



**LYS197ASN (RS5370) POLYMORPHISM OF THE EDN1
GENE AS A GENETIC MODIFIER OF CARDIOTOXICITY: A
CLINICAL STUDY 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.18515762>

ARTICLE INFO

Received: 31th January 2026

Accepted: 06th February 2026

Online: 07th February 2026

KEYWORDS

Cardiotoxicity; acute leukemia; endothelin-1; EDN1 gene; Lys197Asn (rs5370) polymorphism; endothelial dysfunction; antitumor therapy; genetic risk factors.

ABSTRACT

Cardiotoxicity remains one of the leading problems in modern antitumor therapy and significantly limits the effectiveness of treatment for patients with acute leukemia. In recent years, increasing attention has been paid to the role of endothelial dysfunction and genetic factors in shaping individual susceptibility to myocardial damage. Endothelin-1, encoded by the EDN1 gene, is a key regulator of vascular tone, microcirculation, and inflammatory processes, and the Lys197Asn (rs5370) functional polymorphism is considered a potential modifier of cardiovascular risk.

**ПОЛИМОРФИЗМ LYS197ASN (RS5370) ГЕНА EDN1 КАК
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОДИФИКАТОР КАРДИОТОКСИЧНОСТИ:
КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ С 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.18515762>

ARTICLE INFO

Received: 31th January 2026

Accepted: 06th February 2026

Online: 07th February 2026

KEYWORDS

Кардиотоксичность; острые лейкозы; эндотелин-1; ген EDN1; полиморфизм Lys197Asn (rs5370); эндотелиальная дисфункция; противоопухолевая

ABSTRACT

Кардиотоксичность остаётся одной из ведущих проблем современной противоопухолевой терапии и существенно ограничивает эффективность лечения пациентов с острыми лейкозами. В последние годы всё большее внимание уделяется роли эндотелиальной дисфункции и генетических факторов в формировании индивидуальной восприимчивости к поражению миокарда. Эндотелин-1, кодируемый геном EDN1, является ключевым регулятором сосудистого тонуса, микроциркуляции и воспалительных



IF = 9.2

терапия; генетические факторы риска.

процессов, а функциональный полиморфизм Lys197Asn (rs5370) рассматривается как потенциальный модификатор сердечно-сосудистого риска.

Введение. В основной группе выявлена более высокая частота аллеля Asn и гомозиготного генотипа Asn/Asn по сравнению с контрольной группой. Внутри основной когорты носительство аллеля Asn и особенно генотипа Asn/Asn чаще отмечалось у пациентов с кардиологическими осложнениями. Трёхгенотипный анализ продемонстрировал тенденцию к последовательному увеличению риска кардиологических осложнений от генотипа Lys/Lys к Asn/Asn, что указывает на возможный дозозависимый эффект данного полиморфизма. В основной группе выявлена более высокая частота аллеля Asn и гомозиготного генотипа Asn/Asn по сравнению с контрольной группой. Внутри основной когорты носительство аллеля Asn и особенно генотипа Asn/Asn чаще отмечалось у пациентов с кардиологическими осложнениями. Трёхгенотипный анализ продемонстрировал тенденцию к последовательному увеличению риска кардиологических осложнений от генотипа Lys/Lys к Asn/Asn, что указывает на возможный дозозависимый эффект данного полиморфизма.

Полученные результаты позволяют рассматривать полиморфизм Lys197Asn гена EDN1 как потенциальный генетический модификатор эндотелий-опосредованной кардиотоксичности и подчёркивают целесообразность

его учёта при стратификации риска и персонализации кардиологического мониторинга у пациентов с острыми лейкозами, получающих кардиотоксичную терапию.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния полиморфизма Lys197Asn (rs5370) гена EDN1 на риск и выраженность кардиологических осложнений у пациентов с острыми лейкозами, получающих потенциально кардиотоксичную противоопухолевую терапию. В клиничко-генетическое наблюдательное исследование были включены 102 пациента основной группы и 97 практически здоровых лиц контрольной группы. Генотипирование полиморфизма rs5370 гена EDN1 проводили методом полимеразной цепной реакции. Выполнен сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов, а также расчёт отношения шансов развития кардиологических осложнений.

Полученные результаты позволяют рассматривать полиморфизм Lys197Asn гена EDN1 как потенциальный генетический модификатор эндотелий-опосредованной кардиотоксичности и подчёркивают целесообразность его учёта при стратификации риска и персонализации кардиологического мониторинга у пациентов с острыми



лейкозами, получающих кардиотоксичную терапию.

Кардиотоксичность остаётся одной из главных лимитирующих проблем современной противоопухолевой терапии, особенно при использовании антрациклинов и некоторых таргетных препаратов; риск и тяжесть сердечного поражения сохраняют высокий клинический приоритет (Massimiliano Camilli. E et al 2024). Растёт понимание того, что ранние нарушения эндотелиальной функции и микроциркуляции могут предшествовать и предопределять развитие клинически выраженной кардиотоксичности — эндотелиальная дисфункция рассматривается как важный и недостаточно изученный элемент патогенеза CTRCD (cancer therapy-related cardiac dysfunction) (Md Zahidul Islam Pranjol. E et al 2024)

Эндотелин-1 (ЕТ-1), продукт гена EDN1, является одним из сильнейших эндогенных вазоконстрикторов и ключевым медиатором сосудистого тонуса, воспаления и ремоделирования; активация оси ЕТ-1/ЕТА-рецепторов связана с усилением вазоконстрикции, воспаления и оксидативного стресса, что делает её биологически правдоподобным путём, через который эндотелиальная дисфункция может усиливать кардиотоксичность при химиотерапии (Madeline Harrison, Dmitry Zinovkin 2023).

Функциональный вариант Lys197Asn (rs5370, также описываемый как G> T / Glu→?) в гене

EDN1 влияет на экспрессию и циркулирующие уровни ЕТ-1 и был ассоциирован с различными сердечно-сосудистыми фенотипами (гипертензия, ишемическая болезнь, изменения микроциркуляции) в популяционных исследованиях; экспериментальные данные указывают, что rs5370 способен регулировать экспрессию EDN1 и уровни белка в плазме (Carlo Maria Cipolla c, Susan Dent 2023).

Несмотря на наличие работ, связывающих rs5370 с сердечно-сосудистыми заболеваниями, его роль как модификатора кардиотоксичности при противоопухолевой терапии изучена крайне фрагментарно: мало данных о влиянии генотипа на тяжесть снижения ФВЛЖ, ранние изменения GLS или на маркёры эндотелиальной дисфункции и биомаркёры повреждения миокарда при химиотерапии. Именно этот пробел делает актуальным наше исследование (Giorgio Minotti f, Daniela Maria Cardinale 2024).

Цель. Оценить влияние полиморфизма Lys197Asn (rs5370) гена EDN1 на риск, тяжесть и ранние субклинические проявления кардиотоксичности у пациентов, получающих потенциально кардиотоксичную противоопухолевую терапию.

Материалы и методы. Проведено клиничко-генетическое наблюдательное исследование с включением пациентов, получавших потенциально кардиотоксичную противоопухолевую терапию. Исследование выполнено по типу



IF = 9.2

«случай–контроль» с дополнительным внутрикогортным анализом в основной группе в зависимости от наличия кардиологических осложнений. В исследование включены: основная группа — 102 пациента; контрольная группа — 97 практически здоровых лиц без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний и без онкологического анамнеза. Основная группа была дополнительно стратифицирована на: подгруппу пациентов с кардиологическими осложнениями ($n = 64$); подгруппу пациентов без кардиологических осложнений ($n = 38$).

В основную группу включались пациенты, проходившие противоопухолевое лечение, потенциально ассоциированное с риском кардиотоксичности. Кардиологические осложнения диагностировались на основании клинических, инструментальных и лабораторных критериев (снижение сократительной функции миокарда, клинические признаки сердечной недостаточности, изменения кардиоспецифических биомаркёров).

Контрольную группу составили лица, сопоставимые по полу и возрасту, не имеющие в анамнезе онкологических заболеваний, сердечно-сосудистой патологии и не получавшие кардиотоксичную терапию.

Генетическое исследование. У всех участников исследования проведено генотипирование полиморфизма Lys197Asn (rs5370) гена EDN1. Геномную ДНК выделяли

из периферической венозной крови стандартными методами. Определение генотипов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом аллель-специфичных фрагментов. Анализировали распределение следующих генотипов: Lys/Lys, Lys/Asn, Asn/Asn. Дополнительно рассчитывали частоты аллелей Lys и Asn в каждой группе.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием стандартных методов биостатистики. Частоты аллелей и генотипов представляли в виде абсолютных значений и процентов. Сравнение распределения аллелей и генотипов между группами проводили с использованием χ^2 -критерия Пирсона. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга оценивали отдельно для основной и контрольной групп.

Для оценки ассоциации полиморфизма Lys197Asn гена EDN1 с риском кардиологических осложнений рассчитывали отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом. Уровень статистической значимости принимали равным $p < 0,05$.

Результаты. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма Lys197Asn гена EDN1: в основной группе пациентов ($n = 102$) частота аллеля Lys составила 74,02% ($n = 151$), аллеля Asn — 25,98% ($n = 53$). Распределение генотипов было следующим: Lys/Lys — 54,9% ($n = 56$), Lys/Asn — 38,2% ($n = 39$), Asn/Asn —



IF = 9.2

6,9% (n = 7). В контрольной группе (n = 97) аллель Lys встречался в 82,0% случаев (n = 159), аллель Asn — в 18,0% (n = 35). Частоты генотипов составили: Lys/Lys — 66,0% (n = 64), Lys/Asn — 32,0% (n = 31), Asn/Asn — 2,1% (n = 2). Таким образом, в основной группе отмечалась тенденция к более высокой частоте аллеля Asn и генотипов, содержащих аллель Asn, по сравнению с контрольной группой.

Ассоциация полиморфизма Lys197Asn с кардиологическими осложнениями. В подгруппе пациентов с кардиологическими осложнениями (n = 64) частота аллеля Asn составила 28,1% (n = 36), тогда как в подгруппе без кардиологических осложнений (n = 38) — 22,4% (n = 17). Распределение генотипов в подгруппе с кардиологическими осложнениями было следующим: Lys/Lys — 51,6% (n = 33), Lys/Asn — 40,6% (n = 26), Asn/Asn — 7,8% (n = 5). В подгруппе пациентов без кардиологических осложнений: Lys/Lys — 60,5% (n = 23), Lys/Asn — 34,2% (n = 13), Asn/Asn — 5,3% (n = 2). Носительство генотипа Asn/Asn отмечалось чаще среди пациентов с кардиологическими осложнениями по сравнению с пациентами без осложнений (7,8% против 5,3%), тогда как доля генотипа Lys/Lys была выше в подгруппе без кардиологических осложнений.

По сравнению с контрольной группой, в основной группе пациентов наблюдалось: увеличение частоты аллеля Asn (25,98% против 18,0%); более высокая частота генотипа Asn/Asn (6,9% против 2,1%);

снижение доли генотипа Lys/Lys (54,9% против 66,0%). Эти различия указывают на возможную ассоциацию полиморфизма Lys197Asn гена EDN1 с повышенной предрасположенностью к развитию кардиологических осложнений у пациентов, получающих кардиотоксичную терапию.

Полученные данные свидетельствуют о том, что аллель Asn и особенно гомозиготный генотип Asn/Asn полиморфизма Lys197Asn гена EDN1 чаще встречаются у пациентов с кардиологическими осложнениями, что позволяет рассматривать данный полиморфизм как потенциальный генетический модификатор кардиотоксичности.

Для оценки риска кардиологических осложнений проведён расчёт отношения шансов (OR) для каждого генотипа полиморфизма Lys197Asn гена EDN1 с использованием генотипа Lys/Lys в качестве референсного. Генотип Lys/Asn vs Lys/Lys. У носителей генотипа Lys/Asn риск развития кардиологических осложнений был выше по сравнению с носителями генотипа Lys/Lys: OR = 1,39; 95% ДИ: 0,59–3,27. Генотип Asn/Asn vs Lys/Lys. Носительство гомозиготного генотипа Asn/Asn ассоциировалось с более выраженным увеличением риска кардиологических осложнений по сравнению с Lys/Lys: OR = 1,74; 95% ДИ: 0,31–9,77.

Таблица. Ассоциация генотипов EDN1 Lys197Asn с кардиологическими осложнениями

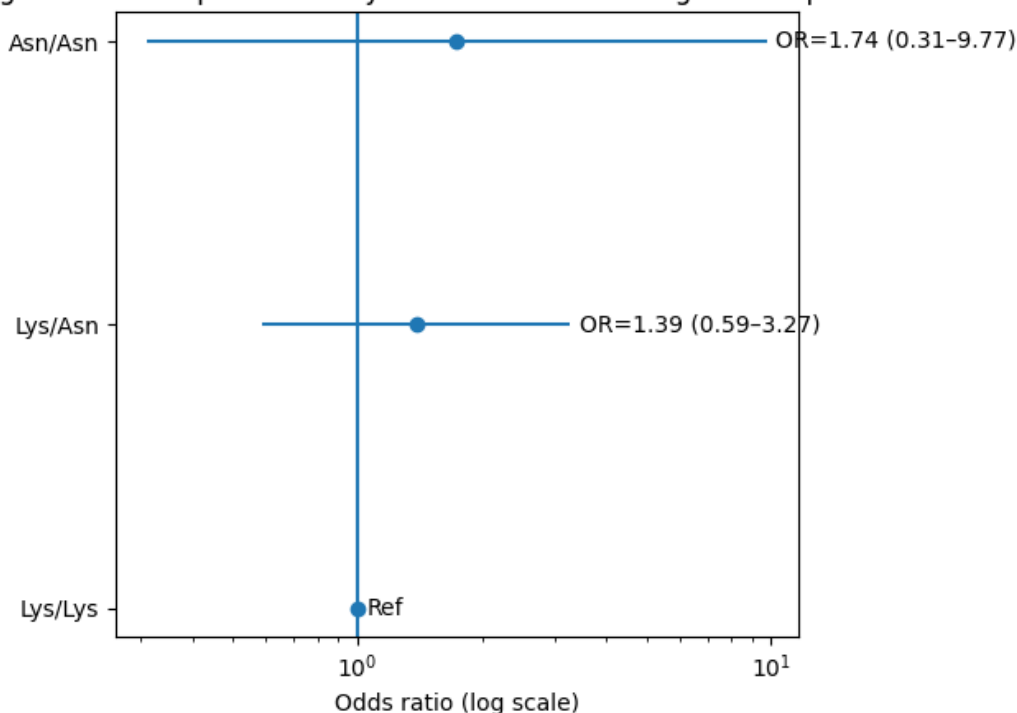


Генотип	Кардиологические осложнения (n=64)	Без осложнений (n=38)	OR	95% ДИ
Lys/Lys	33	23	1,00	Референс
Lys/Asn	26	13	1,39	0,59–3,27
Asn/Asn	5	2	1,74	0,31–9,77

Обсуждение. В настоящем исследовании проанализирована ассоциация полиморфизма Lys197Asn (rs5370) гена EDN1 с развитием кардиологических осложнений у пациентов, получающих потенциально кардиотоксичную терапию. Основным результатом является выявленная тенденция к увеличению риска кардиологических осложнений у носителей аллеля Asn, наиболее выраженная у пациентов с гомозиготным генотипом Asn/Asn. Проведённый трёхгенотипный

анализ показал последовательное увеличение отношения шансов от генотипа Lys/Lys к Asn/Asn, что указывает на возможный дозозависимый эффект аллеля Asn. Несмотря на отсутствие статистической значимости для отдельных генотипов, наблюдаемая направленность ассоциации имеет биологическое обоснование и согласуется с концепцией EDN1 как модификатора эндотелий-опосредованных механизмов кардиотоксичности.

Figure 1. Forest plot: EDN1 Lys197Asn and cardiological complications



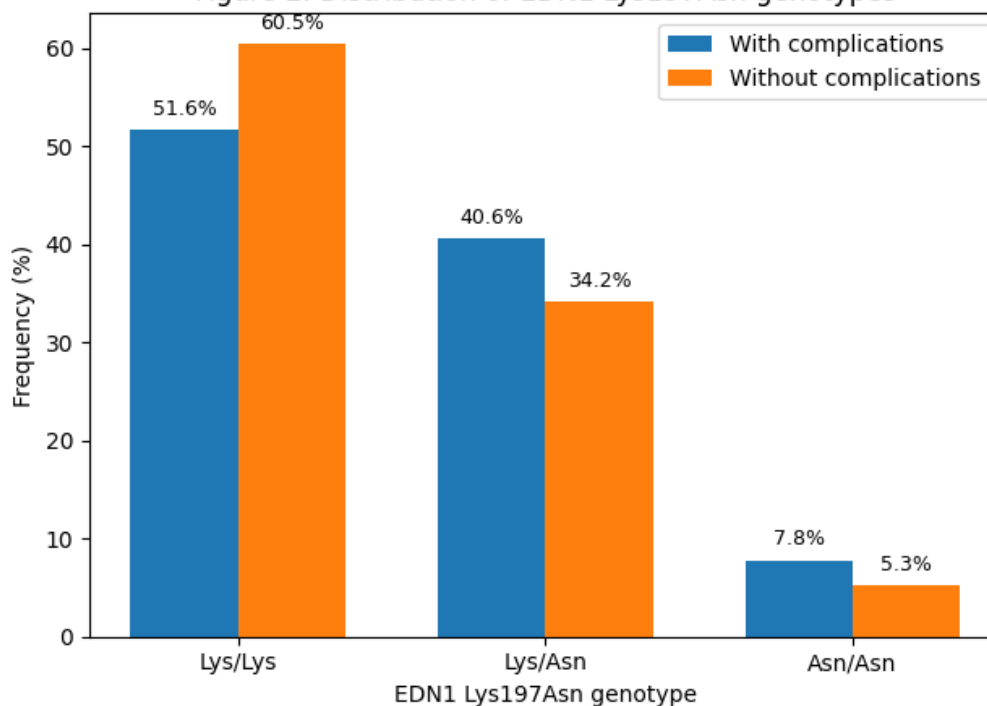
Эндотелин-1 является ключевым регулятором сосудистого тонуса и микроциркуляции.

Повышенная активность эндотелиновой системы ассоциирована с вазоконстрикцией,

воспалительной активацией, усилением оксидативного стресса и ремоделированием миокарда. Полиморфизм Lys197Asn гена EDN1 рассматривается как функционально значимый вариант, потенциально влияющий на экспрессию или биологическую активность эндотелина-1. В условиях противоопухолевой терапии, сопровождающейся повреждением эндотелия и нарушением микроциркуляции, подобные генетические особенности могут усиливать уязвимость сердечно-сосудистой системы.

Особого внимания заслуживает тот факт, что различия в распределении генотипов выявлены не только при сравнении основной и контрольной групп, но и внутри основной когорты — между пациентами с кардиологическими осложнениями и без них. Более высокая частота генотипа Asn/Asn и снижение доли Lys/Lys в подгруппе с осложнениями подчёркивают роль EDN1 не столько как триггерного фактора, сколько как генетического модификатора тяжести и вероятности развития кардиотоксичности.

Figure 2. Distribution of EDN1 Lys197Asn genotypes



В отличие от большинства ранее опубликованных работ, в которых EDN1 анализировался преимущественно в контексте артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца, настоящее исследование акцентирует внимание на его роли в патогенезе кардиотоксических осложнений,

связанных с противоопухолевым лечением. Такой подход соответствует современным представлениям о многоуровневой природе кардиотоксичности, включающей взаимодействие прямого повреждения кардиомиоцитов и эндотелиальной дисфункции.



Полученные данные поддерживают гипотезу о том, что полиморфизм Lys197Asn гена EDN1 может способствовать повышенной восприимчивости к кардиотоксическому воздействию за счёт эндотелий-опосредованных механизмов и нарушения микроциркуляции миокарда.

Заключение. В проведённом клинико-генетическом исследовании показано, что полиморфизм Lys197Asn (rs5370) гена EDN1 ассоциирован с повышенной частотой кардиологических осложнений у пациентов, получающих потенциально кардиотоксичную терапию. В основной группе ($n = 102$) частота аллеля Asn составила 25,98%, что было выше по сравнению с контрольной группой (18,0%, $n = 97$), при одновременном увеличении доли гомозиготного генотипа Asn/Asn (6,9% против 2,1%). Внутри основной когорты носительство аллеля Asn и генотипа Asn/Asn чаще наблюдалось у пациентов с кардиологическими осложнениями ($n = 64$), чем у пациентов без осложнений ($n = 38$): частота генотипа Asn/Asn составила

7,8% против 5,3%, а доля генотипа Lys/Lys была ниже (51,6% против 60,5%). Трёхгенотипный анализ с использованием генотипа Lys/Lys в качестве референсного выявил последовательное увеличение риска кардиологических осложнений у носителей аллеля Asn: OR = 1,39 (95% ДИ 0,59–3,27) для генотипа Lys/Asn и OR = 1,74 (95% ДИ 0,31–9,77) для генотипа Asn/Asn, что указывает на возможный дозозависимый эффект данного аллеля. Полученные результаты позволяют рассматривать полиморфизм Lys197Asn гена EDN1 как потенциальный генетический модификатор эндотелий-опосредованной кардиотоксичности, влияющий на индивидуальную восприимчивость к развитию кардиологических осложнений. Определение данного генетического варианта может быть использовано в дальнейшем для стратификации риска и персонализации кардиологического мониторинга у пациентов, получающих кардиотоксичную терапию.

References:

1. Ahmed AM, et al. Study of the association of *EDN1* rs5370 polymorphism with cardiovascular and renal diseases — role of endothelin-1 in vascular dysfunction and disease pathophysiology. *J Clin Genet Cardiovasc.* 2025; (EDN1, ET-1 and CV disease mechanisms)
2. Иноятова С.О., et al. Взаимодействие полиморфизмов генов *SOD2*, *EDN1* (rs5370) и *eNOS*: влияние на цереброваскулярные заболевания и окислительный стресс. *Biomedical and Pharmacology Journal.* 2025; (EDN1 в многофакторных генетических взаимодействиях)
3. Lazurova Z, et al. Association of polymorphisms in endothelin-1 and endothelin receptor A genes with tilt-induced syncope and autonomic activity. *Physiol Res.* 2022; 71:93–104. (EDN1 rs5370 в автономных и вазомоторных фенотипах)



4. Hashemi M, et al. Association of endothelin-1 gene polymorphisms with metabolic and cardiovascular traits. *Clin Genet Cardiovasc.* 2025; (rs5370 связан с ET-1 уровнем в крови и сердечно-сосудистыми маркерами)
5. Petyunina OV, et al. Risk factors and endothelin-1 (rs5370) polymorphism in myocardial infarction with ST-segment elevation. *Ukr Med Biol J.* 2019;2: (EDN1 rs5370 и острое коронарное событие)
6. Nepal G, et al. Association between *EDN1* Lys198Asn polymorphism and ischemic stroke: a meta-analysis. *Eur J Genet Cardiovasc.* 2019; (широкий обзор влияния rs5370 на сосудистые риски)
7. Nawaz SK, et al. Association of *EDN1* rs5370 variant with coronary artery disease in a South Asian cohort. *Pure Appl Biol.* 2021;10 (4):1427–1435. (*EDN1* rs5370 и коронарная болезнь)
8. Davenport AP, et al. Endothelin system pharmacology — molecular and clinical insights into endothelin-1 receptor physiology and pathophysiology. *Pharmacol Rev.* 2016;68(2):357–418. (классическая монография по ET-1)
9. Torabi P, Ricci F, Hamrefors V, et al. Impact of cardiovascular neurohormones on onset of vasovagal syncope by head-up tilt. *J Am Heart Assoc.* 2019;8: e012559. (эндотелин и вегетативные реакции)