

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ АНТРАЦИКЛИНОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Синицкий М.Ю.,
Цепочкина А.В.,
Хуторная М.В.,
Понасенко А.В.,
Сумин А.Н.**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Синицкий Максим Юрьевич,
e-mail: sinitsky.maxim@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Целью настоящего обзора стала систематизация данных о молекулярно-генетических маркерах повышенного риска развития кардиотоксических эффектов, а также поиск рискованных и протективных вариантов кандидатных генов. На сегодняшний день терапия злокачественных новообразований основана на применении антрациклинов – препаратов цитостатического механизма действия. Наряду со своей эффективностью, данные препараты могут оказывать кардиотоксическое действие на кардиомиоциты за счёт увеличения количества активных форм кислорода и нарушения биогенеза митохондрий. Патологические нарушения приводят к повышению риска развития дисфункции миокарда и ряда других патологий сердечно-сосудистой системы у пациентов, получающих химиотерапию с использованием антрациклинов. Кардиотоксическое действие антрациклинов приводит к развитию кардиомиопатии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и тромбоза. Раннее выявление кардиотоксических повреждений даёт возможность для изменений в схеме химиотерапии, которые могли бы снизить негативные эффекты применяемых препаратов. Известно, что риск развития кардиотоксических повреждений миокарда генетически детерминирован и контролируется более чем 80 генами. Данный обзор посвящён описанию основных молекул, таких как АТФ-связывающие кассетные транспортёры и транспортёры растворенных веществ (SLC транспортёров), карбонилредуктазы, антиоксидантной защиты, метаболизма ксенобиотиков и железа. Кроме того, отдельное внимание уделяется изучению эпигенетической и посттрансляционной регуляции. Имеющиеся данные отличаются некоторой противоречивостью, что может быть связано, в том числе, и с этническими особенностями изучаемых популяций и обуславливает необходимость более подробных исследований на различных этнических группах, а также необходимость изучения межгенных взаимодействий между потенциальными генами-кандидатами и эпигенетического регулирования. Таким образом, понимание вклада генетического полиморфизма поможет оценивать индивидуальные риски развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с различными видами онкологических заболеваний, а также снизить риск повреждения миокарда за счёт разработки индивидуальных профилактических мероприятий и коррекции химиотерапии.

Ключевые слова: кардиотоксичность, антрациклины, генетика, индивидуальный риск, микроРНК

Для цитирования: Синицкий М.Ю., Цепочкина А.В., Хуторная М.В., Понасенко А.В., Сумин А.Н. Генетические основы кардиотоксичности антрациклинов: обзор литературы. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 27-38. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.3

Статья поступила: 01.06.2021

Статья принята: 24.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

GENETIC BASIS OF ANTHRACYCLINES CARDIOTOXICITY: LITERATURE REVIEW

Sinitsky M.Yu.,
Tsepokina A.V.,
Khutornaya M.V.,
Ponassenko A.V.,
Sumin A.N.

Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases (Sosnoviy
blvd 6, 650002, Kemerovo, Russian
Federation)

Corresponding author:
Maxim Yu. Sinitsky,
e-mail: sinitsky.maxim@gmail.com

ABSTRACT

The purpose of this review was to systematize data on molecular genetic markers of increased risk of cardiotoxic effects, as well as to search for risk and protective variants of candidate genes. Today, the therapy of malignant neoplasms is based on the use of anthracyclines – drugs of the cytostatic mechanism of action. Along with their effectiveness, these drugs can have a cardiotoxic effect on cardiomyocytes by increasing the amount of reactive oxygen species and disrupting mitochondrial biogenesis. Pathological disorders lead to an increased risk of myocardial dysfunction and a number of other cardiovascular pathologies in patients receiving chemotherapy using anthracyclines. The cardiotoxic effect of anthracyclines leads to cardiomyopathy, heart failure, myocardial infarction, and thrombosis. Early detection of cardiotoxic damage leads to reducing the negative effects of these drugs due to changes in chemotherapy tactics. It is known that the risk of cardiotoxic myocardial damage is genetically determined and controlled by more than 80 genes. In this review, the description of basic molecules such as ATP-binding cassette transporters and solute carrier family (SLC transporters), carbonyl reductase, molecules of antioxidant defense, xenobiotic and iron metabolism was performed. In addition, a special attention is paid to the study of epigenetic and post-translational regulation. The available data are characterized by some inconsistency that may be explained by the ethnic differences of the studied populations. Thus, a more detailed research of various ethnic groups, gene-gene interactions between potential candidate genes and epigenetic regulation is necessary. Thus, understanding the contribution of genetic polymorphism to the development of cardiotoxicity will help to assess the individual risks of cardiovascular pathology in patients with various types of cancer, as well as reduce the risk of myocardial damage by developing individual preventive measures and correcting chemotherapy.

Key words: cardiotoxicity, anthracycline, genetics, individual risks, miRNA

For citation: Sinitsky M.Yu., Tsepokina A.V., Khutornaya M.V., Ponassenko A.V., Sumin A.N. Genetic basis of anthracyclines cardiotoxicity: Literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 27-38. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.3

Received: 01.06.2021

Accepted: 24.08.2021

Published: 12.10.2021

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ: ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ И ДИАГНОСТИКА

Злокачественные новообразования занимают второе место в структуре заболеваемости и смертности во всём мире, уступая только патологиям сердечно-сосудистой системы [1]. Антрациклины, открытые в 1960-х годах, стали настоящим прорывом в онкологии и, несмотря на современные достижения медицины, до сих пор, остаются одними из основных препаратов для химиотерапии широкого спектра онкологических заболеваний [2]. К числу антрациклинов относят такие соединения, как доксорубин, блеомицин, дактиномицин, митомицин и некоторые другие. Механизм действия данной группы препаратов связан с их способностью оказывать цитостатическое действие за счёт ингибирования синтеза нуклеиновых кислот, нарушения транспорта ионов через клеточную мембрану и ряда других важных функций клетки [3]. Всё это обеспечивает высокую антимитотическую активность антрациклинов и, вместе с тем, низкую избирательность их действия. Именно низкая избирательность данных препаратов обуславливает выраженные побочные эффекты: эмбриотоксические, мутагенные, тератогенные и кардиотоксические [4]. Были приложены огромные усилия, чтобы понять патофизиологию кардиотоксичности, обусловленной терапией антрациклинами, и проведены исследования по поиску подходящего лечения, тем не менее, эффективных профилактических препаратов для использования в клинической практике не разработано до сих пор [5].

Кардиотоксичность антрациклинов, предположительно, обусловлена повреждением клеточных мембран кардиомиоцитов свободными радикалами, дисфункцией митохондрий и гибелью клеток путём апоптоза [6, 7, 8]. С одной стороны, хинон, входящий в состав антрациклинов, под воздействием клеточных оксидоредуктаз способен восстанавливаться до семихинона (свободный анион-радикал). В присутствии молекулярного кислорода семихинон окисляется с образованием родительского антрациклина и супероксидного аниона. Таким образом, запускается самовоспроизводящийся цикл окислительно-восстановительных реакций, приводящий к накоплению в клетке свободных радикалов [9]. С другой стороны, антрациклины (в частности, доксорубин) связываются с топоизомеразой 2β, в результате чего образовавшийся комплекс ингибирует репликацию ДНК, останавливает клеточный цикл, запускает апоптоз, а также подавляет транскрипцию генов антиоксидантной защиты и транспорта электронов, что приводит к значительному увеличению количества активных форм кислорода (АФК) и нарушению биогенеза митохондрий в кардиомиоцитах [9, 10]. Уровень АФК может так повышаться за счёт свободного двухвалентного железа, которое образует комплексы с доксорубином, побочным продуктом которых являются токсичные радикалы и активные формы азота, инициирующие нитрозативный стресс и митохондриальную дисфункцию [11]. Антрациклины также могут нарушать сигнальный путь

нейрегулина-ErbB (NRG), задействованный в пролиферации и дифференцировке кардиомиоцитов [12].

Согласно имеющейся классификации [13], по характеру воздействия на сердечно-сосудистую систему антрациклины относятся к I типу препаратов, вызывающих необратимую дисфункцию миокарда за счёт некроза и апоптоза клеток [14]. Вместе с тем, существуют данные о том, что при соблюдении определённых условий (назначение эналаприла и карведилола в течение 2 месяцев после завершения химиотерапии), миокард пациентов с антрациклиновой кардиомиопатией способен восстанавливаться после повреждений, вызванных антрациклинами [15]. Кроме того, для профилактики антрациклиновой кардиотоксичности может использоваться препарат дексразоксан, применение которого, вместе с тем, ограничено из-за некоторых побочных эффектов, в частности, из-за возможности развития вторичных опухолей. Степень повреждения миокарда, вызванного антрациклинами, зависит от ряда факторов риска: кумулятивной дозы препарата, наличия комбинированной химиотерапии, лучевой терапии на средостении или химиолучевой терапии, возраста старше 65 лет и сердечно-сосудистой патологии в анамнезе [16].

Кардиотоксическое действие антрациклинов приводит к развитию кардиомиопатии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и тромбоза. На сегодняшний день антрациклиновая терапия назначается 32 % пациентов с раком молочной железы, до 70 % пожилых пациентов с лимфомой, а также 50–60 % пациентов детского возраста [9]. Учитывая, что современные методы лечения и диагностики онкологических заболеваний приводят к увеличению продолжительности жизни пациентов после проведённой терапии, будет увеличиваться и доля людей, находящихся в группе риска раннего развития патологии сердечно-сосудистой системы, вызванной кардиотоксическим действием антрациклинов. При этом кардиомиопатия, вызванная антрациклинами, характеризуется сложностью лечения и менее чем 50 % выживаемости в течение двух лет [17].

Раннее выявление кардиотоксических повреждений даёт возможность для изменений в схеме химиотерапии, которые бы могли снизить негативные эффекты применяемых препаратов. Ранняя диагностика кардиотоксичности достаточно сложна. Так, в настоящий момент, она заключается в комплексе клинико-диагностических методов – различных типов эхокардиографии (3D- и speckle-tracking эхокардиография), магнитно-резонансной томографии, радионуклидной вентрикулографии, а также лабораторном определении кардиальных биомаркеров (Тропонин I, высокочувствительный Тропонин I, BNP (мозговой натрийуретический пептид)), NT-proBNP (N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида) [16, 18, 19]. Основным показателем кардиотоксических повреждений миокарда считается снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) более 20 % от уровня до начала антрациклиновой терапии или любое снижение до уровня 50 % [16, 20]. Вместе с тем, в ряде исследований было предложено использовать более жёсткие критерии – сниже-

ние ФВ ЛЖ более чем на 5 % до уровня менее 55 % с признаками хронической сердечной недостаточности, либо бессимптомное снижение на 10 % до уровня менее 55 % [19, 21, 22]. В частности, по этим рекомендациям диагностическими критериями развития кардиотоксичности являются: снижение ФВ ЛЖ > 10 % ниже исходных значений, относительное процентное снижение глобальной продольной деформации (GLS) > 15 % от исходного уровня. Также, дополнительно можно оценивать другие параметры ЭхоКГ (диастолическую дисфункцию с помощью тканевого доплера и визуализации деформации, правые отделы сердца, 3D-ЭхоКГ) для выявления ранних проявлений кардиотоксичности.

Используемые на настоящий момент инструментальные методы диагностики служат только для определения уже существующих повреждений (как максимум – для выявления их на ранних стадиях) и не позволяют оценивать индивидуальный риск развития патологии миокарда, вызванной антрациклинами, а классические факторы риска в полной мере не объясняют индивидуальные различия в предрасположенности пациентов к развитию кардиотоксических эффектов [23]. В последние годы появилось множество доказательств того, что степень проявления кардиотоксических эффектов антрациклинов генетически детерминирована, что и обуславливает индивидуальные риски развития поражения кардиомиоцитов у пациентов. Известно более 140 однонуклеотидных замен в 84 генах, главным образом вовлечённых в метаболизм антрациклинов, функционирование митохондрий и поддержание функции кардиомиоцитов, которые ассоциированы с риском развития кардиотоксических эффектов [24].

Целью данного обзора явилась систематизация данных о молекулярно-генетических маркерах повышенного риска развития кардиотоксических эффектов, а также поиск рискованных и протективных вариантов кандидатных генов.

ДАнные полногеномных исследований

По результатам полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) опубликовано две работы (2015 и 2020 гг.), имеющие отношение к проблеме поиска генетических основ кардиотоксичности. Так, в первой работе, опубликованной в 2015 г., в исследование было включено 280 детей, у которых была выявлена ассоциация полиморфного варианта rs2229774 (Ser427Leu) гена *RARG*, кодирующий белок гамма-рецептора ретиноевой кислоты, с развитием кардиотоксических эффектов (ОШ = 4,7; 95% ДИ: 2,7–8,3; $P = 5,9 \times 10^{-8}$). Замена Ser427Leu приводит к изменению функции гена *RARG*, что в свою очередь приводит к изменению экспрессии топоизомеразы Top2b и повышению чувствительности к действию доксорубина, а, следовательно, и развитию кардиотоксических эффектов [25]. В исследовании, опубликованном в 2020 г., коллектив авторов провёл исследование 346 946 однонуклеотидных замен на предмет ассоциации между генетическим полиморфизмом и развитием

кардиотоксических повреждений у пациентов с раком молочной железы. Было выявлено 7 полиморфных вариантов, связанных с предрасположенностью к развитию кардиотоксичности: rs17530621 гена *SHISA3* (Shisa Family Member 3) ($P = 3,1 \times 10^{-6}$), rs11894115 гена *MPP4* (Membrane Palmitoylated Protein 4) ($P = 4,71 \times 10^{-6}$), rs58328254 гена *RPL7* (Ribosomal Protein L7) ($P = 6,09 \times 10^{-6}$), rs117299725 гена *PRUNE2* (Prune Homolog 2 with BCH Domain) ($P = 8,53 \times 10^{-6}$), rs6804462 гена *MIR548AB* (MicroRNA 548ab) ($P = 4,26 \times 10^{-6}$), rs2113374 гена *CA10/C17orf112* (Carbonic Anhydrase 10) ($P = 0,06 \times 10^{-6}$) и rs147631684 гена *CDH13* (Cadherin 13) ($P = 9,61 \times 10^{-6}$) [26].

АТФ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ КАССЕТНЫЕ ТРАНСПОРТЁРЫ (АВС-ТРАНСПОРТЁРЫ)

АВС-транспортёры представляют собой структуры, состоящие из нескольких субъединиц: трансмембранных транспортных белков и ассоциированных с мембранами аденозинтрифосфатаз (АТФаз). АТФазы обеспечивают энергией трансмембранные белки, через которые происходит транспорт субстрата через клеточную мембрану. У прокариот АВС транспортёры участвуют в выведении субстратов из клетки и трансмембранном транспорте ионов [27]. Показано, что гены, кодирующие АВС-транспортёры, могут модифицировать риск развития кардиотоксичности у пациентов с онкологическими заболеваниями [28]. К основным генам, вовлечённым в патогенез кардиотоксических повреждений, относят *ABCB1*, *ABCB4*, *ABCC1*, *ABCC2* и *ABCC5*. *ABCC1* – один из наиболее изученных генов в контексте лечения злокачественных новообразований и развития кардиотоксичности. Впервые он был описан в экспериментах, проводимых на клеточных линиях, устойчивых к действию доксорубина [29]. Показано, что генотип Т/С полиморфного варианта rs246221 гена *ABCC1* связан со снижением ФВ ЛЖ у пациенток с раком молочной железы из Бельгии, получавших терапию эпирубицином, более чем на 10 % (ОШ = 1,59; 95% ДИ: 1,1–2,3; $P = 0,02$) [30]. С другой стороны, существуют данные о протективном эффекте аллеля Т гена *ABCC1* (rs4148350) в отношении развития кардиотоксических эффектов у детей, проживающих в Канаде [31]. Вторыми по важности в формировании индивидуальной чувствительности к развитию антрациклин-индуцированной кардиотоксичности генами являются *ABCB1* и *ABCC2*. Так, в одном из недавних исследований, D. Hertz и соавт. показали, что вариантный аллель полиморфного варианта rs1045642 (3435C>T) гена *ABCB1* обладает протективным эффектом у пациентов из США с раком молочной железы, получающих терапию доксорубицином и характеризующихся ФВ ЛЖ менее 55 % (ОШ = 0,48; 95% ДИ: 0,23–1,00; $P = 0,049$) [32]. Однако в других исследованиях на европейских популяциях не было получено статистически значимых ассоциаций риска развития кардиотоксических повреждений миокарда с полиморфным вариантом rs1817694 гена *ABCC2* [33]. Таким образом, имеющиеся данные о роли генов, кодирующих АВС-транспортёры, в формировании инди-

видуальной чувствительности к развитию кардиотоксических эффектов достаточно противоречивы.

КАРБОНИЛРЕДУКТАЗА

Карбонилредуктаза, кодируемая геном *CBR*, катализирует восстановление эндогенных альдегидов и кетонов и некоторых ксенобиотиков, тем самым проявляет кардиопротективный эффект против действия антрациклинов [34]. Известно о четырёх изоферментах карбонилредуктазы – *CBR1*, *CBR2*, *CBR3* и *CBR4*, из которых наиболее изученным в отношении развития кардиотоксических эффектов является *CBR3*, участвующий в восстановлении антрациклинов до их гидроксиметаболитов (например, доксорубин восстанавливается до доксорубинола и даунорубинола). Доказано, что данные метаболиты оказывают повреждающее действие на кардиомиоциты [35]. Эксперименты на животных моделях продемонстрировали протективный эффект гена *CBR1* [36]. Имеются также данные о том, что полиморфные варианты *rs9024* и *rs1056892* генов *CBR1* и *CBR3* также могут иметь протективный момент в отношении кардиотоксичности у людей, хотя полученные результаты не достигали порога достоверности [37].

АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА И МЕТАБОЛИЗМ КСЕНОБИОТИКОВ

Как говорилось выше, одним из триггеров кардиотоксичности являются АФК, следовательно, полиморфизм в генах, кодирующих белки *XDN* (xanthine dehydrogenase) и *NADH*, а также ферменты антиоксидантной системы организма могут быть потенциальными мишенями для терапии кардиотоксических повреждений миокарда [38]. Наиболее изученными субъединицами *NAD(P)H* оксидаз в отношении развития антрациклиновой кардиотоксичности являются *NCF4* (Neutrophil Cytosolic Factor 4), *CYBA* (Cytochrome B-245 Alpha Chain), *RAC2* (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 2) [33]. В исследовании, проведённом в 2013 г., были показаны статистически значимые ассоциации полиморфных вариантов *rs4673* и *rs1883112* генов *CYBA* и *NCF4*. Так, вариант *rs4673* гена *CYBA* обладал протективным эффектом в отношении развития миокардиального некроза (ОШ = 0,11; 95% ДИ: 0,20–0,63; $P = 0,039$), а *rs1883112* гена *NCF4* – рисковым в отношении развития интерстициального фиброза (ОШ = 5,11; 95% ДИ: 1,59–16,43; $P = 0,018$) [39]. Кроме того, в большом фармакогенетическом исследовании 106 детей с В-клеточной лимфомой были изучены 19 полиморфных вариантов 15 генов. Для гена *NCF4* показана сильная связь с развитием 2–4-й степени кардиотоксичности, в то время как для генов *CYBA* и *RAC2* отмечается незначительная ассоциация с повреждением кардиомиоцитов [40]. Также показано, что полиморфный вариант *rs13058338* гена *RAC2* в значительной степени увеличивает риск развития кардиотоксических повреждений, вызванных антрациклинами [41]. Однако стоит

отметить, что ряд исследований не показал статистически значимых ассоциаций между полиморфными вариантами данных генов и риском развития кардиотоксических эффектов у пациентов, получавших антрациклиновую терапию [32, 42].

Небольшое количество исследований посвящено изучению взаимосвязи генов *SOD*, *CAT* и генов, кодирующих S-глутатион трансферазы, с развитием кардиотоксичности. Первые результаты исследования генов *SOD* (Superoxide Dismutase 1), *CAT* (Catalase) были опубликованы в 2005 г., но с тех пор не удалось обнаружить статистически значимых ассоциаций их полиморфизма и риска развития кардиотоксических повреждений [41, 42, 43].

Относительно генов S-глутатион трансфераз (ферменты системы метаболизма ксенобиотиков) были также получены противоречивые данные об их вовлеченности в патогенез кардиотоксичности. Так, для полиморфизма *rs1695* гена *GSTP1* показано увеличение риска развития кардиотоксических эффектов у пациентов с лимфомой (ОШ = 1,83; 95% ДИ: 1,12–3,01; $P = 0,015$), а для вариантов *rs1138272* гена *GSTP1* и *rs3957357* гена *GSTA1* – отсутствие статистически значимых ассоциаций. Также для десяти генов (*GSTA1*, *GSTA2*, *GSTA3*, *GSTA4*, *GSTA5*, *GSTM3*, *GSTM4*, *GSTO1*, *GSTO2* и *GSTP1*) продемонстрирована статистически значимая ассоциация с развитием кардиотоксических эффектов у детей [42].

ТРАНСПОРТЁРЫ РАСТВОРЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (SLC-ТРАНСПОРТЁРЫ)

У человека насчитывается 395 SLC-транспортёров, которые объединены в 52 семейства. Данные белки располагаются в клеточной мембране и транспортируют различные растворённые субстраты (органические и неорганические соединения) непосредственно в клетку [44]. Также показано, что SLC-транспортёры участвуют в транспортировке доксорубина в клетки [45]. Несколько исследований посвящено изучению возможной роли генов SLC в развитии кардиотоксичности, вызванной антрациклинами. В одном из исследований проанализировано в общей сложности 4536 полиморфных вариантов, потенциально связанных с развитием кардиотоксических повреждений. Было выявлено два новых полиморфизма – *rs4982753* гена *SLC22A17* и *rs4149178* гена *SLC22A7* ($P = 0,0078$ и $0,0034$ соответственно), которые были статистически значимо ассоциированы с риском повреждения кардиомиоцитов и обладали протективным эффектом в отношении развития антрациклиновой кардиотоксичности [45]. Похожий эффект оказывали ещё два полиморфных варианта *rs7853758* и *rs885004* гена *SLC28A3* (ОШ = 0,31; 95% ДИ: 0,16–0,60; $P = 0,0001$ и ОШ = 0,31; 95% ДИ: 0,15–0,62; $P = 0,00021$ соответственно) [42]. Ассоциации с развитием антрациклин-зависимой кардиотоксичности также показаны для полиморфных вариантов генов *SLC28A3*, *SLC22A1*, *SLC22A16*, *SLC22A4* и *SLC8A1* у пациентов с В-клеточной лимфомой [33]. Вместе с тем, есть исследования, в которых отмечается от-

существование каких-либо ассоциаций между геном *SLC28A3* и развитием кардиотоксических повреждений [32].

РЕГУЛЯТОРЫ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА

Одним из возможных патофизиологических путей кардиотоксичности является метаболизм железа. Особое внимание уделяется пути, который регулируется геном *HFE*. Существующая генетическая дисрегуляция метаболизма железа увеличивает риск кардиотоксичности при химиотерапии на основе антрациклинов. Эксперименты *in vitro* показали, что метаболизм клеточного железа может быть изменён за счёт образования комплексов «антрациклин – железо» [46]. Клинические исследования показали потенциальное влияние однонуклеотидного полиморфизма гена *HFE* на развитие кардиотоксичности [47]. В Литовском университете медицинских наук проанализированы данные 81 женщины с раком груди, получавших химиотерапию на основе доксорубина в амбулаторной клинике, и проведено молекулярно-генетическое тестирование по двум полиморфным сайтам гена *HFE* методом ПЦР. В исследовании не обнаружено ассоциативных связей между полиморфизмом rs1800562, а для сайта rs1799945 гена *HFE* выявлена статистически значимая ($p < 0,005$) связь с риском развития субклинической кардиотоксичности после завершения химиотерапии доксорубином [48].

Однако взаимодействие подобных препаратов с железом (Fe) является важной причиной миокардиальной токсичности, что ограничивает их терапевтическое использование. Чтобы преодолеть это ограничение, важно понять, как антрациклины взаимодействуют с Fe в миокардиальных и неопластических клетках. Железорегулирующие белки (IRP) играют жизненно важную роль в регулировании клеточного метаболизма Fe через свою мРНК-связывающую активность. Показано, что доксорубин и его аналоги влияют на метаболизм Fe в опухолях и клетках миокарда, влияя на РНК-связывающую активность IRP [48].

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Одним из активно изучаемых направлений в области изучения действия антрациклиновых препаратов на сердечно-сосудистую систему является оценка метилирования ДНК. Метилирование ДНК является важной эпигенетической модификацией, регулирующей экспрессию генов, а также участвующей в поддержании клеточного гомеостаза [49]. Метилирование ДНК – это ферментативный процесс присоединения метильной группы к цитозину в пятом положении пиримидинового кольца с образованием 5-метилцитозина. Гуанин и предшествующий ему цитозин образуют CpG-динуклеотид или CpG-сайт. Большая часть CpG-динуклеотидов в геноме метилирована, причём уровень метилирования варьирует в зависимости от участка ДНК [50]. Процесс метилирования ДНК осуществляется с помощью ДНК-

метилтрансфераз – ферментов, катализирующих добавление метильной группы (CH₃-). Ферменты DNMT3a и DNMT3b устанавливают паттерн метилирования ДНК *de novo*, а DNMT1 поддерживает уровень метилирования при делении клеток [51]. Исследование, выполненное на клеточной линии H9c2, показало, что после обработки доксорубином наблюдалась дисрегуляция транскриптов митохондриальной ДНК, кроме того, выявлено существенное подавление метилтрансферазы DNMT1, а также отмечается снижение глобального метилирования ДНК [52]. P.S. Hsu и соавт., используя микрочип «Infinium Human Methylation 450 BeadChip», установили 515 дифференциально метилированных CpG у пациентов с нормальной и нарушенной ФВ ЛЖ, из которых 379 дифференциально метилированных до начала лечения и 136 – после первого цикла химиотерапии [53].

Помимо изменения уровня метилирования ДНК, также стоит отметить изменение экспрессии микроРНК у пациентов, при лечении которых использовали доксорубин. МикроРНК – это короткие нуклеотидные последовательности размером 20–24 нуклеотидов. МикроРНК регулируют экспрессию генов на посттрансляционном уровне путём связывания с 3'UTR-областью мРНК, что приводит к деградации мРНК или ингибированию процесса трансляции. МикроРНК может связываться с последовательностями мРНК без комплементарности, что является следствием того, что у одной микроРНК может быть несколько целевых мРНК, в результате чего они могут регулировать практически все процессы эндогенного метаболизма [54]. Циркулирующие микроРНК хранятся либо в экзосомах, либо связаны с РНК-связывающими белками, что обеспечивает устойчивость данных молекул к изменениям кислотности среды и температуры [55]. Кроме того, тканеспецифичность и более раннее высвобождение микроРНК при повреждении ткани являются важными причинами их использования в клинической токсикологии [56].

Менее года назад опубликован систематический обзор литературы, проведённый по нескольким базам научных публикаций (Medline/PubMed, Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований, Scopus, Lilacs, Web of Science и Embase), включивший все исследования, опубликованные до апреля 2020 г. [57]. В этом литературном обзоре проведён поиск по miRTarBase [58] на предмет экспериментально подтверждённых взаимодействий miRNA-мишеней. Авторами проанализировано 209 исследований, соответствующих критериям включения (статьи представляли оригинальные исследования, оценивающие дифференциальную экспрессию miRNA у пациентов с раком груди старше 18 лет, которые получали противоопухолевую терапию антрациклином с кардиотоксичностью или без неё). В результате показано, что экспрессия проангиогенных miRNA Let-7f, miR-20a, miR-126 и miR-210 подавлялась при кардиотоксичности по сравнению с группой контроля после терапии эпирубином. Кроме того, отмечено, что miR-1 представляет диагностическую и прогностическую значимость при инфаркте миокарда, но изменение её уровня противоречивы у паци-

ентов с раком молочной железы, получающих терапию на основе доксорубина.

В недавнем исследовании, проведенном на экспериментальных животных, выявлены циркулирующие микроРНК miR-1, -146a, -133b, -208a, -208b и -423-5p, кроме того, они были предложены в качестве потенциальных биомаркеров повреждения миокарда или кардиотоксичности, вызванной лекарственными препаратами [59].

Исследование, проведенное L. Zhao с коллегами на экспериментальных животных, выявило 18 дифференциально экспрессируемых микроРНК, которые отличались по уровню экспрессии как минимум в 1,5 раза от контрольной группы. Отмечается, что в образцах, полученных от крыс, которым в течение 8 дней внутрибрюшинно вводили доксорубин, наблюдалось увеличение miR-208b-3p, miR-34a-5p, miR-499-5p, miR-140-5p и miR-29a-5p и снижение miR-142-5p и miR-142-3p по сравнению с контрольной группой [60].

Китайские исследователи в своей работе, опубликованной в 2018 г., рассмотрели влияние циркулирующих проангиогенных микроРНК у пациентов с раком молочной железы, получающих терапию эпирубицином. Показано, что у пациентов, которые проходили терапию эпирубицином, уровень тропонина (Tnl) и мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) был выше; также стоит отметить, что данные показатели отрицательно коррелировали с экспрессией ангиогенных микроРНК let-7f и miR-126. Кроме того, экспрессия let-7f, miR-19a, miR-20a, miR-126 и miR-210 была ниже, чем у пациентов без кардиотоксичности. Проведенный ROC-анализ показал, что обе микроРНК имели прогностическое значения в отношении развития кардиотоксичности [61].

Ещё одно исследование на крысах линии Вистар показало, что при однократном введении доксорубина уменьшается экспрессия микроРНК let-7g в тканях сердца. По данным МТТ-теста, измерения частоты сердечных сокращений показало, что в клетках миокарда, обработанных доксорубицином, наблюдается нарушение их функций [62].

Накопленные литературные данные на сегодняшний день имеют достаточно противоречивый характер, что требует дальнейшего изучения вклада отдельных микроРНК в развитие кардиотоксичности после лечения антрациклинами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведённые в обзоре литературные данные подтверждают важную роль генов различных систем, задействованных в формировании кардиотоксических эффектов (ABC- и SLC-транспортёров, карбонилредуктазы, антиоксидантной защиты, метаболизма ксенобиотиков и железа) в формировании повышенного риска развития антрациклин-зависимых повреждений кардиомиоцитов. Однако имеющиеся данные отличаются некоторой противоречивостью, что может быть связано, в том числе, и с этническими особенностями изучаемых популяций и обуславливает необходимость более под-

робных исследований на различных этнических группах, а также о необходимости изучения межгенных взаимодействий между потенциальными генами-кандидатами и эпигенетического регулирования.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках ПНИ № 2020_419_30 «Молекулярно-генетические маркеры оценки риска развития токсического поражения миокарда на фоне применения антрациклинов».

ЛИТЕРАТУРА

1. BD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159):1736-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
2. Narezkina A, Khoban N. Anthracycline cardiotoxicity. One Step Closer to Reversing the Irreversible. *Circulation: Heart Failure*. 2019; e005910
3. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Аритмогенные эффекты доксорубина. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020; 9(3): 69-80. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80
4. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2005; 23(30): 7685-7696. doi: 10.1200/JCO.2005.08.789
5. Chung WB, Youn HJ. Pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Korean J Intern Med*. 2016; 31(4): 625-633. doi: 10.3904/kjim.2016.017
6. Goyal V, Bews H, Cheung D, Premecz S, Mandal S, Shaikh B, et al. The cardioprotective role of N-acetyl cysteine amide in the prevention of doxorubicin and trastuzumab-mediated cardiac dysfunction. *Can J Cardiol*. 2016; 32(12): 1513-1519. doi: 10.1016/j.cjca.2016.06.002
7. Liu D, Ma Z, Di S, Yang Y, Yang J, Xu L, et al. AMPK/PGC1 α activation by melatonin attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity via alleviating mitochondrial oxidative damage and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2018; 129: 59-72. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.032
8. Ni C, Ma P, Wang R, Lou X, Liu X, Qin Y, et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity involves IFN γ -mediated metabolic reprogramming in cardiomyocytes. *J Pathol*. 2019; 247(3): 320-332. doi: 10.1002/path.5192
9. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017; 31(1): 63-75. doi: 10.1007/s10557-016-6711-0
10. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012; 18(11): 1639-1642. doi: 10.1038/nm.2919
11. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: Basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(2): e000665. doi: 10.1161/JAHA.113.000665

12. Wadugu B, Kühn B. The role of neuregulin/ErbB2/ErbB4 signaling in the heart with special focus on effects on cardiomyocyte proliferation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302(11): H2139-H2147. doi: 10.1152/ajpheart.00063.2012
13. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: Importance and management. *Eur Heart J.* 2013; 34(15): 1102-1111. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181
14. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozencweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979; 91(5): 710-717. doi: 10.7326/0003-4819-91-5-710
15. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(3): 213-220. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095
16. 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
17. Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Cardiac complications of chemotherapy: Role of imaging. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2014; 16(4): 296. doi: 10.1007/s11936-014-0296-3
18. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012; 23(7): vii155-vii166.
19. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37(36): 2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
20. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, and branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18(12): 1440-1463. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005
21. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002; 20(5): 1215-1221. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215
22. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer Jr CE, Ewer M, Keefe D, 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 node-positive, 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
23. Deng S, Wojnowski L. Genotyping the risk of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol.* 2007; 7(2): 129-134. doi: 10.1007/s12012-007-0024-2
24. Leong SL, Chaiyakunapruk N, Lee SW. Candidate gene association studies of anthracycline-induced cardiotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 39. doi: 10.1038/s41598-017-00075-1
25. Aminkeng F, Bhavsar AP, Visscher H, Rassekh SR, Li Y, Lee JW, et al. Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Consortium. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nat Genet.* 2015; 47(9): 1079-1084. doi: 10.1038/ng.3374
26. Park B, Sim SH, Lee KS, Kim HJ, Park IH. Genome-wide association study of genetic variants related to anthracycline-induced cardiotoxicity in early breast cancer. *Cancer Sci.* 2020; 111(7): 2579-2587. doi: 10.1111/cas.14446
27. Cascorbi I. Role of pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in the pharmacokinetics of drugs. *Pharmacol Ther.* 2006; 112(2): 457-473. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.04.009
28. Zhai X, Wang H, Zhu X, Miao H, Qian X, Li J, et al. Gene polymorphisms of ABC transporters are associated with clinical outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia. *Arch Med Sci.* 2012; 8(4): 659-671. doi: 10.5114/aoms.2012.30290
29. Ansari M, Sauty G, Labuda M, Gagne V, Rousseau J, Moghrabi A, et al. Polymorphism in multidrug resistance associated protein gene 3 is associated with outcomes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2012; 12(5): 386-394. doi: 10.1038/tpj.2011.17
30. Vulsteke C, Pfeil AM, Maggen C, Schwenkglenks M, Pettengell R, Szucs TD, et al. Clinical and genetic risk factors for epirubicin-induced cardiac toxicity in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 152(1): 67-76. doi: 10.1007/s10549-015-3437-9
31. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, Sandro GS, Caron HN, van Dalen EC, et al. Validation of variants in SLC28A3 and UGT1A6 as genetic markers predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60(8): 1375-1381. doi: 10.1002/pbc.24505
32. Hertz DL, Caram MV, Kidwell KM, Thibert JN, Gersch C, Seewald NJ, et al. Evidence for association of SNPs in ABCB1 and CBR3, but not RAC2, NCF4, SLC28A3 or TOP2B, with chronic cardiotoxicity in a cohort of breast cancer patients treated with anthracyclines. *Pharmacogenomics.* 2016; 17(3): 231-240. doi: 10.2217/pgs.15.162
33. Reichwagen A, Ziepert M, Kreuz M, Gödtel-Armbrust U, Rixecker T, Poeschel V, 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): 361-372. doi: 10.2217/pgs.14.179
34. Leong SL, Chaiyakunapruk N, Lee SW. Candidate gene association studies of anthracycline-induced cardiotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 39. doi: 10.1038/s41598-017-00075-1
35. Menna P, Recalcati S, Cairo G, Minotti G. An introduction to the metabolic determinants of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol.* 2007; 7(2): 80-85. doi: 10.1007/s12012-007-0011-7
36. Olson LE, Bedja D, Alvey SJ, Cardounel AJ, Gabrielson KL, Reeves RH. Protection from doxorubicin-induced cardiac toxicity in mice with a null allele of carbonyl reductase 1. *Cancer Res.* 2003; 63(20): 6602-6606
37. Blanco JG, Leisenring WM, Gonzalez-Covarrubias VM, Kawashima TI, Davies SM, Relling MV, et al. Genetic polymorphisms in the carbonyl reductase 3 gene CBR3 and the NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 gene NQO1 in patients who developed anthracycline-related congestive heart failure after childhood cancer. *Cancer.* 2008; 112(12): 2789-2795. doi: 10.1002/cncr.23534

38. Sági JC, Kutszegi N, Kelemen A, Fodor LE, Gézi A, Kovács GT, et al. Pharmacogenetics of anthracyclines. *Pharmacogenomics*. 2016; 17(9): 1075-1087. doi: 10.2217/pgs-2016-0036
39. Cascales A, Pastor-Quirante F, Sánchez-Vega B, Luengo-Gil G, Corral J, Ortuño-Pacheco G, et al. Association of anthracycline-related cardiac histological lesions with NADPH oxidase functional polymorphisms. *Oncologist*. 2013; 18(4): 446-453. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0239
40. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Kutok JL, Miller TL, Colan SD, Neuberg DS, et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer*. 2013; 119(19): 3555-3562. doi: 10.1002/cncr.28256
41. Armenian SH, Ding Y, Mills G, Sun C, Venkataraman K, Wong FL, et al. Genetic susceptibility to anthracycline-related congestive heart failure in survivors of haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013; 163(2): 205-213. doi: 10.1111/bjh.12516
42. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, Barhdadi A, Dubé MP, Al-Salooos H, et al. Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *J Clin Oncol*. 2012; 30(13): 1422-1428. doi: 10.1200/JCO.2010.34.3467
43. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schlüter G, Schmidt A, Rosenberger A, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation*. 2005; 112(24): 3754-3762.
44. Lin L, Yee SW, Kim RB, Giacomini KM. SLC transporters as therapeutic targets: emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2015; 14(8): 543-560. doi: 10.1038/nrd4626
45. Visscher H, Rassekh SR, Sandor GS, Caron HN, van Dalen EC, Kremer LC, et al. Genetic variants in SLC22A17 and SLC22A7 are associated with anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pharmacogenomics*. 2015; 16(10): 1-12. doi: 10.2217/pgs.15.61
46. Kwok JC, Richardson DR. Unexpected anthracycline-mediated alterations in iron-regulatory protein-RNA-binding activity: The iron and copper complexes of anthracyclines decrease RNA-binding activity. *Molecular Pharmacology*. 2002; 62(4): 888-900. doi: 10.1124/mol.62.4.888
47. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Kutok JL, Miller TL, Colan SD, Neuberg DS, et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer*. 2014; 119(19): 3555-3562. doi: 10.1002/cncr.28256
48. Vaitiekus D, Muckiene G, Vaitiekienė A, Sereikaite L, Inciuraite R, Insodaite R, et al. HFE gene variants' impact on anthracycline-based chemotherapy-induced subclinical cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*. 2021; 21(1): 59-66. doi: 10.1007/s12012-020-09595-1
49. Исубакова Д.С., Цымбал О.С., Брониовская Е.В., Литвяков Н.В., Мильто И.В., Тахауов Р.М. Метилирование промоторов генов апоптоза в лимфоцитах крови работников, подвергавшихся профессиональному внешнему облучению. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021; 171(3): 339-343.
50. Jones PA. Functions of DNA methylation: Islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature Reviews Genetics*. 2012; 13(7): 484-492. doi: 10.1038/nrg3230
51. Nafee TM, Farrell WE, Carroll WD, Fryer AA, Ismail KMK. Epigenetic control of fetal gene expression. *BJOG*. 2008; 115(2): 158-168. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01528.x
52. Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomed Pharmacother*. 2021; 139: 111708. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111708
53. Hsu PC, Kadlubar SA, Siegel ER, Rogers LJ, Todorova VK, Su LJ, Makhoul I. Genome-wide DNA methylation signatures to predict pathologic complete response from combined neoadjuvant chemotherapy with bevacizumab in breast cancer. *PLoS One*. 2020; 15(4): e0230248. doi: 10.1371/journal.pone.0230248
54. Rotini A, Martinez-Sarra E, Pozzo E, Sarripalesi M. Interactions between microRNAs and long non-coding RNAs in cardiac development and repair. *Pharmacol Res*. 2018; 157: 58-66. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.029
55. Min PK, Chan SY. The biology of circulating microRNAs in cardiovascular disease. *Eur J Clin Investig*. 2018; 45(8): 860-874. doi: 10.1111/eci.12475
56. Krauskopf J, Verheijen M, Kleinjans JC, de Kok TM, Caiment F. Development and regulatory application of microRNA biomarkers. *Biomark Med*. 2015; 9(11): 1137-1151. doi: 10.2217/bmm.15.50
57. Pereira JD, Tosatti JAG, Simões R, Luizon MR, Gomes KB, Alves MT. MicroRNAs associated to anthracycline-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: A systematic review and pathway analysis. *Biomed Pharmacother*. 2020; 131: 110709. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110709
58. *miRTarBase, database portal*. URL: <https://bio.tools/mirtarbase> [Дата доступа: 01.07.2021].
59. Desai V, Kwekel J, Vijay V, Moland C, Herman E, Lee T, et al. Early biomarkers of doxorubicin-induced heart injury in a mouse model. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014; 281: 221-229. doi: 10.1016/j.taap.2014.10.006
60. Zhao L, Qi Y, Xu L, Tao X, Han X, Yin L, et al. MicroRNA-140-5p aggravates doxorubicin-induced cardiotoxicity by promoting myocardial oxidative stress via targeting Nrf2 and Sirt2. *Redox Biol*. 2018; 15: 284-296. doi: 10.1016/j.redox.2017.12.013
61. Zhu Z, Li X, Dong H, Ke S, Zheng WH. Let-7f and miRNA-126 correlate with reduced cardiotoxicity risk in triple-negative breast cancer patients who underwent neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018; 11(10): 4987-4995.
62. Fu J, Peng C, Wang W, Jin H, Tang Q, Wei X. Let-7 g is involved in doxorubicin induced myocardial injury. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2012; 33(2): 312-317. doi: 10.1016/j.etap.2011.12.023

REFERENCES

- BD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159):1736-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
- Narezkina A, Khoban N. Anthracycline cardiotoxicity. One Step Closer to Reversing the Irreversible. *Circulation: Heart Failure*. 2019; e005910
- Chaulin AM, Duplyakov DV. Arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9(3): 69-80. (In Russ.). doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80

4. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2005; 23(30): 7685-7696. doi: 10.1200/JCO.2005.08.789
5. Chung WB, Youn HJ. Pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Korean J Intern Med*. 2016; 31(4): 625-633. doi: 10.3904/kjim.2016.017
6. Goyal V, Bews H, Cheung D, Premecz S, Mandal S, Shaikh B, et al. The cardioprotective role of N-acetyl cysteine amide in the prevention of doxorubicin and trastuzumab-mediated cardiac dysfunction. *Can J Cardiol*. 2016; 32(12): 1513-1519. doi: 10.1016/j.cjca.2016.06.002
7. Liu D, Ma Z, Di S, Yang Y, Yang J, Xu L, et al. AMPK/PGC1 α activation by melatonin attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity via alleviating mitochondrial oxidative damage and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2018; 129: 59-72. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.032
8. Ni C, Ma P, Wang R, Lou X, Liu X, Qin Y, et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity involves IFN γ -mediated metabolic reprogramming in cardiomyocytes. *J Pathol*. 2019; 247(3): 320-332. doi: 10.1002/path.5192
9. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017; 31(1): 63-75. doi: 10.1007/s10557-016-6711-0
10. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012; 18(11): 1639-1642. doi: 10.1038/nm.2919
11. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: Basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(2): e000665. doi: 10.1161/JAHA.113.000665
12. Wadugu B, Kühn B. The role of neuregulin/ErbB2/ErbB4 signaling in the heart with special focus on effects on cardiomyocyte proliferation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302(11): H2139-H2147. doi: 10.1152/ajpheart.00063.2012
13. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: Importance and management. *Eur Heart J*. 2013; 34(15): 1102-1111. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181
14. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979; 91(5): 710-717. doi: 10.7326/0003-4819-91-5-710
15. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(3): 213-220. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095
16. Seliverstova DV, Evsina OV. Cardiotoxicity of chemotherapy. *Russian Heart Journal*. 2016; 15(1): 50-57. (In Russ.)
17. Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Cardiac complications of chemotherapy: Role of imaging. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014; 16(4): 296. doi: 10.1007/s11936-014-0296-3
18. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012; 23(7): vii155-vii166.
19. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37(36): 2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
20. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, and branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18(12): 1440-1463. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005
21. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002; 20(5): 1215-1221. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215
22. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer Jr CE, Ewer M, Keefe D, 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 node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-over-expressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005; 23(31): 7811-7819. doi: 10.1200/JCO.2005.02.4091
23. Deng S, Wojnowski L. Genotyping the risk of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*. 2007; 7(2): 129-134. doi: 10.1007/s12012-007-0024-2
24. Leong SL, Chaiyakunapruk N, Lee SW. Candidate gene association studies of anthracycline-induced cardiotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 39. doi: 10.1038/s41598-017-00075-1
25. Aminkeng F, Bhavsar AP, Visscher H, Rassekh SR, Li Y, Lee JW, et al. Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Consortium. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nat Genet*. 2015; 47(9): 1079-1084. doi: 10.1038/ng.3374
26. Park B, Sim SH, Lee KS, Kim HJ, Park IH. Genome-wide association study of genetic variants related to anthracycline-induced cardiotoxicity in early breast cancer. *Cancer Sci*. 2020; 111(7): 2579-2587. doi: 10.1111/cas.14446
27. Cascorbi I. Role of pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in the pharmacokinetics of drugs. *Pharmacol Ther*. 2006; 112(2): 457-473. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.04.009
28. Zhai X, Wang H, Zhu X, Miao H, Qian X, Li J, et al. Gene polymorphisms of ABC transporters are associated with clinical outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia. *Arch Med Sci*. 2012; 8(4): 659-671. doi: 10.5114/aoms.2012.30290
29. Ansari M, Sauty G, Labuda M, Gagne V, Rousseau J, Moghrabi A, et al. Polymorphism in multidrug resistance associated protein gene 3 is associated with outcomes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J*. 2012; 12(5): 386-394. doi: 10.1038/tpj.2011.17
30. Vulsteke C, Pfeil AM, Maggen C, Schwenkglens M, Pettengell R, Szucs TD, et al. Clinical and genetic risk factors for epirubicin-induced cardiac toxicity in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 152(1): 67-76. doi: 10.1007/s10549-015-3437-9
31. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, Sandro GS, Caron HN, van Dalen EC, et al. Validation of variants in SLC28A3 and UGT1A6 as genetic markers predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(8): 1375-1381. doi: 10.1002/pbc.24505

32. Hertz DL, Caram MV, Kidwell KM, Thibert JN, Gersch C, Seewald NJ, et al. Evidence for association of SNPs in ABCB1 and CBR3, but not RAC2, NCF4, SLC28A3 or TOP2B, with chronic cardiotoxicity in a cohort of breast cancer patients treated with anthracyclines. *Pharmacogenomics*. 2016; 17(3): 231-240. doi: 10.2217/pgs.15.162
33. Reichwagen A, Ziepert M, Kreuz M, Gödtel-Armbrust U, Rixecker T, Poeschel V, 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): 361-372. doi: 10.2217/pgs.14.179
34. Leong SL, Chaiyakunapruk N, Lee SW. Candidate gene association studies of anthracycline-induced cardiotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 39. doi: 10.1038/s41598-017-00075-1
35. Menna P, Recalcati S, Cairo G, Minotti G. An introduction to the metabolic determinants of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc. Toxicol*. 2007; 7(2): 80-85. doi: 10.1007/s12012-007-0011-7
36. Olson LE, Bedja D, Alvey SJ, Cardounel AJ, Gabrielson KL, Reeves RH. Protection from doxorubicin-induced cardiac toxicity in mice with a null allele of carbonyl reductase 1. *Cancer Res*. 2003; 63(20): 6602-6606
37. Blanco JG, Leisenring WM, Gonzalez-Covarrubias VM, Kawashima TI, Davies SM, Relling MV, et al. Genetic polymorphisms in the carbonyl reductase 3 gene CBR3 and the NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 gene NQO1 in patients who developed anthracycline-related congestive heart failure after childhood cancer. *Cancer*. 2008; 112(12): 2789-2795. doi: 10.1002/cncr.23534
38. Sági JC, Kutszegi N, Kelemen A, Fodor LE, Gézi A, Kovács GT, et al. Pharmacogenetics of anthracyclines. *Pharmacogenomics*. 2016; 17(9): 1075-1087. doi: 10.2217/pgs-2016-0036
39. Cascales A, Pastor-Quirante F, Sánchez-Vega B, Luengo-Gil G, Corral J, Ortuño-Pacheco G, et al. Association of anthracycline-related cardiac histological lesions with NADPH oxidase functional polymorphisms. *Oncologist*. 2013; 18(4): 446-453. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0239
40. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Kutok JL, Miller TL, Colan SD, Neuberg DS, et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer*. 2013; 119(19): 3555-3562. doi: 10.1002/cncr.28256
41. Armenian SH, Ding Y, Mills G, Sun C, Venkataraman K, Wong FL, et al. Genetic susceptibility to anthracycline-related congestive heart failure in survivors of haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013; 163(2): 205-213. doi: 10.1111/bjh.12516
42. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, Barhdadi A, Dubé MP, Al-Saloos H, et al. Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *J Clin Oncol*. 2012; 30(13): 1422-1428. doi: 10.1200/JCO.2010.34.3467
43. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schlüter G, Schmidt A, Rosenberger A, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation*. 2005; 112(24): 3754-3762.
44. Lin L, Yee SW, Kim RB, Giacomini KM. SLC transporters as therapeutic targets: emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2015; 14(8): 543-560. doi: 10.1038/nrd4626
45. Visscher H, Rassekh SR, Sandor GS, Caron HN, van Dalen EC, Kremer LC, et al. Genetic variants in SLC22A17 and SLC22A7 are associated with anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pharmacogenomics*. 2015; 16(10): 1-12. doi: 10.2217/pgs.15.61
46. Kwok JC, Richardson DR. Unexpected anthracycline-mediated alterations in iron-regulatory protein-RNA-binding activity: The iron and copper complexes of anthracyclines decrease RNA-binding activity. *Molecular Pharmacology*. 2002; 62(4): 888-900. doi: 10.1124/mol.62.4.888
47. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Kutok JL, Miller TL, Colan SD, Neuberg DS, et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer*. 2014; 119(19): 3555-3562. doi: 10.1002/cncr.28256
48. Vaitiekus D, Muckiene G, Vaitiekiene A, Sereikaite L, Inciuraitė R, Insodaite R, et al. HFE gene variants' impact on anthracycline-based chemotherapy-induced subclinical cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*. 2021; 21(1): 59-66. doi: 10.1007/s12012-020-09595-1
49. Isubakova DS, Tsybmal OS, Bronikovskaya EV, Litviakov NV, Milto IV, Takhauov RM. Determination of the degree of methylation of apoptosis gene promoters in blood lymphocytes of workers exposed to long-term external irradiation in the course of professional activity. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 171(3): 339-343. (In Russ)
50. Jones PA. Functions of DNA methylation: Islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature Reviews Genetics*. 2012; 13(7): 484-492. doi: 10.1038/nrg3230
51. Nafee TM, Farrell WE, Carroll WD, Fryer AA, Ismail KMK. Epigenetic control of fetal gene expression. *BJOG*. 2008; 115(2): 158-168. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01528.x
52. Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomed Pharmacother*. 2021; 139: 111708. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111708
53. Hsu PC, Kadlubar SA, Siegel ER, Rogers LJ, Todorova VK, Su LJ, Makhoul I. Genome-wide DNA methylation signatures to predict pathologic complete response from combined neoadjuvant chemotherapy with bevacizumab in breast cancer. *PLoS One*. 2020; 15(4): e0230248. doi: 10.1371/journal.pone.0230248
54. Rotini A, Martinez-Sarra E, Pozzo E, Sarripaoli M. Interactions between microRNAs and long non-coding RNAs in cardiac development and repair. *Pharmacol Res*. 2018; 157: 58-66. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.029
55. Min PK, Chan SY. The biology of circulating microRNAs in cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*. 2018; 45(8): 860-874. doi: 10.1111/eci.12475
56. Krauskopf J, Verheijen M, Kleinjans JC, de Kok TM, Caiment F. Development and regulatory application of microRNA biomarkers. *Biomark Med*. 2015; 9(11): 1137-1151. doi: 10.2217/bmm.15.50
57. Pereira JD, Tosatti JAG, Simões R, Luizon MR, Gomes KB, Alves MT. MicroRNAs associated to anthracycline-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: A systematic review and pathway analysis. *Biomed Pharmacother*. 2020; 131: 110709. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110709
58. miRTarBase, database portal. URL: <https://bio.tools/mirtarbase> [Дата доступа: 01.07.2021].
59. Desai V, Kwekel J, Vijay V, Moland C, Herman E, Lee T, et al. Early biomarkers of doxorubicin-induced heart injury in a mouse model. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014; 281: 221-229. doi: 10.1016/j.taap.2014.10.006

60. Zhao L, Qi Y, Xu L, Tao X, Han X, Yin L, et al. MicroRNA-140-5p aggravates doxorubicin-induced cardiotoxicity by promoting myocardial oxidative stress via targeting Nrf2 and Sirt2. *Redox Biol.* 2018; 15: 284-296. doi: 10.1016/j.redox.2017.12.013

61. Zhu Z, Li X, Dong H, Ke S, Zheng WH. Let-7f and miRNA-126 correlate with reduced cardiotoxicity risk in triple-negative breast

cancer patients who underwent neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018; 11(10): 4987-4995.

62. Fu J, Peng C, Wang W, Jin H, Tang Q, Wei X. Let-7 g is involved in doxorubicin induced myocardial injury. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2012; 33(2): 312-317. doi: 10.1016/j.etap.2011.12.023

Сведения об авторах

Синицкий Максим Юрьевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: sinitsky.maxim@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4824-2418>

Цепочкина Анна Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: seroav1991@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>

Хуторная Мария Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: masha_hut@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9714-4080>

Понасенко Анастасия Валериевна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией геномной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: ponaav@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>

Сумин Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: sumian@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0963-4793>

Information about the authors

Maxim Yu. Sinitsky – Cand. Sc. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: sinitsky.maxim@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4824-2418>

Anna V. Tsepokina – Junior Research Officer at the Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: seroav1991@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>

Mariya V. Khutornaya – Junior Research Officer at the Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: masha_hut@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9714-4080>

Anastasia V. Ponasenko – Cand. Sc. (Med.), Head of the Laboratory Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: ponaav@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>

Aleksei N. Sumin – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: sumian@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0963-4793>