

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.4.37>

Редкие варианты гена TTN у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы групп среднего и низкого риска (HFA-ICOS) при химиотерапии доxorубицином

И.А. Карпуть¹, В.А. Снежицкий¹, М.Н. Курбат¹, О.А. Горустович¹, А.С. Бабенко²

¹Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №4. – С. 37-43.

Rare variants of the TTN gene in breast cancer patients with moderate and low cardiovascular risk (HFA-ICOS) during chemotherapy with doxorubicin

I.A. Karputs¹, V.A. Snezhitskiy¹, M.N. Kurbat¹, V.A. Harustovich¹, A.S. Babenka²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(4):37-43.

Резюме.

Обследовано 100 пациентов с диагнозом «рак молочной железы» (РМЖ), отнесённых к группам низкого и среднего риска развития сердечно-сосудистых событий на фоне химиотерапии (ХТ) доxorубицином согласно HFA-ICOS. Оценивали частоту встречаемости редких вариантов гена TTN, связанных с вероятностью развития дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) у пациентов с РМЖ при ХТ доxorубицином методом аллельной дискриминации с использованием ПЦР в режиме реального времени. Частота встречаемости редких вариантов TTN в исследуемой группе, связанных с развитием ДКМП, составила 4% (в основной популяции 0,7%). Опираясь на данные клинических исследований, можно предположить, что наличие редких вариантов TTN следует рассматривать как дополнительный молекулярно-генетический фактор, повышающий вероятность развития ДКМП у пациентов с РМЖ, получающих ХТ доxorубицином и включённых в группу низкого или среднего риска согласно HFA-ICOS. Выявление этих вариантов до начала лечения, вероятно, будет способствовать своевременному началу профилактических мероприятий и снижению процента случаев развития ДКМП при ХТ доxorубицином. *Ключевые слова:* антрациклины, доxorубицин, кардиотоксичность, рак молочной железы, гены, ЭхоКГ, TTN.

Abstract.

A study was conducted on 100 patients diagnosed with breast cancer (BC), categorized into low and moderate cardiovascular risk groups against the background of chemotherapy with doxorubicin according to HFA-ICOS criteria. The frequency of rare variants of the TTN gene, associated with the risk of developing dilated cardiomyopathy (DCM), was assessed in patients with BC undergoing chemotherapy (CT) with doxorubicin by means of allele discrimination using real-time PCR. The incidence of rare TTN variants in the studied cohort associated with the development of DCM was 4% (0.7% in the main population). Based on the clinical study data, it can be suggested that the presence of rare TTN variants should be considered as an additional molecular-genetic factor that increases the likelihood of developing DCM in patients with BC undergoing chemotherapy (CT) with doxorubicin categorized into low or moderate risk groups according to HFA-ICOS. Identifying these variants before the commencement of treatment is expected to aid in the timely implementation of preventive measures, thereby decreasing the incidence of DCM during chemotherapy with doxorubicin.

Keywords: anthracyclines, doxorubicin, cardiotoxicity, breast cancer, genes, echocardiography, TTN.

Введение

Повышение эффективности лечения злокачественных новообразований и рост числа пациентов, живущих 5 и более лет с момента начала лечения основного заболевания, подчеркивает необходимость своевременной диагностики, лечения и профилактики дисфункции миокарда, связанной с использованием химиопрепаратов [1]. Установлено, что у 57% онкологических пациентов выявляют субклинические проявления кардиотоксичности (КТ) доксорубицина и других антрациклинов на протяжении периода с момента начала лечения и далее в течение 5, 10 и более лет с момента его окончания. При этом у порядка 10% пациентов диагностируют клинически значимую дисфункцию миокарда, выражающуюся в снижении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [2]. Благодаря сотрудничеству специалистов в области онкологии и кардиологии в настоящее время разработан и внедрен в клиническую практику калькулятор риска (HFA-ICOS – Ассоциация сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Международным кардиоонкологическим обществом) развития сердечно-сосудистых событий вследствие использования ХТ. На основании результатов расчета риска осуществляется мониторинг показателей состояния функции миокарда (согласно клиническим рекомендациям) преимущественно у пациентов, стратифицированных в группы высокого и очень высокого риска. В то же время пациенты со средним и низким риском обследуются только при наличии жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы [3].

В последние десятилетия все больше внимания уделяется молекулярно-генетическим факторам развития сердечно-сосудистых событий при использовании химиопрепаратов. Благодаря успехам в этой области ряд полиморфных вариантов генов включая rs1786814 гена CELF4, rs2229774 гена RARG, rs7853758 гена SLC28A3 и некоторые другие уже используется в рамках рекомендаций кардиоонкологов для прогнозирования развития кардиомиопатии при использовании доксорубицина и других антрациклинов вне зависимости от принадлежности пациента к определенной группе риска согласно HFA-ICOS. Однако ввиду большой гетерогенности получаемых экспериментальных данных показатели чувствительности и специфичности прогнозирования таких моделей еще не достигли максималь-

ных значений, что обуславливает актуальность исследований в этой области и обращает внимание на необходимость выявления подгрупп риска на основании данных молекулярно-генетического анализа [1].

Одним из самых важных структурных белков миокарда является титин, кодируемый геном TTN. На данный момент известно, что наличие некоторых редких вариантов в последовательности ДНК этого гена: укорачивающих (rs267607155, rs727504452) и неукорачивающих (rs267607157, rs281864927) может приводить к формированию альтернативных форм самого белка. Это связано с нарушением его функции, что выражается в повышении риска развития таких заболеваний, как кардиомиопатия среди основной популяции. Некоторые авторы считают, что анализ вариантов титина может быть независимым молекулярно-генетическим фактором при прогнозировании вероятности развития кардиомиопатий и хронической сердечной недостаточности различного генеза. Поскольку ХТ доксорубицином сопряжена с КТ, наличие у пациентов ряда вариантов TTN увеличивает вероятность нарушения нормальной функции миокарда [4, 5].

Цель работы – оценка частоты встречаемости редких вариантов гена TTN, связанных с риском развития ДКМП у пациентов с РМЖ при ХТ доксорубицином.

Материал и методы

В исследование включено 100 пациентов (женщины старше 18 лет) с установленным диагнозом РМЖ, получавших ХТ доксорубицином на базе УЗ «Гродненская университетская клиника» (Гродно, Беларусь). Все пациенты письменно подтвердили свое согласие на участие в исследовании, одобренном на заседании комитета по этике УЗ «Гродненская университетская клиника», протокол №26 от 09.10.2020 года. Пол пациентов – женский.

Критерии включения пациентов: первичный РМЖ. Подтипы: люминальный А, люминальный В, HER2-негативный, трижды негативный рак. Назначение ХТ по схеме AC (в комбинации: антрациклин и циклофосфамид). Группа среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий на фоне ХТ согласно HFA-ICOS [1].

Критерии невключения: сердечная недостаточность и кардиомиопатии; тяжелая болезнь клапанов сердца; инфаркт миокарда или предше-

ствующая коронарная реваскуляризация – чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование; стабильная стенокардия, артериальная гипертензия 3 степени, инфаркт головного мозга в анамнезе, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, отказ пациента дать информированное согласие, распространенная форма РМЖ, HER2-позитивный подтип опухоли, предыдущее лечение злокачественных новообразований с применением кардиотоксичных препаратов, неoadьювантная ХТ, лучевая терапия опухолей левой молочной железы, средостения в анамнезе, ХТ, не принадлежащая к семейству антрациклинов. Группа высокого и очень высокого риска согласно калькулятору HFA-ICOS.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании на любом из этапов; невозможность проведения измерения глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка (global longitudinal strain, GLS) и/или ФВЛЖ.

Принятие решения об отнесении пациента к подгруппе с признаками ранней дисфункции миокарда (КТ+), развивающейся на фоне кардиотоксического эффекта доксорубина, осуществляли с использованием данных ультразвукового исследования (ЭхоКГ), а именно оценки относительного снижения GLS >12% [6]. ЭхоКГ проводили до начала ХТ, а также в течение 3 недель

после и через 12 месяцев с момента ее окончания на аппарате GE Vivid E95 с измерением ФВЛЖ по методу Симпсона и GLS миокарда левого желудочка методом speckle tracking.

Взятие образцов крови пациентов осуществляли в стерильные пробирки, содержащие ЭДТА. Общую фракцию нуклеиновых кислот выделяли согласно инструкции производителя набора реагентов «ДНК-Экстран-1» (ЗАО «Синтол», РФ). Молекулярно-генетическое тестирование осуществляли до начала ХТ. Аллельную дискриминацию проводили методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием флуоресцентно-меченых зондов на оборудовании CFX Connect (Bio Rad, США). Дизайн олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов, а также все манипуляции с нуклеотидными последовательностями проводили с использованием Ugene v.47.0 (Unipro, РФ) и встроенного алгоритма Primer3. Последовательности олигонуклеотидов представлены в таблице 1.

ПЦР-РВ проводили с использованием реагентов ОДО Праймтех, Беларусь. Конечный объем реакционной смеси (в пробирке), включающей все компоненты для проведения ПЦР-РВ, а также ДНК-матрицу – 25 мкл; концентрация ионов магния в реакционной смеси 2 мМ (2 миллимоль/литр); концентрация дНТФ (дезоксинуклеотидтрифосфатов) в реакционной смеси 0,2 мМ

Таблица 1 – Последовательности олигонуклеотидных праймеров и зондов, используемые для генотипирования

Код	Последовательность	Мод.5'	Мод.3'
TTN157_F	GGTTCTGAGGCTGGACGTT		
TTN157_R	ATGCTCAGCAGACCACTTTG		
TTN157_Rf	CTCAGCTACCTTTGCGGCGGAAATG	FAM	BHQ1
TTN157_A1	CTCAGCTACCTTTGCGACGGAAATGC	HEX	BHQ1
TTN155_F	AGCAATCCACTCTGGAAGG		
TTN155_R	GGAGTGCCACATCTCTGGAT		
TTN155_Rf	GTAGTCTTCCCTGTACCATGTCACTGTC	FAM	BHQ1
TTN155_A1	GTAGTCTTCCCTGTACCGTGTCACTGTC	HEX	BHQ1
TTN927_F	CAGTAGCCTGTGCTTTACAG		
TTN927_R	GTGGAACCTCCCCTGTTCTT		
TTN927_Rf	GTAACATGGTCTGTGGTGGAAGAA	FAM	BHQ1
TTN927_A1	AAAGAAAAATCCTGTGGTGGAAGAAA	HEX	BHQ1
TTN452_F1	AGCCAAGAGGTGAAGCAAGA		
TTN452_R1	TCTGATGGCGCTACCTCAC		
TTN452_Rf	CACGGCAGAGCTGTACCTAACGA	FAM	BHQ1
TTN452_F2	CCCTAGGTGTCTACTCGGTCA		
TTN452_R2	CTTTCTGATGGCGCTACCTC		
TTN452_A1	AGCAAGAAGCTGTACCTAACGACGA	HEX	BHQ1

(миллимоляр/литр) каждого (дА, дТ, дЦ и дГ); количество термостабильной Taq ДНК-полимеразы 1,25 единицы активности (1,25 ед.); количество ДНК-матрицы 50-500 нг; количество каждого олигонуклеотида, включая зонды для ПЦР-РВ 10 пикомоль (концентрация 400 наномоль/литр). Программа термоциклирования: денатурация первичная +95°C 5 мин; циклирование +95°C 5 сек, отжиг rs267607155 +62°C, rs267607157 +57°C, rs281864927 +57°C, rs727504452 +57°C, элонгация +72°C 20 сек. Детекция в конце каждого цикла по каналам FAM и HEX.

Результаты

После окончания ХТ доксорубицином среди 100 пациентов у 19 были выявлены ранние признаки нарушения сократительной функции миокарда левого желудочка (GLS>12%). За весь период после / через 12 месяцев с момента окончания ХТ доксорубицином из исследования по разным причинам исключено 10 пациентов: 7 отказались от дальнейшего участия и не были обследованы на предмет изменения GLS через 12 месяцев, а у оставшихся 3 не удалось провести измерение GLS из-за плохого акустического окна.

Редкие целевые варианты гена TTN выявили у четверых пациентов. У пациента с полиморфным вариантом rs267607155 (пациент 1) гена TTN определено относительное снижение GLS на 16,8% через 12 месяцев после окончания ХТ доксорубицином, что позволило отнести его в группу с ранними признаками нарушения сократительной функции миокарда левого желудочка. Показатель ФВЛЖ после окончания ХТ имел

тенденцию к снижению, однако через 12 месяцев вернулся к первоначальным значениям.

Полиморфный вариант rs281864927 был выявлен в двух случаях. У пациента 2 отмечена тенденция к снижению показателя ФВЛЖ после и стойкое продолжающееся снижение через 12 месяцев с момента окончания ХТ доксорубицином. При измерении ФВЛЖ до / после окончания ХТ значения данного показателя составили 65 и 62% соответственно, а через 12 месяцев относительное снижение ФВЛЖ представляло собой 12%, при этом в абсолютном значении показатель на данном этапе исследования не был ниже порогового значения (равнялся 53%). У данного пациента после окончания ХТ доксорубицином показатель GLS также был направлен в сторону уменьшения и его относительное снижение составило 8,5%. Через 12 месяцев значение GLS стало таким же, как и до начала ХТ. У пациента 3 не было отмечено снижения ФВЛЖ и GLS во всех контрольных точках исследования.

Полиморфный вариант rs267607157 был выявлен в одном случае (пациент 4). Показатель ФВЛЖ не снижался во всех контрольных точках исследования. Относительное снижение GLS, %, наблюдали через 12 месяцев после окончания ХТ – 5,0%.

Вариант rs727504452 не был выявлен ни в одном случае.

Результаты ЭхоКГ представлены в таблице 2.

Обсуждение

Полиморфные варианты структуры гена TTN в целом и в особенности ведущие к укорочению белка титина часто связаны с развитием ДКМП.

Таблица 2 – Значения показателей ФВЛЖ и GLS у носителей редких вариантов гена TTN

Пациенты	Значение в зависимости от временного периода		
	до начала ХТ	после окончания ХТ	через 12 месяцев с момента окончания ХТ
Фракция выброса левого желудочка			
Пациент_1_rs267607155	58	56	61
Пациент_2_rs281864927	65	62	53
Пациент_3_rs281864927	65	70	67
Пациент_4_rs267607157	57	74	63
GLS, %			
Пациент_1_rs267607155	18,4	17,4	15,3
Пациент_2_rs281864927	22,4	20,5	22,1
Пациент_3_rs281864927	22,4	24,6	25,8
Пациент_4_rs267607157	21,9	21,7	20,8

По разным данным они встречаются у порядка 15% пациентов с ДКМП, проходящих лечение амбулаторно, в то время как на терминальных стадиях при тяжелом течении в 25% и более случаев [7]. В работе Garcia-Pavia P. et al. [8] показано, что укорачивающие варианты TTN обнаружены у 7,5% онкологических пациентов с диагностированной кардиомиопатией, развившейся после ХТ. У пациентов без диагностированной кардиомиопатии частота встречаемости этих вариантов не превышает 1,1%, а у здорового контроля 0,7%. Согласно Al-Otaibi T.K. et al. редкие варианты TTN могут рассматриваться как независимые факторы риска развития ДКМП у пациентов, получающих терапию антрациклинами [9].

Включенные в настоящее исследование варианты отмечаются рядом авторов как патогенные. Например, Hinson J.T. et al. 2015 [10] на модели ткани миокарда полученной из плюрипотентных стволовых клеток с искусственно измененным геномом изучали патологическое влияние вариантов титина. Они установили, что наличие rs267607155 (W976R=Trp976Arg) связано со снижением сократительной функции миокарда на 50% от нормальной, до введения генетической модификации. Авторы считают, что наличие данного варианта является фактором риска развития ДКМП. Itoh-Satoh M. et al. 2002 [11] с помощью экспериментальных моделей описали снижение аффинности связывания титина, несущего rs267607157 (A743V=Ala743Val) и альфа-актинина. Это может привести к нарушению стабильности Z-диска, что, в свою очередь, оказывает влияние на способность миокарда выдерживать нагрузку и правильно функционировать. Вариант был найден у пациента с установленным диагнозом ДКМП (отягощенный семейный анализ) и рассматривается как независимый фактор риска развития заболевания. В работе Nerman D.S. et al. 2024 [12] установлена связь между наличием укорачивающего варианта титина rs727504452 и различными типами кардиомиопатий. При этом в случае ДКМП варианты TTN в целом встречаются чаще, чем в случае гипертрофической кардиомиопатии – 27% и 1% соответственно. Обнаружено, что наличие укорачивающих вариантов влияет на более тяжелое течение заболевания. Peter Hackman P. et al. 2002 [13] и позже Evilä A. et al. 2014 [14] подтвердили связь укорачивающего варианта титина rs281864927 с мышечной дистрофией и предположили, что наличие этого варианта и других редких вариантов может быть

связано с развитием кардиомиопатии.

Исследования последних 20 лет позволяют с уверенностью говорить о патогенном значении ряда вариантов TTN и высоком потенциале их определения с целью прогнозирования развития различных типов кардиомиопатии и даже оценки тяжести течения заболевания. Тем не менее, на данный момент для анализа наличия вариантов TTN используется преимущественно высокопроизводительное секвенирование, что сопряжено с некоторыми сложностями. До сих пор не существует подробного клинко-ориентированного атласа патогенных и непатогенных вариантов TTN. Ввиду большого размера собственно последовательностей гена и белка требуется разработка модельных систем оценки патогенности вновь выявляемых вариантов и их сочетаний [15].

В рамках настоящей работы частота встречаемости вариантов TTN, связанных с развитием ДКМП, составила 4% (в основной популяции 0,7%). Опираясь на уже описанные данные клинических исследований и крупных метаанализов, мы полагаем, что наличие выбранных вариантов TTN можно рассматривать как дополнительный молекулярно-генетический фактор, повышающий вероятность развития ДКМП у пациентов с РМЖ, получающих ХТ доксорубицином и включенных в группу низкого или среднего риска согласно NFA-ICOS. Выявление этих вариантов до начала ХТ доксорубицином может способствовать своевременному началу профилактических мероприятий и снизить процент случаев развития ДКМП после окончания ХТ.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках задания программы – 3.57 ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограммы 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины» 2023-2025 гг.

Financing. The research was conducted within the frames of the theme task 3.57 of State Research Programs (GPNI) “Translation Medicine”, subprogram 4.3. “Innovation technologies of clinical medicine” 2020-2025.

Литература

1. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) / A. R. Lyon [et al.] // Euro Heart J. 2022

- Nov. Vol. 43, N 41. P. 4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244
2. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity / J. V. McGowan [et al.] // Cardiovasc. Drugs Ther. 2017 Feb. Vol. 31, N 1. P. 63–75. doi: 10.1007/s10557-016-6711-0
 3. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society / A. R. Lyon [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. 2020 Nov. Vol. 22, N 11. P. 1945–1960. doi: 10.1002/ejhf.1920
 4. Clinical phenotypes and prognosis of dilated cardiomyopathy caused by truncating variants in the TTN gene / M. M. Akhtar [et al.] // Circ. Heart Fail. 2020 Oct. Vol. 13, N 10. Art. e006832. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006832
 5. Cardiomyopathy prevalence exceeds 30% in individuals with TTN variants and early atrial fibrillation / K. M. Schiabor Barrett [et al.] // Genet. Med. 2023 Apr. Vol. 25, N 4. Art.100012. doi: 10.1016/j.gim.2023.100012
 6. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations / G. Curigliano [et al.] // Ann. Oncol. 2020 Feb. Vol. 31, N 2. P. 171–190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023
 7. Possible susceptibility genes for intervention against chemotherapy-induced cardiotoxicity / X. Yang [et al.] // Oxid. Med. Cell. Longev. 2020 Oct. Vol. 2020. Art. 4894625. doi: 10.1155/2020/4894625
 8. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy / P. Garcia-Pavia [et al.] // Circulation. 2019 Jul. Vol. 140, N 1. P. 31–41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934
 9. Genetics of anthracycline-associated cardiotoxicity / T. K. Al-Otaibi [et al.] // Front Cardiovasc. Med. 2022 Apr. Vol. 9. Art. 867873. doi: 10.3389/fcvm.2022.867873
 10. HEART DISEASE. Titin mutations in iPSC cells define sarcomere insufficiency as a cause of dilated cardiomyopathy / J. T. Hinson [et al.] // Science. 2015 Aug. Vol. 349, N 6251. P. 982–986. doi: 10.1126/science.aaa5458
 11. Titin mutations as the molecular basis for dilated cardiomyopathy / M. Itoh-Satoh [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002 Feb. Vol. 291, N 2. P. 385–393.
 12. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy / D. S. Herman [et al.] // N. Engl. J. Med. 2012 Feb. Vol. 366, N 7. P. 619–628. doi: 10.1056/NEJMoa1110186
 13. Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin / P. Hackman [et al.] // Am. J. Hum. Genet. 2002 Sep. Vol. 71, N 3. P. 492–500.
 14. Atypical phenotypes in titinopathies explained by second titin mutations / A. Evilä [et al.] // Ann. Neurol. 2014 Feb. Vol. 75, N 2. P. 230–240. doi: 10.1002/ana.24102
 15. TTN variants as genetic insights into cardiomyopathy pathogenesis and potential emerging clues to molecular mechanisms in cardiomyopathies / A. G. Jolfay [et al.] // Sci. Rep. 2024 Mar. Vol. 14, N 1. Art. 5313. doi: 10.1038/s41598-024-56154-7

Поступила 28.06.2024 г.

Принята в печать 28.08.2024 г.

References

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022 Nov;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244
2. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. Cardiovasc Drugs Ther. 2017 Feb;31(1):63-75. doi: 10.1007/s10557-016-6711-0
3. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020 Nov;22(11):1945-60. doi: 10.1002/ejhf.1920
4. Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, Ochoa JP, Hey TM, Molina MS, et al. Clinical phenotypes and prognosis of dilated cardiomyopathy caused by truncating variants in the TTN gene. Circ Heart Fail. 2020 Oct;13(10):e006832. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006832
5. Schiabor Barrett KM, Cirulli ET, Bolze A, Rowan C, Elhanan G, Grzymalski JJ, et al. Cardiomyopathy prevalence exceeds 30% in individuals with TTN variants and early atrial fibrillation. Genet Med. 2023 Apr;25(4):100012. doi: 10.1016/j.gim.2023.100012
6. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020 Feb;31(2):171-90. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023
7. Yang X, Li G, Yang T, Guan M, An Na, Yang F, et al. Possible susceptibility genes for intervention against chemotherapy-induced cardiotoxicity. Oxid Med Cell Longev. 2020 Oct;2020:4894625. doi: 10.1155/2020/4894625
8. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, Lunde IG, Wakimoto H, Smith AM, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. Circulation. 2019 Jul;140(1):31-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934
9. Al-Otaibi TK, Weitzman B, Tahir UA, Asnani Aarti. Genetics of anthracycline-associated cardiotoxicity. Front Cardiovasc Med. 2022 Apr;9:867873. doi: 10.3389/fcvm.2022.867873
10. Hinson JT, Chopra A, Nafissi N, Polacheck WJ, Benson CC, Swist S, et al. HEART DISEASE. Titin mutations in iPSC cells define sarcomere insufficiency as a cause of dilated cardiomyopathy. Science. 2015 Aug;349(6251):982-6. doi: 10.1126/science.aaa5458
11. Itoh-Satoh M, Hayashi T, Nishi H, Koga Y, Arimura T, Koyanagi T, et al. Titin mutations as the molecular basis for

- dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002 Feb;291(2):385-93. doi: 10.1006/bbrc.2002.6448
12. Herman DS, Lam L, Taylor MRG, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2012 Feb;366(7):619-28. doi: 10.1056/NEJMoa1110186
13. Hackman P, Vihola A, Haravuori H, Marchand S, Sarparanta J, De Seze J, et al. Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin. *Am J Hum Genet.* 2002 Sep;71(3):492-500. doi: 10.1086/342380
14. Evilä A, Vihola A, Sarparanta J, Raheem O, Palmio J, Sandell S, et al. Atypical phenotypes in titinopathies explained by second titin mutations. *Ann Neurol.* 2014 Feb;75(2):230-40. doi: 10.1002/ana.24102
15. Jolfayi AG, Kohansal E, Ghasemi S, Naderi N, Hesami M, Bazargany MHM, et al. TTN variants as genetic insights into cardiomyopathy pathogenesis and potential emerging clues to molecular mechanisms in cardiomyopathies. *Sci Rep.* 2024 Mar;14(1):5313. doi: 10.1038/s41598-024-56154-7

Submitted 28.06.2024

Accepted 28.08.2024

Сведения об авторах:

И.А. Карпуть – аспирант 1-ой кафедры внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет, 0000-0003-0478-9419,

e-mail: karputirina@gmail.com – Карпуть Ирина Александровна;

В.А. Снежицкий – д.м.н., член-корр. НАН Беларуси, профессор 1-ой кафедры внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>;

М.Н. Курбат – к.м.н., доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией ОЛММ, Гродненский государственный медицинский университет, 0000-0002-8518-2450;

О.А. Горустович – к.м.н., доцент кафедры нормальной анатомии, Гродненский государственный медицинский университет, 0009-0007-3089-8543;

А.С. Бабенко – к.х.н., доцент кафедры общей химии, Белорусский государственный медицинский университет, 0000-0002-5513-970X.

Information about authors:

I.A. Karputs – postgraduate of the Chair of Internal Diseases No. 1, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-0478-9419>,

e-mail: karputirina@gmail.com – Irina A. Karputs;

V.A. Snezhitskiy – Doctor of Medical Sciences, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, professor of the Chair of Internal Diseases No. 1, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>;

M.N. Kurbat – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the research laboratory, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-8518-2450>;

V.A. Harustovich – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Normal Physiology, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0009-0007-3089-8543>;

A.S. Babenka – Candidate of Chemical Sciences, associate professor of the Chair of General Chemistry, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-5513-970X>.