

## КЛИНИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Гвалдин Д.Ю., Тимошкина Н.Н., Ващенко Л.Н., Новикова И.А., Владимиров Л.Ю., Сторожакова А.Э., Сагакянц А.Б.

### ПОЛИМОРФИЗМ RS4673 И УРОВЕНЬ ПАРАОКСОНАЗЫ 1 В ПЛАЗМЕ КРОВИ – НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ АНТРАЦИКЛИН-ОПОСРЕДОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ, 344037, Ростов-на-Дону, Россия

Целью настоящей работы являлось исследование эффективности молекулярно-генетических тестов, основанных на идентификации полиморфизма rs4673 CYP1A (c.242C>T) и определении в плазме крови уровня параоксоназы 1 (PON1) у пациенток с онкозаболеванием молочной железы (РМЖ), для прогнозирования и диагностики антрациклин-опосредованной кардиотоксичности (АОК).

Проведено генотипирование rs4673 CYP1A (c.242C>T) и исследование уровня PON1 в плазме крови 280 пациенток европеоидного типа с гистологически верифицированным диагнозом РМЖ, получавших комплексное лечение на базе НМИЦ онкологии.

По результатам наблюдения в течении как минимум 8 месяцев были выделены две группы: группа 1 (257 человек) без диагностированных сердечно-сосудистых изменений; группа 2 (23 человека) – пациентки с подострой и ранней хронической формой АОК. Установлено, что у носителей полиморфизма rs4673 повышается вероятность развития АОК в 6,8 раз ( $p=0,001$ ). В плазме крови обеих групп больных было описано повышение уровня PON1 после четвертого курса по сравнению с исходным уровнем (группа 1 –  $p=0,036$ , группа 2 –  $p=0,048$ ). Содержание исследуемого фермента было выше в плазме крови пациенток с диагностированной АОК по сравнению с больными без сердечно-сосудистых осложнений как до химиотерапии ( $p=0,001$ ), так и после четвертого курса ( $p=0,023$ ). Тест, основанный на определении концентрации PON1 в плазме крови больных после четвертого курса химиотерапии, отличался высокими метриками качества: чувствительность – 100%, специфичность – 70,8%, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,825 при пороговом уровне PON1 равным 2,9 нг/мл. Наличие генотипа T/T обуславливало высокий уровень PON1 в плазме крови после четвертого курса химиотерапии ( $p=0,012$ ).

Представленные результаты обладают практической значимостью, поскольку позволяют получить данные о риске и ранней диагностике осложнений в короткие сроки, которые в дальнейшем могут быть верифицированы с помощью клинико-инструментальных методов.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; антрациклин-опосредованная кардиотоксичность; CYP1A; параоксоназа 1.

**Для цитирования:** Гвалдин Д.Ю., Тимошкина Н.Н., Ващенко Л.Н., Новикова И.А., Владимиров Л.Ю., Сторожакова А.Э., Сагакянц А.Б. Полиморфизм rs4673 и уровень параоксоназы 1 в плазме крови – новые перспективы в прогнозировании и ранней диагностике антрациклин-опосредованной кардиотоксичности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (2): 123-128. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-2-123-128>

**Для корреспонденции:** Гвалдин Дмитрий Юрьевич, канд.биол.наук, науч. сотр. лаб. молекулярной онкологии; e-mail: 89dmitry@mail.ru

**Финансирование.** Финансирование осуществлялось в рамках государственного задания «Молекулярно-генетические предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных раком молочной железы, подвергнутых лекарственной терапии».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.08.2021

Принята к печати 24.09.2021

Опубликовано 23.02.2022

Gvaldin D. Yu., Timoshkina N.N., Vashchenko L.N., Novikova I.A., Vladimirova L. Yu., Storozhakova A.E., Sagakyants A.B.

#### RS4673 AND PON1 LEVEL IN BLOOD PLASMA – NEW PROSPECTS IN PREDICTION AND EARLY DIAGNOSTICS OF ANTHRACYCLINE-MEDIATED CARDIOTOXICITY

National Medical Research Centre for Oncology, 344037, Rostov-on-Don, Russia

The purpose of this study was to research the effectiveness of molecular genetic tests based on the determination of the rs4673 CYP1A polymorphism (c.242C>T) and the level of paraoxonase 1 (PON1) in the blood plasma of patients with breast cancer (BC) for predicting and diagnosing anthracycline-mediated cardiotoxicity (AMC).

The genotyping of rs4673 CYP1A (c.242C>T) and the study of the PON1 level in the blood plasma of 280 patients of the Caucasian type with a histologically verified diagnosis of breast cancer, who received complex treatment on the basis of the National Medical Research Center of Oncology, were carried out.

Based on the results of observation for at least 8 months, two groups were identified: group 1 (257 people) without diagnosed cardiovascular changes; group 2 (23 people) – patients with subacute and early chronic AMC. It was found that carriers of the rs4673 polymorphism increase the likelihood of developing AMC by 6.8 times ( $p = 0.001$ ). In the blood plasma of both groups of patients, an increase in the level of PON1 was described after the fourth course compared to the initial level (group 1 –  $p = 0.036$ , group 2 –  $p = 0.048$ ). The level of the studied enzyme was higher in the blood plasma of patients with diagnosed AMC compared with patients without cardiovascular complications (before chemotherapy –  $p = 0.001$ , after the fourth course –  $p =$

0.023). The test based on the measurement of the concentration of PON1 in the blood plasma of patients after the fourth course of chemotherapy was distinguished by high quality metrics: sensitivity – 100%, specificity – 70.8%, area under the ROC-curve (AUC) – 0.825 with a threshold level of PON1 equal to 2, 9 ng/μL. The presence of the T/T genotype caused a high level of PON1 in the blood plasma after the fourth course of chemotherapy ( $p = 0.012$ ). The results of our work are of undoubted practical importance, since they allow us to obtain data on the prognosis and diagnosis of a patient in a short time, which can later be verified using clinical and instrumental methods.

**Key words:** breast cancer; anthracycline-mediated cardiotoxicity; CYBA; paraoxonase 1.

**For citation:** Gvaldin D.Yu., Timoshkina N.N., Vashchenko L.N., Novikova I.A., Vladimirova L.Yu., Storozhakova A.E., Sagakyants A.B. RS4673 and pon1 level in blood plasma – new prospects in prediction and early diagnostics of anthracycline-mediated cardiotoxicity. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (2): 123-128 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-2-123-128>

**For correspondence:** Gvaldin D.Y., PhD, scientific researcher at the laboratory of molecular oncology; e-mail: 89dmitry@mail.ru

**Information about authors:**

Gvaldin D.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8633-2660>;  
Timoshkina N.N., <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>;  
Vashenko L.N., <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>;  
Novikova I.A., <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>;  
Vladimirova L.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>;  
Storozhakova A.E., <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>;  
Sagakyants A.B., <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>.

**Conflict of interests.** The authors declare the absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** Funding was provided as part of the state assignment «Molecular genetic predispositions for cardiovascular complications in patients with breast cancer subjected to drug therapy».

Received 24.08.2021  
Accepted 24.09.2021  
Published 23.02.2022

**Введение.** Последние годы внесли существенные изменения в схемы лечения онкологических заболеваний, прежде всего, за счет появления новых таргетных препаратов и усовершенствования иммунотерапевтических подходов. Однако цитотоксическая химиотерапия, в основе которой лежит применение антрациклиновых антибиотиков, остается стандартом лечения различных типов злокачественных новообразований. На сегодняшний день до 60% онкологических больных получают антрациклиновые препараты [1]. Несмотря на их противоопухолевую эффективность, существует риск кардиотоксических проявлений, снижающих продолжительность и качество жизни пациентов.

Антрациклин-опосредованная кардиотоксичность (АОК) характеризуется широким спектром клинических проявлений, к которым относятся аритмии, кардиомиопатия, перикардит, дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность. Диагностика осложняется длительным бессимптомным периодом, характерным для ранней и поздней хронических форм. Клинико-инструментальных методов, таких, как электро- и эхокардиография, явно недостаточно для своевременного выявления кардиотоксических проявлений и коррекции терапевтической стратегии.

Длительный бессимптомный период течения АОК и поздняя диагностика посредством известных клинико-инструментальных методов побудили исследователей сосредоточить внимание на поиске молекулярно-генетических маркеров, способных прогнозировать риски и выявить ранние сердечно-сосудистые изменения на фоне химиотерапии. Считается, что наилучшим образом оценить индивидуальные риски АОК можно с помощью генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [1], тогда как диагностический потенциал приписывают циркулирующим в крови белкам и низкомолекулярным соединениям, уровень которых подвержен ранним изменениям в ответ на кардиотоксический эф-

фект [2]. Наше исследование является продолжением скрининговых работ [3-6] и посвящено оценке эффективности тестов, основанных на генотипировании наследственного полиморфизма rs4673 *CYBA* (с.242C>T) и уровня параоксоназы 1 (PON1) в плазме крови пациентов с раком молочной железы (РМЖ), для прогнозирования и диагностики АОК.

**Материал и методы.** В исследование вошли 280 пациенток (медиана возраста – 50 лет, размах варьирования – от 22 до 71 года) европеоидного типа с РМЖ без диагностированных сердечно-сосудистых изменений на дохимиотерапевтическом этапе, проходивших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии» в 2019-2020 гг. Для всех пациенток было показано проведение 4 курсов химиотерапии с антрациклиновыми антибиотиками по схеме AC: доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup>+ циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1 день каждые 3 недели. По результатам обследования, с учетом анамнеза, инструментальных методов исследования – электрокардиографии, эхокардиографии, проведенных перед началом курсов химиотерапии, пациентки были разделены на две группы: группа 1 (257 человек) без диагностированных сердечно-сосудистых изменений; группа 2 (23 человека) – пациентки с подострой и ранней хронической формой АОК.

Однонуклеотидный полиморфизм rs4673 *CYBA* (с.242C>T) был выбран на основании базы полногеномного поиска ассоциаций генотип-фенотип The NHGRI-EBI GWAS Catalog [7] и фармакогенетического портала PharmGKB [8]. Для генотипирования rs4673 выделяли ДНК из крови с использованием DNA-sorb-B (AmpliSens, Russia) и проводили HRM-PCR (High Resolution Melt Polymerase chain reaction) на амплификаторе “CFX96” (Bio-Rad, США). Валидировали полученные результаты методом секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 (Applied Biosystems, США). Для HRM использованы праймеры:

прямой – 5'-TCTCGCCTTCCTCCCTCC-3', обратный – 5'-TAAAGGGCCCGAACAGCTTC-3', для секвенирования: прямой – 5'-AGGGCAGCAAAGGAGTCC-3', обратный – 5'-TGGGACAGTGGGGAGGGT-3'.

Измерение содержания PON1 до начала химиотерапии и после четвертого курса проводили в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы ELISA PON1 производства Cloud-Clone Corp. (Wuhan, China/USA) в соответствии с инструкцией производителя. Оценку результатов анализа осуществляли на анализаторе иммуноферментных реакций АИФР-01 (УНИПИАИ, Россия).

Статистический анализ распределения аллелей и генотипов проводили с использованием пакета «SNPassoc» в программной вычислительной среде R 4.0.4 [9]. Распределение частот аллелей и генотипов в когорте пациентов с РМЖ сравнивали с европейской популяцией, используя данные популяционной базы 1000Genomes и критерий  $\chi^2$ . Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий отвергали при пороговом уровне  $p < 0,05$ . Различия между группами и в динамике уровня PON1 оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Возможные ассоциации между содержанием фермента и генотипами rs4673 проверяли с помощью биномиальной регрессии. Критерии качества диагностического теста исследовали с помощью ROC-анализа и пакета «pROC» [10].

Проведенные исследования выполнялись в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией.

**Результаты.** Распределение частот аллелей и генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга в

группе 1 и европейской популяции, в отличие от группы 2 ( $p=0,038$ ).

Сравнение частоты аллелей и генотипов rs4673 у больных РМЖ без признаков АОК не выявило статистически достоверных различий по сравнению с европейской популяцией (табл. 1). Напротив, в группе пациентов с АОК аллельная частота rs4673 и частота генотипов значительно отличались как от европейской популяции, так и от группы 1.

В ходе исследования возможных ассоциаций между rs4673 и риском развития АОК установлен значительный вклад данного полиморфизма в предрасположенность к сердечно-сосудистым осложнениям на фоне антрациклиновой химиотерапии (табл. 2). Так, наличие генотипов С/Т и Т/Т у больных РМЖ повышает вероятность развития АОК в 6,8 раз.

В ходе химиотерапевтического лечения (ХЛ) было отмечено повышение уровня PON1 после 4-го курса в двух группах (рис. 1, а). Однако, содержание исследуемого фермента было выше в плазме крови пациенток с диагностированной АОК по сравнению с больными без сердечно-сосудистых осложнений (рис. 1, б) не только после проведенной антрациклин-содержащей терапии, но и до начала лечения.

Мы сравнили диагностический потенциал тестов, основанных на измерении уровня PON1 в плазме крови до химиотерапии и после четвертого курса химиотерапии, с помощью ROC-анализа (рис. 2). Наилучшие метрики качества были характерны для теста (рис. 2, б), в основе которого лежит измерение содержания PON1 после четвертого курса химиотерапии в сравнении с тестом (рис. 2, а), где концентрация фермента измерялась до начала

Таблица 1

**Распределение частот аллелей и генотипов с.242C>T rs4673 (CYBA) в группах больных без признаков АОК и больных с кардиотоксичностью в сравнении с европейской популяцией условно здоровых доноров**

Генотипы /аллели	Группа 1, число (частота)	Группа 2, число (частота)	Европейская популяция (1000Genome), число (частота)	p
С/С	101 (0,393)	2 (0,087)	212 (0,421)	0,451*
С/Т	113 (0,440)	17 (0,739)	238 (0,473)	0,006**
Т/Т	43 (0,167)	4 (0,174)	53 (0,105)	0,011 <sup>c</sup>
С	315 (0,613)	21 (0,457)	662 (0,658)	0,082 <sup>a</sup>
Т	199 (0,387)	25 (0,543)	344 (0,342)	0,006 <sup>b</sup> 0,041 <sup>c</sup>

Примечание. \* – p-значение, полученное при сравнении группы 1 с европейской популяцией; \*\* – p-значение, полученное при сравнении группы 2 с европейской популяцией; \*\*\* – p-значение, полученное при сравнении группы 2 с группой 1.

Таблица 2

**Статистические характеристики моделей наследования с.242C>T rs4673 (CYBA)**

Название модели	Генотипы	Группа 1, число (частота)	Группа 2, число (частота)	OR	95% ДИ: нижняя – верхняя границы	p	AIC
Кодоминантная модель	С/С	101 (0,393)	2 (0,087)	1		0,004	153,9
	С/Т	113 (0,440)	17 (0,739)	7,6	1,71-33,69		
	Т/Т	43 (0,167)	4 (0,174)	4,7	0,83-26,62		
<b>Доминантная модель</b>	<b>С/С</b>	<b>101 (0,393)</b>	<b>2 (0,087)</b>	<b>1</b>		<b>0,001</b>	<b>152,7</b>
	<b>С/Т-Т/Т</b>	<b>156 (0,607)</b>	<b>21 (0,913)</b>	<b>6,8</b>	<b>1,56-29,62</b>		
Рецессивная модель	С/С-С/Т	214 (0,833)	19 (0,826)	1		0,936	163,0
	Т/Т	43 (0,167)	4 (0,174)	1,05	0,34-3,23		
Сверхдоминантная модель	С/С-Т/Т	144 (0,56)	6 (0,261)	1		0,005	155,2
	С/Т	113 (0,44)	17 (0,739)	3,61	1,38-9,46		
Лог-аддитивная модель	-	257 (0,918)	23 (0,082)	1,85	1,01-3,39	0,043	158,9

Примечание. Здесь и в табл. 3: жирным шрифтом выделена лучшая модель в соответствие с критерием Акаике (AIC).

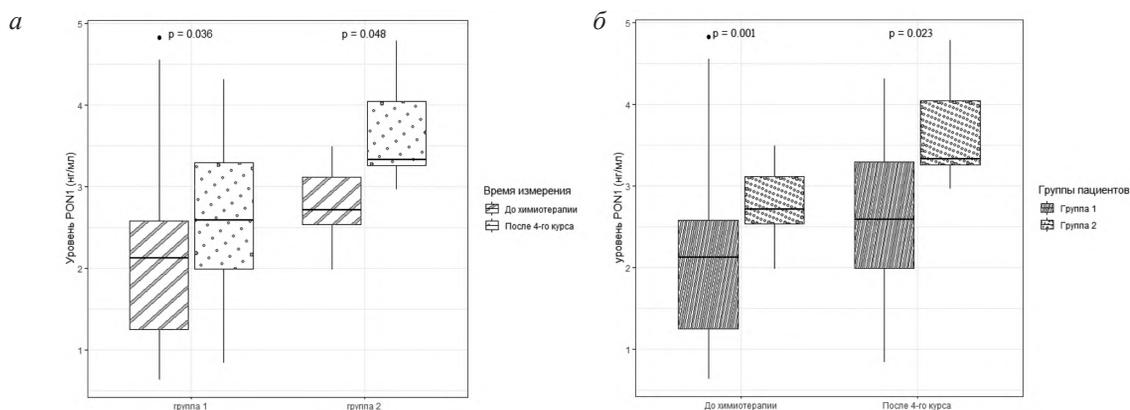


Рис. 1. Сравнение уровня PON1 в плазме крови (а) до химиотерапии и после четвертого курса химиотерапии; (б) в группе больных без признаков АОК и в группе с диагностированной кардиотоксичностью.

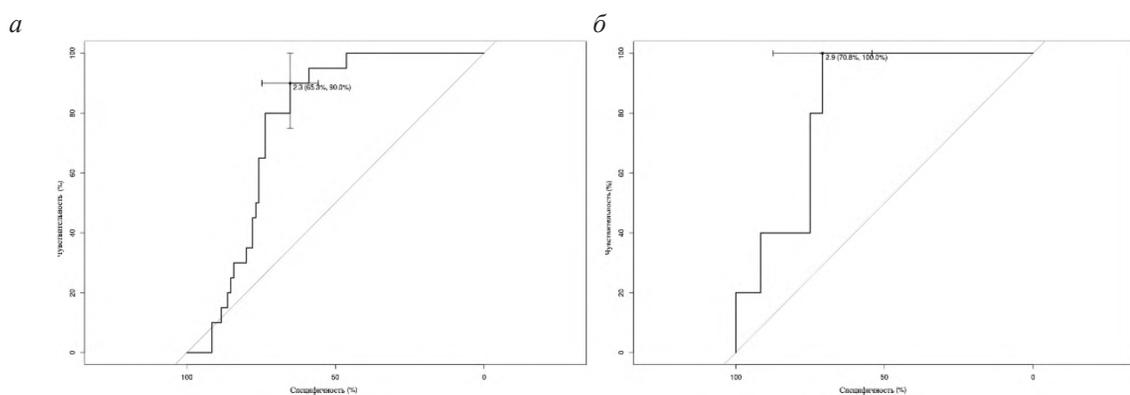


Рис. 2. ROC-кривые теста, основанного на измерении уровня PON1 в плазме крови до начала химиотерапии (а) и теста, основанного на измерении уровня PON1 в плазме крови после четвертого курса химиотерапии (б).

химиотерапии: чувствительность – 100%, специфичность – 70,8%, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,825 при пороговом уровне PON1 равным 2,9 нг/мкл против чувствительности равной 90%, специфичности – 65,3% и AUC – 0,762% при пороговом содержании PON1 равным 2,3 нг/мкл, соответственно.

Результаты регрессионного анализа продемонстрировали связь ТТ генотипа rs4673 с высоким уровнем PON1 после четвертого курса химиотерапии (табл. 3). Ассоциаций между генотипами rs4673 и содержанием фермента в плазме крови до начала химиотерапии обнаружено не было.

**Обсуждение.** Окислительный стресс играет ключевую роль в патогенезе АОК. Антрациклины такие, как доксорубин, проникая в ткань миокарда, подвергаются трансформации в семихиноны за счет взаимодействия с активными формами кислорода (АФК), продуцируемыми прооксидантными ферментами [11]. К таким ферментам относятся НАДФН-оксидазы (NOX) – группа трансмембранных белков, способных переносить электроны от НАДФН и восстанавливать кислород до супероксид-анион радикала и перекиси водорода [12]. НАДФН-оксидаза представляет собой сложно организованный мультисубъединичный фермент, включающий мембранные и цитозольные компоненты, которые активно взаимодействуют в ответ на широкий спектр стимулов, в результате включаются в осуществление множества функций, начиная защитой от инфекции и заканчивая передачей клеточных сигналов и регуляцией экспрессии генов [13].

Группа NOX представлена семью изоформами (NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, Duox1 и Duox2), широко распространенными в различных типах клеток. Однако в кардиомиоцитах преимущественно экспрессируется NOX2 [13]. Известно, что NOX2 в кардиомиоцитах способствует переходу доксорубина в семихиноновый радикал, который в свою очередь может принимать электрон от цитохрома с и взаимодействовать с гемом комплекса I электрон-транспортной сети митохондрий, тем самым, выполняя роль пускового механизма апоптотической программы [14].

Как упоминалось выше в состав НАДФН-оксидазных комплексов входят цитозольные компоненты (p40<sup>phox</sup>, p47<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup> и ГТФаза Rac) и белковые элементы, расположенные в цитоплазматической мембране (gp91<sup>phox</sup>, p22<sup>phox</sup> и ГТФазный белок Rap1A) [13, 15]. Легкую альфа-субъединицу p22<sup>phox</sup> кодирует ген *СУВА*, локализованный на длинном плече хромосомы 16. Полиморфизм rs4673 (с.242С>Т) в 4 экзоне гена *СУВА* обуславливает изменения во вторичной структуре и каталитической активности NOX2 [16]. Ранее, L. Wojnowski и соавт. [17] предположили возможную ассоциацию между rs4673 и острой формой АОК (OR = 2,0; 95% ДИ: 1,0-3,9). В последующих исследованиях Y. Li и соавт. [18] продемонстрировали вклад Т/Т генотипа в повышение активности NOX. Данный генотип был связан с неблагоприятным прогнозом и низкой выживаемостью пациентов с диффузной В-клеточной лимфомой, проходивших курсы лечения по схеме R-CHOP [19]. Результаты нашего

Анализ ассоциаций генотипов с.242C>T rs4673 (CYBA) с уровнем PON1 после четвертого курса химиотерапии

Название модели	Генотипы	Me	SE	Dif	95% ДИ: нижняя – верхняя границы	p	AIC
Кодоминантная модель	C/C	2,718	0,3491	0		0,046	86,90
	C/T	2,660	0,3387	-0,0573	-1,158-1,043		
	T/T	4,355	0,7955	1,6371	0,317-2,958		
Доминантная модель	C/C	2,718	0,3491	0		0,333	90,80
	C/T-T/T	3,265	0,407	0,5478	-0,539-1,635		
Рецессивная модель	C/C-C/T	<b>2,692</b>	<b>0,2389</b>	<b>0</b>		<b>0,012</b>	<b>84,90</b>
	T/T	<b>4,355</b>	<b>0,7955</b>	<b>1,6629</b>	<b>0,465-2,860</b>		
Сверхдоминантная модель	C/C-T/T	3,229	0,3834	0		0,331	90,80
	C/T	2,660	0,3387	-0,5689	-1,693-0,555		
Лог-аддитивная модель	-	-	-	0,6886	0,024-1,353	0,054	87,74

Примечание. Me – среднее арифметическое, Se – стандартное отклонение, Dif – разница между средними.

исследования согласуются с литературными данными и свидетельствуют о связи доминантной модели rs4673 с риском подострой (первые проявления наблюдаются в течение нескольких недель с начала химиотерапии) и ранней хронической АОК (первые проявления обнаруживаются через год после завершения последнего курса химиотерапии) у больных РМЖ.

В норме генерация АФК в клетке нивелируется активностью ферментов антиоксидантной линии защиты, в число которых входят параоксоназы. Данное семейство представлено тремя ферментами – PON1, PON2 и PON3. Первая и третья изоформы синтезируются в печени, после чего секретируются в кровоток, где пребывают в связанном состоянии с липопротеинами высокой плотности. Вторая изоформа локализуется в митохондриях дофаминэргических нейронов и астроцитов, в меньшем количестве обнаруживается в митохондриях легких, печени, почек, сердца, тонкого кишечника и других органах [20]. Каталитический центр параоксоназ связан с широким спектром функциональных активностей. PON1 объединяет все типы активностей, характерных как для PON2 (лактоназная и слабая арилэстеразная активность), так и для PON3, которая проявляет высокие лактоназные, слабые арилэстеразные и параоксоназные свойства [21]. Кроме того, все изоформы участвуют в защите от окислительного стресса за счет реализации пероксидазной активности [22].

Важным регулятором экспрессии антиоксидантных ферментов является фактор транскрипции Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) [23], которой посредством взаимодействия с промотором усиливает экспрессию глутатион-S-трансферазы, гамма-глутамилцистеин синтетазы и НАД(Ф)Н-хинон оксидоредуктазы типа 1. Считается, что данный механизм лежит в основе положительной регуляции транскрипции PON1. В свою очередь, редокс-изменения, обусловленные активностью NOX, способны активировать ERK-сигнальный путь и, в конечном итоге, Nrf2. Интересно, что регуляция возможна и в обратном направлении: Nrf2 индуцирует транскрипцию NOX [24].

Высокая активность NOX тесно связана с ишемическими изменениями [25], которые являются наиболее распространенными проявлениями, выявляемыми на электрокардиограмме [26]. М.Р. Kasprzak и соавт. [27] показали, что ишемические изменения, возникающие после стентирования левой главной коронарной артерии, могут индуцировать транскрипцию PON1 и обуславливать повышение уровня данного фермента в сыворотке

крови больных со стенозом левой главной коронарной артерии. Можно предположить, что аналогичный механизм реализуется у больных с кардиотоксическими проявлениями, у которых уровень PON1 повышался в ходе химиотерапевтического лечения и был выше по сравнению с группой без сердечно-сосудистых осложнений (см. рис. 1). Нам удалось установить, что с помощью вышеупомянутого показателя можно с достаточно высокой точностью отследить изменения, характерные для АОК, уже после четвертого курса антрациклиновой химиотерапии (рис. 2, б).

**Заключение.** Проблема АОК не теряет своей актуальности в виду дефицита информативных методов прогнозирования и диагностики, которые ускорили бы реализацию персонализированного подхода и снизили бы риски возможных осложнений у онкологических больных. В нашей работе продемонстрировано, что генотипирование пациентов по полиморфизму rs4673 позволяет заранее стратифицировать группу риска, а определение уровня PON1 в плазме крови после четвертого курса химиотерапии – выявить больных с АОК и своевременно скорректировать выбранную тактику лечения. Описанные тесты являются малоинвазивными и не требуют существенных материальных расходов. Их выполнение дает возможность получить данные о прогнозе и диагнозе пациента в короткие сроки, которые в дальнейшем могут быть верифицированы с помощью клинико-инструментальных методов. Кроме того, результаты работы позволили приблизиться к пониманию фундаментальных аспектов патогенеза АОК. Их последующее изучение раскрывает широкие перспективы в разработке и совершенствовании схем лечения, позволяющих минимизировать риски сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1–19, 21–27  
 см. REFERENCES)

- Кит О.И., Гвалдин Д.Ю., Омельчук Е.П., Тимошкина Н.Н. Современные представления о предикторах и биомаркерах ранней диагностики антрациклин-опосредованной кардиотоксичности (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(3): 141-8.
- Боровкова Е.И., Антипова Н.В., Корнеев Т.В., Шапаронов М.И., Боровков И.М. Параоксоназа: универсальный фактор антиоксидантной защиты организма человека. *Вестник РАМН*. 2017; 72(1): 5–10.

REFERENCES

1. Bhatia S. Genetics of Anthracycline Cardiomyopathy in Cancer Survivors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2020; 2(4): 539-52.
2. Kit O.I., Gvaldin D.Yu., Omelchuk E.P., Timoshkina N.N. Current views on predictors and biomarkers of early diagnosis of anthracycline-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2020; 65(3): 141-8. (in Russian)
3. Schneider B.P., Shen F., Gardner L., Radovich M., Li L., Miller K.D. et al. Genome-Wide Association Study for Anthracycline-Induced Congestive Heart Failure. *Clin. Cancer Res.* 2017; 23(1): 43-51.
4. 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): 361-72.
5. Demissei B.G., Hubbard R.A., Zhang L., Smith A.M., Sheline K., McDonald C. et al. Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction. *J. Am. Heart. Assoc.* 2020; 9(2): e014708.
6. Putt M., Hahn V.S., Januzzi J.L., Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C. et al. Longitudinal Changes in Multiple Biomarkers Are Associated with Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *Clin. Chem.* 2015; 61(9): 1164-72.
7. Buniello A., MacArthur J.A.L., Cerezo M., Harris L.W., Hayhurst J., Malangone C. et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(D1): D1005-D1012.
8. Whirl-Carrillo M., McDonagh E.M., Hebert J.M., Gong L., Sangkuhl K., Thorn C.F. et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 92(4): 414-7.
9. González J.R., Armengol L., Solé X., Guinó E., Mercader J.M., Estivill X. et al. SNPassoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics.* 2007; 23(5): 644-5.
10. Robin X., Turck N., Hainard A., Tiberti N., Lisacek F., Sanchez J.C. et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics.* 2011; 12: 77.
11. Cappetta D., De Angelis A., Sapio L., Prezioso L., Illiano M., Quaini F. et al. Oxidative Stress and Cellular Response to Doxorubicin: A Common Factor in the Complex Milieu of Anthracycline Cardiotoxicity. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: 1521020.
12. Skonieczna M., Hejmo T., Poterala-Hejmo A., Cieslar-Pobuda A., Buldak R.J. NADPH Oxidases: Insights into Selected Functions and Mechanisms of Action in Cancer and Stem Cells. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: 9420539.
13. Panday A., Sahoo M.K., Osorio D., Batra S. NADPH oxidases: an overview from structure to innate immunity-associated pathologies. *Cell. Mol. Immunol.* 2015; 12(1): 5-23.
14. Songbo M., Lang H., Xinyong C., Bin X., Ping Z., Liang S. Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol. Lett.* 2019; 307: 41-8.
15. Sorce S., Stocker R., Seredenina T., Holmdahl R., Aguzzi A., Chio A. et al. NADPH oxidases as drug targets and biomarkers in neurodegenerative diseases: What is the evidence? *Free Radic. Biol. Med.* 2017; 112: 387-96.
16. Mazaheri M., Karimian M., Behjati M., Raygan F., Hosseinzadeh Colagar A. Association analysis of rs1049255 and rs4673 transitions in p22phox gene with coronary artery disease: A case-control study and a computational analysis. *Ir. J. Med. Sci.* 2017; 186(4): 921-8.
17. 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): 3754-62.
18. Li Y.Y., Gong G., Geng H.Y., Qian Y. p22phox C242T gene polymorphism and overt diabetic nephropathy: a meta-analysis of 1,452 participants. *Korean J. Intern. Med.* 2017; 32(6): 1045-52.
19. Rossi D., Rasi S., Franceschetti S., Capello D., Castelli A., De Paoli L. 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(6): 1118-26.
20. Borovkova E.I., Antipova N.V., Korneenko T.V., Shakhparonov M.I., Borovkov I.M. Paraonase: The Universal Factor of Antioxidant Defense in Human Body. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2017; 72(1): 5-10. (in Russian)
21. Taler-Verčič A., Goličnik M., Bavec A. The Structure and Function of Paraonase-1 and Its Comparison to Paraonase-2 and -3. *Molecules.* 2020; 25(24): 5980.
22. Shokri Y., Variji A., Nosrati M., Khonakdar-Tarsi A., Kianmehr A., Kashi Z. et al. Importance of paraonase 1 (PON1) as an antioxidant and antiatherogenic enzyme in the cardiovascular complications of type 2 diabetes: Genotypic and phenotypic evaluation. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 161: 108067.
23. Ponce-Ruiz N., Murillo-González F.E., Rojas-García A.E., Mackness M., Bernal-Hernández Y.Y., Barrón-Vivanco B.S. et al. Transcriptional regulation of human Paraonase 1 by nuclear receptors. *Chem. Biol. Interact.* 2017; 268: 77-84.
24. Kovac S., Angelova P.R., Holmström K.M., Zhang Y., Dinkova-Kostova A.T., Abramov A.Y. Nrf2 regulates ROS production by mitochondria and NADPH oxidase. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1850(4): 794-801.
25. Duan J., Gao S., Tu S., Lenahan C., Shao A., Sheng J. Pathophysiology and Therapeutic Potential of NADPH Oxidases in Ischemic Stroke-Induced Oxidative Stress. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021: 6631805.
26. Trapani D., Zagami P., Nicolò E., Pravettoni G., Curigliano G. Management of Cardiac Toxicity Induced by Chemotherapy. *J. Clin. Med.* 2020; 9(9): 2885.
27. Kasprzak M.P., Olasińska-Wisniewska A., Gryszczyńska B., Budzyń M., Lesiak M., Trojnarśka O. et al. Changes in the Nrf2/Keap1 Ratio and PON1 Concentration in Plasma of Patients Undergoing the Left Main Coronary Artery Stenting. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020; 2020: 8249729.