

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Генный полиморфизм в развитии антрациклиновой кардиоваскулярной токсичности химиотерапии у пациентов с фолликулярной лимфомой

Гиматдинова Г. Р.*, Данилова О. Е., Милюткина Ю. С., Сустретов А. С.,
Ильясов П. В., Давыдкин И. Л.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Цель. Выявить генетические варианты, ассоциированные с риском развития антрациклиновой кардиоваскулярной токсичности (КВТ) противоопухолевой терапии, у пациентов с фолликулярной лимфомой.

Материал и методы. В проспективное исследование были включены 83 пациента с диагнозом неходжкинская В-клеточная фолликулярная лимфома, которым проводилась химиотерапия. Период наблюдения составил 180±8 дней. По результатам повторной стандартной и спекл-трекинг эхокардиографии участники были разделены на 2 группы: основная — 34 пациента с КВТ, средний возраст 59,0 (51,5; 69,0) лет, из них мужчин 44,1% (n=15) и контрольная — 49 пациентов без КВТ, средний возраст 55,0 (47,0; 66,5) лет, из них мужчин 55,1% (n=27). Динамика лабораторно-инструментальных показателей до и после противоопухолевого лечения сопоставлялась с результатами полногеномного секвенирования.

Результаты. Носительство минорных аллелей rs2072708, rs2072710 и rs2075939 в гене *NCF4*; rs1443638, rs2306422, rs72547284, rs11661275 в генах *CELF4*, *CYBA* и *FHOD3*; rs246232 в гене *ABCC1*; rs3749442 в гене *ABCC5* ассоциировано с повышением риска развития антрациклиновой КВТ. Наличие минорных аллелей rs2233260, rs3833910, rs7232329, rs8096379, rs200571909, rs625223, rs2566514 в генах *MYL2*, *MYOM1*, *NEB* и *NOS3*; rs1128503, rs2032582, rs2214102, rs2235013, rs2235033, rs4728699 в гене *ABCB1*; rs212088 и rs35604 в гене *ABCC1*; rs1056892 и rs2835286 в гене *CBR3*; rs1549758 в гене *NOS3*, rs3731750 в гене *TTN* сопряжено со снижением риска развития антрациклиновой КВТ.

Заключение. Выявлен ряд новых генетических вариантов, связанных с риском развития кардиоваскулярной токсичности, что открывает перспективы для разработки персонализированных подходов в назначении противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: генетика, геном, секвенирование, антрациклины, кардиотоксичность, персонализация.



Для цитирования: Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Милюткина Ю.С., Сустретов А.С., Ильясов П.В., Давыдкин И.Л. Генный полиморфизм в развитии антрациклиновой кардиоваскулярной токсичности химиотерапии пациентов с фолликулярной лимфомой. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2026;22(3):256-264. DOI: 10.20996/1819-6446-2026-3317. EDN: XVTFLL

Genetic polymorphisms in the development of anthracycline-induced cardiovascular toxicity in patients with follicular lymphoma

Gimatdinova G. R.*, Danilova O. E., Milyutkina Y. S., Sustretov A. S., Ilyasov P. V., Davydkin I. L.
Samara State Medical University, Samara, Russia

Aim. To identify genetic variants associated with the risk of developing anthracycline-induced cardiovascular toxicity during antitumor therapy in patients with follicular lymphoma.

Material and methods. The prospective study included 83 patients diagnosed with non-Hodgkin B-cell follicular lymphoma who received chemotherapy. Based on the results of follow-up standard and speckle-tracking echocardiography, the patients were divided into 2 groups: Group 1 — median age 59.0 (51.5; 69.0) years old, of which 44.1% were men (n=15), Group 2 — median age 55.0 (47.0; 66.5) years old, of which 55.1% were men (n=27). Clinical, demographic, and laboratory assessments were performed, including high-throughput sequencing.

Results. Minor alleles of rs2072708, rs2072710, rs2075939 *NCF4*, rs1443638, rs2306422, rs72547284, rs11661275 *CELF4*, *CYBA*, and *FHOD3*; rs246232 *ABCC1*; rs3749442 *ABCC5* are associated with an increased risk of anthracycline-induced cardiovascular toxicity. Minor alleles of rs2233260, rs3833910, rs7232329, rs8096379, rs200571909, rs625223, rs2566514 *MYL2*, *MYOM1*, *NEB* and *NOS3*; rs1128503, rs2032582, rs2214102, rs2235013, rs2235033, rs4728699 *ABCB1*; rs212088, rs35604 *ABCC1*; rs1056892 and rs2835286 *CBR3*; rs1549758 *NOS3*, rs3731750 *TTN* is associated with a reduced likelihood of complications.

Conclusion. This study identified several novel genetic variants associated with the risk of cardiovascular toxicity, highlighting the potential for developing personalised approaches to anticancer therapy.

Keywords: genetics, genome, sequencing, anthracycline, cardiotoxicity, personalisation.

For citation: Gimatdinova G. R., Danilova O. E., Milyutkina Y. S., Sustretov A. S., Ilyasov P. V., Davydkin I. L. Genetic polymorphisms in the development of anthracycline-induced cardiovascular toxicity in patients with follicular lymphoma. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2026;22(3):256-264. DOI: 10.20996/1819-6446-2026-3317. EDN: XVTFLL

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): g.r.gimatdinova@samsmu.ru

Received/Поступила: 17.02.2026

Review received/Рецензия получена: 05.04.2026

Accepted/Принята в печать: 04.06.2026

Введение

Современная противоопухолевая терапия (ПОТ) претерпела сильные изменения: практикующие онкологи все больше прибегают к применению таргетных препаратов. Несмотря на это, высокая эффективность и доступность антрациклиновых антибиотиков обуславливает их широкое использование для лечения пациентов с верифицированными злокачественными новообразованиями [1]. Многолетний клинический опыт и понимание молекулярных механизмов действия антрациклинов не исключают проблему возникновения антрациклин-индуцированной кардиотоксичности (АИКТ), которая остаётся одной из основных причин ограничения дозы, преждевременного прекращения лечения и ухудшения качества жизни пациентов [2].

Патогенез сердечно-сосудистых нежелательных явлений, ассоциированных с применением антрациклинов, включает комплекс дополняющих друг друга процессов. В частности, доксорубин индуцирует эндотелиальную дисфункцию посредством генерации реактивных форм кислорода через циклирование хинонового фрагмента и хелатирование железа с формированием высокотоксичных комплексов доксорубин-железо [3]. Это приводит к митохондриальной дисфункции, активации апоптоза и снижению экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) с последующим уменьшением биодоступности оксида азота (NO). Возникающая эндотелиальная активация сопровождается повышением уровня адгезивных молекул (VCAM-1, ICAM-1), секрецией провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α) и нарушением целостности гликокаликса, что создаёт предпосылки для развития микроангиопатии и потенцирует сердечно-сосудистые осложнения [3]. Важно отметить, что схожие режимы терапии и суммарные дозы химиотерапевтических агентов не всегда гарантируют идентичные клинические проявления кардиоваскулярной токсичности (КВТ). Такая вариабельность нежелательных реакций на терапию указывает на важную роль генетических факторов в предрасположенности к ним [4]. При этом для оценки вклада в риск развития АИКТ однонуклеотидных вариантов (ОНВ) следует учитывать межгенное взаимодействие при носительстве различных аллельных вариантов. Развитие персонализированной медицины открывает возможности для предиктивного моделирования риска возникновения КВТ на основе генетического профиля пациента, что может стать основой для индивидуализации дозирования, выбора альтернативных схем терапии или раннего назначения кардиопротективных препаратов.

Цель исследования — выявить генетические варианты, ассоциированные с риском развития антрациклиновой КВТ на фоне ПОТ, у пациентов с фолликулярной лимфомой.

Материал и методы

Выполнено открытое одноцентровое проспективное наблюдательное исследование. С января 2022 по сентябрь 2024 гг. отобрано 83 пациента с диагнозом неходжкинская В-клеточная фолликулярная лимфома, которым было показано проведение 6 курсов стандартной ПОТ по схеме R-CHOP с дозой антрациклинового антибиотика доксорубин 50 мг/м² в/в капельно в день.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, выписка № 239 от 10.2021. Все пациенты до включения в исследование подписали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Исследование проходило в 2 этапа: до лечения и после 6 курсов ПОТ (рис. 1). Период наблюдения составил 180 ± 8 дней. Все участники исследования на этапе включения (визит 1) прошли опрос с целью выявления сердечно-сосудистого анамнеза и симптомов, типичных для сердечной недостаточности; физикальный осмотр; регистрацию электрокардиограммы; анализ крови на определение уровня холестерина, глюкозы, тропонина Т и N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP); выполнение стандартной и спекл-трекинг эхокардиографии с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Simpson и глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ (Global Longitudinal Strain for Left Ventricle, GLS LV). Кроме того, всем пациентам проводилось однократно полноэкзомное секвенирование. Геномная ДНК была выделена из образцов цельной крови при помощи набора HiPure Blood DNA Mini Kit (Magen, Китай). Секвенирование образцов ДНК проводилось на платформе DNBSEQ-G400 (MGI, Китай) со средним покрытием $> 100\times$. После завершения химиотерапии (визит 2) пациенты прошли те же исследования, что на 1-м визите, за исключением генетического.

По результатам повторной стандартной и спекл-трекинг эхокардиографии, участники исследования были разделены на 2 группы: в основную вошли 34 пациента с КВТ (средний возраст 59,0 (51,5; 69,0) лет, из них мужчин 44,1% ($n=15$)), в контрольную — 49 пациентов без КВТ (средний возраст 55,0 (47,0; 66,5) лет, из них мужчин 55,1% ($n=27$)). Распределение пациентов по группам осуществлялось в соответствии с наличием или отсутствием критериев верифицированной КВТ: снижение ФВ ЛЖ более, чем на 10% от ее величины до лечения и/или снижение глобальной продольной деформации ЛЖ (Global Longitudinal Strain for Left Ventricle, GLS LV) на 15% и более от исходной ее величины и/или повышение уровня высокочувствительных тропонинов или натрийуретических пептидов [5].

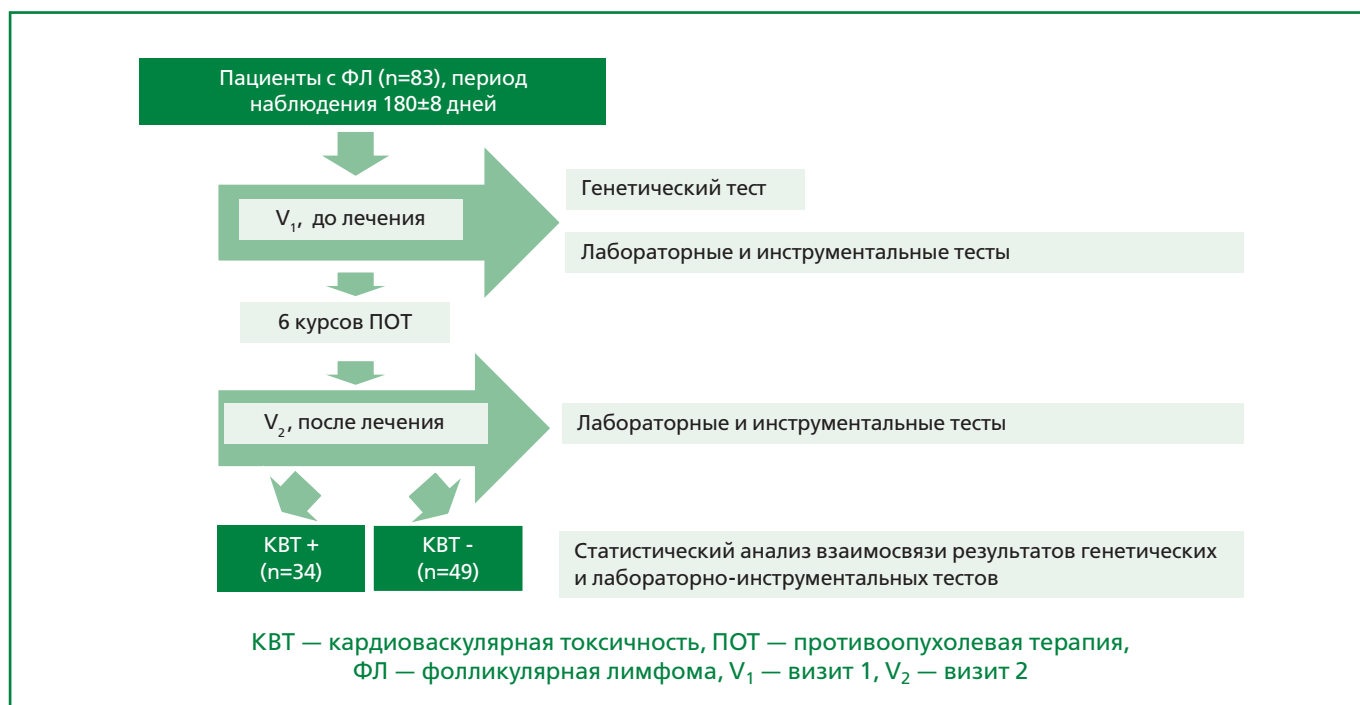


Рисунок 1. Графический дизайн исследования.

Критерии включения: согласие пациента на участие в исследовании, подтвержденный диагноз неходжкинской В-клеточной фолликулярной лимфомы, наличие показаний к ПОТ, отсутствие отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза или убедительных данных за сердечно-сосудистое заболевание, возраст старше 18 лет. Критерии не включения: дети, беременные женщины, наличие фибрилляции предсердий, отягощенный сердечно-сосудистый анамнез, отсутствие показаний к ПОТ. Критерии исключения: отказ пациента продолжить участие в исследовании или ситуация, при которой невозможно продолжить лечение по установленной схеме.

Статистический анализ

Нормальность распределения количественных показателей оценивали критерием Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса при выборке пациентов в количестве более 50 и критерием Шапиро-Уилка — менее 50. Количественные переменные с нормальным распределением представлены в виде среднеарифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При отсутствии нормальности распределения данные описывались в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [$Q1$; $Q3$]. Категориальные показатели представлены в виде абсолютных значений (n) и процентных долей (%).

Обработку первичных данных секвенирования выполняли в GATK 4.6.1.0. В качестве референсного генома использовали GRCh37.p13. ОНВ с глубиной прочтения менее 70-х были исключены из анали-

за. Клиническая значимость ОНВ оценивалась на основе сведений из баз данных dbSNP, ClinVar, OMIM. В дальнейший анализ отобраны гены, связанные с известными механизмами развития АИКТ. Ассоциации выявленных ОНВ с риском развития АИКТ, наличие потенциальных гаплотипов и межгенного взаимодействия исследовали с помощью R 4.4.2¹. Наиболее перспективные группы ОНВ с потенциальным наличием межгенного взаимодействия дополнительно оценивали с использованием алгоритма снижения размерности многофакторного пространства (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR), реализованного в MDR 3.0.2.

Оценку статистической значимости различий качественных переменных проводили с помощью таблиц сопряженности: если количество наблюдений в любой из ячеек было ≥ 10 , использовался χ^2 Пирсона, если от 5 до 9 — поправка Йейтса на непрерывность, при количестве наблюдений < 5 — точечный тест Фишера. Были рассчитаны отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) для выявления ассоциаций между ОНВ и КВТ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Основная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, количеству трудоустроенных, получаемой схеме ПОТ. ИМТ сре-

¹ R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=3131254>.

Таблица 1. Клинико-демографические показатели пациентов

Показатель	KBT+ (n=34)	KBT- (n=49)	p-value
Возраст, лет, Ме (Q1;Q3)	59,0 (51,5; 69,0)	55,0 (47,0; 66,5)	0,282
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q1;Q3)	26,7 (24,0;30,0)	22,5 (20,9;26,4)	<0,001
Пол (м/ж), n (%)	15 (44,1)/19 (55,9)	27 (55,1)/22 (44,9)	0,265
Трудоустроен, n (%)	18 (53)	30 (61)	0,249
Артериальная гипертензия, n (%)*	12 (35,3)	9 (18,3)	0,019
*В процессе лечения KBT — кардиоваскулярная токсичность, ИМТ — индекс массы тела			

Таблица 2. Лабораторно-инструментальные показатели пациентов

Показатель Ме (Q1; Q3)	KBT+ (n=34)	KBT- (n=49)	p-value	референс
QTc (V ₁), сек	0,41 (0,38;0,43)	0,39 (0,31;0,42)	0,002	0,34-0,45
QTc (V ₂), сек	0,42 (0,40;0,44)	0,41 (0,37;0,43)	0,048	
	p=0,042	p=0,039		
Холестерин_(V ₁) моль/л	4,59 (4,16; 5,65)	4,80 (4,10;5,35)	0,471	<5,9
Холестерин_(V ₂), ммоль/л	5,00 (4,34;5,54)	4,98 (4,20;5,87)	0,853	
	p=0,168	p=0,017		
Глюкоза_1, ммоль/л	6,07 (5,20;6,80)	5,42 (4,84;6,00)	0,001	3,3-6,1
Глюкоза_2, ммоль/л	5,92 (4,99;6,70)	5,30 (4,81;5,93)	0,006	
	p=0,980	p=0,972		
Тропонин Т_1, пг/мл	8,99 (6,81;11,10)	3,30 (0,10;7,17)	0,001	<24,0
Тропонин Т_2, пг/мл	10,48 (6,73;16,46)	6,69 (0,10;10,95)	0,037	
	p=0,198	p=0,849		
NT-proBNP_1, мг/мл	113,0 (40,5;267,9)	116,0 (35,0;183,2)	0,382	<125,0
NT-proBNP_2, мг/мл	197,4 (81,7;418,5)	92,8 (29,3;144,3)	0,004	
	p=0,090	p=0,051		
ФВЛЖ_1, %	61,5 (57,0;65,0)	62,0 (57,0;66,0)	0,674	>50,0
ФВЛЖ_2, %	60,0 (52,0;64,0)	60,0 (54,0;64,0)	0,754	
	p=0,177	p=0,13		
GLS LV_1, %	19,0 (17,1;20,6)	20,0 (19,2;21,3)	0,017	> 20,0
GLS LV_2, %	18,3 (16,7;20,2)	19,6 (18,0;20,7)	0,030	
	p=0,353	p=0,053		
KBT — кардиоваскулярная токсичность, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрий-уретический пептид, GLS LV — Global Longitudinal Strain of the Left Ventricle, глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка, V ₁ — визит 1, V ₂ — визит 2				

ди больных с зафиксированной KBT был значимо выше ($p < 0,001$). В основной группе зафиксирован более продолжительный скорректированный интервал QT (QT_c), более высокий уровень глюкозы и более низкое значение GLS LV за весь период наблюдения. Значение тропонина Т оставалось в группах в пределах нормальных популяционных значений. Показатель общего холестерина и ФВ ЛЖ в основной группе не изменились. Уровень NT-proBNP после окончания курса ПОТ был статистически значимо выше у пациентов с KBT (табл. 2). Выбывания участников из исследования не было.

Анализ ассоциаций выявил 54 ОНВ, значимо ($p < 0,05$) сопряженных с риском развития АИКТ (табл. 3). В группе генов, связанных с метаболизмом или транспортом антрациклинов, определено

10 значимых ассоциаций ОНВ. Выявлено, что носительство минорных аллелей вариантов rs1128503, rs2235033 в гене *ABCB1*, rs212088, rs35604 в гене *ABCC1*, и rs3749442 в гене *ABCC5* связано со снижением риска возникновения KBT, а минорная аллель варианта rs246232 в гене *ABCC1* — с повышением. Среди генов семейства SLC-транспортеров выявлена одна значимая ассоциация варианта rs61000762 в гене *SLC39A13* со снижением риска развития АИКТ в 2,1 раза (OR=0,48; 95% ДИ 0,17-1,35; $p=0,045$). Риск развития АИКТ снижался в 2,3-2,6 раза при носительстве минорного аллеля двух вариантов rs1056892 и rs2835286 в гене *CBR3* (вариант rs1056892: ОШ 0,39; 95% ДИ 0,18-0,84; $p=0,011$; вариант rs2835286: ОШ=0,43; 95% ДИ 0,22-0,87; $p=0,015$). Среди генов, связанных с образованием

Таблица 3. Ассоциации однонуклеотидных вариантов в генах

rsID	Ген	Мутация (кДНК)	Эффект	ОШ	ДИ_low	ДИ_up	p	AIC
Транспорт и метаболизм антрациклинов								
rs1128503	ABCB1	c.1236T>C	SYN	0,5	0,26	0,95	0,028	113,3
rs2235033	ABCB1	c.1554+24T>C	IV	0,53	0,28	1	0,046	114,1
rs212088	ABCC1	c.4487+18G>A	IV	0,21	0,07	0,69	0,01	109,8
rs35604	ABCC1	c.1678-37G>A	IV	0,41	0,18	0,92	0,027	112,9
rs246232	ABCC1	c.809+64C>G	IV	1,11	0,47	2,63	0,04	118
rs3749442	ABCC5	c.2208C>T	SYN	0,43	0,18	1,03	0,048	114,2
rs1056892	CBR3	c.730G>A	MIS	0,39	0,18	0,84	0,011	111,7
rs2835286	CBR3	c.398-12A>G	IV	0,43	0,22	0,87	0,015	112,2
rs61000762	SLC39A13	c.301+15G>A	IV	0,48	0,17	1,35	0,045	116
rs1052131	SULT2B1	c.903C>T	SYN	—	—	—	0,00003	96,1
Образование и перенос АФК и антиоксидантная защита								
rs2072710	NCF4	c.627+34A>G	IV	0,46	0,23	0,9	0,018	112,5
rs2072708	NCF4	c.528+16A>G	IV	0,48	0,24	0,97	0,034	113,6
rs1549758	NOS3	c.774T>C	SYN	0,29	0,14	0,63	0,001	106,4
rs1799983	NOS3	c.894T>G	MIS	0,43	0,22	0,84	0,009	111,3
rs891512	NOS3	c.2984+15A>G	IV	0,41	0,18	0,91	0,022	112,8
rs2566514	NOS3	c.1998C>G	DGV	0,48	0,24	0,96	0,032	113,5
rs10954724	POR	c.189-4186C>T	IV	0,42	0,21	0,81	0,007	110,7
Дисрегуляция внутриклеточных и митохондриальных кальций-зависимых сигнальных путей								
rs215983	CACNA1C	c.2853+265G>C	IV	—	—	—	0,015	109,6
rs2253795	CACNA1D	c.3066+21G>T	IV	0,42	0,2	0,88	0,015	112,1
rs35146621	CACNA1D	c.4105-43G>A	IV	0,46	0,24	0,89	0,016	112,3
rs2680648	CACNA1D	c.2978+32T>C	IV	0,45	0,22	0,94	0,025	113
rs1229502	CACNA2D1	c.3114C>T	SYN	0,52	0,26	1,05	0,021	114,5
rs1229503	CACNA2D1	c.2836+40A>C	IV	0,48	0,24	0,99	0,022	113,7
rs2045955	RYR2	c.1612+14T>C	IV	0,4	0,2	0,78	0,005	110
rs2685301	RYR2	c.10776C>T	SYN	—	—	—	0,036	111,4
rs2797445	RYR2	c.10935+18C>T	IV	—	—	—	0,036	111,4
rs3765097	RYR2	c.1359C>T	SYN	0,52	0,27	1	0,045	114,1
Дисфункция саркомера								
rs2644253	FHOD3	c.958-89A>G	IV	0,99	0,63	1,55	0,008	118,1
rs1052373	MYBPC3	c.3288G>A	SYN	0,41	0,18	0,93	0,028	113,2
rs16967494	MYH11	c.3721G>A	MIS	0,38	0,17	0,87	0,015	112,2
rs11646134	MYH11	c.5104-46C>A	IV	1,94	1,08	3,47	0,022	112,8
rs2284651	MYH6	.	UGV	2,02	1,03	3,98	0,036	113,7
rs412768	MYH6	c.1962+39T>C	IV	1,96	1,01	3,81	0,042	113,9
rs2233260	MYL2	c.353+51C>T	IV	0,31	0,12	0,75	0,022	110,1
rs8099021	MYOM1	c.1022G>C	MIS&SRV	0,48	0,24	1	0,043	114
rs1409348	NEBL	c.358-13463A>G	IV	2,32	1,2	4,5	0,009	111,3
rs4748727	NEBL	c.358-2825T>A	IV	2,32	1,2	4,5	0,009	111,3
rs4748729	NEBL	c.358-46715G>T	IV	0,46	0,25	0,88	0,014	112,1
rs788976	NEBL	.	UGV	2,07	1,02	4,22	0,036	113,7
rs2306705	PDLIM3	c.519-35A>G	IV	0,32	0,12	0,85	0,035	111,9
rs3731750	TTN	c.92872+6G>T	SRV&IV	0,56	0,24	1,31	0,009	116,2
rs6705594	TTN	c.10115-40A>G	IV	—	—	—	0,036	111,4
rs2472751	TTN	c.33416-63G>T	IV	0,68	0,29	1,62	0,036	117,3
rs1001238	TTN	c.51178A>G	MIS	0,69	0,3	1,57	0,042	117,3
rs1560221	TTN	c.57135T>C	SYN	0,69	0,3	1,57	0,042	117,3
rs2042996	TTN	c.59285C>T	MIS	0,69	0,3	1,57	0,042	117,3
rs2163009	TTN	c.56322A>G	SYN	0,69	0,3	1,57	0,042	117,3
rs2366751	TTN	c.78750T>C	SYN	0,69	0,3	1,57	0,042	117,3
rs3813250	TTN	c.100461A>G	SYN	0,69	0,3	1,57	0,042	117,3
rs3829746	TTN	c.78400A>G	MIS	0,69	0,3	1,57	0,042	117,3
rs4894029	TTN	c.60759A>G	SYN	0,69	0,3	1,57	0,042	117,3
rs9808377	TTN	c.83264T>C	MIS	0,69	0,3	1,57	0,042	117,3
IV — intron variant, SYN — synonymous_variant, MIS — missense_variant, DGV — downstream_gene_variant, UGV — upstream_gene_variant, SRV — splice_region_variant								

Таблица 4. Итоговая таблица генетического тестирования

Ген	Кардиопротективный вариант	Кардиотоксический вариант
CYBA	—	rs1443638, rs2306422, rs72547284, rs11661275
NCF4	—	rs2072708, rs2072710, rs2075939
ABCC1	rs212088, rs35604	rs246232
ABCB1	rs1128503, rs2032582, rs2214102, rs2235013, rs2235033, rs4728699	—
ABCC5	rs3749442	—
CELF4	—	rs1443638, rs2306422, rs72547284, rs11661275
FHOD3	—	rs1443638, rs2306422, rs72547284, rs11661275
CBR3	rs1056892, rs2835286	—
NOS3	rs2233260, rs3833910, rs7232329, rs8096379, rs200571909, rs625223, rs2566514, rs1549758	—
TTN	rs3731750	—
MYL2, MYOM1, NEB	rs2233260, rs3833910, rs7232329, rs8096379, rs200571909, rs625223, rs2566514	—

и переносом активных форм кислорода, а также с антиоксидантной защитой выявлено 7 значимых ОНВ в генах *NCF4*, *NOS3*, *POR*. При этом, наименьшее значение OR получено для варианта rs1549758 в гене *NOS3*, минорная аллель С имела ассоциацию со снижением риска развития АИКТ в 3,5 раза (ОШ=0,29; 95% ДИ 0,14-0,63; $p=0,001$). В генах *CACNA1C*, *CACNA1D*, *CACNA2D1* и *RYR2*, связанных с дисрегуляцией внутриклеточных и митохондриальных кальций-зависимых сигнальных путей, выявлено 10 значимых ОНВ. В группе генов, связанных с дисфункцией саркомера, выявлено 25 значимых ОНВ в генах *FHOD3*, *MYBPC3*, *MYH11*, *MYH6*, *MYL2*, *MYOM1*, *NEBL*, *PDLIM3*, *TTN*. Наличие минорного аллеля 17 ОНВ связано со снижением риска развития АИКТ, 6 ОНВ — с увеличением риска.

В ходе анализа межгенных взаимодействий определены три гаплотипа AACAC, GCCTGC и GCCTGT (rs1128503, rs2032582, rs2214102, rs2235013, rs2235033, rs4728699) гена *ABCB1*, наличие которых снижало вероятность развития АИКТ в 2,4-3,7 раз (ОШ 0,27; 95% ДИ 0,08-0,88; $p=0,03$; ОШ 0,41; 95% ДИ 0,17-0,99; $p=0,048$; ОШ 0,32; 95% ДИ 0,11-0,92; $p=0,034$). Также идентифицирован гаплотип AAC вариантов rs2072708, rs2072710 и rs2075939 в гене *NCF4*, при его носительстве вероятность развития АИКТ увеличивается в 9,7 раз (ОШ 9,7; 95% ДИ 1,9-50,1; $p=0,006$). Также выявлены аллельные сочетания AACCA вариантов rs2072708, rs2072710, rs2075939, rs5756374, rs10491056 и rs11012353 в генах *NCF4* и *NEBL* (ОШ 13,53; 95% ДИ 1,8-100,1; $p=0,01$) и GTCA вариантов rs1443638, rs2306422, rs72547284 и rs11661275 в генах *CELF4*, *CYBA* и *FHOD3* (ОШ 10,2; 95% ДИ 2,12-48,9; $p=0,006$) связанные с увеличением риска развития АИКТ в 10,2-13,53 раза. Наименьшее значение отношения шансов наблюдалось у аллель-

ного сочетания G(TC)GGGCG вариантов rs2233260, rs3833910, rs7232329, rs8096379, rs200571909, rs625223 и rs2566514 в генах *MYL2*, *MYOM1*, *NEB* и *NOS3* (ОШ 0,27; 95% ДИ 0,08-0,88; $p=0,03$). В четырёх выявленных группах ОНВ дополнительно проведён анализ методом MDR, который показал, что все они характеризовались наличием эпистаза ($p < 0,0001$) (рис. 2). Наиболее выраженные межгенные взаимодействия наблюдались в группе rs200571909, rs2233260, rs2566514, rs3833910, rs625223, rs7232329 и rs8096379, чувствительность составила 0,94, специфичность — 0,89, OR — 124,0 (95% ДИ: 22,5-682,6).

Обсуждение

Известно, что примерно 45% выявленных на сегодняшний день ОНВ, ассоциированных с АИКТ, расположены в генах, кодирующих ABC- и SLC-транспортёры. Наиболее изученными из них являются гены *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCB4* и *SLC28A1* [6]. В настоящей работе выявлено, что носительство минорного аллеля А в гене *SLC39A13* (rs61000762), минорных аллелей А (rs212088, rs35604) в гене *ABCC1*, аллелей С вариантов в гене *ABCB1* (rs1128503, rs2235033) связано со снижением риска развития АИКТ. Также выявлен вариант rs246232 в гене *ABCC1*, носительство его минорного аллеля G ассоциировано с увеличением риска развития АИКТ.

Роль гена *CBR3*, кодирующего один из основных ферментов семейства карбонилредуктаз, метаболизирующих антрациклины, была изучена у детей с онкологическими заболеваниями. При этом вариант rs1056892 был связан с повышенным риском АИКТ [7-8]. В представленном исследовании вариан-

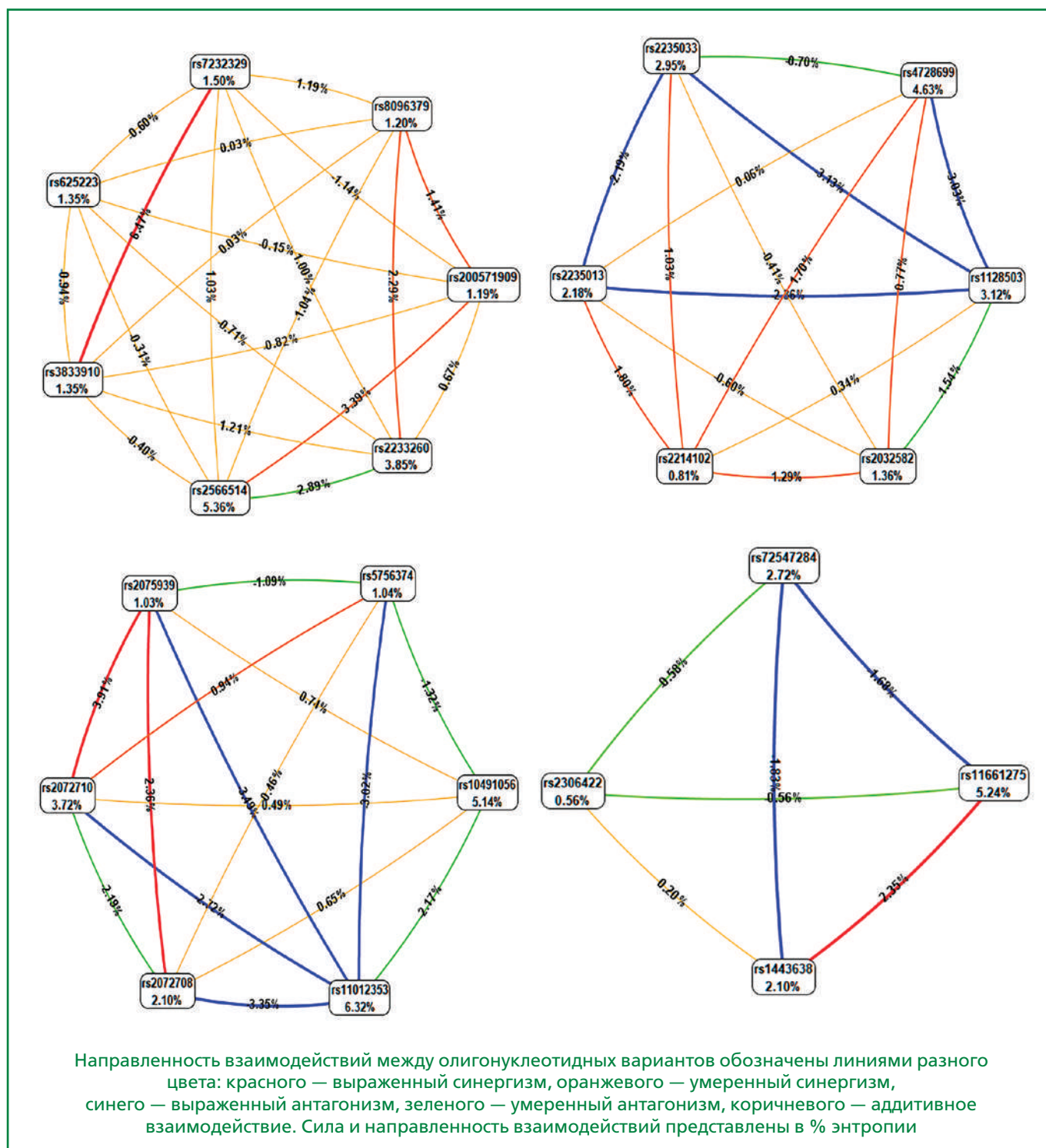


Рисунок 2. Анализ межгенных взаимодействий с помощью алгоритма многофакторного снижения размерности (MDR (Multifactor Dimensionality Reduction)-analysis).

ты rs1056892 и rs2835286 в гене *CBR3* были связаны со снижением риска развития АИКТ.

Существуют сведения о способности антрациклиновых антибиотиков вызывать избыточное образование активных форм кислорода вследствие связывания химиотерапевтического агента с редуктазным доменом eNOS [9]. В представленном исследовании

было выявлено 4 варианта rs1549758, rs1799983, rs891512 и rs2566514 в гене *NOS3*, имеющих ассоциацию со снижением риска АИКТ. Ранее был описан протективный эффект вариантов rs1799983 и rs891512 гена *NOS3* в отношении тромботических событий у детей с онкологическими заболеваниями [10] и у пациентов с ишемической болезнью сердца

[11]. Также отмечалось, что наличие аллеля Т в варианте rs1549758 ассоциировано с возникновением ишемической болезни сердца [12], а генотип ТТ варианта rs1799983 — с возникновением АИКТ у женщин [13]. Помимо NO-синтазы, с уровнем активных форм кислорода при антрациклиновой терапии связана работа фермента, кодируемого геном *POR* [14]. В представленном исследовании был выявлен вариант rs10954724 в гене *POR*, значимо ассоциированный с возникновением АИКТ.

Еще одним из предполагаемых механизмов АИКТ считается дисрегуляция внутриклеточных и митохондриальных кальций-зависимых сигнальных путей [15]. В настоящей работе обнаружено несколько значимых ОНВ в генах семейства потенциал-зависимых кальциевых каналов *CACNA* и гене *RYR2*.

Наличие ОНВ в генах, кодирующих белки, из которых состоят саркомеры, также способствуют развитию АИКТ [3]. В работе 2019 г. описано, что вариации в гене *TTN*, были связаны с высоким риском развития антрациклиновой кардиомиопатии [16]. В ходе настоящей работы определено 12 ОНВ, носительство которых снижает риск развития АИКТ в 1,4–1,7 раза. Стоит отметить и наличие ассоциаций 7 ОНВ в генах белков актин-миозиновой системы, характерной для кардиомиоцитов: *FHOD3*, *MYBPC3*, *MYH6*, *MYL2*, *NEBL*. Так же были обнаружены 4 ОНВ, ассоциированные с возникновением АИКТ, в генах компонентов общих сократительных структур: *MYH11*, *MYOM1*, *PDLIM3*. Полиморфизмы этих генов являются предикторами гипертрофической кардиомиопатии [17].

Учитывая различные механизмы возникновения АИКТ, при оценке индивидуального риска необходимо рассматривать возможное синергичное или антагонистическое влияние аллельных сочетаний генов. В настоящей работе были выявлены гаплотипы и AACCAC, GCCTGC и GCCTGT в гене *ABCB1*, AAC в гене *NCF4*, а аллельное сочетание G(TC)GGGCG MYL2 в генах *MYOM1*, *NEB* и *NOS3*, связанные со сни-

жением либо с увеличением риска развития АИКТ. Полученные сочетания аллелей могут свидетельствовать о межгенном взаимодействии. Схожие эффекты носительства гаплотипов гена *NCF4* отмечены в работе Ю.Е. Азаровой и соавт. [18]. Будущие исследования должны подтвердить их вклад в риск развития и построение моделей прогнозирования АИКТ.

Ограничения исследования

Одноцентровый тип настоящего исследования ограничивает возможность обобщения (экстраполяции) полученных результатов. Кроме того, небольшой размер выборки, связанный с отбором целевых пациентов по критериям включения/невключения, снижает статистическую мощность и надежность результатов исследования.

Заключение

В представленном исследовании выявлены генетические полиморфизмы, реализующие токсический эффект в отношении функции миокарда ЛЖ. Анализ полученных результатов позволил определить варианты генов, способных повышать риски наступления АИКТ на фоне ПОТ у пациентов с фолликулярной лимфомой.

Изучение генома пациента до проведения химиотерапии может предсказать наличие генных вариантов нежелательных явлений этой терапии и открыть возможности для назначения профилактических мероприятий. Необходимы дальнейшие крупные исследования, которые смогли бы обеспечить устранение или, по меньшей мере, ограничение непреднамеренных последствий жизненно важной терапии злокачественных новообразований.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

- Mayborodin IV, Shumeikina AO, Mayborodina VI, Krasilnikov SE. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs. Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy. 2024;69(9-10):91-107. (In Russ.) [Майбородин И.В., Шумейкина А.О., Майбородина В.И., Красильников С.Э. Кардиотоксичность противоопухолевых средств. Антибиотики и химиотерапия. 2024;69(9-10):91-107]. DOI:10.37489/0235-2990-2024-69-9-10-91-107.
- Vasyuk YA, Muslov SA, Vyzhigin DA, et al. Determining the risk of cardio- and vasotoxicity of antitumor therapy: who, when, and why? Kardiologiya. 2025;65(1):3-10. (In Russ.). [Васюк Ю.А., Муслов С.А., Выжигин Д.А. и др. Определение риска кардио- и вазотоксичности противоопухолевой терапии: кому, когда, зачем? Кардиология. 2025;65(1):3-10]. DOI:10.18087/cardio.2025.1.n2717.
- Poltavskaya MG, Novikova AI, Bezlyudsky AL. Cardiovascular diseases in the long term after surviving malignant neoplasm: a review. Consilium Medicum. 2025;27(8):438-45. (In Russ.). [Полтавская М.Г., Новикова А.И., Безлюдский А.Л. Сердечно-сосудистые заболевания в отдаленные сроки после перенесенного злокачественного новообразования: обзор. Consilium Medicum. 2025;27(8):438-45]. DOI:10.26442/20751753.2025.8.203064.
- Buziashvili YI, Matskeplishvili ST, Asymbekova EU, et al. Molecular and genetic aspects of cardiotoxicity of cancer chemotherapy. Kreativnaya kardiologiya. 2024;18(5):57-63. (In Russ.) [Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У. и др. Молекулярно-генетические аспекты кардиотоксичности противоопухолевой химиотерапии. Креативная кардиология. 2024;18(5):57-63]. DOI:10.24022/1997-3187-2024-185-557-563.
- Vasyuk YA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Guidance letter for cardiologists of oncology institutions on the prevention of cardiovascular complications of anticancer therapy. Interdisciplinary Council on Cardiology, Russian Society of Cardiology. Cardiovascular therapy and prevention. 2023;22(7):3685. (In Russ.) [Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И. и др. Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Междисциплинарный совет по кардиоонкологии, Российское кардиологическое общество. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(7):3685]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3685.
- Visscher H, Ross CJ, Rassek SR, et al.; Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Consortium. Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. J Clin Oncol. 2012;30(13):1422-8. DOI:10.1200/JCO.2010.34.3467.
- Blanco JG, Sun CL, Landier W, et al. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes—a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2012;30(13):1415-21. DOI:10.1200/JCO.2011.34.8987.

8. Khutornaya M, Khryachkova O, Sinitskaya A, et al. Role of the genes of the natriuretic peptide and antioxidant defense systems in creating the risk of myocardial infarction development (the preliminary results of a pilot study). *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(1):5-12. (In Russ.) [Хуторная М.В., Хрячкова О.Н., Синицкая А.В. и др. Роль генов систем натрийуретических пептидов и антиоксидантной защиты в формировании риска развития инфаркта миокарда (предварительные результаты пилотного исследования). *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(1):5-12. DOI:10.32364/2587-6821-2023-7-1-5-12].
9. Fogli S, Nieri P, Breschi MC. The role of nitric oxide in anthracycline toxicity and prospects for pharmacologic prevention of cardiac damage. *FASEB J*. 2004;18(6):664-75. DOI:10.1096/fj.03-0724rev.
10. McOwan TN, Craig LA, Tripdayonis A, et al. Evaluating anthracycline cardiotoxicity associated single nucleotide polymorphisms in a paediatric cohort with early onset cardiomyopathy. *Cardiooncology*. 2020;6:5. DOI:10.1186/s40959-020-00060-0.
11. Li X, Lin Y, Zhang R. Associations between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of 132 case-control studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2):160-70. DOI:10.1177/2047487318780748.
12. Levinsson A, Olin AC, Björck L, et al. Nitric oxide synthase (NOS) single nucleotide polymorphisms are associated with coronary heart disease and hypertension in the INTERGENE study. *Nitric Oxide*. 2014;39:1-7. DOI:10.1016/j.niox.2014.03.164.
13. Kopeva KV, Grakova EV, Shilov SN, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in women without cardiovascular diseases: molecular and genetic predictors. *Acta Cardiol*. 2022;77(9):805-14. DOI:10.1080/00015385.2021.2003061.
14. Cejas RB, Petrykey K, Sapkota Y, Burridge PW. Anthracycline Toxicity: Light at the End of the Tunnel? *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2024;64:115-34. DOI:10.1146/annurev-pharmtox-022823-035521.
15. Sag CM, Köhler AC, Anderson ME, et al. CaMKII-dependent SR Ca leak contributes to doxorubicin-induced impaired Ca handling in isolated cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(5):749-59. DOI:10.1016/j.jmcc.2011.07.016.
16. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;140(1):31-41. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934.
17. Yus'kiv YuA, Chernova AA, Nikulina SYu, et al. Molecular genetic characteristics of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(115):5885. (In Russ.) [Юськив Ю.А., Чернова А.А., Никулина С.Ю. и др. Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с гипертрофической кардиомиопатией: обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(115):5885]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-5885.
18. Azarova YE, Klyosova EY, Ivakin VE, et al. Polymorphisms of the NCF4 Gene Increase the Risk of Chronic Heart Failure in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Bull Exp Biol Med*. 2023;176(1):77-81. DOI:10.1007/s10517-023-05974-0.

Сведения об Авторах/About the Authors

Гиматдинова Гелия Рифкатовна [Geliya R. Gimatdinova]

eLibrary SPIN 7846-7653, ORCID 0000-0002-7133-1689

Данилова Олеся Евгеньевна [Olesya E. Danilova]

eLibrary SPIN 4599-7759, ORCID 0000-0002-4322-0447

Милюткина Юлия Сергеевна [Yulia S. Milyutkina]

eLibrary SPIN 9665-7749, ORCID 0000-0002-9258-9275

Сустретов Алексей Сергеевич [Alexey S. Sustretov]

eLibrary SPIN 9001-7233, ORCID 0000-0002-3021-2130

Ильясов Павел Владимирович [Pavel V. Iliasov]

eLibrary SPIN 8018-3913, ORCID 0000-0002-1532-0272

Давыдкин Игорь Леонидович [Igor L. Davydkin]

eLibrary SPIN 1830-7497, ORCID 0000-0002-4318-4247

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, 443099, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Samara State Medical University, Chapaevskaya str. 89, Samara, 443099, Russia.