

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИМОРФНОГО СТАТУСА RS35068180 ГЕНА MMP-3 В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРА РАЗВИТИЯ РАННЕЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ ДОКСОРУБИЦИНОМ

Карпуть И.А.¹, Снежицкий В.А.¹, Курбат М.Н.¹, Бабенко А.С.²

¹*Гродненский государственный медицинский университет,*

²*Белорусский государственный медицинский университет*

Актуальность. На протяжении последних 60 лет доксорубицин и другие препараты антрациклинового ряда используются для лечения злокачественных новообразований различных локализаций. Применение доксорубицина сопровождается развитием кардиотоксического эффекта. В связи с этим поиск и внедрение в рутинную клиническую практику новых предикторов развития кардиотоксичности (КТ) является одной из самых актуальных задач современных медико-биологических исследований в области онкологии [1]. Несмотря на то, что накопленных данных все еще недостаточно для полного понимания природы КТ, получено немало свидетельств, подтверждающих важность использования ряда индивидуальных генетических и эпигенетических параметров для прогнозирования этого эффекта на фоне химиотерапии (ХТ) [2]. Многолетний опыт изучения взаимосвязи полиморфизма генов семейства матриксных металлопротеиназ (ММР) с риском развития острых и хронических заболеваний показал их высокий потенциал как предикторов широкого спектра патологий сердечно-сосудистой системы. При этом особого внимания заслуживает полиморфизм гена *MMP-3* (rs35068180) расположенный в его промоторной области и представляющий вариацию числа последовательно расположенных дезоксирибонуклеотидов «А». Установлено, что генотип 5А/5А при этом статистически значимо чаще встречается в случае систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, заболеваниях коронарных артерий, инфаркте миокарда. Повышение уровня Mrнк *MMP-3* у носителей аллельного варианта 5А приводит к увеличению скорости распада белков внеклеточного матрикса не только за счет активности соответствующего белка (*MMP-3*), но и за счет высокой интенсивности активации транскрипции других ММР. Это выражается в нарушении соотношения белков внеклеточного матрикса, общем снижении их количества, изменению структуры и функции миокарда.

Исследования показывают, что генотип 6А/6А наоборот может способствовать снижению скорости активации белков семейства ММР, зависящих от ММР-3 и как следствие накоплению белков внеклеточного матрикса, что также нарушает структуру и функцию миокарда стимулируя развития фиброза [3].

Цель. Оценить взаимосвязь полиморфных вариантов rs35068180 гена *ММР-3* с развитием кардиотоксического эффекта после окончания ХТ у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы.

Материал и методы. В исследование включено 100 пациентов, проходивших лечение на базе учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника». Исследование одобрено комитетом по этике учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» протокол № 26 от 09.10.2020. В исследование включены пациенты с впервые диагностированным раком молочной железы (РМЖ) старше 18 лет, которые получали ХТ антрациклинами и дали информированное согласие. Наличие кардиотоксического эффекта оценивали на основании рекомендаций европейского общества онкологов (снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 10% от исходного значения и менее нижней границы нормы (<50%), снижение продольной деформации миокарда (global longitudinal strain, GLS) более 12% относительно исходных значений). В соответствии с этим пациенты разделены на подгруппы с КТ (КТ+) и без КТ (КТ-). Взятие образцов крови пациентов осуществлялось в стерильные пробирки, содержащие антикоагулянт (этилендиаминтетрауксусная кислота). Выделение общей фракции дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) проводили согласно инструкции производителя набора реагентов «ДНК-Экстран-1» (Закрытое акционерное общество «Синтол», Российская Федерация). Каждый образец ДНК генотипировали методом аллельной дискриминации однонуклеотидных замен с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 27.0.1 IF026 (IBM, США). Полученные данные интерпретировали как достоверные, различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95% ($p < 0,05$). Различия между исследуемыми показателями оценивали с помощью критерия углового преобразования Фишера.

Исследование выполнено в рамках задания программы – 3.57 Государственной программы научных исследований «Трансляционная медицина», подпрограммы 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины» 2023 – 2025 г.г.

Распределение частот встречаемости генотипов и аллельных вариантов для подгрупп КТ+ и КТ- представлено в таблице 2.

Результаты.

Таблица 1 – Динамика показателей GLS и ФВЛЖ у пациентов в общей группе, подгруппах КТ+ и КТ-

Показатель	До ХТ медиана	После ХТ медиана	р	КТ+		р	КТ-		р
				до ХТ медиана	после ХТ медиана		до ХТ медиана	после ХТ медиана	
GLS, %	20,4 (18,6;21,7)	19,3 (17,7;21,5)	<0,001	20,2 (18,1;20,9)	15,8 (15;17,6)	<0,001	20,35 (18,8;22,0)	20,3 (18,8;21,8)	0,060
ФВЛЖ, %	68 (65;71)	65 (62;70)	0,005	68 (62,5;72)	66 (61,7;69)	0,306	68 (65;71)	65 (62;70)	0,004

Таблица 2 – Частоты встречаемости генотипов и аллельных вариантов rs35068180 (5A/6A) ген MMP-3 у пациентов

Показатель (генотип, аллель)	Подгруппа		Уровень значимости различий	ОШ, (95% ДИ)
	КТ+	КТ-		
MMP-3(rs35068180), n = 100				
5A/5A	7/20 (35,0%)	41/80 (51,3%)	p>0,05	-
5A/6A	2/20 (10,0%)	13/80 (16,2%)	p>0,05	-
6A/6A	11/20 (55,0%)	26/80 (32,5%)	p<0,05	2,53 (0,93; 6,88)
5A	16/40 (40,0%)	95/160 (53,4%)	p<0,05	0,45(0,22; 0,92)
6A	24/40 (60,0%)	65/160 (40,6%)	p<0,05	2,19 (1,08; 4,44)

Генотип 5A/5A встречается чаще в подгруппе КТ-(p>0,05). Генотип 6A/6A и аллельный вариант 6A статистически значимо чаще встречается в подгруппе КТ+, p<0,05. Для генотипа 6A/6A ОШ 2,53; 95% ДИ 0,93; 6,88; для аллельного варианта 6A – ОШ 2,19; 95% ДИ 1,08; 4,44.

Вывод. В рамках исследования установлено, что генотип 6A/6A, а также аллельный вариант 6A обладают потенциалом как предикторы развития ранней КТ на этапе после окончания ХТ у пациентов с установленным диагнозом РМЖ, получающих лечение доксорубицином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Development of a Dose-Adjusted Polygenic Risk Model for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity / A. Siemens [et al.] // Ther Drug Monit. – 2023. – Vol. 45, № 3. – P. 337–344. – doi.org/ 10.1097/FTD.0000000000001077.
2. MicroRNA in the Diagnosis and Treatment of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity / Z. Kuang [et al.] // Biomolecules. – 2023.– Vol. 13, № 3. – P. 568. – doi.org/ 10.3390/biom13030568.
3. Association of MMP1 and MMP3 haplotypes with myocardial infarction and echocardiographic parameters of the left ventricle / T. Djuric [et al.] // Mol Genet Genomic Med. – 2022. – Vol. 10, № 9. e2022. – doi.org/ 10.1002/mgg3.2022.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ

Сборник материалов
итоговой научно-практической конференции
25-26 января 2024 года



Гродно
ГрГМУ
2024