Копьева К. В.¹, Гракова Е. В.¹, Шилов С. Н.², Попова А. А.²,
Березикова Е. Н.², Неупокоева М. Н.², Ратушняк Е. Т.², Тепляков А. Т.¹

¹ ФГБНУ «НИИ кардиологии», Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АНТРАЦИКЛИНИНДУЦИРОВАННАЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ: РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ

<i>Цель</i>	Оценка прогностической значимости полиморфизмов генов рецепторов эндотелина-1 типа 2А, NADPH-оксидазы, белка p53, эндотелиальной синтазы оксида азота, каспазы-8, интерлейкина-1-бета, альфа-фактора некроза опухоли, супероксиддисмутазы-2, глутатионпероксидазы-1, бета-1-адренорецептора, ангиотензинпревращающего фермента и матриксной металлопротеиназы-3 (ММР-3) в оценке риска развития антрациклиндуцированной кардиотоксичности (АИК) у женщин без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 176 женщин, средний возраст 45,0 [42,0; 50,0] года, больные раком молочной железы, без сопутствующих ССЗ, которым планировалась полихимиотерапевтическая терапия (ПХТ) с использованием антрациклиновых антибиотиков. Всем пациенткам проводилась эхокардиография исходно и через 12 мес после окончания курса ПХТ. Полиморфизм генов определяли с помощью полимеразной цепной реакции.
<i>Результаты</i>	Через 12 мес все пациентки были в состоянии ремиссии по основному заболеванию. Ретроспективно они были включены в 2 группы: 1-я группа – 52 пациентки с АИК, 2-я группа – 124 женщины без признаков АИК. Развитие АИК было ассоциировано с наличием генотипа Arg/Arg гена белка p53 (отношение шансов – ОШ 2,972; p=0,001), генотипа T/T гена NOS3 (ОШ 3,059; p=0,018), T/T генотипа гена NADPH-оксидазы (ОШ 2,753; p=0,008), C/C генотипа гена GPX1 (ОШ 2,345; p=0,007), SA/SA генотипа гена MMP-3 (ОШ 2,753; p=0,008) и G/G генотипа гена ADRB1 (ОШ 3,271; p=0,043).
<i>Заключение</i>	Оценка полиморфизмов генов белка p53 (rs1042522), NOS3 (rs1799983), NADPH-оксидазы (rs4673), GPX1 (rs1050450), ADRB1 (Arg389Gly, rs1801253), и MMP-3 (rs3025058) может быть рекомендована перед началом химиотерапии у женщин, больных раком молочной железы, и без ССЗ для оценки риска развития АИК. Максимальный риск развития кардиотоксичности связан с наличием генотипа Arg/Arg гена белка p53 и генотипа T/T гена NOS3.
<i>Ключевые слова</i>	Антрациклиндуцированная кардиотоксичность; полиморфизм генов; прогноз; рак молочной железы; химиотерапия
<i>Для цитирования</i>	Kopyeva K.V., Grakova E.V., Shilov S.N., Popova A.A., Berezikova E.N., Neupokoeva M.N. et al. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: the Role of Genetic Predictors. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(4):22–28. [Russian: Копьева К.В., Гракова Е.В., Шилов С.Н., Попова А.А., Березикова Е.Н., Неупокоева М.Н. и др. Антрациклиндуцированная кардиотоксичность: роль генетических предикторов. <i>Кардиология</i> . 2023;63(4):22–28].
<i>Автор для переписки</i>	Копьева Кристина Васильевна. E-mail: Kristin-kop@inbox.ru

Введение

В настоящее время для лечения злокачественных новообразований наиболее часто используются несколько противоопухолевых препаратов, которые обладают высокой эффективностью, но при этом и потенциально высоким риском развития кардиотоксичности: циклофосфамид, доксорубин, трастузумаб, фторурацил, цисплатин, препараты, ингибирующие иммунную систему (блокирующие цитотоксический Т-лимфоцитассоциированный протеин-4, белок запрограммированной гибели клеток 1-го типа и лиганд рецептора запрограммированной гибели клеток) [1]. Антрациклины благодаря их эффективности, связанной с увеличением 5-летней выживаемости при некоторых видах рака более чем на 80%, и экономи-

ческой доступности [2], остаются одними из наиболее сильнодействующих и часто назначаемых химиотерапевтических средств для лечения гематологических и солидных опухолей [3–5]. Вместе с тем клиническое применение антрациклинов ограничено кардиотоксическим действием, в частности развитием сердечной недостаточности (СН) [6, 7], распространенность которой может достигать 57% и зависит от таких факторов, как возраст, кумулятивная доза, наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в анамнезе и др. [8]. Обсуждается, что механизмы антрациклиндуцированной кардиотоксичности (АИК) реализуются через дисфункцию митохондрий (митохондриальной НАДН-дегидрогеназы) [9], изменение гомеостаза железа [3, 10], генерацию окислитель-

ного стресса с помощью NRF2 и активных форм кислорода оксидом азота, опосредованную ферментами нейрональной NO-синтазы [3, 11] и развитие дисфункции эндотелия [12], стимуляцию апоптоза (индукция белков теплового шока и p53) [13, 14], пироптоза (активация провоспалительных молекул) [15] и различных каспаз [16], а также через индукцию сигнального пути интерстициального и периваскулярного фиброза с участием матриксных металлопротеиназ [17, 18] и трансформирующего бета-фактора роста (TGF- β) [19]. Однако главные пути инициации этого грозного осложнения пока не определены.

Для запуска молекулярных механизмов развития кардиотоксичности требуется время, поэтому начальные стадии АИК зачастую клинически не проявляются, а скрининг на основе измерения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) имеет ограничения на доклинических стадиях. Это объясняет большую задержку между завершением полихимиотерапии (ПХТ) и развитием ремоделирования миокарда и дисфункции сердечно-сосудистой системы [20]. Еще одним из вероятных механизмов этого являются повторяющаяся индукция гибели кардиомиоцитов с ограниченной регенеративной способностью [21] на фоне ПХТ и нарушение экспрессии кардиальных генов. Следовательно, помимо молекулярных механизмов, в патогенез кардиотоксичности вовлечены изменения в экспрессии специфических генов, иницирующих структурные и функциональные изменения в миокарде, среди которых гены, контролирующие работу компонентов ренин-ангиотензиновой системы, электронтранспортирующей цепи, фиброза и др. [1, 17–19].

Цель

Комплексная оценка прогностической значимости полиморфизмов генов, ответственных за основные механизмы иницирования кардиотоксичности – генов рецепторов эндотелина-1 типа 2А, NADPH-оксидазы, белка p53, эндотелиальной синтазы оксида азота, каспазы-8, интерлейкина-1-бета, альфа-фактора некроза опухоли, супероксиддисмутазы-2, глутатионпероксидазы-1, бета-1-адренорецептора, ангиотензинпревращающего фермента и матриксной металлопротеиназы-3 в оценке риска развития АИК у женщин без сопутствующих ССЗ.

Материал и методы

Данное исследование являлось проспективным наблюдательным одноцентровым и было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН (протокол № 207 от 23 декабря 2020 г.).

В исследование были включены 176 женщин, средний возраст которых составил 45,0 [42,0; 50,0] года, с раком молочной железы (РМЖ) и без ССЗ. Женщины получали

химиотерапевтическое лечение. ПХТ для лечения РМЖ включала комбинацию доксорубина и циклофосамида (режим АС) или комбинацию доксорубина, циклофосамида и доцетаксела (режим ТАС). Кумулятивная доза доксорубина составляла 300–360 мг/м².

Критериями исключения были сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, пороки клапанов сердца и кардиомиопатии любой этиологии. Отсутствие ССЗ подтверждалось анамнестическими данными, результатами электрокардиографии, эхокардиографии (ЭхоКГ) и коронарографии.

Всем пациенткам были проведены ЭхоКГ, общеклинические исследования, а также определены уровни N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови («Biomedica immunoassays»).

Критериями развития АИК служили снижение ФВ ЛЖ через 12 мес после окончания химиотерапии $\geq 10\%$ от исходной, появление клинических признаков СН и повышение уровней NT-proBNP ≥ 125 пг/мл.

У всех пациенток брали генетический материал с последующим типированием аллелей генов рецепторов эндотелина-1 типа 2А (EDNRA, C+70G, rs5335), NADPH-оксидазы (C242T, rs4673), белка p53 (Arg72Pro экзон 4, rs1042522), эндотелиальной синтазы оксида азота NOS3 (Glu298Asp, rs1799983), каспазы-8 (CASP8, rs3834129 и rs1045485), интерлейкина-1-бета (IL-1 β , rs1143634), супероксиддисмутазы-2 (SOD2, rs4880), альфа-фактора некроза опухоли (TNF- α , rs1800629), ангиотензинпревращающего фермента (ACE, I/D, rs4343), глутатионпероксидазы-1 (GPX1, rs1050450), бета-1-адренорецептора (ADRB1, Arg389Gly, rs1801253), матриксной металлопротеиназы-3 (MMP-3, rs3025058).

Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с праймерами, которые были подобраны с использованием базы данных однонуклеотидных полиморфизмов dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>). ДНК выделяли из клеток буккального эпителия, используя метод фенолхлороформной экстракции.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica («StatSoft, Inc.») и MedCalc 11.5.0.0. Количественные переменные определяли в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых групп использовали критерий Манна–Уитни. При изучении качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, рассчитыва-

ли отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) с помощью метода логистической регрессии. Многофакторный регрессионный анализ применяли для выбора наиболее значимых генов в развитии АИК. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Для контроля результатов генотипирования использовали тест на равновесие Харди–Вайнберга. Соответствие равновесию Харди–Вайнберга оценивали с помощью точного теста Фишера с использованием онлайн-программы на сайте Института генетики человека (<http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

Результаты

Через 12 мес после окончания курса химиотерапии все пациентки имели ремиссию РМЖ и ретроспективно были разделены на 2 группы: 1-я группа включала 52 женщин с АИК, 2-я группа – 124 пациенток без АИК (табл. 1).

По основным клинико-демографическим характеристикам группы статистически значимо не различались. При анализе в зависимости от вида получаемой терапии не выявлено различий по частоте наступления АИК.

Исходные эхокардиографические параметры не различались между группами. Через 12 мес после окончания курса химиотерапии в 1-й группе ФВ ЛЖ снизилась на 16,8% ($p < 0,001$); конечный систолический размер ЛЖ увеличился на 13,7%, конечный диастолический размер ЛЖ – на 15,1% по сравнению с данными на момент включения в исследование, тогда как во 2-й группе эти параметры статистически значимо не изменились (табл. 2).

В 1-й группе частота генотипов Т/Т гена NADPH-оксидазы ($p = 0,006$), Т/Т гена NOS3 rs179998 ($p = 0,014$), Arg/Arg гена белка p53 ($p = 0,008$), С/С гена GPX1 ($p = 0,019$), G/G гена ADRB1 ($p = 0,013$), 5A/5A гена MMP-3 ($p = 0,006$) была статистически значимо выше, чем во 2-й группе (табл. 3).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных

Показатель	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=124)	p
Возраст, годы	45 [42; 47]	45 [42; 50]	0,557
Кумулятивная доза доксорубина, мг/м ²	360 [300; 360]	360 [300; 360]	0,818
Схема химиотерапии, n (%)			
АС-схема	29 (55,8)	74 (59,7)	0,631
ТАС-схема	23 (44,2)	50 (40,3)	0,654
Стадия РМЖ 2А – 2В, n (%)	32 (61,5)	77 (62,1)	0,467
Стадия РМЖ 3А – 3В, n (%)	20 (38,5)	47 (37,9)	0,972
Индекс массы тела, кг/м ²	24,7 [21,8; 25,8]	23,0 [21,1; 25,6]	0,255
Курение, n (%)	7 (13,5)	20 (16,1)	0,654
ХОБЛ, n (%)	5 (9,6)	10 (8,1)	0,737
Постменопауза, n (%)	38 (73,1)	88 (71,0)	0,987
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 [4,85; 5,7]	5,25 [4,8; 5,7]	0,882
Глюкоза, ммоль/л	4,8 [4,3; 5,25]	4,7 [4,3; 5,3]	0,541
Креатинин, мкмоль/л	75 [68; 86]	77 [71; 86,5]	0,619
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	89 [78; 96]	88 [76; 98]	0,876
Гемоглобин, г/дл	109,5 [100; 117]	109,5 [99; 117,5]	0,798

АС-схема – комбинация доксорубина и циклофосфида; ТАС-схема – комбинация доксорубина, циклофосфида и доцетаксела; РМЖ – рак молочной железы; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕРІ).

Таблица 2. Динамика эхокардиографических параметров и уровней NT-proBNP

Показатель	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=124)	p	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=124)	p
ФВ ЛЖ, %	65,5 [62; 70]	67,0 [62; 70]	0,663	54,5 [51,5; 58] *	66 [63; 69]	<0,001
ЛП, мм	28 [26; 31]	28 [25,5; 31]	0,871	30 [28; 32] *	29 [27; 31]	0,064
КДР, мм	44 [42; 48,5]	45,5 [43; 49]	0,284	51 [49; 54,5] *	47 [44; 49]	<0,001
КСР, мм	28 [26; 31]	28 [26; 31]	0,764	33 [31; 35] *	29 [27; 31]	<0,001
МЖП, мм	10 [9; 11]	10 [9; 11]	0,992	10,5 [10; 11]	10 [9; 11]	0,041
ЗСЛЖ, мм	10 [10; 11]	10 [10; 11]	0,774	11 [10; 12]	10,5 [10; 11]	0,008
NT-proBNP, пг/мл	49,65 [41,65; 56,9]	46,95 [40,6; 56,35]	0,604	295,3 [197; 370,4] *	57,4 [45,7; 70,3]	<0,001

NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка;

* – статистические значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходными параметрами.

Таблица 3. Частота генотипов и аллелей генов в зависимости от развития антрациклиндуцированной кардиотоксичности

Ген	Аллели и генотипы	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=124)	χ^2	p
NADPH-oxidase (C242T, rs4673)	C/C	13 (25,0)	43 (34,7)	1,34	0,246
	C/T	21 (40,4)	61 (49,2)	1,142	0,85
	T/T	18 (34,6)	20 (16,1)	7,395	0,006
NOS3 (rs1799983)	G/G	22 (42,3)	72 (58,1)	3,65	0,058
	G/T	19 (36,5)	42 (34,7)	0,115	0,734
	T/T	11 (21,5)	10 (8,1)	5,97	0,014
EDNRA (C+70G, rs5335)	G/G	10 (19,2)	22 (17,7)	0,102	0,775
	C/G	28 (53,8)	71 (57,3)	0,173	0,677
	C/C	14 (26,9)	31 (25,0)	0,123	0,702
P53 (Arg72Pro exon 4, rs1042522)	Arg/Arg	30 (57,7)	38 (30,6)	11,05	0,008
	Arg/Pro	16 (30,7)	53 (42,7)	2,2	0,137
	Pro/Pro	6 (11,5)	33 (26,6)	4,8	0,028
CASP8 (rs3834129)	del/del	17 (32,7)	41 (33,1)	0,002	0,961
	ins/del	24 (46,1)	60 (48,4)	0,073	0,786
	ins/ins	11 (21,2)	23 (18,5)	0,159	0,689
CASP8 (rs1045485)	G/G	40 (76,9)	93 (75,0)	0,073	0,786
	G/C	10 (19,2)	28 (22,6)	0,242	0,622
	C/C	2 (3,9)	3 (2,4)	0,041	0,840
GPX1 (rs1050450)	C/C	32 (61,5)	65 (52,4)	5,48	0,019
	C/T	17 (32,7)	53 (42,7)	2,43	0,118
	T/T	3 (5,7)	6 (4,8)	2,58	0,107
SOD2 (rs4880)	C/C	10 (19,2)	41 (33,1)	3,406	0,064
	C/T	25 (48,1)	59 (44,6)	0,003	0,952
	T/T	17 (32,7)	24 (19,4)	3,641	0,056
TNF- α (rs1800629)	G/G	41 (78,8)	95 (76,6)	0,104	0,747
	G/A	9 (17,3)	25 (20,2)	0,114	0,661
	A/A	2 (3,8)	4 (3,2)	0,428	0,836
Interleukin-1 β (rs1143634)	C/C	29 (55,8)	61 (49,2)	0,634	0,425
	C/T	18 (34,6)	48 (38,7)	0,262	0,608
	T/T	5 (9,6)	15 (12,1)	0,224	0,636
ACE (I/D, rs4343)	G/G	18 (34,6)	43 (34,7)	0,004	0,976
	G/A	25 (48,1)	59 (47,6)	0,012	0,786
	A/A	9 (17,3)	22 (16,1)	0,154	0,655
ADRB1 (Arg389Gly, rs1801253)	G/G	40 (76,9)	93 (75,0)	3,773	0,013
	G/C	10 (19,2)	28 (22,6)	0,242	0,622
	C/C	2 (1,9)	3 (2,4)	0,041	0,840
MMP-3 (5A/6A, rs3025058)	5A/5A	18 (34,6)	20 (16,1)	7,395	0,006
	5A/6A	21 (40,4)	61 (49,2)	1,142	0,285
	6A/6A	13 (25,0)	43 (34,7)	1,34	0,246

Наличие генотипов следующих генов увеличивало вероятность развития АИК более чем в 2 раза: генотип C/C гена GPX1–2,3 (ОШ 2,346; p=0,001), генотип 5A/5A гена MMP-3 –2,8 (ОШ 2,753; p=0,008), генотип T/T гена NADPH-оксидазы –2,8 (ОШ 2,753; p=0,008); генотип Arg/Arg гена белка p53 –2,9 (ОШ 2,972; p=0,001), генотип T/T гена NOS3 –3,1 (ОШ 3,059; p=0,018) и генотип G/G гена ADRB1 –3,3 (ОШ 3,271; p=0,043) (табл. 4).

Выявлено, что генотип Pro/Pro гена белка p53 был статистически значимо связан с отсутствием АИК (ОШ 0,510; p=0,031). Это означает, что данный генотип может давать кардиопротективный эффект.

При сравнении полиморфизмов генов с помощью многофакторного регрессионного анализа установлено, что генотип Arg/Arg гена белка p53 (ОШ 3,12; 95% ДИ 2,73–11,13; p=0,005) и генотип T/T гена NOS3 (ОШ 4,49; 95% ДИ 1,94–7,23; p<0,0001) были наиболее значимыми в отношении риска развития АИК.

Обсуждение

Существует множество полиморфизмов генов, которые могут быть вовлечены в патогенез АИК, влияя на баланс между эффективностью и токсичностью доксорубина [1, 21], однако доказательных результатов крупных фундаментальных исследований с включением

Таблица 4. Вероятность развития антрациклинуиндуцированной кардиотоксичности в зависимости от наличия генотипов и аллелей генов

Ген	Генотип	Отношение шансов	95% ДИ	p
NADPH-oxidase (C242T, rs4673)	C/C	0,6508	0,3137–1,3499	0,248
	C/T	0,6996	0,3629–1,3487	0,286
	T/T	2,7529	1,3066–5,8005	0,008
NOS3 (rs1799983)	G/G	0,5296	0,2749–1,0203	0,057
	G/T	1,1241	0,5718–2,2099	0,734
	T/T	3,0585	1,2094–7,7348	0,018
P53 (Arg72Pro exon 4, rs1042522)	Arg/Arg	2,9720	1,9181–8,9283	0,001
	Arg/Pro	1,1109	0,9032–1,1981	0,812
	Pro/Pro	0,5101	0,1721–1,0187	0,031
GPX1 (rs1050450)	C/C	2,3459	2,0198–6,8163	0,001
	C/T	1,0128	0,8271–1,1921	0,818
	T/T	0,9981	0,8899–1,1029	0,901
ADRB1 (Arg389Gly, rs1801253)	G/G	3,2712	1,8063–8,1045	0,043
	G/C	0,9811	0,9182–1,1721	0,712
	C/C	1,0189	0,8711–1,6181	0,919
MMP-3 (5A/6A, rs3025058)	5A/5A	2,7529	1,3066–5,8005	0,008
	5A/6A	0,6996	0,3629–1,3487	0,286
	6A/6A	0,6508	0,3137–1,3499	0,248

большого числа пациентов явно недостаточно, и поэтому существует потребность в проведении исследований в данном направлении [1]. С точки зрения персонализированной медицины, для пациентов с высоким риском развития АИК на фоне наиболее часто используемых в настоящее время противораковых препаратов идентификация потенциальных предикторов кардиотоксичности имеет первостепенное значение [22, 23]. Результаты исследований фармакогенетических вмешательств у пациентов с онкозаболеваниями показали, что многие биомаркеры (в первую очередь те, которые регулируют окислительный стресс, воспаление, аутофагию, апоптоз и метаболизм) вносят наибольший вклад в патогенез кардиотоксичности [9–13, 15, 16, 18, 19]. Мы изучили полиморфизмы наиболее перспективных генов основных возможных механизмов ее развития и выявили, что потенциальными предикторами АИК у женщин, больных РМЖ, без сопутствующих ССЗ показали себя генотипы Arg/Arg гена белка p53 ($p=0,005$) и T/T гена NOS3 ($p<0,0001$), а также генотипы C/C гена GPX1 ($p=0,001$), 5A/5A гена MMP-3 ($p=0,008$), T/T гена NADPH-оксидазы ($p=0,008$) и G/G гена ADRB1 ($p=0,043$).

Известно, что ген белка p53 регулирует многие функции клетки, включая митотический цикл, восстановление поврежденной ДНК, дифференцировку клеток и апоптоз с последующей выработкой проапоптотических факторов, таких как Fas, FasL и c-Мус, ответственных за гибель клеток миокарда [13, 23]. В исследовании К. М. McSweeney и соавт. (2019) [14] проанализирован

вклад 1290 генов в механизмы развития АИК. Было показано, что наиболее значимым кластером генной онтологии оказался внешний путь апоптоза с активацией гена белка p53. Мы также показали, что развитие АИК в первую очередь взаимосвязано с наличием генотипа Arg/Arg гена белка p53 (ОШ 2,972; $p=0,001$), тогда как генотип Pro/Pro гена белка p53 выступал в качестве протективного фактора (ОШ 0,510; $p=0,031$).

Существует гипотеза, согласно которой доксорубин изменяет окислительно-восстановительный баланс несколькими путями [2, 3, 14]. В ряде исследований установлено, что высокий риск развития АИК и других сердечно-сосудистых осложнений после введения доксорубина или даунорубина как у взрослых, так и у детей с онкопатологией обуславливает наличие генотипа T/T эндотелиальной NO-синтазы [11, 23, 24, 25]. Наши данные позволили сделать вывод, что лечение доксорубином женщин, больных РМЖ, без ССЗ ассоциируется с 3-кратным риском развития АИК при наличии генотипа T/T гена NOS3. Наиболее вероятным механизмом развития АИК, как нам представляется, следует считать индукцию некроза и апоптоза, которые «запускаются» генерацией активных форм кислорода, опосредованной стимуляцией индуцируемой и эндотелиальной NO-синтаз и активацией перекисного окисления липидов с развитием окислительного стресса в митохондриях.

Развитию окислительного стресса в кардиомиоците также способствует каталитическая активность ферментов никотинамидадениндинуклеотид-фосфата (NADPH)

и митохондриальной NADPH-оксидазы [9]. Ген NADPH-оксидазы регулирует продукцию активных форм кислорода и связан с развитием ССЗ. В исследовании А. Cascales и соавт. (2013) [26] обнаружено, что полиморфизм NADPH-оксидазы rs4673 ассоциирован с кардиопротективным эффектом в отношении очагового некроза миокарда (ОШ 0,11; 95% ДИ 0,20–0,63), а полиморфизм rs1883112 – с развитием фиброза миокарда (ОШ 5,11; 95% ДИ 1,59–16,43), однако в данное исследование были включены пациенты после ПХТ антрациклинами, имеющие факторы риска или ССЗ. Полученная информация справедлива и для пациентов без ССЗ: мы продемонстрировали, что наличие генотипа Т/Т гена NADPH-оксидазы rs4673 связано с высоким риском развития АИК.

Самой распространенной формой фермента, генетическая изменчивость которого может приводить к накоплению высокотоксичных продуктов окисления, считается глутатионпероксидаза (GPX) [27]. Ранее было показано, что аллель Т полиморфизма Pro198^{Leu} (С>Т) гена GPX1 связан с манифестацией ишемической болезни сердца, метаболического синдрома, ранних инфаркта миокарда с сердечно-сосудистой смертностью, а также ишемическим инсультом. Наши же данные свидетельствуют, что носительство генотипа С/С гена GPX1 у женщин ассоциируется с развитием АИК даже в отсутствие ССЗ (ОШ 2,345; p=0,001).

Одним из ключевых событий в инициации и прогрессировании АИК, как показано на экспериментальной модели самцов крыс Wistar, является активация металлопротеиназ [17]. Матриксные металлопротеиназы известны как ферменты системы протеолиза, ангиогенные факторы, которые, имея определенные особенности доменных структур, действуют на коллаген и протеогликановый матрикс, регулируя ремоделирование ткани сосудов [28], следствием чего становится включение изменений в экспрессии кардиальных генов с последующей манифестацией клинических проявлений АИК. Этому не противоречат результаты нашего исследования: риск развития АИК у женщин без ССЗ – носителей генотипа 5А/5А гена MMP-3 увеличивался в 2,7 раза (ОШ 2,752; p=0,008).

Белок, вырабатываемый геном ADRB1, является мишенью для бета-адреноблокаторов, и поэтому в большинстве исследований изучается в качестве ответа на терапию данной группой препаратов. Однако активно оценивается и роль данного гена в стратификации риска развития ССЗ. Так, в исследовании с участием более 600 женщин, направленных на коронарографию, а затем наблюдавшихся в течение 6 лет, у 115 пациенток, которые являлись носителями генотипа G/G полиморфизма rs1801253, в течение пери-

ода наблюдения развился острый инфаркт миокарда на фоне необструктивной ишемической болезни сердца (ОШ 3,63; 95% ДИ 1,17–11,28) [29]. Установлено также, что полиморфизм гена ADRB1 был связан с высоким риском развития артериальной гипертензии [30]. У пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ, гомозиготных по ADRB1 Ser49, вероятность восстановления ФВ ЛЖ значительно выше, чем у носителей Gly49 [31]. Нами впервые показана роль гена ADRB1 (Arg389Gly, rs1801253) в патогенезе развития АИК. Так, носительство генотипа G/G гена ADRB1 в 3,3 раза увеличивало вероятность развития данной патологии (ОШ 3,271; p=0,043).

Заключение

Таким образом, на основании анализа генов-кандидатов получены убедительные подтверждения тому, что предрасположенность к антрациклининдуцированной кардиотоксичности имеет генетическую основу. Установлено, что наличие генотипа Arg/Arg гена белка p53 и Т/Т гена NOS3 у женщин, больных раком молочной железы, без сердечно-сосудистых заболеваний, в наибольшей степени связано с высоким риском развития кардиотоксичности. Полученные данные демонстрируют, что генетические факторы могут обеспечить более точное распределение по группам пациентов с высокой вероятностью развития антрациклининдуцированной кардиотоксичности. Это будет способствовать принятию решений по мониторингу пациентов и, совершенствуя стратегии по профилактике кардиотоксичности, позволит предотвратить развитие у онкологических больных кардиологических осложнений.

Определенными ограничениями данного пилотного исследования, несомненно, явились объем выборки включенных пациентов, ее специфичность (в исследование включались пациенты с исходно заданными клинико-демографическими характеристиками, отсутствием сердечно-сосудистой патологии на момент включения в исследование) и относительно непродолжительный период их наблюдения.

Финансирование

Фундаментальное научное исследование «Изучение механизмов структурного и функционального ремоделирования миокарда при разных фенотипах хронической сердечной недостаточности ишемической и неишемической этиологии» №1 22020300045–5. Госзаказ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.01.2022

- Adhikari A, Asdaq SMB, Al Hawaj MA, Chakraborty M, Thapa G, Bhuyan NR et al. Anticancer Drug-Induced Cardiotoxicity: Insights and Pharmacogenetics. *Pharmaceuticals*. 2021;14(10):970. DOI: 10.3390/ph14100970
- Mitry MA, Edwards JG. Doxorubicin induced heart failure: Phenotype and molecular mechanisms. *IJC Heart & Vasculature*. 2016;10:17–24. DOI: 10.1016/j.ijcha.2015.11.004
- Fabiani I, Aimò A, Grigoratos C, Castiglione V, Gentile F, Saccaro LF et al. Oxidative stress and inflammation: determinants of anthracycline cardiotoxicity and possible therapeutic targets. *Heart Failure Reviews*. 2021;26(4):881–90. DOI: 10.1007/s10741-020-10063-9
- Bansal N, Adams MJ, Ganatra S, Colan SD, Aggarwal S, Steiner R et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardio-Oncology (London, England)*. 2019;5:18. DOI: 10.1186/s40959-019-0054-5
- Songbo M, Lang H, Xinyong C, Bin X, Ping Z, Liang S. Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicology Letters*. 2019;307:41–8. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.02.013
- Aminkeng F, Ross CJD, Rassekh SR, Hwang S, Rieder MJ, Bhavsar AP et al. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;82(3):683–95. DOI: 10.1111/bcp.13008
- Sonicheva N.A., Zateyshchikov D.A. Cardiology: genetics' time. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):35–9. [Russian: Соничева Н.А., Затеищиков Д.А. Кардиология: время генетики. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):35–9]. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200185
- Wenningmann N, Knapp M, Ande A, Vaidya TR, Ait-Oudhia S. Insights into Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Molecular Mechanisms, Preventive Strategies, and Early Monitoring. *Molecular Pharmacology*. 2019;96(2):219–32. DOI: 10.1124/mol.119.115725
- Osataphan N, Phrommintikul A, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of doxorubicin-induced cardiotoxicity on cardiac mitochondrial dynamics and mitochondrial function: Insights for future interventions. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020;24(12):6534–57. DOI: 10.1111/jcmm.15305
- Tadokoro T, Ikeda M, Ide T, Deguchi H, Ikeda S, Okabe K et al. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity. *JCI Insight*. 2020;5(9):e132747. DOI: 10.1172/jci.insight.132747
- Gallo S, Spilinga M, Albano R, Ferrauto G, Di Gregorio E, Casanova E et al. Activation of the MET receptor attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in vivo and in vitro. *British Journal of Pharmacology*. 2020;177(13):3107–22. DOI: 10.1111/bph.15039
- Grakova EV, Shilov SN, Kopeva KV, Berezikova EN, Popova AA, Nepokoeva MN et al. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: The Role of Endothelial Dysfunction. *Cardiology*. 2021;146(3):315–23. DOI: 10.1159/000512771
- Yarmohammadi F, Rezaee R, Karimi G. Natural compounds against doxorubicin-induced cardiotoxicity: A review on the involvement of Nrf2/ARE signaling pathway. *Phytotherapy Research*. 2021;35(3):1163–75. DOI: 10.1002/ptr.6882
- McSweeney KM, Bozza WP, Alterovitz W-L, Zhang B. Transcriptomic profiling reveals p53 as a key regulator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cell Death Discovery*. 2019;5(1):102. DOI: 10.1038/s41420-019-0182-6
- Li L-L, Wei L, Zhang N, Wei W-Y, Hu C, Deng W et al. Levosimendan Protects against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Regulating the PTEN/Akt Pathway. *BioMed Research International*. 2020;2020:1–11. DOI: 10.1155/2020/8593617
- Georgakopoulos P, Kyriakidis M, Perpinia A, Karavidas A, Zimeras S, Mamalis N et al. The Role of Metoprolol and Enalapril in the Prevention of Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in Lymphoma Patients. *Anticancer Research*. 2019;39(10):5703–7. DOI: 10.21873/anticancer.13769
- Boutagy NE, Feher A, Pfau D, Liu Z, Guerrero NM, Freiburg LA et al. Dual Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibition With Sacubitril/Valsartan Attenuates Systolic Dysfunction in Experimental Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *JACC: CardioOncology*. 2020;2(5):774–87. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.09.007
- Koulaouzidis G, Yung AE, Yung DE, Skonieczna-Żydecka K, Marlicz W, Koulaouzidis A et al. Conventional cardiac risk factors associated with trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Current Problems in Cancer*. 2021;45(5):100723. DOI: 10.1016/j.currprobcancer.2021.100723
- Pecoraro M, Pinto A, Popolo A. Trastuzumab-induced cardiotoxicity and role of mitochondrial connexin43 in the adaptive response. *Toxicology in Vitro*. 2020;67:104926. DOI: 10.1016/j.tiv.2020.104926
- Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016;66(4):309–25. DOI: 10.3322/caac.21341
- Corremans R, Adão R, De Keulenaer GW, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Update on pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2019;46(3):204–15. DOI: 10.1111/1440-1681.13036
- Bhagat A, Kleinerman ES. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;1257:181–92. DOI: 10.1007/978-3-030-43032-0_15
- Skála M, Hanousková B, Skálová L, Matoušková P. MicroRNAs in the diagnosis and prevention of drug-induced cardiotoxicity. *Archives of Toxicology*. 2019;93(1):1–9. DOI: 10.1007/s00204-018-2356-z
- Zhao GL, Li QJ, Lu HY. Association between NOS3 genetic variants and coronary artery disease in the Han population. *Genetics and Molecular Research*. 2016;15(2):gmr8044. DOI: 10.4238/gmr.15028044
- Krajcinovic M, Elbared J, Drouin S, Bertout L, Rezgui A, Ansari M et al. Polymorphisms of ABCB5 and NOS3 genes influence doxorubicin cardiotoxicity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *The Pharmacogenomics Journal*. 2016;16(6):530–5. DOI: 10.1038/tpj.2015.63
- Cascales A, Pastor-Quirante F, Sánchez-Vega B, Luengo-Gil G, Corral J, Ortuño-Pacheco G et al. Association of Anthracycline-Related Cardiac Histological Lesions With NADPH Oxidase Functional Polymorphisms. *The Oncologist*. 2013;18(4):446–53. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0239
- Zheikova TV, Golubenko MV, Buikin SV, Botkina OYu, Makeeva OA, Lezhnev AA et al. Glutathione peroxidase 1 (GPX1) single nucleotide polymorphism Pro198>Leu: Association with life span and coronary artery disease. *Molecular Biology*. 2012;46(3):433–7. DOI: 10.1134/S0026893312030144
- Grakova EV, Shilov SN, Kopeva KV, Berezikova EN, Popova AA, Nepokoeva MN et al. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? *International Journal of Cardiology*. 2022;350:55–61. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.01.013
- Guerra LA, Lteif C, Arwood MJ, McDonough CW, Dumény L, Desai AA et al. Genetic polymorphisms in ADRB2 and ADRB1 are associated with differential survival in heart failure patients taking β-blockers. *The Pharmacogenomics Journal*. 2022;22(1):62–8. DOI: 10.1038/s41397-021-00257-1
- Pacanowski MA, Zineh I, Li H, Johnson BD, Cooper-DeHoff RM, Bittner V et al. Adrenergic gene polymorphisms and cardiovascular risk in the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Journal of Translational Medicine*. 2008;6(1):11. DOI: 10.1186/1479-5876-6-11
- Luzum JA, English JD, Ahmad US, Sun JW, Canan BD, Sadee W et al. Association of Genetic Polymorphisms in the Beta-1 Adrenergic Receptor with Recovery of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2019;12(4):280–9. DOI: 10.1007/s12265-019-09866-5