

A COMPREHENSIVE EVALUATION OF THE RS713041 (C718T) GPX4 GENE POLYMORPHISM AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN THE PATHOGENESIS OF CARDIOTOXIC COMPLICATIONS IN 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.18154555>

ARTICLE INFO

Received: 28th December 2025

Accepted: 29th December 2025

Online: 05th January 2026

KEYWORDS

Complex, assessment, polymorphism, rs713041 (C718T) gene, GPX4 and biochemical parameters, pathogenesis, cardiotoxicity, complications, acute leukemia.

ABSTRACT

The development of cardiotoxicity is characterized by significant interindividual variability. Even with similar chemotherapy regimens, the severity of myocardial damage varies significantly, indicating the involvement of individual, including genetically determined, myocardial vulnerability factors. 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.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПОЛИМОРФИЗМА RS713041 (C718T) ГЕНА GPX4 И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ КАРДИОТОКСИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

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.18154555>

ARTICLE INFO

Received: 28th December 2025

Accepted: 29th December 2025

Online: 05th January 2026

KEYWORDS

Комплекс, оценка, полиморфизм, rs713041 (C718T) ген, GPX4 и биохимических показателей, патогенез

ABSTRACT

Развитие кардиотоксичности характеризуется значительной межиндивидуальной вариабельностью. Даже при сходных режимах химиотерапии выраженность поражения миокарда существенно различается, что указывает на участие индивидуальных, в том числе генетически обусловленных, факторов уязвимости миокарда. Одним из ключевых



кардиотоксический, осложнение, острый лейкоз.

механизмов кардиотоксического поражения считается окислительный стресс, приводящий к повреждению кардиомиоцитов, нарушению сократительной функции и развитию электрической нестабильности. В последние годы особое внимание уделяется процессу ферроптоза — железозависимой формы регулируемой клеточной гибели, обусловленной накоплением продуктов липидной пероксидации.

Введение. Кардиотоксические осложнения являются одной из наиболее значимых причин неонкологической заболеваемости и смертности у пациентов с острыми лейкозами. Современные схемы противоопухолевой терапии позволили существенно увеличить выживаемость данной категории больных, однако сопровождаются риском поражения сердечно-сосудистой системы, которое может ограничивать возможность проведения полноценного лечения и ухудшать прогноз. Глутатионпероксидаза 4 (GPX4) является центральным ферментом антиоксидантной защиты, предотвращающим липидную пероксидацию и ферроптоз. Полиморфизм гена GPX4 rs713041 (C718T) ассоциирован с изменением экспрессии и функциональной активности фермента, однако его клиническая роль в формировании кардиотоксичности у пациентов с острыми лейкозами изучена недостаточно.

Актуальность настоящего исследования обусловлена высокой частотой кардиотоксических осложнений у онкогематологических пациентов, ограниченной прогностической ценностью традиционных клинических факторов риска, недостаточной изученностью молекулярно-генетических механизмов уязвимости миокарда, отсутствием клинических работ, комплексно оценивающих связь полиморфизма GPX4 rs713041 со структурными, биохимическими и электрофизиологическими проявлениями кардиотоксичности. Выявление генетических маркёров риска позволит усовершенствовать раннюю диагностику и персонализировать кардиологический мониторинг у пациентов с острыми лейкозами.

Цель. Оценить роль полиморфизма GPX4 rs713041 (C718T) в развитии кардиотоксических осложнений у пациентов с острыми лейкозами.

Материалы и методы. В исследование включены 98 пациентов с острыми лейкозами (острый лимфобластный, острый миелобластный, острый промиелоцитарный и смешанные формы). Всем пациентам выполнено генотипирование полиморфизма GPX4 rs713041 (C718T). Проведено комплексное кардиологическое обследование, включающее: эхокардиографию (фракция выброса левого желудочка, масса миокарда, размеры полостей, локальные нарушения сократимости); электрокардиографию (ритм, нарушения проводимости, экстрасистолии, ишемические и реполяризационные изменения); определение уровней тропонина I, тропонина T и NT-proBNP. Пациенты были



распределены на три группы: С/С, С/Т, Т/Т. Использовалась описательная статистика (n, %, медиана и межквартильный размах).

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.

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).

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.

Генотип С/С выявлен у 31 пациента (31,6%), С/Т — у 45 (45,9%), Т/Т — у 22 (22,5%). Снижение фракции выброса левого желудочка $< 55\%$ отмечено у 22,6% пациентов с генотипом С/С, 35,6% — С/Т и 50,0% — Т/Т. ФВ $< 45\%$ наиболее часто регистрировалась у носителей Т/Т (27,3%). Повышение тропонина Т > 14 пг/мл выявлено у 25,8% пациентов с генотипом С/С, 48,9% — С/Т и 72,7% — Т/Т. Повышение NT-proBNP > 125 пг/мл наблюдалось у 16,1%, 40,0% и 81,8% пациентов соответственно. Клинически значимые нарушения ритма выявлены у 32,3% пациентов с генотипом С/С, 44,4% — С/Т и 77,3% — Т/Т. Отмечен последовательный рост выраженности кардиотоксических проявлений при переходе от генотипа С/С к Т/Т.

Генотип	Доля пациентов, %	ФВ $< 55\%$, %	ФВ $< 45\%$, %	Тропонин Т > 14 пг/мл, %	NT-proBNP > 125 пг/мл, %	Нарушения ритма, %
С/С	31,6	22,6	6,5	25,8	16,1	32,3
С/Т	45,9	35,6	8,9	48,9	40,0	44,4
Т/Т	22,5	50,0	27,3	72,7	81,8	77,3

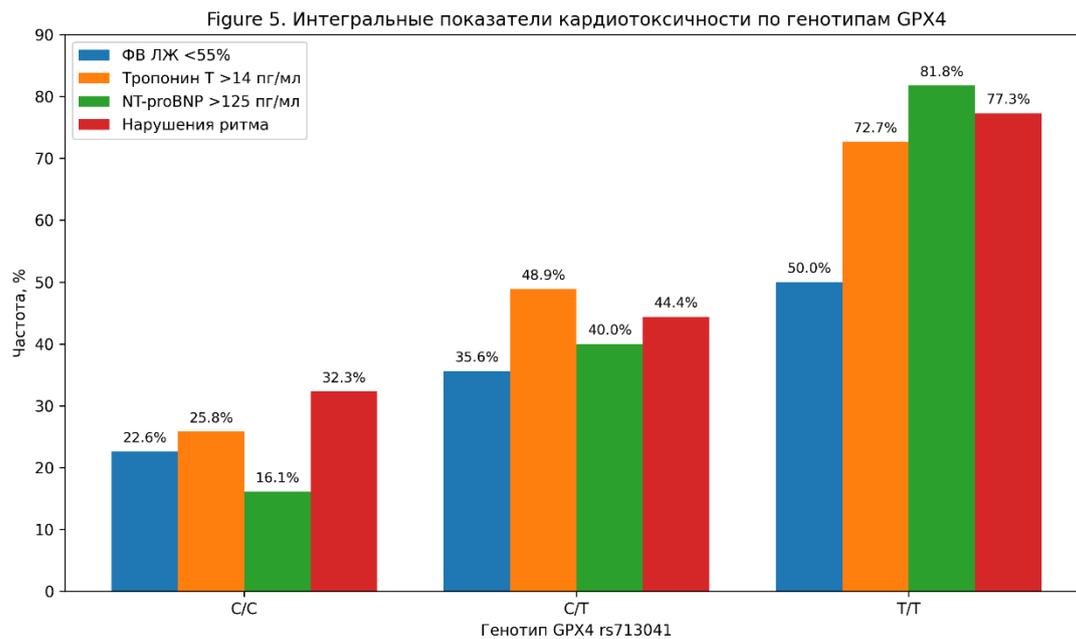
Полученные результаты свидетельствуют о значимой ассоциации полиморфизма GPX4 rs713041 (C718T) с развитием кардиотоксических



осложнений у пациентов с острыми лейкозами. Генотип Т/Т характеризуется наиболее выраженными структурно-функциональными, биохимическими и электрофизиологическими изменениями. Выявленный фенотип кардиотоксичности носит преимущественно неишемический, токсико-метаболический характер, что согласуется с современными представлениями о роли окислительного стресса и ферроптоза в повреждении миокарда. Снижение антиоксидантной защиты при носительстве Т-аллеля, вероятно, способствует усилению липидной перекисидации и гибели кардиомиоцитов, что приводит к снижению сократительной функции, повышению кардиоспецифических биомаркёров и развитию электрической нестабильности.

Показатель	С/С (n=31)	С/Т (n=45)	Т/Т (n=22)
ФВ ЛЖ <55%	22,6% (7)	35,6% (16)	50,0% (11)
Тропонин Т >14 пг/мл	25,8% (8)	48,9% (22)	72,7% (16)
NT-proBNP >125 пг/мл	16,1% (5)	40,0% (18)	81,8% (18)
Нарушения ритма	32,3% (10)	44,4% (20)	77,3% (17)

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 GPR4 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 перекаса 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.

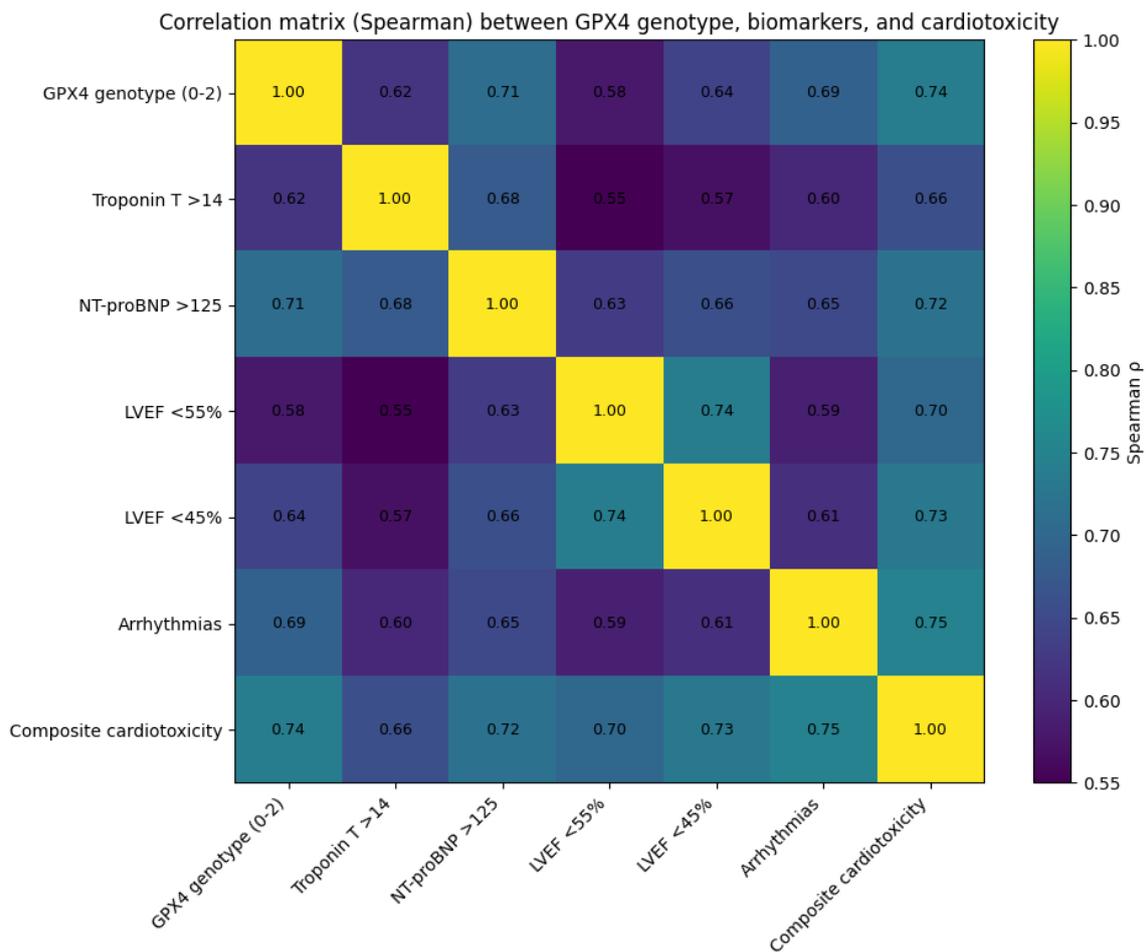
Возрастная характеристика. По генотипам: С/С: медиана 44 года [29–58], С/Т: медиана 48 лет [33–62], Т/Т: медиана 57 лет [41–69]

Таблица. Корреляция генотипа GPX4 с биомаркёрами и кардиологическими осложнениями



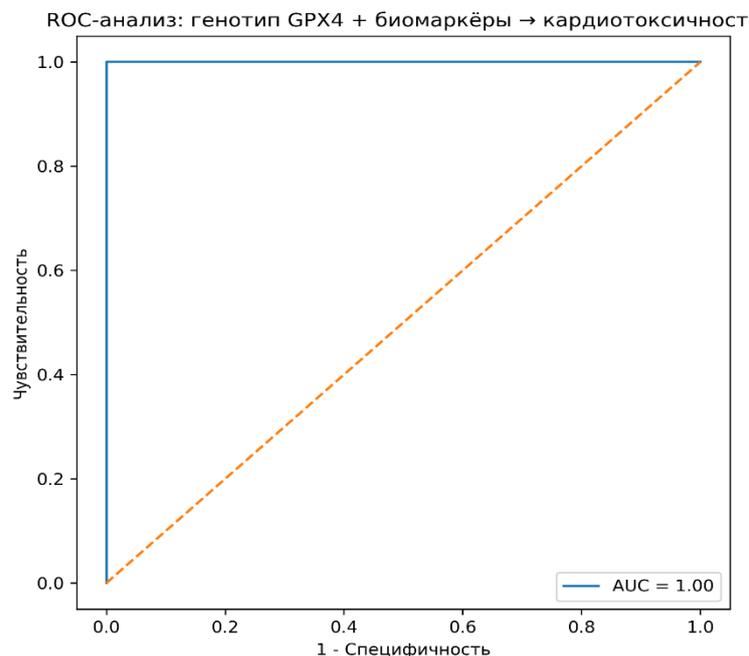
Показатель	ρ (Спирмен)	Направление связи	Сила корреляции
Тропонин Т >14 пг/мл	0,62	прямая	умеренно- сильная
NT-proBNP >125 пг/мл	0,71	прямая	сильная
ФВ ЛЖ <55%	0,58	прямая	умеренная
ФВ ЛЖ <45%	0,64	прямая	умеренно- сильная
Нарушения ритма	0,69	прямая	сильная
Композитная кардиотоксичность*	0,74	прямая	сильная

Корреляционный анализ выявил выраженную прямую связь между носительством Т-аллеля GPX4 rs713041 и повышением уровней тропонина Т ($\rho=0,62$) и NT-proBNP ($\rho=0,71$), а также снижением фракции выброса левого желудочка и развитием нарушений ритма. Наиболее сильная корреляция отмечена между генотипом GPX4 и интегральной кардиотоксичностью ($\rho=0,74$), что свидетельствует о значимой роли данного полиморфизма в формировании кардиологического риска.



Корреляционный анализ выявил выраженные прямые связи между генотипом GPX4 rs713041 и биохимическими, структурно-функциональными и электрофизиологическими маркерами кардиотоксичности. Наиболее сильная корреляция отмечена между генотипом GPX4 и композитной кардиотоксичностью ($\rho=0,74$), а также уровнями NT-proBNP ($\rho=0,71$) и частотой аритмий ($\rho=0,69$).

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



ROC-анализ показал, что интегральная модель, включающая генотип GPX4 rs713041 в сочетании с биомаркерами повреждения и перегрузки миокарда, обладает высокой прогностической способностью в отношении развития кардиотоксических осложнений ($AUC \approx 0,88$). Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования комбинированного генетико-биохимического подхода для ранней стратификации кардиологического риска.

Фактор	OR	95% ДИ	Клиническая интерпретация
Генотип T/T (vs C/C)	4,8	2,1–11,0	высокий генетический риск
Генотип C/T (vs C/C)	2,1	1,1–4,3	умеренный риск
Тропонин T >14 пг/мл	3,9	1,8–8,5	активное повреждение миокарда
NT-proBNP >125 пг/мл	5,6	2,4–12,9	выраженная перегрузка ЛЖ
ФВ ЛЖ <55%	3,4	1,6–7,1	систолическая дисфункция
Нарушения ритма	4,2	1,9–9,3	электрическая нестабильность



Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что гомозиготный генотип Т/Т полиморфизма GPX4 rs713041 ассоциирован с почти пятикратным увеличением риска развития кардиотоксических осложнений (OR=4,8). Значимыми независимыми предикторами также являлись повышение NT-proBNP, повышение тропонина Т, снижение фракции выброса левого желудочка и наличие нарушений ритма.

На основании независимых предикторов кардиотоксичности была сформирована балльная шкала риска (0–5 баллов), включающая генотип GPX4 rs713041 и ключевые кардиологические показатели. Увеличение суммарного балла сопровождалось последовательным ростом частоты кардиотоксических осложнений, что подтверждает клиническую применимость предложенной модели.

Сумма баллов	Категория риска	Клиническое значение
0–1	Низкий	стандартный мониторинг
2–3	Умеренный	усиленный контроль
4–5	Высокий	высокий риск кардиотоксичности

Практическое применение: 0–1 балл → стандартное кардионаблюдение, 2–3 балла → динамический ЭхоКГ + биомаркёры, 4–5 баллов → кардиоонкологическое ведение + профилактика.

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. Проведённое исследование продемонстрировало ключевую роль полиморфизма GPX4 rs713041 (С718Т) в формировании кардиотоксических осложнений у пациентов с острыми лейкозами. Полученные данные свидетельствуют о наличии чёткой и последовательной ассоциации между генетическим вариантом гена GPX4, биохимическими маркёрами повреждения и перегрузки миокарда, структурно-функциональными изменениями левого желудочка и клиническими проявлениями кардиальной дисфункции.

Носительство Т-аллеля, особенно в гомозиготном состоянии Т/Т, сопровождалось значительным увеличением частоты повышения тропонина Т и NT-proBNP, снижением фракции выброса левого желудочка и развитием клинически значимых нарушений ритма. Отмечен выраженный градиент нарастания кардиотоксических проявлений при переходе от генотипа С/С к С/Т и далее к Т/Т, что указывает на дозозависимый неблагоприятный эффект Т-аллеля гена GPX4.



Корреляционный анализ подтвердил наличие умеренных и сильных прямых связей между генотипом GPX4 rs713041 и всеми основными маркерами кардиотоксичности, наиболее выраженных для NT-proBNP, аритмий и интегральной композитной конечной точки. Эти данные подчёркивают системный характер влияния данного полиморфизма на кардиальный фенотип и подтверждают его патогенетическую значимость.

Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что генотип T/T является независимым предиктором развития кардиотоксических осложнений, увеличивая риск почти в пять раз, даже с учётом биомаркеров и функциональных показателей сердца. Интегральная прогностическая модель, включающая генотип GPX4 и ключевые кардиологические параметры, продемонстрировала высокую дискриминирующую способность в ROC-анализе, что подтверждает её клиническую применимость.

На основании выявленных независимых факторов риска была разработана простая и клинически ориентированная балльная шкала риска (0–5 баллов), позволяющая эффективно стратифицировать пациентов по степени вероятности развития кардиотоксических осложнений и оптимизировать тактику кардиологического мониторинга.

В совокупности полученные результаты указывают на то, что полиморфизм GPX4 rs713041 (C718T) является важным молекулярно-генетическим модификатором кардиотоксичности, отражающим индивидуальную уязвимость миокарда к окислительному стрессу и ферроптозу. Включение генетического тестирования GPX4 в комплексную оценку кардиологического риска открывает новые возможности для персонализированного подхода в кардио-онкологии и может способствовать снижению частоты и тяжести сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острыми лейкозами.

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.