.
9. Wang J., Yao L., Wu X. et al. Protection against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity through Modulating iNOS/ARG 2 Balance by Electroacupuncture at PC6. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, Mar 20. doi: 10.1155/2021/6628957.
10. Rahman S., Gamboa A., Saleem M. et al. Complete autonomic blockade reveals nitric oxide contribution to blood pressure regulation in obese Black women. *Clin Auton Res*, 2024, vol. 34(4), pp. 427-436. doi: 10.1007/s10286-024-01050-3.
11. Deryagina V.P., Rizhova N.I., Savluchinskaya L.A., Kirsanov K.I. role of nitric oxide and endothelial no synthase in carcinogenesis. *Advances in molecular oncology*, 2021, vol. 8(2), pp. 29-39. (in Russian).
12. Cyr A.R., Huckaby L.V., Shiva S.S., Zuckerbraun B.S. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*, 2020, vol. 36(2), pp. 307-321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.
13. Dunay V.I., Glinskaya N.A., Zhuk O.N., Silchenko E.S. Polymorphism of the NOS3 gene of endothelial (eNOS) nitric oxide synthase as a predictor of the formation of vascular pathologies. *Vesnik Paleskaga dzyarzhajnaga universiteta. Seryya pryrodaznaučnyh navuk*, 2024, vol. 1, pp. 52-65. (in Russian).

Закключение

Несмотря на ограниченное применение медико-генетического обследования в рутинной клинической практике, в исследовании обосновано определение полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента (rs 4343, полиморфизм I/D) и синтазы оксида азота (полиморфизмы T/C, rs 2070744 и G/T, rs 1799983) для выявления индивидуальной предрасположенности к развитию сердечно-сосудистым осложнений противоопухолевой терапии рака молочной железы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Поступила 01.09.2024