

- Alberti M. L., Rincon-Alvarez E., Buendia-Roldan I., Selman M. Hypersensitivity Pneumonitis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021;8:718299. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.718299>
- Медведев А. В., Абубикиров А. Ф., Зайцева А. С., Мазаева Л. А., Макарьянц Н. Н. [и др.]. Гиперсенситивный пневмонит, сочетающийся с ишемической болезнью сердца: клинические, рентгенологические, функциональные особенности. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(3):19-27. [Medvedev A. V., Abubikirov A. F., Zaitseva A. S., Mazaeva L. A., Makaryants N. N. [et al.]. Hyper-sensitivity Pneumonia combined with Coronary heart disease: clinical, radiological, and functional Features. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. – The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020;13(3):19-27. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13\(3\).19-27](https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13(3).19-27)
- Varone F., Iovene B., Sgalla G., Calvello M., Calabrese A. [et al.]. Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis: Diagnosis and Management. *Lung*. 2020;198(3):429-440. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00360-3>
- Vasakova M., Selman M., Morell F., Sterclova M., Molina-Molina M., Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Current Concepts of Pathogenesis and Potential Targets for Treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019;200(3):301-308. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0541PP>
- Johannson K. A., Barnes H., Bellanger A. P., Dalphin J. C., Fernández Pérez E. R. [et al.]. Exposure Assessment Tools for Hypersensitivity Pneumonitis. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2020;17(12):1501-1509. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-942ST>
- Leone P. M., Richeldi L. Current Diagnosis and Management of Hypersensitivity Pneumonitis. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. 2020;83(2):122-131. <https://doi.org/10.4046/trd.2020.0012>
- Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson C. J., Myers J. L., Kreuter M. [et al.]. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline [published correction in *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2021;203(1):150-151]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2020;202(3):e36-e69. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2032ST>

Поступила 29.04.2022

Сведения об авторах:

Райкова Светлана Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник отдела медико-профилактических и инновационных технологий, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии; тел.: 89272786671; e-mail: matiz853@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5749-2382>

Комлева Наталия Евгеньевна, доктор медицинских наук, заместитель руководителя по научной работе, профессор кафедры неврологии им. К. Н. Третьякова; тел.: 88452927890; e-mail: nekomleva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4099-9368>

Потапова Марина Валериановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии; тел.: 89631143655; e-mail: marin9@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9809-2294>

Ливкина Ольга Викторовна, заведующая терапевтическим отделением клиники профессиональных заболеваний; тел.: 88452927890; e-mail: olga3103@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0002-2648-021X>

Мишанькина Оксана Тамерлановна, врач-рентгенолог клиники профессиональных заболеваний; тел.: 88452927890; e-mail: vorpavec@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-6805-2747>

Мазилев Святослав Игоревич, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник отдела медико-профилактических и инновационных технологий; тел.: 88452927890; e-mail: smazilov@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8220-145X>

© Коллектив авторов, 2023

УДК 15.03:615.065

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18078>

ISSN – 2073-8137

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АНТИБИОТИКОВ

Р. Е. Казаков, А. Б. Прокофьев, В. А. Евтеев,
М. В. Журавлева, Е. Ю. Демченкова, В. Г. Кукес

Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва,
Российская Федерация

PHARMACOGENETICS OF ANTICANCER ANTIBIOTICS

Kazakov R. E., Prokofiev A. B., Evteev V. A.,
Zhuravleva M. V., Demchenkova E. Yu., Kukes V. G.

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

В работе представлен обзор данных о генетических полиморфизмах, ассоциированных с эффективностью и безопасностью противоопухолевых антибиотиков. Рассмотрены полиморфизмы, влияющие на антрациклин-индуцированную кардиотоксичность, три из которых в этом плане наиболее изучены (rs2229774 гена *RARG*, rs7853758 гена *SLC28A3* и rs17863783 гена *UGT1A6*). Приведена информация о влиянии гена *BLMH* на эффективность и легочную

токсичность блеомицина, а также гена *NQO1* на внутриклеточную активацию митомицина и соответственно на его эффективность. Рассмотренные генетические полиморфизмы могут служить биомаркерами для разработки и оптимизации персонализированных подходов при лечении рака.

Ключевые слова: фармакогенетика, однонуклеотидные полиморфизмы, антрациклины, флеомицины, доксорубин, митомицин, безопасность фармакотерапии, кардиотоксичность

The paper provides an overview of genetic polymorphisms associated with the efficacy and safety of antitumor antibiotics is presented. Polymorphisms affecting anthracycline-induced cardiotoxicity are considered, three of which are the most studied in this respect (rs2229774 of the *RARG* gene, rs7853758 of the *SLC28A3* gene, and rs17863783 of the *UGT1A6* gene). Information is provided on the effect of the *BLMH* gene on the efficacy and pulmonary toxicity of bleomycin, as well as the effect of the *NQO1* gene on intracellular activation and, accordingly, the efficacy of mitomycin. The considered genetic polymorphisms can serve as biomarkers for the development and optimization of personalized approaches in the treatment of cancer.

Keywords: pharmacogenetics, single nucleotide polymorphisms, anthracyclines, phleomycins, doxorubicin, mitomycin, safety of pharmacotherapy, cardiotoxicity

Для цитирования: Казаков Р. Е., Прокофьев А. Б., Евтеев В. А., Журавлева М. В., Демченкова Е. Ю., Кукес В. Г. ФАРМАКОГЕНЕТИКА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АНТИБИОТИКОВ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(3):323-330. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18078>

For citation: Kazakov R. E., Prokofiev A. B., Evteev V. A., Zhuravleva M. V., Demchenkova E. Yu., Kukes V. G. PHARMACOGENETICS OF ANTICANCER ANTIBIOTICS. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(3):323-330. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18078> (In Russ.)

АИК – антрациклин-индуцированная кардиотоксичность
 ДИ₉₅ % – 95 % доверительный интервал
 ИПСК – индуцированные плюрипотентные стволовые клетки
 ОШ – отношение шансов

GWAS – полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies)
 SLC – транспортеры растворенных веществ (solute carrier)
 SNPs – однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms)

Кнастоящему времени известен целый ряд полиморфных маркеров, ассоциированных с эффективностью и/или безопасностью противоопухолевых антибиотиков. Поиск данных ассоциаций имеет большое значение, поскольку помогает понять механизмы развития нежелательных лекарственных реакций, оценить влияние на патологический процесс индивидуальных генетических особенностей человека, а в дальнейшем собранная информация может быть востребована в разработке оптимальных персонализированных подходов к проведению химиотерапии.

К противоопухолевым антибиотикам относятся антрациклины, флеомицины (блеомицин), актиномицины (дактиномицин) и алкилирующие соединения (митомицин). Рассмотрим наиболее изученные ассоциации генетических полиморфизмов с лекарственным ответом при применении противоопухолевых антибиотиков.

Фармакогенетические особенности применения антрациклиновых антибиотиков

Известно, что антрациклины (доксорубин, эпирубин, даунорубин, идарубин) могут вызывать нежелательные реакции, одной из которых является антрациклин-индуцированная кардиотоксичность (АИК). АИК возникает у 57 % пролеченных пациентов и остается важным фактором, ограничивающим применение антрациклинов в противоопухолевой терапии [1]. Вероятность развития кардиотоксических осложнений нарастает с увеличением дозы препарата. Так, при кумулятивной дозе доксорубина 400 мг/м² у 3 % пациентов развивается сердечная недостаточность, а при дозе 700 мг/м² – уже у 18 % [2]. В причинах межличностной вариабельности фармакологического ответа при применении антрациклинов участвуют различные факторы, в том числе генетические [3].

АИК может протекать бессимптомно или же приводить к тяжелым токсическим эффектам, включая дис-

функцию левого желудочка, снижение толерантности к физической нагрузке, фракционное укорочение левого желудочка, кардиомиопатию с поздним началом и застойную сердечную недостаточность. Дисфункция сердца связана с потерей кардиомиоцитов, истончением стенки и дилатацией левого желудочка [4–6]. Ранняя АИК приводит к ограничению дозы или прекращению лечения в ущерб терапии [7]. При лечении лимфобластного лейкоза у детей заболевание часто полностью вылечивается, однако проблемы с сердцем в качестве последствий лечения нередко остаются на всю жизнь [8, 9].

В 2016 г. появилось предложение проводить генетическое тестирование для снижения кардиотоксического действия и снижения случаев развития сердечной недостаточности у детей, принимающих доксорубин или даунорубин. В разработке практических рекомендаций участвовала международная группа квалифицированных экспертов из Канады, США и Швейцарии [1]. Канадская фармакогеномная сеть по безопасности лекарств (*The Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety*) выпустила соответствующее данным рекомендациям руководство, аннотация которого размещена на сайте <https://www.pharmgkb.org/>.

В рекомендациях на основании генотипа ребенка определяется риск АИК, который учитывается врачом при индивидуальном подборе лечения:

- пациенты с носительством аллеля А полиморфизма rs2229774 *RARG* или гаплотипа *UGT1A6**4 относятся к группе повышенного (высокого) риска АИК, по сравнению с классификацией, основанной только на клинических факторах риска;

- пациенты с носительством аллеля А rs7853758 *SLC28A3* и не имеющие в генотипе аллелей А полиморфизма rs2229774 *RARG* или гаплотипа *UGT1A6**4 относятся к группе низкого риска АИК;

- пациенты с другими генотипами относятся к группе умеренного генетического риска.

По степени доказательности данным маркерам был присвоен уровень +++ («Позволяет делать общие выводы, но с меньшей достоверностью; дальнейшие исследования, вероятно, повысят уверенность в выводах»), тогда как самый высокий уровень ++++ означает «Позволяет сделать убедительные общие выводы, которые вряд ли изменятся на основе дальнейших исследований» [1]. Наблюдающиеся ассоциации были воспроизведены, по крайней мере, дважды – на больших хорошо охарактеризованных выборках пациентов с существенным клиническим эффектом: отношение шансов (ОШ) было более 3 или менее 0,3. Необходимо генотипирование по всем трем полиморфизмам, поскольку именно их сочетание повышает предсказательность анализа [10–12].

Помимо основных полиморфизмов, в патогенезе АИК принимает участие большое число полиморфных генов. При применении блеомицина эффективность и легочная токсичность ассоциированы с полиморфизмом rs1050565 гена *BLMN*, продукт которого инактивирует данное лекарственное средство, а при применении митомицина наиболее важен полиморфизм rs1800566 гена *NQO1*, продукт которого участвует во внутриклеточной активации препарата. Кроме генетических факторов, не стоит недооценивать и влияющие биологических факторов риска, к которым могут относиться: использование антрациклинов в высокой кумулятивной дозе, применение лучевой терапии в области сердца, возраст, расовая принадлежность, пол, индекс массы тела, сопутствующая терапия, наличие хронических заболеваний и др. [13].

1. Полиморфизм гена рецептора ретиноевой кислоты гамма (*RARG*)

Ген рецептора ретиноевой кислоты гамма (*RARG*) кодирует белок NR1B3 (подсемейство ядерных рецепторов 1, группа В, член 3), имеющий 2 изоформы, получающиеся благодаря альтернативному сплайсингу. Было показано, что данный белок участвует в развитии и ремоделировании сердца, что может быть связано с критическими процессами в патофизиологии АИК [1].

Вошедший в рекомендации полиморфизм rs2229774 (Ser427Leu) гена *RARG* был обнаружен с помощью методологии полногеномного поиска ассоциаций GWAS [12]. При этом носительство минорного аллеля А увеличивает риск побочного действия препаратов в 5–8 раз [10]. Выявленная ассоциация воспроизводилась в выборках пациентов различной расовой принадлежности. Было показано, что вариант rs2229774 гена *RARG* связан с изменением функции NR1B3 [12].

2. Полиморфизм гена УДФ-глюкуронозилтрансферазы 1–6 (*UGT1A6*)

Гаплотип *UGT1A6**4 диагностируют по синонимичному полиморфизму rs17863783 (Val209Val) гена *UGT1A6*, кодирующего УДФ-глюкуронозилтрансферазу 1–6. Данный фермент участвует в метаболизме антрациклинов. Было установлено, что гаплотип *UGT1A6**4 ассоциирован с АИК у онкологических больных детского возраста, что и позволило включить его определение в вышеупомянутые рекомендации [1, 11]. Уровень доказательности В (умеренный): «ассоциация подтверждается научными доказательствами с пониженным доверием и мнением экспертов; преимущества, вероятно, перевешивают риски».

3. Полиморфизм гена концентрирующего переносчика нуклеозидов *CNT3* (*SLC28A3*)

На сегодняшний день существует более 450 идентифицированных транспортеров растворенных ве-

ществ *SLC*, 12 из которых переносят доксицилин либо его метаболит [14]. Нокаут генов *SLC22A3*, *SLC22A4*, *SLC28A3* и *SLC22A17* приводил к значительному снижению поглощения доксицилина изогенными индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками (ИПСК) человека, получаемыми путем перепрограммирования дифференцированных соматических клеток. Интересно, что дезипрамин, конкурентный ингибитор *SLC*, служит кардиопротектором, поскольку блокирует транспорт доксорубина в кардиомиоциты, не снижая при этом его эффективности [15].

С помощью методологии GWAS были выявлены полиморфизмы rs7853758 и rs885004 гена *SLC28A3*, носительство минорных вариантов которых ассоциировано с низкой частотой АИК, вызванной доксорубицином или даунорубицином. Это наблюдение было подтверждено в работе на других независимых хорошо охарактеризованных педиатрических выборках [10, 11]. Сами по себе эти полиморфизмы не меняют первичную структуру белка, поскольку первый является синонимичным, а второй интронным, однако они могут быть маркерами конкретного гаплотипа, в котором один (или несколько) полиморфизмов являются первопричиной ассоциации.

Авторы одной из работ разработали модель на основе культуры кардиомиоцитов, образующихся из ИПСК человека, позволяющую в стабильных условиях исследовать влияние полиморфизмов на кардиотоксичность доксорубина и на способы ее снижения [15]. Было установлено, что кардиозащитный гаплотип *HarSLC28A3* локуса *SLC28A3* включает 24 SNP (однонуклеотидных полиморфизма), характеризующихся прочным неравновесным сцеплением. Из них только один полиморфизм, rs11140490, связан с изменением первичной структуры белка, и можно было предположить, что именно он ответственен за АИК [15]. Однако с помощью редактирования системой CRISPR-Cas9 полиморфизма rs11140490 в культуре кардиомиоцитов, полученных из ИПСК человека, было показано, что эффект только полиморфизма rs11140490 не объясняет влияния всего гаплотипа [15]. Несмотря на неполноту знаний, полиморфизм rs11140490 служит предиктивным маркером устойчивости к АИК, позволяющим выявить пациентов, которые могут получать лечение более длительно и в большей дозе.

Между тем в одной из последних работ ассоциации носительства генотипов полиморфизма rs7853758 у пациентов, принимавших антрациклины, с частотой сердечных событий, а также со средней фракцией выброса левого желудочка выявлено не было [16].

Кроме гена *SLC28A3*, генетические ассоциации с АИК были обнаружены и воспроизведены в больших хорошо охарактеризованных выборках педиатрических пациентов с полиморфизмами rs4982753 гена *SLC22A17* и rs4149178 гена *SLC22A7*, но показали меньшую прогностическую силу [17].

Влияние других полиморфизмов

Помимо предложенных в рекомендациях генетических факторов, существуют и другие гены, полиморфизм которых ассоциирован с АИК, которые тем не менее требуют дополнительной проверки в масштабных исследованиях. К таким генам относятся: *ABCB1*, *ABCB4*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC5*, *CAT*, *CBR3*, *CYBA*, *GSTP1*, *HAS3*, *HFE*, *NOS3*, *NCF4*, *POR*, *RAC2*, *SLC22A7*, *SCL22A17*, *SULT2B1* [1].

Полиморфизм гена *ABCC1*, кодирующего белок *MRP1*, ассоциированный с множественной лекарственной резистентностью

ABC-транспортер *ABCC1* (*MRP1*) был впервые идентифицирован в раковых клетках при доксорубин-устойчивой форме рака легкого [18]. Антрациклины являются субстратами *MRP1*, наряду с другими химиотерапевтическими лекарственными средствами. Можно предположить, что *MRP1* играет важную роль в ограничении воздействия антрациклина на кардиомиоциты, и этот защитный механизм может варьировать в зависимости от генетических полиморфизмов.

Также, по некоторым сведениям, генотипы полиморфизмов *rs3743527* и *rs246221* гена *ABCC1* могут влиять на развитие АИК, хотя вклад каждого отдельного полиморфизма на восприимчивость организма невелик [19].

Полиморфизм гена *ABCC2*, кодирующего белок *MRP2*, связанный с множественной лекарственной устойчивостью

Ген *ABCC2* кодирует белок *MRP2*, связанный с множественной лекарственной устойчивостью, который тоже относится к семейству АТФ-связывающих кассетных транспортеров. *MRP2* участвует в транспорте антрациклинов через цитоплазматическую мембрану.

В одной из работ было показано, что полиморфизм *rs8187710* гена *ABCC2* ассоциирован с высоким риском АИК (ОШ=5,22; ДИ₉₅ % 1,92–13,84; $p=0,02$) у пациентов с гематологическими заболеваниями, которым была проведена трансплантация гематопозитических клеток [20]. Влияние полиморфизма *rs8187710* на работу сердца при применении антрациклинов было неоднократно подтверждено [21].

Полиморфизм гена *ABCC5*, кодирующего белок *MRP5*, ассоциированный с множественной лекарственной резистентностью

Белок *MRP5* (от англ. «multidrug resistance-associated protein»), кодируемый геном *ABCC5*, еще один ABC-транспортер. При исследовании влияния полиморфизмов на показатели эхокардиографии у 251 ребенка с острым лимфобластным лейкозом, получавшим антрациклины, было установлено, что носительство генотипа *TT* полиморфизма *rs7627754* (*A-1629T*) гена *ABCC5* ассоциировано со снижением фракции выброса на 8–12 % ($p=0,0001$). Ассоциация была подтверждена также на независимой выборке пациентов ($n=44$) [22].

Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3*)

Оксид азота является вторичным мессенджером, вызывающим расслабление гладкой мускулатуры. Поскольку данное вещество быстро разлагается, поддержание его концентрации зависит от активности *NO*-синтазы. Эндотелиальная синтаза оксида азота относится к конститутивным ферментам, определяющим сосудистый тонус и влияющим на работу сердечно-сосудистой системы (в частности, от ее активности зависят давление, процессы тромбообразования и др.). Было обнаружено, что носительство генотипа *894 TT* полиморфизма *rs1799983* гена *NOS3* (*894G>T*; *Glu298Asp*) обладает защитным эффектом, который установили по влиянию на фракцию выброса у пациентов с высоким сердечным риском ($p=0,02$). Защитный эффект особенно выражен у пациентов, которые не получали дексразоксан (кардиопротектор, назначаемый при химиотерапии) ($p=0,002$) [22].

Полиморфизм гена альфа-полипептида цитохрома *b-245* (*CYBA*)

Легкая цепь цитохрома *b-245*, кодируемая геном *CYBA*, служит одной из субъединиц НАДФН-

оксидазы. Известно, что полиморфизм *rs4673* гена *CYBA* ассоциирован с целым рядом заболеваний. В частности, неоднократно сообщалось, что носительство аллеля *T* (особенно генотипа *TT*) полиморфизма *rs4673* связано с уменьшением окислительно-го взрыва в нейтрофилах и тем самым со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония, атеросклероз, рассеянный склероз, инфаркт миокарда и др. [23–25]. Авторы одной из работ, исследовав 256 женщин с раком молочной железы, показали, что наличие *T*-аллеля *rs4673* увеличивает риск развития АИК в 6,49 раза ($p=0,002$) [26].

Полиморфизм гена гиалуронан-синтазы 3 (*HAS3*)

Из трех генов гиалуронансинтаз человека гиалуронан-синтаза 3, кодируемая геном *HAS3*, в наибольшей степени отвечает за выработку гиалуроновой кислоты, принимая таким образом участие в репарации экстрацеллюлярного матрикса. При токсическом действии антрациклинов на миокард работа гиалуронансинтазы способствует восстановлению, обеспечивая пространственную организацию кардиомиоцитов.

В одном из исследований было показано, что риск АИК при приеме доксорубина в дозе 250 мг/м² у пациентов с генотипом *AA* полиморфизма *rs2232228* гена *HAS3* в 9 раз выше, чем у пациентов с генотипом *GG*, а при суммарной дозе 450 мг/м² и выше риск развития кардиомиопатии у носителей генотипа *AA* увеличился в 56 раз! Тем не менее такое существенное влияние гена на кардиотоксичность не подтверждается [27].

Полиморфизм генов глутатион *S*-трансфераз (*GSTP1* и *GSTO1*)

Было показано, что у пациентов с генотипами *AA* полиморфизма *rs1695* гена глутатион *S*-трансферазы *pi 1* (*GSTP1*) и *CC* полиморфизма *rs4925* гена глутатион *S*-трансферазы *омега 1* (*GSTO1*) снижен риск рецидива после инстилляции эпирубицина. Кроме того, пациенты с генотипом *AA* *rs1695 GSTP1* имели повышенный риск симптомов раздражения мочеиспускания, а у пациентов с генотипом *CC* *rs4925 GSTO1* был снижен риск гематурии [28].

Полиморфизм гена *XRCC1*, кодирующего белок системы репарации ДНК

Поскольку при лечении рака используется способность лекарств повреждать ДНК, нарушая клеточный цикл, процессы ее репарации противодействуют этому, снижая эффективность химиотерапии. С другой стороны, репарация, управляя уровнем мутагена, может определять и само состояние онкогена.

Ген *XRCC1* кодирует белок кросс-комплементирующий белок 1 для репарации рентгеновских лучей (*XRCC1-X-ray repair cross-complementing protein 1*), входящий в состав белкового комплекса, включая ДНК-лигазу III, репарирующего одноцепочечные разрывы ДНК. Было установлено, что полиморфизм *rs25487* гена *XRCC1*, отражающийся на его экспрессии, может быть связан с прогнозом рака при лучевой терапии и/или с вызванными облучением побочными эффектами [29]. В одной из работ было показано, что полиморфизмы *rs915927* и *rs2854501* гена *XRCC1* ассоциированы с клиническим исходом при инстилляции эпирубицина [30]. Так, было установлено, что риск рецидива рака мочевого пузыря достоверно ниже у носителей минорных вариантов гена *XRCC1*, получавших эпирубицин, тогда как у гомозигот по «дикому» типу лечение

было менее эффективным ($p=0,009$ для rs915927 и $p=0,001$ для rs2854501).

Этот же коллектив авторов продемонстрировал ассоциацию двух других полиморфизмов гена *XRCC1* (rs2854509 и rs3213255) с эффективностью лечения эпирубицином. Было показано, что генотипы CC полиморфизма rs2854509 и TT полиморфизма rs3213255 обеспечивают более высокую чувствительность к эпирубицину [31].

Полиморфизм гена *HIF1A*, кодирующего фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа

Ген *HIF1A* кодирует фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа ($HIF1\alpha$), обеспечивающий масштабную регуляцию на транскрипционном уровне, определяя экспрессию большого числа генов-мишеней. Полиморфизм rs11549465 (1772C>T) придает фактору большую активность, запуская экспрессию ряда генов даже в условиях нормоксии. Данный полиморфизм может быть связан с индивидуальным ответом на антрациклины [32].

Полиморфизм гена ингибитора циклинзависимой киназы 2A (*CDKN2A*)

Полиморфизм rs1333049 гена ингибитора циклинзависимой киназы 2A *CDKN2A*, кодирующего два опухолевых супрессора ($p16^{INK4A}$ и $p14^{ARF}$), регулирующих клеточный цикл. Известно, что данный полиморфизм ассоциирован с коронарной болезнью сердца [33]. Предпожительно, он может быть связан и с фармакологическим ответом на антрациклины [32].

Полиморфизм rs28714259 некодирующей области 15-й хромосомы

Замена rs28714259 (A>G) – однонуклеотидный полиморфизм, локализованный в некодирующей области 15-й хромосомы. В ходе GWAS, включившем 5000 пациентов с раком молочной железы, было показано, что носительство аллеля A связано с повышенной вероятностью развития АИК по сравнению с аллелем G [34]. Детальный механизм был изучен на клеточных линиях, полученных из ИПСК. Делеция локуса, несущего полиморфизм rs28714259, осуществлялась с помощью CRISPR-Cas9. Выяснилось, что минорный аллель rs28714259 нарушает передачу сигналов глюкокортикоидного рецептора, снижая защитное действие дексаметазона, что способствует повреждению кардиомиоцитов [35].

Ассоциация полиморфизма rs28714259 с АИК подтверждена другими исследованиями. В частности, в работе отечественных авторов было показано, что у женщин с раком молочной железы при носительстве аллеля A риск быстрого развития сердечно-сосудистой патологии увеличен в 4 раза ($p=0,006$), а у женщин с генотипом AA – увеличен в 22 раза ($p=0,001$) [36].

Фармакогенетические особенности применения блеомицина

Полиморфизм гена блеомицин-гидролазы (*BLMN*)

Блеомицин представляет собой антибиотик бактериального происхождения, применяющийся в качестве цитостатика при лимфоме Ходжкина, раке яичек и др. Известно, что побочные эффекты при его применении характеризуются широкой межиндивидуальной вариабельностью [37]. Токсическое действие блеомицина на легкие является одной из причин, лимитирующих дозировку препарата [38].

Отсутствие блеомицин-гидролазы в коже и легких делает их уязвимыми для токсичного действия блеомицина, напротив, повышенная активность

фермента связана с резистентностью к блеомицину [39]. Известно, что с легочной токсичностью ассоциирован полиморфизм rs1050565 (c.1450A>G; lle443Val) гена блеомицин-гидролазы (*BLMN*), фермента, участвующего в инактивации блеомицина. Поскольку данный полиморфизм обуславливает снижение ферментативной активности, он может влиять на развитие легочной токсичности. По некоторым данным, полиморфизм rs1050565 гена *BLMN* ассоциирован со сниженной выживаемостью больных с герминогенными опухолями, а также было показано, что пациенты с генотипом AA, получавшие блеомицин, характеризовались более низкой частотой легочных осложнений, по сравнению с носительством генотипов AG и GG полиморфизма rs1050565 [39, 40].

Кроме того, в работе на 300 мужчинах с раком яичка было показано, что блеомицин менее эффективен у носителей генотипа GG, по сравнению с носителями генотипов AG и AA. В частности, среди пациентов с генотипом GG смертность от заболевания была в 5 раз выше, а также чаще наблюдались ранние рецидивы [41].

Фармакогенетические особенности применения митомицина

Полиморфизм гена *НАД(Ф)Н-дегидрогеназы 1 (NQO1)*

Митомицин относится к алкилирующим агентам, образующим поперечные сшивки нитей ДНК, а в некоторых условиях, РНК и белков. В структуру митомицина входят хорошо известные цитотоксические группировки: бензохинон, уретан и азиридин, при этом бензохинон нуждается в активации путем восстановления до гидрохинона. Основным ферментом, участвующим в двухэлектронном восстановлении данного соединения, является НАД(Ф)Н-дегидрогеназа (хинон) 1, кодирующаяся геном *NQO1*. Данный ген экспрессируется во многих солидных опухолях человека, обеспечивая внутриклеточную активацию митомицина [42, 43].

Гомозиготное носительство нуля-аллеля rs1800566 *NQO1*2* (609C>T) приводит к отсутствию НАД(Ф)Н-дегидрогеназы. В частности, было показано, что активность *NQO1* в образцах опухолевой ткани, полученной во время операции, зависит от полиморфизма rs1800566 и у гомозигот 609TT снижена более чем в 10 раз [42]. В работе на культурах клеток было показано, что клетки без данного фермента более устойчивы к противоопухолевым хинонам, чем клетки со сверхэкспрессией *NQO1* [43].

Таким образом, аллель *NQO1*2* может служить прогностическим биомаркером для определения чувствительности к хиноновым противоопухолевым препаратам, включая оптимизацию лечения митомицином. Альтернативой генотипированию могут быть измерение в биопсийных образцах уровня активности НАД(Ф)Н-дегидрогеназы или же уровня экспрессии гена *NQO1*.

Заключение. Частоты минорных аллелей (а также их гомозиготного и гетерозиготного носительства) генов, рассмотренных в данной публикации, среди европеоидов (по данным проекта «1000 геномов» <https://www.ensembl.org/>), систематизированы в виде таблицы. Информация актуальна на апрель 2023 г. Ориентируясь на эти справочные данные, можно оценить масштаб участия каждого полиморфизма в вариабельности фармакологического ответа при применении противоопухолевых антибиотиков в европеидской популяции.

Таблица

Частоты минорных аллелей и генотипов с их носительством генов, влияющих на фармакологический ответ при применении противоопухолевых антибиотиков, у европеоидов по данным проекта «1000 геномов»

| Ген | Полиморфизм | Аминокислотная замена | Частота у европеоидов | | |
|----------|-------------|-----------------------|-----------------------|---|---|
| | | | минорного аллеля | гомозиготного носительства минорного аллеля | гетерозиготного носительства минорного аллеля |
| – | rs28714259 | Нет | 10 % (A) | 0,8 % | 17,9 % |
| ABCC1 | rs3743527 | Нет | 21 % (T) | 3,6 % | 34,4 % |
| | rs246221 | Нет | 32 % (C) | 10,5 % | 42,3 % |
| ABCC2 | rs8187710 | Cys1515Tyr | 7 % (A) | 0,4 % | 13,3 % |
| ABCC5 | rs7627754 | Нет | 11 % (T) | 1,0 % | 19,7 % |
| BLMH | rs1050565 | Ile443Val | 33 % (G) | 10,3 % | 45,1 % |
| CDKN2A | rs1333049 | Нет | 47 % (C) | 22,9 % | 48,7 % |
| CYBA | rs4673 | Tyr72Asn | 34 % (T) | 10,5 % | 47,3 % |
| GSTP1 | rs1695 | Ile105Val | 33 % (G) | 10,7 % | 44,7 % |
| GSTO1 | rs4925 | Ala140Asp | 34 % (A) | 10,7 % | 45,9 % |
| HAS3 | rs2232228 | Синонимичная | 56 % (A) | 30,4 % | 47,5 % |
| HIF1A | rs11549465 | Pro582Ser | 10 % (T) | 1,2 % | 17,7 % |
| NOS3 | rs1799983 | Asp298Glu | 34 % (T) | 13,1 % | 42,5 % |
| NQO1 | rs1800566 | Pro187Ser | 21 % (A) | 4,8 % | 32,6 % |
| RARG | rs2229774 | Ser427Leu | 6 % (A) | 0,4 % | 11,9 % |
| SLC22A7 | rs4149178 | Нет | 5 % (G) | 3,0 % | 27,2 % |
| SLC22A17 | rs4982753 | Нет | 28 % (T) | 8,5 % | 39,4 % |
| SLC28A3 | rs7853758 | Нет | 14 % (A) | 2,2 % | 23,1 % |
| | rs885004 | Нет | 13 % (A) | 1,8 % | 21,7 % |
| | rs11140490 | Нет | 15 % (G) | 2,4 % | 26,0 % |
| UGT1A6 | rs17863783 | Синонимичная | 2 % (T) | – | 4,6 % |
| XRCC1 | rs915927 | Синонимичная | 42 % (C) | 19,1 % | 45,3 % |
| | rs2854501 | Нет | 24 % (A) | 6,6 % | 34,0 % |
| | rs2854509 | Нет | 21 % (T) | 6,0 % | 31,0 % |
| | rs3213255 | Нет | 40 % (G) | 18,1 % | 44,3 % |

Перспективы применения рассмотренных генетических полиморфных маркеров в персонализированной медицине будут определены в недалеком будущем в ходе дальнейших масштабных исследований.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

№ 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000154-2).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Aminkeng F., Ross C. J. D., Rassekh S. R., Hwang S., Rieder M. J. [et al.]. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016;82(3):683-695. <https://doi.org/10.1111/bcp.13008>
- Oliveira G., Al-Kindi S., Caimi P., Lazarus H. Maximizing anthracycline tolerability in hematologic malignancies: Treat to each heart's content. *Blood Reviews.* 2016;30(3):169-178. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.11.001>
- Кужелева Е. А., Гарганеева А. А., Тукиш О. В., Кондратьев М. Ю., Витт К. Н., Чернов В. И. Обзор потенциальных предикторов антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с позиции патогенеза заболевания. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(3):19-28. [Kuzheleva E. A., Garganeeva A. A., Tukish O. V., Kondratiev M. Yu., Witt K. N., Chernov V. I. Review of potential predictors of anthracycline-induced cardiotoxicity from the perspective of the pathogenesis of the disease. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny. – Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(3):19-28. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-19-28>
- Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C. M. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:26. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00026>
- Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020;17(8):474-502. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0348-1>
- Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Шупенина Е. Ю., Баллузек М. Ф. [и др.]. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4703. [Vasyuk Yu. A., Gendlin G. E., Emelina E. I., Shupenina E. Yu., Balluzek M. F. [et al.]. A consensus opinion of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular toxicity of anticancer therapy. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. – Russian journal of cardiology.* 2021;26(9):4703. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>
- Bansal N., Adams M. J., Ganatra S., Colan S. D., Aggarwal S. [et al.]. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardio-Oncology.* 2019;5:18. <https://doi.org/10.1186/s40959-019-0054-5>
- Yu H., Qiu Y., Yu H., Wang Z., Xu J. [et al.]. Anthracycline Induced Cardiac Disorders in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Centre, Retrospective, Observational Study. *Front Pharmacol.* 2021;12:598708. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.598708>
- Lazăr D. R., Farçaş A. D., Blag C., Neaga A., Zdrengeha M. T. Cardiotoxicity: A Major Setback in Childhood

- Leukemia Treatment. *Dis. Markers*. 2021;8828410. <https://doi.org/10.1155/2021/8828410>
10. Piazzani M., Fioretti F., Gheza M., Lupi L., Madureri A. The possible role of genetic testing in the early identification of patients at increased risk of developing anthracycline-induced cardiotoxicity. *European Heart Journal*. 2020;41(2). <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.0885>
 11. Vargas-Neri J. L., Carleton B., Ross C. J., Medeiros M., Castañeda-Hernández G., Clark P. Pharmacogenomic study of anthracycline-induced cardiotoxicity in Mexican pediatric patients. *Pharmacogenomics*. 2022;23(5):291-301. <https://doi.org/10.2217/pgs-2021-0144>
 12. Aminkeg F., Bhavsar A. P., Visscher H., Rassekh S. R., Li Y. [et al.]. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nat. Genet.* 2015;47:1079-1084. <https://doi.org/10.1038/ng.3374>
 13. Остроумова О. Д., Голобородова И. В. Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность (часть 2: механизмы развития, клиническая картина, дифференциальная диагностика, факторы риска, лечение и профилактика). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(2):57-65. [Ostroumova O. D., Goloborodova I. V. Drug-induced heart failure (part 2: Mechanisms of development, clinical signs, differential diagnosis, risk factors, treatment and prevention). *Bezopasnost i risk farmakoterapii*. – *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(2):57-65. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-57-65>
 14. Magdy T., Burmeister B. T., Burrige P. W. Validating the pharmacogenomics of chemotherapy-induced cardiotoxicity: What is missing? *Pharmacol. Ther.* 2016;168:113-125. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.09.009>
 15. Magdy T., Jouni M., Kuo H. H., Weddle C. J., Lyra-Leite D. [et al.]. Identification of Drug Transporter Genomic Variants and Inhibitors that Protect Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Circulation*. 2022;145(4):279-294. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055801>
 16. Peddi P. F., Fasching P. A., Liu D., Quinaux E., Robert N. J. [et al.]. Genetic Polymorphisms and Correlation with Treatment-Induced Cardiotoxicity and Prognosis in Patients with Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2022;28(9):1854-1862. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1762>
 17. Zhao J., Bian J., Zhao Y., Li Y., Liu B. [et al.]. Pharmacogenetic Aspects of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters in Pediatric Medicine: Study Progress, Clinical Practice and Future Perspectives. *Paediatr. Drugs*. 2023;25(3):301-319. <https://doi.org/10.1007/s40272-023-00560-3>
 18. Paramasivan P., Kumar J. D., Baskaran R., Weng C. F., Padma V. V. Reversal of doxorubicin resistance in lung cancer cells by neferine is explained by nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 mediated lung resistance protein down regulation. *Cancer Drug Resist.* 2020;3(3):647-665. <https://doi.org/10.20517/cdr.2019.115>
 19. Tripaydonis A., Conyers R., Elliott D. A. Pediatric Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Mechanisms, Pharmacogenomics, and Pluripotent Stem-Cell Modeling. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019;105(3):614-624. <https://doi.org/10.1002/cpt.1311>
 20. Armenian S. H., Ding Y., Mills G., Sun C., Venkataraman K. [et al.]. Genetic susceptibility to anthracycline-related congestive heart failure in survivors of haematopoietic cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 2013;163(2):205-213. <https://doi.org/10.1111/bjh.12516>
 21. Yang X., Li G., Guan M., Bapat A., Dai Q. [et al.]. Potential Gene Association Studies of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc. Med.* 2021;8:651269. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.651269>
 22. Krajinovic M., Elbared J., Drouin S., Bertout L., Rezgui A. [et al.]. Polymorphisms of ABCC5 and NOS3 genes influence doxorubicin cardiotoxicity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2017;17(1):107. <https://doi.org/10.1038/tpj.2016.86>
 23. Racis M., Sobiczewski W., Stanislawski-Sachadyn A., Wirtwein M., Bluj E. [et al.]. NADPH Oxidase Gene Polymorphism is Associated with Mortality and Cardiovascular Events in 7-Year Follow-Up. *J. Clin. Med.* 2020;9(5):1475. <https://doi.org/10.3390/jcm9051475>
 24. Cartas-Espinel I., Telechea-Fernández M., Delgado C. M., Barrera A. Á., Cuevas N. S., Rifo-Campos A. L. Novel molecular biomarkers of cancer therapy-induced cardiotoxicity in adult population: a scoping review. *ESC Heart Fail.* 2022;9(3):1651-1665. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13735>
 25. Törnell A., Kiffin R., Haghighi S., Mossberg N., Andersen O. [et al.]. Impact of CYBA genotypes on severity and progression of multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2022;29(5):1457-1464. <https://doi.org/10.1111/ene.15259>
 26. Gvaldin G. D., Timoshkina T. N., Vladimirova L., Svetitskaya S. Y., Vaschenko V. L. Polymorphisms rs4673 and rs28714259 in predicting anthracycline-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Klin. Onkol.* 2021;34(6):463-466. <https://doi.org/10.48095/ccko2021463>
 27. Leger K. J., Cushing-Haugen K., Hansen J. A., Fan W., Wendy M. [et al.]. Clinical and Genetic Determinants of Cardiomyopathy Risk among Hematopoietic Cell Transplantation Survivors. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016;22(6):1094-1101. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.02.017>
 28. Benzeid R., Ghibid A., Benchekroun N., Bendahhou K., Benna N. E. [et al.]. GSTP1 Ile105Val and GPX1 Pro198Leu Polymorphisms and Their Association with Response to Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma Patients. *EJMO* 2022;6(1):64-72. <https://doi.org/10.14744/ejmo.2022.89238>
 29. Gong L., Luo M., Sun R., Qiu L., Chen C., Luo Z. Significant Association Between XRCC1 Expression and Its rs25487 Polymorphism and Radiotherapy-Related Cancer Prognosis. *Front. Oncol.* 2021;11:654784. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.654784>
 30. Li P., Zhang X., Deng X., Tao J., Qin C. [et al.]. Pharmacogenetic association between XRCC1 polymorphisms and improved outcomes in bladder cancer patients following intravesical instillation of epirubicin. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015;8(7):11167-11173. <https://doi.org/10.21037/tau.2016.s143>
 31. Deng X., Zhang X., Cheng Y., Yang X., Zhao R. [et al.]. XRCC1 polymorphisms associated with survival among Chinese bladder cancer patients receiving epirubicin and mitomycin C. *Tumour Biol.* 2015;36(6):4591-4596. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3104-0>
 32. Гвалдин Д. Ю., Омельчук Е. П., Новикова И. А., Ратиева А. С., Ващенко Л. Н. [и др.]. Исследование генетических полиморфизмов, ассоциированных с развитием антрациклин-опосредованной кардиотоксичности, у пациентов с онкопатологией молочной железы. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;4:56. [Gvaldin D. Yu., Omelchuk E. P., Novikova I. A., Ratieva A. S., Vashchenko L. N. [et al.]. Study of genetic polymorphisms associated with the development of anthracycline-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. – *Modern problems of science and education*. 2019;4:56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17513/spno.29109>
 33. Yang J., Gu L., Guo X., Huang J., Chen Z. [et al.]. LncRNA ANRIL Expression and ANRIL Gene Polymorphisms Contribute to the Risk of Ischemic Stroke in the Chinese Han Population. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2018;38(6):1253-1269. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0593-6>
 34. Schneider B. P., Shen F., Gardner L., Radovich M., Li L. [et al.]. Genome-wide association study for anthracycline-induced congestive heart failure. *Clin. Cancer Res.* 2017;23:43-51. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0908>
 35. Wu X., Shen F., Jiang G., Xue G., Phillips S. [et al.]. A non-coding GWAS variant impacts anthracycline-induced cardiotoxic phenotypes in human iPSC-derived cardiomyocytes. *Nat. Commun.* 2022;13(1):7171. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34917-y>
 36. Gvaldin D. Yu., Timoshkina T. N., N., Omelchuk E. P., Vashchenko L. N., Ratieva A. S. [et al.]. Association of rs28714259 polymorphism with a risk of early-onset chronic anthracycline-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer. 2020 ASCO Annual Meeting | Cancer prevention, risk reduction, and genetics. *J. Clin. Oncol.* 2020;38(15). https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e13504
 37. Lavanderos M. A., Cayún J. P., Roco Á., Sandoval C., Cerpa L. [et al.]. Association Study Among Candidate Genetic Polymorphisms and Chemotherapy-Related Severe Toxicity in Testicular Cancer Patients. *Front. Pharmacol.* 2019;10:206. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00206>
 38. Jhatal M. A., Naeem S. B., Abbas M., Baloch N. U., Bokhari S. W. [et al.]. Bleomycin-Induced Fulminant Hyperper-

- rexia: A Report of Two Cases and Review of Literature. *Cureus*. 2022;14(9):e29785. <https://doi.org/10.7759/cureus.29785>
39. Thakkar D. N., Palugulla S., Selvarajan S., Dubashi B. Frequency distribution of BLMH, XPO5 and HFE gene polymorphisms in the South Indian population and their association with Hodgkin Lymphoma. *Int. J. Biol. Markers*. 2018;1724600818766502. <https://doi.org/10.1177/1724600818766502>
40. Jóna Á., Miltényi Z., Pólska S., Bálint B. L., Illés Á. Effect of Bleomycin Hydrolase Gene Polymorphism on Late Pulmonary Complications of Treatment for Hodgkin Lymphoma. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157651. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157651>
41. Fung C., Dinh P. Jr., Ardeshir-Rouhani-Fard S., Schaffer K., Fossa S. D., Travis L. B. Toxicities Associated with Cisplatin-Based Chemotherapy and Radiotherapy in Long-Term Testicular Cancer Survivors. *Adv. Urol*. 2018;8671832. <https://doi.org/10.1155/2018/8671832>
42. Zhou H., Wan H., Zhu L., Mi Y. Research on the effects of rs1800566 C/T polymorphism of NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 gene on cancer risk involves analysis of 43,736 cancer cases and 56,173 controls. *Front. Oncol*. 2022;12:980897. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.980897>
43. Tossetta G., Fantone S., Goteri G., Giannubilo S. R., Ciavattini A., Marzioni D. The Role of NQO1 in Ovarian Cancer. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(9):7839. <https://doi.org/10.3390/ijms24097839>

Поступила 05.05.2023

Сведения об авторах:

Казаков Руслан Евгеньевич, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник научного отдела клинической фармакологии; тел.: 89264239037; e-mail: kazakov@expmed.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>

Прокофьев Алексей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, начальник научного отдела; тел.: 89651216505; e-mail: prokofiev@expmed.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Евтеев Владимир Александрович, старший аналитик; тел.: 89067712716; e-mail: evteev@expmed.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>

Журавлева Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника; тел.: 89032476482; e-mail: zhuravleva@expmed.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Демченкова Елена Юрьевна, кандидат фармацевтических наук, ведущий аналитик; тел.: 89262732613; e-mail: demchenkova@expmed.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

Кукес Владимир Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник; тел.: 89037552318; e-mail: elmed@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5112-6928>

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-009:616.34

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18079>

ISSN – 2073-8137

КОММУНИКАЦИОННАЯ СИСТЕМА «МИКРОБИОТА – КИШЕЧНИК – МОЗГ»: РОЛЬ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ И НЕЙРОПЕПТИДОВ

М. А. Самоутрева, О. А. Башкина, А. А. Цибизова

Астраханский государственный медицинский университет, Российская Федерация

MICROBIOTA – GUT – BRAIN COMMUNICATION SYSTEM: THE ROLE OF NEUROTRANSMITTERS AND NEUROPEPTIDES

Samotrueva M. A., Bashkina O. A., Tsibizova A. A.

Astrakhan State Medical University, Russian Federation

Микробиота кишечника человека, представляя собой уникальную совокупность метаболически активных микроорганизмов, играет важную роль в регуляции широкого спектра физиологических процессов, в том числе функционировании нейроиммуноэндокринной системы посредством нейрональных, иммунных и метаболических взаимодействий, играющих роль в патогенезе нейродегенеративных процессов. Указывается на гомеостатическую роль микробиоты кишечника, обусловленную продукцией биологически активных молекул (нейропептидов, нейротрансмиттеров, бактериоцинов, нейротрофических факторов и т. д.), проявляющих на локальном и системном уровнях нейроактивные, иммуномодулирующие, метаболические и антимикробные свойства, что актуализирует изучение их в качестве перспективных терапевтических агентов.

Ключевые слова: микробиота кишечника, нейропептиды, нейротрансмиттеры, бактериоцины, антимикробные пептиды, нейротрофические факторы, нейрональные взаимодействия