

Ю.И. Бузиашвили¹, И.С. Стилиди²,
С.Т. Мацкеплишвили¹, Э.У. Асымбекова¹, Э.Ф. Тугеева¹,
Е.В. Артамонова^{2,3,4}, Ф.Р. Акилджонов¹,
А.А. Рахманжанов¹, Е.З. Голухова¹



¹Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания — фокус на модифицируемых факторах риска и современные патогенетические аспекты

132

В настоящее время в современной медицине резко вырос интерес к сочетанной патологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с другими нозологиями, такими как сахарный диабет, хроническая болезнь почек и онкопатология. За последние десятилетия произошли большие положительные сдвиги в выживаемости у данной когорты пациентов. Стремительно развивается интегральная специальность «кардиоонкология», которая направлена на улучшение результатов лечения онкологических пациентов. В связи с увеличением продолжительности жизни и улучшением отдаленного прогноза у онкологических пациентов, в частности, неблагоприятные эффекты противоопухолевой терапии привлекли огромное внимание исследователей. Причинно-следственная связь между онкологическими болезнями и ССЗ может быть частично объяснена общим профилем модифицируемых и немодифицируемых факторов риска. Также существуют убедительные доказательства, что системная воспалительная реакция является общей патофизиологической детерминантой онкологических болезней и ССЗ. Общие факторы риска развития и прогрессирования, а также патогенетические механизмы способствуют высоким цифрам летальности. Расширение знаний о патофизиологических механизмах поможет прояснить общие молекулярные аспекты канцерогенеза и ССЗ. В настоящем обзоре представлены общие модифицируемые факторы риска и современные патогенетические аспекты ССЗ и онкологических заболеваний.

Ключевые слова: факторы риска, кардиоонкология, С-реактивный белок, воспаление

Для цитирования: Бузиашвили Ю.И., Стилиди И.С., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Артамонова Е.В., Акилджонов Ф.Р., Рахманжанов А.А., Голухова Е.З. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания — фокус на модифицируемых факторах риска и современные патогенетические аспекты. *Вестник РАМН.* 2023;78(2):132–140. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8359>

Введение

В настоящее время в современной медицине резко вырос интерес к сочетанной патологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с другими нозологиями, такими как сахарный диабет, хроническая болезнь почек и онкопатология. Интерес к сочетанной патологии объясняется тем, что каждое из указанных заболеваний оказывает существенное влияние на дальнейшее прогрессирование ССЗ и развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Исключением не оказались и онкозаболевания. За последние десятилетия произошли большие положительные сдвиги в выживаемости у данной когорты пациентов. Благодаря раннему выявлению и быстрому развитию противоопухолевой терапии показатели пятилетней выживаемости во всем мире заметно улучшились. Как следствие, схемы лечения стали распространяться на популяцию пациентов, которые ранее не допускались к ним в связи с сопутствующими заболеваниями и/или возрастом.

Онкологические болезни и ССЗ являются двумя доминирующими причинами летальности во всем мире —

более 70%. По оценкам, пятилетняя относительная выживаемость у онкологических больных превышает 80%, что означает наличие значительного риска смерти от ССЗ, а не по причине прогрессирования основного онкологического заболевания [1].

Кардиоонкология — это быстро развивающаяся интегральная специальность, которая направлена на улучшение результатов лечения пациентов путем расширения клинического и исследовательского сотрудничества по дисциплинам онкологии и кардиологии. Классическая парадигма кардиоонкологии — это профилактика, диагностика и лечение кардиотоксичности, возникающей в результате проведения химио- и/или лучевой терапии. В течение последних лет исследования кардиотоксичности химио-, радио- и иммунотерапии онкологических заболеваний находятся в центре научно-практического внимания. Накопленные данные выявили, что ССО, вызванные противоопухолевой терапией, ассоциированы с плохим отдаленным прогнозом, особенно у пациентов с известными сердечно-сосудистыми факторами риска [2]. Вдобавок к этому ССЗ в анамнезе у онкологических

пациентов довольно распространены и часто имеют субклиническую форму. Al Kindy и соавт. (2016) впервые обнаружили, что у онкологических пациентов распространенность артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) выше, чем у остальных в популяции [3]. В связи с увеличением продолжительности жизни и улучшением отдаленного прогноза у онкологических пациентов, в частности, неблагоприятные эффекты противоопухолевой терапии привлекли огромное внимание исследователей. Было обнаружено, что частота развития кардиотоксичности, ассоциированной с применением антрациклинов и анти-HER2-терапии, выше, чем рецидива злокачественных новообразований [4]. Благодаря современным достижениям в противоопухолевой терапии в настоящее время наблюдаем более высокие показатели регресса онкологического заболевания и улучшение отдаленного прогноза.

Большое число коллег также переключили свое внимание на общие аспекты двух этих заболеваний. В многочисленных исследованиях было подтверждено, что противоопухолевая терапия может вызвать развитие и прогрессирование ССЗ [5]. Тем не менее, пациенты имеют относительно повышенный риск канцерогенеза, учитывая общие факторы риска и патогенетические механизмы. Стоит отметить, что первый год онкологических заболеваний — это период с самой высокой смертностью от ССО. Причинно-следственная связь между онкологическими болезнями и ССЗ может быть частично объяснена общим профилем модифицируемых и немодифицируемых факторов риска. Кроме того, провоспалительное и гиперкоагуляционное состояния, связанные со многими онкологическими заболеваниями, способствуют манифестации ССЗ. Выжившие после онкологических заболеваний и пациенты, проходящие активную фазу химио-/лучевой терапии, подвержены риску развития ССЗ и нуждаются в немедленной коррекции факторов риска, ранней идентификации заболевания и более агрессивном терапевтическом подходе для улучшения прогноза. Одна-

ко сердечно-сосудистые исходы у онкологических больных трудно оценить из-за продолжающихся циклов химиотерапии, хирургических процедур или лучевой терапии.

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. число людей в США, переживших онкологические заболевания, увеличится на 31% (до 22,2 млн) [6]. С достижениями в области скрининга, диагностики и противоопухолевого лечения все больше пациентов имеют благоприятный прогноз по онкологическому профилю. Фактически в течение следующего десятилетия число людей, живущих 5 или более лет после постановки онкологического диагноза, по прогнозам, вырастет на 33% (до 15 млн) [7]. В настоящее время одной из основных причин смертности среди выживших после онкологических заболеваний является сердечно-сосудистая патология. Так в 2021 г. в «Российском кардиологическом журнале» было впервые опубликовано согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии под руководством профессора Ю.А. Васюка [8]. В 2022 г. Европейское общество кардиологов впервые разработало клиническое руководство по кардиоонкологии. Документ содержит основные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике сердечно-сосудистой токсичности, связанной с противоопухолевой терапией, а также по лечению ССЗ, прямо или косвенно вызванных онкозаболеваниями [9].

Выжившие после лечения онкологического заболевания имеют повышенный среднесрочный и долгосрочный риск развития ССЗ по сравнению с контрольной группой. В проспективном исследовании 7289 детей, перенесших онкологическое заболевание, было показано, что кумулятивная заболеваемость ССЗ составила примерно 10% в течение 10 лет после постановки основного диагноза [10]. Увеличение количества онкопатологии также наблюдается у пациентов с ССЗ. В систематическом обзоре и метаанализе R. Clèries и J. Zamorano с соавт. оценили

133

**Yu.I. Buziashvili¹, I.S. Stilidi², S.T. Matskeplishvili¹, E.U. Asymbekova¹, E.F. Tugeeva¹,
E.V. Artamonova^{2, 3, 4}, F.R. Akildzhonov¹, A.A. Rakhmonjonov¹, E.Z. Golukhova¹**

¹A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation

Cardiovascular and oncological diseases — focus on modifiable risk factors and modern pathogenetic aspects

Currently, in modern medicine, there has been a sharp increase in interest in the combined pathology of cardiovascular diseases (CVD) with other nosologies, such as diabetes mellitus, chronic kidney disease, and oncopathology. Over the past decades, there have been large positive shifts in survival in this cohort of patients. An integral specialty of cardio-oncology is rapidly developing, which is aimed at improving the results of treatment of oncological patients. Due to increased life expectancy and improved long-term prognosis in cancer patients, in particular, the adverse effects of anticancer therapy have attracted great attention from researchers. The causal relationship between cancer and CVD can be partly explained by a common profile of modifiable and non-modifiable risk factors. There is also strong evidence that a systemic inflammatory response is a common pathophysiological determinant of cancer and CVD. General risk factors for development and progression, as well as pathogenetic mechanisms, contribute to high mortality rates. Increasing knowledge of pathophysiological mechanisms will help elucidate the general molecular aspects of carcinogenesis and cardiovascular disease. This review presents general modifiable risk factors and current pathogenetic aspects of cardiovascular and oncological diseases.

Keywords: risk factors, cardiooncology, C-reactive protein, inflammation

For citation: Buziashvili YuI, Stilidi IS, Matskeplishvili ST, Asymbekova EU, Tugeeva EF, Artamonova EV, Akildzhonov FR, Rakhmonjonov AA, Golukhova EZ. Cardiovascular and oncological diseases — focus on modifiable risk factors and modern pathogenetic aspects. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(2):132–140. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8359>

влияние онкологических заболеваний на раннюю и позднюю кардиотоксичность. Результаты метаанализа показывают, что у онкологических больных риск развития ССЗ чрезмерно повышен, учитывая взаимосвязь общих молекулярных механизмов и факторов риска (см. таблицу 1) [11–12].

Пациенты с онкологическими болезнями и ССЗ представляют собой диагностическую и терапевтическую проблему. Оптимизация сердечно-сосудистых факторов риска в этой популяции имеет первостепенное значение для профилактики сердечно-сосудистых событий и кардиотоксичности, ассоциированной с химио-/лучевой те-

Таблица 1. Факторы риска кардиотоксичности (адаптировано из [12])

<i>Демографические факторы</i>	
Возраст: < 10 лет, > 65 лет	Африканская этническая принадлежность
<i>Факторы образа жизни</i>	
Курение	Гиподинамия
Злоупотребление алкоголем	
<i>Факторы истории болезни</i>	
Положительный семейный анамнез преждевременных ССЗ (< 50 лет)	Сообщения об обмороке
Семейный анамнез внезапной смерти (скрытая семейная дилатационная кардиомиопатия, редкие варианты в генах, связанных с кардиомиопатией, врожденный синдром удлиненного QT)	В анамнезе венозная тромбоэмболия, наследственная тромбофилия
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
	История переливаний
Атеротромботическая болезнь	Нарушение метаболизма лекарств в печени
Сахарный диабет	Повышенные сердечные биомаркеры
Дислипидемия	Гипертония
Дисбаланс электролита	Нарушение функции почек, хроническая болезнь почек, почечная недостаточность
Гиперхолестеринемия	Инфекционное заболевание
Гипотиреозидизм	Ожирение
	Легочное заболевание
<i>Факторы, связанные с лечением</i>	
Предшествующее использование антрациклинов (включая дозу и состав)	Использование гормонального агента
Предварительная лучевая терапия, особенно грудной клетки или средостения	Применение стимуляторов эритропоэза
Использование гормонального агента	Применение агента, удлиняющего интервал QT
Применение стимуляторов эритропоэза	
Применение агента, удлиняющего интервал QT	
<i>Факторы, связанные с ССЗ</i>	
Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной или сниженной фракцией выброса	Кардиомиопатия (гипертрофическая, дилатационная или рестриктивная)
Бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ < 50%)	Значительные сердечные аритмии (например, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада, желудочковые тахикардии), удлинение интервала QTc
Признаки ишемической болезни сердца (перенесенный ранее инфаркт миокарда, стенокардия, чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование, ишемия миокарда)	
Умеренный и тяжелый приобретенный порок сердца с ГЛЖ или поражением ЛЖ	
Гипертоническая болезнь с гипертрофией ЛЖ	
<i>Факторы, связанные с раком</i>	
Первичная локализация рака (в основном поджелудочной железы, мозга, желудка, почек, легких, лимфомы, миеломы)	Метастатическая стадия
Гистология (особенно аденокарцинома)	Начальный период после диагностики рака
	Статус низкой производительности

Примечание. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ЛЖ — левый желудочек; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

рапией, и является отличительной чертой современной кардиоонкологической помощи. Хотя первоначальная оценка должна отражать общую популяцию, недостаточно доказательств для определения оптимального ведения этой сложной когорты пациентов, которые входили в критерий исключения рандомизированных клинических исследований.

Модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний

Все больше данных свидетельствуют о том, что онкологические болезни и ССЗ имеют общие факторы риска, включая ожирение, сахарный диабет (СД), АГ, дислипидемию, курение, малоподвижный образ жизни и нерациональное питание.

Ожирение связано с инсулинорезистентностью, атерогенной дислипидемией и увеличением окислительного стресса, которые способствуют манифестации и прогрессированию онкологического заболевания и ССЗ. Ожирение ассоциировано с различными вариантами онкологических болезней, и увеличение индекса массы тела (ИМТ) на каждые 5% повышает риск развития рака поджелудочной железы, пищевода и желчного пузыря на 33% [13]. Совокупность эпидемиологических данных свидетельствует о том, что до 20% злокачественных новообразований могут быть связаны с избыточной массой тела и ожирением [14]. Также на основании многочисленных исследований и данных метаанализа Американский институт исследований рака (AICR) считает, что существуют убедительные доказательства ассоциации степени ожирения с аденокарциномой пищевода, раком поджелудочной железы и печени [15]. Риск онкологических заболеваний при ожирении, по-видимому, возрастает с увеличением ИМТ, как показано в очередном крупном рандомизированном исследовании. Частота развития онкологического заболевания была выше на 12% при увеличении ИМТ от 27,5 до 29,9 кг/м² и строго ассоциирована со значением ИМТ [16]. Избыточная масса тела имеет сложную взаимосвязь с онкологическими и ССЗ, опосредованную несколькими факторами риска, такими как распределение жира в организме, физическая активность, гормональный фон (половые гормоны, инсулиноподобный фактор роста и адипокины) и окислительный стресс. Провоспалительные цитокины и гормоны, вырабатываемые в жировой ткани, имеют повышенную концентрацию у людей с ожирением. В частности, интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), лептин, ангиотензиноген, резистин и С-реактивный белок обладают антиапоптотическими и проангиогенными свойствами и участвуют в липогенезе, но также оказывают канцерогенное действие в различных тканях организма [17]. Например, было показано, что лептин является важным регулятором гепатоцеллюлярной карциномы, учитывая его влияние на теломеразную обратную транскриптазу. Лептин также играет ключевую роль в прогрессировании ССЗ, ассоциированных с ожирением, что продемонстрировано многочисленными клиническими исследованиями [18]. Одним из наиболее распространенных цитокинов, продуцируемых жировой тканью, также является IL-6, который активно участвует в процессах иммунного воспаления и стимулирует выработку в печени воспалительного маркера ССЗ — С-реактивного белка [19]. Избыточная экспрессия IL-6 ингибирует апоптоз раковых клеток, стимулирует ангиогенез и играет роль в резистентности

к лекарственным препаратам, что приводит к разрастанию опухоли [20].

Одним из главных факторов риска развития и прогрессирования ССЗ является СД, который является предиктором сердечно-сосудистой летальности с высокой специфичностью и чувствительностью. Однако исследователями было установлено, что риск развития рака молочной железы у пациентов с СД в разы выше, чем у остальной популяции [21]. В дополнение к инсулинорезистентности и диабетической дислипидемии гипергликемия также может привести к дисбактериозу кишечника, запуская процессы хронического системного воспаления различной степени активности, что в конечном итоге способствует инициации канцерогенеза и прогрессированию опухолевого процесса. В 2014 г. Американская диабетическая ассоциация (ADA) пришла к выводу, что существуют убедительные доказательства связи СД с колоректальным раком, раком молочной железы, эндометрия, печени, поджелудочной железы и мочевого пузыря, а также подтверждение конвергенции лейкемии и рака пищевода [22]. В недавнем систематическом обзоре метаанализов наблюдательных исследований, оценивающих корреляцию СД с канцерогенезом, был сделан вывод о наличии убедительных данных его связи с раком молочной железы, толстой кишки и внутрипеченочной холангиокарциномой [23]. Также стоит акцентировать внимание на том, что СД является фактором риска в отношении ССЗ. В патогенетических аспектах неопластический процесс опосредован механизмами гиперинсулинемии, гипергликемии и системного иммунного воспаления. Центральная роль в данном механизме приходится на развитие гиперинсулинемии с последующим увеличением инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), который способствует пролиферации клеток и инициации канцерогенеза. Хроническая гиперинсулинемия приводит к снижению уровней ИФР-связывающих белков, с чем и ассоциированы высокие концентрации ИФР-1. Опухолевые клетки экспрессируют как рецепторы инсулина, так и рецепторы ИФР-1 [24]. В метаанализе было показано, что повышенный риск развития рака предстательной и молочной желез связан с высокими уровнями ИФР-1 в сыворотке крови [25]. Гиперинсулинемия также снижает синтез в печени глобулинов, связывающих половые гормоны, повышая уровень эстрогена у мужчин и женщин. Повышенные уровни половых стероидов связаны с ростом риска постменопаузального рака молочной железы и рака эндометрия, хотя плеiotропные эффекты эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, как правило, носят благоприятный характер [26]. Также стоит понимать, что процессы хронического системного воспаления способствуют повышенной инсулинорезистентности и участвуют в патогенезе СД, внося дополнительный вклад в сложное взаимодействие между системным иммунным воспалением и риском развития рака и ССЗ.

К наиболее часто встречающимся модифицируемым факторам риска относится АГ. Была установлена сложная взаимосвязь данного состояния с риском развития канцерогенеза. В рандомизированном исследовании было выявлено, что по сравнению с достигнутыми целевыми цифрами АГ у пациентов с неконтролируемым течением риск развития рака почки увеличился на 15% [27]. Также АГ является общепризнанным фактором риска прогрессирования ССЗ. Клинические и экспериментальные исследования демонстрируют причинно-следственную связь между АГ и структурным ремоделированием сердечно-сосудистой системы. Нестабильные показатели АГ

вызывают процессы окислительного стресса в интимае сосудов, что считается основным механизмом ее атерогенного влияния и прогрессирующего поражения органов-мишеней [28]. В обсервационных исследованиях, оценивающих риск АГ и канцерогенеза, получены неоднозначные результаты. В рандомизированном исследовании в течение длительного периода наблюдения (~12 лет) было установлено, что у пациентов риск развития онкопатологии при нецелевых цифрах АГ выше и общий коэффициент составляет 1,07 (95% ДИ 1,04–1,09), а летальность достигает 1,12 (95% ДИ 1,08–1,15) [29]. Существует сильная корреляция между АГ и развитием почечноклеточного рака. В исследовании A. Grossman и соавт. (2021) выявлен высокий коэффициент отношения шансов с поправкой на возраст и курение почечноклеточного рака, ассоциированного с АГ, — 1,23 (95% ДИ 1,11–1,36) [30]. Неизвестно, является ли АГ фактором риска неопластического процесса, или эта связь имеет альтернативный механизм. Потенциальный биологический механизм, который связывает АГ и онкологический процесс, может быть ассоциирован с ангиогенными факторами. Повышенные уровни фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) — центрального механизма, определяющего способность опухолей индуцировать неоангиогенез, — также очевидны у пациентов с АГ. Кроме того, в нескольких исследованиях предполагают, что ангиотензин II — ключевой гормон вазоконстрикции и стимулирует выработку фактора VEGF [31]. Таким образом, пациенты с АГ имеют более высокий уровень VEGF, что вполне может потенцировать развитие или прогрессирование неопластического синдрома, объясняя их ассоциацию. Кроме того, АГ влияет на стенки сосудов через окислительный стресс, который также ассоциирован с инициацией канцерогенеза, что указывает на еще один возможный альтернативный механизм.

Сывороточная концентрация липидов имеет хорошо известную корреляцию с развитием ССЗ. На молекулы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) влияет ряд факторов, включая метаболический профиль организма, и они становятся более атерогенными на фоне сопутствующего фонового заболевания, такого как СД. Дислипидемия как фактор риска онкологических заболеваний обладает слабой доказательной базой на основании разнородных данных, хотя выявлена строгая корреляция с различными формами рака молочной железы. В исследовании L. Cedo и соавт. (2019) было выявлено, что у пациентов с более высоким уровнем ЛПНП риск развития злокачественных форм рака молочной железы выше и ассоциирован с низкой выживаемостью пациентов [32]. В данном исследовании было показано, что метаболит холестерина 27-гидроксихолестерин вызывает пролиферацию и метастазирование клеток рака молочной железы. Фермент, продуцирующий 27-гидроксихолестерин, в избытке содержится в макрофагах, ассоциированных с канцерогенезом, предполагая также возможную роль воспалительных клеток в неопластическом процессе. Это формирует основную гипотезу для связи между онкологическими болезнями и ССЗ через опосредованный липидный механизм.

Курение и употребление алкоголя также связаны с риском прогрессирования ССЗ и онкологических заболеваний. Существует прямая корреляция курения и алкоголизма с индукцией канцерогенеза и системного воспалительного процесса различной степени активности. Одной из наиболее предрасполагающих детерминант развития рака пищевода и гортани является курение [33].

Все вышеупомянутые факторы риска способствуют развитию окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, нейрогуморальной активации и дисфункции иммунной системы, что приводит к синдрому системного иммунного воспаления, которое влечет за собой инициацию и прогрессирование онкологических болезней и ССЗ. Вследствие чего необходимо междисциплинарное сотрудничество для разработки эффективных стратегий диагностики и лечения кардиоонкологических пациентов.

Общие патогенетические аспекты

Существуют убедительные доказательства, что системная воспалительная реакция является общей патофизиологической детерминантой онкологических болезней и ССЗ. Кроме того, процессы атеросклероза и канцерогенеза могут взаимодействовать между собой. Атеросклероз является одним из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний артериальной стенки с нарушением жирового и белкового обмена, приводящим к развитию ССО, таких как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и заболевания периферических сосудов. Непрерывное накопление липидных и воспалительных клеток в интимае артерий занимает центральное место в процессе атерогенеза. Моноциты/макрофаги и другие воспалительные клетки вырабатывают различные провоспалительные цитокины, такие как IL-8, ФНО-α и интерферон гамма (ИФН-γ), которые способствуют дальнейшему прогрессированию системного воспалительного процесса. Высокодинамичная, богатая липидами и хронически воспаленная микросреда бляшки также содержит обилие активных форм кислорода (АФК) и окисленного холестерина ЛПНП, что приводит к дальнейшему каскаду экспрессии генов, включая фактор гипоксии-1α индуцируемый (ФГИ-1α) и транскрипционные факторы STAT, которые стимулируют образование пенных клеток и ангиогенез.

Rudolf Virchow в XIX в. выдвинул теорию о взаимосвязи «окислительного стресса и канцерогенеза». Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что более 25% всех видов онкологических заболеваний вызваны прогрессированием хронического системного воспаления (см. рисунок 1) [34].

В большинстве случаев опухолевые клетки взаимодействуют в сложной хронически воспаленной внеклеточной микросреде, обогащенной макрофагами, воспалительными цитокинами, факторами роста и АФК. Это сложное взаимодействие активирует широкий спектр внутриклеточных сигнальных путей, включая активированную янус-киназу (Jak), протеинкиназу-V и митоген-активированную протеинкиназу. Эти каскады событий, в свою очередь, могут привести к транскрипционной активации провоспалительных и протеолитических цитокинов опосредовано через активацию STAT, АФК и ФГИ-1α. Побочные продукты клеточного метаболизма — АФК — ассоциированы с повышенным риском развития неопластического синдрома из-за повреждения ДНК и генетической дестабилизации. Кроме того, АФК могут модулировать экспрессию онкогенов и генов-супрессоров опухолевых клеток [35].

Было показано, что повышенные провоспалительные цитокины, включая высокочувствительный С-реактивный белок и IL-6 и IL-1, являются фактором риска развития и прогрессирования процессов атерогенеза.

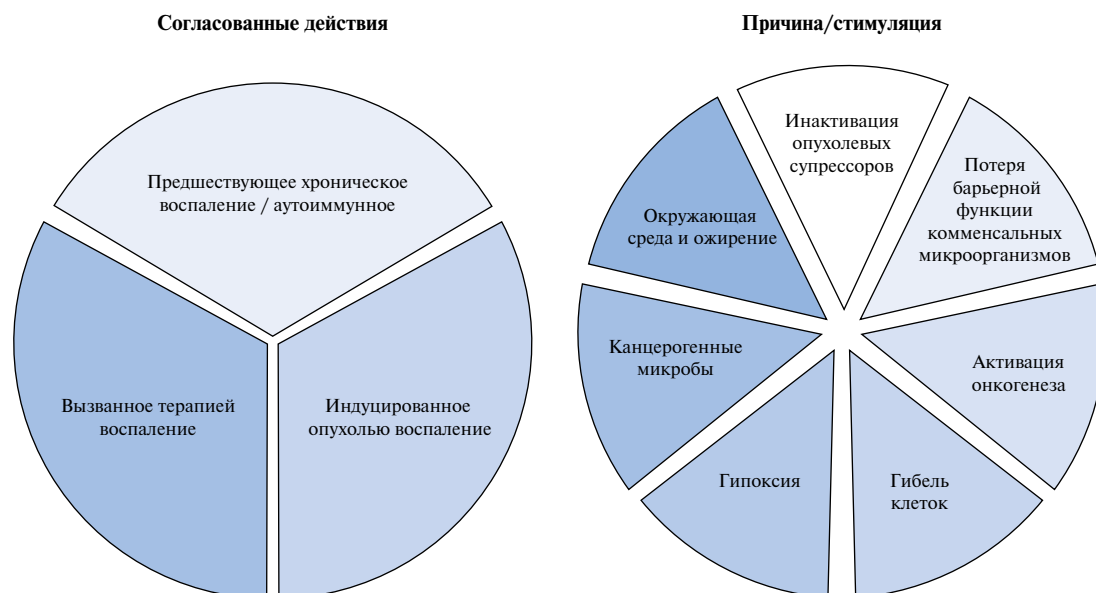


Рисунок 1. Типы воспаления при онкологических заболеваниях: сроки и индукторы (адаптировано из [34])

неза [36]. Также было выявлено, что провоспалительный цитокин IL-1 опосредует опухолевый ангиогенез, метастазирование и иммунную резистентность. IL-1 инициирует окислительный стресс и может продуцироваться как иммунными (миелоидные клетки, макрофаги), так и неиммунными клетками в ответ на молекулярные паттерны. Кроме того, IL-1 может индуцировать высвобождение провоспалительных и канцерогенных цитокинов и факторов, включая IL-6, АФК и VEGF. IL-6 и IL-1 вызывают активацию ядерных рецепторов сигнального белка и активатора транскрипции из семейства белков STAT (STAT), которая может индуцировать пролиферацию и миграцию опухолевых клеток за счет повышенной экспрессии матриксных металлопротеиназ [37]. Кроме того, процесс эпителиально-мезенхимального перехода, который определяет инвазивность опухолевых клеток, метастатического потенциала и отслоения клеток, увеличивается посредством передачи сигналов IL-1, IL-6 и STAT при хроническом системном воспалении [38]. Подтверждающие доказательства того, что системное воспаление находится на перекрестке двух процессов, были получены в недавно опубликованном исследовании CANTOS. Антагонист IL-1 канакинумаб исследовался у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, с целью снижения процессов системного иммунного воспаления и профилактики развития ССО в будущем. Терапия канакинумабом привела к снижению частоты ССО на 25% по сравнению с контрольной группой (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,66–0,85) [39]. В субанализе исследования CANTOS у пациентов, получавших канакинумаб, была более низкая частота развития неопластического синдрома по сравнению с контрольной группой.

В рандомизированном исследовании у пациентов с множественной миеломой добавление селективного антагониста IL-1 (анакинры) к дексаметазону ассоциировалось с улучшением выживаемости у данной группы [40]. Также в экспериментальном исследовании блокада IL-6 (силтуксимабом) ингибировала прогрессирование холангиокарциномы у пациентов [41]. Кроме того, в ретроспективном исследовании была выявлена более низкая частота онкологических заболеваний у пациентов с гиперурикемией, получавших колхицин, по сравнению

с контрольной группой [42]. Таким образом, можно постулировать, что в патогенетическом аспекте онкологических болезней и ССЗ центральную роль играют процессы хронического системного воспаления.

Известно, что кардиомиоциты являются потребителями большого количества аденозинтрифосфата (АТФ), которое в первую очередь зависит от митохондриального окислительного фосфорилирования, которое также играет существенную роль в развитии канцерогенеза. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что компоненты митохондриальных цитопротекторов оказывают благотворное влияние на окислительный стресс в кардиомиоцитах, а также снижают риск канцерогенеза [43]. Кроме того, при ССЗ происходят усиление гликолиза и нарушение окисления глюкозы, в результате чего образуется избыточное количество лактата. Одной из характеристик онкологического процесса является измененный митохондриальный окислительный метаболизм, приводящий к усилению гликолиза, что связано с быстрым митогенезом опухолевых клеток [44]. Хотя эти наблюдения интригуют, нет убедительных доказательств причинно-следственной связи, что воздействие на этот альтернативный путь может снизить риск развития онкологических болезней и ССЗ. Таким образом, общие внутриклеточные сигнальные каскады приводят к хроническому воспалению, окислительному стрессу и активации клеточных процессов, лежащих в основе обоих заболеваний.

Один из возможных патогенетических механизмов представляет теория «клонального гемопоэза». Клональный гемопоэз — появление в костном мозге клеток, несущих соматические мутации, способных к клональной экспансии [45]. Гемопоэз является ключевым связующим звеном между атерогенезом и экзогенными факторами. Стресс, нарушение сна, травмы, инфекции стимулируют гемопоэз в костном мозге, в особенности лейкоцитов, которые в силу своей специфики будут активно «заселять» атеросклеротические бляшки, способствуя тем самым прогрессированию воспалительных процессов [46]. Показана прямая корреляция между возрастом человека и количеством мутантных клонов, доля которых может быть выше 10%. Кроме того, известно, что к 70 годам

их доля составляет не менее 2%. Данное патофизиологическое состояние известно как клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом и является независимым фактором риска развития ССЗ [47]. В 2017 г. F. Jaiswal и соавт. подтвердили, что наличие клонального гемопоэза с неопределенным потенциалом в клетках периферической крови может привести к удвоению риска развития ИБС [48]. В метаанализе N. Senguttuvan (2021) выявлено, что степень кальцификации коронарных артерий и частота коронарных событий строго коррелировали со степенью клонального гемопоэза с неопределенным потенциалом [49]. Кроме того, в 2021 г. D. Pascual-Figal и соавт. отметили, что клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом был распространен у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка и ассоциирован с прогрессированием сердечной недостаточности независимо от этиологии [50]. Необходимы дальнейшие исследования для понимания молекулярных механизмов клонального гемопоэза, что может являться таргетной мишенью для лекарственных препаратов.

Стоит акцентировать внимание на том, что возможная роль воспалительных цитокинов в качестве диагностического маркера вызывает глубокий интерес в кардиоонкологии. Несмотря на прогресс в понимании роли этих цитокинов в опухолевом цикле, установление взаимосвязи между экспрессией цитокинов и прогрессированием заболевания, а также вопрос о чувствительности и специфичности данного маркера остаются серьезной проблемой. Более углубленное понимание путей воспалительной активации организма может привести к разработке таргетных препаратов.

Заключение

Общие факторы риска, патогенетические аспекты ССЗ и онкологических заболеваний способствуют высокой инвалидизации и смертности. Расширение знаний о патофизиологических механизмах поможет прояснить общие молекулярные аспекты канцерогенеза и ССЗ. Однако большинство существующих данных и руководящих принципов ограничены отсутствием крупных клинических испытаний в поддержку этих рекомендаций. Появление и эволюция персонализированной медицины, искусственного интеллекта и машинного обучения в кар-

диоонкологии дают возможность для индивидуального подхода к ССО противоопухолевой терапии.

На данном этапе кардиоонкология все чаще становится частью повседневной клинической практики. Наряду с онкологами и кардиологами эта проблема требует сотрудничества врачей нескольких медицинских специальностей, а междисциплинарный подход способствует улучшению результатов у онкологических больных в современную эпоху. Основными задачами кардиоонкологии являются профилактика, раннее распознавание и лечение кардиотоксичности, но есть еще ряд вопросов, на которые необходимо ответить, чтобы улучшить прогноз и качество жизни пациентов. Ожидается, что будущие исследования выявят точные молекулярные и генетические механизмы, участвующие в развитии онкологических болезней и ССЗ, что способствует разработке новых мишеней для таргетной противоопухолевой терапии.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Ю.И. Бузиашвили — утверждение рукописи для публикации; И.С. Стилиди — утверждение рукописи для публикации; С.Т. Мацкеплишвили — проверка критически важного содержания, обзор публикаций по теме статьи; Э.У. Асымбекова — проверка критически важного содержания, сбор клинического материала для статьи, написание текста рукописи; Э.Ф. Тугеева — проверка критически важного содержания, обзор публикаций по теме статьи; Е.В. Артамонова — написание текста: обзор и редактирование; Ф.Р. Акилджонов — проверка критически важного содержания, сбор клинического материала для статьи, написание текста рукописи, разработка дизайна исследования; А.А. Рахманжанов — обзор публикаций по теме статьи; Е.З. Голухова — проверка критически важного содержания. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sturgeon K, Deng L, Bluethmann S. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3889–3897. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz766>
2. Ngo D, Williams T, Horder S. Factors Associated with Adverse Cardiovascular Events in Cancer Patients Treated with Bevacizumab. *J Clin Med*. 2020;9(8):2664. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9082664>
3. Al-Kindi S, Oliveira G. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients with Different Types of Cancer: The Unmet Need for Onco-Cardiology. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(1):81–83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.09.009>
4. Han X, Zhou Y, Liu W. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *NPJ Precis Oncol*. 2017;1(1):31. doi: <https://doi.org/10.1038/s41698-017-0034-x>
5. Sung H, Ferlay J, Siegel R. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
6. Thun M, DeLancey J, Center M, et al. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis*. 2010;31(1):100–110. doi: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp263>
7. Nguyen P, Saito E, Katanoda K. Long-Term Projections of Cancer Incidence and Mortality in Japan and Decomposition Analysis of Changes in Cancer Burden, 2020–2054: An Empirical Validation Approach. *Cancers (Basel)*. 2022;14(24):6076. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14246076>
8. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — № 9. — 4703. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703> [Vasyuk Yu, Gendlin G, Emelina EI. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>

9. Lyon A, López-Fernández T, Couch L. 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;43(41):4229–4361. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
10. Khanna A, Pequeno P, Gupta S. Increased Risk of All Cardiovascular Disease Subtypes Among Childhood Cancer Survivors: Population-Based Matched Cohort Study. *Circulation*. 2019;140(12):1041–1043. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041403>
11. Clèries R, Ameijide A, Buxó M. Ten-Year Probabilities of Death Due to Cancer and Cardiovascular Disease among Breast Cancer Patients Diagnosed in North-Eastern Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20(1):405. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph20010405>
12. Zamorano J, Gottfridsson C, Asteggiano R. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2290–2309. doi: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1985>
13. Quoc Lam B, Shrivastava S, Shrivastava A, et al. The Impact of obesity and diabetes mellitus on pancreatic cancer: Molecular mechanisms and clinical perspectives. *J Cell Mol Med*. 2020;24(14):7706–7716. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15413>
14. Krupa-Kotara K, Dakowska D. Impact of obesity on risk of cancer. *Cent Eur J Public Health*. 2021;29(1):38–44. doi: <https://doi.org/10.21101/cejph.a5913>
15. Du X, Hidayat K, Shi B. Abdominal obesity and gastroesophageal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Biosci Rep*. 2017;37(3):BSR20160474. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20160474>
16. Shang L, Hattori M, Fleming G. Impact of post-diagnosis weight change on survival outcomes in Black and White breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):18. doi: <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01397-9>
17. Tangvarasittichai S, Pongthaisong S, Tangvarasittichai O. Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-6, C-Reactive Protein Levels and Insulin Resistance Associated with Type 2 Diabetes in Abdominal Obesity Women. *Indian J Clin Biochem*. 2016;31(1):68–74. doi: <https://doi.org/10.1007/s12291-015-0514-0>
18. Poetsch M, Strano A, Guan K. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:354. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00354>
19. Ellulu M, Patimah I, Khaza'a'i H, et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851–863. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>
20. Xu J, Lin H, Wu G, et al. IL-6/STAT3 Is a Promising Therapeutic Target for Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:760971. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.760971>
21. Eketunde A. Diabetes as a Risk Factor for Breast Cancer. *Cureus*. 2020;12(5):e8010. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.8010>
22. Xu C, Zhu H, Zhu Y. Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice. *World J Diabetes*. 2014;5(3):372–380. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i3.372>
23. Hormati A, Hajrezaei Z, Jazi K, et al. Gastrointestinal and Pancreatohepatic Cancers: A Comprehensive Review on Epidemiology and Risk Factors Worldwide. *Middle East J Dig Dis*. 2022;14(1):5–23. doi: <https://doi.org/10.34172/mejdd.2022.251>
24. Gu L, Ma G, Li C, et al. New insights into the prognosis of intraocular malignancy: Interventions for association mechanisms between cancer and diabetes. *Front Oncol*. 2022;12:958170. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.958170>
25. Travis R, Appleby P., Martin R. A Meta-analysis of Individual Participant Data Reveals an Association between Circulating Levels of IGF-I and Prostate Cancer Risk. *Cancer Res*. 2016;76(8):2288–2300. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1551>
26. Nounu A, Kar S, Relton C, Richmond R. Sex steroid hormones and risk of breast cancer: a two-sample Mendelian randomization study. *Breast Cancer Res*. 2022;24(1):66. doi: <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01553-9>
27. Ba Z, Xiao Y, He M. Risk Factors for the Comorbidity of Hypertension and Renal Cell Carcinoma in the Cardio-Oncologic Era and Treatment for Tumor-Induced Hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:810262. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.810262>
28. El Hadri K, Smith R, Duplus E, El Amri C. Inflammation, Oxidative Stress, Senescence in Atherosclerosis: Thioredoxine-1 as an Emerging Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):77. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23010077>
29. Angel-Korman A, Rapoport V, Leiba A. The Relationship between Hypertension and Cancer. *Isr Med Assoc J*. 2022;24(3):165–169.
30. Grossman E, Messerli F, Boyko V, Goldbourt U. Is there an association between hypertension and cancer mortality? *Am J Med*. 2002;112(6):479–486. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01049-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01049-5)
31. Skorupan N, Palestino Dominguez M, Ricci S, Alewine C. Clinical Strategies Targeting the Tumor Microenvironment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(17):4209. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14174209>
32. Cedó L, Reddy S, Mato E, et al. HDL and LDL: Potential New Players in Breast Cancer Development. *J Clin Med*. 2019;8(6):853. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8060853>
33. Larsson S, Carter P, Kar S. Smoking, alcohol consumption, and cancer: A mendelian randomisation study in UK Biobank and international genetic consortia participants. *PLoS Med*. 2020;17(7):e1003178. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003178>
34. Greten F, Grivennikov S. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity*. 2019;51(1):27–41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.025>
35. Perillo B, Di Donato M, Pezone A. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. *Exp Mol Med*. 2020;52(2):192–203. doi: <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0384-2>
36. Ridker P. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145–156. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>
37. Johnson D, O'Keefe R, Grandis J. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signaling axis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(4):234–248. doi: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.8>
38. Ya G, Ren W, Qin R, et al. Role of myeloid-derived suppressor cells in the formation of pre-metastatic niche. *Front Oncol*. 2022;12:975261. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.975261>
39. Crossman D, Rothman A. Interleukin-1 beta inhibition with canakinumab and reducing lung cancer-subset analysis of the canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcome study trial (CANTOS). *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 26):S3084–S3087. doi: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.07.50>
40. Lust J, Lacy M, Zeldenrust S. Induction of a chronic disease state in patients with smoldering or indolent multiple myeloma by targeting interleukin 1 β -induced interleukin 6 production and the myeloma proliferative component. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(2):114–122. doi: <https://doi.org/10.4065/84.2.114>
41. Nguyen M, Bui K, Scholta T. Targeting interleukin 6 signaling by monoclonal antibody siltuximab on cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(5):1334–1345. doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.15307>
42. Kuo M, Chang S, Hsieh M. Colchicine Significantly Reduces Incident Cancer in Gout Male Patients: A 12-Year Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50):e1570. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001570>
43. Carreira R, Lee P, Gottlieb R. Mitochondrial therapeutics for cardioprotection. *Curr Pharm Des*. 2011;17(20):2017–2035. doi: <https://doi.org/10.2174/138161211796904777>
44. Roth K, Mambetsariev I, Kulkarni P, Salgia R. The Mitochondrion as an Emerging Therapeutic

- tic Target in Cancer. *Trends Mol Med.* 2020;26(1):119–134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.06.009>
45. Bowman R, Busque L, Levine R. Clonal Hematopoiesis and Evolution to Hematopoietic Malignancies. *Cell Stem Cell.* 2018;22(2):157–170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.01.011>
46. Poller W, Nahrendorf M, Swirski F. Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2020;126(8):1061–1085. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315895>
47. Libby P, Sidlow R, Lin A. Clonal Hematopoiesis: Crossroads of Aging, Cardiovascular Disease, and Cancer: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(4):567–577. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.007>
48. Jaiswal S, Natarajan P, Silver A. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(2):111–121. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoal701719>
49. Senguttuvan N, Subramanian V, Venkatesan V, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) and cardiovascular diseases-an updated systematic review. *J Genet Eng Biotechnol.* 2021;19(1):105. doi: <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00205-3>
50. Pascual-Figal D, Bayes-Genis A, Diez-Diez M. Clonal Hematopoiesis and Risk of Progression of Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(14):1747–1759. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.028>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Акилдзенов Фирдавсджон Рустамдженович [*Firdavsdzhon R. Akildzhonov, MD*]; адрес: 121552, Москва, Рублевское ш., д. 135 [address: 135, Rublevskoe highway, 121609, Moscow, Russia]; e-mail: firdavs96_tths@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1675-4216>

Бузиашивили Юрий Иосифович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Jurij I. Buziashvili, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS*]; e-mail: buziashvili@yandex.ru, SPIN-код: 2856-3356, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7016-7541>

Стилиди Иван Сократович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS*]; e-mail: director@ronc.ru, SPIN-код: 9622-7106, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>

Мацкеплишвили Симон Теймуразович, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [*Simon T. Mackeplishvili, MD, PhD, Professor, associate member RAS*]; e-mail: simonmats@yahoo.com, SPIN-код: 2827-1317, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5670-167X>

Асымбекова Эльмира Уметовна, д.м.н. [*El'mira U. Asymbekova, MD, PhD*]; SPIN-код: 8108-397, e-mail: elmasym@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2069>

Тугеева Эльвина Фаатовна, д.м.н. [*Elvina F. Tugeeva, MD, PhD*]; e-mail: Elvina.tugeeva@yandex.ru, SPIN-код: 3662-8775, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1751-4924>

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н. [*Elena V. Artamonova, MD, PhD*]; SPIN-код: 2483-6309, e-mail: artamonovae@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

Рахманжанов Алиер Алишерович [*Alier A. Rakhmanzhanov, MD*]; e-mail: alier.raxmanzhanov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7800-9078>

Голухова Елена Зеликовна, д.м.н., профессор, академик РАН [*Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS*]; e-mail: egoluhova@bakulev.ru, SPIN-код: 9334-5672, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6252-0322>