



**INVOLVEMENT OF THE RS713041 (C718T)
POLYMORPHIC VARIANT OF THE GPX4 GENE IN THE
DEVELOPMENT OF CARDIOTOXICITY DURING
ANTITUMOR THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE
LEUKEMIA**

¹Kayumov A.A.

²Zokirova M.B.

^{1,2}Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of
Hematology

²Tashkent State Medical University

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18154630>

ARTICLE INFO

Received: 27th December 2025

Accepted: 28th December 2025

Online: 05th January 2026

KEYWORDS

Participation, polymorphic,
variant, polymorphism,
rs713041 (C718T) gene, GPX4
and biochemical parameters,
pathogenesis, cardiotoxicity,
complications, acute leukemia.

ABSTRACT

Cardiotoxicity as a complication of antitumor therapy remains a serious problem in cardiology and oncohematology, limiting the use of effective chemotherapeutic and targeted agents and worsening the clinical prognosis of patients. Oxidative stress, which leads to cardiomyocyte damage, impaired contractile function, and the development of electrical instability, is considered one of the key mechanisms of cardiotoxic damage. In recent years, particular attention has been paid to ferroptosis, an iron-dependent form of regulated cell death caused by the accumulation of lipid peroxidation products.

**УЧАСТИЕ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА RS713041 (C718T) ГЕНА
GPX4 В РАЗВИТИИ КАРДИТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ
ЛЕЙКОЗАМИ**

¹Каюмов А.А.

²Зокирова М.Б.

^{1,2}Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр гематологии

²Ташкентский государственный медицинский университет

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18154630>

ARTICLE INFO

Received: 27th December 2025

Accepted: 28th December 2025

Online: 05th January 2026

KEYWORDS

Участие, полиморфной,
вариант, полиморфизм,
rs713041 (C718T) ген, GPX4 и
биохимических показателей,
патогенез кардио

ABSTRACT

Кардиотоксичность как осложнение противоопухолевой терапии остаётся серьёзной проблемой в кардиологии и онкогематологии, ограничивая применение эффективных химиотерапевтических и таргетных агентов и ухудшая клинический прогноз пациентов. Даже при сходных режимах химиотерапии выраженность поражения миокарда существенно различается, что



IF = 9.2

*токсический, осложнения,
острый лейкоз.*

указывает на участие индивидуальных, в том числе генетически обусловленных, факторов уязвимости миокарда. Одним из ключевых механизмов кардиотоксического поражения считается окислительный стресс, приводящий к повреждению кардиомиоцитов, нарушению сократительной функции и развитию электрической нестабильности. В этом обзоре подчёркивается важность включения генетических данных в алгоритмы оценки риска для оптимизации клинического менеджмента пациентов.

Введение: Анализ современных данных показывает, что вариации в генах, вовлечённых в метаболизм лекарств, функции митохондрий, репарацию ДНК и регуляцию ионных потоков кардиомиоцитов, модифицируют риск развития как ранних, так и отсроченных форм кардиотоксичности. Так, Fazzini и соавт. (2025) обобщили доказательства того, что редкие генетические варианты и частые однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) способны увеличивать риск токсического воздействия на сердечную мышцу у пациентов, получающих потенциально кардиотоксические противоопухолевые препараты. В этом обзоре подчёркивается важность включения генетических данных в алгоритмы оценки риска для оптимизации клинического менеджмента пациентов.

Кардиотоксичность как осложнение противоопухолевой терапии остаётся серьёзной проблемой в кардиологии и онкогематологии, ограничивая применение эффективных химиотерапевтических и таргетных агентов и ухудшая клинический прогноз пациентов. Несмотря на постоянное улучшение кардиального мониторинга и превентивных стратегий, индивидуальный риск развития сердечных осложнений всё ещё остаётся трудно предсказуемым. Последние исследования подчёркивают, что генетическая предрасположенность пациента играет ключевую роль в восприимчивости к кардиотоксическим эффектам лекарственных препаратов — как традиционных, так и современных биологических агентов.

В области фармакогенетики кардиотоксичности появились рекомендации по генетическому тестированию с целью снижения риска осложнений. Zolk и соавт. (2025) предложили включать в генетический анализ такие варианты, как RARG rs2229774 (S427L), SLC28A3 rs7853758 и UGT1A6*4 rs17863783, поскольку их влияние на риск антрациклин-индуцированной кардиотоксичности подтверждается несколькими клиническими исследованиями и мета-анализами [21, 35, 43].

Barbosa P, et al. клинические исследования и популяционные ассоциации связывали генетические варианты GPX4 (включая rs713041) с повышенным риском сосудистых событий, инсульта, а также с неблагоприятными маркерами



эндотелиальной дисфункции и постоперационной фибрилляцией предсердий, что указывает на биологическую релевантность для сердечной патологии. Эти данные поддерживают гипотезу, что носительство Т-аллеля может повысить восприимчивость миокарда к дополнительному окислительному стрессу, индуцируемому некоторыми антинеопластическими препаратами (например, антрациклинами), и, как следствие, увеличить риск кардиотоксичности. Полиморфизм rs713041 (C718T) в гене GPX4 — ключевом переносчике селена в активный центр глутатион-пероксидазы 4 — был предметом нескольких последних исследований. Систематический обзор показал, что носительство Т-аллеля данного полиморфизма связано с повышенным риском сосудистых заболеваний и может влиять на регуляцию окислительного стресса в тканях человека (Barbosa et al., 2022).

Ранние функциональные исследования дали основания считать, что вариант C718T может модулировать экспрессию GPX4 и влиять на антоцианидную защиту эндотелиальных клеток (Crosley et al., 2013). Хотя прямых данных о связи rs713041 с кардиотоксичностью химиотерапии ещё немного, связь этого варианта с сосудистыми исходами при гипертонии подчеркивает его биологическую значимость в контексте окислительного повреждения сердечно-сосудистой системы (Polonikov et al., 2012). В более широком контексте генетического детерминизма реакций на химиотерапию указано, что множество SNP — включая окислительные механизмы — ассоциированы с риском антрациклин-индуцированной кардиотоксичности (Al-Otaibi et al., 2022). Молекулярные исследования подтверждают, что снижение активности GPX4 увеличивает склонность кардиомиоцитов к ферроптозу и окислительному повреждению, что теоретически может усиливать кардиотоксические эффекты химиопрепаратов (Park et al., 2019).

Учитывая патофизиологических механизмов с кардиотоксичностью которые влияют на течения и развития осложнений не изучены полностью. Ведущих механизмов патогенеза развития кардиотоксичности является нарушение системы, модификаторов сердечно-сосудистых рисков и ответа на окислительный стресс.

Цель. Целью является изучение и оценка роли полиморфизма C718T в гене GPX4 в развитии кардиотоксичных осложнений у больных острым.

Материалы и методы. В исследование были включены 87 больных с клинически, цитогенетический и молекулярно-генетически подтверждённым диагнозом острый лейкоз. Из них 34 больных ОМЛ, 53 больных ОЛЛ. В качестве контроля использовали 90 образцы ДНК условно здоровых неродственных лиц узбекской национальности. Выделение геномной ДНК из периферической крови осуществляли с использованием набора DiaRex® Plant Geno- mi DNA Extraction Kit (DIAGEN, Турция). ПЦР анализ биомаркеров Bcr/abl, Jak2, CALR, Mpl и полиморфизм C60T гена SOD2 проводили с применением коммерческих наборов ООО НПФ Литех (Россия) и GenMAP (Турция). ПЦР амплификацию проводили с использованием приборов Rotor Gene Q (Quagen) и CFX96 C10000 Touch (BioRad). Статистическую



обработку полученных данных осуществляли с применением программного пакета Open Epi V.9.2, и приложение «SNPStats». Для проверки соответствия генотипов равновесному распределению Харди-Вайнберга (PXB), а также для сопоставления группы пациентов и контрольной выборку использовался критерий χ^2 .

В работе использовали термостабильную ДНК полимеразу Taq производства фирмы «Ферментас». Олигонуклеотидные праймеры синтезированы ЗАО «Синтол» (г. Москва). Геномную ДНК выделяли из цельной крови больных посредством экстракции феноломхлороформом после инкубации образцов крови с протеиназой К при наличии 0,1% додецилсульфата натрия. Амплификацию полиморфного участка гена проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере «Терцик» (ЗАО «ДНК Технология», г. Москва) в 50 мкл реакционной смеси следующего состава: 70 мМ Трис HCl, pH 8,8; 16,6 мМ сульфат аммония, 0,01% ный Твин20, 2 мМ хлорид магния, соответственно, 0,2 мМ каждого dNTP, по 33 нг праймеров, 1,5 Ед. полимеразы Taq, 50–100 нг геномной ДНК. Условия амплификации фрагмента ДНК. Амплифицированный фрагмент ДНК расщепляли соответствующими рестриктазами. Продукты расщепления анализировали с помощью электрофореза в 8% ном полиакриламидном геле с последующей окраской нитратом серебра. В качестве маркера молекулярной массы использовали ДНК плазмиды pUC19, расщепленной рестриктазой MspI. Определение содержания NT-proBNP в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом с помощью тест-систем, «IBL», «Биохиммак» (Германия).

Статистический анализ распределения частот аллелей и генотипов проводили с использованием таблиц сопряженности и критерия Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (OR). Вычисления производили с помощью программы Calculator for confidence intervals of odds ratio [145]. OR=1 рассматривали как отсутствие ассоциации, OR>1 – как положительную ассоциацию (повышенный риск развития патологии), OR <1 – как отрицательную ассоциацию аллеля или генотипа с заболеванием (пониженный риск развития патологии). Доверительный интервал (CI) представляет собой интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95% находится ожидаемое значение рассматриваемого параметра, в данном случае – значение OR.

Результаты. У всех больных диагноз острый лейкоз был установлен на основе стандартов Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии МЗ РУз. Общая характеристика выборки включены 98 пациентов с острыми лейкозами, которым проводилось генотипирование полиморфизма GPX4 rs713041 (C718T) и комплексное кардиологическое обследование. Возраст пациентов варьировал от 18 до 78 лет. В исследуемой когорте были представлены как мужчины, так и женщины, без выраженного гендерного перекаса. Основную долю составляли пациенты с острым лимфобластным (ОЛЛ) и острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), реже — с



острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ), бипотентными и смешанными формами. Распределение генотипов GPX4 rs713041 С/С — 31 пациент (31,6%), С/Т — 45 пациентов (45,9%), Т/Т — 22 пациента (22,5%). Таким образом, наиболее распространённым вариантом являлся гетерозиготный генотип С/Т, выявленный почти у половины обследованных. При этом каждый пятый пациент являлся носителем генотипа Т/Т, который согласно экспериментальным и клиническим данным ассоциирован со сниженной антиоксидантной защитой и повышенной уязвимостью миокарда к окислительному стрессу.

В общей выборке диагнозы распределялись следующим образом: ОЛЛ — 49 пациентов (50,0%), ОМЛ — 38 пациентов (38,8%), Прочие формы (ОПЛ, БЛЛ, ОБЛЛ и др.) — 11 пациентов (11,2%), Распределение диагнозов по генотипическим группам: Генотип С/С (n = 31): ОЛЛ — 14 (45,2%), ОМЛ — 13 (41,9%), Прочие формы — 4 (12,9%). Генотип С/Т (n = 45): ОЛЛ — 24 (53,3%), ОМЛ — 17 (37,8%), Прочие формы — 4 (8,9%). Генотип Т/Т (n = 22): ОЛЛ — 11 (50,0%), ОМЛ — 8 (36,4%), Прочие формы — 3 (13,6%). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии нозологической специфичности полиморфизма GPX4 rs713041. Генотип Т/Т выявлялся как при ОЛЛ, так и при ОМЛ и других формах, что позволяет рассматривать его как универсальный модификатор риска, а не маркёр конкретного заболевания.

Половая характеристика генотипических групп: В общей выборке: Женщины — 54 пациента (55,1%), Мужчины — 44 пациента (44,9%). Распределение по полу в зависимости от генотипа: С/С (n = 31): женщины — 17 (54,8%), мужчины — 14 (45,2%). С/Т (n = 45): женщины — 26 (57,8%), мужчины — 19 (42,2%). Т/Т (n = 22): женщины — 11 (50,0%), мужчины — 11 (50,0%).

Таким образом, выраженного гендерного перекося между генотипическими группами не выявлено. Генотип Т/Т встречался с одинаковой частотой у мужчин и женщин, что исключает пол как основной конфаундирующий фактор при дальнейшем анализе кардиологических параметров.

Возрастная характеристика. По генотипам: С/С: медиана 44 года [29–58], С/Т: медиана 48 лет [33–62], Т/Т: медиана 57 лет [41–69]

Отмечена тенденция к более высокому возрасту у носителей генотипа Т/Т, среди которых доля пациентов старше 60 лет была выше по сравнению с группами С/С и С/Т. Данная особенность имеет клиническое значение, поскольку возраст сам по себе является фактором снижения кардиального резерва и может усиливать влияние генетических детерминант окислительного стресса.

Полиморфизм GPX4 rs713041 (С718Т) представлен всеми тремя генотипами, при этом 22,5% пациентов являются носителями потенциально неблагоприятного варианта Т/Т. Генотипические группы сопоставимы по полу и диагностической структуре, что снижает риск систематического смещения. Носители генотипа Т/Т характеризуются более старшим возрастом, что может усиливать клиническую значимость данного полиморфизма в контексте кардиотоксических осложнений.



Отсутствие связи генотипа с конкретной формой лейкоза подтверждает роль GPX4 rs713041 как универсального модифицирующего фактора, потенциально влияющего на развитие кардиотоксичности при противоопухолевой терапии.

В основной группе наблюдаемые и ожидаемые частоты генотипов не имели статистически значимых различий ($\chi^2 = 0,019$; $p = 0,849$). Частота аллеля С составила 0,54, аллеля Т – 0,46. Наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность были практически идентичны ($H_o = 0,49$; $H_e = 0,50$; $D = -0,01$).

В контрольной группе также зафиксировано соответствие распределения генотипов РХВ ($\chi^2 = 0,045$; $p = 0,798$). Частота аллеля С составила 0,59, а аллеля Т – 0,41. Показатели гетерозиготности находились на близком уровне ($H_o = 0,47$; $H_e = 0,48$; $D = -0,02$).

В подгруппе пациентов с кардиологическими осложнениями распределение генотипов соответствовало РХВ ($\chi^2 = 0,56$; $p = 0,436$). Частота аллеля С составила 0,49, а аллеля Т – 0,51. При этом наблюдаемая гетерозиготность оказалась несколько ниже ожидаемой ($H_o = 0,45$; $H_e = 0,50$; $D = -0,09$), что свидетельствует о тенденции к дефициту гетерозигот.

В подгруппе пациентов без осложнений различий между ожидаемыми и наблюдаемыми частотами также не выявлено ($\chi^2 = 1,11$; $p = 0,279$). Частота аллеля С составила 0,62, а аллеля Т – 0,38. В данной группе наблюдается превышение уровня гетерозиготности ($H_o = 0,55$; $H_e = 0,47$; $D = +0,17$), что может указывать на тенденцию к избытку гетерозигот.

Во всех анализируемых группах распределение генотипов полиморфизма С718Т гена GPX4 соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Выявленные различия в уровне наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности в подгруппах пациентов с осложнениями и без них могут отражать особенности влияния данного полиморфизма на формирование кардиологических осложнений.

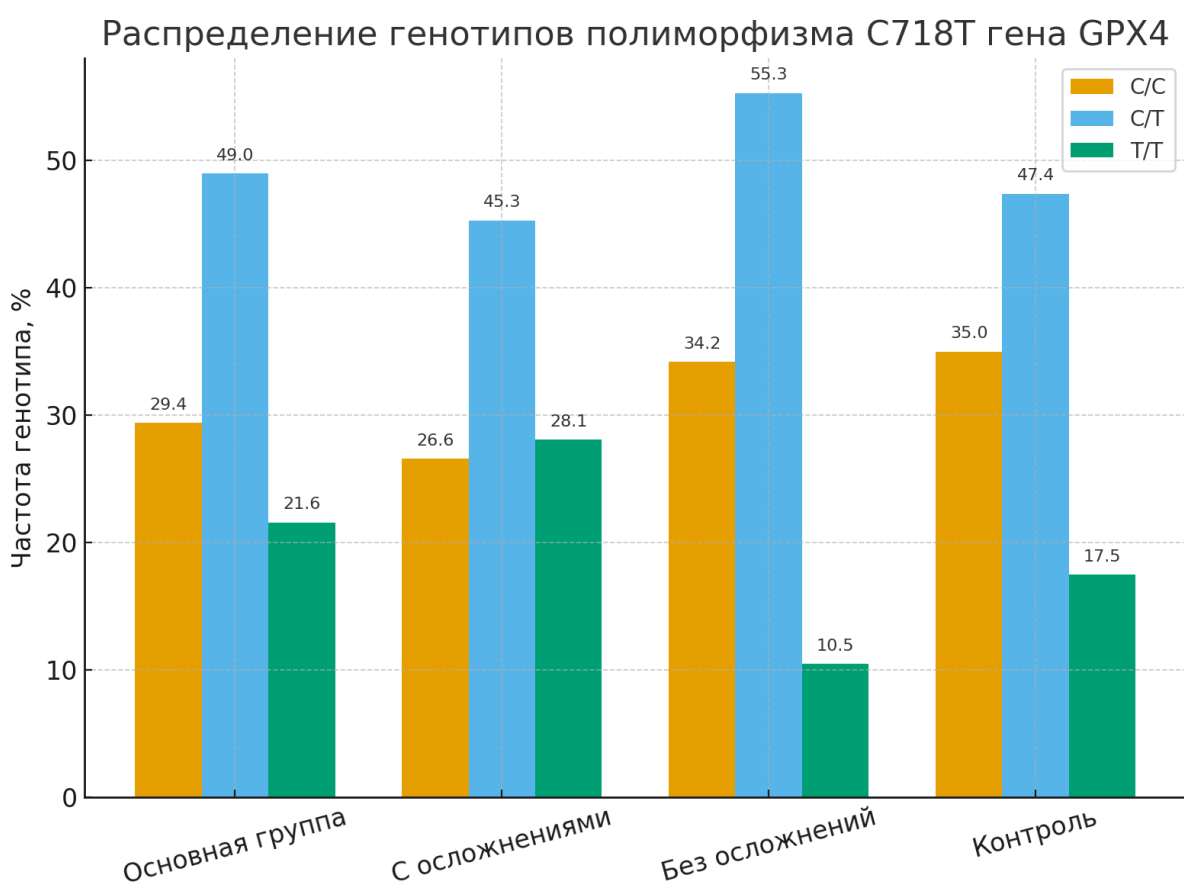
Частоты аллелей и генотипов. В основной группе частота аллеля С составила 54,4%, аллеля Т – 45,6%. Генотип С/Т встречался чаще всего (49,0%), гомозиготы С/С и Т/Т составляли 29,4% и 21,6% соответственно.

В подгруппе пациентов с осложнениями доля аллеля Т превышала С (50,8% против 49,2%), при этом отмечено более высокое распространение генотипа Т/Т (28,1%). У пациентов без осложнений напротив, доминировал аллель С (61,8% против 38,2% для Т). Наибольшую долю занимали гетерозиготы С/Т (55,3%), тогда как генотип Т/Т встречался наиболее редко (10,5%). В контрольной группе частоты аллелей составили: С – 59,0%, Т – 41,0%. Генотипы распределялись следующим образом: С/С – 35,0%, С/Т – 47,4%, Т/Т – 17,5%.

Ассоциативный анализ показал, что сравнительный анализ показателей чувствительности (SE), специфичности (SP), площади под ROC-кривой (AUC), отношения шансов (OR) и доверительных интервалов (95% CI) не выявил статистически значимых различий между основной и контрольной группами, а также между подгруппами пациентов с осложнениями и без таковых ($p > 0,05$). Значения OR колебались в пределах 0,6–1,4, а доверительные интервалы включали единицу.

Наибольший интерес представляет генотип Т/Т. При сравнении пациентов с осложнениями и без таковых отношение шансов составило $OR = 3,33$ (95% CI = 1,08–10,29), что свидетельствует о возможной ассоциации данного генотипа с повышенным риском осложнённого течения заболевания.

Таким образом, проведённый анализ показал, что распределение генотипов полиморфизма С718Т гена GPX4 соответствует равновесию Харди–Вайнберга во всех исследуемых выборках, а достоверных различий между основной и контрольной группами не выявлено. Вместе с тем, выявленное увеличение частоты генотипа Т/Т среди пациентов с кардиологическими осложнениями позволяет рассматривать данный вариант как потенциальный генетический маркер предрасположенности к осложнённому течению заболевания.



Заключение. Кардиотоксичность, возникающая на фоне терапии острых лейкозов, представляет собой актуальную междисциплинарную проблему, влияющую на выживаемость и качество жизни пациентов. Проведённый анализ показал, что наибольший риск кардиальных осложнений связан с применением антрациклинов, таргетной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Механизмы кардиотоксичности включают окислительный стресс, апоптоз, митохондриальную дисфункцию, воспаление и генетическую предрасположенность. Эффективная диагностика основана на использовании высокочувствительных биомаркеров и современных визуализирующих методов. Персонализированная стратификация риска и применение современных кардиопротективных стратегий — ключ к снижению частоты осложнений.



Внедрение новых фармакогенетических подходов и инновационных молекул открывает перспективы для дальнейшего повышения безопасности терапии острых лейкозов. В развитии кардиотоксических осложнений полиморфные варианты гена C14510A гена SOD2 не играет самостоятельной роли и не является значимым прогностическим маркером для прогнозирования развития данных патологии.

References:

1. Vejpongsa P., Yeh E.T. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(9):938–945.
2. Carvalho C. et al. Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. *Curr Med Chem.* 2009; 16(25):3267–3285.
3. Zhang S. et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012; 18(11):1639–1642.
4. Renu K. et al. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy – An update. *Eur J Pharmacol.* 2018; 818:241–253.
5. Nduom E.K. et al. Oxidative stress in cancer and cardiovascular disease: a review of pathogenesis and treatment. *Oxid Med Cell Longev.* 2013; 2013:1–8.
6. Niforou K. et al. The Role of Oxidative Stress in Cardiovascular Disease. *J Mol Sci.* 2015; 16(8):18191–18201.
7. Andreassi M.G. et al. Genetic variants and oxidative stress: a dangerous liaison for cardiovascular disease and cancer. *Mutat Res.* 2009; 667(1–2):35–42.
8. George J. et al. The role of BNP and NT-proBNP in the diagnosis and management of heart failure. *Heart.* 2008; 94(7):886–892.
9. McDonagh T.A. et al. NT-proBNP and its clinical utility in cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2021; 42(36):3716–3729.
10. Murtagh G. et al. Cardiac biomarkers in the management of adult cancer patients. *J Clin Oncol.* 2017; 35(35):4050–4058.