

УДК 616.12-008-085.06

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-3-33-43

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ NO-СИНТАЗЫ, РЕЦЕПТОРА ЭНДОТЕЛИНА-1 И NADPH-ОКСИДАЗЫ ПРИ РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТЬЮ ХИМИОТЕРАПИИ

А.Т. Тепляков¹, С.Н. Шилов^{2✉}, А.А. Попова², Е.Н. Березикова², Е.В. Гракова¹, М.Н. Неупокоева², А.М. Валеева², Ш.М. Тулеутаев³, К.В. Копьева¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», ул. Киевская, 11а, Томск, Российская Федерация, 634012; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный пр., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; ³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1», ул. Залесского, 6, Новосибирск, Российская Федерация, 630047;

Основные положения

- Данное исследование выявило генетические предикторы повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений при проведении полихимиотерапии с использованием антрациклинов.
- Генетическое тестирование прогнозирует повреждение миокарда, прежде чем дисфункция миокарда проявится эхокардиографически, и до того, как появятся клинические симптомы сердечной недостаточности, что позволяет онкологам корректировать химиотерапевтические режимы еще до начала лечения опухолевого заболевания и/или позволяет кардиологам профилактировать развитие повреждения миокарда.

Цель

Изучить клинико-генетические аспекты влияния полиморфных вариантов генов эндотелиальной NO-синтазы (*NOS3*), рецептора эндотелина-1 типа А (*EDNRA*) и *NADPH*-оксидазы на развитие кардиотоксического ремоделирования левого желудочка и сердечной недостаточности при терапии антрациклинами пациенток с раком молочной железы.

Материалы и методы

Обследовано 176 женщин с раком молочной железы, получавших антрациклиновые антибиотики в составе схем полихимиотерапевтического (ПХТ) лечения. По итогам обследования через 12 месяцев после окончания ПХТ пациентки, находящиеся в состоянии ремиссии основного заболевания, были разделены на 2 группы: больные с развитием кардиотоксического ремоделирования (группа 1 – 52 человека) и женщины с сохраненной функцией сердца (группа 2 – 124 человека). Всем больным до начала курса ПХТ, в динамике лечения антрациклинами и после терапии таковыми проводилось исследование ЭхоКГ-показателей. У всех пациенток забирался генетический материал (буккальный эпителий) с последующим типированием аллелей генов *NOS3* (rs1799983), *EDNRA* (rs5335) и *NADPH*-оксидазы (rs4673).

Результаты

Анализ ЭхоКГ-параметров у пациенток через 12 месяцев после завершения ПХТ в сравнении с таковыми до начала лечения показал статистически значимое различие конечного систолического и конечного диастолического размеров, а также достоверное снижение фракции выброса левого желудочка в группе женщин с развившейся антрациклиновой кардиотоксичностью. Ассоциация развития кардиотоксического поражения выявлена у пациенток с наличием мутантных аллелей генов *NOS3* rs1799983 и *NADPH*-оксидазы rs4673. Так, наличие генотипа Т/Т гена *NOS3* rs1799983 было ассоциировано с поражением миокарда при проведении ПХТ, наряду с генотипом Т/Т гена *NADPH*-оксидазы rs4673. В то же время в случае гена *NOS3* rs1799983 генотип G/G статистически значимо чаще встречался во второй группе пациенток, что, вероятно, свидетельствовало о протективном влиянии данного

Для корреспонденции: Шилов Сергей Николаевич, e-mail: newsib54@gmail.com, тел. +7-913-986-69-82; адрес: 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Corresponding author: Shilov Sergei N., tel. +7-913-986-69-82, e-mail: newsib54@gmail.com; address: Russian Federation, 630091, Novosibirsk, 52, Krasnyi Av.

генотипа на развитие кардиотоксического поражения миокарда.

Заключение

Разработка стратегии, направленной на предотвращение или снижение риска развития кардиоваскулярных осложнений в процессе лечения онкологических заболеваний, является крайне актуальной проблемой. Генетическое типирование является эффективной мерой прогнозирования повышенного риска кардиотоксического действия антрациклинов.

Ключевые слова

Кардиотоксичность • Химиотерапия • Сердечная недостаточность • NO-синтаза • Диагностика

Поступила в редакцию: 10.06.18; поступила после доработки: 23.07.18, 13.08.18; принята к печати: 20.08.18

THE ROLE OF POLYMORPHIC VARIANTS OF NO-SYNTASE, RECEPTOR ENDOTHELIN-1 AND NADPH-OXIDASE IN THE DEVELOPMENT OF HEART FAILURE RESULTED FROM CHEMOTHERAPY-INDUCED CARDIOTOXICITY

A.T. Teplyakov¹, S.N. Shilov²✉, A.A. Popova², E.N. Berezikova², E.V. Grakova¹,
M.N. Neupokoeva², A.M. Valeeva², Sh.M. Tuleutaev³, K.V. Kopeva¹

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012; ²Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyi Av., Novosibirsk, Russian Federation, 630091; ³City Clinical Hospital No. 1, 6, Zalessky St., Novosibirsk, Russian Federation, 630047

Highlights

- This study has determined genetic predictors of increased risk of cardiovascular complications during multiple drug chemotherapy with anthracyclines.
- Genetic testing predicts myocardial damage before myocardial dysfunction may be confirmed with echocardiographic findings, and the onset of heart failure symptoms, allowing oncologists to adjust chemotherapy regimens before beginning treatment of a tumor and / or allow cardiologists to prevent the development of myocardial damage.

Aim

To study the clinical and genetic aspects of the influence of polymorphic variants of the genes of endothelial NO-synthase (*NOS3*), the receptor of endothelin-1 type A (*EDNRA*) and *NADPH-oxidase* on the development of cardiotoxic remodeling of the left ventricle and heart failure during anthracycline-based regimens for patients with breast cancer.

Methods

176 women with breast cancer receiving anthracycline antibiotics as part of multiple drug chemotherapy regimens were examined. According to the results of the examination, 12 months after the end of multiple drug chemotherapy, all the patients with the main disease in remission were divided into 2 groups: patients with cardiac remodeling caused by cardiotoxicity (Group 1 = 52) and those with preserved heart function (Group 2 = 124). All patients underwent echocardiographic assessment before chemotherapy, during the treatment regimen with anthracyclines and after the therapy. Genetic material (buccal cells) was collected from all patients for the subsequent typing of alleles of genes *NOS3* (rs1799983), *EDNRA* (rs5335) and *NADPH-oxidase* (rs4673).

Results

Analysis of echocardiographic parameters in patients 12 months after the completion of multiple drug chemotherapy in comparison with those before treatment showed a statistically significant difference between end-systolic and end-diastolic dimensions, as well as a significant reduction in the left ventricular ejection fraction in the group of women who developed cardiotoxicity with anthracycline cardiotoxicity. An association between the development of cardiotoxic lesions with the presence of mutant allele of *NOS3* rs1799983 and *NADPH-oxidase* rs4673 genes has been determined. The presence of the T/T genotype of the *NOS3* rs1799983 gene was associated with myocardial damage during multiple drug chemotherapy, along with the T/T genotype of the *NADPH-oxidase* gene rs4673. Importantly, the genotype G/G of the gene *NOS3* rs1799983

was more frequently determined in Group 2, suggesting its protective effect against cardiotoxic myocardial damage.

Conclusion

The development of the strategy aimed at preventing or reducing the risk of cardiovascular complications in the treatment of cancer is a crucial problem. Genetic typing is an effective measure to predict the increased risk of cardiotoxic effects of anthracyclines.

Keywords

Cardiotoxicity • Chemotherapy • Heart failure • NO-synthase • Diagnosis

Список сокращений

ПХТ	– полихимиотерапия	95% CI	– 95% доверительный интервал
СН	– сердечная недостаточность	EDNRA	– рецептор эндотелина-1 типа А
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка	NO	– оксид азота
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность	NOS3	– эндотелиальная NO-синтаза
ШОКС	– шкала оценки клинического состояния	OR	– odds ratio (отношение шансов)
ЭхоКГ	– эхокардиография		

Введение

В связи с трудностями ранней диагностики кардиотоксичности применяются и усовершенствуются различные методы клинической оценки состояния сердца. На сегодняшний день диагностика кардиомиопатии, связанной с приемом противоопухолевых химиопрепаратов, традиционно основана на серийной регистрации ЭКГ и использовании двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ). Экспертный консенсус специалистов Американского и Европейского обществ ЭхоКГ уделил большое внимание в 2014 г. мониторингу фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при диагностике антрациклиновой кардиотоксичности, определив критерии кардиотоксичности химиотерапии, ассоциированные с симптомами сердечной недостаточности (СН): снижение ФВ ЛЖ более 10% от исходных значений до уровня менее 53% [1].

В некоторых рекомендациях использовались более строгие критерии определения кардиотоксичности: снижение ФВ ЛЖ более чем на 5% до уровня менее 55% с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) или бессимптомной дисфункции ЛЖ со снижением ФВ ЛЖ более 10% до уровня менее 5% [2].

Однако, в силу особенностей патофизиологических механизмов развития кардиотоксичности химиотерапии, мониторинг ФВ ЛЖ, по данным двухмерной ЭхоКГ (2Д-ЭхоКГ), обладает сравнительно низкой чувствительностью для ранней диагностики повреждения миокарда; снижение ФВ ЛЖ идентифицируется только при большом объеме повреждения миокардиоцитов [3–5]. В связи с этим в настоящее время уделяется особое внимание разработке инновационных технологий ультразвуковой регистрации пиковой продольной, радиальной и круговой деформации миокарда по трёхмерному изображению (3Д-ЭхоКГ) как альтернативы скринингу ФВ ЛЖ по 2Д-ЭхоКГ, позволяющей диагно-

стировать нарушения сократимости миокарда на самых ранних субклинических стадиях развития кардиотоксичности [1–3, 5–8].

За последние десятилетия новые технологии химиотерапевтического лечения, а также использование более агрессивных протоколов для лечения онкологических больных обеспечили весьма существенное повышение выживаемости при злокачественных новообразованиях, но, вместе с этим, также значительно возросла частота отсроченных кардиоваскулярных осложнений, ассоциируемых с химиотерапевтическим лечением. Так, 5-летняя выживаемость пациенток при раке молочной железы ранней стадии увеличилась с 79% в 1990 г. до 88% в 2012 г. [9]. Установлено, что осложнения, вызванные кардиотоксичностью химиотерапии, негативно влияют на качество жизни и общую выживаемость пациентов, независимо от прогноза, связанного с основным заболеванием. По мнению ведущих экспертов АСС/АНА, фактическая угроза преждевременной сердечно-сосудистой смертности от кардиотоксических осложнений может быть выше, по сравнению с риском смерти от опухолевого процесса [10].

Кардиотоксическим действием обладают антрациклины, биологические агенты, такие как трастузумаб, мультикиназные ингибиторы, например, сунитиниб, применение которых способно вызывать развитие неблагоприятных клинических состояний, проявляющихся бессимптомной дисфункцией миокарда, ремоделированием, апоптозом ЛЖ, развитием опасных для жизни нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности, прогрессированием ишемической болезни сердца или ХСН [3–5, 10–11]. Среди осложнений кардиотоксичности химиотерапии дилатационная кардиомиопатия имеет самый неблагоприятный прогноз, ассоциируясь с чрезвычайно высокой двухгодичной смертностью, достигающей 60% [12, 13].

В настоящее время общепризнанным является факт несомненного участия молекулярно-генетических факторов в развитии ремоделирования и апоптоза миокарда, СН в результате кардиотоксического действия химиотерапии. Одним из патогенетических механизмов развития кардиотоксичности химиотерапии и её осложнений является эндотелиальная дисфункция [11]. При эндотелиальной дисфункции снижается выработка оксида азота (NO), в связи с этим важным представляется изучение генетических механизмов, ответственных за эти нарушения на ранних и более поздних стадиях развития патологии. Известно, что выработка NO регулируется ферментами семейства NO-синтаз, которые представлены эндотелиальной NO-синтазой (*NOS3*), конституциональной NOS нервной ткани и индуцибельной NOS [14–18].

Одним из наиболее изучаемых является полиморфный локус Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы, расположенного на 7 хромосоме. Ряд исследований показал, что у людей с генотипом Т/Т более высок риск ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Оценивалось влияние данного полиморфного варианта на развитие дисфункции эндотелия, гипертрофии миокарда при артериальной гипертензии, взаимосвязь такового с факторами риска ишемической кардиомиопатии и СН, с отдаленным прогнозом и смертностью [19, 20]. Установлены противоречивые данные исследований в различных популяциях пациентов.

Другим механизмом эндотелиальной дисфункции является активация NADPH-оксидазы [21]. Известно, что активация NADPH-оксидазы ингибирует выработку NO посредством повышенной экспрессии АТ1-рецепторов ангиотензина II, а также развития оксидативного стресса и накопления кислородных радикалов, что играет важную роль в развитии кардиомиопатии того или иного генеза.

Фермент NADPH-оксидаза связан с мембранами, состоит из 5 субъединиц, участвует в процессе катализа кислорода, используя электроны NADH или NADPH. Одна из его субъединиц, названная p22-phox, экспрессируется в гладких мышцах сосудов и эндотелиальных клетках, и активность этого компонента может быть ключевым фактором, определяющим образование супероксида сосудистой NADPH-оксидазой. Было обнаружено несколько полиморфизмов гена, расположенного на 16 хромосоме; некоторые из полиморфизмов взаимосвязаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наиболее изучен полиморфизм, который заключается в точечной мутации (C242T), приводящей к замене гистидина тирозином в 72-й позиции, что меняет структурный компонент, определяющий активность NADPH-оксидазы. Данный полиморфный локус может влиять на продукцию

активных форм кислорода, изменяя риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [14, 22–24].

Одним из главных патогенетических путей развития эндотелиальной дисфункции является увеличение образования и биологической активности мощного вазоконстриктора и провоспалительного пептида эндотелина-1 [25], который опосредует собственные эффекты посредством связывания с двумя подтипами рецепторов – рецептора эндотелина-1 типа А (EDNRA) и рецептора эндотелина-1 типа В [26].

Функциональных исследований полиморфного локуса C+70G гена *EDNRA*, расположенного на 4 хромосоме, не существует, однако несколько клинических исследований продемонстрировали ассоциацию этого локуса с повышенным риском развития артериальной гипертензии [27] и уровнем эндотелина-1 в плазме крови [28]. Можно предположить, что изменения в нуклеотидной последовательности данного локуса гена *EDNRA* могут влиять на стабильность мРНК и, следовательно, – влиять на количество рецепторного белка [29].

Цель исследования – изучить клинико-генетические аспекты влияния полиморфных вариантов генов *NOS3* (Glu298Asp), *EDNRA* (C+70G) и *NADPH-оксидазы* (C242T) на развитие кардиотоксического ремоделирования левого желудочка и сердечной недостаточности при терапии антрациклинами пациенток с раком молочной железы.

Материалы и методы

Обследовано 176 женщин с раком молочной железы в возрасте от 35 до 55 лет, получавших антрациклиновые антибиотики в составе схем полихимиотерапевтического лечения. По итогам обследования, через 12 месяцев после окончания полихимиотерапии (ПХТ) пациентки, находящиеся в состоянии ремиссии основного заболевания, были разделены на 2 группы: больные с развитием кардиотоксического ремоделирования (группа 1 – 52 человека, возраст – 45,0 [40,0; 53,0] лет) и женщины с сохранённой функцией сердца (группа 2 – 124 человека, возраст – 45,0 [41,0; 51,0] лет). Всем больным до начала курса химиотерапии, в динамике лечения антрациклинами и после терапии таковыми проводилось исследование ЭхоКГ-показателей. Для лечения рака молочной железы применялась схема, включающая комбинацию доксорубицина, циклофосфамида и паклитаксела. Кумулятивная доза доксорубицина составляла 300–360 мг/м².

У всех пациенток забирался генетический материал с последующим типированием аллелей генов *NOS3* (полиморфный маркер – Glu298Asp, rs1799983), *EDNRA* (C+70G, rs5335) и *NADPH-оксидазы* (C242T, rs4673). ДНК выделяли из буккального эпителия. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции с аллельспеци-

фичными праймерами, которые были подобраны с использованием базы данных однонуклеотидных полиморфизмов dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>) и синтезированы в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН г. Новосибирска.

Пациентки, участвующие в данном исследовании, не имели доказанной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, выраженной сопутствующей патологии, сахарного диабета до начала противоопухолевого лечения. Отсутствие кардиологической патологии было подтверждено данными анамнеза, ЭКГ, ЭхоКГ. В исследование не включались женщины с прогрессированием основного заболевания на фоне проводимого противоопухолевого лечения. Все исследования были выполнены с информированного согласия пациентов и соответствовали этическим нормам Хельсинкской декларации (2000 г.). На каждую больную заполнялась соответствующая клиническая карта.

Наличие любого из нижеперечисленных заболеваний служило критерием исключения из исследования: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, пороки сердца и кардиомиопатии любой этиологии, предшествующие онкологическому заболеванию.

Всем больным до начала курса химиотерапии, в динамике лечения антрациклинами и через 12 месяцев терапии таковыми проводилось исследование ЭхоКГ-показателей, проводился тест с 6-минутной ходьбой и вычислялось количество баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС в модификации Мареева В.Ю., 2001 г.) [30].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA (StatSoft, Inc.). Силу ассоциаций генотипических характеристик изученных генов с риском развития неблагоприятного исхода оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR) и его 95% доверительного интервала (95% CI). Величина OR = 1 указывала на отсутствие ассоциаций, при OR > 1 имела место положительная ассоциация аллеля или генотипа с заболеванием («фактор риска»), при OR < 1 – отрицательная ассоциация аллеля или генотипа с заболеванием («протективный фактор»). Нахождение коэффициентов логистической регрессии осуществляли методом максимального правдоподобия. Отношение шансов вычисляли с поправкой на возраст, кумулятивную дозу химиотерапевтических препаратов. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Для контроля результатов генотипирования использовали тест на равновесие Харди-Вайнберга. Соответствие равновесию Харди-Вайнберга оценивали с помощью точного теста Фишера (p exact). Точный тест Фишера на соблюдение распределе-

ния генотипов равновесию Харди-Вайнберга проводили с помощью онлайн-программы на сайте Института генетики человека (<http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

Количественные данные представляли в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ($M \pm m$), либо медианы (Me), а также 25-й и 75-й квартилей (25Q и 75Q). Для сравнительного анализа этих значений показателей был использован Н-критерий Краскела-Уоллеса с последующим post-hoc (множественным) сравнением между отдельными группами, которое проводилось двусторонним вариантом точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони. Характер распределения полученных данных оценивали, используя критерии нормальности Колмогоров-Смирнова, а также метод Шапиро-Уилкса. В условиях нормального распределения выборки достоверность различия определяли с помощью t-критерия Стьюдента (непарный для независимых наблюдений, парный – для зависимых). При отсутствии нормального распределения для независимых наблюдений использовали U-критерий Манна-Уитни.

Результаты

В группах 1 и 2 не было различий в ЭхоКГ-показателях и в результатах теста 6-минутной ходьбы после завершения курса ПХТ по сравнению с исходными данными (Табл. 1). Проведенный анализ ЭхоКГ-параметров у пациенток через 12 месяцев после завершения ПХТ в сравнении с таковыми до начала химиотерапевтического лечения показал статистически значимое различие конечного систолического и конечного диастолического размеров, а также достоверное снижение ФВ ЛЖ в группе женщин с развившейся антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью. При этом тест 6-минутной ходьбы у больных первой группы через 12 месяцев после завершения ПХТ составил $489 \pm 14,2$ м, что соответствовало 1 функциональному классу хронической сердечной недостаточности.

При оценке клинического состояния пациенток по ШОКС в группах 1 и 2 исходно и после завершения курса ПХТ не было выявлено ХСН, тогда как через 12 месяцев после завершения ПХТ у больных первой группы количество баллов по ШОКС составляло от 1 до 4, что соответствовало 1-2 функциональному классу ХСН.

Статистически значимая ассоциация развития кардиотоксического поражения выявлена у пациенток с наличием мутантных аллелей генов *NOS3* rs1799983 и *NADPH-оксидазы* rs4673 (Табл. 2). Так, наличие генотипа Т/Т гена *NOS3* rs1799983 было ассоциировано с поражением миокарда при проведении полихимиотерапии (OR = 2,521, 95% CI = 1,014-6,281, P = 0,042) наряду с генотипом Т/Т

Таблица 1. Динамика ЭхоКГ-показателей, ШОКС и теста 6-минутной ходьбы в исследованных группах (M±m)
Table 1. Changes in echocardiographic parameters, scale of assessing clinical condition and 6-minute walk test in the study groups (M±m)

Показатель / Parameter	Исходно / Baseline		После завершения ПХТ / After the CT completion		Через 12 месяцев после завершения ПХТ / 12 months after the CT completion	
	Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2	Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2	Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2
КДР (мм) / EDD (mm)	42,9±1,2	42,6±1,0	44,5±1,5	42,39±1,3	49,8±1,5*	42,9±1,2
КСР (мм) / ESD (mm)	29,9±0,7	29,7±1,4	29,8±1,1	30,1±1,6	36,1±1,4*	30,2±1,6
ЛП (мм) / LA (mm)	30,5±1,2	29,9±1,4	31,0±1,2	30,2±1,6	31,8±1,3	29,7±1,2
МЖП (мм) / IVS (mm)	9,1±0,3	9,0±0,4	9,2±0,4	9,0±0,2	9,4±0,3	9,2±0,5
ЗСЛЖ (мм) / LVPV (mm)	9,2±0,2	9,2±0,4	9,4±0,3	9,4±0,3	9,6±0,2	9,3±0,3
ФВ ЛЖ (%) / LVEF (%)	68,9±3,4	68,6±4,1	66,4±2,5	67,7±3,9	56,2±2,9*	68,3±3,5
Е/А	1,36±0,13	1,31±0,08	1,29±0,13	1,28±0,06	1,15±0,16	1,28±0,12
Тест 6-минутной ходьбы (м) / 6-minute walk test (m)	567±15,7	575±17,2	562±11,2	565±14,3	489±14,2*	571±16,9

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность по сравнению с исходным показателем; ПХТ – полихимиотерапия, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка;
Note: * $p < 0,05$ – reliability compared to baseline; CT – chemotherapy, EDD – end-diastolic dimension, ESD – end-systolic dimension, LA – left atrium, IVS – interventricular septum, LVPV – left ventricular posterior wall, LVEF – left ventricular ejection fraction.

Таблица 2. Частоты встречаемости генотипов полиморфных локусов генов NOS3, EDNRA и NADPH-оксидазы в исследованных группах
Table 2. Incidence rates of genotypes of the polymorphic loci of genes NOS3, EDNRA and NADPH-oxidase in the study groups

Полиморфный locus / Polymorphic locus	Генотип / Genotype	Группа 1 (n, %) / Group 1 (n, %)	Группа 2 (n, %) / Group 2 (n, %)	p	OR (95% CI)
NOS3 (Glu298Asp, rs1799983)	G/G	22 (42,3)	77 (62,1)	0,039	0,397 (0,159-0,986)
	G/T	19 (36,5)	33 (26,6)	0,4	1,525 (0,571-4,075)
	T/T	11 (21,2)	14 (11,3)	0,042	2,521 (1,014-6,281)
EDNRA (C+70G, rs5335)	C/C	8 (15,4)	17 (13,7)	0,77	0,894 (0,287-2,787)
	C/G	34 (65,4)	88 (71,0)	0,48	1,218 (0,481-3,084)
	G/G	10 (19,2)	19 (15,3)	0,53	1,118 (0,359-3,486)
NADPH-оксидаза (C242T, rs4673)	C/C	21 (40,4)	61 (49,2)	0,29	0,700 (0,363-1,349)
	C/T	13 (25,0)	43 (34,7)	0,74	1,139 (0,515-2,520)
	T/T	18 (34,6)	20 (16,1)	0,007	2,753 (1,307-5,800)

Примечание: NOS3 – эндотелиальная NO-синтаза, EDNRA – рецептор эндотелина-1 типа A, OR – отношение шансов, 95%CI – 95% доверительный интервал;
Note: NOS3 – endothelial NO-synthase, EDNRA – endothelin-1 receptor type A, OR – odds ratio, 95% CI – 95% confidence interval;

гена NADPH-оксидазы rs4673 (OR = 2,753, 95% CI = 1,307-5,800, P = 0,007). В то же время в случае гена NOS3 rs1799983 генотип G/G статистически значимо чаще встречался во второй группе пациентов (OR = 0,397, 95% CI = 0,159-0,986, p = 0,039), что, вероятно, свидетельствовало о протективном влиянии данного генотипа на развитие кардиотоксического поражения миокарда.

Далее, с учетом полученных результатов, была проведена оценка значимости совокупного влияния полиморфизмов локусов изученных генов на развитие антрациклин-индуцированного пора-

жения миокарда. Наличие одновременно генотипа T/T гена NOS3 rs1799983 и генотипа T/T гена NADPH-оксидазы rs4673 приводило к значимому увеличению риска кардиотоксического действия антрациклинов (OR = 3,949, 95% CI = 1,915-8,114, P = 0,001), что оказалось более значимым, чем по отдельности для каждого гена.

Обсуждение

Механизм токсического действия антрациклинов обусловлен множественным воздействием на кардиомиоциты, включая апоптоз, нарушение каль-

циевого гомеостаза и митохондриальную дисфункцию [31]. Также важными механизмами повреждения сердца антрациклинами являются активация перекисного окисления липидов [32] и дисфункция эндотелия [11]. Влияние последней на развитие кардиотоксического повреждения миокарда косвенно подтверждают установленные корреляционные связи между ростом маркеров эндотелиальной дисфункции и снижением сократительной способности миокарда [33].

Нами изучен ген *NOS3*, на характер работы которого может влиять замена азотистого основания гуанина (G) на тимин (T) в позиции 894 последовательности ДНК (полиморфный локус *Glu298Asp*). В результате такого замещения в аминокислотной последовательности белка глутаминовая аминокислота в позиции 298 заменяется на аспарагиновую. Маркер связан с изменением продукции NO. Генотипы G/T и T/T, ассоциированные со снижением активности NO-синтазы, предрасполагают к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [19–20, 34]. Соответственно можно предположить, что в нашем исследовании у носителей генотипа T/T нарушена выработка NO, в результате чего развивается дисфункция эндотелия, способствующая развитию антрациклин-индуцированного повреждения миокарда.

Ещё одним механизмом, регулирующим выработку NO, является взаимосвязь между ангиотензином 2 и NO через фермент NADPH-оксидаза [21]. Ангиотензин 2 способствует активации фермента NADPH-оксидаза, что, в свою очередь, приводит к оксидативному стрессу и накоплению кислородных радикалов – активных кислородных частиц [23]. В норме NO противостоит данному процессу в эндотелии. При активации NADPH-оксидазы выработка NO нарушается [21].

Изученный нами полиморфный локус C242T гена *NADPH-оксидазы* связан с изменением активности фермента [14, 21]. Генотип T/T может способствовать увеличению продукции активных форм кислорода, повышая риск развития сердечно-сосудистых осложнений при проведении ПХТ. С этим связаны возможные механизмы повреждения кардиомиоцитов при терапии антрациклинами, обусловленные образованием свободных радикалов, вызывающих перекисное окисление мембран миоцитов, индукцию оксидативного стресса, а также способствуя развитию дисфункции эндотелия.

Было предложено несколько стратегий для уменьшения риска антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, хотя ни одна из них не имеет надежных подтверждений, полученных в контролируемых клинических исследованиях или стандартизированной клинической практике. Обычные стратегии включают в себя оценку ФВ в начале химиотерапии, после введения половины общего объема накопленной дозы антрациклинов и перед каждой последующей дозой. Во время наблюдения оценка ФВ ЛЖ реко-

мендуется через 3, 6 и 12 месяцев после окончания лечения. И снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от показателей до лечения либо снижение абсолютного значения ФВ менее 50% предлагаются в качестве критериев для приостановления химиотерапии. Данный подход снижает риск развития сердечной недостаточности менее чем на 5% [1]. При этом в нашем исследовании после завершения ПХТ не было существенных изменений в динамике ЭхоКГ и клинико-функциональных показателей по сравнению с исходными данными, тогда как через 12 месяцев после завершения ПХТ у 29,5% женщин развились признаки хронической сердечной недостаточности, соответствующие 1 функциональному классу по данным ШОКС и теста 6-минутной ходьбы.

Проблемы, связанные с использованием вышеупомянутого подхода, включают высокие затраты, так как не каждый пациент требует частых повторных ЭхоКГ-исследований. Кроме того, ЭхоКГ не является чувствительной и специфичной для прогнозирования раннего развития сердечной дисфункции. Другими словами, она позволяет только идентифицировать повреждения сердца, после того, как уже возникла дисфункция, что не является идеальным скрининговым инструментом для предотвращения развития кардиотоксичности, так как это не позволит осуществить раннее вмешательство.

Альтернативным подходом к ранней диагностике кардиотоксичности является использование генетического тестирования, что может спрогнозировать повреждение миокарда, прежде чем дисфункция миокарда проявится эхокардиографически, и до того, как появятся клинические симптомы СН.

Информация о возможном высоком индивидуальном риске кардиотоксического действия антрациклинов, полученная при генотипировании, позволит онкологам корректировать химиотерапевтические режимы еще до начала лечения опухолевого заболевания и/или позволит кардиологам профилировать развитие СН. Другими словами, соответствующее вмешательство может быть осуществлено до того, как произошло серьезное повреждение миокарда, что необходимо для снижения заболеваемости и смертности в результате сердечно-сосудистых осложнений при проведении химиотерапии.

Необходимо отметить некоторые ограничения нашего исследования: малый объем выборки; необходимость изучения сывороточных концентраций продуцируемых генами белков, а также оценки функции эндотелия в зависимости от генотипов изученных полиморфных локусов для подтверждения возможных механизмов развития антрациклин-индуцированного повреждения миокарда.

Заключение

Носители генотипа T/T гена *NOS3* rs1799983 и генотипа T/T гена *NADPH-оксидазы* rs4673 представляют особую популяцию высокого генетического

риска развития ХСН, поэтому именно эти пациенты с опухолевым заболеванием, которым планируется терапия антрациклинами, составляют, прежде всего, приоритетную группу диспансерного наблюдения с организацией эффективных целевых профилактических мероприятий, направленных на улучшение качества жизни пациентов и предотвращение у них исключительно высокой преждевременной смертности. Данный подход в большой степени актуален для амбулаторного звена и может быть успешно использован в поликлинической работе. В то же время у носителей генотипа G/G гена NOS3 можно ожидать низкого риска развития кардиотоксического поражения миокарда.

Выраженные различия по частоте встречаемости разработанных нами генетических признаков предрасположенности к развитию кардиотоксического поражения миокарда при лечении опухолевых заболеваний позволяют рекомендовать более широкое использование в кардиологической практике

генетических маркеров риска развития поражения сердца при ПХТ, включающей антрациклины.

Конфликт интересов

А.Т. Тепляков заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Н. Шилов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Попова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Н. Березикова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Гракова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Н. Неупокоева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Валеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ш.М. Тулеутаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Копьева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Тепляков Александр Трофимович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск, Российская Федерация;

Шилов Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Попова Анна Александровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Березикова Екатерина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Гракова Елена Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии миокарда Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск, Российская Федерация;

Неупокоева Мария Николаевна, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск,

Author Information Form

Teplyakov Aleksandr T., PhD, Professor, Chief Researcher at the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

Shilov Sergey N., PhD, Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation;

Popova Anna A., PhD, Chairperson of the Department of Outpatient Care and General Practice, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation;

Berezikova Ekaterina N., PhD, Associate Professor at the Department of Outpatient Care and General Practice, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation;

Grakova Elena V., PhD, leading researcher at the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russian Federation;

Neupokoeva Maria N., assistant lecturer at the Department of Outpatient Care and General Practice, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation;

Российская Федерация;

Валеева Алина Михайловна, врач-ординатор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Тулетаев Шынгыс Мухтарович, врач-онколог торакального отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1», ул. Залесского, 6, Новосибирск, Российская Федерация;

Копьева Кристина Васильевна, очный аспирант отделения патологии миокарда Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск, Российская Федерация.

Valeeva Alina M., resident at the Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation;

Tuleutaev Shyngys M., MD, oncologist at the Thoracic Department, City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russian Federation;

Kopieva Kristina V., PhD student at the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

TAT – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ШСН – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ПАА – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

БЕН – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ГЕВ – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

НМН – сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи.

ВАМ – сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи.

ТШМ – сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи.

ККВ – сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи.

Author Contribution Statement

TAT – manuscript concept and design, critical revision of the manuscript draft; final approval of the version to be published.

ShSN – manuscript concept and design, critical revision of the manuscript draft; final approval of the version to be published.

PAA – critical revision of the manuscript draft; final approval of the version to be published.

BEN – manuscript concept and design, critical revision of the manuscript draft; final approval of the version to be published.

GEV – manuscript concept and design, critical revision of the manuscript draft; final approval of the version to be published.

NMN – acquisition, analysis and interpretation of the data.

VAM – acquisition, analysis and interpretation of the data.

TShM – acquisition, analysis and interpretation of the data.

KKV – acquisition, analysis and interpretation of the data.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during after cancer-therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imagin*. 2014; 15 (10): 1063-1093. doi: 10.1093/ehjci/jeu192

2. Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E. et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in nodepositive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (31): 7811-7819. doi: 10.1200/JCO.2005.02.4091

3. Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016; 15 (1): 50-57. doi: 10.18087/rhj.2016.1.2115

4. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В. и др. Кардиоонкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности. *Кардиология*. 2016; 56 (12): 72-79. doi: 10.18565/cardio.2016.12.72-79

5. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В. и др. Кардиоонкология: современные аспекты диагностики сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2016; 17 (6): 383-387. doi: 10.18087/rhfj.2016.6.2327

6. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010; 21 (5): 277-282. doi: 10.1093/annonc/mdq200

7. Walker J., Bhullar N., Fallah-Rad N. et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (21): 3429-3436. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7294

8. Dorosz J.L., Lezotte D.C., Weitzenkamp D.A. et al. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59 (20): 1799-1808. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.037

9. DeSantis C.E., Lin C.C., Maiotto A.B. et al. Cancer

- treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64: 252-271. doi: 10.3322/caac.21235
10. Bonow R. O., Bennett S., Casey D. E. et al. ACC/AHA Clinical Performance Measures for Adults with Chronic Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures): endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2005; 112 (12): 1853-1887. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.170072
11. Тепляков А. Т., Шилов С. Н., Попова А. А. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с антрациклиновой кардиомиопатией. *Бюллетень Сибирской медицины.* 2017; 16 (3): 127-136. doi: 10.20538/1682-0363-2017-3-127-136
12. Felker G. M., Thompson R. E., Hare J. M. et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000; 342 (15): 1077-1084. doi: 10.1056/NEJM200004133421502
13. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy - related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010; 21 (5): 277-582. doi: 10.1093/annonc/mdq200
14. Кузнецова Т.Ю., Дуданов И.П., Гаврилов Д.В. и др. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с артериальной гипертензией и полиморфизмы Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы и C242Tр22 phox гена NADPH-оксидазы. *Журнал Сердечная недостаточность.* 2007; 8 (6): 274-277.
15. Бражник В.А., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Наследственные факторы и гипертрофия левого желудочка. *Кардиология.* 2003; 43 (1): 78-86.
16. Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертензии. *Кардиология.* 2000; 40 (3): 68-76.
17. Шилов С.Н. Хроническая сердечная недостаточность при ИБС: клинико-генетические механизмы развития и возможности улучшения ранней диагностики, профилактики и медикаментозной терапии. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Томск; 2011.
18. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Маянская С.Д. Молекулярно-генетические механизмы развития сердечной недостаточности. Новые персонализированные технологии в медицине. Томск: Издательство Томского университета; 2014.
19. Campedelli F.L., E Silva K.S.F., Rodrigues D.A. et al. Polymorphism of the gene eNOS G894T (Glu298Asp) in symptomatic patients with atherosclerosis. *Genet Mol Res.* 2017; 16 (2). doi: 10.4238/gmr16029550
20. Chen X.J., Qiu C.G., Kong X.D. et al. The association between an endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and coronary heart disease in young people and the underlying mechanism. *Mol Med Rep.* 2018; 17 (3): 3928-3934. doi: 10.3892/mmr.2017.8314
21. Gao L., Wang W., Li Y.L. et al. Sympathoexcitation by central ANG II: roles for AT-1 receptor upregulation and NAD(P)H oxidase in RVLM. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288 (5): H 2271-2279. doi: 10.1152/ajpheart.00949.2004
22. Ito D., Murata M., Watanabe K. et al. C242T polymorphism of NADPH oxidase p22 PHOX gene and ischemic cerebrovascular disease in the Japanese population. *Stroke.* 2000; 31 (4): 936-939.
23. Wyche K.E., Wang S.S., Griendling K.K. et al. C242T CYBA polymorphism of NADPH oxidase is associated with reduced respiratory burst in human neutrophils. *Hypertension.* 2004; 43 960: 1246-1251. doi: 10.1161/01.HYP.0000126579.50711.62
24. Moreno M.U., Jose G.S., Fortuno A. et al. The C242T CYBA polymorphism of NADPH oxidase is associated with essential hypertension. *J Hypertens.* 2006; 24 (7): 1299-1306. doi: 10.1097/01.hjh.0000234110.54110.56
25. Böhm F., Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2007; 76 (1): 8-18. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.06.004
26. Rubanyi G.M., Polokoff M.A. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev.* 1994; 46 (3): 325-415.
27. Rahman T., Baker M., Hall D.H. et al. Common genetic variation in the type A endothelin-1 receptor is associated with ambulatory blood pressure: a family study. *J Hum Hypertens.* 2008; 22 (4): 282-288. doi: 10.1038/sj.jhh.1002322.
28. Okan G., Yıldız Z., Gökdemir G. et al. G-231A and G+70C Polymorphisms of Endothelin Receptor Type-A Gene could Affect the Psoriasis Area and Severity Index Score and Endothelin 1 Levels. *Indian J Dermatol.* 2015; 60 (2): 211. doi: 10.4103/0019-5154.152561
29. Aydin A.F., Vural P., Oruc C.U. et al. The evaluation of endothelin 1 (EDN1) and endothelin receptor type A (EDNRA) gene polymorphisms in Hashimoto's thyroiditis. *Int Immunopharmacol.* 2014; 21 (1): 181-185. doi: 10.1016/j.intimp.2014.04.023
30. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная недостаточность.* 2013; 81 (7): 379-472.
31. Levis B.E., Binkley P.F., Shapiro C.L. Cardiotoxic effects of anthracycline-based therapy: what is the evidence and what are the potential harms? *Lancet Oncol.* 2017; 18 (8): e445-e456. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30535-1
32. Bird B.R., Swain S.M. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res.* 2008; 14 (1): 14-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1033
33. Радюкова И.М., Нечаева Г.И., Кореннова О.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция как патогенетический фактор повреждения внутренних органов при полихимиотерапии рака молочной железы. *Сибирский медицинский журнал.* 2012. 27 (1): 85-89.
34. Seidlerova J., Filipovsky J., Mayer O. et al. Association between endothelial NO synthase polymorphisms and arterial properties in the general population. *Nitric Oxide.* 2015; 44: 47-51. doi: 10.1016/j.niox.2014.11.016

REFERENCES

1. Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during after cancer-therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imagin.* 2014; 15 (10): 1063-1093. doi: 10.1093/ehjci/jeu192
2. Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E. et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in nodepositive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (31): 7811-7819. doi: 10.1200/JCO.2005.02.4091
3. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Cardiotoxicity of chemotherapy. *Russian Heart Journal.* 2016; 15 (1): 50-57. (In Russian). doi: 10.18087/rhj.2016.1.2115
4. Vasyuk Yu.A., Shkolnik E.L., Nesterov V.V. et al. Cardiooncology: current aspects of prevention of anthracycline toxicity. *Kardiologija.* 2016; 56 (12): 72-79. (In Russian). doi: 10.18565/cardio.2016.12.72-79
5. Vasyuk Yu.A., Shkolnik E.L., Nesterov V.V. et al. Cardio-oncology: Current aspects in diagnostics for cardiovascular complications of antitumor therapy. *Russian Heart Failure Journal.* 2016; 17 (6): 383-387. (In Russian). doi: 10.18087/

rhfj.2016.6.2327

6. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010; 21 (5): 277-282. doi: 10.1093/annonc/mdq200
7. Walker J., Bhullar N., Fallah-Rad N. et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (21): 3429-3436. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7294
8. Dorosz J.L., Lezotte D.C., Weitzenkamp D.A. et al. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59 (20): 1799-1808. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.037
9. DeSantis C.E., Lin C.C., Maiotto A.B. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64: 252-271. doi: 10.3322/caac.21235
10. Bonow R. O., Bennett S., Casey D. E. et al. ACC/AHA Clinical Performance Measures for Adults with Chronic Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures): endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2005; 112 (12): 1853-1887. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.170072
11. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Popova A.A. et al. The cardiovascular system in patients with anthracycline cardiomyopathy. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (3): 127-136. (In Russian). doi: 10.20538/1682-0363-2017-3-127-136
12. Felker G. M., Thompson R. E., Hare J. M. et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000; 342 (15): 1077-1084. doi: 10.1056/NEJM200004133421502
13. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy - related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010; 21 (5): 277-282. doi: 10.1093/annonc/mdq200
14. Kuznecova T.Yu., Dudanov I.P., Gavrilov D.V. et al. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' u pacientov s arterial'noj gipertenziej i polimorfizmy Glu298Asp gena ehndotelial'noj NO-sintazy i S242Tr22 phox gena NADPH-oksidadzy. *Russian Heart Failure Journal.* 2007; 8 (6): 274-277. (In Russian).
15. Brazhnik V.A., Zateyshchikov D.A., Sidorenko B.A. Hereditary factors and left ventricular hypertrophy. *Kardiologija.* 2003; 43 (1): 78-86. (In Russian).
16. Minushkina L.O., Zateyshchikov D.A., Sidorenko B.A. Genetic aspects of the regulation of endothelial function in patients with essential hypertension. *Kardiologija.* 2000; 40 (3): 68-76. (In Russian).
17. Shilov S.N. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' pri IBS: kliniko-geneticheskie mekhanizmy razvitiya i vozmozhnosti uluchsheniya rannej diagnostiki, profilaktiki i medikamentoznoj terapii. [dissertation] Tomsk; 2011. (In Russian).
18. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Mayanskaya S.D. Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy razvitiya serdechnoj nedostatochnosti. *Novye personificirovannye tekhnologii v medicine.* Tomsk: Izdatel'stvo Tomskogo universiteta; 2014. (In Russian).
19. Campedelli F.L., E Silva K.S.F., Rodrigues D.A. et al. Polymorphism of the gene eNOS G894T (Glu298Asp) in symptomatic patients with atherosclerosis. *Genet Mol Res.* 2017; 16 (2). doi: 10.4238/gmr16029550
20. Chen X.J., Qiu C.G., Kong X.D. et al. The association between an endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and coronary heart disease in young people and the underlying mechanism. *Mol Med Rep.* 2018; 17 (3): 3928-3934. doi: 10.3892/mmr.2017.8314
21. Gao L., Wang W., Li Y.L. et al. Sympathoexcitation by central ANG II: roles for AT-1 receptor upregulation and NAD(P)H oxidase in RVLM. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288 (5): H 2271-2279. doi: 10.1152/ajpheart.00949.2004
22. Ito D., Murata M., Watanabe K. et al. C242T polymorphism of NADPH oxidase p22 PHOX gene and ischemic cerebrovascular disease in the Japanese population. *Stroke.* 2000; 31 (4): 936-939.
23. Wyche K.E., Wang S.S., Griendling K.K. et al. C242T CYBA polymorphism of NADPH oxidase is associated with reduced respiratory burst in human neutrophils. *Hypertension.* 2004; 43 960: 1246-1251. doi: 10.1161/01.HYP.0000126579.50711.62
24. Moreno M.U., Jose G.S., Fortuno A. et al. The C242T CYBA polymorphism of NADPH oxidase is associated with essential hypertension. *J Hypertens.* 2006; 24 (7): 1299-1306. doi: 10.1097/01.hjh.0000234110.54110.56
25. Böhm F., Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2007; 76 (1): 8-18. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.06.004
26. Rubanyi G.M., Polokoff M.A. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev.* 1994; 46 (3): 325-415.
27. Rahman T., Baker M., Hall D.H. et al. Common genetic variation in the type A endothelin-1 receptor is associated with ambulatory blood pressure: a family study. *J Hum Hypertens.* 2008; 22 (4): 282-288. doi: 10.1038/sj.jhh.1002322.
28. Okan G., Yıldız Z., Gökdemir G. et al. G-231A and G+70C Polymorphisms of Endothelin Receptor Type-A Gene could Affect the Psoriasis Area and Severity Index Score and Endothelin 1 Levels. *Indian J Dermatol.* 2015; 60 (2): 211. doi: 10.4103/0019-5154.152561
29. Aydin A.F., Vural P., Oruc C.U. et al. The evaluation of endothelin 1 (EDN1) and endothelin receptor type A (EDNRA) gene polymorphisms in Hashimoto's thyroiditis. *Int Immunopharmacol.* 2014; 21 (1): 181-185. doi: 10.1016/j.intimp.2014.04.023
30. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. SEHF, RSC and RSM SIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). *Russian Heart Failure Journal.* 2013; 81 (7): 379-472. (in Russian).
31. Levis B.E., Binkley P.F., Shapiro C.L. Cardiotoxic effects of anthracycline-based therapy: what is the evidence and what are the potential harms? *Lancet Oncol.* 2017; 18 (8): e445-e456. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30535-1
32. Bird B.R., Swain S.M. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res.* 2008; 14 (1): 14-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1033
33. Radyukova I.M., Nechaeva G.I., Korenova O.Yu. et al. Endothelial dysfunction as the pathogenetic factor of internal organ damage in polychemotherapy for the breast cancer. *Siberian Medical Journal.* 2012. 27 (1): 85-89. (In Russian).
34. Seidlerova J., Filipovsky J., Mayer O. et al. Association between endothelial NO synthase polymorphisms and arterial properties in the general population. *Nitric Oxide.* 2015; 44: 47-51. doi: 10.1016/j.niox.2014.11.016

Для цитирования: А.Т. Тепляков, С.Н. Шилов, А.А. Попова, Е.Н. Березикова, Е.В. Гракова, М.Н. Неупокоева, А.М. Валеева, Ш.М. Тулеутаев, К.В. Копьева. Роль полиморфных вариантов генов NO-синтазы, рецептора эндотелина-1 и NADPH-оксидазы при развитии сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью химиотерапии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (3): 33-43. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-33-43

To cite: A.T. Teplyakov, S.N. Shilov, A.A. Popova, E.N. Berezikova, E.V. Grakova, M.N. Neupokoeva, A.M. Valeeva, Sh.M. Tuleutaev, K.V. Kopeva. The role of polymorphic variants of NO-synthase, receptor endothelin-1 and NADPH-oxidase in the development of heart failure resulted from chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (3): 33-43. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-33-43