

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-4-86-96>

Молекулярно-генетические маркеры риска развития кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, у больных онкогематологическими заболеваниями: обзор литературы

Ю.С. Милюткина, А.С. Сустретов, Л.В. Лимарева

Научно-образовательный профессиональный центр генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443079 Самара, ул. Гагарина, 20

Контакты: Юлия Сергеевна Милюткина yu.s.milyutkina@samsmu.ru

Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов является серьезным нежелательным явлением со стороны сердечно-сосудистой системы, неблагоприятно влияющим на выживаемость онкологических больных. Современные методы диагностики кардиотоксических эффектов основаны на выявлении уже существующих повреждений, сопряженных с симптомами сердечной недостаточности, и не подходят для прогнозирования ранних изменений в сердечной ткани на фоне лечения. В последнее время все больше внимания уделяется поиску молекулярно-генетических маркеров, однократная идентификация которых до начала лечения позволит определить риск развития кардиотоксичности и скорректировать терапию с учетом индивидуальных генетических особенностей пациентов. При этом большинство исследований влияния аллельных вариантов генов на сердечно-сосудистые осложнения относятся к химиотерапии солидных опухолей. В данном обзоре рассмотрены возможные прогностические генетические варианты риска развития кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, у пациентов со злокачественными новообразованиями лимфатической и кроветворной тканей.

Ключевые слова: кардиотоксичность, генетические варианты, онкогематология, персонализированная противоопухолевая терапия

Для цитирования: Милюткина Ю.С., Сустретов А.С., Лимарева Л.В. Молекулярно-генетические маркеры риска развития кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, у больных онкогематологическими заболеваниями: обзор литературы. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(4):86–96. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-4-86-96>

Molecular genetic markers of chemotherapy-induced cardiotoxicity in patients with oncohematological diseases (review)

Yu. S. Milyutkina, A. S. Sustretov, L. V. Limareva

Scientific and Educational Professional Center of Genetic and Laboratory Technologies of Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 20 Gagarin St., Samara 443079, Russia

Contacts: Yuliya Sergeevna Milyutkina yu.s.milyutkina@samsmu.ru

Cardiotoxicity of anticancer therapy is a severe adverse cardiovascular event affecting the survival of cancer patients. Modern methods for diagnosing cardiotoxicity allow to identify already occurred myocardial transformations, accompanied by symptoms of heart failure and are not predict and detect early changes in the heart tissue during treatment. Recently, increasing attention is paid to the search for molecular genetic markers, a single identification of which before starting treatment will make possible to determining the risks of cardiotoxicity and change treatment taking into account individual genetic characteristics. At the same time, most research on the effect of allelic variants of genes on cardiovascular complications relate to chemotherapy of solid tumors. The review considered possible prognostic genetic variants of cardiotoxicity induced by chemotherapy in patients with the hematopoietic and lymphatic malignancies.

Keywords: cardiotoxicity, genetic variants, oncohematology, personalized antitumor therapy

For citation: Milyutkina Yu.S., Sustretov A.S., Limareva L.V. Molecular genetic markers of chemotherapy-induced cardiotoxicity in patients with oncohematological diseases: review. *Uspehi Molekularnoj Onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2023;10(4):86–96. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-4-86-96>

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире наблюдается тенденция к увеличению количества выявленных случаев злокачественных новообразований, в том числе опухолей лимфатической и кроветворной тканей [1, 2]. Вместе с тем, с одной стороны, совершенствование лекарственной терапии привело к снижению смертности от данной патологии и росту выживаемости в целом, а с другой, врачи столкнулись с новой проблемой – возникновением тяжелых побочных, прежде всего кардиотоксических, эффектов, оказывающих существенное влияние на долгосрочные показатели выживаемости пациентов [3, 4]. На сегодняшний день диагностика кардиотоксических эффектов химиотерапии (ХТ) включает в себя проведение эхокардиографии и определение уровня сердечных биомаркеров (тропонина I или T, натрийуретических пептидов BNP и pro-BNP) до начала и в процессе лечения [5]. Американское эхокардиографическое общество (American Society of Echocardiography, ASE) и Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации (European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI) главным критерием кардиотоксичности ХТ, ассоциированной с симптомами сердечной недостаточности, определили снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 10 % и более (при этом его значение должно быть меньше 50 %) [6]. Прогностически значимыми маркерами дальнейшего уменьшения ФВ ЛЖ являются уменьшение общей продольной деформации миокарда (global longitudinal strain, GLS) более чем на 15 % исходной величины и уровень тропонина I или T выше референсных значений. Однако данные методы диагностики обладают низкой чувствительностью для раннего выявления кардиотоксичности, поскольку значимое снижение ФВ ЛЖ регистрируется только при большом объеме повреждения кардиомиоцитов [7, 8].

В последнее время онкогематологи уделяют все больше внимания возможности раннего прогнозирования рисков развития кардиологических осложнений у пациентов вследствие лекарственной терапии за счет определения их генетических особенностей [9–11]. Актуальность проблемы подтверждается фактом включения в 2022 г. в рекомендации по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) генетического скрининга больных с онкогематологическими заболеваниями до начала лечения в целях оценки рисков развития кардиотоксичности. В документе описаны 40 генов-кандидатов, ассоциированных с риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений ХТ [12].

Несмотря на активные исследования на протяжении последних двух десятилетий, патогенетические механизмы развития кардиотоксичности остаются не до конца понятыми. Во многих работах отмечается, что основной вклад в патогенез кардиотоксичности, индуцированной ХТ, у онкогематологических больных вносят молекулы, регулирующие окислительно-антиоксидантное равновесие, метаболизм железа, накопление и биотрансформацию ксенобиотиков, а также механизм, связанный с ингибированием двуцепочечных разрывов ДНК, опосредованных топоизомеразой 2 β (Top2 β). При этом отмечается связь различных аллелей генов, кодирующих данные молекулы, с повышением или снижением риска развития кардиотоксичности, вызванной ХТ [13–18]. Имеющиеся в базах данных публикации обобщают информацию о молекулярно-генетических факторах риска развития сердечно-сосудистых осложнений вследствие ХТ солидных опухолей. В настоящем обзоре систематизированы данные исследований, посвященных поиску генетических маркеров для прогнозирования кардиотоксичности ХТ злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной тканей.

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

Образование избыточного количества активных форм кислорода (АФК) в процессе метаболизма препаратов ХТ является наиболее распространенной гипотезой возникновения кардиотоксичности [16]. Изначальная высокая скорость окислительного метаболизма и недостаточная антиоксидантная способность сердечной ткани делают ее наиболее уязвимой к окислительному повреждению [19]. Считается, что основным источником АФК при лечении противоопухолевыми препаратами является ферментный комплекс НАДФН-оксидазы [20].

L. Wojnowski и соавт. впервые идентифицировали варианты генов (*NCF4*, *CYBA* и *RAC2*), кодирующих разные компоненты комплекса НАДФН-оксидазы, связанные с развитием кардиотоксичности (см. таблицу). У пациентов с неходжкинской лимфомой генотип AA варианта rs1883112 гена *NCF4*, кодирующего цитозольный фактор нейтрофилов 4 – регуляторный компонент НАДФН-оксидазы фагоцитов, – ассоциировался с развитием хронической формы кардиотоксичности, которая наблюдалась через 1 год после лечения (отношение шансов (ОШ) 2,5; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,3–5,0) [21]. Одно из последних исследований у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) показало, что наличие

аллеля А варианта rs1883112 связано со снижением ФВ ЛЖ (ОШ 16,43; 95 % ДИ 2,05–84,55; $p = 0,0001$) при терапии доксорубицином, при этом у 58 % пациентов с острой формой кардиотоксичности наблюдалось уменьшение ФВ ЛЖ (ниже 40 %), а у остальных больных она не превышала 55 % [22]. Также имеются данные о протективном действии генотипов AG/GG варианта rs1883112 в отношении кардиотоксичности II–IV степени (ОШ 0,37; 95 % ДИ 0,23–0,87; $p = 0,023$), наблюдаемом у пациентов с В-клеточными лимфомами, которые проходили лечение по программам R-CHOP-21 (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) [23].

Для генов цитохрома b-245 (*CYBA*), кодирующего легкую β -субъединицу p22phox НАДФН-оксидазы, и *RAC2*, кодирующего цитозольный белок, участвующий в активации НАДФН-оксидазы, было показано, что наличие аллеля Т варианта rs4673 гена *CYBA* и аллеля А варианта rs13058338 гена *RAC2* ассоциировано с развитием острой и хронической форм кардиотоксичности у пациентов с неходжкинской и CD20⁺-В-клеточной лимфомами [21, 24]. Влияние варианта rs13058338 гена *RAC2* на повышение риска развития кардиотоксичности также подтверждается исследованиями S.H. Armenian и соавт.: у больных лимфомами, лейкемией и множественной миеломой, перенесших трансплантацию гемопоэтических клеток, генотипы ТА/АА варианта rs13058338 связаны со снижением ФВ ЛЖ до 39 % (более чем на 10 % от исходного уровня до начала лечения) (ОШ 2,62; 95 % ДИ 1,46–4,69; $p = 0,02$) [25].

Еще одним важным участником окислительных процессов в клетках является оксидоредуктаза P450, кодируемая геном *POR*. Данный фермент катализирует восстановление хиноновой формы антрациклинов и их трансформацию в радикальную форму семихинона. Этот этап биологической активации стабилизирует перекрестное связывание доксорубина с ДНК и, как считается, значительно повышает цитотоксичность препарата [26]. Ассоциация с риском развития кардиотоксичности обнаружена для минорного аллеля G вариантов rs13240755 (ОШ 3,18; 95 % ДИ 1,22–8,27; $p = 0,01376$) и rs2868177 (ОШ 1,89; 95 % ДИ 0,7435–4,819; $p = 0,1756$) гена *POR* у пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). Оба варианта были связаны со снижением ФВ ЛЖ более чем на 15 % от исходного уровня на фоне и после лечения ($p < 0,05$) [27].

Также считается, что накопление свободного железа в кардиомиоцитах усиливает окислительный стресс, индуцированный ХТ. Препараты антрициклинового ряда (доксорубин, даунорубин и др.) имеют высокое сродство к ионам железа, что приводит к образованию комплексов антрациклин – железо. Данные комплексы способствуют преобразованию относительно безопасных соединений $O_2^{\cdot-}$ и H_2O_2 в более токсичные гидроксильные радикалы $\cdot OH$, которые повреждают ДНК, белки и липиды. Кроме того, применение антрациклинов приводит к увеличению

клеточного уровня железа за счет его мобилизации из ферритина, что также усиливает опосредованный железом окислительный стресс [28, 29].

Наличие наследственных заболеваний, связанных с избыточным накоплением ионов железа, также может усиливать кардиотоксичность, индуцированную ХТ. На сегодняшний день известны 2 варианта гена *HFE*, встречающиеся у лиц с наследственным гемохроматозом 1-го типа, ассоциированные с повышением риска развития кардиотоксичности [30].

A. Cascales и соавт. обнаружили связь между вариантами гена *HFE* (C282Y rs1799945 и H63D rs1800562) и сердечной дисфункцией у пациентов с солидными и гематологическими злокачественными новообразованиями. Высокое содержание железа в сердечной ткани обнаружилось у носителей гаплотипов C282Y-C/H63D-D ($p = 0,049$) и C282Y-Y/H63D-H ($p = 0,027$). Также у пациентов, получавших кумулятивную дозу доксорубина более 200 мг/м², концентрация железа в миокарде достоверно увеличивалась по сравнению с контрольной группой ($p = 0,01$). Однако в данном исследовании ни варианты гена *HFE*, ни гаплотипы не были ассоциированы с хронической сердечной недостаточностью [31]. Подтверждение влияния варианта rs1799945 (аллель G) гена *HFE* на повышение риска развития сердечной недостаточности получено в исследованиях S.H. Armenian и соавт.: у пациентов с лейкемией, множественной миеломой, неходжкинской и ходжкинской лимфомами наблюдалось снижение ФВ ЛЖ после лечения более чем на 10 % по сравнению с исходными уровнями этого показателя (ОШ 2,58; 95 % ДИ 1,27–5,20), а среднее значение ФВ ЛЖ составило 39 % [25]. Кроме того, в работе S.E. Lipshultz и соавт. у больных ОЛЛ гетерозиготность варианта rs1799945 гена *HFE* была связана с многократным повышением концентраций тропонина Т после терапии дексаметазоном (ОШ 7,23; 95 % ДИ 1,78–29,4; $p = 0,006$). У пациентов с аллельными вариантами (G) rs1799945 и/или (A) rs1800562 наблюдались значительно более низкие функция, масса и толщина задней стенки ЛЖ через 2 года после постановки диагноза по сравнению с пациентами, у которых данных вариантов не было [32].

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ

Помимо механизмов образования избыточного количества АФК показана большая роль антиоксидантной системы сердца в патогенезе кардиотоксичности. Ферментативная антиоксидантная защита в сердце включает каталазу (CAT), глутатионпероксидазу (GSHPx), супероксиддисмутазу (SOD) и глутаредоксины (Grxs). Данные ферменты препятствуют накоплению избыточных АФК путем преобразования их в нетоксичные молекулы: фермент SOD2 метаболизирует образующиеся при окислении антрациклинов супероксидные радикалы до перекиси водорода, которая далее при помощи CAT преобразуется в воду [33].

Варианты генов, ассоциированные с риском возникновения кардиотоксичности, у пациентов с онкогематологическими заболеваниями
Genetic variants associated with cardiotoxicity in patients with oncohematological diseases

Ген Gene	Вариант Variant	Аллель (генотип) Allele (genotype)	Риск кардио- токсичности Cardiotoxicity risk	p	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	Группа Group	Источник References
Полиморфизмы генов окислительного стресса Polymorphisms of oxidative stress							
NCF4	rs1883112	A (AA)	Повышался Increased	–	2,5 (1,3–5,0)	Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's lymphoma	[21]
		G (AG/GG)	Снижался Decreased	0,0001	16,4 (2,05–84,55)	ОЛЛ ALL	[22]
SUVA	rs4673	T	Повышался Increased	0,023	0,37 (0,23–0,87)	В-клеточная лимфома B-cell lymphoma	[23]
		A	Снижался Decreased	–	2,0 (1,0–3,9)	Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's lymphoma	[21]
RAC2	rs13058338	A	Повышался Increased	0,090	1,8 (0,9–3,6)	CD20 ⁺ -В-клеточная лимфома CD20 ⁺ -B-cell lymphoma	[24]
		A (TA/AA)	Повышался Increased	–	2,6 (1,3–5,1)	Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's lymphoma	[21]
POR	rs13240755 rs2868177	G	Повышался Increased	0,077	1,8 (0,9–3,7)	CD20 ⁺ -В-клеточная лимфома CD20 ⁺ -B-cell lymphoma	[24]
		G	Повышался Increased	0,02	2,6 (1,46–4,69)	Лейкемия, ММ, неходжкинская и ходжкинская лимфомы Leukemia, MM, Non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas	[25]
HFE	rs1799945 rs1800562	G	Повышался Increased	0,01376	3,2 (1,22–8,27)	ОМЛ AML	[27]
		A	Повышался Increased	0,1756	1,9 (0,74–4,81)	ОМЛ AML	[27]
				–	2,6 (1,27–5,20)	Лейкемия, ММ, неходжкинская и ходжкин- ская лимфомы Leukemia, MM, Non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas	[25]
				0,006	7,2 (1,78–29,4)	ОЛЛ ALL	[32]
				0,006	7,2 (1,78–29,4)	ОЛЛ ALL	[32]

Продолжение таблицы
Continuation of table

Ген Gene	Вариант Variant	Аллель (генотип) Allele (genotype)	Риск кардио- токсичности Cardiotoxicity risk	<i>p</i>	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	Группа Group	Источник References
Полиморфизмы генов антиоксидантной защиты Polymorphisms of antioxidant defense							
<i>CAT</i>	rs10836235	C (CC)	Повышался Increased	0,307	3,2 (0,34–30,43)	ОЛЛ ALL	[34]
<i>GSTM1</i>		«Нулевой» генотип Null genotype	Повышался Increased	0,007	2,7 (1,3–5,9)	ОЛЛ, ОМЛ ALL, AML	[35]
<i>HAS3</i>	rs2232228	A (AA)	Повышался Increased	0,003	8,9 (2,1–37,5)	Лимфомы, ОЛЛ, ОМЛ Lymphomas, ALL, AML	[40]
<i>NQO1</i>	rs1043470	T	Повышался Increased	0,0582	–	ОЛЛ ALL	[41]
Полиморфизмы генов метаболизма ксенобиотиков Polymorphisms of xenobiotic metabolism							
<i>CBR1</i>	rs1056892	G (GG)	Повышался Increased	0,09	1,5 (0,93–2,51)	ОЛЛ ALL	[44]
	rs9024	A (AA)	Повышался Increased	<0,05	2,3 (1,31–4,07)	ОЛЛ ALL	[45]
	rs9024	(GA)	Снижался Decreased	<0,05	0,6 (0,27–1,53)	ОЛЛ ALL	[45]
<i>CBR3</i>	rs1056892	G (GG)	Повышался Increased	0,02	1,8 (1,08–2,96)	ОЛЛ ALL	[44]
		(AG)					
<i>ABCC1</i>	rs3743527	T (TT)	Повышался Increased	0,001	–	ОЛЛ ALL	[47]
	rs246221	T (ТС/ТТ)	Повышался Increased	0,001	–	ОЛЛ ALL	[47]
	rs45511401	A	Повышался Increased	–	3,6 (1,6–8,4)	Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's lymphoma	[21]

Окончание таблицы
The end of table

Ген Gene	Вариант Variant	Аллель (генотип) Allele (genotype)	Риск кардио- токсичности Cardiotoxicity risk	<i>p</i>	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	Группа Group	Источник References
Полиморфизмы генов метаболизма ксенобиотиков							
ABCC2	rs8187710	A	Повышался Increased	0,02	5,2 (1,92–13,84)	Лейкемия, ММ, неходжкинская и ходжкинская лимфомы Leukemia, MM, Non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas	[25]
	rs3740066	G (GG)	Повышался Increased	0,0738	–	ОЛЛ ALL	[41]
ABCC5	rs7627754	T (TT)	Повышался Increased	0,002	–	ОЛЛ ALL	[48]
	rs1128503	G (GG)	Повышался Increased	0,044	6,8 (1,08–42,73)	ОМЛ OML	[36]
SLC22A17	rs4982753	(AA/GA)	Снижался Decreased	0,044	0,1 (0,023–0,92)	ОМЛ OML	[36]
	rs4149178	A	Снижался Decreased	0,0078	0,5 (0,31–0,85)	ОЛЛ, ОМЛ, неходжкинская лимфома ALL, AML, Non-Hodgkin's lymphoma	[50]
SLC22A7	rs6591722	G	Снижался Decreased	0,0034	0,4 (0,21–0,77)	ОЛЛ, ОМЛ, неходжкинская лимфома ALL, AML, Non-Hodgkin's lymphoma	[50]
SLC22A6	rs7853758	A (AA)	Повышался Increased	0,0171	–	ОЛЛ ALL	[41]
SLC28A3	rs2292774	A	Снижался Decreased	0,000018	0,4 (0,21–0,59)	ОЛЛ, ОМЛ ALL, AML	[51]
Полиморфизмы генов, участвующих в регуляции транскрипции							
Polymorphisms in transcription regulation							
RARG	rs2292774	A	Повышался Increased	$5,9 \times 10^{-10}$	5,2 (3,0–9,0)	ОЛЛ ALL	[53]

Примечание. Риск развития кардиотоксичности оценивался по изменению показателей фракции выброса и фракции укорочения левого желудочка, уровню сывороточных тропонинов I или T и наличию нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма, неспецифические нарушения реполяризации и блокада правой ножки пучка Гиса, диастолическая дисфункция левого желудочка и др.). ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ММ – множественная миелома.
Note. The risk of cardiotoxicity was assessed by changes in the ejection fraction and shortening fraction of the left ventricle, the level of serum troponins I or T and the presence of disorders of the cardiovascular system (rhythm disturbances, nonspecific repolarization disorders and blockage of the right leg of the His bundle, diastolic dysfunction of the left ventricle, etc.); ALL – acute lymphoblastic leukemia; AML – acute myeloid leukemia; MM – multiple myeloma.

Вклад полиморфных вариантов в модуляцию кардиотоксичности ХТ был изучен для генов, кодирующих ферменты *SOD2* (rs4880 гена *SOD2*), *CAT* (rs1001179 и rs10836235 гена *CAT*) и глутатион-S-дисмутазы («нулевой» генотип генов *GSTT1* и *GSTM1*). Так, у детей с ОЛЛ наблюдалась значимая ассоциация между генотипом *CC* варианта rs10836235 гена *CAT* и наличием изменений со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма, неспецифические нарушения реполяризации и блокада правой ножки пучка Гиса, диастолическая дисфункция ЛЖ и др.) после воздействия антрациклинов (ОШ 3,22; 95 % ДИ 0,341–30,426; $p = 0,307$) [34]. Также была выявлена ассоциация между «нулевым» генотипом (делеция по двум аллелям) гена *GSTM1* и антрациклин-индуцированной кардиомиопатией у детей с ОЛЛ и ОМЛ. У пациентов с «нулевым» генотипом риск развития кардиомиопатии был в 2,7 раза выше (ОШ 2,7; 95 % ДИ 1,3–5,9; $p = 0,007$) по сравнению с пациентами с положительным генотипом *GSTM1* (–/+ или +/+) [35]. Статистически значимой корреляции между кардиотоксическими эффектами ХТ и вариантами генов *SOD2* (rs4880), *CAT* (rs1001179), а также «нулевым» генотипом *GSTT1* у больных ОЛЛ и ОМЛ не обнаружено [34, 36].

Антиоксидантной активностью в тканях сердца обладает также гиалуроновая кислота [37], которая играет большую роль в поддержании целостности плазматической мембраны кардиомиоцитов при повреждающем действии АФК путем связывания через рецепторы адгезии CD44 [38, 39]. Обнаружено, что у пациентов с лимфомами, ОЛЛ и ОМЛ, подвергшихся воздействию высоких доз антрациклинов (>250 мг/м²), наличие генотипа *AA* варианта rs2232228 гена *HAS3* приводило к 9-кратному увеличению риска развития кардиомиопатии по сравнению с генотипом *GG* (ОШ 8,9; 95 % ДИ 2,1–37,5; $p = 0,003$) [40].

При обследовании детей с ОЛЛ ($n = 622$) и остеосаркомой ($n = 39$) были проанализированы данные эхокардиографии и различные варианты гена *NQO1*, кодирующего НАДФН-хинондегидрогеназу. Данный фермент участвует в защите от окислительного стресса, предотвращая образование нестабильных анионрадикалов. Пациенты с минорным Т-аллелем варианта rs1043470 имели значительно более низкие показатели фракции укорочения ЛЖ (ФУ ЛЖ) в фазе интенсивной ХТ ($p = 0,0428$) и через 5–10 лет после постановки диагноза ($p = 0,0582$) по сравнению с носителями С-аллеля [41].

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ

Считается, что наиболее значимое повреждающее действие на кардиомиоциты оказывают не сами препараты ХТ, а их вторичные метаболиты, поскольку они имеют более высокую скорость поступления в сердечную ткань и более низкую скорость выведения из нее [42]. Образование кардиотоксических метаболитов

в сердце катализируется карбонилредуктазой 1 (*ABCC1*) и карбонилредуктазой 3 (*CBR3*) [43]. У пациентов с ОЛЛ, получающих низкие и средние дозы (от 1 до 250 мг/м²) антрациклинов (доксорубин, дауномицин, эпирубицин, идарубин) с генотипом *GG* варианта rs1056892 гена *CBR3* риск развития кардиомиопатии был выше по сравнению с пациентами с генотипами *GA* и *AA* гена *CBR3*, не подвергавшимися воздействию антрациклинов (ОШ 1,79; 95 % ДИ 1,08–2,96; $p = 0,02$). При наличии комбинации генотипов *CBR1*: *GG* и *CBR3*: *GG* наблюдалось незначительное увеличение риска развития кардиомиопатии (ОШ 1,53; 95 % ДИ 0,93–2,51; $p = 0,09$) [44]. Роль варианта rs1056892 гена *CBR3* в модуляции риска возникновения кардиотоксичности подтвердилась в ходе исследований, в которые вошли дети с ОЛЛ. Было выявлено, что высокий риск развития этого нежелательного явления наблюдался у носителей генотипа *AG* (ОШ 9,91; 95 % ДИ 1,07–91,47; $p = 0,04$), при этом отмечалось снижение ФВ ЛЖ до 30–55 % при терапии доксорубином [22]. Также исследования показали, что у детей с ОЛЛ рецессивный генотип *AA* варианта rs9024 гена *CBR1* связан с повышением риска возникновения кардиотоксичности (ОШ 2,31; 95 % ДИ 1,31–4,07; $p \leq 0,05$), при этом наличие генотипа *GA* оказывало протективное действие (ОШ 0,64; 95 % ДИ 0,27–1,53; $p \leq 0,05$) [45].

Ведущую роль в транспорте препаратов через плазматическую мембрану клеток играют АТФ-связывающие кассетные транспортеры (*ABC*-транспортеры), способные модулировать токсичность некоторых препаратов [46]. Как показали исследования, полиморфизмы генов *ABC*-транспортеров, включая *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC5* и *ABCB1*, связаны как с повышенным риском развития сердечной недостаточности, так и с протективным действием при терапии антрациклинами у детей и взрослых с онкогематологическими заболеваниями [21, 25, 36, 41, 47, 48].

Роль полиморфизмов гена *ABCC1*, также известного как ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью белок 1 (*MRP1*), в развитии кардиотоксичности ХТ была изучена у пациентов с ОЛЛ. А. F. Semsei и соавт. показали, что варианты rs246221 и rs3743527 влияют на антрациклин-индуцированную дисфункцию ЛЖ. Так, генотип *TT* rs3743527 гена *ABCC1* и комбинация генотипов *TT* rs3743527 и *TC/TT* rs246221 связаны с самыми низкими показателями ФУ ЛЖ после проведения ХТ ($p = 0,001$) [47]. В исследовании L. Wojnowski и соавт. у пациентов с неходжкинской лимфомой, проходивших лечение доксорубином, наличие аллеля А варианта rs45511401 гена *ABCC1* ассоциировалось с развитием острой кардиотоксичности (ОШ 3,6; 95 % ДИ 1,6–8,4) [21].

Еще одним важным представителем *ABC*-транспортеров, связанных с кардиотоксичностью ХТ, является ген *ABCC2*. У пациентов с гемобластозами, перенесших трансплантацию гемопоэтических клеток, наличие аллеля А варианта rs8187710 коррелировало

с повышением риска развития антрациклин-опосредованной кардиотоксичности (ОШ 5,22; 95 % ДИ 1,92–13,84, $p = 0,02$) [25]. Согласно результатам другого исследования, у пациентов с ОЛЛ генотип GG варианта rs3740066 гена *ABCC2* ассоциируется с более низкими показателями ФУ ЛЖ во время фазы интенсивной ХТ и через 5–10 лет после постановки диагноза ($p = 0,0738$ и $p = 0,00711$ соответственно) [41].

Связь с развитием кардиотоксических эффектов препаратов ХТ также показана для полиморфизмов гена *ABCC5*. У пациентов с ОЛЛ, проходивших лечение доксорубицином, наблюдалось значительное снижение ФВ ($p < 0,0001$) и ФУ ($p = 0,002$) ЛЖ у носителей генотипа ТТ варианта rs7627754 (на 8–12 %) [48].

Л. К. Yunis и соавт. при обследовании детей с ОМЛ установили, что генотип GG варианта rs1128503 гена *ABCB1*, кодирующего клеточный трансмембранный транспортер Р-гликопротеин, связан с повышенным риском развития кардиотоксичности (ОШ 6,8; 95 % ДИ 1,08–42,73; $p = 0,044$), при этом генотипы АА и GА, напротив, были идентифицированы как фактор защиты от развития кардиотоксичности (ОШ 0,14; 95 % ДИ 0,023–0,92; $p = 0,044$) [36].

Было показано, что катионные SLC-транспортеры семейства SLC22B также включены в метаболизм ксенобиотиков в качестве переносчиков антрациклинов [49]. Роль в модуляции риска кардиотоксичности изучена для вариантов генов *SLC22A17* и *SLC22A7*: наличие минорного аллеля А варианта rs4982753 гена *SLC22A17* (ОШ 0,52; 95 % ДИ 0,31–0,85; $p = 0,0078$) и минорного аллеля G варианта rs4149178 гена *SLC22A7* (ОШ 0,41; 95 % ДИ 0,21–0,77; $p = 0,0034$) было ассоциировано с протективным действием в отношении антрациклин-индуцированной кардиотоксичности [50]. J. C. Sági и соавт. обнаружили, что генотип АА варианта rs6591722 гена *SLC22A6* связан со снижением ФУ ЛЖ у пациентов с ОЛЛ через 5–10 лет после постановки диагноза ($37,5 \pm 0,9$ %; $p = 0,0171$) [41]. Также имеются данные об ассоциации варианта rs7853758 гена *SLC28A3* с антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью у пациентов с ОЛЛ и ОМЛ: минорный аллель А обладал протективным действием (ОШ 0,35; 95 % ДИ 0,21–0,59; $p = 0,000018$) [51].

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСКРИПЦИИ

Более поздние работы показали, что механизм развития кардиотоксичности, индуцированной ХТ, основан на ингибировании повреждений ДНК, опосредованных Top2 β . Основной функцией фермента Top2 является разматывание нитей ДНК во время репликации и транскрипционной рекомбинации для предотвращения гибели клеток. Антрациклины способны к образованию тройного комплекса Top2–антраци-

клин–ДНК, который вызывает нарушение нормального каталитического цикла Top2 β , что приводит к образованию двухцепочечных разрывов ДНК, апоптозу клеток и нарушению процессов транскрипции с последующей дисфункцией митохондрий и образованием АФК [52].

В исследовании с использованием метода полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) у пациентов с ОЛЛ обнаружен связанный с кардиотоксичностью вариант rs2229774 гена *RARG*, при наличии которого наблюдалось 5-кратное увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений после завершения ХТ (ОШ 5,2; 95 % ДИ 3,0–9,0; $p = 5,9 \times 10^{-10}$). Ген *RARG* кодирует гамма-рецептор ретиноевой кислоты (retinoic acid receptor, RAR); считается, что данный ген подавляет экспрессию гена *Top2 β* . При этом у носителей варианта rs2229774 гена *RARG*, напротив, наблюдалась дерепрессия гена *Top2 β* в сердечной ткани и, как следствие, высокие базальные уровни Top2 β , что предположительно обуславливает повышенную чувствительность кардиомиоцитов к токсическому действию антрациклинов [53, 54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные схемы лечения и диагностика осложнений ХТ существенно улучшили прогноз выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями лимфатической и кроветворной тканей. Вместе с тем наличие побочных эффектов лекарственной терапии и их своевременное прогнозирование с целью персонализации лечения до сих пор остаются актуальными проблемами онкогематологии. Рассмотренные в данном обзоре исследования указывают на то, что генетические особенности пациентов могут выступать в качестве прогностических маркеров риска развития кардиотоксичности, индуцированной ХТ онкогематологических заболеваний. Внедрение в клиническую практику определения вариантов генов, ассоциированных с рисками возникновения этого нежелательного явления, позволит повысить эффективность терапии за счет оптимизации схемы лечения и своевременного назначения кардиопротекторных препаратов. Необходимо отметить, что описанные молекулярно-генетические прогностические факторы применимы только для пациентов онкогематологического профиля без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, поскольку наличие ее признаков служит критерием исключения из исследования. Вместе с тем у многих больных, получающих ХТ, встречаются коморбидные состояния. Особенно это касается пациентов пожилого возраста, большинство из которых имеют сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Таким образом, требуются дальнейшие исследования на более широкой когорте больных с учетом коморбидных состояний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Deo S.V.S., Sharma J., Kumar S. GLOBOCAN 2020 report on global cancer burden: challenges and opportunities for surgical oncologists. *Ann Surg Oncol* 2022;29(11):6497–500. DOI: 10.1245/s10434-022-12151-6
- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Institute of Medical Research – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2022. 239 p. (In Russ.).
- Яндиева Р.А., Сарибекян Э.К., Мамедов М.Н. Кардиотоксичность при лечении онкологических заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний* 2018;6(17):3–11. Yandieva R.A., Saribekyan E.K., Mamedov M.N. Cardiotoxicity of cancer therapy. *Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistyh zabolovanij* = International Journal of Heart and Vascular Diseases 2018;6(17):3–11. (In Russ.).
- Кузьмина Т.П., Давыдкин И.Л., Терешина О.В. и др. Кардиотоксичность и методы ее диагностики у пациентов гематологического профиля (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал* 2019;39(1):34–42. DOI: 10.15372/SSMJ20190105 Kuzmina T.P., Davydkin I.L., Tereshina O.V. et al. Cardiotoxicity and methods of its diagnosis in hematological patients (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = Siberian Scientific Medical Journal 2019;39(1):34–42. (In Russ.). DOI: 10.15372/SSMJ20190105
- Вишня М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO* 2021;11(41):66–87. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41 Vitsenia M.V., Ageev F.T., Giliarov M.Yu. et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. *Zlokachestvennye opuholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO* = Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO 2021;11(41):66–87. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41
- Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(9):911–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012
- Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л. и др. Современные аспекты ранней диагностики кардиотоксических осложнений лекарственной терапии в онкологии (обзор литературы). *Клиническая онкогематология* 2022;15(1):107–13. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-107-113 Gimatdinova G.R., Danilova O.E., Davydkin I.L. et al. Modern aspects of early diagnosis of cardiotoxic complications of drug therapy in oncology (literature review). *Klinicheskaya onkogematologiya* = Clinical Oncohematology 2022;15(1):107–13. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-107-113
- Anqi Y., Yu Z., Mingjun X. et al. Use of echocardiography to monitor myocardial damage during anthracycline chemotherapy. *Echocardiography* 2019;36(3):495–502. DOI: 10.1111/echo.14252
- Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал* 2021;26(9):152–233. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703 Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I. et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* = Russian Journal of Cardiology 2021;26(9):152–233. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703
- Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л. и др. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием аритмического типа сердечно-сосудистых событий. *Российский кардиологический журнал* 2022;27(3S):101–7. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5069 Gimatdinova G.R., Danilova O.E., Davydkin I.L. et al. Genetic polymorphisms associated with the development of arrhythmic type of cardiovascular events. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* = Russian Journal of Cardiology 2022;27(3S):101–7. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5069
- Li Q., Du Q. Associations between nine candidate genetic polymorphisms with coronary heart disease: a meta-analysis. *Herz* 2020;45(1):15–28. DOI: 10.1007/s00059-019-4806-7
- Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S. et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;(10):333–465. DOI: 10.1093/ehjci/jeac106
- Yang X., Li G., Yang T. et al. Possible susceptibility genes for intervention against chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev* 2020;(2020):4894625. DOI: 10.1155/2020/4894625
- Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:26. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00026
- Cappetta D., Rossi F., Piegari E. et al. Doxorubicin targets multiple players: a new view of an old problem. *Pharmacol Res* 2018;(127):4–14. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.03.016
- Ding Y., Du K., Niu Y.J. et al. Genetic susceptibility and mechanisms underlying the pathogenesis of anthracycline-associated cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev* 2022;(2022):5818612. DOI: 10.1155/2022/5818612
- Kim Y., Seidman J.G., Seidman C.E. Genetics of cancer therapy-associated cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol* 2022;(167):85–91. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.03.010
- Linschoten M., Teske A.J., Cramer M.J. et al. Chemotherapy-related cardiac dysfunction: a systematic review of genetic variants modulating individual risk. *Circ Genom Precis Med* 2018;11(1):e001753. DOI: 10.1161/CIRCGEN.117.001753
- Songbo M., Lang H., Xinyong C. et al. Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol Lett* 2019;1(307):41–8. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.02.013
- Xiao W., Wang R.S., Handy D.E. et al. NAD(H) and NADP(H) redox couples and cellular energy metabolism. *Antioxid Redox Signal* 2018;28(3):251–72. DOI: 10.1089/ars.2017.7216
- Wojnowski L., Kulle B., Schirmer M. et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005;112(24):3754–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576850
- Gándara-Mireles J.A., Lares-Asseff I., Reyes Espinoza E.A. et al. Association of genetic polymorphisms NCF4 rs1883112, CBR3 rs1056892, and ABCC1 rs3743527 with the cardiotoxic effects of doxorubicin in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics* 2021;31(5):108–15. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000428

23. Rossi D., Rasi S., Franceschetti S. et al. Analysis of the host pharmacogenetic background for prediction of outcome and toxicity in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP21. *Leukemia* 2009;23:1118–26. DOI: 10.1038/leu.2008.398
24. Reichwagen A., Ziepert M., Kreuz M. et al. Association of NADPH oxidase polymorphisms with anthracycline-induced cardiotoxicity in the RICOVER-60 trial of patients with aggressive CD20(+) B-cell lymphoma. *Pharmacogenomics* 2015;16(4):361–72. DOI: 10.2217/pgs.14.179
25. Armenian S.H., Ding Y., Mills G. et al. Genetic susceptibility to anthracycline-related congestive heart failure in survivors of haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2013;163(2):205–13. DOI: 10.1111/bjh.12516
26. Fatunde O.A., Brown S.A. The role of CYP450 drug metabolism in precision cardio-oncology. *Int J Mol Sci* 2020;21(2):604. DOI: 10.3390/ijms21020604
27. Lubieniecka J.M., Graham J., Heffner D. et al. A discovery study of daunorubicin induced cardiotoxicity in a sample of acute myeloid leukemia patients prioritizes P450 oxidoreductase polymorphisms as a potential risk factor. *Front Genet* 2013;4:231. DOI: 10.3389/fgene.2013.00231
28. Gammella E., Maccarinelli F., Buratti P. et al. The role of iron in anthracycline cardiotoxicity. *Front Pharmacol* 2014;5:25. DOI: 10.3389/fphar.2014.00025
29. Christidi E., Brunham L.R. Regulated cell death pathways in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cell Death Dis* 2021;12(4):339. DOI: 10.1038/s41419-021-03614-x
30. Neghina A.M., Anghel A. Hemochromatosis genotypes and risk of iron overload—A meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2011;21:1–14. DOI: 10.1016/j.annepidem.2010.05.013
31. Cascales A., Sánchez-Vega B., Navarro N. et al. Clinical and genetic determinants of anthracycline-induced cardiac iron accumulation. *Int J Cardiol* 2012;154(3):282–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.09.046
32. Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Kutok J.L. et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer* 2013;119(19):3555–62. DOI: 10.1002/cncr.28256
33. Sangweni N.F., Gabuza K., Huisamen B. et al. Molecular insights into the pathophysiology of doxorubicin-induced cardiotoxicity: a graphical representation. *Arch Toxicol* 2022;96(6):1541–50. DOI: 10.1007/s00204-022-03262-w
34. Rajić V., Aplenc R., Debeljak M. et al. Influence of the polymorphism in candidate genes on late cardiac damage in patients treated due to acute leukemia in childhood. *Leuk Lymphoma* 2009;50(10):1693–8. DOI: 10.1080/10428190903177212
35. Singh P., Wang X., Hageman L. et al. Association of GSTM1 null variant with anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer—A Children’s Oncology Group ALTE03N1 report. *Cancer* 2020;126(17):4051–8. DOI: 10.1002/cncr.32948
36. Yunis L.K., Linares-Ballesteros A., Aponte N. et al. Pharmacogenetics of ABCB1, CDA, DCK, GSTT1, GSTM1 and outcomes in a cohort of pediatric acute myeloid leukemia patients from Colombia. *Cancer Rep (Hoboken)* 2023;6(3):e1744. DOI: 10.1002/cnr2.1744
37. Young I.S., Woodside J.V. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001;54(3):176–86. DOI: 10.1136/jcp.54.3.176
38. Law C.H., Li J.M., Chou H.C. et al. Hyaluronic acid-dependent protection in H9C2 cardiomyocytes: a cell model of heart ischemia-reperfusion injury and treatment. *Toxicology* 2013;303:54–71. DOI: 10.1016/j.tox.2012.11.006
39. Toole B.P. Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. *Nat Rev Cancer* 2004;4(7):528–39. DOI: 10.1038/nrc1391
40. Wang X., Liu W., Sun C.L. et al. Hyaluronan synthase 3 variant and anthracycline-related cardiomyopathy: a report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32(7):647–53. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.3557
41. Sági J.C., Egyed B., Kelemen A. et al. Possible roles of genetic variations in chemotherapy related cardiotoxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia and osteosarcoma. *BMC Cancer* 2018;18(1):704. DOI: 10.1186/s12885-018-4629-6
42. Carrasco R., Castillo R.L., Gormaz J.G. et al. Role of oxidative stress in the mechanisms of anthracycline-induced cardiotoxicity: effects of preventive strategies. *Oxid Med Cell Longev* 2021;2021:8863789. DOI: 10.1155/2021/8863789
43. Mordente A., Meucci E., Martorana G.E. et al. Human heart cytosolic reductases and anthracycline cardiotoxicity. *IUBMB Life* 2001;52(1–2):83–8. DOI: 10.1080/15216540252774829
44. Blanco J.G., Sun C.L., 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
45. Aslam S., Ameer S., Shabana N.A. et al. Pharmacogenetics of induction therapy-related toxicities in childhood acute lymphoblastic leukemia patients treated with UKALL 2003 protocol. *Sci Rep* 2021;11(1):23757. DOI: 10.1038/s41598-021-03208-9
46. Uddin M.E., Moseley A., Hu S. et al. Contribution of membrane transporters to chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2022;130(1):36–47. DOI: 10.1111/bcpt.13635
47. Semsei A.F., Erdelyi D.J., Ungvari I. et al. ABCC1 polymorphisms in anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cell Biol Int* 2012;36(1):79–86. DOI: 10.1042/CBI20110264
48. Krajinovic M., Elbared J., Drouin S. et al. Polymorphisms of ABCC5 and NOS3 genes influence doxorubicin cardiotoxicity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J* 2016;16(6):530–5. DOI: 10.1038/tpj.2015.63
49. Magdy T., Jouni M., Kuo H.H. et al. Identification of drug transporter genomic variants and inhibitors that protect against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2022;145(4):279–94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055801
50. Visscher H., Rassekh S.R., Sandor G.S. et al. Genetic variants in SLC22A17 and SLC22A7 are associated with anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pharmacogenomics* 2015;16(10):1065–76. DOI: 10.2217/pgs.15.61
51. Visscher H., Ross C.J., Rassekh S.R. et al. Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1422–8. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.3467
52. Kalyanaraman B. Teaching the basics of the mechanism of doxorubicin-induced cardiotoxicity: have we been barking up the wrong tree? *Redox Biol* 2020;29:101394. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101394
53. Aminkeng F., Bhavsar A.P., Visscher H. et al. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nat Genet* 2015;47(9):1079–84. DOI: 10.1038/ng.3374
54. Niederreither K., Dollé P. Retinoic acid in development: towards an integrated view. *Nat Rev Genet* 2008;9(7):541–53. DOI: 10.1038/nrg2340

Вклад авторов

Ю.С. Милюткина: обзор литературы, написание текста статьи;
А.С. Сустретов, Л.В. Лимарева: редактирование.

Authors' contribution

Yu.S. Milyutkina: literature review, writing the text of the article;
A.S. Sustretov, L.V. Limareva: editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.С. Милюткина / Yu.S. Milyutkina: <https://orcid.org/0000-0002-9258-9275>

А.С. Сустретов / A.S. Sustretov: <https://orcid.org/0000-0002-3021-2130>

Л.В. Лимарева / L.V. Limareva: <https://orcid.org/0000-0003-4529-5896>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.